

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Das Verhalten des Kohlenstoffdioxid-Partialdruckes
während des 6-Minuten-Gehtests und in der Nacht
bei Patienten mit COPD IV**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Maren Plagmann

aus Kiel

Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am 28.4.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer
Referent: Prof. Dr. C. Vogelmeier
1. Korreferent: Prof. Dr. R. Voswinkel

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	1
1.2 Respiratorische Insuffizienz.....	9
1.3 Hyperkapnie	10
1.4 Die Atempumpe.....	10
1.4.1 Pathophysiologie der Atempumpe	11
1.4.2 Last und Kapazität der Atempumpe bei COPD	12
1.4.3 Atemmuskelkraftmessung.....	12
1.5 Pathophysiologie der respiratorischen Insuffizienz bei COPD	13
1.6 Blue Bloater und Pink Puffer.....	15
1.7 Schlaf	16
2 Fragestellung	18
3 Patienten und Methoden	20
3.1 Studiendesign.....	20
3.2 Ethikantrag	20
3.3 Patienten	20
3.3.1 Patientenkollektiv	20
3.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien, Abbruchkriterien	20
3.3.3 Einverständniserklärung.....	21
3.4 Studienablauf	22
3.4.1 Überblick.....	22
3.4.2 6-Minuten-Gehtest	23
3.4.2.1 Vor Beginn des 6-Minuten-Gehtests	23
3.4.2.2 Durchführung des 6-Minuten-Gehtests	24
3.4.2.3 Nach Beendigung des 6-Minuten-Gehtests.....	24
3.4.3 Nachtmessung.....	24
3.4.4 Ruhemessung.....	25
3.5 Methoden	25
3.5.1 SenTec Digital Monitoring System (SDMS).....	25
3.5.1.1 Benutzung und Funktionsweise des SenTec Digital Monitoring System.....	25
3.5.1.2 Auswertung der SenTec-Messungen	26

3.5.1.3	Definition bestimmter Parameter.....	26
3.5.2	SenseWear™-Armband.....	27
3.5.3	Bio-Impedanz-Analyse (BIA).....	28
3.5.4	Lungenfunktion	29
3.5.5	BGA.....	29
3.5.6	BORG-Skala.....	29
3.6	Statistische Auswertung	30
3.6.1	Hauptzielparameter.....	31
3.6.2	Nebenzielparameter.....	31
4	Ergebnisse	32
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	32
4.2	Beschreibung des tcpCO ₂ -Verlaufs im 6-Minuten-Gehtest.....	32
4.3	Äquivalente Parameter der transkutanen pCO ₂ -Bestimmung und der kapillären pCO ₂ -Bestimmung.....	33
4.4	Vergleich des tcpCO ₂ -Verhaltens zwischen Gehtest 1 und 2.....	34
4.5	Maximaler tcpCO ₂ -Anstieg im Gehtest: Zusammenhang mit FEV ₁ % und RV%	34
4.6	Zusammenhang pCO ₂ -Verhalten im Gehtest mit Nebenzielparametern	34
4.6.1	Transkutan gemessenes pCO ₂ -Verhalten (tcpCO ₂)	34
4.6.1.1	tcpCO ₂ -Entwicklung im Gehtest	34
4.6.1.2	Maximaler tcpCO ₂ -Anstieg und tcpCO ₂ -Abfall im Gehtest.....	36
4.6.1.3	Zeit bis tcpCO ₂ -Baseline plus ≥ 5 mmHg	39
4.6.2	Kapillär gemessenes pCO ₂ -Verhalten.....	40
4.6.3	Kapillärer O ₂ -Partialdruck (paO ₂)	43
4.7	tcpCO ₂ -Verhalten in der Nacht	44
5	Diskussion.....	48
5.1	Diskussion der Methoden	48
5.1.1	Studiendesign	48
5.1.2	Patienten	48
5.1.3	Studienablauf.....	48
5.1.4	6-Minuten-Gehtest.....	49
5.1.4.1	Bedeutung des 6-Minuten-Gehtests.....	49
5.1.4.2	Durchführung des 6-Minuten-Gehtests	49
5.1.5	Transkutane CO ₂ -Partialdruckmessung	50

5.1.5.1	Transkutane Blutgasbestimmung während des 6-Minuten-Gehtests	51
5.1.5.2	Nachtmessung	52
5.1.5.3	Ruhemessung	53
5.1.6	SenseWear™-Armband	53
5.1.7	Bio-Impedanz-Analyse	54
5.1.8	Lungenfunktion	55
5.1.9	Blutgasanalyse (BGA)	55
5.1.10	BORG-Skala	56
5.1.11	Limitierung der Arbeit	56
5.1.12	Stärken der Arbeit	57
5.2	Diskussion der Ergebnisse	58
5.2.1	Beschreibung des tcpCO ₂ -Verlaufs im 6-Minuten-Gehtest	58
5.2.2	Äquivalente Parameter der transkutanen pCO ₂ -Bestimmung und der kapillären pCO ₂ -Bestimmung	60
5.2.3	Vergleich des tcpCO ₂ -Verhaltens zwischen Gehtest 1 und 2	61
5.2.4	Maximaler tcpCO ₂ -Anstieg im Gehtest: Zusammenhang mit FEV ₁ % und RV%	61
5.2.5	Zusammenhang zwischen pCO ₂ -Verhalten im Gehtest und Nebenzielparametern	62
5.2.5.1	Transkutan gemessenes pCO ₂ -Verhalten (tcpCO ₂) im Gehtest	62
5.2.5.1.1	tcpCO ₂ -Entwicklung im Gehtest	62
5.2.5.1.2	Maximaler tcpCO ₂ -Anstieg und tcpCO ₂ -Abfall im Gehtest	65
5.2.5.1.3	Zeit bis tcpCO ₂ -Baseline plus ≥ 5 mmHg	68
5.2.5.2	Kapillär gemessenes pCO ₂ -Verhalten im Gehtest	69
5.2.5.3	O ₂ -Partialdruck (paO ₂) im Gehtest	71
5.2.6	tcpCO ₂ -Verhalten in der Nacht	73
5.2.7	Zusammenfassende Diskussion	77
6	Ausblick	81
7	Zusammenfassung	82
8	Englische Zusammenfassung	85
9	Abbildungsverzeichnis	87
10	Tabellenverzeichnis	88
11	Literaturverzeichnis	90
12	Anhang	98

13	Akademische Lehrer.....	109
14	Danksagung	110

Abkürzungsverzeichnis

%	in Prozent vom Sollwert
6MGT	6-Minuten-Gehtest
BIA	Bio-Impedanz-Analyse
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BOLD	Burden of Lung Disease
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
FEV ₁ %	Forcierte Expiratorische Volumen, Einsekundenkapazität (in Prozent vom Sollwert)
FFMI	Fettfreie-Masse-Index
FMI	Fettmasse-Index
FRC	Funktionelle Residualkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GT	Gehtest
ITGV%	Intrathorakales Gasvolumen (in Prozent vom Soll)
LTOT	Long Term Oxygen Therapy / Langzeitsauerstofftherapie
max.	maximal
MEF ₂₅ %	Maximaler Expiratorischer Fluss wenn 75% Vitalkapazität ausgeatmet
MET	Metabolic Equivalent of Task
NIV	Non Invasive Ventilation
O ₂	Sauerstoff
p	Signifikanzniveau
P _{0,1}	Inspiratorischer Mundverschlussdruck nach 0,1 Sekunden
P _{0,1} /PI _{max}	Respiratorische Kapazität
paO ₂ , paCO ₂	Sauerstoff-, Kohlenstoffdioxid-Partialdrücke im Rahmen der BGA
PAL	Physical Activity Level (körperliches Aktivitätslevel)

PEF	Peak Expiratory Flow
PF	Pulsfrequenz
PImax	Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
r*	Korrelationskoeffizient nach Spearman
RV%	Residualvolumen (in % vom Soll)
SenTec-Gerät	SenTec Digital Monitoring System: SenTec Digital Monitor und V-Sign™ Sensor
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
tcpCO ₂	transkutane CO ₂ -Partialdruck

1 Einleitung

1.1 Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Die COPD (Chronic Pulmonary Lung Disease) ist eine führende Ursache für Morbidität, Mortalität sowie hohe Gesundheitsausgaben weltweit (Mannino & Buist, 2007) und stellt daher weltweit eine bedeutsame Herausforderung für das Gesundheitswesen dar.

Epidemiologie

COPD ist die häufigste Erkrankung der Atmungsorgane sowie die häufigste Ursache der respiratorischen Insuffizienz (Herold, 2014). In der Todesursachenstatistik der Weltgesundheitsorganisation (WHO) belegte die COPD im Jahr 2012 den 3. Platz – es starben 3,1 Millionen Menschen weltweit an der COPD (WHO, 2012). In der BOLD-Studie (burden of lung disease) wurde bei den Über-40-Jährigen die weltweite Prävalenz der COPD mit einem Stadium \geq II auf insgesamt 10,1% geschätzt (bei Männern 11,8%; bei Frauen 8,5%) (Buist et al., 2007). Die Prävalenz nimmt abhängig vom Lebensalter und Zigarettenrauchen zu.

In Deutschland liegt die Prävalenz in der Bevölkerung über 40 Jahre bei ca. 13%, wobei mit einer hohen Dunkelziffer zu rechnen ist (Geldmacher et al., 2008). Aktuell beträgt das Verhältnis Männer : Frauen ca. 3 : 1. Der Frauenanteil wächst aber aufgrund dessen zunehmenden Rauchverhaltens. Trotz des insgesamt rückläufigen Nikotinkonsums der Gesellschaft wird die Prävalenz der COPD aufgrund der Latenz und der alternden Bevölkerung noch mindestens die nächsten 20 Jahre ansteigen (Lopez, Shibuya, et al., 2006).

Sozioökonomisch ist die COPD eine große Herausforderung für das Gesundheitswesen. In Deutschland wurden die jährlichen Gesundheitskosten hervorgerufen durch COPD auf 5.471 Milliarden € geschätzt (Ruff et al., 2000).

Definition

Nach der GOLD-Initiative (GOLD, 2014a) wird die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) definiert als eine vermeidbare und behandelbare Erkrankung, die charakterisiert ist durch eine nicht vollständig reversible und typischerweise progrediente Atemwegsobstruktion. Es liegt eine abnorme chronische Entzündungsreaktion auf schädliche Partikel oder Gase vor (v. a. Zigarettenrauch) (Celli & MacNee, 2004).

Der COPD geht eine chronische Bronchitis voraus, die als Husten und Auswurf in zwei aufeinanderfolgenden Jahren über mindestens drei Monate pro Jahr definiert ist (WHO, 1961). Durch zunehmende Obstruktion der Atemwege entsteht eine chronisch obstruk-

tive Bronchitis, die mit oder ohne obstruktives Emphysem einhergehen kann. Ein Emphysem ist gekennzeichnet durch eine irreversible Erweiterung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen, hervorgerufen durch eine Destruktion des Lungenparenchyms (Alveolarsepten) (Arastéh et al., 2012). Die Emphysems- und Obstruktionskomponente ist bei COPD-Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt.

Risikofaktoren

COPD ist eine multifaktorielle Erkrankung, an deren Entstehung sowohl exogene Umweltfaktoren als auch endogene genetische Faktoren beteiligt sind.

Der nach wie vor wichtigste und häufigste Risikofaktor für COPD ist der Zigarettenrauch. 90% der COPD-Patienten sind aktive oder ehemalige Raucher. Die WHO schätzt, dass durch das Rauchen 73% der COPD-Mortalität in Ländern mit hohem Einkommen und 40% in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen bedingt ist (Lopez, Mathers, et al., 2006). Neben der Dauer und Menge des Rauchverhaltens (pack years) ist die genetische Komponente von großer Relevanz.

Weitere Risikofaktoren sind berufsbedingte Exposition (Rauch, Stäube, Dämpfe), Heizen und Kochen mit offenem Feuer, urbane Luftverschmutzung, rezidivierende Infektionen v. a. im Kindesalter, Asthma sowie sozioökonomische Faktoren (Mannino & Buist, 2007). Überdies ist das Lebensalter ein wichtiger Risikofaktor, da die Einsekundenkapazität (auch Forciertes Expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde genannt, FEV₁) ab dem 30. Lebensjahr stetig abnimmt. Bei Nichtrauchern beträgt die jährliche FEV₁-Reduktion etwa 20-30 ml, bei Rauchern ca. 40-60 ml und bei COPD-Patienten ca. 60-80 ml (Herold, 2014).

Zu den endogenen Faktoren gehören das Antikörpermangelsyndrom, der α_1 -Antitrypsin-Mangel (Ausschluss bei jungen Patienten ohne Raucheranamnese) und die primäre ziliare Dyskinesie.

Ätiopathogenese

Durch eine kontinuierliche inhalative Noxeneinwirkung wird eine chronische Entzündung in den kleinen Atemwegen hervorgerufen. Es kommt zu einer Hypertrophie der Bronchialschleimhaut mit gestörter Schleimsekretion (Hyper- und Dyskrie) sowie zu einer Schädigung des Flimmerepithels, was eine gestörte mukoziliäre Clearance zur Folge hat. Durch rezidivierende Infekte werden eine bronchiale Hyperreagibilität ausgelöst sowie chronische Entzündungsvorgänge begünstigt. Eine Atemwegsobstruktion ist die Folge, die im Verlauf durch die Umbauprozesse fixiert wird. Darüber hinaus kommt

es durch den Verlust von elastischen Fasern des Lungenparenchyms zu einem Kollaps der Atemwege unter forcierter Expiration (Arastéh et al., 2012; McDonough et al., 2011; Renz-Polster & Krautzig, 2008).

Die Destruktion der Alveolarsepten im Rahmen des Emphysems wird überwiegend durch ein Ungleichgewicht von Proteasen (z.B. Elastase) und Proteaseninhibitoren (z.B. alpha1-Antitrypsin) im Lungenparenchym hervorgerufen. Gründe hierfür können ein genetischer Defekt (alpha1-Antitrypsinmangel), eine Inaktivierung von Proteaseninhibitoren durch Noxen (u. a. Tabakrauch) sowie eine gesteigerte Proteinasefreisetzung durch chronische pulmonale Entzündungsprozesse sein. Es kommt zu einer Abnahme der extrazellulären Bindegewebsmatrix sowie zu einer Rarefizierung der Alveolarsepten. Eine chronische Überblähung unterstützt dabei die Zerstörung des Lungenparenchyms. Funktionsfähige Alveolen werden durch größere Bullae ersetzt, in denen kein Austausch stattfinden kann und die zudem Bronchien und weitere Alveolen komprimieren (Abboud & Vimalanathan, 2008; Arastéh et al., 2012).

Symptome

Die Kardinalsymptome der COPD sind Atemnot, chronischer Husten als häufigstes Frühsymptom und Auswurf (Vogelmeier et al., 2007). Hierbei besteht eine stark tages- und wochenabhängige Symptomvariabilität. Die schlechteste Tageszeit ist typischerweise der Morgen (Kessler et al., 2011). Die Dyspnoe tritt zunächst meist unter Belastung auf, wobei sie in späteren Stadien häufig in eine Ruhedyspnoe übergeht. Seltene Symptome sind Giemen und Pfeifen sowie eine Brustenge.

Komorbiditäten

Entgegen der ursprünglichen Meinung, die COPD wäre eine rein pulmonale Erkrankung, geraten in den letzten Jahren zunehmend extrapulmonale Manifestationen und Komorbiditäten in den Fokus. Hierzu gehören:

- respiratorische Erkrankungen (Bronchialkarzinom)
- kardiovaskuläre Erkrankungen (Arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt)
- metabolisch-endokrinologische Erkrankungen (Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, Osteoporose/Osteopenie)
- psychische Erkrankungen (Ängste und Depressionen) sowie
- normozytäre Anämie (Greulich et al., 2009).

Weitere extrapulmonale Manifestationen sind Gewichtsverlust (bedingt durch Skelettmuskelverlust) (Schols et al., 1993) sowie Muskeldysfunktion (Agusti & Soriano, 2008). Der Skelettmuskelverlust ist unter anderem durch eine Dekonditionierung aufgrund verminderter körperlicher Aktivität begründet. Außerdem spielen systemische Faktoren eine Bedeutung, wie Zigarettenrauch, oxidativer Stress, chronische Entzündung, unzureichende Kalorienaufnahme bei erhöhtem Grundumsatz, anabolische Insuffizienz und Medikamente (Gea et al., 2013).

Das Auftreten dieser systemischen Erkrankungen lässt sich nicht allein auf die gemeinsamen Risikofaktoren (wie Zigarettenrauch) zurückführen. Zwei Theorien versuchen ihr Auftreten zu erklären:

- 1) ein „Überlaufen“ der Entzündungsmediatoren einer zunächst lokal begrenzten Entzündung der Lunge in den Kreislauf („Overspill-Theorie“) (Barnes & Celli, 2009)
- 2) eine direkte Wirkung der inhalativen Noxe (v.a. Zigarettenrauch) auf die Organe mit erhöhter Anfälligkeit für entzündliche Erkrankungen.

Die extrapulmonalen Komorbiditäten haben ebenfalls einen großen Einfluss auf die Mortalität der COPD-Patienten (Young et al., 2007).

Komplikationen

In fortgeschrittenen Stadien tritt eine respiratorische Insuffizienz (Hypoxie mit oder ohne Hyperkapnie) auf (siehe 1.2, S.9). Zudem kann in Folge der Parenchymzerstörung und der hypoxischen Vasokonstriktion eine pulmonale Hypertonie mit Cor pulmonale entstehen. Dies schränkt die Patienten weiter in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit ein (Renz-Polster & Krautzig, 2008).

Rezidivierende **akute Exazerbationen** werden oft durch bakterielle und virale Infektionen ausgelöst. Ihre Häufigkeit steigt mit zunehmender Atemwegsobstruktion. Eine Exazerbation stellt eine lebensgefährliche Komplikation der COPD dar, die das Fortschreiten der Erkrankung begünstigt und mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Calle Rubio et al., 2010).

Diagnostik

Häufig wird die COPD erst im späten Stadium diagnostiziert, da die Patienten den chronischen Husten und Auswurf als normalen „Raucherhusten“ banalisieren (Matthys & Seeger, 2009). Zudem wird die Belastungsdyspnoe häufig durch Vermeidung von Belastung umgangen.

Nach den Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie erfolgt die Diagnostik der COPD mit folgenden Untersuchungen (Vogelmeier et al., 2007):

Es sollte eine gründliche Anamnese (v.a. mit genauer Symptomatik und Risikofaktoren) und ausführliche körperliche Untersuchung erfolgen.

Zur Objektivierung der Atemwegsobstruktion und Überblähung ist eine Lungenfunktionsuntersuchung mit Spirometrie oder Bodyplethysmographie erforderlich. Wichtige Obstruktionsparameter sind die Einsekundenkapazität (FEV_1), die inspiratorische Vitalkapazität (VC) sowie das Verhältnis FEV_1/VC (Tiffeneau-Index). Die Messung dieser Parameter erfolgt mit dem Bronchospasmodolysetest. Eine nicht oder nur teilweise reversible Obstruktion ist typisch für COPD. Die Obstruktionsparameter bilden die Grundlage der Stadieneinteilung nach GOLD (siehe S. 6).

Zur Beurteilung der Überblähung wird in der Spirometrie die Funktionelle Residualkapazität (FRC) bestimmt bzw. in der Bodyplethysmographie das Residualvolumen (RV) und das dem FRC weitgehend äquivalente Intrathorakale Gasvolumen (ITGV= Expiratorisches Reservevolumen + RV). Die CO-Diffusionskapazität (DLCO) eignet sich gut zur Beurteilung des pathologisch-anatomischen Schweregrads des Emphysems sowie zur Abschätzung dessen funktioneller Auswirkung (Hughes & Pride, 2001). Darüber hinaus empfehlen Casanova et al. (2005) die Messung der inspiratorischen Kapazität (IC) und deren Verhältnis zur Totalkapazität (IC/TLC), die gut mit der Mortalität korreliert. Außerdem können der Atemwegswiderstand (R_{aw}) im Bodyplethysmographen und der Mundverschlussdruck (siehe 1.4.3, S.12f.) bestimmt werden.

Zur genauen Beurteilung der Gasaustauschfunktion der Lunge werden Blutgasanalysen (BGA) durchgeführt. Für die kapilläre BGA, die weitgehend den Werten der arteriellen BGA entspricht, wird aus dem hyperämisierten Ohrläppchen Blut entnommen. Bei Schockpatienten mit Kreislaufzentralisierung muss allerdings eine arterielle Punktion erfolgen (Vogelmeier et al., 2007). Bei Belastungsdyspnoe empfiehlt sich die Durchführung einer Pulsoxymetrie oder von BGAs unter Belastung (z.B. 6-Minuten-Gehtest, Fahrradergometer).

Bei Diagnosestellung sollte ein Thorax-Röntgen erfolgen, um Erkrankungen wie Bronchialkarzinom, ausgeprägtes Emphysem oder Bullae (vergrößerte Luftblasen im Lungenparenchym) auszuschließen. Bei röntgenologischen Auffälligkeiten sollte zusätzlich ein High-Resolution-Computertomogramm (HR-CT) des Thorax durchgeführt werden.

Stadieneinteilung

Bis Ende 2011 erfolgte die Stadieneinteilung nach GOLD nach der Obstruktionsausprägung in vier Stadien. Voraussetzung war ein FEV₁/FVC kleiner als 70%. Aktuell wird diese Einteilung noch zur Schweregradeinteilung der Atemflussbehinderung genutzt (GOLD, 2014a).

Stadium		FEV ₁ /FVC*	FEV ₁ *	Symptome
COPD I	leicht	< 70%	≥ 80 %	Mit / ohne Husten, Auswurf
COPD II	mittel	< 70%	50 – 79 %	Mit / ohne Husten, Auswurf
COPD III	schwer	< 70%	30 – 49 %	Mit / ohne Husten, Auswurf
COPD IV	sehr schwer	< 70%	< 30% oder < 50% mit chronischer respiratorischen Insuffizienz**	

Tabelle 1: veraltete COPD-Stadieneinteilung nach GOLD (2003)

* Parameter nach der Bronchospasmodolyse (in Prozent vom Soll), **definiert als paO₂ < 60mmHg und / oder paCO₂ > 45 mmHg

Nachdem in den letzten Jahren die extrapulmonalen Manifestationen der COPD immer mehr in den Fokus gerieten, führte die GOLD-Initiative Ende 2011 eine neue multidimensionale Stadieneinteilung ein. Diese umfasst das Ausmaß der Obstruktion (FEV₁), die Exazerbationshäufigkeit sowie die Symptomatik im Sinne der körperlichen Belastbarkeit und Dyspnoe, die durch Fragebögen (COPD Assessment Test (CAT) oder modifizierter British Medical Council Score (mMRC)) erfasst wird.

Patienten- gruppe	Charakteristik	Spirometrie- Klasse	Exazerbation / Jahr	CAT	mMRC
A	niedriges Risiko wenig symptomatisch	GOLD 1-2	≤1	<10	0-1
B	niedriges Risiko stärker symptomatisch	GOLD 1-2	≤1	≥10	≥2
C	hohes Risiko wenig symptomatisch	GOLD 3-4	≥2	<10	0-1
D	hohes Risiko stärker symptomatisch	GOLD 3-4	≥2	≥10	≥2

Tabelle 2: neue COPD-Stadieneinteilung nach GOLD (GOLD, 2014a)

Eine weitere multidimensionale Stadieneinteilung stellt der BODE-Index von Celli et al. (2004) dar, der vier unabhängige Mortalitätsprädiktoren kombiniert: B – BodyMass-Index (BMI), O – Obstruktionsausmaß, bestimmt durch den FEV₁, D – Dyspnoe gemessen mittels mMRC-Score, E – exercise capacity (körperliche Belastbarkeit) ermittelt durch den 6-Minuten-Gehtest. Hieraus ergeben sich Punktwerte von 0 – 10. Eine hohe Punktzahl geht mit einer erhöhten Mortalität einher. De Torres et al. (2006) zeigten, dass der BODE-Index eine bessere Überlebensprognose ermöglicht als die neue GOLD-Klassifikation.

Therapie

COPD ist eine progrediente, nicht heilbare Erkrankung. Trotzdem ist die korrekte und rechtzeitige Therapie von großer Bedeutung, da hiermit der Krankheitsverlauf verlangsamt sowie die Lebensqualität der Patienten verbessert werden kann (Qaseem et al., 2011). Ziele des multimodalen Therapiekonzepts sind eine Reduktion von Risikofaktoren, Beschwerdebesserung mit Verbesserung der Belastungstoleranz, Prävention von Exazerbationen sowie Therapie der Komorbiditäten (GOLD, 2014a). Nach der Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga 2007 besteht die Therapie aus Prävention, medikamentöser, nicht medikamentöser sowie apparativer bzw. operativer Behandlung.

Im Rahmen der **Prävention** werden Maßnahmen zur Raucherentwöhnung durchgeführt. Dabei stellt Nikotinkarenz die einzige Möglichkeit dar, ein Fortschreiten der Erkrankung abzuwenden, da sie eine weitere FEV₁-Verschlechterung verhindern kann (Young et al., 2007). Zudem reduziert die Nikotinkarenz die Exazerbationshäufigkeit in fortgeschrittener COPD (Hurst et al., 2005) sowie die Mortalität (Anthonisen et al., 2005). Darüber hinaus werden Schutzimpfungen gegen Pneumokokken und Grippeviren durchgeführt.

Mit zunehmendem Stadium der Erkrankung leiden die Patienten unter Belastungsdyspnoe. Diese führt über ein körperliches Schonungsverhalten zur Immobilität sowie Dekonditionierung von Herz, Kreislauf und Muskulatur, was wiederum die Belastungsdyspnoe und das körperliche Schonungsverhalten weiter fördert. Diesen Teufelskreis versuchen die **nicht medikamentösen Behandlungsoptionen** zu durchbrechen. Hierzu zählen körperliches Training, Patientenschulung, (Atem-)Physiotherapie und Ernährungsberatung (Vogelmeier et al., 2007). Diese Therapieansätze spielen auch in der pneumologischen Rehabilitation eine sehr wichtige Rolle (siehe Pneumologische Rehabilitation, S.8f.).

Patienten- gruppe	Erforderlich	Empfohlen	abhängig von lokalen Leitlinien
A	Rauchentwöhnung*	körperliche Aktivität	Impfung gegen: - Grippeviren - Pneumokokken
B, C, D	Rauchentwöhnung* Pulmonale Rehabilitation	körperliche Aktivität	Impfung gegen: - Grippeviren - Pneumokokken

Tabelle 3: Übersicht über Indikationen für nicht-medikamentöse und präventive Therapieoptionen (GOLD, 2014b)

* kann auch pharmakologische Behandlung beinhalten

Die medikamentöse Therapie erfolgt stadienabhängig mit Anticholinergika, β_2 -Sympathomimetika, Glukokortikoiden, Mukolytika sowie Antibiotika. Eine fortschreitende Beeinträchtigung der Lungenfunktion lässt sich hierdurch allerdings nicht verhin-

dem. Sie ermöglicht eine Beschwerdelinderung, verbesserte Lebensqualität sowie eine verminderte Exazerbationsfrequenz (Vogelmeier et al., 2007). Bronchodilatoren führen über die Reduktion des Atemwegswiderstandes zu einer Abnahme der Lungenüberblähung, was sich durch eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Symptomlinderung bemerkbar macht (Vogelmeier et al., 2007).

Zu den **apparativen Therapieformen** gehören die Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) und die nicht invasive Beatmung (NIV). Die LTOT wird bei chronischer Hypoxie im COPD-Stadium IV empfohlen und verbessert bei Anwendung über 16-24 Stunden pro Tag die Prognose (Pauwels et al., 2001; Siafakas et al., 1995). Zudem kann die Sauerstoffgabe bei Hypoxie unter Belastung die Muskelkraft und Muskelfunktion verbessern (Vogelmeier et al., 2007).

Die **operative Therapie** wird nur in fortgeschrittenen COPD-Stadien und bei ausbleibendem Erfolg anderer Therapieoptionen durchgeführt. Hierzu zählen z.B. Bullektomie, Emphysemchirurgie oder Lungentransplantation.

Pneumologische Rehabilitation

Die pneumologische Rehabilitation ist ein evidenzbasiertes und multidisziplinäres Therapiekonzept, welches im ambulanten oder stationären Rahmen erfolgen kann. Ziel dieses Therapiekonzeptes ist eine Besserung der physischen und psychischen Beeinträchtigung sowie die Besserung der Lebensqualität mit Wiedererlangung der bestmöglichen Leistungsfähigkeit und die Förderung der sozialen Reintegration (Nici et al., 2006; Spruit et al., 2013; Vogelmeier et al., 2007). Hierfür werden neben der Optimierung der medikamentösen Therapie folgende Ansätze in der Rehabilitation verfolgt: Tabakentwöhnung, körperliches Training, Patientenschulung, Atemphysiotherapie, Ergotherapie, Ernährungsberatung, Hilfsmittelversorgung, psychosoziale Unterstützung sowie sozialmedizinische Begutachtung (Vogelmeier et al., 2007). Aufgrund des multidisziplinären Ansatzes der Rehabilitation sind Ärzte, Sporttherapeuten, Atemphysiotherapeuten, Psychologen und Ernährungsberater an der Therapie beteiligt (Bergmann et al., 1997; Donner & Muir, 1997).

Die ambulante oder stationäre pneumologische Rehabilitation wird bei COPD-Patienten ab dem Stadium II empfohlen. Sie ist insbesondere in Erwägung zu ziehen bei unzureichender Besserung nach ambulanter Therapie, vor oder nach ambulanten rehabilitativen Maßnahmen oder als Anschlussrehabilitation nach Hospitalisierung.

Zahlreiche Studien belegen den Nutzen der pneumologischen Rehabilitation (Kenn & Heinzlmann, 2012; Lacasse et al., 1996; Santus et al., 2013). Besonders profitieren COPD-Patienten vom Krafttraining, da es die Dyspnoe, Belastungstoleranz sowie die

Lebensqualität bessern kann. Zudem werden hierdurch die Muskeldysfunktion und der Muskelverlust (extrapulmonale Manifestation) verringert.

Einige der positiven Effekte sind in Tabelle 4 mit jeweiligem Evidenzgrad aufgeführt.

Parameter	Evidenzgrad
Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit	A
Besserung der Dyspnoe	A
Verbesserung der Lebensqualität	A
Reduktion der Anzahl und Dauer von Krankenhausaufenthalten	A
Abnahme von COPD-assoziiertes Angst und Depression	A
Kraft- u. Ausdauertraining der oberen Extremitäten verbessert Funktion d. Arme	B
positive Effekte eines Trainingsprogramms überdauern die Trainingsperiode	B
Lebensverlängerung	B
Atemmuskeltraining ist effektiv, insbesondere in Kombination mit einem allgemeinen körperlichen Training	C
psychosoziale Intervention ist hilfreich	C

Tabelle 4: Evidenzgrade einzelner Komponenten der multimodalen pneumologischen Rehabilitation (Ries et al., 2007)

(Evidenzgrade: A = hoch, B = moderat, C = niedrig)

1.2 Respiratorische Insuffizienz

Der menschliche Körper ist auf eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff (O₂) sowie auf eine ständige Abgabe von Kohlendioxid (CO₂) angewiesen. Dieses ermöglicht das respiratorische System, welches aus der Lunge (Bronchien und Alveolen) als gasaustauschendem System sowie der Atempumpe als belüftendem System besteht (Matthys & Seeger, 2009). Wenn die Funktion der Lunge und/oder der Atempumpe gestört ist, entsteht eine respiratorische Insuffizienz.

Je nach Ort der Schädigung werden zwei Insuffizienzformen unterschieden.

Pulmonale Insuffizienz: Wenn eine Erkrankung im Bereich der Lunge bzw. der Bronchien auftritt, kommt es über ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis, Shuntbildung oder Diffusionsstörung zu einem gestörten Gasaustausch. Der Organismus versucht zunächst durch eine gesteigerte Atmung diese verminderte Oxygenierung auszugleichen. Es tritt aber schließlich eine Hypoxie im Sinne einer respiratorischen Partialinsuffizienz ein. Aufgrund der Bedarfshyperventilation bleibt der pCO₂ konstant oder fällt anfangs ab.

Ventilatorische Insuffizienz: Im Rahmen einer Atempumpstörung führt eine Funktionseinschränkung der Atemmuskulatur, Thoraxwand oder des Atemzentrum zu einer alveolären Hypoventilation und damit zu einer respiratorischen Globalinsuffizienz mit Hyperkapnie und Hypoxie (Atempumpinsuffizienz). Bei einer reinen Atempumpstörung entsteht eine primäre Hyperkapnie mit einer sekundären Hypoxie aufgrund der Gasgleichung (Herold, 2014; Windisch, 2008).

Im Rahmen der COPD besteht zunächst eine pulmonale Insuffizienz. Im weiteren Verlauf kann durch eine Atempumpschwäche zusätzlich eine ventilatorische Insuffizienz eintreten.

1.3 Hyperkapnie

Die Höhe des CO₂-Partialdrucks im Blut wird grundsätzlich durch zwei Faktoren bestimmt: die CO₂-Produktion, die abhängig ist vom Energieumsatz des Körpers sowie von der Nahrungszusammensetzung, und die alveoläre Ventilation. Da eine erhöhte CO₂-Produktion bei normaler Lungenfunktion ohne weiteres durch eine Steigerung der Atmung kompensiert werden kann, ist eine Hyperkapnie (pCO₂ > 45 mmHg) meist durch eine eingeschränkte alveoläre Ventilation bedingt. Bei unveränderten Stoffwechselbedingungen korreliert der pCO₂ linear mit der alveolären Ventilation und ist daher ein wichtiger Indikator für diese.

Zunächst wirkt eine Erhöhung des pCO₂ als starker Atemantrieb. Im weiteren Verlauf kann der pCO₂-Anstieg aber lebensbedrohliche Folgen haben: Atemdepression bis hin zur Apnoe, Bewusstseinsbeeinträchtigung bzw. im weiteren Verlauf Bewusstlosigkeit (CO₂-Narkose), Herzrhythmusstörungen und myokardiale Depression aufgrund respiratorischer Azidose, erhöhter Hirndruck durch CO₂-bedingte kraniale Vasodilatation sowie Beeinträchtigung der Zwerchfellfunktion (Juan et al., 1984; Price, 1960). Zudem geht eine chronische Hyperkapnie mit einer reduzierten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit einher (Traver et al., 1979).

Bei ansonsten normokapnischen Patienten treten die beschriebenen Symptome bereits bei pCO₂-Werten von über 60-70 mmHg auf. Bei chronischer Hyperkapnie liegt häufig eine Adaption an die erhöhten pCO₂-Werte vor, sodass diese Patienten erst Symptome ab einem pCO₂ von 90-100 mmHg entwickeln (Feller-Kopman & Schwartzstein, 2013). Insofern ist eine akut auftretende Hyperkapnie am gefährlichsten (z.B. bei einer akuten Exazerbation einer COPD).

1.4 Die Atempumpe

Als Atempumpe wird das Zusammenspiel von Atemzentrum, Nerven, Atemmuskulatur und Brustkorb bezeichnet.

Atemmuskulatur und physiologischer Atemvorgang

Die Muskeln der Atempumpe lassen sich in das Zwerchfell und die nicht-diaphragmalen Inspirationsmuskeln unterteilen. In Ruheatmung ist der wichtigste Atemmuskel das Zwerchfell, für dessen Funktion die kuppelförmige Konfiguration von

essenzieller Bedeutung ist. Eine Lungenüberblähung bewirkt eine Abflachung und ein Tieferstehen des Zwerchfells mit folglich ungünstigerer Biomechanik. Bei Ruheatmung wird das Zwerchfell von nicht-diaphragmalen Inspirationsmuskeln unterstützt. Bei verstärkter Atemanstrengung kommen die Atemhilfsmuskeln zum Einsatz. Die Ausatmung in Ruhe ist durch die elastischen Rückstellkräfte der Lunge und des Thorax ein passiver Vorgang. Bei vermehrter Ausatmung kommen expiratorische Atemhilfsmuskeln hinzu (Matthys & Seeger, 2009).

Beim **Atemantrieb** werden neurogene und chemische Stimuli unterschieden. Zu den neurogenen Faktoren gehören Reize, die von Rezeptoren in den Muskeln, Gelenken und Lunge wahrgenommen werden und an das Atemzentrum weitergeleitet werden. Zu den chemischen Stimuli zählen ein erhöhter Kohlenstoff-Partialdruck ($p\text{CO}_2$ - potentester Atemreiz), ein Anstieg der Protonenkonzentration sowie ein erniedrigter Sauerstoff-Partialdruck ($p\text{O}_2$). Bei chronischer Hyperkapnie kann die $p\text{CO}_2$ -Sensitivität der Rezeptoren stark reduziert sein, sodass der Atemantrieb überwiegend über den $p\text{O}_2$ erfolgt (Renz-Polster & Krautzig, 2008).

1.4.1 Pathophysiologie der Atempumpe

Physiologischerweise besteht ein Gleichgewicht zwischen der Kapazität und der Last der Atempumpe. Bei ungenügender Kapazität (Maximalkraft) der Atemmuskulatur im Verhältnis zur auferlegten Last entsteht eine Atempumpschwäche und damit eine ventilatorische Insuffizienz mit Hyperkapnie und sekundärer Hypoxie. Bei einer Erschöpfung der Atemmuskeln sind stets die Inspirationsmuskeln betroffen, da die Expiration ein überwiegend passiver Vorgang ist (Windisch, 2008).

Die Abbildung 1 zeigt mögliche Störungen der Atempumpe mit ihren Auswirkungen.

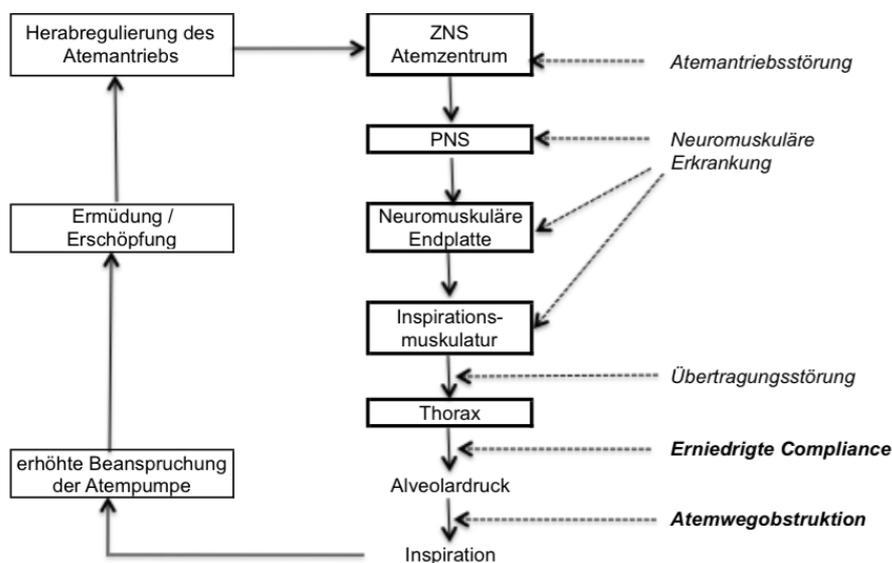


Abb. 1: Die Atempumpe und ihre Störungen auf den verschiedenen Ebenen (Windisch, 2008)
(ZNS = Zentrales Nervensystem, PNS = Peripheres Nervensystem)

1.4.2 Last und Kapazität der Atempumpe bei COPD

Die Entstehung einer Atempumpinsuffizienz bei COPD ist multifaktoriell bedingt. Sie kann sowohl durch eine erhöhte Last als auch durch eine verminderte Kraftentwicklung der Atempumpe entstehen. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die zahlreichen Faktoren einer Atemmuskulinsuffizienz bei COPD-Patienten, die im Kapitel „Pathophysiologie der respiratorischen Insuffizienz der COPD“ (siehe 1.5, S.13ff.) genauer besprochen werden.

