

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
In Zusammenarbeit mit der Schön-Klinik Berchtesgadener Land
Abteilung Pneumologie
Standort der Philipps-Universität Marburg
Chefarzt: Prof. Dr. med. K. Kenn

**Effekte zweier Sauerstoffsysteme (Flüssigsauerstoff
versus Konzentrator) auf die Oxygenierung in Ruhe und
während Belastung bei hypoxämischen COPD-Patienten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Julian Weingärtner
geboren in Ludwigsburg

Marburg
2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität
Marburg am: 21.02.2020

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Prof. Dr. med. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. Klaus Kenn

1. Korreferent: Prof. Dr. med. Andreas Kirschbaum

In Gedenken an meinen Großvater

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 COPD	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung	2
1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie	4
1.1.4 Symptome	6
1.1.5 Diagnostik	8
1.1.6 Klassifikation und Stadieneinteilung nach GOLD 2017	10
1.1.7 Therapie	13
1.2 Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) bei COPD	16
1.2.1 Bedeutung der Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) bei COPD	16
1.2.2 Indikation der LTOT in Deutschland	19
1.2.3 Verordnung der LTOT	20
1.2.4 Kosten der LTOT	21
1.3 Übersicht der verschiedenen Sauerstoffsysteme	22
1.3.1 Applikationssysteme: Dauerfluss und Demandsystem	22
1.3.2 Flüssigsauerstoff	23
1.3.3 Konzentrator	24
1.3.4 Vergleich Flüssigsauerstoff und Konzentratoren	25
2 Hintergrund und Fragestellung	31
3 Übersicht der Studie mit Erweiterung	34
3.1 Ethikantrag und German Clinical Trial Register	34
3.2 Studiendesign und Patientenkollektiv	34
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	35
3.4 Einverständniserklärung, Studiendarlegung und Ergebnismitteilung	36
3.5 Basismessungen	36
3.6 Verwendete Gerätschaften	37
3.6.1 Mobiles Flüssigsauerstoffgerät Companion® 1000	37
3.6.2 Mobiler Sauerstoffkonzentrator Life Choice Activox™ 4L	38
3.6.3 BORG-Skala	40

3.6.4	Atemfrequenzmesser Nox T3® Portable Monitor	41
3.6.5	SenTec Digital Monitoring System SDMS	42
3.6.6	Spiropalm 6MWT	43
3.6.7	Blutgasanalysesystem RAPIDPoint® 500	44
3.6.8	Der Shuttle-Walk-Gehtest	45
4	Untersuchung der Effekte der Sauerstoffsysteme unter Belastung	47
4.1	<i>Methodik, Messparameter und Studienablauf</i>	47
4.2	<i>Statistische Methoden</i>	51
4.2.1	Berechnung der Isotime und Messzeitpunkte	51
4.2.2	Primärer Endpunkt	52
4.2.3	Sekundäre Endpunkte	52
4.2.4	Statistische Auswertung	53
4.3	<i>Ergebnisse</i>	54
4.3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	54
4.3.2	Ergebnisse ISWT	55
4.3.3	ESWT - Abbruchgründe	56
4.3.4	Primärer Endpunkt	57
4.3.5	Sekundäre Endpunkte	59
5	Untersuchung der Effekte der Sauerstoffsysteme in Ruhe	72
5.1	<i>Methodik, Messparameter und Studienablauf</i>	72
5.2	<i>Statistische Methoden</i>	75
5.2.1	Primärer Endpunkt	75
5.2.2	Sekundäre Endpunkte	75
5.3	<i>Ergebnisse</i>	76
5.3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	76
5.3.2	Primärer Endpunkt	77
5.3.3	Sekundäre Endpunkte	81
6	Diskussion	84
6.1	<i>Diskussion der Methoden</i>	84
6.1.1	Patienten	84
6.1.2	Studienablauf	85
6.1.3	Basismessungen: Bodyplethysmographie und Blutgasanalyse	86
6.1.4	Durchführung des Shuttle-Walk	87
6.1.5	Durchführung des ESWTs auf maximaler Stufe des POCs	89

6.1.6	Messung und Auswertung der Atemfrequenz mit NOX	90
6.1.7	Messung und Auswertung der inspiratorischen Kapazität mittels Spiropalm	90
6.1.8	Messung und Auswertung von SpO ₂ , pCO ₂ und Puls mittels SDMS	92
6.1.9	Messung von Dyspnoe und Erschöpfung mittels BORG-Skala	93
6.1.10	Durchführung der kapillären Blutgasanalyse	93
6.1.11	Limitierung der Arbeit	94
6.1.12	Stärken der Arbeit	95
6.2	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	96
6.2.1	Betrachtung und Korrelation der Primärparameter, SpO ₂ und pO ₂	96
6.2.2	Ergebnisse der Gehstrecke und Gehdauer der ESWTs	101
6.2.3	Ergebnisse der pCO ₂ -Messung (ESWT)	103
6.2.4	Ergebnisse der Herzfrequenz-Messung (ESWT)	104
6.2.5	Ergebnisse der Inspiratorischen Kapazität (ESWT)	106
6.2.6	Ergebnisse der Atemfrequenz-Messung (ESWT)	106
6.2.7	BORG-Skala: Ergebnisse von Dyspnoe-Empfinden und körperlicher Erschöpfung (ESWT)	107
6.2.8	Ergebnisse der pCO ₂ -Messung (BGA / Ruhe)	108
6.2.9	Ergebnisse der pH-Messung (BGA / Ruhe)	109
6.2.10	Ergebnisse der Atemfrequenz-Messung (BGA / Ruhe)	110
7	Ausblick	111
8	Zusammenfassung	112
9	Englische Zusammenfassung	114
10	Abbildungsverzeichnis	116
11	Tabellenverzeichnis	117
12	Literaturverzeichnis	119
13	Anhang	133
14	Akademische Lehrer	144
15	Danksagung	145