Erhöhung der atemmuskulären Last	Erniedrigung der atemmuskulären Kraft
<ul style="list-style-type: none"> - Obstruktion der Atemwege - Verkürzung der Inspirationszeit - Vordehnung von Lunge u. Thorax aufgrund von Emphysem - intrinsischer PEEP - ventilatorischer Mehrbedarf (z.B. bei Gasaustauschstörung, Anämie, Herzinsuffizienz) - erhöhter O₂-Verbrauch durch Atemmuskeln 	<ul style="list-style-type: none"> - ungünstige Muskel-Längen-Spannungseigenschaften (durch Überblähung) - Zwerchfellabflachung - zelluläre Veränderung durch chronische Entzündung - rezidivierende Exazerbationen - Komorbiditäten (Linksherzinsuffizienz, Cor pulmonale, Diabetes mellitus) - Medikamente (u. a. Steroide)

Tabelle 5: Ursachen der ventilatorischen Insuffizienz bei COPD
(modifiziert nach Windisch (2009)) (PEEP = positiver endexpiratorischer Druck)

1.4.3 Atemmuskelformmessung

Um eine erkrankte Lunge während der Inspiration zu füllen, ist ein großer initialer Sog erforderlich. Die Last der Atempumpe ist also hoch. Wenn die Atempumpe durch chronische Überlastung erschöpft, sinkt die maximale Saugkraft der Atempumpe und die Kapazität ist niedrig. Um Störungen der Atempumpe zu diagnostizieren, eignet sich besonders die Bestimmung des Mundverschlussdrucks. Hierbei überträgt sich der Pleuradruck der Inspiration auf die Atemwege, der am Mundstück registriert werden kann (Hien, 2012).

Zur Messung des **Mundverschlussdrucks (P_{0,1})** wird das Mundstück in Ruheatmung 100 ms nach Beginn der Inspiration unangekündigt für 120 ms verschlossen. Es ist ein indirektes Maß zur Abschätzung des zentralen Atemantriebs und damit der Last der Atempumpe. Dieser Parameter ist nicht willentlich beeinflussbar, da eine Reaktion auf den Verschluss länger als 150 ms dauern würde.

Für den **Maximalen inspiratorischen Mundverschlussdruck (P_{lmax})** wird das Mundstück nach Expiration bis zum Residualvolumen bei maximaler inspiratorischer Anstrengung für mind. 2 Sekunden verschlossen. Es dient der Abschätzung der globalen inspiratorischen Atemmuskelform und damit der Kapazität. Im Gegensatz zum P_{0,1}

ist dieser Parameter stark mit arbeitsabhängig. Durch ausgeprägte interindividuelle Streuung ist das Festlegen von pathologischen Grenzwerten schwierig.

Die **Respiratorische Kapazität ($P_{0,1}/P_{I\max}$)** ist ein Maß für die momentane Beanspruchung der inspiratorischen Atemmuskulatur. Hiermit wird das Risiko reduziert, einen erhöhten zentralen Atemantrieb trotz unauffälligem $P_{0,1}$ bei vorliegender Atemmuskelschwäche zu übersehen. Zudem erlaubt die Respiratorische Kapazität Aussagen über ein drohendes Atempumpversagen (bei $P_{0,1}/P_{I\max} > 20-25\%$). Je größer der Wert, desto stärker ist die Kapazität vermindert (Crieë, 2003; Matthys & Seeger, 2009).

Darüber hinaus existieren weitere Parameter und Methoden zur Beurteilung der Atemmuskulaturkraft wie zum Beispiel die Sniff- oder Twitch-Drücke. In der vorliegenden Studie wurden die Mundverschlussdrücke gemessen, sodass hier nur auf diese näher eingegangen wird.

1.5 Pathophysiologie der respiratorischen Insuffizienz bei COPD

Bei COPD-Patienten werden durch Obstruktion und Kompression der Atemwege einzelne Lungenabschnitte minderbelüftet, sodass eine Ventilations-Perfusions-Inhomogenität entsteht. Durch die hypoxische Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) in hypoventilierten Lungenabschnitten wird das Blut in besser ventilerte Areale umverteilt (Arastéh et al., 2012). So kann zu einem geringen Ausmaß eine bessere Oxygenierung und damit ein verringertes Shuntvolumen erreicht werden. Auch eine gesteigerte Atmung kann die Ventilations-Perfusions-Inhomogenität nur zu einem gewissen Maß kompensieren. Schließlich reicht die Oxygenierung aber nicht mehr aus, sodass eine Hypoxie eintritt. Da das CO_2 23 mal besser als das O_2 diffundieren kann, ist der pCO_2 durch die Verteilungsstörung lange Zeit nicht beeinträchtigt. Durch die gesteigerte Atmung kann es sogar zu einem pCO_2 -Abfall kommen (Hien, 2012; Renz-Polster & Krautzig, 2008).

Durch die Obstruktion sind die Atemwegwiderstände erhöht und die vollständige Expiration erschwert. Die chronische Inflammation und entzündlichen Umbauvorgänge führen zu einem Verlust der elastischen Fasern und damit der pulmonalen Retraktionskraft, die einen Kollaps der Bronchien während der Expiration zur Folge hat. Durch die reduzierte Retraktionskraft, die erhöhten Atemwegwiderstände bei Obstruktion sowie den Bronchialkollaps ist die Expiration erschwert und unvollständig. Es kommt zu einem Air trapping mit einem intrinsischen positiven endexpiratorischen Druck (intrinsischer PEEP) (Pride & Macklem, 2011; van Gestel et al., 2010).

Unter forcierter Atmung z.B. bei körperlicher Belastung kann so eine akute, größtenteils reversible Dynamische Überblähung entstehen, die die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten stark limitiert (Puente-Maestu & Stringer, 2006).

Langfristig wird eine kaum reversible chronische Überblähung hervorgerufen, die das Fortschreiten eines Emphysems durch eine Überdehnung und Zerstörung der Alveolarwände begünstigt. Das Residualvolumen ist auf Kosten der Vitalkapazität vergrößert und die Atemruhelage in Richtung Inspiration verschoben (Puente-Maestu & Stringer, 2006; van Gestel et al., 2010).

Zu Beginn der Inspiration muss die Atempumpe zunächst mehr Atemarbeit aufbringen, um den intrinsischen PEEP überwinden, bevor überhaupt ein inspiratorischer Atemfluss zustande kommt (Hien, 2012).

Aufgrund der Überblähung und des Emphysems ist die Totraumventilation deutlich vergrößert. Die Atmung muss gesteigert werden, um eine ausreichende alveoläre Ventilation zu ermöglichen. Darüber hinaus ist die Gasaustauschfläche im Rahmen eines Emphysems zunehmend vermindert. Sowohl durch die Überblähung als auch den Verlust der Bindegewebsmatrix und Alveolen weist die Lunge eine reduzierte Dehnbarkeit (Compliance) auf (Arastéh et al., 2012). Daher sind ebenfalls erhöhte Atemdrücke während der Inspiration erforderlich. Bei COPD-Patienten konnte im Vergleich zu gesunden Patienten eine bis zu dreifach gesteigerte Atemarbeit beobachtet werden (van Gestel et al., 2010).

Auf der anderen Seite ist die Kapazität der Atempumpe durch eine Atemmuskeldysfunktion beeinträchtigt. Die Überblähung führt zu einer Abflachung und somit zur Verkürzung des Zwerchfells mit der Folge einer geringeren Kraftentwicklung. Das Zwerchfell versucht diese ungünstige Konfiguration mit Adaptationsvorgängen wie erhöhter Mitochondriendichte und Kapillarkontakte oder Muskelfaser-Shift zu oxidativen Typ-I Fasern auszugleichen (Gea et al., 2013). Diese Prozesse können die Formveränderung des Zwerchfells allerdings nur vorübergehend kompensieren. Aufgrund der Horizontalstellung der Rippen (Fassthorax) verkürzen sich auch die interkostalen Atemmuskeln. Darüber hinaus wird die Kapazität der Atemmuskeln weiter geschwächt durch systemische Faktoren wie Zigarettenrauch, chronische Entzündung, oxidativen Stress, anabolische Insuffizienz sowie Ernährungsabnormalitäten (Gea et al., 2013).

Solange die Atmung bei intakter Atempumpe gesteigert werden kann, besteht zunächst keine respiratorische Insuffizienz. Die Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung kann nur bis zu einem geringen Maß kompensiert werden, sodass zuerst eine Hypoxie im Sinne einer respiratorischen Partialinsuffizienz entsteht (Hien, 2012). Durch eine chronische Überlastung der Atemmuskeln mit verringerter Kapazität droht die Atempumpe

zu dekompensieren. Daher wird bei einigen Patienten eine weitere Atemantriebssteigerung verhindert und eine ventilatorische Insuffizienz mit Hyperkapnie wird in Kauf genommen. So kann ein akutes Atempumpversagen mit tödlichem Ausgang zunächst verhindert bzw. hinaus gezögert werden (Matthys & Seeger, 2009). Bisher ist noch nicht geklärt, ob bei chronischer Atempumpinsuffizienz die Inspirationsmuskeln chronisch ermüdet sind oder ob die Hypoventilation eine Konsequenz der Anpassung des Atemzentrums ist, um eine Ermüdung zu verhindern (Windisch, 2008).

Das Zusammenspiel von Belastung und Kapazität der Atempumpe ist ein recht empfindliches Gleichgewicht, was schnell und leicht durch zusätzliche Belastungen wie Exazerbation, körperliche Belastung oder Schlaf gestört werden kann.

1.6 Blue Bloater und Pink Puffer

Filley et al. (1968) untersuchten in ihrer Studie zwei klinisch unterschiedliche Phänotypen der COPD-Patienten: den kachektischen, emphysematösen Pink Puffer, der aufgrund von Hyperventilation annähernd normale Blutgase aufweist und den eher adipösen, obstruktiven Blue Bloater mit gut tolerierter Hypoxie und Hyperkapnie.

	Pink Puffer („rosa Schnaufer“)	Blue Bloater („blauer Aufgedunsener“)
	Emphysemkomponente überwiegend	Obstruktive Bronchitis überwiegend
Klinik	pulmonale Kachexie keine Zyanose schwere Atemnot, Hyperventilation Überblähung bis Faszthorax	adipös zentrale Zyanose keine ausgeprägte Atemnot Supraklavikuläre Emphysempolster
Diagnostik	relativ normale Blutgase (in Ruhe) normaler Hämatokrit Herz langgestreckt subnormale Herzzeitvolumen bei Ruhe und Belastung	häufig globale resp. Insuffizienz, die gut toleriert wird Polyglobulie => erhöhter Hämatokrit Herz quer liegend bei Adipositas normales Herzzeitvolumen
Komorbiditäten		Oft KHK und / oder Hypertonie, Cor pulmonale, Schlafapnoe-Syndrom
Prognose	schlecht, drohende Atempumperschöpfung	besser

Tabelle 6: Einteilung der COPD-Patienten nach klinischen Beobachtungen (Filley et al., 1968; Hien, 2012)

Häufig liegen bei den COPD-Patienten Mischbilder der Phänotypen vor, sodass eine eindeutige Zuteilung nicht möglich ist. Es ist nach wie vor ungeklärt, welche Faktoren zu der einen oder anderen Ausprägungsform führen. Wichtig dürften hier der Atemantrieb und genetische Faktoren sein (Renz-Polster & Krautzig, 2008).

Darüber hinaus wurde festgestellt, dass normokapnische COPD-Patienten („Pink Puffer“) ein erhöhtes Atemminutenvolumen aufweisen, um eine Hyperkapnie aufgrund von Verteilungsstörung zu verhindern. Atemarbeit und Energieverbrauch ist bei diesen Patienten dementsprechend hoch (Feller-Kopman & Schwartzstein, 2013). Das Atemmuster bei hyperkapnischen COPD-Patienten („Blue Bloater“) unterscheidet sich von den normokapnischen durch ein niedriges Atemzugvolumen und eine erhöhte Atemfrequenz. Dies vergrößert das Verhältnis Totraumventilation zu Atemzugvolumen (Javaheri et al., 1981; Parot et al., 1982; Sorli et al., 1978). Das niedrige Atemzugvolumen ist dabei vermutlich eher auf eine verkürzte Inspirationszeit zurückzuführen als auf einen verminderten Atemantrieb (Aubier et al., 1980; Sorli et al., 1978). Die genauen Gründe für dieses veränderte Atemmuster ist noch unklar. Es wird vermutlich durch folgende Faktoren beeinflusst: Hypoxie, Stimulierung der Atemrezeptoren der Bronchialschleimhaut durch die chronische Bronchitis und reduzierte Inspirationsreserve aufgrund der Überblähung (O'Donnell et al., 2009).

1.7 Schlaf

Der Schlaf wird in NREM(Non Rapid Eye Movement)- und REM(Rapid Eye Movement)-Schlaf unterteilt. Diese Unterscheidung erfolgt nach Gehirnaktivität (gemessen im Elektroenzephalogramm), Weckschwelle, Muskeltonus und Sympathikus/Parasympathikus-Aktivität. Während der Nacht werden der NREM- und REM-Schlaf in regelmäßigen Zyklen ca. 4 bis 7 mal durchlaufen, wobei die REM-Schlafphasen im Verlauf der Nacht auf Kosten des NREM-Schlafes zunehmen. Der REM-Schlaf ist gekennzeichnet von einer hohen Weckschwelle, muskulärer Atonie und dem überwiegenden parasympathischen Einfluss (Klinke et al., 2005).

Mit abnehmendem Wachheitszustand wird das Atemzeitvolumen reduziert (Douglas et al., 1982). Dies kann bei COPD-Patienten vor allem im REM-Schlaf zu einem O₂-Abfall und einem CO₂-Anstieg führen (Catterall et al., 1983; Douglas et al., 1979). Gründe hierfür sind:

- Erschöpfung des Zwerchfells als alleiniger Atemmuskel aufgrund muskulärer Atonie u. a. der nicht-diaphragmalen Atemmuskulatur im REM-Schlaf und wegen ungünstiger Zwerchfellkonfiguration (Ballard et al., 1995)
- Zunahme der Totraumventilation aufgrund schneller und flacher Atmung
- verminderte Reaktion auf chemische Stimuli im REM-Schlaf (Douglas et al., 1982)
- Zunahme des Widerstands der oberen Atemwege allgemein im Schlaf

-
- Verlust des Hustenreflexes bei Schlafbeginn mit Schleimansammlung in den Atemwegen, folglich Verschlechterung der Ventilations-Perfusions-Inhomogenität im gesamten Schlaf (Marrone et al., 2006).

Ein signifikanter nächtlicher paCO_2 -Anstieg besteht bei einer überwiegenden Gasaustausch-Störung im Rahmen einer alveolären Hypoventilation. Hingegen bleibt der nächtliche paCO_2 bei einer überwiegenden Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung relativ stabil oder ist leicht ansteigend (Weitzenblum & Chaouat, 2004).

Symptome einer nächtlichen Hypoventilation können morgendlicher Kopfschmerz sowie eine scheinbar unbegründete Abgeschlagenheit oder Dyspnoe (Marrone et al., 2006).

Wichtig ist die Abgrenzung der REM-Schlaf-assozierten Desaturierung zur Desaturierung im Rahmen eines Obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSA), welches häufig bei COPD-Patienten auftritt. Die REM-Schlaf-assozierte Desaturierung weist dabei eine längere Dauer und langsamere Entsättigungsrückbildung auf. Die OSA-Desaturierung dauert dabei selten länger als eine Minute an (Bonsignore et al., 1990).

2 Fragestellung

COPD-Patienten sind besonders im fortgeschrittenen Krankheitsstadium durch eine Hyperkapnie gefährdet. Diese kann vor allem bei Belastung aufgrund zusätzlicher Beanspruchung der Atmung und in der Nacht bei geringerer Ventilationstiefe auftreten.

Das Verhalten von Kohlenstoffdioxid im Blut ($p\text{CO}_2$) unter Belastung wurde bisher nur in wenigen Studien evaluiert.

Diaz et al. (2010) untersuchten die CO_2 -Produktion im 6-Minuten-Gehtest mittels mobiler Spiroergometrie bei 81 COPD-Patienten ($\text{FEV}_1 = 64\%$ Soll). Hierbei stellten sie eine Plateaubildung der CO_2 -Produktion zwischen der 3. und 6. Minute des Gehtests fest. Es wurden aber keine Faktoren angegeben, die mit einem besonders hohen oder schnellen CO_2 -Anstieg assoziiert waren.

Über das Verhalten der Sauerstoffsättigung während des 6-Minuten-Gehtests wurden bereits Zusammenhänge zur Sauerstoffsättigung im Alltag festgestellt. Garcia-Talavera et al. (2008) an 67 COPD-Patienten ($\text{FEV}_1 = 37\%$ Soll) beobachteten, dass eine Entsättigung innerhalb der 1. Minute des Gehtests mit einer sehr wahrscheinlichen Entsättigung im Alltag verbunden ist und dass bei einer fehlenden Entsättigung bis zur Minute 3:30 mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% auch keine Entsättigung im Alltag eintritt.

Das $p\text{CO}_2$ -Verhalten während des 6-Minuten-Gehtests bei Patienten mit schwerer COPD ist bisher noch nicht bekannt. Zudem fehlt das für den Sauerstoff genannte Transferwissen für den Alltag.

In der vorliegenden Untersuchung soll daher das Verhalten des $p\text{CO}_2$ im 6-Minuten-Gehtest durch kontinuierliche $p\text{CO}_2$ -Messung untersucht werden.

Zudem soll ein Zusammenhang zwischen dem maximalen $p\text{CO}_2$ -Anstieg unter Belastung und dem Obstruktionsgrad (Forciertes Expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde (FEV_1)) bzw. dem Grad eines Emphysems (Residualvolumen (RV)) als Hauptzielparameter geprüft werden.

Als Nebenzielparameter für das $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung sollen folgende Fragestellung untersucht werden:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung (hier besonders Fettfreie-Masse-Index und Body-Mass-Index) und dem $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung?
2. Liegt ein Zusammenhang vor zwischen den Energieumsätzen und dem $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung?

-
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen weiteren Obstruktions- bzw. Emphysemsparametern und dem $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung?
 4. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung?

Zusätzlich soll ein möglicher Zusammenhang zwischen dem $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung und dem $p\text{CO}_2$ -Verhalten in Ruhe bzw. in der Nacht evaluiert werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Interventionsstudie, in der der 6-Minuten-Gehtest die Intervention darstellt. Nach der Aufnahmediagnostik dauerte die Durchführung der Studienuntersuchungen am einzelnen Patienten insgesamt 9 Tage.

3.2 Ethikantrag

Für die durchgeführte Studie liegt ein positives Votum der Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer vor.

3.3 Patienten

3.3.1 Patientenkollektiv

Die Datenerhebung für die vorliegende Studie erfolgte von Februar 2012 bis September 2012 bei Patienten, die sich stationär zu einer pneumologischen Rehabilitation in der Schön Klinik Berchtesgadener Land befanden.

Untersucht wurden 32 Patienten mit einer stabilen COPD im Stadium IV nach der GOLD-Stadieneinteilung. Diese Patientenzahl ergab sich einerseits aus Gründen der Realisierbarkeit, ist andererseits wohl aber ausreichend groß, sodass sich klinisch bedeutsame Effekte bzw. Zusammenhänge auch statistisch belegen lassen. Die Ergebnisse aus dieser ersten Untersuchung mit transkutaner pCO₂-Bestimmung im Rahmen des 6-Minuten-Gehtests können dazu dienen, bei Folgeuntersuchungen Fallzahlschätzungen zu ermöglichen.

3.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien, Abbruchkriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden bei der Auswahl der Patienten berücksichtigt:

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">- stationärer Patient in der Schön Klinik Berchtesgadener Land- Alter bis 80 Jahre- stabile COPD IV mit und ohne respiratorische Insuffizienz- max. paCO₂ bei Aufnahme von 55 mmHg (gemessen mittels Blutgasanalyse - in Ruhe unter Raumluftbedingungen oder bei therapeutischer LTOT)

Tabelle 7: Einschlusskriterien
(LTOT = Sauerstofflangzeittherapie)

Ausschlusskriterien

- $\text{paCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$
- nächtliche nicht invasive Beatmung (NIV)
- akute Infektexazerbation (erforderliche medikamentöse Therapieveränderung – z.B. Cortisoneinnahme – und ggf. Antibiotika)
- Unfähigkeit zur Kooperation
- akutes Koronarsyndrom
- akute Myo- oder Perikarditis
- Akute Lungenembolie
- Akute nicht kontrollierbare Herzinsuffizienz

Tabelle 8: Ausschlusskriterien

Ein Patient wurde bei folgenden Abbruchkriterien aus der Studie ausgeschlossen:

Abbruchkriterien:

- Verstöße gegen den Studienablauf, z.B. mangelnde Compliance
- Akute Infektexazerbation der COPD

Tabelle 9: Abbruchkriterien

Beim Ausscheiden eines Patienten aus der Studie aufgrund der Abbruchkriterien oder der Entscheidung des Patienten wurde dieses dokumentiert.

3.3.3 Einverständniserklärung

Alle Probanden haben nach ausführlicher Aufklärung über den Studienablauf eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben.

3.4 Studienablauf

3.4.1 Überblick

Die Tabelle 10 zeigt den Studienablauf.

Bei Aufnahme	Lungenfunktion (Bodyplethysmographie, Mundverschlussdruck) BGA (bei Raumluft und Sauerstoffgabe) Bio-Impedanz-Analyse Vor-Gehtest
Studientag 1 und 2	<u>Nachtmessung</u> mit SenTec-Gerät
	SenseWear™-Armband für 24 Stunden
	<u>6-Minuten-Gehtest mit</u> - SenTec-Gerät - BGA vorher und nachher - BORG-Skala vorher und nachher
	<u>Ruhemessung</u> mit SenTec-Gerät
Nach 7 Tagen: Studientag 3 und 4	<u>Nachtmessung</u> mit SenTec-Gerät
	SenseWear™-Armband für 24 Stunden
	<u>6-Minuten-Gehtest mit</u> - SenTec-Gerät - BGA vorher und nachher - BORG-Skala vorher und nachher
	<u>Ruhemessung</u> mit SenTec-Gerät

Tabelle 10: Studienverlauf
(BGA = Blutgasanalyse)

Nach Aufnahme der teilnehmenden Patienten wurden eine Lungenfunktionsprüfung (komplette Bodyplethysmographie und Mundverschlussdruckmessung; Bodyplethysmograph Master Screen Body/Diff, Fa. Cardinal Health, 2009) und eine Blutgasanalyse (BGA; Blutgasanalysator ABL820 Flex, Fa. Radiometer, 2006) durchgeführt – zunächst bei Raumluft, anschließend bei entsprechend benötigter Sauerstoff-Flussrate. Die durchgeführte Bio-Impedanz-Messung (Nutrigoard M, Fa. Data input, 2008) gab Aufschluss über die Körperzusammensetzung und den Grundumsatz. Vor Studienbeginn hat der Patient zudem einen 6-Minuten-Gehtest absolviert.

Studientag 1 und 2

An Studientag 1 erhielt der Proband eine Nachtmessung mit dem SenTec Digital Monitoring System (SenTec AG, Therwil, Schweiz), nachfolgend immer als SenTec-Gerät bezeichnet, welches die Sauerstoffsättigung, die Pulsfrequenz und den pCO₂-Partialdruck transkutan ermittelt und aufzeichnet. Zusätzlich trug der Patient für 24

Stunden ein SenseWear™-Armband (Bodymedia™, Pittsburgh, PA), welches seine körperliche Aktivität registrierte.

Am darauffolgenden Studientag 2 absolvierten die Patienten vormittags einen 6-Minuten-Gehtest. Jeweils direkt vor und nach dem Gehtest wurden eine BGA entnommen und anhand der BORG-Skala die Dyspnoe und der Müdigkeitsgrad der Beine abgefragt. Während des Gehtests zeichnete das SenTec-Gerät die oben genannten Parameter auf.

Zur Ermittlung der Ruhe-Referenzwerte wurde am Nachmittag desselben Tages eine einstündige Ruhemessung mit dem SenTec-Gerät durchgeführt.

Studientag 3 und 4

Nach 7 Tagen wurden Studientag 1 und 2 in der selben Reihenfolge wiederholt, um die Reproduzierbarkeit sicherzustellen.

3.4.2 6-Minuten-Gehtest

Vor Beginn der Studienuntersuchung wurde bei Aufnahme ein Vor-Gehtest durchgeführt, um einen Lerneffekt innerhalb der zwei nachfolgenden, für die Studien relevanten 6-Minuten-Gehtests zu reduzieren.

Die Gehtests wurden alle bis auf vier Gehtests vormittags durchgeführt. Bei Patient 19, 21 und 29 fiel aus organisatorischen Gründen jeweils ein Gehtest auf den Nachmittag.

Bei der zeitlichen Planung wurde darauf geachtet, dass der Gehtest nicht direkt nach dem Essen stattfand und dass bis zu zwei Stunden vor Gehtest keine ermüdenden Therapieanwendungen durchgeführt wurden, wie z.B. Sporttherapie oder Wärmepackungen.

3.4.2.1 Vor Beginn des 6-Minuten-Gehtests

Der Patient und Untersucher fanden sich am Treffpunkt für den 6-Minuten-Gehtest ein. Die Sauerstoffzufuhr wurde auf die empfohlene Belastungs-Flussrate eingestellt. Die Schläuche der Sauerstoff-Nasensonde wurden hinter dem Kopf zusammengeführt, um eine mechanische Irritation durch Kontakt mit dem V-Sign™-Sensor des SenTec-Geräts (SenTec AG, Therwil, Schweiz) zu verhindern. Mindestens 10 Minuten vor Beginn des Gehtests wurde der V-Sign™-Sensor beim sitzenden, nicht sprechenden Patienten am Ohrläppchen befestigt, um die Entwicklung eines „steady state“ zu ermöglichen (Roediger et al., 2011). Anschließend wurde am anderen Ohrläppchen nach unten beschriebenen Kriterien (siehe 3.5.5., Seite 29) eine BGA abgenommen sowie anhand der BORG-Skala (siehe. 3.5.6, Seite 29) der Grad der Dyspnoe und der Müdigkeit der Beine festgehalten.

3.4.2.2 Durchführung des 6-Minuten-Gehtests

Der 6-Minuten-Gehtest wurde nach den Leitlinien der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt ("ATS statement: guidelines for the six-minute walk test," 2002). Der Patient erhielt die Anweisung, innerhalb der 6 Minuten möglichst weit in einer selbst gewählten Geschwindigkeit zu gehen und dabei so wenig Pausen wie möglich zu machen. Die Dauer und Anzahl der Pausen werden vom Untersucher protokolliert. Während des Gehtests bekam der Patienten minutenweise die verbleibende Zeit angesagt, darüber hinaus aber keine weiteren, motivierenden Aussagen.

Der Gehtest wurde erst begonnen, wenn ein konstanter tcpCO_2 („steady state“) auf dem SenTec-Monitor angezeigt wurde.

Bei Sauerstoff-Bedarf trug der Patient den Sauerstoff-Behälter selber. Wenn Hilfsmittel wie ein Rollator im Alltag erforderlich waren, durften diese auch im Gehtest benutzt werden. Der Untersucher trug das mobile SenTec-Gerät, die Stoppuhr, das Gehtest-Protokoll sowie die Utensilien für die BGA (siehe Abb. 2).

Der Parcours für den Gehtest war in der ebenen, mit Steinboden versehenen Eingangshalle der Schön Klinik Berchtesgadener Land lokalisiert. Die Länge von 30 Metern war durch Stangen markiert. Für die Gehstreckenbestimmung befanden sich alle 5 Meter zusätzliche Markierungen an der Seite.



Abb. 2: Durchführung des 6-Minuten-Gehtests mit mobilem SenTec-Gerät

3.4.2.3 Nach Beendigung des 6-Minuten-Gehtests

Direkt nach Ende der sechs Minuten wurde erneut eine BGA abgenommen. Dies erfolgte am stehenden Patienten, um exakte Aussagen über die Partialdrücke unmittelbar nach Ende der Belastung treffen zu können. Anschließend wurde anhand der BORG-Skala der Dyspnoe- und Fatigue-Zustand erfragt.

3.4.3 Nachtmessung

Die Nachtmessung wurde unter empfohlener, nächtlicher Sauerstoff-Flussrate durchgeführt. Der Patient wurde auf seinem Patientenzimmer von 22:00 bis 6:00 des Folgetages an das SenTec-Gerät angeschlossen. Zudem erhielt der Patient am Abend ein SenseWear™-Armband, das er für die nächsten 24 Stunden trug.

Die zweite Nachtmessung sieben Tage später erfolgte unter denselben Bedingungen.

3.4.4 Ruhemessung

Die Ruhemessung mit dem SenTec-Gerät erfolgte am Nachmittag des Studientags 2 auf dem Patientenzimmer. Der Patient wurde gebeten, für eine Stunde Ruhe einzuhalten und währenddessen nach Möglichkeit auf lange Gespräche, eine ausgiebige Nahrungsaufnahme oder sonstige körperlichere Anstrengung zu verzichten. Die Patienten sollten im Rahmen dieser Messung auch nicht schlafen. Häufig wurde während dieser Messung gelesen oder ferngesehen.

3.5 Methoden

3.5.1 SenTec Digital Monitoring System (SDMS)

Zu dem SenTec Digital Monitoring System (SDMS) der SenTec AG, Therwil, Schweiz, nachfolgend immer als SenTec-Gerät bezeichnet, gehören der SenTec Digital Monitor, der V-Sign™ Sensor und weiteres Zubehör. Der Sensor beinhaltet eine Temperatur kontrollierte Stow-Severinghaus-pH-Glaselektrode und einen konventionellen Pulsoxymetrie-Sensor. Er dient der kontinuierlichen, nicht invasiven Überwachung von Sauerstoffsättigung (SpO_2), Pulsfrequenz (PF) und transkutanem CO_2 -Partialdruck ($tcpCO_2$) ("Manual - SenTec Digital Monitoring System,"). Die SenTec-Messungen wurden mithilfe der Computersoftware V-STATS™ Version 3.00 (SenTec AG by Dr. Fenyves und Gut Deutschland GmbH) ausgewertet. Die Software des SenTec Digital Monitors lautete MPB-SW: V05.0012, SMB-SW: V07.00.6. Die Softwareversion des „Sensor VS-A/P/N“ war SW V04.01.

3.5.1.1 Benutzung und Funktionsweise des SenTec Digital Monitoring System

Der V-Sign™ Sensor (siehe Abb. 3) wird nach dem Auftragen eines kleinen Tropfens Kontaktgel mithilfe des SenTec-Ohrclips auf der Rückseite des Ohrläppchens befestigt. Das Kabel wird auf der Rückseite des Ohres entlang der Ohrwurzel über die obere Ohrmuschel zur Wange geführt, wo es mit einem Klebeband befestigt wird ("Manual - SenTec Digital Monitoring System,").



Abb. 3: V-Sign™-Sensor

Der Sensor wird nun erwärmt, um eine lokale Hyperämisierung des Ohres zu bewirken. Das CO_2 diffundiert aus dem Blut über die Haut in die Flüssigkeitskammer und schließlich durch die Membran des V-Sign™-Sensor. Das Dissoziieren des CO_2 -Moleküls bewirkt durch Protonenbildung eine pH-Wert-Veränderung, welche von der pH-Elektrode registriert, in $tcpCO_2$ -Werte umgewandelt und aufgezeichnet wird. Nach 3 bis 10 Minuten pendelt sich der pH-Wert

auf einen konstanten Wert ein („steady state“). Ab diesem Zeitpunkt gelten die angezeigten Werte für tcpCO₂ als verlässlich (Stücker et al., 2000).

Die Messung der Pulsfrequenz- und Sauerstoffsättigung erfolgt wie in konventionellen Pulsoxymetrie-Geräten. Die tcpCO₂-, SpO₂- und PF-Erfassung erfolgt im Sekundenintervall.

Wenn sich der Sensor in der Kammer des SenTec-Geräts befindet, erfolgt nach Benutzung sowie in regelmäßigen Abständen eine etwa dreiminütige Kalibrierung des Sensors. Die Membran des Sensors muss spätestens alle 6 Wochen gewechselt werden.

3.5.1.2 Auswertung der SenTec-Messungen

Wenn die jeweiligen SenTec-Messungen eines Patienten bei ungleichen Sauerstoff-Flussraten wiederholt wurden, wurde jeweils die Messung berücksichtigt, bei der die laut Entlassungsbrief empfohlene Sauerstoff-Flussrate gewählt wurde (Gehtest: Pat.17, Pat.18, Pat.23; Nacht: Pat.7, Pat.17, Pat.18, Pat.25, Pat.26, Pat.29, Ruhe: Pat.32).

Bei fehlerhaften SenTec-Aufzeichnungen im Sinne einer schwerwiegend unterbrochenen pCO₂-Aufzeichnung im Gehtest oder einer fehlenden Driftkorrektur wurden ebenfalls nur die vollständigen Aufzeichnungen ausgewertet (Gehtest: Pat.5, Pat.14, Pat.19, Pat.26, Pat.32; Nacht: Pat.4, Ruhe: Pat.17, Pat.20, Pat.22).

Nachtmessungen, in denen eine nicht invasive Beatmung in Form von CPAP erforderlich war, wurden nicht in die Auswertung aufgenommen (eine Nacht: Pat.6, Pat.28, beide Nächte: Pat.22, Pat.24).

Offensichtlich druckbedingte Artefakte in den Nachtmessungen wurden im Nachhinein manuell als diese markiert und somit aus der gesamten Nachtmessung herausgenommen.

3.5.1.3 Definition bestimmter Parameter

Der „Baseline“-Wert des Gehtests wurde aus dem Mittelwert der vorletzten Minute vor dem Gehtest ermittelt, um eine Verfälschung des tcpCO₂-Wertes durch das Aufstehen und das Bewegen zum Startpunkt zu verhindern. Für die Auswertung des Gehtests wurde ausschließlich die Parameteraufzeichnung während der sechs Minuten des Gehtests berücksichtigt.

Die „Parameter-Entwicklung im Gehtest“ wurde aus der Differenz zwischen dem Mittelwert der letzten 30 Sekunden des Gehtests und der Baseline errechnet.

Der „Maximale tcpCO₂-Anstieg in der Nacht“ stellt die Differenz zwischen dem tcpCO₂-Maximum der Nacht und dem tcpCO₂-Mittelwert der Ruhemessung dar.

Der „Desaturierungsindex“ beschreibt die Häufigkeit eines desaturierenden Ereignisses in einer Stunde, welches definiert wird als ein länger als zwei Sekunden anhaltender Abfall der Sauerstoffsättigung um 4 Prozent-Punkte.

3.5.2 SenseWear™-Armband

Das SenseWear™-Armband (Bodymedia™, Pittsburgh, PA) ist ein multisensorisches Armband, welches ein „Aktivitätsmonitoring“ und eine „Lebensstilanalyse“ ermöglicht. Es wird am rechten Oberarm auf Höhe des Trizeps getragen. Das Gerät ist mit vier Sensoren ausgestattet, welche unterschiedliche Parameter erfassen. Der biaxiale Akzelerometer registriert Bewegung und Position. Über die galvanische Hautreaktion wird die Hautimpedanz erfasst, die durch Schwitzen bei körperlicher Bewegung und durch emotionale Faktoren beeinflusst wird. Der registrierte Wärmefluss gibt Aufschluss über die Wärmeabgabe des Körpers. Der vierte Sensor zeichnet die Hauttemperatur auf ("Produktblatt "Das neue BodyMedia® Körper-Monitoring System",").

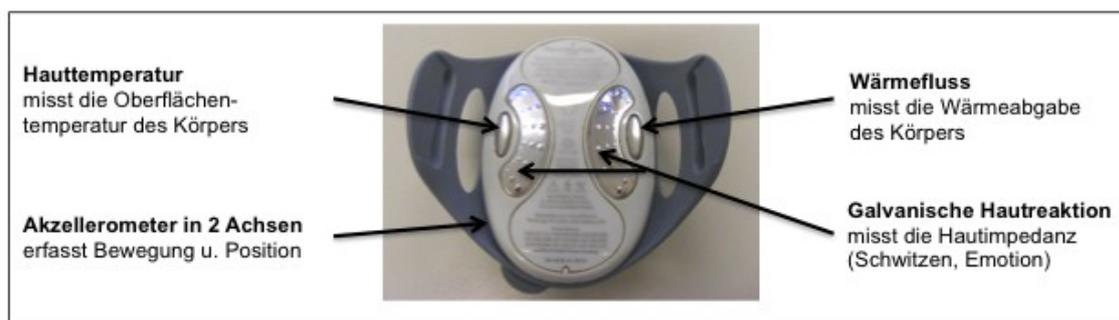


Abb. 4: Funktionen der einzelnen Sensoren ("Produktblatt "Das neue BodyMedia® Körper-Monitoring System",")

Nach Eingabe der personenspezifischen Daten (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Händigkeit) können mithilfe der Software (Innerview/SenseWear™ Professional 8.0) folgende Parameter am Computer ausgewertet werden:

- Gesamter Energieumsatz (kcal)
- Aktiver Energieumsatz (kcal) (definiert als Energieumsatz ≥ 3.0 METs)
- Dauer körperlicher Aktivität (Dauer der Aktivität mit dem Energieumsatz ≥ 3.0 METs)
- Durchschnitt METs
- Anzahl der Schritte
- Liegedauer
- Schlafdauer

Um die körperliche Aktivität der Patienten untereinander vergleichen zu können, wurde das „Physical Activity Level“ (PAL) mit folgender Formel berechnet:

$$PAL = \frac{\text{Totaler täglicher Energieumsatz}}{\text{Ruheumsatz}} = \frac{\text{Gesamtumsatz}}{\text{Ruheumsatz}} \approx \frac{\text{Gesamtumsatz}}{\text{Grundumsatz}}$$

(Manini et al., 2006).

Ein von Körpergewicht und Zeit unabhängiges Energieumsatzmaß ist das durchschnittliche „Metabolic Equivalent of Task“ (MET), welches sich folgendermaßen errechnen lässt:

$$MET = \frac{\text{Energieumsatz}}{\text{Körpergewicht} \cdot \text{Zeit}} = \frac{1 \text{ kcal}}{1 \text{ kg} \cdot 1 \text{ h}} \quad (\text{Jette et al., 1990}).$$

Ein MET von 1 Kcal/kg/h entspricht ungefähr dem Ruheumsatz bei einer „Normalperson“ (Ainsworth et al., 2000). Bezogen auf die verschiedenen Tageszeiten ergeben sich die Parameter MET Gesamt, MET Tag, MET Nacht und MET Grundumsatz.

Der Grundumsatz (GU) kann nicht unmittelbar aus der SenseWear™-Aufzeichnung entnommen werden. Daher wurde im ersten Drittel der Schlafphase der Gesamte Energieumsatz in einer Stunde bestimmt, in der sowohl die Liege- als auch die Schlafdauer genau 60 Minuten betragen (Höppner, 2011). In dieser Zeit schläft der Patient entsprechend der Auswertung des SenseWear™-Armbandes.

Für den Tagesgrundumsatz wurde dieser 1-Stunden-Wert auf 24 Stunden hochgerechnet. Für die Auswertung wurden mithilfe der Software drei unterschiedliche Innerviewprotokolle erstellt: 24-Stunden-Protokoll, Nacht-Protokoll und Tages-Protokoll. Für das Nachtprotokoll wurde das Zeitfenster auf die während der Nacht angezeigte Schlafdauer beschränkt eingestellt. Das Tagesprotokoll setzt sich zusammen aus der Summe der restlichen Zeit vor und nach dem Zeitfenster für das Nachtprotokoll.

3.5.3 Bio-Impedanz-Analyse (BIA)

Die Messung wurde morgens zwischen 7:00 und 8:00 am nüchternen Patienten durchgeführt, der flach auf dem Rücken lag. Auf den gründlich gereinigten Handrücken und Fußknöcheln wurde jeweils eine Elektrode befestigt. Nach 10 Minuten entspanntem und ruhigen Liegen konnte die Bioimpedanzmessung mit dem Gerät Nutriguard M (Fa. Data input, 2008) gestartet werden. Ausgewertet wurde die Messung durch die Software Nutriplus™ (Fa. Data input).

Die Bio-Impedanz-Analyse (BIA) gibt Aufschluss über die genaue Körperzusammensetzung. Das Prinzip beruht auf den unterschiedlichen Widerständen des elektrolythaltigen Körperwassers (Resistenz) und der Körperzellen (Reaktanz) beim Applizieren

von Wechselstrom verschiedener Frequenzen. Die Resistenz und Reaktanz ergeben gemeinsam die Impedanz als Gesamtwiderstand (Stobäus et al., 2010).

Im Sinne des 4-Kompartimente-Modells (Withers et al., 1998) ergeben die Messungen die Menge des Körperwassers (intrazellulär und extrazellulär), die Fettmasse (FM), die Fettfreie Masse an (= Magermasse, FFM), die sich weiter in die Extrazelluläre Masse (ECM) und die Körperzellmasse (Body Cell Mass = BCM) unterteilen lässt.

Der Fettfreie-Masse-Index (FFMI) lässt sich aus den von der BIA angegebenen Parametern und der Körpergröße folgendermaßen berechnen:

$$FFMI = \frac{\text{Fettfreie Masse (kg)}}{\text{Körpergröße}^2 (m)}$$

Es setzt ähnlich dem Body-Mass-Index (BMI) die Fettfreie Masse ins Verhältnis zur Körpergröße (Franssen et al., 2014).

3.5.4 Lungenfunktion

Bei Aufnahme der Patienten durchlief jeder Patient einen Lungenfunktionstest mit kompletter Bodyplethysmographie und Mundverschlussdruckmessung. Eine CO-Diffusions-Kapazität (DLCO) wurde nicht durchgeführt. Die Untersuchungen übernahm die Diagnostikabteilung in der Schön Klinik Berchtesgadener Land mit dem Bodyplethysmograph Master Screen Body/Diff (Fa. Cardinal Health, 2009). Zunächst erfolgte die Bodyplethysmographie ohne Dauermedikation, anschließend nach Bronchospasmolyse durch 2 Hübe Berodual®N Dosier Aerosol (20µg Ipratropiumbromid / 50µg Fenoterolhydrobromid Druckgasinhalationslösung der Fa. Boehringer, Ingelheim).

3.5.5 BGA

In Anschluss an die Lungenfunktion wurde eine Blutgasanalyse durchgeführt. Hierfür saß der Patient in Ruhe und ohne zu sprechen für 10 Minuten im Untersuchungsraum, nachdem sein Ohr mit Finalgon-Crème einmassiert worden war. Nach dem Stich mit der Lanzette wurde das Blut mithilfe der Kapillare aufgefangen und mit dem Blutgasanalysator ABL820 Flex (Fa. Radiometer, 2006) untersucht.

Je nach Bedarf lief diese Untersuchung zunächst ohne Sauerstoff ab und anschließend unter Sauerstoffgabe.

3.5.6 BORG-Skala

Vor und nach dem Gehstest wurden die Patienten gebeten, ihre Atemnot und Beiner-müdung subjektiv anhand der BORG-Skala zu beurteilen. Dazu wurde folgende Fragen gestellt:

-
- Wie stark ist jetzt Ihre Atmung eingeschränkt?
 - Wie stark sind jetzt Ihre Beine ermüdet?

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 20 (IBM GmbH).

Bei den meisten Patienten liegen zwei valide Gehstest-, Nacht- und Ruhemessungen sowie zwei SenseWear™-Armband-Messungen vor. In Anbetracht der geringen Stichprobengröße wurden zugunsten einer größeren Zuverlässigkeit für diese Patienten die Ergebnisse aus beiden Messungen gemittelt. Die statistischen Analysen wurden mit diesen zusammengeführten Werten durchgeführt.

Für alle in die Analysen aufgenommenen Variablen wurde eine Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorow-Smirnow-Test vorgenommen. Bei $p \leq 0,05$ wurde von einer bedeutsamen Abweichung von der Normalverteilung ausgegangen und es wurden nichtparametrische Methoden sowohl für deskriptive als auch inferenzstatistische Berechnungen verwendet

Zur Stichprobenbeschreibung wurden dementsprechend Mittelwert und Standardabweichung ($MW \pm SD$) bzw. Median und 1. und 3. Quartil berechnet (MD; Q1, Q3).

Zusammenhänge zwischen pCO_2 -Werten des Gehstests und dem FEV_1 , dem Residualvolumen sowie den Nebenzielparametern wurden mittels Pearson-Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten (Pearson; für normalverteilte Variablen) bzw. Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten (Spearman; eine der beiden Variablen nicht normalverteilt) quantifiziert.

Da es in dieser Arbeit zwei nicht unabhängige Hauptfragestellungen gibt (hängt der maximale pCO_2 -Anstieg während des Gehstests mit dem FEV_1 und dem RV zusammen?), wurde eine dementsprechende Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit nach Bonferroni vorgenommen. Als Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit wurde für diese beiden Zusammenhänge daher $p \leq 0,025$ verwendet. Alle anderen Signifikanzangaben dienen nicht zum Schluss auf die Grundgesamtheit, sondern sind lediglich als standardisierte Maße der innerhalb der Stichprobe gefundenen Effekte zu sehen.

Die Tabellen und Grafiken wurden mit Microsoft Excel 2008 (Microsoft Corporation) erstellt.

3.6.1 Hauptzielparameter

Neben der Untersuchung des $p\text{CO}_2$ -Verhaltens unter Belastung wurden für die Untersuchung möglicher Prädiktoren des maximalen $p\text{CO}_2$ -Anstiegs unter Belastung der Obstruktionsparameter Forciertes Expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde (FEV_1) sowie der Emphyseparameter Residualvolumen (RV) als Hauptzielparameter festgelegt.

3.6.2 Nebenzielparameter

Zur Untersuchung weiterer möglicher Prädiktoren des $p\text{CO}_2$ -Verhaltens unter Belastung wurden Parameter aus folgenden Diagnostiktests als Nebenzielparameter untersucht:

- Bio-Impedanz-Analyse (Body-Mass-Index (BMI), Fettfreie-Masse-Index (FFMI), Fettmasse-Index (FMI) sowie der Phasenwinkel)
- Lungenfunktionsparameter (Intrathorakales Gasvolumen in Prozent (ITGV), Peak Flow in Prozent (PEF), Maximaler Expiratorischer Flow bei 25% der Funktionellen Vitalkapazität (MEF_{25}), Respiratorische Kapazität ($P_{0,1}/P_{\text{Imax}}$))
- SenseWear™-Armband-Messung zur Aktivitäts- und Umsatzmessung (Grundumsatz, Metabolic Equivalent of Task (MET) des Grundumsatzes, Gesamt, Tag und Nacht, Physical Activity Level)
- Laborentzündungswerte (CRP, Leukozyten)

Darüber hinaus wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung und den weiteren Blutgasparametern des Gehtests, in Ruhe sowie im Schlaf evaluiert.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Alter (Jahre)	65,7 ± 7,3
Geschlecht (n)	m: 21, w: 11
geraucht (%)	84
pack years	39,0 ± 30,7
Gehstrecke (m)	340,2 ± 75,8
BMI (kg/m ²)	23,5 ± 3,7
FFMI (kg/m ²)	18,9 ± 2,4
FEV ₁ (Liter)	0,99 ± 0,26
FEV ₁ (%Soll)	34,9 ± 7,4
FEV ₁ /VC (%Soll)	54,21 ± 10,12
ITGV (%Soll)	202,3 ± 42,4
RV (%Soll)	263,0 ± 64,2
paCO ₂ Ruhe (mmHg)	41,2 ± 4,8
paO ₂ Ruhe (mmHg)	68,0 ± 8,2

Die Tabelle 11 beschreibt die anthropometrischen Daten des Patientenkollektivs.

Tabelle 11: Anthropometrische Daten

(wenn nicht anders angegeben Mittelwert ± Standardabweichung)

4.2 Beschreibung des tcpCO₂-Verlaufs im 6-Minuten-Gehtest

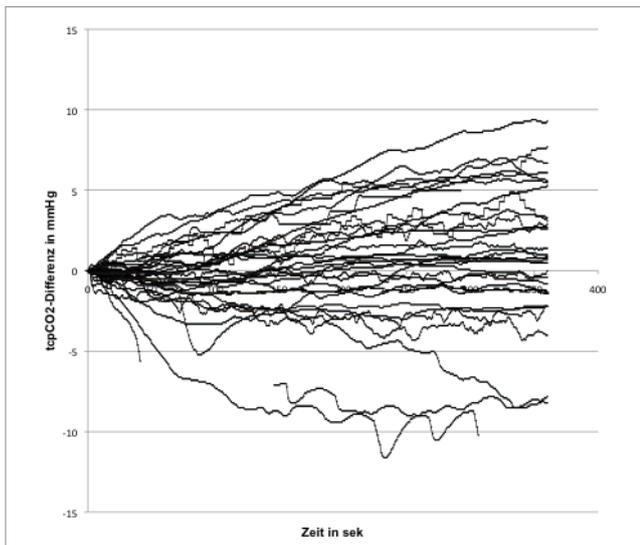


Abb. 5: tcpCO₂-Verlauf als Differenz zum Ausgangswert aller Patienten im Gehtest 1

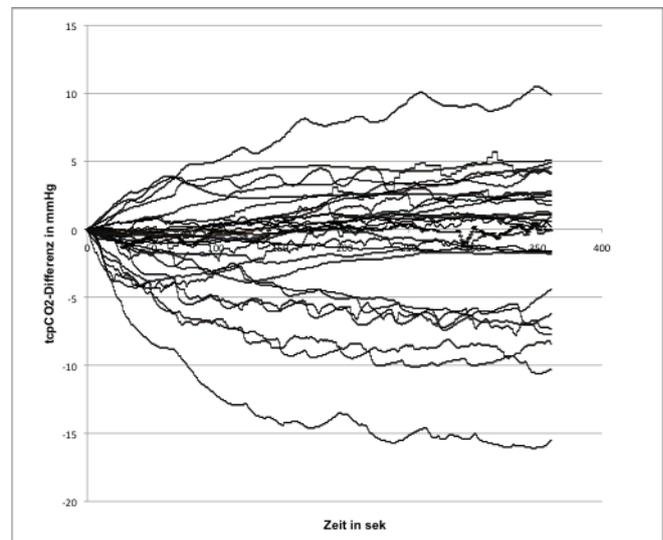


Abb. 6: tcpCO₂-Verlauf als Differenz zum Ausgangswert aller Patienten im Gehtest 2

Der genaue zeitliche tcpCO₂-Verlauf von allen Patienten im Gehtest 1 bzw. 2 wird in Abbildung 5 bzw. Abbildung 6 dargestellt. Hierbei wurden von jedem Patienten die im Sekundenintervall gemessenen tcpCO₂-Werte als Differenz zum Ausgangswert (= Sekunde 0 des Gehtests) im Kurvenverlauf gezeichnet.

In den Kurvenverläufen lassen sich keine typischen Reaktionsmuster erkennen. Die Gesamtzahl der verschiedenen Graphen verläuft fächerförmig. Hierbei ist der pCO₂-Verlauf bei einigen Patienten ansteigend, absteigend oder konstant.

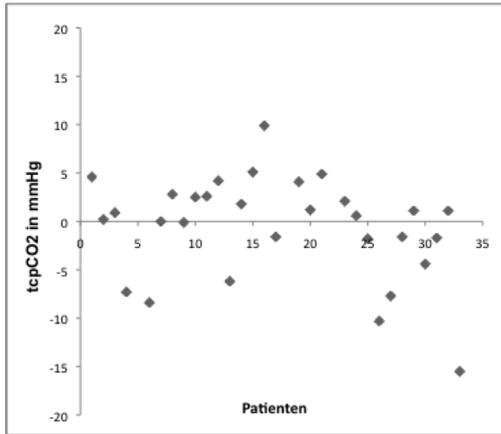


Abb. 7: Differenz zwischen dem tcpCO₂-Endwert (Sek.360) und dem Ausgangswert (Sek.0) im Gehtest 1 von allen Patienten

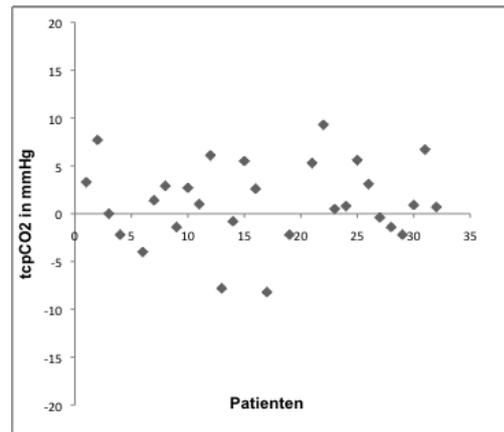


Abb. 8: Differenz zwischen dem tcpCO₂-Endwert (Sek.360) und dem Ausgangswert (Sek.0) im Gehtest 2 von allen Patienten

In den Abbildungen 7 und 8 wird die Differenz zwischen dem tcpCO₂-Endwert (Sek. 360) und dem tcpCO₂-Ausgangswert (Sek. 0) sowohl für Gehtest 1 als auch Gehtest 2 gezeigt. Auch hier zeigt sich eine breite Verteilung der Differenzwerte.

4.3 Äquivalente Parameter der transkutanen pCO₂-Bestimmung und der kapillären pCO₂-Bestimmung

Die Tabelle 12 zeigt die Korrelationsanalysen der jeweils äquivalenten Parameter der transkutanen und kapillären pCO₂-Bestimmungen während des Gehtests.

		tcpCO ₂ Mittelwert Ruhe MW	tcpCO ₂ Baseline GT1	tcpCO ₂ Baseline GT2	tcpCO ₂ Baseline GT MW	tcpCO ₂ am Ende des GT1	tcpCO ₂ am Ende des GT2	tcpCO ₂ am Ende des GT MW	tcpCO ₂ -Entwicklung im GT1	tcpCO ₂ -Entwicklung im GT2	tcpCO ₂ -Entwicklung im GT MW
paCO ₂ Ruhe	r	,734	,765	,599	,683	,708	,520	,574	-,071	,141	,084
	p	,000	,000	,001	,000	,000	,005	,001	,742	,474	,660
paCO ₂ vor GT1	r	,872	,912	,676	,854	,735	,651	,713	-,155	,173	,033
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,001	,000	,502	,418	,874
paCO ₂ vor GT2	r	,846	,728	,671	,720	,685	,592	,633	-,042	,053	,054
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,001	,000	,849	,794	,785
paCO ₂ vor GT MW	r	,900	,887	,700	,824	,742	,633	,676	-,110	,141	,051
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,610	,465	,787
paCO ₂ nach GT1	r	,790	,811	,641	,769	,870	,628	,805	,128	,162	,149
	p	,000	,000	,001	,000	,000	,001	,000	,579	,449	,478
paCO ₂ nach GT2	r	,653	,620	,621	,595	,731	,667	,695	,232	,128	,118
	p	,000	,002	,000	,001	,000	,000	,000	,287	,525	,548
paCO ₂ nach GT MW	r	,768	,764	,629	,673	,871	,658	,779	,140	,182	,155
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,515	,344	,413
Differenz paCO ₂ nach-vor GT1	r	,176	,157	,115	,164	,474	,141	,398	,431	,044	,215
	p	,401	,443	,602	,423	,017	,520	,049	,051	,837	,301
Differenz paCO ₂ nach-vor GT2	r	,045	,119	,177	,081	,338	,338	,326	,377	,158	,145
	p	,819	,588	,358	,676	,115	,073	,085	,076	,431	,463
Differenz paCO ₂ nach-vor GT MW	r*	,141	,192	,001	,092	,398	,055	,214	,280	,219	,291
	p	,451	,347	,995	,616	,049	,775	,247	,185	,254	,118

Tabelle 12: Korrelationsanalyse der äquivalenten transkutanen und invasiven Blutgasbestimmungen (grau markiert)

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau)

Es zeigen sich nahezu durchgehend höchst signifikante Korrelationen zwischen den äquivalenten transkutan und kapillär ermittelten pCO₂-Werten. Ausgenommen hiervon sind die Korrelationen zwischen den transkutanen tcpCO₂-Entwicklungsparametern des Gehtests und den kapillären paCO₂-Differenzen (nach - vor dem Gehtest) .

4.4 Vergleich des tcpCO₂-Verhaltens zwischen Gehtest 1 und 2

Wie im Anhang (siehe S.99ff.) zu erkennen unterscheiden sich die jeweiligen tcpCO₂-Werte innerhalb der zwei Gehtests der einzelnen Patienten zum Teil nur um wenige mmHg-Punkte. Insgesamt bestehen durchgehend sehr ähnliche Verlaufstendenzen.

4.5 Maximaler tcpCO₂-Anstieg im Gehtest: Zusammenhang mit FEV₁% und RV%

Die Tabelle 13 beschreibt die Korrelationsanalyse des maximalen tcpCO₂-Anstiegs im Gehtest mit den zwei Hauptzielparametern: dem Obstruktionsparameter FEV₁% sowie dem Emphyseparameter RV%.

	maximaler tcpCO ₂ -Anstieg im Gehtest	
	r	p
RV%	,429	,014
FEV ₁ %	-,476	,006

Tabelle 13: maximaler tcpCO₂-Anstieg im Gehtest – Korrelationen mit Hauptzielparametern RV% und FEV₁%

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,025 (α-Adjustierung nach Bonferroni), Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Zwischen dem maximalen tcpCO₂-Anstieg im Gehtest und dem RV% sowie dem FEV₁% bestehen auch nach α-Adjustierung nach Bonferroni signifikant mäßige Korrelationen. Bei Patienten mit einer ausgeprägten Obstruktion bzw. einem ausgeprägten Emphysem steigt der tcpCO₂ im Gehtest also stärker an.

4.6 Zusammenhang pCO₂-Verhalten im Gehtest mit Nebenzielparametern

4.6.1 Transkutan gemessenes pCO₂-Verhalten (tcpCO₂)

4.6.1.1 tcpCO₂-Entwicklung im Gehtest

Dieser Parameter wurde berechnet aus der Differenz zwischen dem tcpCO₂-Mittelwert der letzten 30 Sekunden des Gehtests und der tcpCO₂-Baseline des Gehtests.

Die Tabellen 14 bis 16 zeigen die Korrelationsanalyse der tcpCO₂-Entwicklung im Gehtest mit möglichen Prädiktoren, anderen Gehtest-Parametern und den Ruhe-Parametern.

	tcpCO ₂ -Entwicklung im Gehtest	
	r	p
Alter	-,486	,006
geraucht*	,170	,369
pack years	-,021	,912
Gehtest-Strecke	-,224	,235
BMI	-,272	,145
FFMI	-,319	,092
FMI	-,115	,551
Phasenwinkel	,147	,448
ITGV%	,258	,169
RV%	,315	,090
FEV ₁ %	-,406	,026
PEF%	-,034	,859
MEF ₂₅ %	-,255	,199
P _{0,1} /Plmax	,144	,448
Grundumsatz	-,120	,526
MET Grundumsatz*	,331	,074
MET Gesamt	,066	,730
MET Tag	-,009	,963
MET Nacht	,341	,065
PAL	-,141	,459
Leukozyten	,154	,416
CRP*	-,069	,717

Tabelle 14: tcpCO₂-Entwicklung im Gehtest – Korrelation mit möglichen Prädiktoren

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Die signifikant mäßig negative Korrelation zum Alter zeigt, dass jüngere Patienten einen höheren tcpCO₂-Anstieg haben. Eine knapp nicht signifikant schwach negative Korrelation liegt zu dem Fettfreie-Masse-Index (FFMI) vor, wohingegen zu dem Fettmasse-Index (FMI) kein relevanter Zusammenhang besteht. Bei Patienten mit einem niedrigen FFMI steigt der tcpCO₂ unter Belastung folglich stärker an. Von den Emphyseparametern zeigt besonders RV% eine schwach positive Korrelation. Patienten mit ausgeprägtem Emphysem weisen dementsprechend einen höheren tcpCO₂-Anstieg auf. Der signifikant mäßig negative Zusammenhang zum FEV₁% bedeutet, dass der tcpCO₂ stärker bei einer ausgeprägten Obstruktion ansteigt. Zu der Respiratorischen Kapazität (P_{0,1}/Plmax) besteht kein relevanter Zusammenhang. Zu dem MET Grundumsatz und dem MET Nacht liegen knapp nicht signifikant schwach positive Korrelationen vor. Ein ansteigender tcpCO₂-Verlauf geht folglich mit höherem Grund- und Nachtumsatz einher. Die Entzündungsparameter zeigen keinen relevanten Zusammenhang.

	tcpCO ₂ -Entwicklung im Gehtest	
	r	p
tcpCO ₂ -Baseline Gehtest	-,318	,087
tcpCO ₂ -Minimum Gehtest	,299	,108
tcpCO ₂ -Maximum Gehtest	,117	,540
tcpCO ₂ am Ende des Gehtests	,532	,002
tcpCO ₂ -Mittelwert Gehtest	,322	,083
SpO ₂ -Mittelwert Gehtest	-,068	,720
SpO ₂ -Minimum Gehtest	-,149	,432
SpO ₂ am Ende des Gehtests	-,159	,409
SpO ₂ -Entwicklung im Gehtest	-,301	,106
Desaturierungsindex Gehtest	,174	,358
Zeit SpO ₂ ≤ 88% im Gehtest*	,138	,466
Pulsfrequenz-Entwicklung im GT	-,202	,284

Tabelle 15: tcpCO₂-Entwicklung im Gehtest – Korrelation mit anderen Gehtest-Parametern

(GT = Gehtest, r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Zwischen der tcpCO₂-Entwicklung im Gehtest und den weiteren tcpCO₂-Parametern des Gehtests bestehen zum Teil signifikant positive Korrelationen. Die negative Korrelation mit der tcpCO₂-Baseline weist darauf hin, dass ein niedriger tcpCO₂-Ausgangswert mit einem starken tcpCO₂-Anstieg einhergeht. Zu den SpO₂-Parametern liegt eine nicht signifikant negative Korrelation vor. Niedrige SpO₂-Parameter im Gehtest sind folglich mit einem tcpCO₂-Anstieg im Gehtest assoziiert.

	tcpCO ₂ -Entwicklung im Gehtest	
	r	p
tcpCO ₂ Mittelwert Ruhe	-,172	,373
SpO ₂ Mittelwert Ruhe	,124	,523
paO ₂ Ruhe	,245	,193
paCO ₂ Ruhe	,009	,962
pH Ruhe	,207	,272

Tabelle 16: tcpCO₂-Entwicklung im Gehtest – Korrelation mit Ruhe-Parametern

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Zwischen der tcpCO₂-Entwicklung im Gehtest und den Ruhe-Parametern bestehen keine signifikanten Korrelationen.

4.6.1.2 Maximaler tcpCO₂-Anstieg und tcpCO₂-Abfall im Gehtest

Diese Parameter wurden als Differenz zwischen dem tcpCO₂-Maximum und der tcpCO₂-Baseline des Gehtests bzw. als Differenz zwischen der tcpCO₂-Baseline und dem tcpCO₂-Minimum des Gehtests definiert.

Die Tabellen 17 bis 19 zeigen die Korrelationsanalysen des maximalen tcpCO₂-Anstiegs bzw. tcpCO₂-Abfalls im Gehtest mit möglichen Prädiktoren, anderen Gehtest-Parametern und den Ruhe-Parametern.

	maximaler tcpCO ₂ -Anstieg im Gehtest		maximaler tcpCO ₂ -Abfall im Gehtest	
	r	p	r*	p
Alter	-,449	,010	-,463	,008
geraucht*	-,079	,666	-,103	,576
pack years	-,225	,217	,028	,878
Gehtest-Strecke	-,235	,195	-,178	,331
BMI	-,399	,024	-,371	,037
FFMI	-,426	,017	-,371	,040
FMI	-,177	,340	-,101	,588
Phasenwinkel	,088	,637	,029	,875
ITGV%	,330	,065	,337	,059
RV%	,429	,014	,376	,034
FEV ₁ %	-,476	,006	-,285	,114
PEF%	,084	,647	,003	,989
MEF ₂₅ %	-,379	,043	-,370	,048
P _{0,1} /Plmax	,225	,216	,114	,536
Grundumsatz	-,261	,149	-,259	,153
MET Grundumsatz*	,407	,021	,253	,162
MET Gesamt	,262	,148	,120	,512
MET Tag	,229	,208	,114	,536
MET Nacht	,430	,014	,346	,053
PAL	,117	,523	-,049	,792
Leukozyten	-,091	,620	,084	,649
CRP*	-,122	,505	-,057	,755

Tabelle 17: maximaler tcpCO₂-Anstieg und -Abfall im Gehtest – Korrelationen mit möglichen Prädiktoren

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Zwischen dem maximalen tcpCO₂-Anstieg bzw. -Abfall und dem Patientenalter liegt eine signifikant mäßig negative Korrelation vor. Jüngere Patienten haben dementsprechend einen höheren tcpCO₂-Anstieg und einen niedrigeren tcpCO₂-Abfall. Die signifikant schwach bis mäßig negativen Korrelationen zum BMI und FFMI weisen darauf hin, dass Patienten mit einem niedrigen FFMI und BMI stärker mit dem tcpCO₂-Wert ansteigen und weniger abfallen. Zu dem FMI besteht erneut kein relevanter Zusammenhang. Sowohl die Emphyseparameter als auch die Obstruktionsparameter (abgesehen vom Peak Flow (PEF%)) weisen zum Teil signifikante Korrelationen auf. Ein ausgeprägtes Emphysem und eine starke Obstruktion gehen mit einem höheren tcpCO₂-Anstieg und mit geringerem tcpCO₂-Abfall einher. Zur Respiratorischen Kapazität (P_{0,1}/Plmax) bestehen keine signifikanten Korrelationen. Die Umsatzparameter weisen zum Teil signifikante Korrelationen auf – hier besonders der MET Grundumsatz und der MET Nacht. Patienten mit einem hohen Grund- und Nachtumsatz steigen eher mit dem tcpCO₂ im Gehtest an.

	maximaler tcpCO ₂ -Anstieg		maximaler tcpCO ₂ -Abfall	
	r	p	r*	p
tcpCO ₂ -Baseline GT	-,293	,103	-,111	,546
tcpCO ₂ -Minimum GT	,100	,586	,478	,006
tcpCO ₂ -Maximum GT	,318	,076	,383	,031
tcpCO ₂ am Ende des GTs	,291	,118	,614	,000
tcpCO ₂ -Mittelwert GT	,171	,349	,481	,005
SpO ₂ -Mittelwert GT	-,152	,407	,070	,705
SpO ₂ -Minimum GT	-,211	,246	,015	,937
SpO ₂ am Ende des GTs	-,132	,486	,074	,697
SpO ₂ -Entwicklung im GT	-,306	,088	-,251	,165
Desaturierungsindex GT	,189	,301	,026	,886
Zeit SpO ₂ ≤ 88% im GT*	,075	,685	-,035	,850
PF-Entwicklung im GT	-,121	,510	-,020	,915

Tabelle 18: maximaler tcpCO₂-Anstieg und –Abfall im Gehtest – Korrelationen mit anderen Gehtest-Parametern

(GT = Gehtest, PF = Pulsfrequenz, r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Bezüglich des maximalen tcpCO₂-Anstiegs im Gehtest zeigt sich eine negative Korrelation zu der tcpCO₂-Baseline und eine knapp nicht signifikant positive Korrelation zu dem tcpCO₂-Maximum. Patienten mit einem starken tcpCO₂-Anstieg weisen folglich eher eine niedrigere tcpCO₂-Baseline und ein höheres tcpCO₂-Maximum auf. Die SpO₂-Entwicklung weist die Tendenz zu einer negativen Korrelation auf. Ein SpO₂-Abfall unter Belastung geht folglich mit einem höheren CO₂-Anstieg einher.

Beim maximalen tcpCO₂-Abfall im Gehtest bestehen signifikant positive Zusammenhänge zu den anderen tcpCO₂-Parametern des Gehtests. Patienten mit hohen tcpCO₂-Parametern fallen unter Belastung weniger mit dem tcpCO₂ ab. Zu den SpO₂-Parametern zeigen sich keine relevanten Korrelationen, abgesehen von der Tendenz zu einem schwach negativen Zusammenhang zu der SpO₂-Entwicklung.

	maximaler tcpCO ₂ -Anstieg		maximaler tcpCO ₂ -Abfall	
	r	p	r*	p
tcpCO ₂ Mittelwert Ruhe	-,109	,559	-,100	,594
SpO ₂ Mittelwert Ruhe	,245	,184	,155	,405
paO ₂ Ruhe	,230	,205	,390	,027
paCO ₂ Ruhe	,064	,726	-,027	,886
pH Ruhe	,210	,249	,022	,907

Tabelle 19: maximaler tcpCO₂-Anstieg und –Abfall im Gehtest – Korrelationen mit Ruhe-Parametern (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Zwischen dem tcpCO₂-Abfall und dem paO₂-Ruhe-Wert besteht ein signifikant schwach positiver Zusammenhang. Niedrige paO₂-Werte gehen also mit einem größeren tcpCO₂-Abfall einher.

4.6.1.3 Zeit bis tcpCO₂-Baseline plus ≥ 5 mmHg

Dieser Parameter beschreibt die Zeit, bis der tcpCO₂ im Gehstest um 5 mmHg von der Baseline aus angestiegen ist. Bei 10 Patienten ist dieses Ereignis eingetreten.

Die Tabellen 20 bis 22 zeigen die Korrelationsanalysen der Zeit bis tcpCO₂-Baseline plus ≥ 5 mmHg im Gehstest mit möglichen Prädiktoren, anderen Gehstest-Parametern und Ruhe-Parametern.

	Zeit bis tcpCO ₂ -Baseline + ≥ 5 mmHg	
	r*	p
Alter	,302	,093
geraucht	-,096	,600
pack years	,151	,409
Gehstest-Strecke	,060	,744
BMI	,150	,413
FFMI	,237	,199
FMI	,071	,703
Phasenwinkel	-,221	,231
ITGV%	-,259	,152
RV%	-,379	,032
FEV ₁ %	,307	,088
PEF%	-,099	,589
MEF ₂₅ %	,355	,059
P _{0,1} /P _I max	,037	,841
Grundumsatz	,108	,556
MET Grundumsatz	-,243	,180
MET Gesamt	,007	,971
MET Tag	,047	,798
MET Nacht	-,161	,377
PAL	,349	,050
Leukozyten	,118	,521
CRP	,153	,405

Tabelle 20: Zeit bis tcpCO₂-Baseline + ≥ 5 mmHg – Korrelation mit möglichen Prädiktoren

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Erneut zeigt sich ein knapp nicht signifikant schwach positiver Zusammenhang zu dem Lebensalter. Bei jüngeren Patienten tritt das Ereignis entsprechend früher ein. Mit dem RV% korreliert die Zeit signifikant schwach negativ. Knapp nicht signifikant schwach positive Korrelationen liegen zu den Obstruktionsparametern FEV₁% und MEF₂₅% vor. Ein ausgeprägtes Emphysem sowie eine starke Obstruktion gehen mit einem früheren Eintritt des Ereignisses einher. Zudem besteht ein signifikant schwach positiver Zusammenhang zum Physical Activity Level (PAL). Bei körperlich aktiven Patienten scheint der tcpCO₂ erst später bzw. gar nicht um plus 5 mmHg von der Baseline abzuweichen.

	Zeit bis tcpCO ₂ -Baseline + ≥ 5 mmHg	
	r*	p
tcpCO ₂ -Baseline Gehtest	,251	,166
tcpCO ₂ -Minimum Gehtest	-,043	,816
tcpCO ₂ -Maximum Gehtest	-,179	,326
tcpCO ₂ am Ende des Gehtests	-,314	,091
tcpCO ₂ -Mittelwert Gehtest	-,165	,366
tcpCO ₂ -Entwicklung im Gehtest	-,746	,000
max. tcpCO ₂ -Anstieg im Gehtest	-,802	,000
max. tcpCO ₂ -Abfall im Gehtest	-,476	,006
SpO ₂ -Mittelwert Gehtest	-,078	,672
SpO ₂ -Minimum Gehtest	-,060	,744
SpO ₂ am Ende des Gehtests	-,105	,582
SpO ₂ -Entwicklung im Gehtest	-,035	,851
Desaturierungsindex Gehtest	,033	,856
Zeit SpO ₂ ≤88% im Gehtest	,029	,877
Pulsfrequenz-Entwicklung im GT	,144	,433

Tabelle 21: Zeit bis tcpCO₂-Baseline + ≥ 5 mmHg - Korrelation mit anderen Gehtest-Parametern

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Zwischen der Zeit bis tcpCO₂-Baseline + ≥ 5 mmHg und den tcpCO₂-Parametern (Entwicklung, maximaler Anstieg und maximaler Abstieg) liegt ein signifikant negativer Zusammenhang vor. Zu dem tcpCO₂ am Ende des Gehtests besteht ein knapp nicht signifikant schwach negativer Zusammenhang vor. Patienten, bei denen das Ereignis „tcpCO₂-Baseline + ≥ 5 mmHg“ früh eintritt, tendieren zu hohen tcpCO₂ Parametern.

	Zeit bis tcpCO ₂ -Baseline + ≥ 5 mmHg	
	r*	p
tcpCO ₂ Mittelwert Ruhe	,155	,405
SpO ₂ Mittelwert Ruhe	-,112	,548
paO ₂ Ruhe	-,182	,319
paCO ₂ Ruhe	,074	,688
pH Ruhe	,057	,755

Tabelle 22: Zeit bis tcpCO₂-Baseline + ≥ 5 mmHg - Korrelation mit anderen Ruhe Parametern des Gehtests

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Es zeigten sich keine relevanten Zusammenhänge zwischen dem Ereignis und den Ruheparametern.

4.6.2 Kapillär gemessenes pCO₂-Verhalten

Die Tabellen 23 bis 25 zeigen die Korrelationen der CO₂-Partialdrücke der BGA (paCO₂) vor und nach dem Gehtest sowie deren Differenz zu möglichen Prädiktoren, den anderen BGA-Parametern des Gehtests sowie zu den Ruhe-Parametern.

	Differenz paCO ₂ nach-vor Gehtest		paCO ₂ vor Gehtest		paCO ₂ nach Gehtest	
	r*	p	r	p	r	p
Alter	-,155	,397	-,280	,121	-,404	,022
geraucht*	-,079	,666	,112	,542	,047	,800
pack years	-,136	,460	,161	,378	-,025	,892
Gehtest-Strecke	-,034	,853	-,296	,100	-,143	,435
BMI	-,314	,080	-,402	,023	-,470	,007
FFMI	-,308	,092	-,326	,074	-,401	,025
FMI	-,231	,211	-,277	,131	-,257	,163
Phasenwinkel	,093	,621	,028	,882	,231	,210
ITGV%	,578	,001	,277	,124	,497	,004
RV%	,540	,001	,339	,058	,583	,000
FEV ₁ %	-,480	,005	-,311	,083	-,562	,001
PEF%	,234	,198	-,063	,733	,117	,525
MEF ₂₅ %	-,237	,216	-,271	,155	-,461	,012
P _{0,1} /PI _{max}	,306	,088	,026	,887	,059	,750
Grundumsatz	-,236	,194	-,240	,185	-,278	,123
MET Grundumsatz*	,156	,394	,325	,070	,369	,038
MET Gesamt	,253	,163	,321	,073	,368	,038
MET Tag	,324	,071	,317	,077	,374	,035
MET Nacht	,272	,133	,381	,031	,527	,002
PAL	,234	,198	,094	,609	,145	,429
Leukozyten	-,035	,848	,004	,981	-,094	,609
CRP*	-,205	,261	,107	,561	-,094	,607

Tabelle 23: paCO₂ vor und nach Gehtest sowie paCO₂-Differenz nach-vor Gehtest – Korrelation mit möglichen Prädiktoren

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Bei der Differenz des paCO₂-Wertes nach - vor dem Gehtest besteht die Tendenz zu einer schwach negativen Korrelation mit dem BMI und FFMI. Patienten mit einem niedrigen BMI und FFMI weisen dementsprechend eher einen größeren paCO₂-Anstieg auf. Die hochsignifikanten Korrelationen zu ITGV%, RV% und FEV₁% zeigen, dass ein ausgeprägtes Emphysem bzw. eine ausgeprägte Obstruktion mit einem höheren paCO₂-Anstieg einhergeht. Zu der Respiratorischen Kapazität (P_{0,1}/PI_{max}) liegt eine knapp nicht signifikant schwach positive Korrelation vor. Bei Patienten mit einer verminderten respiratorischen Kapazität steigt der paCO₂ also stärker an.

Bei den paCO₂-Werten vor bzw. nach Gehtest zeigen sich zum Teil signifikant negative Korrelationen zu dem BMI und FFMI. Zudem liegen zum Teil signifikant positive Zusammenhänge zu den Emphyseparametern (RV%, ITGV%) sowie negative Korrelationen zu den Obstruktionsparametern (FEV₁%, MEF₂₅%) vor. Mit den Umsatzparametern MET Grundumsatz, Gesamt, Tag und Nacht korrelieren die paCO₂-Werte vor und nach Gehtest schwach positiv.

Der paCO₂ nach dem Gehtest korreliert knapp nicht signifikant schwach negativ mit der Gehtest-Strecke. Patienten mit einem hohen paCO₂ nach dem Gehtest legen also eine geringere Gehstrecke zurück. Die signifikant mäßig negative Korrelation zwischen

paCO₂ nach Gehetest und Patientenalter zeigt, dass jüngere Patienten einen höheren CO₂-Partialdruck nach Belastung haben.

	paCO ₂ -Differenz nach-vor Gehetest		paCO ₂ vor Gehetest		paCO ₂ nach Gehetest	
	r*	p	r	p	r	p
paO ₂ vor Gehetest	,019	,917	,156	,395	,063	,730
paO ₂ nach Gehetest	-,474	,006	,238	,190	-,143	,434
paO ₂ -Differenz nach-vor GT	-,473	,006	,096	,602	-,204	,262
paCO ₂ vor Gehetest	,011	,953			,767	,000
paCO ₂ nach Gehetest	,529	,002	,767	,000		

Tabelle 24: paCO₂ vor und nach Gehetest sowie paCO₂-Differenz nach-vor Gehetest – Korrelation mit anderen Gehetest-Parametern

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Die paCO₂-Differenz nach - vor dem Gehetest korreliert signifikant mäßig negativ mit dem paO₂ nach Gehetest sowie mit der paO₂-Differenz nach - vor dem Gehetest. Patienten mit einem niedrigen paO₂ bzw. einem paO₂-Abfall nach Belastung zeigen also eher einen paCO₂-Anstieg unter Belastung. Zudem liegt eine hochsignifikant mäßig positive Korrelation zu dem paCO₂ nach Gehetest vor. Ein hoher paCO₂ nach Gehetest geht folglich mit einem großen paCO₂-Anstieg unter Belastung einher. Zwischen den paCO₂-Werten vor und nach dem Gehetest besteht eine höchstsignifikant stark positive Korrelation.

	paCO ₂ -Differenz nach-vor Gehetest		paCO ₂ vor Gehetest		paCO ₂ nach Gehetest	
	r*	p	r	p	r	p
tcpCO ₂ Mittelwert Ruhe	,141	,449	,902	,000	,780	,000
SpO ₂ Mittelwert Ruhe	-,131	,481	,143	,442	,026	,890
paO ₂ Ruhe	-,273	,131	,041	,822	-,092	,618
paCO ₂ Ruhe	,074	,689	,876	,000	,716	,000
pH Ruhe	,028	,879	-,348	,051	-,289	,109

Tabelle 25: paCO₂ vor und nach Gehetest sowie paCO₂-Differenz nach-vor Gehetest – Korrelation mit Ruhe-Parametern

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Die paCO₂-Werte vor und nach Gehetest korrelieren signifikant stark positiv mit den pCO₂-Ruhe-Werten (transkutan und kapillär). Hohe paCO₂ vor und nach Gehetest gehen auch mit hohen pCO₂-Ruhe-Werten einher. Dahingegen bestehen zwischen den pCO₂-Ruhe-Werten und der paCO₂-Differenz des Gehetests keine relevanten Zusammenhänge. Die knapp signifikant schwach negative Korrelation mit dem pH in Ruhe bedeutet, dass hohe paCO₂-Werte vor und nach Gehetest mit einem niedrigen pH-Ruhe-Wert einhergehen.

4.6.3 Kapillärer O₂-Partialdruck (paO₂)

Die Tabellen 26 bis 29 zeigen die Korrelationen zwischen der paO₂-Differenz nach und vor Gehstest mit möglichen Prädiktoren, weiteren BGA-Parametern des Gehstests und den Ruhe-Parametern.

	paO ₂ -Differenz nach-vor Gehstest	
	r	p
Alter	,198	,277
geraucht*	,191	,295
pack years	-,127	,489
Gehstest-Strecke	,196	,283
BMI	,206	,257
FFMI	,412	,021
FMI	-,228	,218
Phasenwinkel	,060	,749
ITGV%	-,490	,004
RV%	-,425	,015
FEV ₁ %	,143	,434
PEF%	-,106	,565
MEF ₂₅ %	,067	,729
P _{0,1} /P _I max	-,241	,184
Grundumsatz	,174	,342
MET Grundumsatz*	,066	,721
MET Gesamt	,041	,824
MET Tag	-,075	,683
MET Nacht	-,011	,950
PAL	-,141	,441
Leukozyten	,024	,895
CRP*	,352	,048

Tabelle 26: paO₂-Differenz nach-vor Gehstest – Korrelation mit möglichen Prädiktoren

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, **Fettschrift** p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Die paO₂-Differenz innerhalb des Gehstests korreliert signifikant schwach positiv mit dem FFMI. Patienten mit einem niedrigen FFMI haben also einen starken paO₂-Abfall im Gehstest. Zu den Emphyseparametern ITGV% und RV% zeigt sich eine signifikant schwach negative Korrelation. Ein ausgeprägtes Emphysem geht also mit einem stärkeren paO₂-Abfall einher. Zu den Obstruktionsparametern besteht kein bedeutender Zusammenhang. Die Respiratorische Kapazität weist die Tendenz zu einer schwach negativen Korrelation auf. Auch zu den Umsatzparametern bestehen keine relevanten Korrelationen. Die signifikant mäßig positive Korrelation zu dem Entzündungswert CRP bedeutet, dass Patienten mit einem höheren CRP einen niedrigeren paO₂-Abfall im Gehstest aufweisen.

	Differenz paO ₂ nach-vor Gehstest	
	r	p
paCO ₂ vor Gehstest	,096	,602
paCO ₂ nach Gehstest	-,204	,262
Differenz paCO ₂ nach-vor GT*	-,473	,006
paO ₂ vor Gehstest	-,511	,003
paO ₂ nach Gehstest	,428	,014

Tabelle 27: paO₂-Differenz nach-vor Gehstest – Korrelation mit anderen Gehstest-Parametern

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, **Fettschrift** p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Die paO₂-Differenz innerhalb des Gehstests zeigt eine signifikant negative Korrelation zu dem paO₂ vor Gehstest sowie eine signifikant positive Korrelation zum paO₂ nach Gehstest. Patienten mit einem großen paO₂-Abfall haben folglich vor dem Gehstest einen größeren paO₂ vor dem Gehstest und kleineren paO₂ nach dem Gehstest.

Zur paCO₂-Differenz innerhalb des Gehstests besteht eine hochsignifikant mäßig negative Korrelation. Ein hoher paCO₂-Anstieg bei Belastung geht dementsprechend mit einem großen paO₂-Abfall bei Belastung einher.

	Differenz paO ₂ nach-vor Gehstest	
	r	p
tcpCO ₂ Mittelwert Ruhe	,126	,499
SpO ₂ Mittelwert Ruhe	-,171	,358
paO ₂ Ruhe	-,202	,268
paCO ₂ Ruhe	,144	,431
pH Ruhe	-,168	,357

Tabelle 28: paO₂-Differenz nach-vor Gehstest – Korrelation mit Ruhe-Parametern

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, **Fettschrift** p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Die paO₂-Differenz innerhalb des Gehstests zeigt keine relevanten Zusammenhänge mit den Ruheparametern.

4.7 tcpCO₂-Verhalten in der Nacht

Das tcpCO₂-Verhalten in der Nacht wird zum einen durch den tcpCO₂-Mittelwert der Nacht als auch den maximalen tcpCO₂-Anstieg (Differenz zwischen nächtlichem tcpCO₂-Wert und dem tcpCO₂-Mittelwert in Ruhe) in der Nacht betrachtet. Die Korrelationen dieser Parameter mit möglichen Prädiktoren, den anderen nächtlichen Parametern sowie mit Gehstest- und Ruhe-Parametern sind den Tabellen 29 bis 31 zu entnehmen.

	tcpCO ₂ Mittelwert Nacht		max. tcpCO ₂ -Anstieg in der Nacht	
	r	p	r	p
Alter	-,474	,008	-,481	,008
geraucht*	,088	,644	-,109	,573
pack years	-,046	,811	,028	,887
Gehtest-Strecke	-,093	,624	,084	,666
BMI	-,433	,017	-,401	,031
FFMI	-,437	,018	-,411	,030
FMI	-,294	,121	-,283	,144
Phasenwinkel	,056	,775	,083	,673
ITGV%	,352	,056	,393	,035
RV%	,454	,012	,442	,016
FEV ₁ %	-,312	,094	-,005	,981
PEF%	,033	,863	,053	,783
MEF ₂₅ %	-,372	,056	,045	,828
P _{0,1} /P _I max	-,045	,815	-,160	,406
Grundumsatz	-,193	,307	-,072	,709
MET Grundumsatz*	,501	,005	,465	,011
MET Gesamt	,441	,015	,378	,043
MET Tag	,485	,007	,433	,019
MET Nacht	,509	,004	,352	,061
PAL	,199	,293	,244	,201
Leukozyten	-,029	,881	,030	,876
CRP*	-,084	,658	-,338	,073

Tabelle 29: tcpCO₂-Mittelwert Nacht und max. tcpCO₂-Anstieg in der Nacht – Korrelation mit möglichen Prädiktoren

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Beide tcpCO₂-Nacht-Parameter korrelieren signifikant schwach negativ mit dem Lebensalter. Junge Patienten zeigen dementsprechend einen hohen nächtlichen tcpCO₂-Mittelwert sowie einen hohen nächtlichen tcpCO₂-Anstieg. Ebenfalls weisen beide Parameter signifikant schwach negative Zusammenhänge zu dem FFMI und BMI auf. Zu den Emphyseparametern ITGV% und RV% zeigen beide Parameter signifikant mäßig bis schwach positive Korrelationen. Ein niedriger FFMI oder BMI sowie ein ausgeprägtes Emphysem gehen also mit einem hohen nächtlichen tcpCO₂-Mittelwert bzw. tcpCO₂-Anstieg einher. Mit den Obstruktionsparametern FEV₁% und MEF₂₅% korreliert nur der nächtliche tcpCO₂-Mittelwert knapp nicht signifikant schwach negativ – nicht aber der maximale nächtliche tcpCO₂-Anstieg.

Der signifikant positive Zusammenhang mit den Umsatzparametern bei beiden Nachtparametern weist darauf hin, dass Patienten mit einem hohen nächtlichen tcpCO₂-Mittelwert und bzw. tcpCO₂-Anstieg höhere Umsätze aufweisen.

	tcpCO ₂ -Mittelwert Nacht		max. tcpCO ₂ -Anstieg in der Nacht	
	r	p	r	p
tcpCO ₂ Mittelwert Nacht	,948	,000	,602	,001
tcpCO ₂ Maximum Nacht	,285	,127	,543	,002
SpO ₂ Mittelwert Nacht	,285	,127	,343	,069
Desaturierungsindex Nacht	-,260	,166	-,267	,161
Zeit SpO ₂ ≤ 88% in der Nacht*	-,168	,374	-,299	,116

Tabelle 30: tcpCO₂-Mittelwert Nacht und max. tcpCO₂-Anstieg in der Nacht – Korrelation mit anderen Nacht-Parametern

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Der nächtliche tcpCO₂-Mittelwert korreliert signifikant sehr stark positiv mit dem nächtlichen tcpCO₂-Maximum. Bei dem SpO₂-Mittelwert bzw. dem Desaturierungsindex der Nacht besteht die Tendenz zu einem schwach positiven bzw. negativen Zusammenhang. Also geht ein hoher nächtlicher tcpCO₂-Mittelwert mit einem hohen nächtlichen SpO₂-Mittelwert und einem niedrigen nächtlichen Desaturierungsindex einher.

Der maximale nächtliche tcpCO₂-Anstieg zeigt höchst signifikant mäßig positive Korrelationen zu dem nächtlichen tcpCO₂-Mittelwert bzw. -Maximum. Mit dem nächtlichen SpO₂-Mittelwert liegt ein knapp nicht signifikant schwach positiver Zusammenhang vor. Darüber hinaus besteht bei dem nächtlichen Desaturierungsindex sowie bei der Zeit, in der die nächtliche SpO₂ ≤ 88% betrug, die Tendenz zu einer schwach negativen Korrelation. Der maximale nächtliche tcpCO₂-Anstieg geht also mit einer hohen nächtlichen Sauerstoffsättigung einher.

	tcpCO ₂ -Mittelwert Nacht		max. tcpCO ₂ -Anstieg in der Nacht	
	r	p	r	p
tcpCO ₂ -Baseline Gehtest	,498	,005	,035	,858
tcpCO ₂ -Minimum Gehtest	,521	,003	,117	,547
tcpCO ₂ -Maximum Gehtest	,559	,001	,172	,371
tcpCO ₂ am Ende des Gehtests	,530	,004	,159	,427
tcpCO ₂ -Mittelwert Gehtest	,508	,004	,079	,684
tcpCO ₂ -Entwicklung im GT	,156	,429	,149	,458
maximaler tcpCO ₂ -Anstieg im GT	,142	,454	,172	,373
maximaler tcpCO ₂ -Abfall im	,082	,666	,130	,502
SpO ₂ -Mittelwert Gehtest	,007	,973	-,032	,868
SpO ₂ -Minimum Gehtest	-,010	,956	-,002	,993
SpO ₂ am Ende des Gehtests	-,003	,986	-,097	,630
SpO ₂ -Entwicklung im Gehtest	-,090	,636	-,115	,554
Desaturierungsindex Gehtest	,083	,665	-,149	,439
Zeit SpO ₂ ≤ 88% im Gehtest*	,142	,454	-,114	,557
Pulsfrequenz-Entwicklung im GT	-,071	,711	,157	,417
paO ₂ vor Gehtest	,210	,264	,287	,131
paO ₂ nach Gehtest	,183	,334	,071	,716
Differenz paO ₂ nach-vor GT	-,028	,884	-,266	,163
paCO ₂ vor Gehtest	,771	,000	,209	,277
paCO ₂ nach Gehtest	,684	,000	,173	,369
Differenz paCO ₂ nach-vor GT*	,176	,352	,200	,299
tcpCO ₂ Mittelwert Ruhe	,788	,000	,124	,522
SpO ₂ Mittelwert Ruhe	,186	,333	,165	,393
paO ₂ Ruhe	,060	,755	,138	,477
paCO ₂ Ruhe	,667	,000	,138	,476
pH Ruhe	-,205	,278	,023	,904

Tabelle 31: tcpCO₂-Mittelwert Nacht und max. tcpCO₂-Anstieg in der Nacht – Korrelation mit Gehtest- und Ruhe-Parametern

(r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau, Fettschrift p<0,05, Parameter* = einzelne Korrelation nach Spearman)

Der nächtliche tcpCO₂-Mittelwert korreliert signifikant mäßig positiv mit einigen tcpCO₂-Parametern des Gehtests. Patienten mit hohen tcpCO₂-Parametern im Gehtest zeigen also auch einen hohen nächtlichen tcpCO₂-Mittelwert. Allerdings zeigt er keinen relativen Zusammenhang zu der tcpCO₂-Entwicklung bzw. dem maximalen tcpCO₂-Abfall bzw. tcpCO₂-Anstieg im Gehtest. Auch zu den SpO₂-Parametern im Gehtest bestehen keine relevanten Korrelationen.

Mit den paCO₂-Werten vor und nach dem Gehtest korreliert der nächtliche tcpCO₂-Mittelwert höchst signifikant stark positiv. Zu der paCO₂-Differenz innerhalb des Gehtests sowie zu den paO₂-Parametern besteht kein relevanter Zusammenhang.

Der maximale nächtliche tcpCO₂-Anstieg weist keine bedeutsamen Korrelationen weder zu den transkutanen noch zu den kapillären Blutgasparametern auf. Lediglich zu dem paO₂ vor Gehtest sowie der paO₂-Differenz innerhalb des Gehtests bildet sich die Tendenz zu einem schwach positiven bzw. negativen Zusammenhang ab. Dies bedeutet, dass ein hoher maximaler nächtlicher tcpCO₂-Anstieg mit einem hohen paO₂ vor Gehtest bzw. mit einem großen paO₂-Abfall im Gehtest einhergeht.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich entsprechend dem Ethikantrag um eine prospektive Interventionsstudie. Eine klassische Interventionsstudie dient typischerweise dem Wirksamkeitsnachweis einer bestimmten Therapieform (z. B. neues Medikament oder Krafttraining). In der vorliegenden Studie stellt die „Intervention“ in Form des 6-Minuten-Gehtests allerdings eine Methode dar, unter einheitlichen und standardisierten Bedingungen eine Belastungssituation zu schaffen und hierbei den $p\text{CO}_2$ zu untersuchen. Insofern ist das Studiendesign definitionsgemäß zwar eine Interventionsstudie, entspricht aber bezüglich der Auswertung bzw. Fragestellung eher einer Beobachtungsstudie.

5.1.2 Patienten

Da die respiratorische Globalinsuffizienz vor allem im fortgeschrittenen Stadium der COPD auftritt und diese Patienten besonders durch die Entwicklung einer Hyperkapnie gefährdet sind, haben wir die vorliegende Studie mit COPD-Patienten des Stadium IV (nach der klassischen GOLD-Klassifikation) durchgeführt.

5.1.3 Studienablauf

Nach Durchführung der Aufnahmediagnostik (Bodyplethysmographie, BIA, Ruhe-BGA, Vor-Gehtest) wurden die Messungen mit dem SenTec-Gerät (Nacht, Gehtest, Ruhe) sowie die SenseWear™-Messung für 24 Stunden nach genau sieben Tagen in der selben Reihenfolge wiederholt. Zudem wurde vor und nach den beiden Gehtests eine BGA abgenommen. In Anbetracht der geringen Stichprobengröße wurden für die statistische Auswertung zur größeren Zuverlässigkeit die Mittelwerte dieser Messergebnisse gebildet. Nach einer Woche Rehabilitationsaufenthalt ist kein signifikanter Trainingseffekt innerhalb der zwei Messungen zu erwarten.

Im Rahmen des Klinikaufenthalts wurden vereinzelt die Sauerstoff-Flussraten bei den Patienten verändert, sodass die SenTec-Messungen (Gehtest- (plus BGA), Ruhe- und Nachtmessungen) zum Teil bei ungleicher Sauerstoffzufuhr durchgeführt wurden. Um hierbei Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden, wurde in der Auswertung jeweils nur die Messung mit der im Entlassungsbrief empfohlenen Flussrate berücksichtigt. Bei Einführung einer NIV-Therapie wurde nur die Nachtmessung ohne Beatmungstherapie berücksichtigt. Diese ausbleibende Mittelwertbildung kann zur Folge haben, dass die Zuverlässigkeit der Messergebnisse gegebenenfalls eingeschränkt ist.

5.1.4 6-Minuten-Gehtest

5.1.4.1 Bedeutung des 6-Minuten-Gehtests

Der 6-Minuten-Gehtest (6-MGT) ist eine übliche diagnostische Methode, um die funktionelle Belastbarkeit sowie die Behandlungs- und Trainingseffekte bei kardiopulmonalen Patienten zu beurteilen (Hien & Morr, 2002). Zudem erlaubt der Test Aussagen über die Prognose und Überlebenszeit von Patienten mit schwerer COPD (Gerardi et al., 1996).

Der 6-MGT ist ein leicht durchzuführender, gut tolerierter Test. Die Gehgeschwindigkeit wird durch den Patienten selbst vorgegeben. Dadurch stellt der Gehtest im Gegensatz zu anderen kardiopulmonalen Belastungstests nur eine submaximale Belastung dar, die auch eher der Belastungsform im Alltag entspricht ("ATS statement: guidelines for the six-minute walk test," 2002). Auch im Vergleich zu anderen Gehtests wie dem 2- oder 12-Minuten-Gehtest oder dem Shuttle-Test spiegelt der 6-Minuten-Gehtest die Belastbarkeit im alltäglichen Leben besser wider (Solway et al., 2001). Beispielsweise haben Garcia-Talavera et al. (2008) Rückschlüsse aus dem Sauerstoffsättigungsverhalten im 6-Minuten-Gehtest auf das Desaturierungsverhalten im Alltag ziehen können. Allerdings ist das Belastungsausmaß des 6-Minuten-Gehtests auch abhängig von der Motivation des Patienten, da dieser die Gehgeschwindigkeit selbst bestimmen kann (Enright, 2003).

In der vorliegenden Studie führten wir den 6-MGT durch, um standardisierte und einheitliche Belastungsbedingungen für die Untersuchung des $p\text{CO}_2$ zu schaffen. Gegebenenfalls sind so auch Rückschlüsse auf das $p\text{CO}_2$ -Verhalten im Alltag möglich.

5.1.4.2 Durchführung des 6-Minuten-Gehtests

Der Gehtest wurde entsprechend den Richtlinien der American Thoracic Society (ATS) standardisiert durchgeführt. Die Länge des Parcours betrug 30 Meter und war durch Stangen markiert. Da während des Gehtests mittels SenTec-Gerät der tcpCO_2 , die SpO_2 und die Pulsfrequenz aufgezeichnet wurden, musste der Untersucher entgegen der Empfehlung der ATS mit dem Patienten mitgehen. Der Untersucher hielt sich hierbei immer einen Schritt hinter dem Patienten, um diesen in der Tempogestaltung nicht zu beeinflussen. Es wurde darauf geachtet, dass der Gehtest nicht direkt nach dem Essen oder nicht innerhalb von zwei Stunden nach ermüdenden Therapieanwendungen erfolgte, um einheitliche Bedingungen zu ermöglichen.

Vor dem ersten studienrelevanten Gehtest musste der Patient einen Vor-Gehtest absolvieren. Hernandez et al. (2011) haben gezeigt, dass der größte Lerneffekt im Sinne einer verbesserten Koordination und Kräfteinteilung sowie der Angstüberwindung zwischen dem ersten und zweiten Gehtest vorliegt.

5.1.5 Transkutane CO₂-Partialdruckmessung

Das SenTec Digital Monitoring System (SenTec-Gerät) ermöglicht eine transkutane und damit nicht invasive, kontinuierliche, indirekte Messung des CO₂-Partialdrucks, der Sauerstoffsättigung und der Pulsfrequenz. Nach Einführung der Geräte zur transkutanen Blutgasbestimmung Anfang der Achtziger wurden diese zunächst vor allem zum Monitoring von Neugeborenen und intensivpflichtigen Kleinkindern eingesetzt. Später erweiterte sich der Einsatzbereich auf Erwachsene bei nicht invasiver Beatmung, Intensivpatienten, Bronchoskopie, Lungen-Belastungstests und Schlafstudien (Eberhard, 2007).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die transkutanen Messungen verglichen mit Blutgasanalysen valide und reproduzierbare Ergebnisse liefern. Roediger et al. (2011) haben in ihrer Studie mit Patienten auf der Intensivstation nach herzchirurgischen Eingriffen nachgewiesen, dass der auch in der vorliegenden Studie verwendete V-Sign™-Sensor am Ohrläppchen „exzellente Übereinstimmung“ zwischen tcpCO₂ und paCO₂ aufwies. Gleiches wurde für die transkutan gemessene Pulsfrequenz und die Kontrollfrequenz des Elektrokardiogramms nachgewiesen. Die Sauerstoff-Partialdruckmessung war allerdings nicht zufriedenstellend.

Bei hospitalisierten Patienten mit respiratorischen Erkrankungen untersuchten Herrejon et al. (2006) ebenfalls den SenTec Digital Monitor. Hier zeigte sich eine gute Reliabilität und Reproduzierbarkeit des tcpCO₂ sowie gute Korrelation mit dem paCO₂, wobei der tcpCO₂ den paCO₂ überschätzt. Dieses tritt besonders bei ansteigenden paCO₂-Werten auf. Die SpO₂ des SenTec-Gerätes zeigte eine gute Korrelation und Übereinstimmung mit dem SaO₂ der BGA, wobei hier ebenfalls eine geringe, klinisch nicht relevante Überbewertung des SpO₂ beobachtet wurde.

Es liegen aber auch Studien vor, in denen dem SenTec-Gerät eine nicht ausreichende Genauigkeit nachgewiesen wurde (Bolliger et al., 2007). In anderen Studien werden die gemessenen Einzelwerte als nicht verlässlich eingestuft, jedoch aber der angezeigte Trend, sodass das Gerät gut zum „Trend-Monitoring“ genutzt werden könnte (Rodriguez et al., 2006). Im Rahmen einer Kreislaufzentralisation mit Vasokonstriktion in der Hautschicht wurden große Unterschiede zwischen paCO₂ und tcpCO₂ beobachtet (-10.8 ± 21.8 mmHg) (Rodriguez et al., 2006).

Zusammenfassend geht aus vielen Untersuchungen hervor, dass die transkutane pCO₂-Messung die arterielle BGA nicht ersetzen kann und dass nach Möglichkeit die zwei Methoden kombiniert werden sollten (Carter & Banham, 2000; Herrejon et al., 2006)

Ein deutlicher Vorteil des SenTec-Gerätes besteht in der kontinuierlichen, nicht invasiven tcpCO₂-Messung. Mit der BGA hingegen – entweder aus dem hyperämisierten Ohrläppchen oder aus einem arteriellen Zugang – ist lediglich eine Momentaufnahme der Blutgase möglich, die zudem schmerzhaft, zeitaufwendig und teuer ist. Zudem ist die arterielle Punktion mit möglichen Komplikationen wie unter anderem Gefäßverschlüssen oder Hämatomen verbunden.

Allerdings sind die Sensoren zur transkutanen Blutgasbestimmung nach wie vor recht anfällig. Voraussetzung für eine valide Messung sind ein konstanter Druck sowie Temperatur. Der konstante Druck kann beispielsweise in den Nachtmessungen durch das Aufliegen des Kopfes nicht immer gewährleistet werden kann (siehe 5.1.5.2, S.52f.).

5.1.5.1 Transkutane Blutgasbestimmung während des 6-Minuten-Gehtests

Es liegen bisher nicht viele Studien vor, die die Validität der transkutanen Blutgasbestimmung unter Belastung nachgewiesen haben (Agusti & Soriano, 2008); Carter and Banham (2000) verglichen in ihrer Studie an 14 kardiopulmonalen Patienten die transkutane Blutgasmessung mit der BGA aus einem arteriellen Zugang im Rahmen einer Fahrradergometrie mit stufenweiser Belastung. Es zeigt sich eine verlässliche transkutane Abschätzung der Blutgase. Carter empfiehlt jedoch eine Sensorerwärmung auf 45°C und eine stufenweise Belastung, um der Latenz der Messungsergebnisse gerecht zu werden. Zudem wurde vor Belastung eine in-vivo-Kalibrierung durchgeführt, in dem der tcpCO₂-Wert dem paCO₂ angeglichen wurde.

Laut Eberhard (2007) haben sich die Geräte zur transkutanen Blutgasbestimmung aber innerhalb der letzten Jahre deutlich weiter entwickelt, sodass genauere Messergebnisse, niedrigere Sensortemperaturen und schnellere Arterialisierung der Messstelle möglich sind. Zudem wählten Carter et al. den Brustkorb als Messstelle. Es wurde aber gezeigt, dass am Ohrläppchen exaktere Werte gemessen und Gasveränderungen schneller registriert werden (Bolliger et al., 2007; Eberhard, 2007; Roediger et al., 2011)

In wenigen anderen Untersuchungen wurde eine kontinuierliche pCO₂-Bestimmung im Rahmen von Belastung durchgeführt. In der Studie von Diaz et al. (2010) wurde eine mobile Spiroergometrie mit endtidaler pCO₂-Bestimmung beim 6-Minuten-Gehtest und beim stufenweisen Fahrradergometertest durchgeführt. Drei andere Studien untersuchten die Blutgase (inklusive tcpCO₂) mittels transkutaner Bestimmung im Rahmen unterschiedlicher Belastungsformen (Gloeckl et al. (2012): Kontinuierliches bzw. Intervalltraining mit Fahrradtrainer, Carter et al. (2000) und Sridhar et al. (1993) Fahrradergometrie).

Die vorliegende Studie ist die erste, in der die kontinuierliche transkutane $p\text{CO}_2$ -Messung während des 6-Minuten-Gehtests durchgeführt wurde.

Bei einzelnen Patienten (siehe 3.5.1.2, S.26) ergaben sich Schwierigkeiten mit der Kontinuität der tcpCO_2 -Aufzeichnung. Nach Ausschluss mechanischer Irritationen des Sensors schien nach Rücksprache mit der Firma SenTec AG am wahrscheinlichsten eine ungenügende Durchblutung der Ohrläppchens aufgrund der Kreislaufzentralisation im Rahmen der Belastung der Grund zu sein (Bolliger et al., 2007). Alternativ wäre auch eine elektrische Aufladung des Körpers durch die Reibung bei Bewegung denkbar.

Ein weiterer Nachteil der transkutanen Messung ist die verzögerte Registrierung von tcpCO_2 -Veränderungen. In der Studie von Carter and Banham (2000) ergab sich unter Belastung eine Reaktionszeit für tcpO_2 von 25-30 Sekunden und für tcpCO_2 von 30 Sekunden. Insofern ist nicht auszuschließen, dass eventuell die finalen Blutgasveränderungen im Rahmen des Gehtest nicht erfasst werden konnten.

5.1.5.2 Nachtmessung

Mit dem SenTec-Gerät wurden im Abstand von 7 Tagen zwei Nachtmessungen auf dem Patientenzimmer durchgeführt.

Das nächtliche Monitoring unter anderem mit der transkutanen Blutgasbestimmung ist eine übliche Methode in der Polysomnographie und ermöglicht es, schlafbezogene Atemstörungen zu diagnostizieren, Blutgasveränderungen zu beurteilen und die Behandlung zu optimieren (Marrone et al., 2006). In zahlreichen Studien wurde die transkutane Blutgasbestimmung während des Schlafs bereits durchgeführt (Aubry et al., 1989; Midgren & Hansson, 1987; O'Donoghue et al., 2003). Liu et al. (2014) wiesen nach, dass die transkutane tcpCO_2 -Messung während der ganzen Nacht eine akkurate und klinisch akzeptierbare Abschätzung des paCO_2 ergibt. Die gut von den Patienten tolerierte Messung ergibt ein stabiles Signal. Zudem ermöglicht diese nicht invasive Methode eine kontinuierliche Messung, die die Schlafqualität im Gegensatz zur Blutabnahme für die BGA nicht beeinträchtigt. Sie liefert ein vollständigeres Bild der alveolären Ventilation als die kapilläre BGA (Storre et al., 2011).

Allerdings stellten zwei Studien auch große Diskrepanzen zwischen paCO_2 und tcpCO_2 im Schlaf fest (Rosner et al., 1999; Sanders et al., 1994). In einer weiteren Studie erklärten die Autoren, dass sie sich der Präzision der tcpCO_2 -Messungen nicht ganz sicher sein können, dass die Methode aber akkurat den tcpCO_2 -Trend der Nacht anzeigen (O'Donoghue et al., 2003).

Der erforderliche konstante Druck am V-Sign™-Sensor kann im Schlafkontext nicht immer gewährleistet werden. In der vorliegenden Studie wurden deutliche Druckarte-

fakte von der Software automatisch oder, wenn nicht erkannt, manuell als solche markiert und damit aus der Auswertung ausgeschlossen. Trotz der oben angeführten Studie fühlten sich die Patienten zum Teil durch das Gerät und den Sensor gestört, so dass nicht auszuschließen ist, dass ihre Schlafstruktur dadurch ggf. beeinträchtigt wurde.

Die Ausprägung der nächtlichen Blutgasveränderungen zeigt sich bei COPD-Patienten proportional zu den tagsüber gemessenen Blutgasen sowie zu der Lungenfunktions-einschränkung. Bei ähnlichem paO_2 im Wachzustand tritt bei hyperkapnischen Patienten eine ausgeprägtere nächtliche Desaturierung auf (Perez-Padilla et al 1987, Bradely et al 1990). Dementsprechend wurden bei dem Phänotyp „Blue Bloater“ stärkere nächtliche Desaturierungen beobachtet als beim „Pink Puffer“ (Douglas et al 1979/ Catterall et al 1983). Die nächtliche Sauerstoffsättigung korreliert signifikant mit dem FEV_1 , dem Tiffeneau-Index sowie der inspiratorischen Muskelkraft (Heijdra et al. 1995, Sanders et al. 2003). Zudem spielt die Schlaf-Hypoventilation möglicherweise eine Rolle in der Pathogenese der chronischen Hyperkapnie. Die wäre auf eine reduzierte Empfindlichkeit der zentralen Chemorezeptoren als auch auf die stufenweise HCO_3^- -Retention in der Niere zurückzuführen (O'Donoghue et al., 2003).

Aufgrund der angeführten Studien entschieden wir uns dazu, eine kontinuierliche transkutane Blutgasbestimmung während der Nacht durchzuführen. So konnten wir den möglichen Zusammenhang zwischen dem nächtlichen pCO_2 -Verhalten und dem pCO_2 -Verhalten unter Belastung sowie weiteren assoziierten Faktoren untersuchen.

5.1.5.3 Ruhemessung

Im Abstand von 7 Tagen wurden zwei einstündige Ruhemessungen mit dem SenTec-Gerät durchgeführt. Ruhebedingungen bedeuten im Vergleich zur Belastung und zur Nacht weniger Herausforderung für die Atmung. Somit konnten das pCO_2 -Verhalten in Ruhe sowie Zusammenhänge zwischen diesem und dem pCO_2 -Verhalten im Gehtest bzw. in der Nacht untersucht werden. Diese Ruhemessungen stellen das transkutane Äquivalent zu der BGA in Ruhebedingung bei Aufnahme dar.

5.1.6 SenseWear™-Armband

Das SenseWear™-Armband der Firma Bodymedia™, Pittsburgh, PA ist ein multisensorisches Armband zum „Aktivitätsmonitoring“ und zur „Lebensstilanalyse“ ("Das Armband Kompendium," 2006).

Hill et al. (2010) haben gezeigt, dass das SenseWear™-Armband - verglichen mit der indirekten Kalorimetrie - auch bei COPD-Patienten valide Energieumsätze misst. Diese sind allerdings nur eingeschränkt verlässlich bei dem Gebrauch eines Rollators.

Die körperliche Aktivität von Patienten mit schwerer COPD ist im Vergleich zu lungengesunden Kontrollen stark reduziert (Pitta et al., 2005; Schönhofer et al. 1997). Diese korreliert mit dem Schweregrad der COPD (FEV₁, 6-Minuten-Gehstrecke, Grad des Emphysems, Exazerbationsrate) sowie der Mortalität (Waschki et al., 2012).

Zudem wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass der Ruheumsatz bei COPD Patienten im Vergleich zu lungengesunden Patienten um 10-20% bis zu 40% erhöht ist. Dies lässt sich auf die erhöhte Atemarbeit, den hohen Sauerstoffbedarf, die systemischen Entzündungsvorgänge sowie die Medikation (β -Sympathomimetika) zurückführen (Muers & Green, 1993; Ramires et al., 2012)

Aufgrund dieser Studien wurde das SenseWear™-Armband in der vorliegenden Arbeit zur Charakterisierung der Patienten bezüglich der Energieumsätze sowie der körperlichen Aktivität verwendet. Hierfür wurde zum einen das „Physical Activity Level“ (PAL) betrachtet, das den Grad der körperlichen Aktivität an einem Tag beschreibt. Es wird berechnet als Verhältnis von dem Gesamtenergieumsatz zum Ruheumsatz (Manini et al., 2006). Zudem wurde das „Metabolic Equivalent of Task“ untersucht, welches ein von Körpergewicht und Messdauer unabhängiger, standardisierter Umsatzparameter ist und sich dadurch besonders zum Vergleich der Energieumsätze (Gesamt-, Ruhe-, Tag-, Nachtumsatz) der verschiedenen Patienten eignet.

In der vorliegenden Studie waren 8 der 32 Patienten auf einen Rollator angewiesen.

5.1.7 Bio-Impedanz-Analyse

Die Bio-Impedanz-Analyse (BIA) ist eine häufig in Studien eingesetzte, nicht invasive Methode, um die genaue Körperzusammensetzung entsprechend dem 4-Kompartimente-Modell (Withers et al., 1998) zu untersuchen. Das Prinzip beruht auf den unterschiedlichen Widerständen der elektrolythaltigen Flüssigkeiten (Resistenz) und der Körperzellen (Reaktanz), die insgesamt die Impedanz ergeben (Stobäus et al., 2010).

Die Messung der BIA zeigt eine gute Reliabilität und Korrelation mit den Ergebnissen der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Lerario et al., 2006) sowie mit der doubly-labeled-water-Methode (Schols, Wouters, et al., 1991).

Häufig leiden COPD-Patienten unter prognostisch ungünstigem Gewichtsverlust, der vor allem die Muskelmasse als Bestandteil der fettfreien Masse betrifft. Dieser Muskelverlust ist unter anderem durch eine relativ ungenügende Kalorienaufnahme bei erhöhtem Grundumsatz als auch durch eine Inaktivitätsatrophie bedingt (Muers & Green, 1993).

Da der BMI keine näheren Angaben über die Körperzusammensetzung bzw. deren Veränderung erlaubt, werden inzwischen in Studien eher der Fettfreie Masse Index (FFMI) und der Fettmasse Index (FMI) untersucht. Der FFMI wird als Verhältnis der in der BIA bestimmten Fettfreien Masse zur quadrierten Körpergröße berechnet bzw. der FMI als Verhältnis der Fettmasse zur quadrierten Körpergröße (Franssen et al., 2014). Zudem dient die FFMI möglicherweise als besserer Prädiktor als der BMI bezüglich der Mortalität und dem Schweregrad der COPD (Schols et al., 2005).

Aus diesen Gründen führten wir in unserer Studie eine BIA durch, um den Zusammenhang zwischen dem $p\text{CO}_2$ -Verhalten und der genauen Körperzusammensetzung zu untersuchen. Neben dem FFMI und dem FMI betrachteten wir den Phasenwinkel, der Aussagen über die Zellintegrität und über den Ernährungs- und Trainingszustand des Körpers ermöglicht (Stobäus et al., 2010).

5.1.8 Lungenfunktion

Die Messung der Einsekundenkapazität (FEV_1), der Vitalkapazität (VC) sowie die Bestimmung des Tiffeneau-Index (FEV_1/VC) ist erforderlich für die Diagnostik der COPD sowie die Stadieneinteilung entsprechend dem Obstruktionsgrad. Zudem erfolgte die Auswahl der Studienpatienten nach dem FEV_1 in Prozent vom Sollwert ($\text{FEV}_1\%$).

Die Durchführung der Lungenfunktion erfolgte gemäß dem üblichen Standard der ATS/ERS (Miller et al., 2005), um eine einheitliche Messung innerhalb der Patientengruppen und auch einen Vergleich mit anderen Studien zu ermöglichen. Alle Patienten wurden im gleichen Bodyplethysmographen zu Beginn des Reha-Aufenthalts untersucht.

Die Parameter Intrathorakales Gasvolumen (in Prozent vom Sollwert - ITGV%) und Residualvolumen (in Prozent vom Sollwert - RV%) erlauben eine Aussage über den Grad der Überblähung (Herold, 2014). Neben den üblichen Parametern der Bodyplethysmographie wurden in der vorliegenden Studie zusätzlich der Mundverschlussdruck $P_{0,1}$ zur Beurteilung des zentralen Atemantriebs sowie der Maximale Inspiratorische Mundverschlussdruck P_{Imax} zur Beurteilung der globalen inspiratorischen Muskelkraft gemessen (Matthys & Seeger, 2009). Zur genaueren Beurteilung der Funktionseinschränkung aufgrund des Emphysems wäre möglicherweise die Durchführung einer DLCO hilfreich gewesen.

5.1.9 Blutgasanalyse (BGA)

Die Gasaustauschfunktion der Lunge kann am besten über die Arterialisierung des Blutes beurteilt werden (Matthys & Seeger, 2009). Die BGA gilt als Goldstandard zur Beurteilung der Blutgase und ergibt bei korrekter Abnahmetechnik exakte, verlässliche

Werte. Auf der anderen Seite ist sie aber invasiv und ermöglicht keine kontinuierliche Beobachtung.

Die BGA erfolgte sowohl bei Aufnahme als auch jeweils vor und nach dem Gehstest. Hierbei wurde die BGA standardisiert abgenommen, indem das Ohrläppchen mit Finalgon-Crème einmassiert wurde und der Patient anschließend für 10 Minuten möglichst nicht sprechend bei optimaler Sauerstoffzufuhr saß.

Es wurde darauf geachtet, dass die BGA nach dem Gehstest unmittelbar und im Stehen abgenommen wurde, damit wirklich die Partialdrücke direkt am Ende des 6-Minuten-Gehstests erfasst und dadurch sowohl die absoluten Werte als auch die Werteveränderung durch die Belastung nicht verfälscht wurden.

Um neben der indirekten transkutanen Blutgasbestimmung mittels SenTec-Gerät auch eine direkte Messung der Parameter zur Beurteilung der Blutgasveränderung unter Belastung zu gewährleisten, wurde zusätzlich die BGA in der vorliegenden Studie durchgeführt.

5.1.10 BORG-Skala

Die BORG-Skala wurde entwickelt, um eine einheitliche Messung der subjektiv empfundenen Dyspnoe zu ermöglichen. Die in dieser Arbeit genutzte modifizierte BORG-Skala ist eine valide und verlässliche Methode zur Bewertung der Dyspnoe u. a. bei COPD-Patienten. Sie ist schnell und einfach anzuwenden (Kendrick et al., 2000). Im Vergleich zur klassischen BORG-Skala kombiniert die modifizierte BORG-Skala die Vorteile der Verhältnisskala mit der Kategorieskala (niveauverankerte Skala) (Schefer, 2008).

5.1.11 Limitierung der Arbeit

Eine Limitierung der vorliegenden Arbeit im Sinne einer Pilotstudie stellt die geringe Stichprobengröße dar. In weiteren Studien sollten mit größeren Patientenzahlen die hier erlangten statistischen Zusammenhänge und die orientierend untersuchten möglichen Prädiktoren weiter überprüft werden.

Das Verfahren der transkutanen $p\text{CO}_2$ -Bestimmung unterliegt trotz ständiger technischer Weiterentwicklung immer noch gewissen Anfälligkeiten, was sich vor allem in den zum Teil unvollständigen tcpCO_2 -Messungen während des Gehstests zeigt. Hierzu trägt vermutlich auch die unter Belastung bei einigen COPD-Patienten sehr ausgeprägte periphere Vasokonstriktion bei, sodass der $p\text{CO}_2$ transkutan nicht mehr ausreichend bestimmt werden konnte (Bolliger et al., 2007).

Zudem mussten vereinzelt die Messungen unter unterschiedlichen Bedingungen erfolgen (Gehstest- und Nachtmessungen: abweichende Sauerstoff-Flussraten; Nachtmes-

sungen: Einführung von nächtlicher Beatmungstherapie). Eine Mittelwertbildung, die der besseren Zuverlässigkeit der Messungen diene, war für diese Messungen dementsprechend nicht möglich.

Als Hauptfragestellung wurde der Zusammenhang zwischen Obstruktions- sowie Emphyseausmaß und dem $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung evaluiert. Zur genaueren Charakterisierung des Emphysemgrads wäre in zukünftigen ähnlichen Studien eine zusätzliche Durchführung einer CO-Diffusionskapazitätsmessung (DLCO) empfehlenswert. Diese ermöglicht nähere Information über die Funktionseinschränkung sowie über das pathologisch-anatomische Ausmaß eines Emphysems (Hughes & Pride, 2001; McLean et al., 1992).

Bei der Hyperkapnieentwicklung unter Belastung spielt die Dynamische Überblähung eine wichtige Rolle (O'Donnell et al., 2002), die in der vorliegenden Studie nicht direkt gemessen wurde. Insofern wäre es ratsam, bei folgenden ähnlichen Studien das Ausmaß der Dynamischen Überblähung beispielsweise durch eine Lungenfunktionsprüfung direkt nach Belastung zu messen.

5.1.12 Stärken der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal eine kontinuierliche transkutane $p\text{CO}_2$ -Messung im Rahmen eines 6-Minuten-Gehtests durchgeführt. Der 6-Minuten-Gehtest entspricht im Vergleich zu anderen kardiopulmonalen Belastungstests (wie z.B. der Fahrradergometrie) besser Belastungssituationen im Alltag ("ATS statement: guidelines for the six-minute walk test," 2002). Daher ermöglicht die Untersuchung des $p\text{CO}_2$ -Verhaltens im 6-Minuten-Gehtest vermutlich Rückschlüsse auf das $p\text{CO}_2$ -Verhalten im Rahmen alltäglicher Belastung und somit auf einen möglichen gefährlichen $p\text{CO}_2$ -Anstieg mit entsprechenden Gefahren (Hyperkapnie, CO_2 -Narkose).

Durch die transkutane $p\text{CO}_2$ -Bestimmung ist zudem eine wirklich kontinuierliche Beobachtung des $p\text{CO}_2$ unter Belastung möglich, wohingegen im Rahmen von Blutgasanalysen immer nur Momentaufnahmen erlangt werden.

Zudem wurden für das $p\text{CO}_2$ -Verhalten im 6-Minuten-Gehtest zum ersten Mal mögliche Prädiktoren wie unter anderem Lungenfunktionsparameter, die Körperzusammensetzung (Fettfreie-Masse-Index, BMI) sowie Energieumsätze orientierend untersucht.

Darüber hinaus gibt es bisher kaum Untersuchungen über einen möglichen Zusammenhang zwischen $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung und $p\text{CO}_2$ -Verhalten im Schlaf, der in dieser Studie ebenfalls evaluiert wurde.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse entsprechend der Reihenfolge der Ergebnisdarstellung diskutiert und deren mögliche Ursachen erörtert. Da sich die Ergebnisse und damit auch deren Diskussion im Verlauf wiederholen, werden diese an einer Stelle diskutiert und an anderer Stelle nur kurz darauf verwiesen.

Einbettung in die aktuelle Literatur

Nach unserem Wissen ist die vorliegende Arbeit die erste Studie mit einer kontinuierlichen transkutanen pCO₂-Bestimmung im Gehtest. Insofern lassen sich die Ergebnisse dieser Arbeit nur zum Teil mit Erkenntnissen aus bisherigen Studien vergleichen. Mögliche Vergleiche und deren Diskussion werden an entsprechenden Stellen im folgenden Abschnitt durchgeführt.

5.2.1 Beschreibung des tcpCO₂-Verlaufs im 6-Minuten-Gehstest

In der graphischen Darstellungen Abbildung 3 und 4 (siehe 4.2, S.32f.) zeigt sich eine fächerförmige Verteilung der tcpCO₂-Verlaufskurven, ohne dass sich dabei eindeutige Reaktionstypen erkennen lassen. Grundsätzlich lassen sich allerdings ein abfallender, konstanter und ansteigender tcpCO₂-Kurvenverlauf beobachten.

Körperliche Belastung führt physiologischerweise zu einem gesteigerten O₂-Verbrauch sowie zu einer gesteigerten CO₂-Produktion. Die erforderliche erhöhte O₂-Versorgung und CO₂-Abfuhr wird größtenteils durch die Steigerung des Atemzeitvolumens (erhöhte Atemfrequenz und größeres Atemzugvolumen) und des Herzzeitvolumens erreicht.

Bei COPD-Patienten spielt unter körperlicher Belastung die Dynamische Überblähung eine zentrale Rolle, die sich klinisch vor allem in fortgeschrittenen Stadien bemerkbar macht (O'Donnell, 2006). Die Dynamische Überblähung ist einer der Hauptmechanismen, die an der Entwicklung einer Hyperkapnie unter Belastung bei COPD-Patienten beteiligt sind (Diaz et al., 2000; O'Donnell et al., 2002). Aufgrund in Expiration kollabierender Bronchien, verminderter Rückstellkräfte der Lunge sowie verkürzter Expirationszeit (erhöhte Atemfrequenz unter Belastung) kommt es zu einer unvollständigen Ausatmung. Durch dieses im englischen Sprachraum Air trapping genannte Phänomen entsteht eine Dynamische Überblähung, die auch im 6-Minuten-Gehstest beobachtet wird (Marin et al., 2001). Die Folge ist eine erhöhte Atemarbeit aufgrund der reduzierten Dehnbarkeit (Compliance) der Lunge bei größeren Lungenvolumina sowie eine zunehmend verminderte Kapazität der Atempumpe durch die Überblähung (Puenta-Maestu & Stringer, 2006; van Gestel et al., 2010) (siehe 1.5, S.13ff.). Die Inspiratorische Kapazität wird kleiner (IC = Atemzugvolumen + Inspiratorisches Reservevolumen). Eine weitere Steigerung des Atemzugvolumens ist nicht mehr möglich, da es Richtung Expiration durch das zunehmende Residualvolumen und Richtung Inspirati-

on durch die obere Grenze der Totalen Lungenkapazität zunehmend beschränkt wird. Trotz maximal arbeitender Atempumpe ist die alveoläre Ventilation stark reduziert (Pride & Macklem, 2011). Unter Belastung kann unter diesen Umständen keine ausreichende O₂-Versorgung sowie CO₂-Eliminierung mehr gewährleistet werden. Die Dynamische Überblähung stellt damit eine große Belastung der Atempumpe dar (Dempsey, 2002).

Die Dynamische Überblähung ist bei COPD-Patienten sehr unterschiedlich stark ausgeprägt (O'Donnell et al., 2001), was in der vorliegenden Studie eine mögliche Ursache für den unterschiedlichen pCO₂-Kurvenverlauf unter Belastung sein könnte. So gibt es Patienten, die nur eine dezente Dynamische Überblähung unter Belastung zeigen, sodass die respiratorischen Anforderungen unter Belastung erfüllt werden können. In der vorliegenden Arbeit spiegeln dies die Patienten mit einem relativ konstanten pCO₂-Verlauf wider.

Einige Patienten weisen eine starke Hyperventilation auf, um eine vorwiegend bestehende Ventilations-Perfusions-Inhomogenität zu kompensieren. Bei suffizienter Atempumpe und nicht zu stark ausgeprägten pathologischen Veränderungen der Lunge wie Obstruktion oder Emphysem führt dies zu einer verbesserten CO₂-Abatmung (Windisch, 2008). Diese Patienten weisen einen abfallenden pCO₂-Kurvenverlauf auf.

Bei Patienten mit einer ausgeprägten Dynamischen Überblähung kommt es aufgrund der alveolären Hypoventilation und übermäßigen Totraumventilation zu einem ansteigenden tcpCO₂-Kurvenverlauf (Puente-Maestu & Stringer, 2006). Zusätzlich wäre bei diesen Patienten denkbar, dass die unter Belastung maximal arbeitende Atemmuskulatur durch ihre eigene CO₂-Produktion zum ansteigenden pCO₂ beiträgt (Mannix et al., 1999).

O'Donnell et al. (2002) führten mit 20 stabilen COPD-Patienten (FEV₁ = 34 ± 3 in % vom Soll) eine symptomlimitierte Fahrradergometrie mit BGA in Ruhe und bei maximaler Belastung durch. Der Test wurde bei Raumluftventilation durchgeführt. Hierbei zeigte sich 1 Patient mit paCO₂-Abfall, 1 Patient mit konstantem paCO₂, 9 Patienten mit geringem paCO₂-Anstieg (3-5 mmHg) und 9 Patienten mit starkem paCO₂-Anstieg (> 5 mmHg). Insgesamt überwiegt in der Patientengruppe von O'Donnell et al. der pCO₂-Anstieg in der Fahrradergometrie.

Bezüglich des FEV₁ sind die Patientengruppen der Studie von O'Donnell und der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Möglicherweise spielen die verschiedenen Belastungsformen bei dem unterschiedlichen pCO₂-Verhalten eine Rolle. Während der Gehtest eine submaximale, konstante Belastung darstellt, ist die symptomlimitierte Fahrradergometrie eine maximaler Belastungsform, die mit einer etwas höheren CO₂-

Produktion einhergeht (Diaz et al., 2010). Auf der anderen Seite erhielten in der vorliegenden Arbeit fast alle Patienten Sauerstoff unter Belastung, was aber eigentlich einen $p\text{CO}_2$ -Anstieg begünstigt (Feller-Kopman & Schwartzstein, 2013).

Diaz et al. (2010) führten bei 81 COPD-Patienten (53 Patienten mit $\text{FEV}_1 \geq 50\%$, also nach alter GOLD-Stadieneinteilung: COPD I und II; 28 Patienten mit $\text{FEV}_1 \leq 50\%$, COPD III und IV) einen 6-Minuten-Gehtest mit mobiler Spiroergometrie durch. Mittels endtidaler CO_2 -Partialdruck-Messung ($p\text{ETCO}_2$) wurde die CO_2 -Produktion bestimmt, die einen ansteigenden Verlauf mit Plateaubildung nach der 3. Minute (COPD I und II) bzw. 4. Minute (COPD III und IV) aufwies.

Der unterschiedliche Kurvenverlauf der vorliegenden Studie und der von Diaz et al. lässt sich zum Teil auf das bezüglich der Lungenfunktion unterschiedliche Patientenkollektiv zurückführen. Zudem schlossen Diaz et al. Patienten mit LTOT von der Studie aus sowie Patienten, die den Gehtest nicht ohne Pausen durchführen konnten. Außerdem ermöglicht die transkutane $p\text{CO}_2$ -Bestimmung eine genauere Beurteilung des $p\text{aCO}_2$ als die $p\text{ETCO}_2$ -Bestimmung (Oshibuchi et al., 2003; Xue et al., 2010). Zudem erfordert die $p\text{ETCO}_2$ -Messung für eine verlässliche Einschätzung des $p\text{aCO}_2$ eine Ventilations-Perfusions-Homogenität sowie eine „einheitliche Entleerung“ der Alveolen (Sridhar et al., 1993), was bei COPD-Patienten nicht gegeben ist.

5.2.2 Äquivalente Parameter der transkutanen $p\text{CO}_2$ -Bestimmung und der kapillären $p\text{CO}_2$ -Bestimmung

In dieser Korrelationsanalyse wurden die jeweils äquivalenten kapillären und transkutanen $p\text{CO}_2$ -Parameter untersucht, um die Vergleichbarkeit der beiden Methoden untereinander zu prüfen.

Hierbei haben sich höchst signifikante Korrelationen jeweils für die Ruhe-Werte als auch für die Gehtest-Einzelparameter gezeigt.

Bei der BGA nach Gehtest und dem tcpCO_2 am Ende des Gehtests können die niedrigeren Korrelationen auf die unterschiedlichen Bestimmungszeitpunkte zurückzuführen sein (BGA: direkt nach Ende des Gehtests, SenTec: tcpCO_2 -Mittelwert der letzten 30 Sekunden des Gehtests). Schwache Korrelationen zwischen BGA vor Gehtest und der Baseline vor Gehtest könnten dadurch bedingt sein, dass der V-Sign™-Sensor zur Bildung des „steady state“ des tcpCO_2 länger als durchschnittlich benötigte und so die Baseline im noch nicht verlässlichen tcpCO_2 -Kurvenverlauf bestimmt wurde.

Als Konsequenz könnten die Differenzwerte der BGA- und SenTec-Bestimmung voneinander abweichen, was die zum Teil niedrigen Korrelationen der SenTec- und BGA-Differenzen erklären würde.

Bei den Ruhe-Parametern ($r=,734$; $p=,000$) müssen die unterschiedlichen Messbedingungen berücksichtigt werden. Die Ruheeinhaltung im Rahmen der BGA-Messung wurde durch die Mitarbeiter der Diagnostikabteilung überwacht. Bei der SenTec-Ruhemessung hingegen wurde der Patient um Ruheeinhaltung gebeten, verbrachte dann aber die Zeit alleine auf seinem Zimmer.

5.2.3 Vergleich des tcpCO₂-Verhaltens zwischen Gehetest 1 und 2

Die sehr ähnlichen tcpCO₂-Kurvenverläufe innerhalb der zwei Gehetests der einzelnen Patienten erlaubt die Mittelwertbildung der verschiedenen pCO₂-Gehetest-Parameter für die statistische Analyse. Hätte sich hingegen bei den Patienten in einem Gehetest ein ansteigender und in dem anderen Gehetest ein abfallender pCO₂-Verlauf gezeigt, wäre eine Mittelwertbildung verfälschend gewesen.

5.2.4 Maximaler tcpCO₂-Anstieg im Gehetest: Zusammenhang mit FEV₁% und RV%

Der maximale tcpCO₂-Anstieg unter Belastung ist von großer Bedeutung, da dieser aufgrund der Ausbildung einer Hyperkapnie bis hin zu einer CO₂-Narkose sehr gefährlich für den Patienten sein kann. Als Hauptzielparameter wurden der Obstruktionsparameter FEV₁% sowie der Emphyseparameter RV% festgelegt. Dies sind zwei Parameter, die bei COPD-Patienten bei jedem Lungenfunktionstest routinemäßig bestimmt werden.

Zwischen dem maximalen tcpCO₂-Anstieg und den beiden Hauptzielparametern bestehen signifikante Korrelationen. Bei ausgeprägter Obstruktion bzw. ausgeprägtem Emphysem steigt also der pCO₂ unter Belastung stärker an.

Dies lässt sich vermutlich vor allem durch die Dynamische Überblähung unter Belastung erklären, deren Ausmaß abhängig ist von der expiratorischen Flusseinschränkung, dem Ausmaß der Überblähung in Ruhe und dem Atemmuster (Puente-Maestu & Stringer, 2006).

Zudem wäre eine Schwäche der Atempumpe aufgrund der erhöhten Belastung durch Obstruktion und Emphysem denkbar (van Gestel et al., 2010), die unter körperlicher Belastung den respiratorischen Anforderungen nicht mehr nachkommen kann.

Die **Obstruktion** kann unter Belastung zu einem vermehrten Air trapping und damit zur Dynamischen Überblähung (siehe 5.2.1, S.59ff.) führen. Durch die überwiegend anatomische Einschränkung der Inspiratorischen Kapazität kann das Atemzugvolumen nicht weiter gesteigert werden. Zusätzlich fördert die Steigerung der Atemfrequenz den Teufelskreis des Air trappings und erhöht die Totraumventilation. Zudem ist die Kapazität der inspiratorischen Atemmuskulatur aufgrund der Überblähung stark vermindert.

Eine ausgeprägte Obstruktion führt daher über eine verstärkte Dynamische Überblähung zu einem größeren tcpCO₂-Anstieg (O'Donnell et al., 2002).

Im Rahmen eines ausgeprägten **Emphysems** wird die bereits in Ruhe bestehende Tot-raumventilation durch die unter Belastung gesteigerte Atemfrequenz weiter verstärkt und eine CO₂-Abatmung zusätzlich erschwert. Ein Anstieg des pCO₂ ist die Folge.

Auch O'Donnell et al. (2001) stellten bei Patienten mit gleichem FEV₁ fest, dass ein schwereres Emphysem mit einer schnelleren und stärkeren Ausprägung einer Dynamischen Überblähung sowie mit einer größeren Einschränkung des Atemzugvolumens einhergeht.

Patienten mit wenig ausgeprägter Obstruktion und/oder geringem Emphysem weisen dementsprechend eine geringere Dynamische Überblähung unter Belastung auf. Die Atempumpe ist im Stande, die erforderliche Steigerung der Atmung unter Belastung zu gewährleisten.

5.2.5 Zusammenhang zwischen pCO₂-Verhalten im Gehtest und Nebenzielparametern

5.2.5.1 Transkutan gemessenes pCO₂-Verhalten (tcpCO₂) im Gehtest

5.2.5.1.1 tcpCO₂-Entwicklung im Gehtest

Die Untersuchung dieses Parameters ermöglicht am ehesten eine quantitative Untersuchung der graphischen tcpCO₂-Kurvenverläufe. So kann untersucht werden, ob bestimmte Parameter mit den unterschiedlichen tcpCO₂-Verläufen assoziiert sind.

Mögliche Prädiktoren

Es besteht ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der tcpCO₂-Entwicklung und dem **Alter** ($r=-,486$; $p=,006$). Dass jüngere Patienten unter Belastung eher mit dem tcpCO₂ ansteigen, zeigt sich wiederholt auch bei den folgenden Korrelationsanalysen der verschiedenen pCO₂-Belastungsparameter. Ein möglicher Grund für diesen Zusammenhang liegt in dem mit dem Alter abnehmendem Grundumsatz (Kreyman et al., 2007) und damit niedrigerer CO₂-Produktion. Auch in der vorliegenden Arbeit lässt sich dieser Zusammenhang statistisch nachweisen (Korrelationen zwischen Alter und MET Grundumsatz $r=-,562$; $p=,001$).

Zwischen dem **FFMI** bzw. **BMI** und der tcpCO₂-Entwicklung bestehen weniger deutliche Korrelationen als bei den Korrelationsanalysen der anderen tcpCO₂-Gehstest-Parameter. Ein niedriger FFMI und BMI gehen tendenziell mit einem ansteigenden tcpCO₂-Verlauf unter Belastung einher. Mögliche Ursachen hierfür werden aufgrund

der stärkeren Korrelation im Rahmen der folgenden Parameter besprochen (siehe 5.2.5.1.2, S.66f.).

Es zeigt sich die Tendenz, dass eine ausgeprägte **Obstruktion** und ein starkes **Emphysem** mit einem ansteigenden tcpCO₂-Verlauf einhergehen (siehe 5.2.4, S. 62). Zu der **Respiratorischen Kapazität** (P_{0,1}/P_Imax) besteht keine relevante Beziehung. Mögliche Gründe hierfür werden in 5.2.5.1.2 (S. 68) besprochen.

Bezüglich der **Energieumsätze** zeigen sich besonders zwischen der tcpCO₂-Entwicklung im Gehstest und dem „Metabolic Equivalent of Task“ (MET) des Grundumsatzes bzw. der Nacht knapp nicht signifikant positive Korrelationen. Der Grundumsatz bei COPD-Patienten ist im allgemeinen aufgrund der gesteigerten Atemarbeit erhöht (van Gestel et al., 2010). Besonders hoch ist die Atemarbeit bei ausgeprägter Belastung der Atempumpe (Obstruktion, Emphysem), die daher eher unter Belastung erschöpfen und zu einem ansteigenden tcpCO₂ führen könnte (van Gestel et al., 2010). Zudem geht ein erhöhter Umsatz durch einen gesteigerten O₂-Verbrauch mit hohen pCO₂-Werten einher (Puente-Maestu & Stringer, 2006).

Die Entzündungsparameter **CRP** und **Leukozyten** weisen keinen relevanten Zusammenhang zur tcpCO₂-Entwicklung unter Belastung auf. Das pCO₂-Verhalten scheint also nicht signifikant durch die Entzündungsaktivität im Körper beeinflusst zu werden. Im Rahmen einer Exazerbation droht allerdings eher eine Erschöpfung der Atempumpe, sodass es unter Belastung zu einem pCO₂-Anstieg kommen könnte (Rossi et al., 1997). Da Patienten mit Infekten bzw. Exazerbation von der Studie ausgeschlossen waren, sind vermutlich in diesem Rahmen keine Zusammenhänge nachzuweisen.

Gehstest-Parameter

Zwischen der tcpCO₂-Entwicklung und den weiteren tcpCO₂-Parametern des Gehstests bestehen positive Korrelationen. Patienten, die hohe tcpCO₂-Einzelparameter unter Belastung aufweisen, werden durch die zunehmende alveoläre Hypoventilation auch einen eher ansteigenden tcpCO₂-Verlauf zeigen.

Ausgenommen von den positiven Korrelationen ist überraschenderweise die tcpCO₂-Baseline (r=-,318; p=,087). Eine hohe Baseline geht also mit einem abfallenden tcpCO₂-Verlauf einher bzw. eine niedrige Baseline mit einem eher ansteigenden tcpCO₂-Verlauf. Mögliche Ursache hierfür könnte der stärkere Atemantrieb bei einer hohen tcpCO₂-Baseline (Renz-Polster & Krautzig, 2008) und einer möglicherweise dadurch stärkeren Ventilation unter Belastung mit folglichem tcpCO₂-Abfall sein. Allerdings zeigt sich dieses Verhalten bei der Korrelationsanalyse paCO₂ vor Gehstest und der paCO₂-Differenz im Gehstest nicht (r=,953; p=,011).

Auch O'Donnell et al. (2002) stellten fest, dass normale paCO_2 -Ruhe-Werte eine ausgeprägte Ventilations-Perfusions-Inhomogenität durch Kompensationsmechanismen (z.B. gesteigerter hypoxischer Atemantrieb, regionale hypoxische Vasokonstriktion) verdecken können, die dann unter Belastung aber dekompensieren. Folglich könne nicht aus dem pCO_2 -Ruhe-Wert auf ein pCO_2 -Verhalten unter Belastung geschlossen werden.

Die knapp nicht signifikant negative Korrelation zu der SpO_2 -Entwicklung ($r=-,301$; $p=,103$) bedeutet, dass sich SpO_2 und tcpCO_2 unter Belastung tendenziell gegenläufig verhalten. Dieses Verhalten zeigt sich noch deutlicher in der Korrelationsanalyse der paCO_2 -Differenz und der paO_2 -Differenz innerhalb des Gehtests ($r=-,473$; $p=,006$). Ein pO_2 -Abfall im Gehtest geht also mit einem pCO_2 -Anstieg einher bzw. ein im Gehtest konstanter pO_2 eher mit einem pCO_2 -Abfall (siehe Abb. 9 und 10).

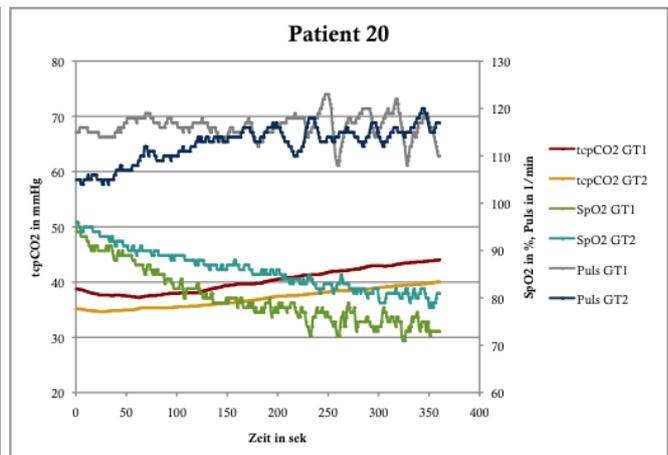
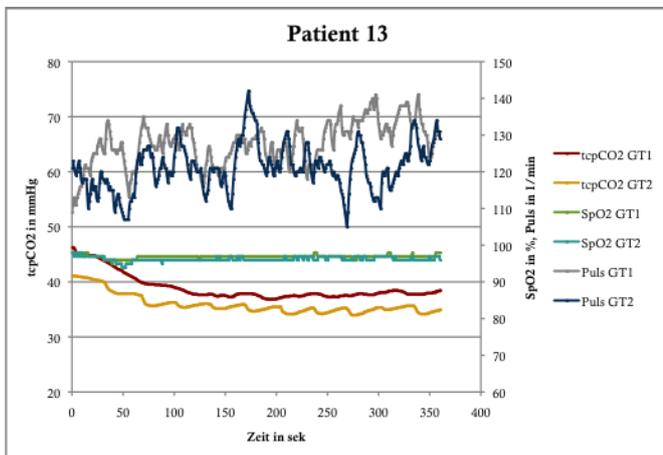


Abb. 9: SenTec-Messungen der Gehtests von Patient 13

Abb. 10: SenTec-Messungen der Gehtests von Patient 20

Als eine mögliche Ursache für ein abfal-

lendes pO_2 -Verhalten und ansteigendes pCO_2 -Verhalten unter Belastung wäre die Entwicklung einer starken Dynamischen Überblähung denkbar. Das Atemzugvolumen kann nicht weiter gesteigert werden, während die erhöhte Atemfrequenz den Teufelskreis des Air trappings fördert (O'Donnell et al., 2001). Die Atempumpe kann trotz maximaler Arbeit keine ausreichende alveoläre Ventilation gewährleisten, sodass eine respiratorische Globalinsuffizienz die Folge ist (Puente-Maestu & Stringer, 2006). Zudem geht die vermehrte Atemmuskularbeit mit einem deutlich gesteigerten O_2 -Verbrauch und dementsprechend erhöhter CO_2 -Produktion einher (Mannix et al., 1999).

Bei Patienten mit konstantem pO_2 -Verlauf und pCO_2 -Abfall scheint die Dynamische Überblähung unter Belastung weniger stark ausgeprägt zu sein. Zur Kompensation einer unter Belastung eher zunehmenden Ventilations-Perfusions-Inhomogenität steigern die Patienten ihre Atmung deutlich. Der paCO_2 fällt durch die Hyperventilation ab (Windisch, 2008).

Auch O'Donnell et al. (2002) stellten bei COPD-Patienten im Rahmen eines symptomlimitierten Fahrradtests fest, dass die paCO_2 -Differenz unter Belastung am stärksten mit dem Ausmaß der Sauerstoffdesaturierung korreliert. Sridhar et al. (1993) führten bei 24 Patienten mit Luftnot und Belastungsintoleranz eine transkutane und kapilläre Blutgasparameterbestimmung im Rahmen einer Fahrradergometrie durch. Bei einem Patienten mit schwerem Emphysem beobachteten sie ebenfalls einen schweren pO_2 -Abfall mit pCO_2 -Anstieg unter Belastung.

Ruhe-Parameter

Zwischen der tcpCO_2 -Entwicklung im Gehtest sowie den tcpCO_2 - und SpO_2 -Ruhe-Parametern bestehen keine relevanten Zusammenhänge. Das pCO_2 -Verhalten ist anscheinend nicht signifikant assoziiert mit den Blutgasen unter Ruhebedingungen. Unter Ruhebedingungen kann die Atempumpe die Belastung durch Obstruktion und Emphysem noch bewerkstelligen, dekompensiert aber unter körperlicher Belastung unter anderem durch die Dynamische Überblähung. Auch O'Donnell et al. (2002) machten die Beobachtung, dass der Ruhe- paCO_2 eine ausgeprägte Ventilations-Perfusions-Inhomogenität aufgrund von Kompensationsmechanismen verbergen kann.

5.2.5.1.2 Maximaler tcpCO_2 -Anstieg und tcpCO_2 -Abfall im Gehtest

Nachdem das grundsätzliche pCO_2 -Verhalten unter Belastung diskutiert wurde, wird im Folgenden untersucht, welche möglichen Prädiktoren oder Blutgasparameter mit einem besonders hohen tcpCO_2 -Anstieg verbunden sind. Dieser ist für die Patienten besonders gefährlich. Zusätzlich wurde orientierend der tcpCO_2 -Abfall im Gehtest untersucht.

Mögliche Prädiktoren

Auch bei den maximalen tcpCO_2 -Veränderungen im Gehtest zeigt sich das **Lebensalter** mit einer signifikanten Korrelation. Mögliche Ursachen wurden bereits unter 5.2.5.1.1 (S.63) diskutiert.

Bei dem maximalen tcpCO_2 -Anstieg bzw. tcpCO_2 -Abfall bestehen signifikant negative Zusammenhänge zu dem **BMI** und **FFMI**. Auch diese Korrelation ist bei einigen pCO_2 -Parametern des Gehtests wiederholt zu finden (tcpCO_2 -Entwicklung; paCO_2 vor Gehtest; paCO_2 nach Gehtest; paCO_2 -Differenz nach-vor Gehtest). Ein niedriger FFMI bzw. BMI geht also mit größerem tcpCO_2 -Anstieg und geringerem tcpCO_2 -Abfall einher. Häufig wird bei COPD-Patienten mit fortgeschrittenem Stadium ein ungewollter Gewichtsverlust besonders durch Verlust von Muskelgewebe beobachtet. Dieser ist unter anderem durch den hohen Grundumsatz aufgrund der gesteigerten Atemarbeit (bei unzureichender Kalorienaufnahme) bedingt (Schols, Wouters, et al., 1991). Weitere Gründe für den Skelettmuskelverlust sind Immobilität und systemische Faktoren wie Zigarettenrauch oder chronische Entzündung (Greulich et al., 2009). Patienten mit ei-

ner stark gesteigerten Atemarbeit und unter anderem dadurch verringertem FFMI bzw. BMI haben eine erhöhte CO₂-Produktion, die zu einem CO₂-Anstieg beitragen könnte. Zudem kann die maximal arbeitende Atempumpe bei diesen Patienten unter Belastung eher dekompensieren und dadurch zu einem pCO₂-Anstieg führen. Überdies wäre denkbar, dass die respiratorische Globalinsuffizienz zu einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und so im Rahmen der Immobilität zu einem Muskelabbau mit Reduktion der FFMI bzw. BMI führt (Gea et al., 2013; van Gestel et al., 2010).

Zwischen dem **Fettmasse-Index** und den maximalen tcpCO₂-Veränderungen besteht kein relevanter Zusammenhang. Im Rahmen von konsumierenden Krankheiten wie der COPD kommt es vorzugsweise zum Verlust von fettfreier Masse und weniger von Fettgewebe (Greulich et al., 2009; Schols, Soeters, et al., 1991). Zudem hat die Fettmasse im Gegensatz zum Muskelgewebe (durch Muskelarbeit) keinen wesentlichen Einfluss auf die CO₂-Produktion.

Wie bereits in 5.2.4 (S.62f.) diskutiert zeigen sich bei der **Lungenfunktion** deutliche Korrelationen zu den Emphysems- und Obstruktionsparametern. Diese Zusammenhänge bestehen ebenfalls in den Korrelationsanalysen der anderen pCO₂-Gehtest-Parameter. Bei ausgeprägter Obstruktion bzw. ausgeprägtem Emphysem besteht unter Belastung ein starker pCO₂-Anstieg bei ausbleibendem bzw. geringem tcpCO₂-Abfall. Dieser Zusammenhang ist vermutlich vor allem auf die Dynamische Überblähung unter Belastung zurückzuführen, deren Ausmaß abhängig ist von der expiratorischen Flusseinschränkung, dem Ausmaß der Überblähung in Ruhe und dem Atemmuster (Puente-Maestu & Stringer, 2006).

Die signifikante Korrelation zwischen dem tcpCO₂-Abfall und dem **RV%** bzw. **MEF₂₅%** weist daraufhin, dass Patienten mit wenig ausgeprägter Obstruktion und/oder geringem Emphysem eher einen pCO₂-Abfall unter Belastung aufweisen. Vermutlich besteht bei diesen Patienten unter Belastung eine nur gering ausgeprägte Dynamische Überblähung. Zudem ist die Atempumpe im Stande, die erforderliche Steigerung der Atmung unter Belastung zu gewährleisten. Durch die Hyperventilation zur Kompensation der unter Belastung zunehmenden Ventilations-Perfusions-Inhomogenität kommt es bei diesen Patienten schließlich zu einem pCO₂-Abfall (Windisch, 2008).

In den Korrelationsanalysen zwischen den tcpCO₂-Parametern unter Belastung und den **Emphysemparametern** weist das **Residualvolumen** wiederholt deutlichere Korrelationen auf als das **Intrathorakale Gasvolumen** (in Prozent vom Soll, ITGV%). Das Residualvolumen umfasst das Volumen, was nach einer maximalen Expiration in der Lunge verbleibt. Dahingegen setzt sich das ITGV aus dem Residualvolumen und dem Expiratorischen Reservevolumen (ERV) zusammen (Matthys & Seeger, 2009). Inso-

fern wird das ITGV auch durch Veränderungen des ERV beeinflusst, was die deutliche Korrelation mit dem Residualvolumen erklären könnte.

Neben dem FEV₁% weist der **Obstruktionsparameter MEF₂₅%** ebenfalls signifikante Korrelationen mit dem maximalen tcpCO₂-Anstieg bzw. -Abfall unter Belastung auf. Im Gegensatz dazu zeigt der vor allem in der ambulanten Diagnostik benutzte Obstruktionsparameter **Peak Flow** (in Prozent vom Soll – PEF %) nie signifikante Korrelationen mit den pCO₂-Gehtest-Parametern.

Die **Respiratorische Kapazität** (P_{0,1}/Plmax) zeigt – wenn überhaupt - positive Zusammenhänge mit niedrigem Signifikanzniveau zu den maximalen tcpCO₂-Veränderungen. Der schwache Zusammenhang lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Dynamische Hyperventilation mit einer Verschiebung des Atemzugvolumens an die obere Grenze der Totalen Lungenkapazität im Vordergrund steht (O'Donnell et al., 2001). Eine Steigerung des Atemzugvolumens ist vor allem aufgrund der Anatomie der Lunge nicht mehr möglich. Zusätzlich besteht bei COPD-Patienten häufig eine geschwächte Atempumpe aufgrund des Ungleichgewichts zwischen Kapazität und Last der Atempumpe (van Gestel et al., 2010) (siehe 1.4.2, S. 12), die aber im Rahmen der Dynamischen Überblähung eher sekundär zu einem pCO₂-Anstieg führt (O'Donnell et al., 2001).

Überdies ist der Plmax stark mitarbeitersabhängig (Matthys & Seeger, 2009). Bei Atemmuskelschwäche kann die P_{0,1}-Messung zudem falsche Werte ergeben (McKenzie et al., 2009).

Zwischen den maximalen tcpCO₂-Veränderungen und dem **MET Nacht** und **Grundumsatz** zeigen sich erneut signifikant positive Zusammenhänge (siehe 5.2.5.1.1, S. 64).

Aktuelle Entzündungsvorgänge gemessen durch **CRP** und **Leukozyten** scheinen keine relevante Beziehung zu den maximalen tcpCO₂-Veränderungen zu haben (siehe 5.2.5.1.1, S. 64).

Gehtest-Parameter

Der maximale tcpCO₂-Anstieg im Gehtest zeigt die Tendenz, positiv mit den weiteren tcpCO₂-Einzelparametern des Gehtests (Baseline, Maximum, Ende) zu korrelieren. Der maximale tcpCO₂-Abfall korreliert signifikant positiv mit den oben genannten tcpCO₂-Einzelwerten. Hohe pCO₂-Einzelwerte unter Belastung weisen auf eine relative alveoläre Hypoventilation hin, die möglicherweise eine Folge der Dynamischen Überblähung oder einer Atempumpschwäche bei schwer obstruktiver oder emphysematöser Lunge ist (O'Donnell et al., 2002; van Gestel et al., 2010). In beiden Fällen wäre ein ausgeprägter tcpCO₂-Anstieg die Folge.

Dahingegen besteht bei Patienten mit niedrigen tcpCO₂-Einzelwerten eine ausreichende alveoläre Hypoventilation. Die bei COPD-Patienten bestehende und unter Belastung zunehmende Ventilations-Perfusions-Inhomogenität versuchen die Patienten durch eine gesteigerte Atmung zu kompensieren, sodass es zu einem pCO₂-Abfall kommen kann (Windisch, 2008) (siehe 5.2.5.1.1, S.65). Erneut zeigt sich, dass kein relevanter Zusammenhang zu der tcpCO₂-Baseline besteht, was O'Donnell et al. (2002) ebenfalls beobachteten (siehe 5.2.5.1.1, S.64).

Der maximale tcpCO₂-Anstieg bzw. -Abfall im Gehstest korreliert nicht signifikant negativ mit der **SpO₂-Entwicklung**. Ein hoher tcpCO₂-Anstieg unter Belastung ist also im Sinne einer respiratorischen Globalinsuffizienz mit einem O₂-Abfall assoziiert. Ein großer tcpCO₂-Abfall mit einem eher konstanten SpO₂-Verlauf kann durch die kompensatorische Hyperventilation begründet sein (siehe 5.2.5.1.1, S.65).

Ruhe-Parameter

Der maximale tcpCO₂-Anstieg im Gehstest weist keine relevanten Zusammenhänge mit den Blutgasparametern in Ruhe auf (siehe 5.2.5.1.1, S.66). Der maximale tcpCO₂-Abfall im Gehstest hingegen zeigt eine signifikant positive Korrelation zu dem **paO₂ in Ruhe**. Ein niedriger paO₂ in Ruhe geht also mit einem großen tcpCO₂-Abfall im Gehstest einher. Zum einen müssen Patienten mit einem niedrigen Ruhe-paO₂ unter Belastung ihre Atmung stark steigern, um einen weiteren Abfall des paO₂ zu verhindern (Lindemann, 1998). Zum anderen stellt ein niedriger paO₂ bei hyperkapnischen Patienten einen wichtigen Atemantrieb dar (Renz-Polster & Krautzig, 2008). Im Rahmen der gesteigerten Atmung wird das alveoläre CO₂ besser abgeatmet, sodass der tcpCO₂ abfällt. Darüber hinaus ist es möglich, dass es bei diesen Patienten aufgrund der mangelnden Sauerstoffversorgung zu einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und folglich geringerer Belastung kommt (van Gestel et al., 2010). Eine respiratorische Dekompensation mit pCO₂-Anstieg wird dadurch weniger wahrscheinlich.

Ein hoher Ruhe-paO₂ kann bei hyperkapnischen Patienten eine Hypoventilation mit ansteigendem tcpCO₂ zur Folge haben (Renz-Polster & Krautzig, 2008). Zudem geht eine gute O₂-Versorgung im Rahmen einer Sauerstoff-Therapie mit höheren CO₂-Werten einher (Feller-Kopman & Schwartzstein, 2013).

5.2.5.1.3 Zeit bis tcpCO₂-Baseline plus \geq 5 mmHg

Nur bei 10 von 32 Patienten ist der tcpCO₂ um mehr als 5 mmHg von der tcpCO₂-Baseline aus angestiegen. Dies muss bei der Interpretation dieser Korrelationsanalysen berücksichtigt werden. Zudem wurde bei den 22 Patienten, die nicht um mehr als 5 mmHg von der Baseline angestiegen sind, „361 Sekunden“ als Zeit eingetragen.

Die Zusammenhänge zwischen Zeit bis tcpCO₂-Baseline ≥ 5 mmHg und den anderen tcpCO₂-Parametern verhalten sich wie zu erwarten. Zu den Sauerstoffparametern als auch zu den Ruheparametern ergaben sich keine relevanten Zusammenhänge. Dies lässt sich vermutlich auf die geringe Patientenzahl zurückführen, bei der das Ereignis eingetreten ist.

Das Lebensalter, das Residualvolumen, die Obstruktionsparameter FEV₁% und MEF₂₅% weisen zum Teil signifikante Korrelationen zu der Zeit bis tcpCO₂-Baseline plus ≥ 5 mmHg auf. Diese Parameter, die entsprechend den vorherigen Korrelationsanalysen mit einem hohen tcpCO₂-Anstieg assoziiert sind, gehen anscheinend auch mit einem schnellen Anstieg einher.

Zum Körperlichen Aktivitätslevel (PAL) besteht eine signifikante Korrelation. Die Patienten, die früh die Baseline um 5 mmHg überschritten haben, haben demnach ein geringeres Aktivitätslevel. Möglicherweise ist die körperliche Aktivität im Alltag dieser Patienten durch die unter Belastung bestehende respiratorische Globalinsuffizienz eingeschränkt (van Gestel et al., 2010).

5.2.5.2 Kapillär gemessenes pCO₂-Verhalten im Gehstest

Im Folgenden werden Korrelationsanalysen der paCO₂-Parameter vor und nach Gehstest sowie der paCO₂-Differenz innerhalb des Gehstests diskutiert. Wie in 5.2.2 (S.61f.) diskutiert sind die BGA-Parameter und einige der Sentec-Parameter äquivalent, sodass sich hier zum Teil bisher gemachte Beobachtungen wiederholen.

Mögliche Prädiktoren

Grundsätzlich fällt bei Betrachtung der Tabelle 24 auf, dass zwischen den möglichen Prädiktoren und dem paCO₂ nach Gehstest die höchsten Korrelationskoeffizienten und Signifikanzniveaus vorliegen. Diese sind bei der Betrachtung der paCO₂-Differenz nach-vor Gehstest geringer ausgeprägt und beim paCO₂ vor Gehstest am geringsten.

Die **Gehstrecke** zeigt eine knapp nicht signifikant negative Korrelation zu dem paCO₂ vor Gehstest (einzige relevante Korrelation mit der Gehstrecke). Patienten, die vor dem Gehstest bereits hohe paCO₂-Werte hatten, erreichen eine kürzere Gehstrecke. Die bereits in Ruhe bestehende alveoläre Hypoventilation geht mit einer schlechten Sauerstoff-Versorgung unter Belastung einher, sodass dadurch die körperliche Leistungsfähigkeit eingeschränkt sein kann (van Gestel et al., 2010).

Die **Obstruktions-** und **Emphyseparameter** verhalten sich ebenfalls wie in den vorherigen Korrelationsanalysen mit den anderen tcpCO₂-Parametern im Gehstest. Der MEF₂₅% weist die stärkste und signifikanteste Korrelation zu dem paCO₂-Wert nach

dem Gehetest auf. Die Obstruktion der peripheren Atemwege bei Expiration bzw. deren Kollaps begünstigen die Ausprägung der Dynamische Überblähung unter Belastung (Punkte-Maestu & Stringer, 2006). Die Folge ist eine ausgeprägte alveoläre Hypoventilation mit hohen $p\text{CO}_2$ -Werten. Es zeigt sich allerdings keine relevante Korrelation zwischen dem $\text{MEF}_{25}\%$ und der $p\text{CO}_2$ -Differenz. Dies könnte durch die geringe Patientenzahl bedingt sein.

Die **Respiratorische Kapazität** zeigt eine Tendenz zu einer schwach positiven Korrelation zu der $p\text{CO}_2$ -Differenz nach- vor Gehetest. Eine schwache Atempumpe kann schlechter die Folgen der Dynamische Überblähung kompensieren, sodass es bei diesen Patienten unter Belastung zu einem $p\text{CO}_2$ -Anstieg kommen kann (O'Donnell, 2006). Zudem kann eine schwache Atempumpe die zusätzlichen respiratorischen Anforderungen unter Belastung nicht gewährleisten.

Auch innerhalb der **Umsatzparameter** zeigen sich die stärksten Zusammenhänge mit dem $p\text{CO}_2$ nach dem Gehetest. Die größte Korrelation liegt zum MET Nacht vor. Patienten mit einem hohen $p\text{CO}_2$ nach dem Gehetest haben also nachts einen hohen Umsatz. Bei diesen Patienten muss die Atempumpe bereits unter Ruhebedingungen wegen der pathologischen Veränderungen (Lunge, Atemmuskeln) maximal arbeiten (van Gestel et al., 2010). Vermutlich weisen diese Patienten auch im Schlaf eine gesteigerte Atemarbeit auf, um trotz der pulmonalen Veränderungen und reduzierter Ventilations-tiefe eine ausreichende Ventilation zu gewährleisten, sodass ihr nächtlicher Energieumsatz erhöht wäre. Unter Belastung kann es bei diesen Patienten zu einer Erschöpfung der Atempumpe kommen, sodass hohe $p\text{CO}_2$ -Werte am Ende der Belastung die Folge sind.

Der **BMI**, **FFMI** sowie **Lebensalter** verhalten sich auch in Bezug auf die $p\text{CO}_2$ -Werte des Gehetests entsprechend den vorherigen Beobachtungen (Diskussion siehe 5.2.5.1.2, S.66 bzw. 5.2.5.1.1, S.63).

Gehetest-Parameter

Zwischen den $p\text{CO}_2$ -Einzelwerten vor und nach Gehetest zeigt sich eine signifikant positive Korrelation. Hohe $p\text{CO}_2$ -Ausgangswerte gehen also mit hohen $p\text{CO}_2$ -Werten nach Belastung einher. Hohe $p\text{CO}_2$ -Werte ohne Belastung sprechen für eine relative alveoläre Hypoventilation bei Obstruktion oder Emphysem. Bei entsprechenden Ausgangsbedingungen werden die $p\text{CO}_2$ -Werte nach Belastung durch die vermutlich ausgeprägte Dynamische Überblähung weiter steigen. Nach O'Donnell et al. (2002) lässt ein normaler Ruhe- $p\text{CO}_2$ keine Aussagen über das $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung zu, da in Ruhe eine Ventilations-Perfusions-Inhomogenität durch Kompensati-

onsmechanismen verdeckt werden kann. Insofern könnte ein niedriger paCO_2 vor Belastung laut O'Donnell also auch mit einem hohen paCO_2 nach Belastung einhergehen.

Zwischen dem paCO_2 nach Gehtest und der paCO_2 -Differenz nach-vor Gehtest besteht eine signifikant positive Korrelation. Ein hoher paCO_2 -Anstieg im Gehtest geht verständlicherweise auch mit hohen paCO_2 -Werten nach Gehtest einher.

Zwischen den paCO_2 -Einzelwerten des Gehtests und den Sauerstoffparametern des Gehtests zeigen sich keine relevanten Zusammenhänge. Dahingegen korreliert die paCO_2 -Differenz nach-vor Gehtest signifikant negativ sowohl mit dem paO_2 nach Gehtest als auch mit der paO_2 -Differenz nach-vor Gehtest. Im Gegensatz zu den paCO_2 -Gehtest-Einzelwerten ist das paCO_2 -Verhalten unter Belastung mit den Sauerstoffparametern des Gehtests assoziiert. Das gegenläufige Verhalten der paCO_2 -Differenz und das paO_2 -Verhalten unter Belastung wurde bereits unter 5.2.5.1.1 (S.65) diskutiert.

Der negative Zusammenhang zwischen paO_2 nach Belastung und paCO_2 -Veränderung unter Belastung bedeutet, dass ein hoher paO_2 nach Belastung eher mit einem paCO_2 -Abfall einhergeht und ein niedriger paO_2 nach Belastung eher mit einem paCO_2 -Anstieg. Patienten mit einem paCO_2 -Anstieg im Gehtest könnten eine starke Dynamische Überblähung im Gehtest entwickelt haben, sodass nach Belastung ein niedriger paO_2 die Folge wäre. Die Patienten mit einer vermutlich geringen Dynamischen Überblähung konnten durch eine gesteigerte Atmung ihren paO_2 -Wert nach Belastung auf relativ hohem Niveau halten. Als Nebeneffekt der Hyperventilation ist der paCO_2 unter Belastung abgefallen.

Ruhe-Parameter

Zwischen den paCO_2 -Einzelwerten vor bzw. nach Gehtest und den Ruhe- paCO_2 -Parametern zeigen sich hochsignifikant starke Korrelationen. Der Ruhe- paCO_2 ähnelt von den Bedingungen her stark dem paCO_2 vor Gehtests, sodass der starke Zusammenhang selbsterklärend ist. Die positive Korrelation zwischen Ruhe- paCO_2 und paCO_2 nach Gehtest wurde bereits im vorherigen Abschnitt diskutiert.

5.2.5.3 O_2 -Partialdruck (paO_2) im Gehtest

Orientierend wurde auch das Verhalten des paO_2 unter Belastung betrachtet.

Mögliche Prädiktoren

Zwischen dem **FFMI** und der paO_2 -Differenz nach-vor Gehtest besteht eine signifikant positive Korrelation. Patienten mit einem niedrigen FFMI weisen eher einen paO_2 -Abfall unter Belastung auf. Dieser kann die Patienten in ihren körperlichen Aktivitäten einschränken. Die Immobilität wiederum führt zu einem Muskelverlust und damit zu einem

niedrigeren FFMI (Koczulla & Vogelmeier, 2009). Zudem haben die COPD-Patienten unter anderem durch die erhöhte Atemarbeit einen höheren Energieverbrauch, der ebenfalls zu einem Verlust von Muskelgewebe führen kann (Schols, Wouters, et al., 1991).

Die paO_2 -Differenz weist eine signifikant negative Korrelation mit den **Emphyseparametern** auf, wohingegen zu den **Obstruktionsparametern** ein kaum relevanter Zusammenhang besteht. Bezüglich des Sauerstoffverhaltens unter Belastung spielt anscheinend das Ausmaß des Emphysems eine größere Rolle als die Obstruktion. O'Donnell et al. (2001) stellten fest, dass Patienten mit ausgeprägtem Emphysem schneller und stärker eine Dynamischen Überblähung unter Belastung entwickeln. Dadurch lässt sich möglicherweise der größere paO_2 -Abfall bei Patienten mit ausgeprägtem Emphysem erklären.

Zwischen den **Umsatzparametern** und dem paO_2 -Verhalten im Gehstest besteht kein relevanter Zusammenhang. Eine unzureichende Oxygenierung aufgrund einer manifesten Ventilations-Perfusions-Inhomogenität kann nur zu einem geringen Maß durch Mehrventilation kompensiert werden (Windisch, 2008). Insofern sind die Atemarbeit und folglich die Energieumsätze im Rahmen einer respiratorischen Partialinsuffizienz nicht deutlich gesteigert. Eine Steigerung der Atemarbeit ist besonders ausgeprägt bei Patienten mit einer respiratorischen Globalinsuffizienz und drohender Atempumpinsuffizienz (van Gestel et al., 2010).

In den Korrelationen mit den **Entzündungsparametern** ist zu erkennen, dass ein niedriger CRP eher mit einem paO_2 -Abfall assoziiert ist. Eine mögliche Ursache wäre, dass sich Patienten mit einem erhöhten CRP z.B. im Rahmen eines noch nicht manifesten Infekts (siehe Ausschlusskriterien 3.3.2., S.21) im Gehstest nicht voll belastet haben und dadurch keinen paO_2 -Abfall entwickelt haben.

Gehtest-Parameter

Wie bereits in 5.2.5.1.1 (S.65) besprochen zeigen die paO_2 -Differenzen und $paCO_2$ -Differenzen im Gehstest ein gegensinniges Verhalten. Darüber hinaus weist die paO_2 -Differenz signifikante Korrelationen zu den paO_2 -Einzelwerten auf, nicht aber zu den $paCO_2$ -Einzelwerten des Gehstests.

Ein hoher paO_2 vor Gehstest geht mit einem starken paO_2 -Abfall einher. Ein niedriger paO_2 vor Gehstest ist dementsprechend mit einem eher konstanten oder eventuell sogar etwas ansteigenden paO_2 unter Belastung assoziiert. Patienten mit einem bereits vor Belastung niedrigen paO_2 versuchen durch Steigerung der Atmung ein weiteres Absinken des paO_2 unter Belastung zu verhindern (Lindemann, 1998). Zudem könnte diese Beobachtung durch die atemstimulierende Wirkung des niedrigen paO_2 -Wertes bedingt

sein, die besonders bei hyperkapnischen Patienten vorliegt (Renz-Polster & Krautzig, 2008). Folglich kann der paO_2 unter Belastung konstant gehalten werden. Ein hoher paO_2 bei hyperkapnischen Patienten würde insofern mit einem niedrigeren Atemantrieb einhergehen, sodass eher ein paO_2 -Abfall eintritt. Überdies haben COPD-Patienten eine typischerweise flache Atmung (Palange et al., 2007). Durch die Atmungssteigerung unter Belastung nimmt die Ventilationstiefe zu, soweit dies nicht durch Dynamische Überblähung verhindert wird. Folglich kann sich die in Ruhe bestehende Ventilations-Perfusion-Verteilungsstörung etwas bessern und damit die O_2 -Versorgung.

Die positive Korrelation zwischen dem paO_2 nach Belastung und der paO_2 -Differenz nach-vor Gehstest ist selbsterklärend. Ein starker paO_2 -Abfall hat eher einen niedrigen paO_2 nach Belastung zur Folge, wobei ein eher konstanter paO_2 -Verlauf mit weniger niedrigen paO_2 -Werten nach Belastung einhergeht.

Ruhe-Parameter

Zu den Ruheparametern und dem paO_2 -Verhalten unter Belastung bestehen keine relevanten Zusammenhänge. Die Blutgasparameter können unter Ruhebedingungen gut kompensiert sein und erlauben daher keine Schlussfolgerung auf das paO_2 -Verhalten bzw. der Ventilation unter Belastung (O'Donnell et al., 2002).

5.2.6 tcpCO₂-Verhalten in der Nacht

Mögliche Prädiktoren

Die nächtlichen $tcpCO_2$ -Parameter zeigen wie zuvor bei der Untersuchung der pCO_2 -Gehstest-Parameter signifikant negative Korrelationen zum **Alter**. Die jungen Patienten weisen einen höheren nächtlichen $tcpCO_2$ -Mittelwert sowie $tcpCO_2$ -Anstieg auf. Diese Beobachtung könnte – wie bereits in 5.2.5.1.1 (S.63) beschrieben – mit einem im Alter abnehmendem Energieumsatz (Kreymann et al., 2007) und damit geringerer CO_2 -Produktion zusammenhängen.

Beide $tcpCO_2$ -Nacht-Parameter korrelieren signifikant negativ mit dem FFMI und BMI. Die Reduktion des **FFMI** und **BMI** lässt sich bei COPD-Patienten unter anderem auf die erhöhte Atemarbeit und dadurch den gesteigerten Energieumsatz bei unzureichender Kalorienaufnahme zurückführen (Schols, Wouters, et al., 1991). Diese Patienten haben also eine mit maximaler Anstrengung arbeitende Atempumpe, die durch chronische Überlastung und besonders unter den veränderten Ventilationsbedingungen im Schlaf eher insuffizient wird. Wie auch schon zuvor erwähnt, trägt die zusätzliche CO_2 -Produktion durch die gesteigerte Atemarbeit ebenfalls zu den hohen nächtlichen $tcpCO_2$ -Werten bei (Puente-Maestu & Stringer, 2006).

Bei der **Lungenfunktion** weisen nur die **Emphyseparameter** signifikant positive Korrelationen zu den nächtlichen tcpCO₂-Parametern auf. Das Residualvolumen korreliert – wie bereits zuvor beobachtet - signifikanter und stärker mit den nächtlichen tcpCO₂-Parametern als das ITGV%. Dagegen zeigt sich zwischen den **Obstruktionsparametern** FEV₁% und MEF₂₅% und dem nächtlichen tcpCO₂-Mittelwert nur eine Tendenz zu einem negativen Zusammenhang. Zwischen dem maximalen nächtlichen tcpCO₂-Anstieg und den Obstruktionsparametern besteht überhaupt keine relevante Korrelation. Anscheinend spielt das Emphysem also eine größere Rolle als die Obstruktion in dem tcpCO₂-Verhalten in der Nacht. Die flache Atmung im Schlaf steigert die aufgrund des Emphysems ohnehin schon große Totraumventilation noch weiter, sodass noch mehr CO₂ in den Alveolen akkumuliert (Marrone et al., 2006). Zudem könnte ein Emphysem die Atempumpe im Schlaf durch die Abflachung des Zwerchfells und die Thoraxveränderungen mehr belasten als eine Obstruktion (Ballard et al., 1995). Daher kommt es bei einem Emphysem eher zu einer Erschöpfung der Atemmuskulatur.

Erneut zeigt die **Respiratorische Kapazität** (P_{0,1}/P_Imax) keine relevanten Zusammenhänge zu dem nächtlichen tcpCO₂-Verhalten (mögliche Ursachen siehe 5.2.5.1.2, S.68)

Im Rahmen der **Umsatzparameter** bestehen signifikante Korrelationen zwischen den beiden nächtlichen tcpCO₂-Parametern und den MET Grundumsatz, Gesamt, Tag und Nacht. Wie zuvor gesehen weisen Patienten mit hohen nächtlichen tcpCO₂-Werten auch tagsüber hohe tcpCO₂-Werte auf. Bei diesen Patienten arbeitet die Atempumpe bei maximaler Anstrengung, um die alveoläre Hypoventilation zu kompensieren. Diese Patienten weisen folglich aufgrund der vermehrten Atemarbeit erhöhte Umsätze auf (van Gestel et al., 2010). Dies kann wiederum auch durch eine erhöhte CO₂-Produktion der Atemmuskulatur zu den hohen nächtlichen CO₂-Werten beitragen.

Nacht-Parameter

Die hochsignifikanten Korrelationen zwischen den nächtlichen tcpCO₂-Parametern mit dem nächtlichen tcpCO₂-Mittelwert und tcpCO₂-Maximum sind selbst erklärend.

Zudem zeigt der nächtliche tcpCO₂-Mittelwert die grobe Tendenz, positiv mit einem nächtlichen SpO₂-Mittelwert sowie negativ mit einem niedrigen nächtlichen Desaturierungsindex zu korrelieren. Ein hoher nächtlicher tcpCO₂-Mittelwert geht also eher mit einer hohen nächtlichen SpO₂ sowie mit wenigen Desaturierungsereignissen einher. Diese Tendenz könnte sich dadurch erklären lassen, dass Patienten mit einer guten nächtlichen Sauerstoffversorgung (wahrscheinlich aufgrund der Sauerstoff-Therapie) dementsprechend auch eine vermehrte CO₂-Produktion haben. Auch in an-

deren Studien wurde nachgewiesen, dass eine nächtliche Sauerstoff-Zufuhr einen höheren transkutanen $p\text{CO}_2$ -Anstieg verursacht als Raumlüftung. Dieser $p\text{CO}_2$ -Anstieg wäre klinisch allerdings nicht von Bedeutung (Aubry et al., 1989; Goldstein et al., 1984). Dieser Zusammenhang zwischen der nächtlichen Sauerstoff-Flussrate und den nächtlichen tcpCO_2 -Werten konnte in der vorliegenden Arbeit statistisch nicht nachgewiesen werden.

Darüber hinaus geht ein hoher paO_2 vor allem bei hyperkapnischen Patienten mit einem niedrigen Atemtrieb einher (Renz-Polster & Krautzig, 2008), sodass die im Schlaf ohnehin schon niedrige Atemtiefe weiter abnimmt. Folglich liegt eine alveoläre Hypoventilation mit hohen $p\text{CO}_2$ -Werten vor. Auch zwischen dem maximalen nächtlichen tcpCO_2 -Anstieg und den nächtlichen Sauerstoffparametern zeigt sich der beschriebene Zusammenhang.

Auf der anderen Seite wäre es auch denkbar, dass ein hoher nächtlicher tcpCO_2 -Mittelwert im Rahmen einer alveolären Hypoventilation in der Nacht mit einer niedrigen Sauerstoffsättigung einhergehen würde. Durch die nächtliche Sauerstoff-Therapie, die in der vorliegenden Studie alle bis auf drei Patienten erhielten, kann ein nächtlicher Sauerstoff-Abfall allerdings verhindert werden. Eine nächtliche Hyperkapnie, deren Entstehung durch therapeutische Sauerstoff-Gabe begünstigt wird (Feller-Kopman & Schwartzstein, 2013), kann aber nur durch eine Beatmungstherapie behandelt werden (Lindemann, 1998; Marrone et al., 2006).

Gehtest-Parameter

Auffallend ist, dass der **maximale nächtliche tcpCO_2 -Anstieg** keine einzige signifikante Korrelation mit den Gehtest- bzw. Ruhe-Parametern zeigt, wohingegen der nächtliche tcpCO_2 -Mittelwert einige signifikante Zusammenhänge aufweist. Der maximale tcpCO_2 -Anstieg in der Nacht zeigt lediglich zwei Korrelationen mit einem Signifikanzniveau von niedriger als 0,2: mit dem paO_2 vor Gehtest ($r=,287$; $p=,131$) und der paO_2 -Differenz nach-vor Gehtest ($r=-,266$; $p=,163$).

Der **nächtliche tcpCO_2 -Mittelwert** korreliert signifikant positiv mit allen tcpCO_2 -Einzelparametern des Gehtests, wobei die tcpCO_2 -Verlaufparameter im Gehtest (tcpCO_2 -Entwicklung im Gehtest, maximaler tcpCO_2 -Anstieg und tcpCO_2 -Abfall) nicht annähernd signifikante Korrelationen zeigen. Dieses Verhalten wiederholt sich ebenfalls bei den paCO_2 -Parametern des Gehtests.

Es lässt sich insofern beobachten, dass ein nächtlicher $p\text{CO}_2$ -Mittelwert mit den $p\text{CO}_2$ -Einzelparametern unter Belastung assoziiert ist, nicht aber mit den $p\text{CO}_2$ -Veränderungen unter Belastung.

Der positive Zusammenhang zwischen den tcpCO_2 -Einzelparametern des Gehtests und dem nächtlichen tcpCO_2 -Mittelwert lässt sich vermutlich auf eine ausgeprägte Obstruktion bzw. Emphysem mit konsekutiver Belastung der Atempumpe zurückführen. Unter Belastung weisen die Patienten aufgrund einer relativen alveolären Hypoventilation hohe pCO_2 -Werte auf, die möglicherweise eine Folge der Dynamischen Überblähung oder durch eine Atempumpschwäche bei schwer obstruktiver oder emphysematöser Lunge ist (O'Donnell et al., 2002; van Gestel et al., 2010). Im Schlaf mit geringerer Ventilationstiefe und dadurch erhöhter Totraumventilation zeigen die Patienten ebenfalls hohe pCO_2 -Werte. Zudem kommt es im REM-Schlaf zur muskulären Atonie, von der nur das Zwerchfell ausgenommen ist. Abgeflacht durch die Lungenüberblähung kann das Zwerchfell als alleiniger Atemmuskel im Schlaf die Atemarbeit nicht mehr gewährleisten, die durch die Obstruktion und das Emphysem stark erhöht ist (Ballard et al., 1995). Eine Hypoventilation mit hohem pCO_2 ist die Folge.

Da kein relevanter Zusammenhang zwischen dem tcpCO_2 -Verhalten in der Nacht und dem tcpCO_2 -Verhalten unter Belastung besteht, wäre es denkbar, dass unterschiedliche Pathomechanismen im Schlaf und unter Belastung für den tcpCO_2 -Anstieg verantwortlich sind. Unter Belastung steht die Dynamische Überblähung mit nicht möglicher Steigerung des Atemzugvolumens aufgrund des zunehmenden Residualvolumens und der oberen Grenze der Totalen Lungenkapazität im Vordergrund. Auch eine suffiziente Atempumpe kann trotz maximaler Anstrengung keine Steigerung der Atmung ermöglichen. Die häufig bei COPD-Patienten geschwächte Atempumpe spielt unter Belastung nur eine sekundäre Rolle (O'Donnell et al., 2001).

Im Schlaf kommt es aber primär durch ein Ungleichgewicht zwischen Last und Kapazität der Atempumpe (muskuläre Atonie der nicht-diaphragmalen Atemmuskulatur, geringere Ventilationstiefe) zu einer Erschöpfung der Atempumpe mit alveolärer Hypoventilation und pCO_2 -Anstieg (Ballard et al., 1995; Douglas et al., 1982; Marrone et al., 2006).

Die nächtlichen tcpCO_2 -Parameter zeigen keine relevanten Korrelationen mit den Sauerstoffparametern des Gehtests. Die Sauerstoffversorgung unter Belastung ist anscheinend nicht mit dem nächtlichen pCO_2 -Verhalten assoziiert. Dies lässt sich vermutlich ebenfalls durch die zwei unterschiedlichen Pathomechanismen der respiratorischen Insuffizienz im Schlaf und unter Belastung begründen.

Ruhe

Während sich zwischen dem maximalen nächtlichen tcpCO_2 -Anstieg und den Ruheparametern keine relevanten Korrelationen ergeben, lassen sich zwischen dem nächtlichen tcpCO_2 -Mittelwert und dem pCO_2 -Ruhe-Werten höchstsignifikant positive Korre-

lationen erkennen. Ein hoher $p\text{CO}_2$ -Ruhe-Wert geht also mit einem hohen nächtlichen tcpCO_2 -Mittelwert einher. Eine bereits in Ruhe vorliegende alveoläre Hypoventilation wird sich im Schlaf aufgrund der geringeren Ventilationstiefe noch weiter verschlechtern (Marrone et al., 2006). Sowohl O'Donoghue et al. (2003) als auch Aubry et al. (1989) stellten fest, dass der paCO_2 -Anstieg im Schlaf proportional zu dem paCO_2 im Wachzustand sei. Dies ließ sich in der vorliegenden Studie nicht nachweisen.

5.2.7 Zusammenfassende Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde zum ersten Mal das $p\text{CO}_2$ -Verhalten während des 6-Minuten-Gehtests mittels kontinuierlicher, transkutaner $p\text{CO}_2$ -Bestimmung untersucht. Der 6-Minuten-Gehtest ermöglicht dabei standardisierte und einheitliche Belastungsbedingungen. Als submaximaler Belastungstest entspricht dieser gut den alltäglichen Belastungssituationen ("ATS statement: guidelines for the six-minute walk test," 2002). Über einen am Ohrläppchen fixierten Sensor erfolgte die transkutane $p\text{CO}_2$ -Bestimmung mit dem SenTec Digital Monitor System (SenTec-Gerät), welches verglichen mit arteriellen Blutgasanalysen valide und reproduzierbare Ergebnisse liefert (Roediger et al., 2011). Zudem wurde das $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Ruhebedingungen und im Schlaf gemessen, um mögliche Zusammenhänge zu untersuchen. Die Gehtest-, Ruhe- und Nachtmessung wurden nach 7 Tagen wiederholt. Für die statistische Auswertung wurden die Mittelwerte aus diesen Messungen gebildet.

Zur Bestimmung der Hauptzielparameter FEV_1 und Residualvolumen wurde eine Bodyplethysmographie durchgeführt. Im Rahmen der Messung der Nebenzielparameter erfolgte unter anderem eine Bio-Impedanz-Analyse zur Bestimmung der Körperzusammensetzung, die eine gute Reliabilität und Korrelation mit anderen Messmethoden zeigt (Lerario et al., 2006; Schols, Wouters, et al., 1991). Das SenseWear™-Armband diente der Umsatz- und Aktivitätsbestimmung, welches verglichen mit der indirekten Kalorimetrie valide Ergebnisse liefert (Hill et al., 2010). Mittels Mundverschlussdruckmessung wurde die Respiratorische Kapazität bestimmt.

In der graphischen Darstellung der **tcpCO_2 -Verlaufskurven**¹ zeigt sich eine fächerförmige Verteilung der verschiedenen tcpCO_2 -Kurven, wobei grob ansteigende, konstante und abfallende tcpCO_2 -Verläufe unterschieden werden können. Dahingegen beschrieben O'Donnell (2002) und Diaz et al. (2010) im Rahmen einer symptomlimitierten Fahrradergometrie bzw. dem 6-Minuten-Gehtest einen überwiegenden $p\text{CO}_2$ -Anstieg

¹ tcpCO_2 -Werte als Differenzwerte zum Ausgangswert (= Sekunde 0)

² tcpCO_2 -Werte als Differenzwerte zum Ausgangswert (= Sekunde 0)

bei COPD-Patienten. Dieser Unterschied ist möglicherweise durch eine unterschiedliche Belastungsform bzw. $p\text{CO}_2$ -Bestimmungsmethode bedingt.

Der maximale tcpCO_2 -Anstieg unter Belastung ist von großer Bedeutung, da dieser für COPD-Patienten durch eine Entwicklung einer Hyperkapnie bis hin zur CO_2 -Narkose gefährlich sein kann. In den Korrelationsanalysen wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem **maximalen tcpCO_2 -Anstieg** und den zwei **Hauptzielparametern** FEV_1 (Obstruktionsgrad) und **Residualvolumen** (Grad des Emphysems) festgestellt. Wahrscheinlich lässt sich dieser Zusammenhang vor allem durch das Ausprägungsausmaß einer Dynamischen Überblähung erklären, das abhängig ist von der Atemflusseinschränkung, der Emphysemausprägung sowie dem Atemmuster (Puentes-Maestu & Stringer, 2006). Aufgrund verminderter Rückstellkräfte der Lunge, kollabierender Bronchien sowie verkürzter Expirationszeit (erhöhte Atemfrequenz unter Belastung) kommt es unter Belastung zu einer unvollständigen Ausatmung mit Dynamischer Überblähung als Folge, welches eine erforderliche Steigerung des Atemzugvolumens verhindert. Es kommt zu einer nicht ausreichenden alveolären Ventilation mit respiratorischer Globalinsuffizienz ($p\text{O}_2$ -Abfall, $p\text{CO}_2$ -Anstieg).

Zudem wäre eine Atempumpschwäche aufgrund der erhöhten Belastung durch Obstruktion und Emphysem denkbar (van Gestel et al., 2010), die unter körperlicher Belastung die erforderliche Atmungssteigerung nicht mehr gewährleisten kann.

Darüber hinaus wurden orientierend Zusammenhänge zwischen dem $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung und weiteren **Nebenzielparametern** untersucht.

Hierbei zeigt sich eine signifikant positive Korrelation mit den **Umsatzparametern** (vor allem MET Grundumsatz). Häufig weisen COPD-Patienten einen erhöhten Grundumsatz aufgrund einer gesteigerten Atemarbeit auf (van Gestel et al., 2010). Bei ausgeprägter Belastung der Atempumpe (durch Obstruktion bzw. Emphysem) ist die Atemarbeit besonders hoch, sodass bei diesen Patienten die Atempumpe unter körperlicher Belastung eher erschöpft und der $p\text{CO}_2$ ansteigt. Zudem kann die unter maximaler Anstrengung arbeitende Atempumpe durch den erhöhten O_2 -Verbrauch zu hohen $p\text{CO}_2$ -Werten beitragen (Mannix et al., 1999).

Durch diesen Zusammenhang zwischen erhöhtem Grundumsatz und $p\text{CO}_2$ -Anstieg unter Belastung lassen sich vermutlich auch die signifikant negativen Korrelationen mit dem **FFMI** bzw. **BMI** erklären. Durch die deutlich erhöhte Atemarbeit und ungenügende Kalorienaufnahme kommt es zum Muskel- und Gewichtsverlust (Schols, Wouters, et al., 1991).

Darüber hinaus besteht eine signifikant negative Korrelation zum **Alter**, welche am ehesten durch den mit dem Alter abnehmenden Grundumsatz (Kreymann et al., 2007) und dadurch geringere CO₂-Produktion bedingt ist.

In den weiteren Lungenfunktionsparametern zeigen sich ebenfalls zum Teil signifikante Korrelationen mit dem Intrathorakalen Gasvolumen (**ITGV%**) und dem **MEF₂₅%**. Zur **Respiratorischen Kapazität** (P_{0,1}/P_Imax) bestand kein signifikanter Zusammenhang. Vermutlich ist dies darauf zurückzuführen, dass es unter Belastung im Rahmen der Dynamischen Überblähung vor allem zu einer sekundären, relativen Atempumpinsuffizienz kommt, die in der Form in Ruhe nicht erfasst werden kann.

Im **Gehtest** zeigt sich eine negative Korrelation zwischen dem pO₂-Verhalten und dem pCO₂-Verhalten. Ein pCO₂-Anstieg mit pO₂-Abfall im Sinne einer respiratorischen Globalinsuffizienz kann durch eine stark ausgeprägte Dynamische Überblähung bedingt sein oder durch eine Erschöpfung der Atempumpe aufgrund der erforderlichen Atemungssteigerung unter Belastung (O'Donnell et al., 2001; van Gestel et al., 2010). Bei gering ausgeprägter Dynamischer Überblähung oder suffizienter Atempumpe kann die Atemarbeit ausreichend gesteigert werden, sodass der pO₂ konstant bleibt. Zur Kompensation einer unter Belastung zunehmenden Ventilations-Perfusions-Inhomogenität kann es zu einer Hyperventilation mit pCO₂-Abfall kommen (Windisch, 2008).

In den **Ruhemessungen** zeigen sich signifikante Korrelationen zwischen den pCO₂-Gehtest-Einzelwerten und den pCO₂-Ruhe-Werten, wohingegen zwischen der Differenz der paCO₂-Gehtest-Werte (nach-vor) und den pCO₂-Ruhe-Werten keine signifikanten Zusammenhänge bestehen. Kompensationsmechanismen können eine ausgeprägte Ventilations-Perfusions-Inhomogenität in Ruhe verdecken, die dann aber unter Belastung dekompensieren und zu einem pCO₂-Anstieg führen können. Folglich kann aus den pCO₂-Ruhe-Werten nicht auf das pCO₂-Verhalten unter Belastung geschlossen werden (O'Donnell et al., 2002).

Der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen **pCO₂-Verhalten unter Belastung und im Schlaf** zeigt, dass die pCO₂-Einzelwerte unter Belastung und im Schlaf signifikant korrelieren. Dahingegen weist das pCO₂-Verhalten unter Belastung und der maximale pCO₂-Anstieg im Schlaf keine signifikanten Zusammenhänge auf. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten die unterschiedlichen Pathomechanismen sein, die unter Belastung bzw. im Schlaf zu einem pCO₂-Anstieg führen. Unter Belastung steht die Dynamische Überblähung im Vordergrund (Diaz et al., 2000), wobei im

Schlaf vor allem ein Ungleichgewicht zwischen der Kapazität und der Last der Atempumpe (muskuläre Atonie der nicht-diaphragmalen Atemmuskulatur, geringere Ventilationstiefe) mit konsekutiver Atempumpinsuffizienz zu einem $p\text{CO}_2$ -Anstieg führen (Marrone et al., 2006).

6 Ausblick

In dieser Studie wurde zum ersten Mal eine kontinuierliche transkutane $p\text{CO}_2$ -Bestimmung im 6-Minuten-Gehtest zur Untersuchung des $p\text{CO}_2$ -Verhaltens unter Belastung durchgeführt. Hierbei zeigten sich ansteigende, abfallende und konstante $p\text{CO}_2$ -Kurvenverläufe sowie signifikante Korrelationen mit dem Obstruktionsgrad (FEV_1) und dem Grad des Emphysems (RV). Die wahrscheinlichste Erklärung für dieses unterschiedliche $p\text{CO}_2$ -Verhalten ist vermutlich das Ausprägungsausmaß einer Dynamischen Überblähung unter Belastung.

Diese ist in der vorliegenden Studie nicht direkt bestimmt worden. Daher wären Studien wünschenswert, die im Rahmen eines 6-Minuten-Gehtests sowohl eine Messung der Dynamischen Überblähung (z.B. durch Lungenfunktionsuntersuchung direkt nach der Belastung) als auch eine kontinuierliche $p\text{CO}_2$ -Bestimmung durchführen. So könnte die hier generierte Hypothese überprüft werden.

Wenn sich diese bestätigen sollte, könnte durch eine intensiviertere Therapie der Dynamischen Überblähung (z.B. pharmakologische oder operative Verfahren (Bronchodilatoren, Lungenvolumenreduktion)) ein $p\text{CO}_2$ -Anstieg unter alltäglicher Belastung und die hiermit verbundene Gefahr (Hyperkapnie, CO_2 -Narkose) verhindert bzw. reduziert werden. Da die Dynamische Überblähung auch ein wichtiger Grund für die Belastungsintoleranz bei COPD-Patienten ist (O'Donnell et al., 2001), könnte die Reduktion der Dynamischen Überblähung auch mit einer verbesserten körperlichen Aktivität im Alltag einhergehen.

7 Zusammenfassung

COPD-Patienten sind besonders im fortgeschrittenen Krankheitsstadium durch eine Hyperkapnie bis hin zur lebensbedrohlichen CO₂-Narkose gefährdet. Ein Anstieg des pCO₂ kann dabei vor allem unter Belastung aufgrund der erforderlichen Atmungssteigerung sowie im Schlaf mit geringerer Ventilationstiefe auftreten.

Das Verhalten von Kohlenstoffdioxid im Blut (pCO₂) unter Belastung wurde bisher nur in sehr wenigen Studien evaluiert. Diaz et al. (2010) untersuchten die CO₂-Produktion im 6-Minuten-Gehtest mittels mobiler Spiroergometrie bei COPD-Patienten (FEV₁ = 64% Soll). Hierbei stellten sie eine Plateaubildung der CO₂-Produktion zwischen der 3. und 6. Minute des Gehtests fest. Es wurden aber keine Faktoren angegeben, die mit einem besonders hohen oder schnellen CO₂-Anstieg assoziiert waren.

In der vorliegenden Studie wurde zum ersten Mal das pCO₂-Verhalten während des 6-Minuten-Gehtests mittels kontinuierlicher, transkutaner pCO₂-Bestimmung untersucht. Zudem wurde der Zusammenhang zwischen dem maximalen pCO₂-Anstieg unter Belastung und den Hauptzielparametern FEV₁ als Obstruktionsgrad und Residualvolumen als Grad des Emphysems evaluiert. Zusätzlich wurden orientierend mögliche Prädiktoren für das pCO₂-Verhalten unter Belastung (Fettfreie Masse Index (FFMI) bzw. BMI, Umsatzparameter, weitere Lungenfunktionsparameter, Alter) untersucht. Darüber hinaus wurde der mögliche Zusammenhang zwischen dem pCO₂-Verhalten unter Belastung und dem pCO₂-Verhalten in Ruhe bzw. in der Nacht evaluiert.

Hierfür wurden 32 Patienten des COPD-Stadiums IV (GOLD-Klassifikation) in die Studie eingeschlossen. Nach der Aufnahmediagnostik (mit Bodyplethysmographie mit Mundverschlussdruckmessung, Ruhe-Blutgasanalyse und Bio-Impedanz-Analyse zur Bestimmung der Körperzusammensetzung) absolvierten die Studienpatienten einen 6-Minuten-Gehtest mit kontinuierlicher transkutaner pCO₂-, SpO₂- sowie Pulsfrequenzbestimmung sowie mit kapillären Blutgasanalysen direkt vor und nach Gehtests. Zusätzlich wurden transkutane pCO₂-Messungen im Schlaf sowie unter Ruhebedingungen durchgeführt. Mit dem SenseWear™-Armband erfolgte eine Aktivitäts- und Umsatzbestimmung. Die Gehtest-, Nacht- und Ruhemessungen sowie SenseWear™-Armband-Messung wurden nach einer Woche wiederholt.

In der graphischen Darstellung der **tcpCO₂-Verlaufskurven**² des Gehtests zeigte sich eine fächerförmige Verteilung der verschiedenen tcpCO₂-Kurven, wobei grob ansteigende, konstante und abfallende tcpCO₂-Verläufe unterschieden werden können. In

² tcpCO₂-Werte als Differenzwerte zum Ausgangswert (= Sekunde 0)

den wenigen anderen bisher durchgeführten Untersuchungen wird hauptsächlich ein ansteigendes $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung beschrieben.

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem **maximalen tcpCO_2 -Anstieg** unter Belastung und den zwei **Hauptzielparametern** FEV_1 (Obstruktionsgrad) und Residualvolumen (Grad des Emphysems) festgestellt werden. Dies lässt sich wahrscheinlich vor allem durch das Ausprägungsausmaß einer Dynamischen Überblähung während des Gehtests erklären, das abhängig ist sowohl von der Atemflusseinschränkung als auch von der Emphysemausprägung. Zudem wäre eine Atempumpschwäche aufgrund der erhöhten Belastung durch Obstruktion bzw. Emphysem denkbar, die unter körperlicher Belastung die erforderliche Atmungssteigerung nicht mehr gewährleisten kann.

Darüber hinaus wurden orientierend Zusammenhänge zwischen dem $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung und weiteren **Nebenzielparametern** als mögliche Prädiktoren untersucht. Hierbei zeigten sich signifikante Korrelationen mit den Umsatzparametern (v. a. MET Grundumsatz), dem Fettfreie-Masse-Index, dem BMI, dem Alter und weiteren Lungenfunktionsparametern wie Intrathorakales Gasvolumen und $\text{MEF}_{25}\%$. Zu der Respiratorischen Kapazität als Zeichen einer Atempumpinsuffizienz bestand keine signifikante Korrelation.

Im **Gehtest** bestanden signifikant negative Korrelationen zwischen dem $p\text{CO}_2$ - und $p\text{O}_2$ -Verhalten, was sich am ehesten durch die Ausbildung einer Respiratorischen Globalinsuffizienz im Rahmen einer Dynamischen Überblähung oder einer Atempumperschöpfung ($p\text{CO}_2$ -Anstieg, $p\text{O}_2$ -Abfall) bzw. im Rahmen einer Bedarfshyperventilation bei einer Ventilations-Perfusions-Inhomogenität (konstanter $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$ -Abfall) erklären lässt.

Es konnte festgestellt werden, dass aus den **$p\text{CO}_2$ -Ruhe-Werten** nicht auf das $p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung geschlossen werden kann. Unter Ruhebedingung kann eine ausgeprägte Ventilations-Perfusions-Inhomogenität durch Kompensationsmechanismen ausgeglichen werden, die unter Belastung aber dekompensieren und zu einem $p\text{CO}_2$ -Anstieg führen.

Zudem konnte gezeigt werden, dass zwischen dem **$p\text{CO}_2$ -Verhalten unter Belastung und dem $p\text{CO}_2$ -Verhalten im Schlaf** keine signifikante Korrelation besteht. Möglicherweise ist dies auf die unterschiedlichen Pathomechanismen zurückzuführen, die unter Belastung bzw. im Schlaf zu einem $p\text{CO}_2$ -Anstieg führen. Unter Belastung steht die Dynamischen Überblähung im Vordergrund (Diaz et al., 2000), wobei im Schlaf vor allem ein Ungleichgewicht zwischen der Kapazität und der Last der Atempumpe mit

konsekutiver Atempumpinsuffizienz zu einem $p\text{CO}_2$ -Anstieg führt (Marrone et al., 2006).

Wenn sich in weiteren Studien der hier vermutete Zusammenhang zwischen Dynamischer Überblähung und $p\text{CO}_2$ -Anstieg im 6-Minuten-Gehtest bestätigt, könnte durch Therapieintensivierung der Dynamischen Überblähung der $p\text{CO}_2$ -Anstieg und die damit verbundenen Risiken unter alltäglicher Belastung reduziert werden.

8 Englische Zusammenfassung

COPD patients are compromised by hypercapnia and life threatening CO₂ narcosis especially at the advanced stage of disease. An increase of pCO₂ can particularly occur under exertion due to required enhancement of respiration and during sleep because of lower depth of ventilation.

The behaviour of carbon dioxide in blood (pCO₂) under exertion has been evaluated only in very few studies. Diaz et al (2010) examined in COPD patients (FEV₁ = 64%) the CO₂ production during the 6-minute-walk test through mobile spirometry. They found a development of a CO₂ plateau between the third and sixth minute of the walking test. But no factors contributing to an especially high or fast pCO₂ increase were mentioned.

In this trial the pCO₂ behaviour was – for the first time – examined in the 6-minute walk test by continuous transcutaneous measurement of pCO₂. Further the relation between the maximum pCO₂ increase under exertion and the main outcome measures FEV₁ (level of obstruction) and residual volume (level of emphysema) was investigated. Additionally, potential predictors for the pCO₂ behaviour under exertion (fat free mass index (FFMI), BMI, energy expenditure, further parameters of lung function, age) were explored in an orientating manner. Moreover the link between the behaviour of pCO₂ under exertion and in resting condition respectively in sleeping condition was examined.

32 patients of COPD IV (GOLD classification) were included in this trial. After admission diagnostics (bodyplethysmograph with mouth occlusion pressure, resting blood gas analysis, body impedance analysis for body composition) the patients completed a 6-minute walk test with continuous transcutaneous pCO₂, SpO₂ and pulse measurement and capillary blood gas analysis directly before and after walking. Moreover transcutaneous pCO₂ measurements during sleep and resting were performed. By the SenseWear™ armband activity and energy expenditure were analysed. The walking test, the measurements during sleep and rest and the measurement with the SenseWear™ armband were repeated after 1 week.

The graphic representation of the course of the tcpCO₂ graphics³ in the walking test showed a fanlike distribution of the graphics. An inclining, constant and declining course of the graphics could be roughly distinguished. In the few other trials mainly an inclining pCO₂ behaviour under exertion was described.

Significant correlations were found between the maximum pCO₂ increase under exertion and the main outcome parameters FEV₁ (level of obstruction) and residual volume

³ tcpCO₂-values as difference to the tcpCO₂ starting value (= second 0)

(level of emphysema). One possible reason for this could be the level of dynamic hyperinflation during the walking test which is depending on the air flow limitation and the level of emphysema. Besides a further possible reason could be the insufficiency of respiratory pump because of increased load due to obstruction or emphysema. The overstrained respiratory pump is not able to ensure the essential increase of respiration under physical exertion.

Moreover in an orientating manner the relation between $p\text{CO}_2$ behaviour under exertion and further secondary outcome measures as possible predictors were examined. Significant correlations were seen with the energy expenditure (especially MET basal metabolic rate) the FFMI, the BMI, age and further parameters of lung function like intrathoracic gas volume (ITGV) and MEF_{25} . There was no significant correlation found to the respiratory capacity as an indicator of respiratory pump insufficiency .

In the walking test significantly negative correlations between $p\text{CO}_2$ and $p\text{O}_2$ behaviour were found which is most likely due to a global respiratory insufficiency as part of the dynamic hyperinflation or exhaustion of the respiratory pump ($p\text{CO}_2$ increase, $p\text{O}_2$ decline) respectively due to demand hyperventilation because of a mismatch of ventilation and perfusion (constant $p\text{CO}_2$, $p\text{CO}_2$ decline).

It has been shown that the resting $p\text{CO}_2$ does not provide information about the $p\text{CO}_2$ behaviour under exertion. In resting conditions a distinct mismatch of ventilation and perfusion can be well obscured by compensating mechanisms which decompensate under exertion sothat $p\text{CO}_2$ increases.

Moreover no significant correlation between the $p\text{CO}_2$ behaviour under exertion and the $p\text{CO}_2$ behaviour in sleep has been seen. This might be attributed to the different pathomechanisms which cause a $p\text{CO}_2$ increase under exertion and in sleep. Under exertion the dynamic hyperinflation plays an important role whereas in sleeping conditions especially the imbalance of capacity and load of the respiratory pump with consecutive respiratory pump insufficiency causes a $p\text{CO}_2$ increase.

If in further studies the here assumed correlation between the dynamic hyperinflation and $p\text{CO}_2$ increase during the 6-minute walk test in COPD patients can be approved, the $p\text{CO}_2$ increase and the associated risks under daily exertion could be reduced by intensified therapy of dynamic hyperinflation.

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Die Atempumpe und ihre Störungen auf den verschiedenen Ebenen (Windisch, 2008)

Abb. 2: Funktionen der einzelnen Sensoren ("Produktblatt "Das neue BodyMedia® Körper-Monitoring System",")

Abb. 3: Durchführung des 6-Minuten-Gehtests mit mobilem SenTec-Gerät

Abb. 4: V-Sign™-Sensor

Abb. 5: tcpCO₂-Verlauf als Differenz vom Ausgangswert aller Patienten im Gehtest 1

Abb. 6: tcpCO₂-Verlauf als Differenz vom Ausgangswert aller Patienten im Gehtest 2

Abb. 7: Differenz zwischen dem tcpCO₂-Endwert (Sek. 360) und dem Ausgangswert (Sek.0) im Gehtest 1 von allen Patienten

Abb. 8: Differenz zwischen dem tcpCO₂-Endwerts (Sek. 360) und dem Ausgangswert (Sek.0) im Gehtest 2 von allen Patienten

Abb. 9: Sentec-Messungen der Gehtests bei Pat. 13

Abb. 10: Sentec-Messungen der Gehtests bei Pat. 20

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: veraltete COPD-Stadieneinteilung nach GOLD (2003)

Tabelle 2: neue COPD-Stadieneinteilung nach GOLD (GOLD, 2014a)

Tabelle 3: Übersicht über Indikationen für nicht-medikamentöse und präventive Therapieoptionen (GOLD, 2014b)

Tabelle 4: Evidenzgrade einzelner Komponenten der multimodalen pneumologischen Rehabilitation (Ries et al., 2007)

Tabelle 5: Ursachen der ventilatorischen Insuffizienz bei COPD

Tabelle 6: Einteilung der COPD-Patienten nach klinischen Beobachtungen (Filley et al., 1968; Hien, 2012)

Tabelle 7: Einschlusskriterien

Tabelle 8: Ausschlusskriterien

Tabelle 9: Abbruchkriterien

Tabelle 10: Studienverlauf

Tabelle 11: Anthropometrische Daten

Tabelle 12: Korrelationsanalyse der äquivalenten transkutanen und invasiven Blutgasbestimmungen (grau markiert)

Tabelle 13: maximaler tcpCO₂-Anstieg im Gehtest – Korrelationen mit Hauptzielparametern RV% und FEV₁%

Tabelle 14: tcpCO₂-Entwicklung im Gehtest – Korrelation mit möglichen Prädiktoren

Tabelle 15: tcpCO₂-Entwicklung im Gehtest – Korrelation mit anderen Gehtest-Parametern

Tabelle 16: tcpCO₂-Entwicklung im Gehtest – Korrelation mit Ruhe-Parametern

Tabelle 17: maximaler tcpCO₂-Anstieg und –Abfall im Gehtest – Korrelationen mit möglichen Prädiktoren

Tabelle 18: maximaler tcpCO₂-Anstieg und –Abfall im Gehtest – Korrelationen mit anderen Gehtest-Parametern

Tabelle 19: maximaler tcpCO₂-Anstieg und –Abfall im Gehtest – Korrelationen mit Ruhe-Parametern

Tabelle 20: Zeit bis tcpCO₂-Baseline + ≥ 5 mmHg – Korrelation mit möglichen Prädiktoren

Tabelle 21: Zeit bis tcpCO₂-Baseline + ≥ 5 mmHg - Korrelation mit anderen Gehtest-Parametern

Tabelle 22: Zeit bis tcpCO₂-Baseline + ≥ 5 mmHg - Korrelation mit anderen Ruhe Parametern des Gehtests

Tabelle 23: paCO_2 vor und nach Gehtest sowie paCO_2 -Differenz nach-vor Gehtest – Korrelation mit möglichen Prädiktoren

Tabelle 24: paCO_2 vor und nach Gehtest sowie paCO_2 -Differenz nach-vor Gehtest – Korrelation mit anderen Gehtest-Parametern

Tabelle 25: paCO_2 vor und nach Gehtest sowie paCO_2 -Differenz nach-vor Gehtest – Korrelation mit Ruhe-Parametern

Tabelle 26: paO_2 -Differenz nach-vor Gehtest – Korrelation mit möglichen Prädiktoren

Tabelle 27: paO_2 -Differenz nach-vor Gehtest – Korrelation mit anderen Gehtest-Parametern

Tabelle 28: paO_2 -Differenz nach-vor Gehtest – Korrelation mit Ruhe-Parametern

Tabelle 29: tcpCO_2 -Mittelwert Nacht und max. tcpCO_2 -Anstieg in der Nacht – Korrelation mit möglichen Prädiktoren

Tabelle 30: tcpCO_2 -Mittelwert Nacht und max. tcpCO_2 -Anstieg in der Nacht – Korrelation mit anderen Nacht-Parametern

Tabelle 31: tcpCO_2 -Mittelwert Nacht und max. tcpCO_2 -Anstieg in der Nacht – Korrelation mit Gehtest- und Ruhe-Parametern

11 Literaturverzeichnis

- Abboud, R. T., & Vimalanathan, S. (2008). Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int J Tuberc Lung Dis*, 12(4), 361-367.
- Agusti, A., & Soriano, J. B. (2008). COPD as a systemic disease. *COPD*, 5(2), 133-138. doi: 10.1080/15412550801941349
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Whitt, M. C., Irwin, M. L., Swartz, A. M., Strath, S. J., et al. (2000). Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 32(9 Suppl), S498-504.
- Anthonisen, N. R., Skeans, M. A., Wise, R. A., Manfreda, J., Kanner, R. E., & Connett, J. E. (2005). The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*, 142(4), 233-239.
- Arastéh, K., Baenkler, H.-W., Bieber, C., Brandt, R., Chatterjee, T., Dill, T., et al. (2012). *Duale Reihe: Innere Medizin*.
- ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. (2002). *Am J Respir Crit Care Med*, 166(1), 111-117. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
- Aubier, M., Murciano, D., Fournier, M., Milic-Emili, J., Pariente, R., & Derenne, J. P. (1980). Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 122(2), 191-199.
- Aubry, P., Rose, D., Arlatis, S., Duron, B., & Levi-Valensi, P. (1989). [Chronic obstructive bronchopneumopathies. Changes in carbon dioxide pressure during sleep in environmental air and with oxygen]. *Presse Med*, 18(13), 661-665.
- Ballard, R. D., Clover, C. W., & Suh, B. Y. (1995). Influence of sleep on respiratory function in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, 151(4), 945-951. doi: 10.1164/ajrccm/151.4.945
- Barnes, P. J., & Celli, B. R. (2009). Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, 33(5), 1165-1185. doi: 10.1183/09031936.00128008
- Bergmann, K. C., Fischer, J., Schmitz, M., Petermann, F., & Petro, W. (1997). [Inpatient pneumologic rehabilitation of adults: goals--diagnostic and therapeutic standards--research needs]. *Pneumologie*, 51(5), 523-532.
- Bolliger, D., Steiner, L. A., Kasper, J., Aziz, O. A., Filipovic, M., & Seeberger, M. D. (2007). The accuracy of non-invasive carbon dioxide monitoring: a clinical evaluation of two transcutaneous systems. *Anaesthesia*, 62(4), 394-399. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.04987.x
- Bonsignore, G., Marrone, O., Macaluso, C., Salvaggio, A., Stallone, A., & Bellia, V. (1990). Validation of oximetry as a screening test for obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J Suppl*, 11, 542s-544s.
- Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., et al. (2007). International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 370(9589), 741-750. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4
- Calle Rubio, M., Chacon, B. M., & Rodriguez Hermosa, J. L. (2010). [Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol*, 46 Suppl 7, 21-25. doi: 10.1016/S0300-2896(10)70042-9
- Carter, R., & Banham, S. W. (2000). Use of transcutaneous oxygen and carbon dioxide tensions for assessing indices of gas exchange during exercise testing. *Respir Med*, 94(4), 350-355. doi: 10.1053/rmed.1999.0714
- Casanova, C., Cote, C., de Torres, J. P., Aguirre-Jaime, A., Marin, J. M., Pinto-Plata, V., et al. (2005). Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(6), 591-597. doi: 10.1164/rccm.200407-867OC
- Catterall, J. R., Douglas, N. J., Calverley, P. M., Shapiro, C. M., Brezinova, V., Brash, H. M., et al. (1983). Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive

-
- pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 128(1), 24-29.
- Celli, B. R., Cote, C. G., Marin, J. M., Casanova, C., Montes de Oca, M., Mendez, R. A., et al. (2004). The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 350(10), 1005-1012. doi: 10.1056/NEJMoa021322
- Celli, B. R., & MacNee, W. (2004). Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*, 23(6), 932-946.
- Criece, C. P. (2003). [Recommendations of the German Airway League (Deutsche Atemwegsliga) for the determination of inspiratory muscle function]. *Pneumologie*, 57(2), 98-100. doi: 10.1055/s-2003-37154
- . Das Armband Kompendium. (2006): SMT medical technology GmbH&Co.KG, Würzburg.
- De Torres, J. P., Campo, A., Casanova, C., Aguirre-Jaime, A., & Zulueta, J. (2006). Gender and chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers. *Respiration*, 73(3), 306-310. doi: 10.1159/000090051
- Dempsey, J. A. (2002). Exercise carbon dioxide retention in chronic obstructive pulmonary disease: a case for ventilation/perfusion mismatch combined with hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(5), 634-635. doi: 10.1164/rccm.2206001
- Diaz, O., Morales, A., Osses, R., Klaassen, J., Lisboa, C., & Saldias, F. (2010). [Six-minute-walk test and maximum exercise test in cycloergometer in chronic obstructive pulmonary disease. Are the physiological demands equivalent?]. *Arch Bronconeumol*, 46(6), 294-301. doi: 10.1016/j.arbres.2010.02.006
- Diaz, O., Villafranca, C., Ghezzi, H., Borzone, G., Leiva, A., Milic-Emil, J., et al. (2000). Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J*, 16(2), 269-275.
- Donner, C. F., & Muir, J. F. (1997). Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*, 10(3), 744-757.
- Douglas, N. J., Calverley, P. M., Leggett, R. J., Brash, H. M., Flenley, D. C., & Brezinova, V. (1979). Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*, 1(8106), 1-4.
- Douglas, N. J., White, D. P., Pickett, C. K., Weil, J. V., & Zwillich, C. W. (1982). Respiration during sleep in normal man. *Thorax*, 37(11), 840-844.
- Eberhard, P. (2007). The design, use, and results of transcutaneous carbon dioxide analysis: current and future directions. *Anesth Analg*, 105(6 Suppl), S48-52. doi: 10.1213/01.ane.0000278642.16117.f8
- Enright, P. L. (2003). The six-minute walk test. *Respir Care*, 48(8), 783-785.
- Feller-Kopman, D., & Schwartzstein, R. (2013, June 2013). Use of oxygen in patients with hypercapnia Retrieved 26.06.2014
- Filley, G. F., Beckwitt, H. J., Reeves, J. T., & Mitchell, R. S. (1968). Chronic obstructive bronchopulmonary disease. II. Oxygen transport in two clinical types. *Am J Med*, 44(1), 26-38.
- Franssen, F. M., Rutten, E. P., Groenen, M. T., Vanfleteren, L. E., Wouters, E. F., & Spruit, M. A. (2014). New reference values for body composition by bioelectrical impedance analysis in the general population: results from the UK Biobank. *J Am Med Dir Assoc*, 15(6), 448 e441-446. doi: 10.1016/j.jamda.2014.03.012
- Garcia-Talavera, I., Garcia, C. H., Macario, C. C., de Torres, J. P., Celli, B. R., & Aguirre-Jaime, A. (2008). Time to desaturation in the 6-min walking distance test predicts 24-hour oximetry in COPD patients with a PO₂ between 60 and 70mmHg. *Respir Med*, 102(7), 1026-1032. doi: 10.1016/j.rmed.2008.02.004
- Gea, J., Agusti, A., & Roca, J. (2013). Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* (1985), 114(9), 1222-1234. doi: 10.1152/jappphysiol.00981.2012
-

-
- Geldmacher, H., Biller, H., Herbst, A., Urbanski, K., Allison, M., Buist, A. S., et al. (2008). [The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study]. *Dtsch Med Wochenschr*, 133(50), 2609-2614. doi: 10.1055/s-0028-1105858
- Gerardi, D. A., Lovett, L., Benoit-Connors, M. L., Reardon, J. Z., & ZuWallack, R. L. (1996). Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*, 9(3), 431-435.
- Gloeckl, R., Halle, M., & Kenn, K. (2012). Interval versus continuous training in lung transplant candidates: a randomized trial. *J Heart Lung Transplant*, 31(9), 934-941. doi: 10.1016/j.healun.2012.06.004
- GOLD, G. i. f. c. o. l. d. (2014a). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Report (updated 2014). www.goldcopd.com
- GOLD, G. i. f. c. o. l. d. (2014b). Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention (updated 2014) *A Guide for Health Care Professionals*. www.goldcopd.com
- Goldstein, R. S., Ramcharan, V., Bowes, G., McNicholas, W. T., Bradley, D., & Phillipson, E. A. (1984). Effect of supplemental nocturnal oxygen on gas exchange in patients with severe obstructive lung disease. *N Engl J Med*, 310(7), 425-429. doi: 10.1056/NEJM198402163100704
- Greulich, T., Koczulla, R., Vogelmeier, C., & Bals, R. (2009). [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a systemic disease]. *Dtsch Med Wochenschr*, 134(23), 1231-1235. doi: 10.1055/s-0029-1222594
- Hernandes, N. A., Wouters, E. F., Meijer, K., Annegarn, J., Pitta, F., & Spruit, M. A. (2011). Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *Eur Respir J*, 38(2), 261-267. doi: 10.1183/09031936.00142010
- Herold, G. (2014). *Innere Medizin 2014: eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*: Herold.
- Herrejon, A., Inchaurrega, I., Palop, J., Ponce, S., Peris, R., Terradez, M., et al. (2006). [Usefulness of transcutaneous carbon dioxide pressure monitoring to measure blood gases in adults hospitalized for respiratory disease]. *Arch Bronconeumol*, 42(5), 225-229.
- Hien, P. (2012). *Praktische Pneumologie*: Springer.
- Hien, P., & Morr, H. (2002). [Six-minute walk test in chronic lung and heart disease - technical aspects, interpretation, limitations]. *Pneumologie*, 56(9), 558-566. doi: 10.1055/s-2002-33850
- Hill, K., Dolmage, T. E., Woon, L., Goldstein, R., & Brooks, D. (2010). Measurement properties of the SenseWear armband in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 65(6), 486-491. doi: 10.1136/thx.2009.128702
- Höppner, W. (2011, 2012). Einsatzmöglichkeiten des Bodymedia SensewearTM-Armband in der Präventologie Retrieved 17.09.2014, from http://praeventologie.de/news/2012/feb12/Wolfgang_Hoepfner_Arbeit.pdf
- Hughes, J. M., & Pride, N. B. (2001). In defence of the carbon monoxide transfer coefficient Kco (TL/VA). *Eur Respir J*, 17(2), 168-174.
- Hurst, J. R., Donaldson, G. C., Wilkinson, T. M., Perera, W. R., & Wedzicha, J. A. (2005). Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J*, 26(5), 846-852. doi: 10.1183/09031936.05.00043405
- Javaheri, S., Blum, J., & Kazemi, H. (1981). Pattern of breathing and carbon dioxide retention in chronic obstructive lung disease. *Am J Med*, 71(2), 228-234.
- Jette, M., Sidney, K., & Blumchen, G. (1990). Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol*, 13(8), 555-565.

-
- Juan, G., Calverley, P., Talamo, C., Schnader, J., & Roussos, C. (1984). Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N Engl J Med*, 310(14), 874-879. doi: 10.1056/nejm198404053101402
- Kendrick, K. R., Baxi, S. C., & Smith, R. M. (2000). Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *J Emerg Nurs*, 26(3), 216-222.
- Kenn, K., & Heinzelmann, I. (2012). [Pulmonary rehabilitation]. *Dtsch Med Wochenschr*, 137(31-32), 1575-1578. doi: 10.1055/s-0032-1305154
- Kessler, R., Partridge, M. R., Miravittles, M., Cazzola, M., Vogelmeier, C., Leynaud, D., et al. (2011). Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*, 37(2), 264-272. doi: 10.1183/09031936.00051110
- Klinke, R., Pape, H., & Silbernagl, S. (2005). *Physiologie - 5., komplett überarbeitete Auflage*: Thieme Verlag.
- Koczulla, A. R., & Vogelmeier, C. (2009). COPD. In H. Matthys & W. Seeger (Eds.), *Klinische Pneumologie* (Vol. 4., überarbeitete und aktualisierte Auflage): Springer Medizin Verlag Heidelberg
- Kreymann, K. G., de Heer, G., Felbinger, T., Kluge, S., Nierhaus, A., Suchner, U., et al. (2007). [Nutrition of critically ill patients in intensive care]. *Internist (Berl)*, 48(10), 1084-1092. doi: 10.1007/s00108-007-1926-6
- Lacasse, Y., Wong, E., Guyatt, G. H., King, D., Cook, D. J., & Goldstein, R. S. (1996). Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 348(9035), 1115-1119. doi: 10.1016/S0140-6736(96)04201-8
- Lerario, M. C., Sachs, A., Lazaretti-Castro, M., Saraiva, L. G., & Jardim, J. R. (2006). Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: which method to use in clinical practice? *Br J Nutr*, 96(1), 86-92.
- Lindemann, H. (1998). Respiratorische Insuffizienz und Sauerstofftherapie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 146(9), 896-903.
- Liu, Y., Dong, X., Zhou, W., Li, J., An, P., Zhao, L., et al. (2014). [Value of transcutaneous monitoring of CO₂ pressure in the diagnosis and treatment of sleep and breathing disorders]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 94(6), 408-411.
- Lopez, A., Mathers, C., Ezzati, M., Jamison, D., & Murray, C. (2006). *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington (DC): World Bank.
- Lopez, A., Shibuya, K., Rao, C., Mathers, C. D., Hansell, A. L., Held, L. S., et al. (2006). Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*, 27(2), 397-412. doi: 10.1183/09031936.06.00025805
- Manini, T. M., Everhart, J. E., Patel, K. V., Schoeller, D. A., Colbert, L. H., Visser, M., et al. (2006). Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA*, 296(2), 171-179. doi: 10.1001/jama.296.2.171
- Mannino, D. M., & Buist, A. S. (2007). Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*, 370(9589), 765-773. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61380-4
- Mannix, E. T., Manfredi, F., & Farber, M. O. (1999). Elevated O₂ cost of ventilation contributes to tissue wasting in COPD. *Chest*, 115(3), 708-713.
- . Manual - SenTec Digital Monitoring System. SenTec AG; Therwil, Schweiz.
- Marin, J. M., Carrizo, S. J., Gascon, M., Sanchez, A., Gallego, B., & Celli, B. R. (2001). Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 163(6), 1395-1399. doi: 10.1164/ajrccm.163.6.2003172
- Marrone, O., Salvaggio, A., & Insalaco, G. (2006). Respiratory disorders during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 1(4), 363-372.
- Matthys, H., & Seeger, W. (2009). *Klinische Pneumologie* (Vol. 4., überarbeitete und aktualisierte Auflage): Springer Medizin Verlag Heidelberg

-
- McDonough, J. E., Yuan, R., Suzuki, M., Seyednejad, N., Elliott, W. M., Sanchez, P. G., et al. (2011). Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, *365*(17), 1567-1575. doi: 10.1056/NEJMoa1106955
- McKenzie, D. K., Butler, J. E., & Gandevia, S. C. (2009). Respiratory muscle function and activation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* (1985), *107*(2), 621-629. doi: 10.1152/jappphysiol.00163.2009
- McLean, A., Warren, P. M., Gillooly, M., MacNee, W., & Lamb, D. (1992). Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax*, *47*(3), 144-149.
- Midgren, B., & Hansson, L. (1987). Changes in transcutaneous PCO₂ with sleep in normal subjects and in patients with chronic respiratory diseases. *Eur J Respir Dis*, *71*(5), 388-394.
- Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., et al. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, *26*(2), 319-338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
- Muers, M. F., & Green, J. H. (1993). Weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, *6*(5), 729-734.
- Nici, L., Donner, C., Wouters, E., Zuwallack, R., Ambrosino, N., Bourbeau, J., et al. (2006). American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, *173*(12), 1390-1413. doi: 10.1164/rccm.200508-1211ST
- O'Donnell, D. E. (2006). Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, *3*(2), 180-184. doi: 10.1513/pats.200508-093DO
- O'Donnell, D. E., D'Arsigny, C., Fitzpatrick, M., & Webb, K. A. (2002). Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*, *166*(5), 663-668. doi: 10.1164/rccm.2201003
- O'Donnell, D. E., Ora, J., Webb, K. A., Laveneziana, P., & Jensen, D. (2009). Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol*, *167*(1), 116-132. doi: 10.1016/j.resp.2009.01.010
- O'Donnell, D. E., Revill, S. M., & Webb, K. A. (2001). Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *164*(5), 770-777. doi: 10.1164/ajrccm.164.5.2012122
- O'Donoghue, F. J., Catcheside, P. G., Ellis, E. E., Grunstein, R. R., Pierce, R. J., Rowland, L. S., et al. (2003). Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J*, *21*(6), 977-984.
- Oshibuchi, M., Cho, S., Hara, T., Tomiyasu, S., Makita, T., & Sumikawa, K. (2003). A comparative evaluation of transcutaneous and end-tidal measurements of CO₂ in thoracic anesthesia. *Anesth Analg*, *97*(3), 776-779.
- Palange, P., Ward, S. A., Carlsen, K. H., Casaburi, R., Gallagher, C. G., Gosselink, R., et al. (2007). Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*, *29*(1), 185-209. doi: 10.1183/09031936.00046906
- Parot, S., Miara, B., Milic-Emili, J., & Gautier, H. (1982). Hypoxemia, hypercapnia, and breathing pattern in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, *126*(5), 882-886.
- Pauwels, R. A., Buist, A. S., Calverley, P. M., Jenkins, C. R., & Hurd, S. S. (2001). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*, *163*(5), 1256-1276. doi: 10.1164/ajrccm.163.5.2101039
- Pitta, F., Troosters, T., Spruit, M. A., Probst, V. S., Decramer, M., & Gosselink, R. (2005). Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive

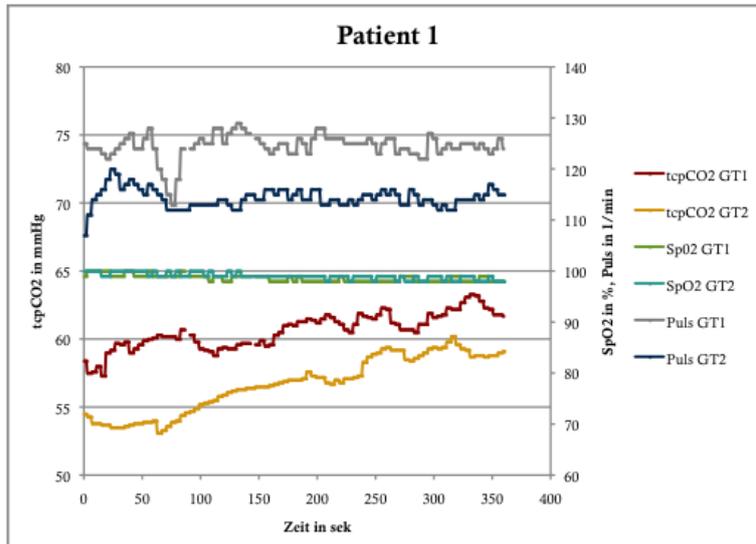
-
- pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(9), 972-977. doi: 10.1164/rccm.200407-855OC
- Price, H. L. (1960). Effects of carbon dioxide on the cardiovascular system. *Anesthesiology*, 21, 652-663.
- Pride, N. B., & Macklem, P. T. (2011). Lung Mechanics in Disease *Comprehensive Physiology*: John Wiley & Sons, Inc.
- . Produktblatt "Das neue BodyMedia® Körper-Monitoring System". Bodymedia Inc., USA.
- Puente-Maestu, L., & Stringer, W. W. (2006). Hyperinflation and its management in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 1(4), 381-400.
- Qaseem, A., Wilt, T. J., Weinberger, S. E., Hanania, N. A., Criner, G., van der Molen, T., et al. (2011). Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*, 155(3), 179-191. doi: 10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008
- Ramires, B. R., de Oliveira, E. P., Pimentel, G. D., McLellan, K. C., Nakato, D. M., Faganello, M. M., et al. (2012). Resting energy expenditure and carbohydrate oxidation are higher in elderly patients with COPD: a case control study. *Nutr J*, 11, 37. doi: 10.1186/1475-2891-11-37
- Renz-Polster, H., & Krautzig, S. (2008). *Basislehrbuch Innere Medizin, 4.Auflage*: Elsevier Health Sciences Germany.
- Ries, A. L., Bauldoff, G. S., Carlin, B. W., Casaburi, R., Emery, C. F., Mahler, D. A., et al. (2007). Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 131(5 Suppl), 4S-42S. doi: 10.1378/chest.06-2418
- Rodriguez, P., Lellouche, F., Aboab, J., Buisson, C. B., & Brochard, L. (2006). Transcutaneous arterial carbon dioxide pressure monitoring in critically ill adult patients. *Intensive Care Med*, 32(2), 309-312. doi: 10.1007/s00134-005-0006-4
- Roediger, R., Beck-Schimmer, B., Theusinger, O. M., Rusch, D., Seifert, B., Spahn, D. R., et al. (2011). The revised digital transcutaneous PCO₂/SpO₂ ear sensor is a reliable noninvasive monitoring tool in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 25(2), 243-249. doi: 10.1053/j.jvca.2010.06.021
- Rosner, V., Hannhart, B., Chabot, F., & Polu, J. M. (1999). Validity of transcutaneous oxygen/carbon dioxide pressure measurement in the monitoring of mechanical ventilation in stable chronic respiratory failure. *Eur Respir J*, 13(5), 1044-1047.
- Rossi, A., Ganassini, A., Polese, G., & Grassi, V. (1997). Pulmonary hyperinflation and ventilator-dependent patients. *Eur Respir J*, 10(7), 1663-1674.
- Ruff, L. K., Volmer, T., Nowak, D., & Meyer, A. (2000). The economic impact of smoking in Germany. *Eur Respir J*, 16(3), 385-390.
- Sanders, M. H., Kern, N. B., Costantino, J. P., Stiller, R. A., Strollo, P. J., Jr., Studnicki, K. A., et al. (1994). Accuracy of end-tidal and transcutaneous PCO₂ monitoring during sleep. *Chest*, 106(2), 472-483.
- Santus, P., Bassi, L., Radovanovic, D., Airoidi, A., Raccanelli, R., Triscari, F., et al. (2013). Pulmonary Rehabilitation in COPD: A Reappraisal (2008-2012). *Pulm Med*, 2013, 374283. doi: 10.1155/2013/374283
- Schefer, M. (2008). Wie anstrengend ist das für Sie? - Assessment: Borg-Skala. *physiopraxis*, 05, 40-41. doi: 10.1055/s-0032-1308197
- Schols, A. M., Broekhuizen, R., Weling-Scheepers, C. A., & Wouters, E. F. (2005). Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*, 82(1), 53-59.
- Schols, A. M., Soeters, P. B., Dingemans, A. M., Mostert, R., Frantzen, P. J., & Wouters, E. F. (1993). Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis*, 147(5), 1151-1156. doi: 10.1164/ajrccm/147.5.1151

-
- Schols, A. M., Soeters, P. B., Mostert, R., Saris, W. H., & Wouters, E. F. (1991). Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 143(6), 1248-1252. doi: 10.1164/ajrccm/143.6.1248
- Schols, A. M., Wouters, E. F., Soeters, P. B., & Westerterp, K. R. (1991). Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*, 53(2), 421-424.
- Schonhofer, B., Ardes, P., Geibel, M., Kohler, D., & Jones, P. W. (1997). Evaluation of a movement detector to measure daily activity in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J*, 10(12), 2814-2819.
- Siafakas, N. M., Vermeire, P., Pride, N. B., Paoletti, P., Gibson, J., Howard, P., et al. (1995). Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*, 8(8), 1398-1420.
- Solway, S., Brooks, D., Lacasse, Y., & Thomas, S. (2001). A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*, 119(1), 256-270.
- Sorli, J., Grassino, A., Lorange, G., & Milic-Emili, J. (1978). Control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin Sci Mol Med*, 54(3), 295-304.
- Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., et al. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 188(8), e13-64. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST
- Sridhar, M. K., Carter, R., Moran, F., & Banham, S. W. (1993). Use of a combined oxygen and carbon dioxide transcutaneous electrode in the estimation of gas exchange during exercise. *Thorax*, 48(6), 643-647.
- Stobäus, N., Norman, K., & Pirlich, M. (2010). Phasenwinkel und Bioelektrische Impedanzvektoranalyse – Klinische Anwendbarkeit der Impedanzparameter.
- Storre, J. H., Magnet, F. S., Dreher, M., & Windisch, W. (2011). Transcutaneous monitoring as a replacement for arterial PCO₂ monitoring during nocturnal non-invasive ventilation. *Respir Med*, 105(1), 143-150. doi: 10.1016/j.rmed.2010.10.007
- Stücker, M., U., M., & P., A. (2000). Transkutane Sauerstoffpartialdruck- und Kohlendioxidpartialdruckmessung - Verfahrenstechnik und Anwendungsgebiete. *Phlebologie*, 29(4), 81-91.
- Traver, G. A., Cline, M. G., & Burrows, B. (1979). Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis*, 119(6), 895-902.
- van Gestel, A. J. R., Steier, J., & Teschler, H. (2010). Chronische Überblähung bei COPD: Einfluss auf die Funktion der primären Atemmuskulatur.
- Vogelmeier, C., Buhl, R., Criege, C. P., Gillissen, A., Kardos, P., Kohler, D., et al. (2007). [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie*, 61(5), e1-40. doi: 10.1055/s-2007-959200
- Waschki, B., Spruit, M. A., Watz, H., Albert, P. S., Shrikrishna, D., Groenen, M., et al. (2012). Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir Med*, 106(4), 522-530. doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.022
- Weitzenblum, E., & Chaouat, A. (2004). Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev*, 8(4), 281-294. doi: 10.1016/j.smrv.2004.03.006
- WHO, W. H. O. (1961). Report of an expert committee: Definition and diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema. WHO Techn Rep Ser; 213: 14-19.
- WHO, W. H. O. (2012, May 2014). The top 10 causes of death Retrieved 27.7.2014, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
-

-
- Windisch, W. (2008). [Pathophysiology of respiratory muscle weakness]. *Pneumologie*, 62 Suppl 1, S18-22. doi: 10.1055/s-2008-1038102
- Withers, R. T., LaForgia, J., Pillans, R. K., Shipp, N. J., Chatterton, B. E., Schultz, C. G., et al. (1998). Comparisons of two-, three-, and four-compartment models of body composition analysis in men and women. *J Appl Physiol* (1985), 85(1), 238-245.
- Xue, Q., Wu, X., Jin, J., Yu, B., & Zheng, M. (2010). Transcutaneous carbon dioxide monitoring accurately predicts arterial carbon dioxide partial pressure in patients undergoing prolonged laparoscopic surgery. *Anesth Analg*, 111(2), 417-420. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181e30b54
- Young, R. P., Hopkins, R., & Eaton, T. E. (2007). Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *Eur Respir J*, 30(4), 616-622. doi: 10.1183/09031936.00021707

12 Anhang

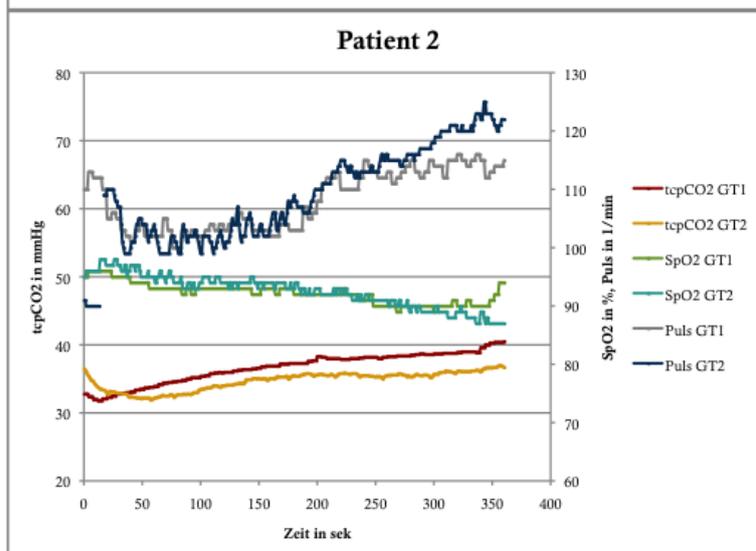
Im Anhang sind von jedem Patienten die Parameter (tcpCO₂, SpO₂ und Puls) im Verlauf der beiden Gehtests dargestellt. Neben den Graphiken werden die Sauerstoff-Flussraten (plus evtl. demand-System) sowie weitere Bemerkungen angeführt. Die in die statistische Auswertung eingegangenen Gehtests sind in Fettschrift gedruckt.



Patient 1

1) O₂-Flussrate: 4l

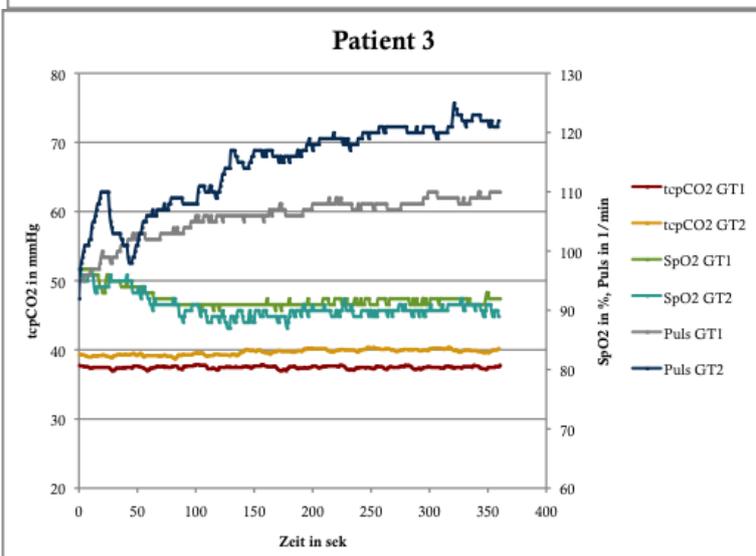
2) O₂-Flussrate: 4l



Patient 2

1) O₂-Flussrate: 4l demand

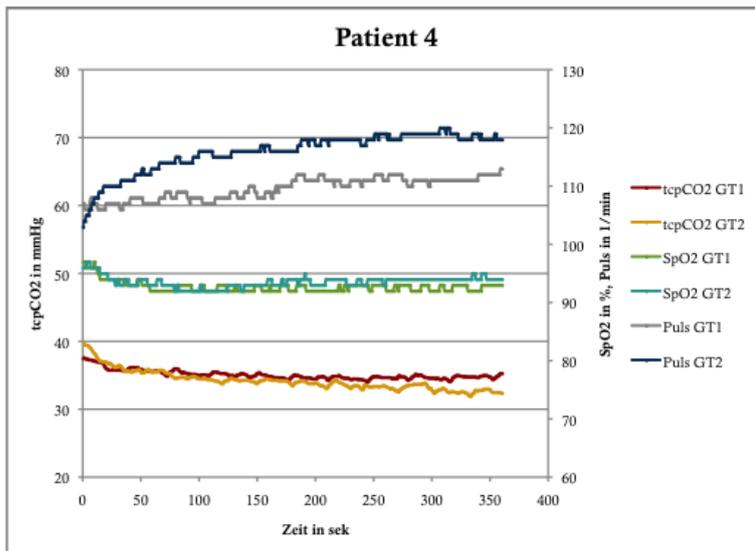
2) O₂-Flussrate: 4l demand



Patient 3

1) O₂-Flussrate: 2,5l

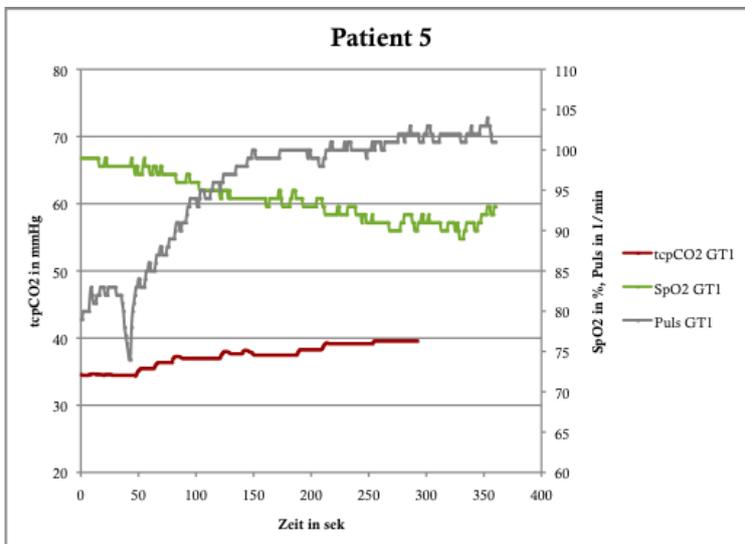
2) O₂-Flussrate: 2,5l



Patient 4

1) O₂-Flussrate: 2l

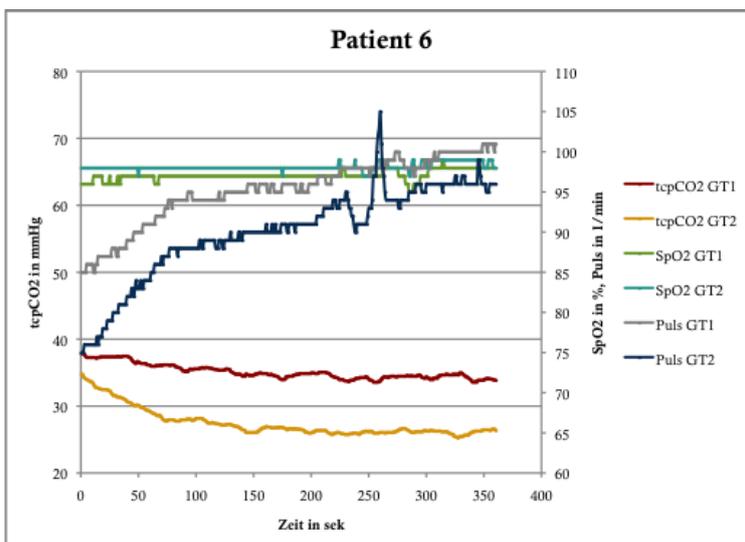
2) O₂-Flussrate: 2l



Patient 5

1) O₂-Flussrate: 2l

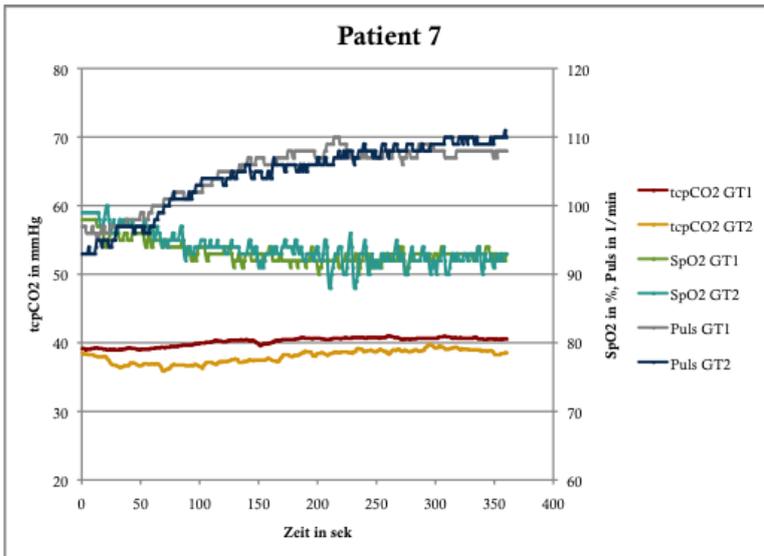
2) O₂-Flussrate: 2l, Parameteraufzeichnung sehr früh abgebrochen



Patient 6

1) O₂-Flussrate: 2,5l

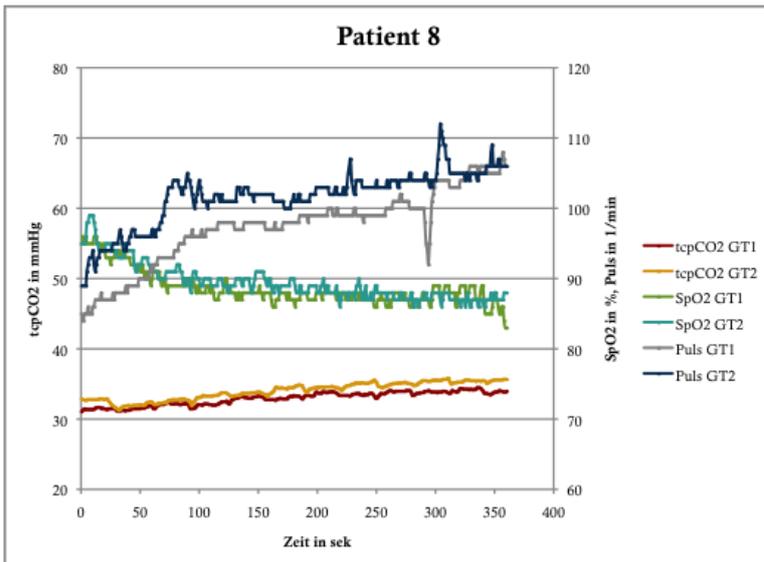
2) O₂-Flussrate: 2,5l



Patient 7

1) O₂-Flussrate: 3l

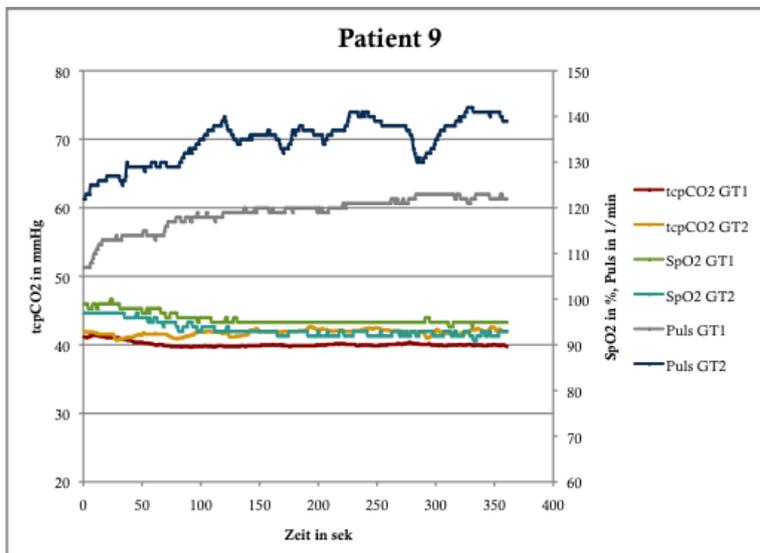
2) O₂-Flussrate: 3l



Patient 8

1) O₂-Flussrate: 0l

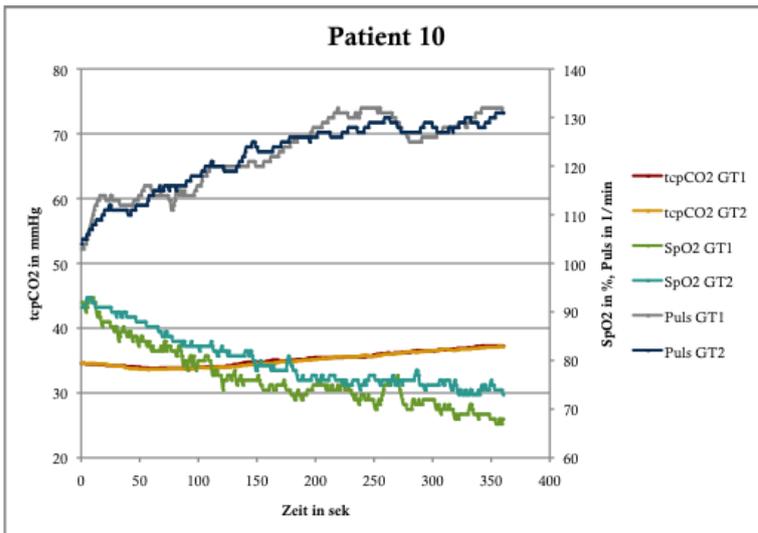
2) O₂-Flussrate: 0l



Patient 9

1) O₂-Flussrate: 2l

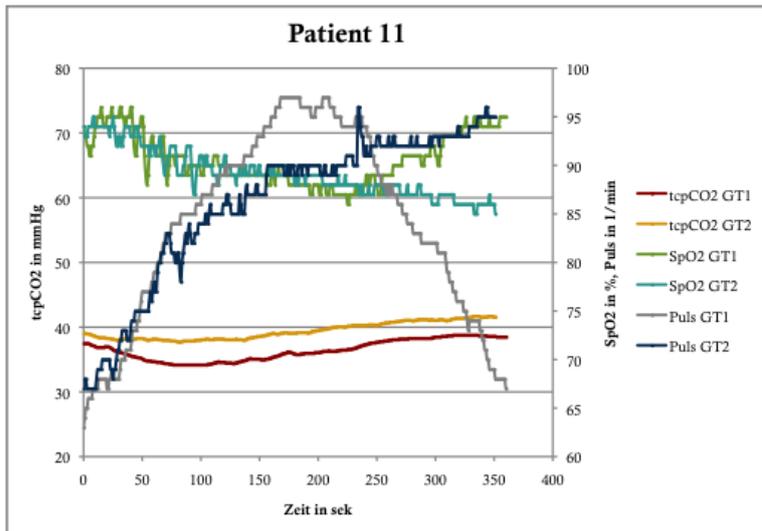
2) O₂-Flussrate: 2l



Patient 10

1) O₂-Flussrate: 2,5l

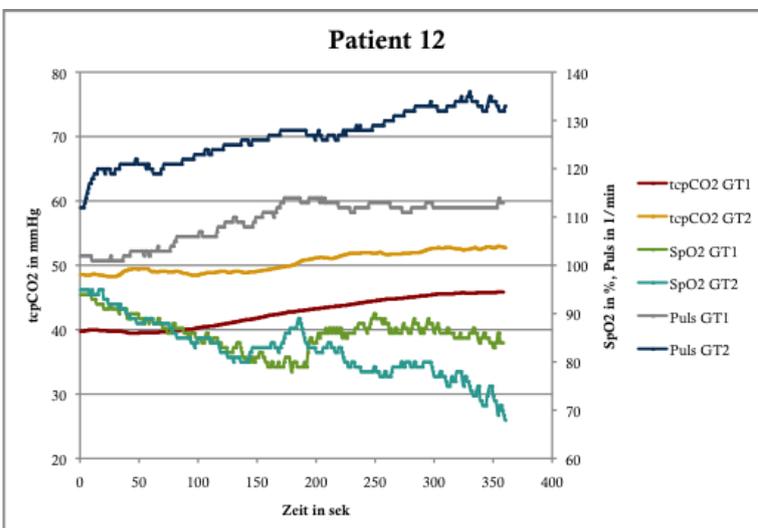
2) O₂-Flussrate: 2,5l



Patient 11

1) O₂-Flussrate: 4l demand

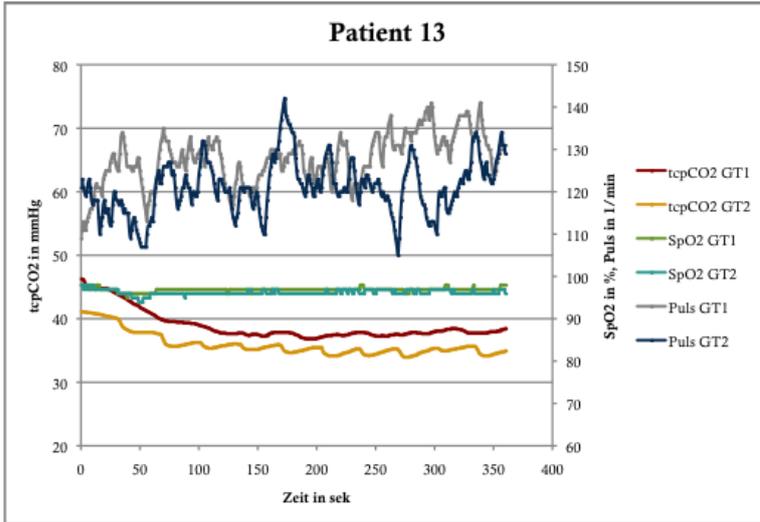
2) O₂-Flussrate: 4l demand



Patient 12

1) O₂-Flussrate: 2l

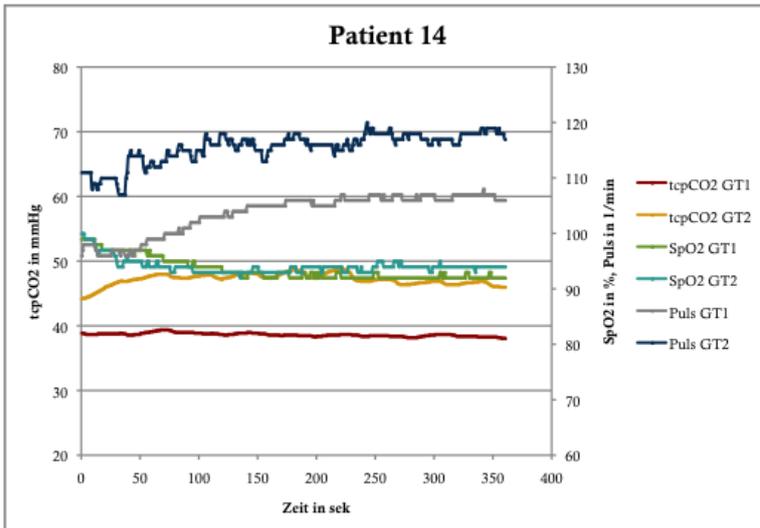
2) O₂-Flussrate: 2l



Patient 13

1) O₂-Flussrate: 4l

2) O₂-Flussrate: 4l

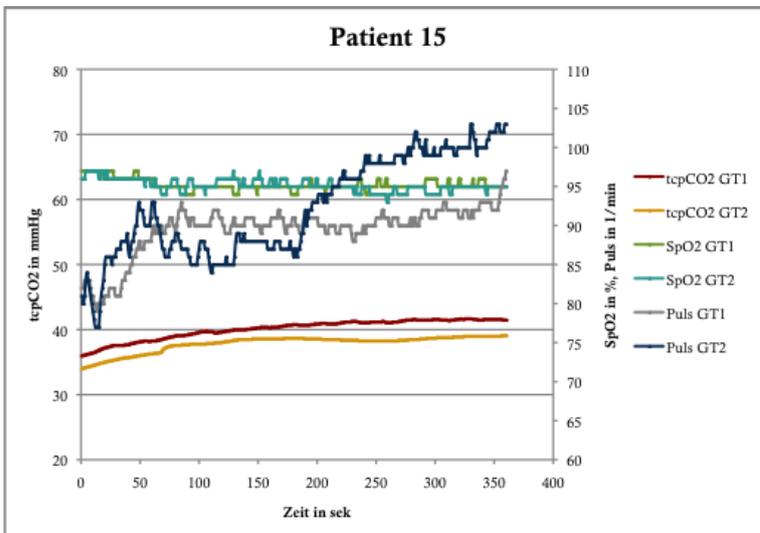


Patient 14

1) O₂-Flussrate: 3l

keine Driftkorrektur

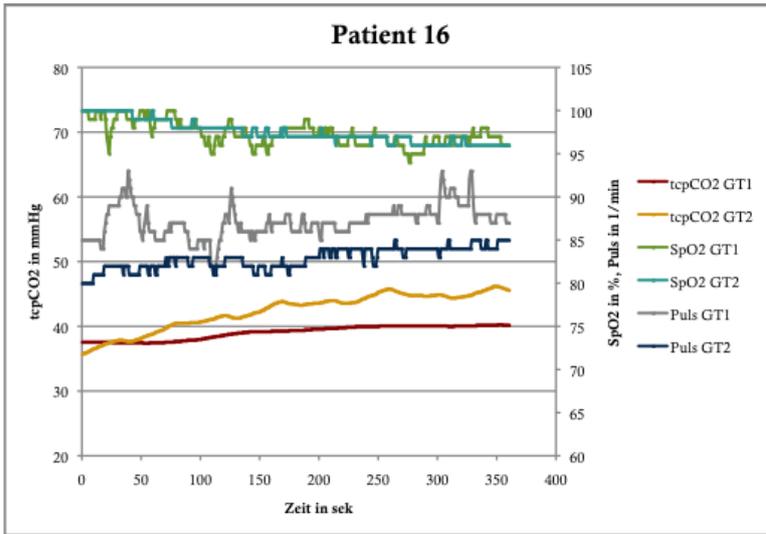
2) O₂-Flussrate: 3l



Patient 15

1) O₂-Flussrate: 0l

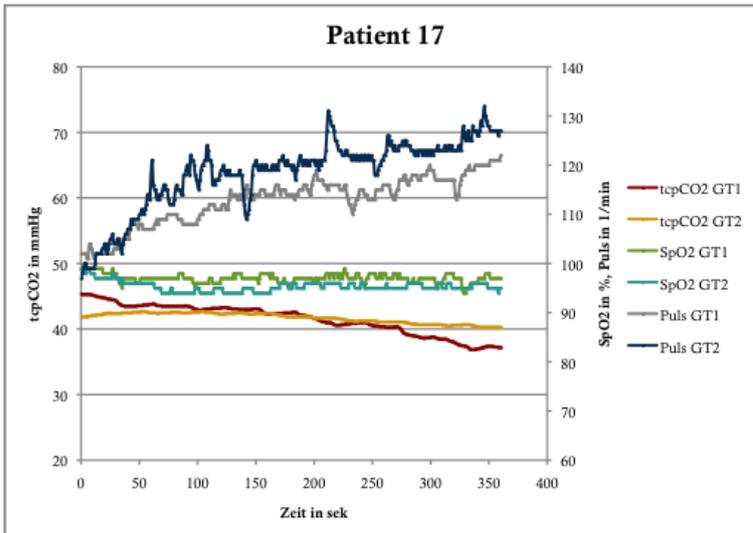
2) O₂-Flussrate: 0l



Patient 16

1) O₂-Flussrate: 3l

2) O₂-Flussrate: 3l

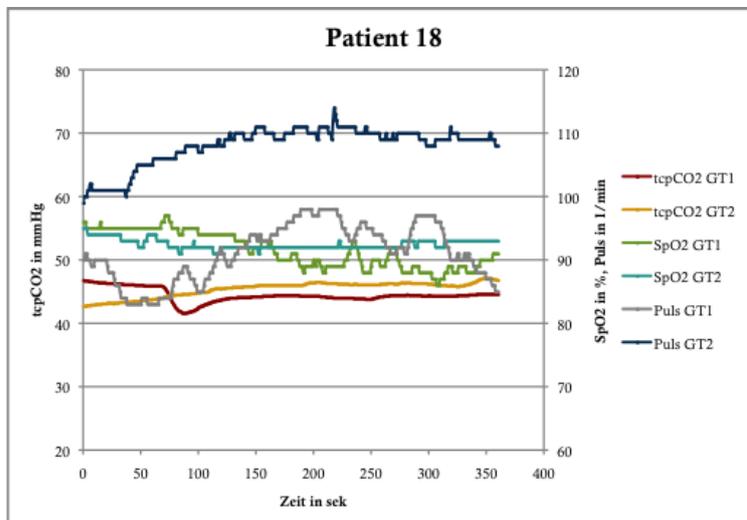


Patient 17

1) O₂-Flussrate: 3l

2) O₂-Flussrate: 2l

(entspricht der im Entlassungs-
brief empfohlenen O₂-Flussrate
bei Belastung)

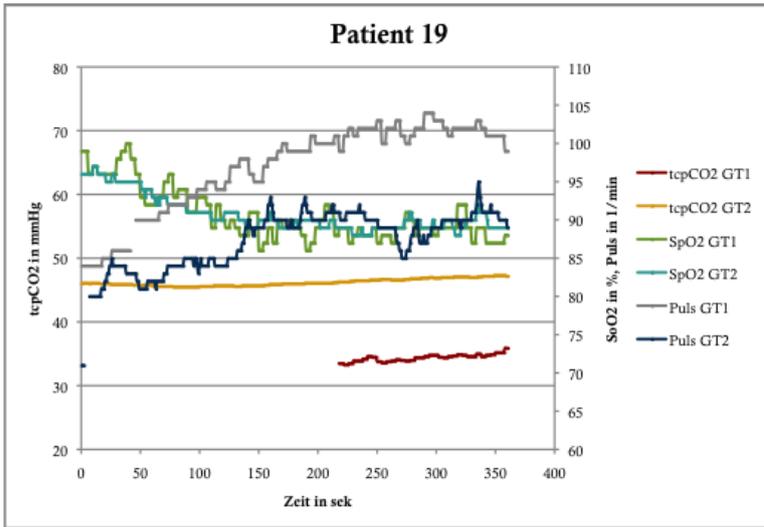


Patient 18

1) O₂-Flussrate: 3l

(entspricht der im Entlassungs-
brief empfohlenen O₂-Flussrate
bei Belastung)

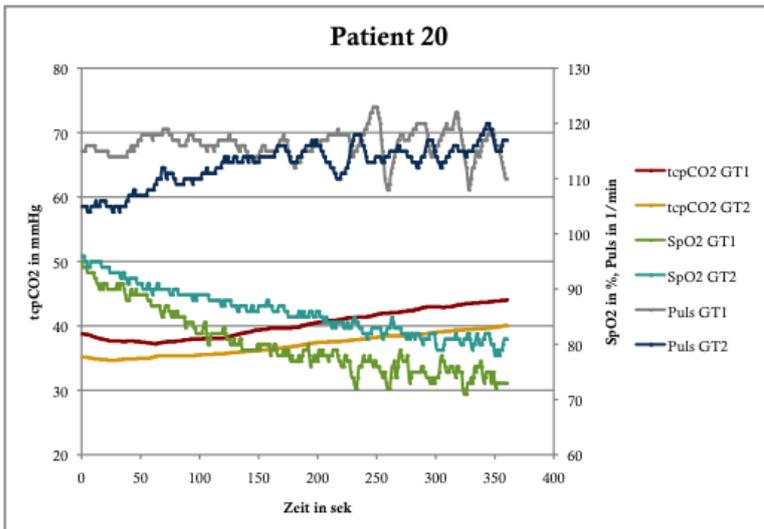
2) O₂-Flussrate: 2l



Patient 19

1) O₂-Flussrate: 4l
 (tcpCO₂-Aufzeichnung gleich zu Beginn unterbrochen)

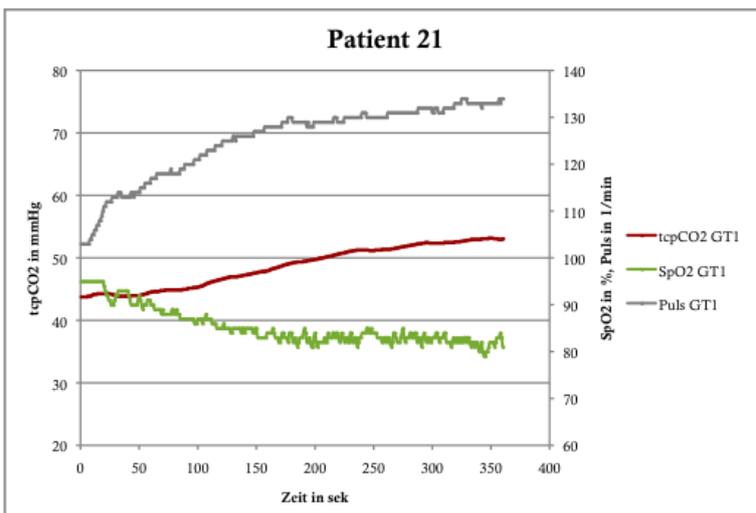
2) O₂-Flussrate: 4l



Patient 20

1) O₂-Flussrate: 4l

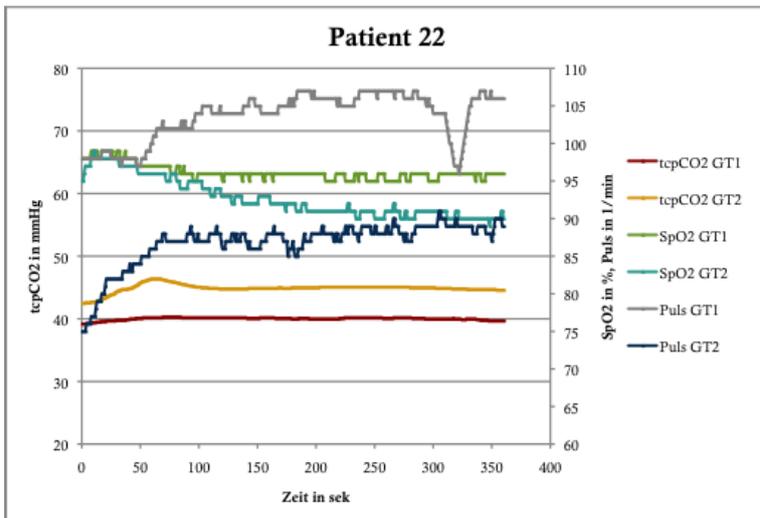
2) O₂-Flussrate: 4l



Patient 20

1) O₂-Flussrate: 3l

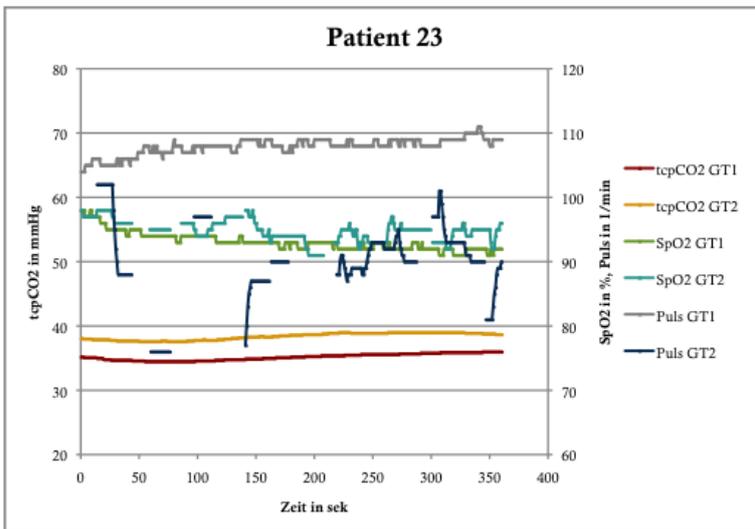
2) nicht stattgefunden wegen Exazerbation



Patient 22

1) O₂-Flussrate: 2l

2) O₂-Flussrate: 2l

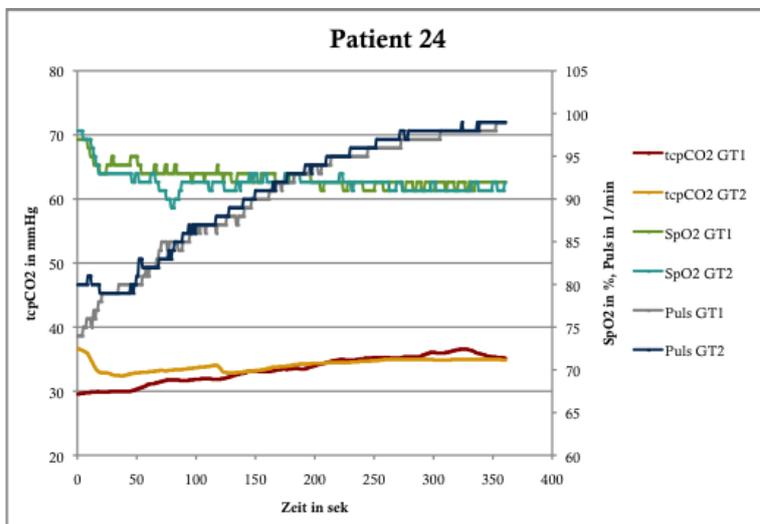


Patient 23

1) O₂-Flussrate: 4l

(entspricht der im Entlassungsbrief empfohlenen O₂-Flussrate bei Belastung)

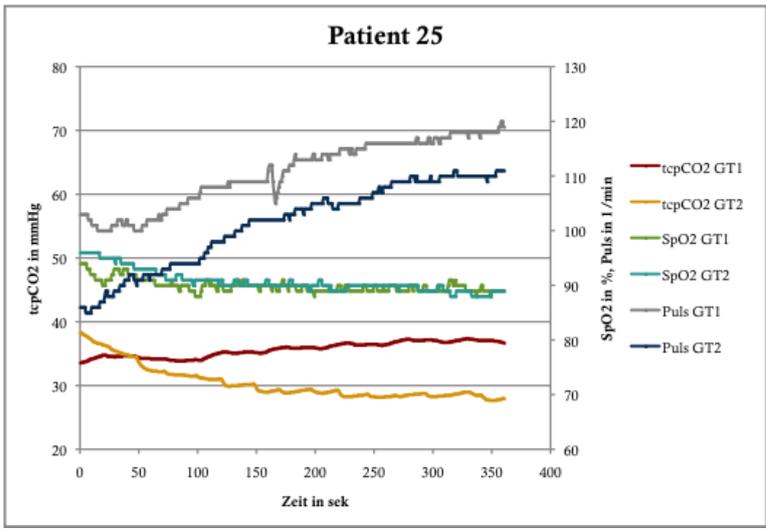
2) O₂-Flussrate: 5l



Patient 24

1) O₂-Flussrate: 2l

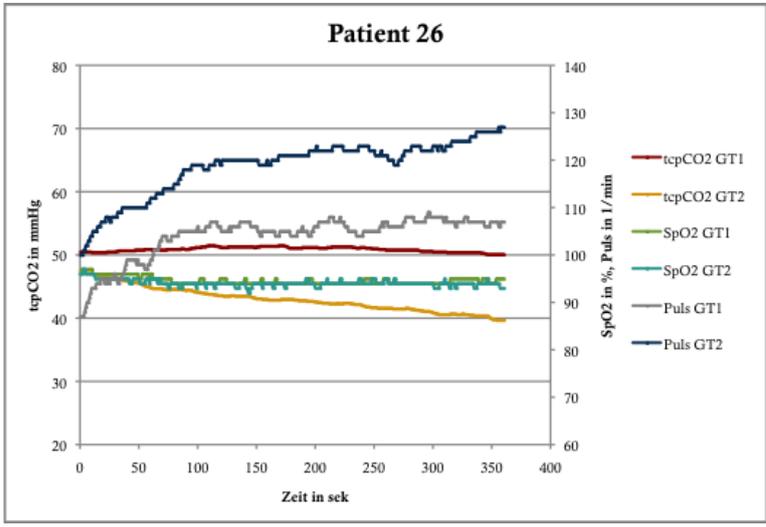
2) O₂-Flussrate: 2l demand



Patient 25

1) O₂-Flussrate: 4l

2) O₂-Flussrate: 4l

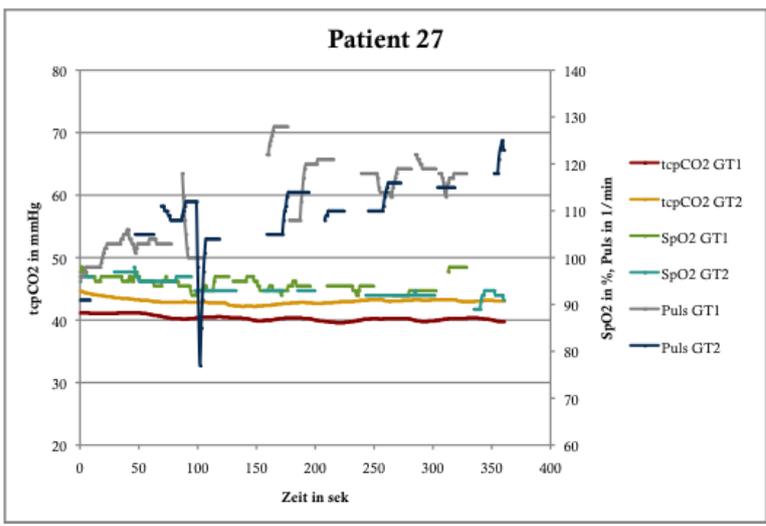


Patient 26

1) O₂-Flussrate: 0l

(keine Driftkorrektur)

2) O₂-Flussrate: 0l

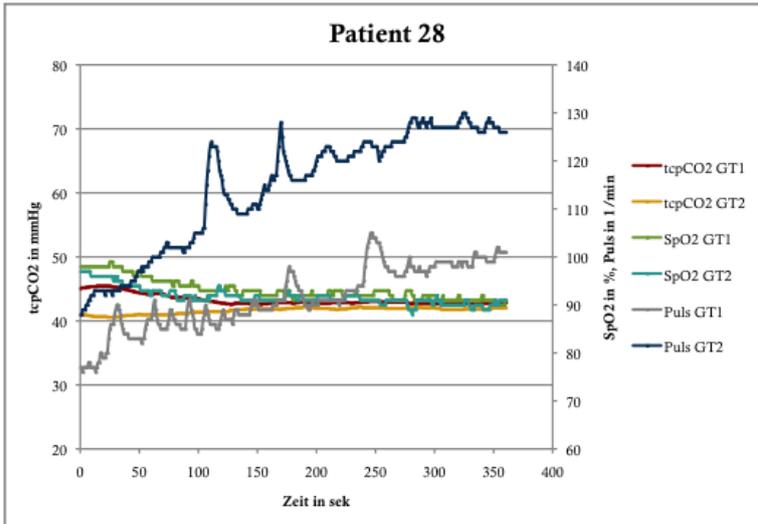


Patient 27

1) O₂-Flussrate: 2l

2) O₂-Flussrate: 2l

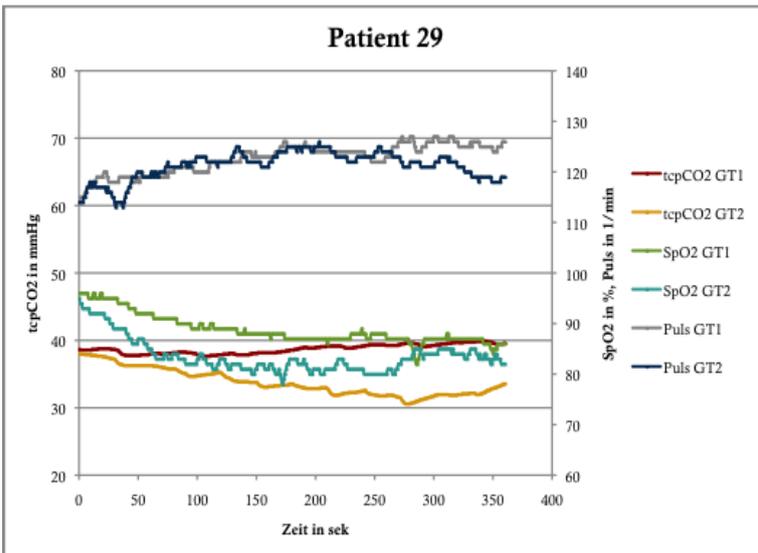
jeweils unvollständige Puls- und SpO₂-Messungen



Patient 28

1) O₂-Flussrate: 2,5l

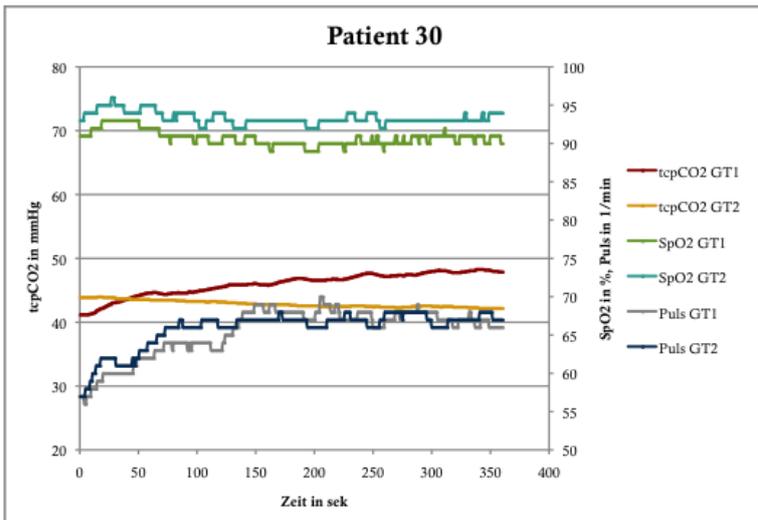
2) O₂-Flussrate: 2,5l



Patient 29

1) O₂-Flussrate: 2,5l

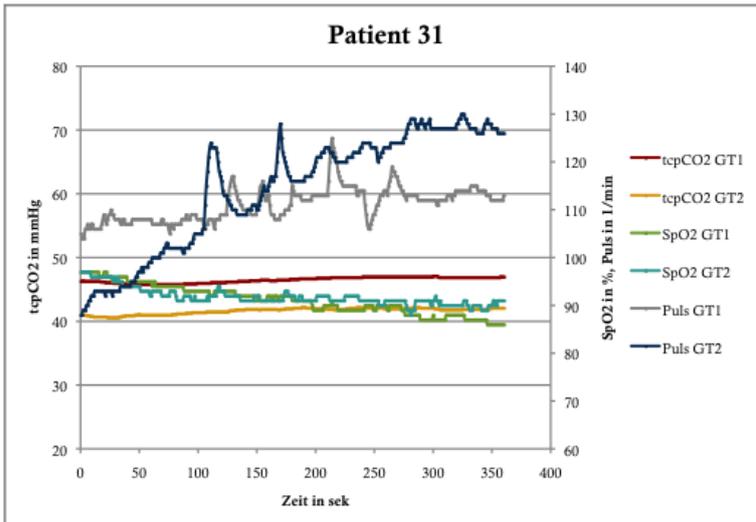
2) O₂-Flussrate: 2,5l



Patient 30

1) O₂-Flussrate: 2l

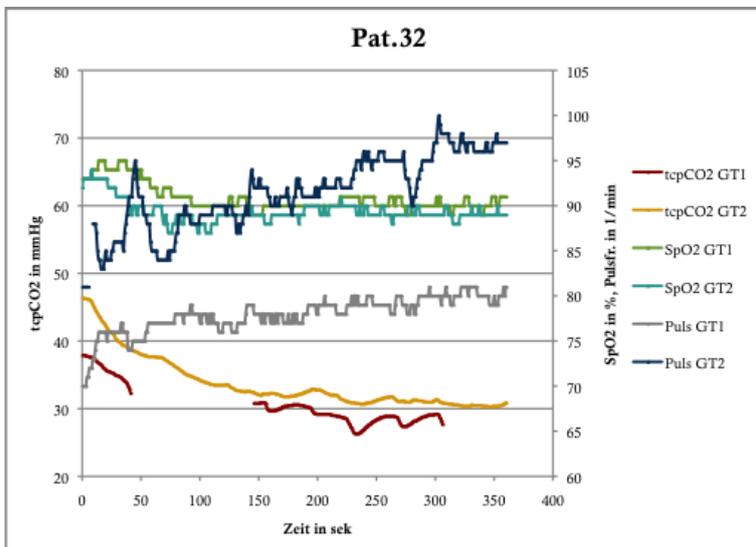
2) O₂-Flussrate: 2l



Patient 31

1) O₂-Flussrate: 4l

2) O₂-Flussrate: 4l



Patient 32

1) O₂-Flussrate: 2l

(tcpCO₂-Messung unterbrochen)

2) O₂-Flussrate: 2,5l

13 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Bartsch, Basler, Baum, Becker, Berger, Bette, Bien, Bolm, Brehm, Cetin, Czubayko, Daut, Dodel, Benes, Donner-Banzhoff, Efe, Ellenrieder, Engenhardt-Cabillic, Fendrich, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Graz, Gress, Grundmann, Grzeschik, Hertl, Heverhagen, Hilt, Hofer, Höffken, Hofmann, Höglinger, Hoyer, Hundt, Jerrentrup, Kann, Kill, Kircher, Klose, Knipper, Koch, König, Konrad, Koolman, Krones, Kruse, Lill, Lingenfelder, Löffler, Lohoff, Lüers, Maier, Maisch, Moll, Möller, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertel, Oliver, Pagenstecher, Pressel, Richter, Riera-Knorrenschild, Riße, Roelcke, Rohlf, Röhm, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schneider, Schofer, Schu, Schulze, Schütz, Schwarting, Seifart, Seitz, Sekundo, Steininger, Tackenberg, Thum, Toussaint, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wiegand, Wulf.

14 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. C. Vogelmeier danke ich für die freundliche Überlassung des Themas zur vorliegenden Arbeit.

Bei Herrn Dr. med. A. Jerrentrup möchte ich mich für die gute Betreuung und hilfreiche Unterstützung bedanken.

Herrn Diplom-Psychologen W. Cassel gilt mein Dank für die geduldige Unterstützung und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Ich danke Herrn Dr. med. K. Kenn, Chefarzt der Pneumologie der Schön Klinik Berchtesgadener Land, für die Ermöglichung der Datenerhebung und die fachlich sehr lehrreiche Betreuung in Schönau.

Ganz besonders gilt mein Dank der Sportwissenschaftlerin Inga Heinzelmänn für die hervorragende Betreuung in Schönau und für ihre aufbauende Art bei Schwierigkeiten bei der Studiendurchführung sowie dem Sportwissenschaftler Rainer Glöckl. Die Zeit in Schönau hat mich nicht nur medizinisch / fachlich, sondern auch menschlich sehr weitergebracht.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich bei all meinen Aktivitäten immer unterstützt und mir so vieles ermöglicht.