Abkürzungsverzeichnis

COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CAT-Score	COPD-Assessment-Score
mMRC	Modified British Medical Research Council
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second
FVC	Forced Vital Capacity
eq	equivalent
LOX	Liquid oxygen
LOD	Liquid Oxygen Device
POC	Portable Oxygen Concentrator
DODS	Demand Oxygen Delivery System
CF	Continuous Flow
ACT	Activox™ 4L
6-MGT	6-Minuten-Gehtest
ISWT	Incremental Shuttle Walk
ESWT	Endurance Shuttle Walk
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
FEV ₁	Forced Expiratory Flow
SD	Standard Deviation
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
BGA	Blutgasanalyse
n	Probandenanzahl

1 Einleitung

1.1 COPD

1.1.1 Definition

Die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD - „Chronic Obstructive Pulmonary Disease“) ist eine häufige, vorwiegend durch inhalative Noxen verursachte und damit vermeidbare, chronisch-entzündliche Erkrankung der kleinen Atemwege mit Obstruktion und/oder Lungenemphysem.

Sie nimmt im Alter zu, betrifft vor allem Männer und ist einer der häufigsten Erkrankungen der Atemwege. In der Todesursachenstatistik für Industrienationen nimmt sie deshalb eine führende Position ein und hat eine weitreichende sozioökonomische Bedeutung.

Meist bildet sich die COPD auf Basis einer nicht-obstruktiven Bronchitis aus. Eine solche chronisch-entzündliche Erkrankung der Bronchien liegt nach WHO-Definition dann vor, wenn ein Husten mit Auswurf für mindestens drei Monate in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Jahren besteht. Auf Boden dieser chronischen Entzündungsreaktion, die durch eine ständige Irritation der Bronchialschleimhaut mittels inhalierten Rauches unterhalten wird, entwickelt sich eine irreversible, progrediente Verengung der Bronchien. Verursacht wird diese Atemflussbehinderung durch eine zytokinvermittelte Muskularishypertrophie, Becherzellvermehrung mit erhöhter, zäher Schleimproduktion und Zerstörung von Flimmerepithel mit konsekutiver Abnahme der mukoziliären Clearance. Die chronische Inflammation verursacht im Verlauf eine Zerstörung der Lungenarchitektur distal der Bronchioli terminales, was zu einem Lungenemphysem mit Überblähung der Lunge und Störung der Gasaustauschfläche führen kann.

All diese Einschränkungen der Lungenfunktion führen zu einer Störung des Gasaustauschs mit Hypoxie und Hyperkapnie im Blut und einer Obstruktion mit der Kardinalssymptomatik, bestehend aus produktivem Husten und Belastungsdyspnoe. Körperliche Kompensationsmechanismen, wie die Steigerung des Einsatzes der Atemhilfsmuskulatur, führen zu einer körperlichen Kachexie und einer daraus resultierenden erhöhten Infektanfälligkeit. Epithelschäden mit Zilienverlust begünstigen Bakterienansiedlungen, wobei Exazerbationen dabei die Langzeitprognose verschlechtern.

1.1.2 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung

Weltweit leiden schätzungsweise 384 Millionen Menschen an einer COPD, wovon jährlich 3 Millionen an ihrer COPD versterben (Stand 2010) (Adeloye et al., 2015). Damit ist die COPD die fünfthäufigste Todesursache weltweit (Stand 2002). Aufgrund einer steigenden Inzidenz wird davon ausgegangen, dass bis 2030 die COPD mit einem Anteil von 7,8% aller Todesursachen, nach der koronaren Herzerkrankung, Schlaganfall und HIV/AIDS mit sechs Millionen Toten sogar die viert- bis dritthäufigste Todesursache darstellen wird (Cavallès et al., 2013; Mathers & Loncar, 2006). Da die COPD mit einer Höchstprävalenz bei über 70-Jährigen eine Erkrankung des älteren Menschen darstellt, trägt wesentlich der demographische Wandel zu diesem Aufwärtstrend bei (Adeloye et al., 2015).

Schätzungen, die die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung betreffen, belaufen sich unter Einbezug aller Altersgruppen auf ca. 1% (Cavallès et al., 2013). In der bisher umfangreichsten Studie hinsichtlich COPD-Prävalenz in der Bevölkerung ab einem Alter von 40 Jahren, der BOLD-Studie, ließ sich in 10,1% der Fälle der 9000 Probanden aus 12 Ländern eine COPD feststellen, wobei Männer mit 11,8% häufiger als Frauen (8,5%) betroffen waren (Buist et al., 2007). Die im Rahmen dieser Studie in Hannover untersuchten 683 deutschen Probanden wiesen sogar in 13,2% der Fälle eine COPD auf. Dies könne laut Autoren als ein nicht repräsentativer Näherungswert der Prävalenz für die Gesamtbevölkerung in Deutschland betrachtet werden. 7,4 der 13,2% der Betroffenen waren dabei von

einer leichten, 5,0% von einer mittelgradigen und 0,8% von einer schweren Krankheitsausprägung betroffen (Geldmacher et al., 2008). Insgesamt wiesen in Deutschland im Jahre 2010 6,8 Millionen Menschen eine COPD auf, wobei mit einem Anstieg bis zum Jahr 2030 auf 7,9 Millionen Betroffene gerechnet wird (Worth Heinrich, 2010). Dieser Anstieg wird darauf zurückgeführt, dass die Anzahl an Frauen, die rauchen, seit den 1940er Jahren überproportional gestiegen ist, weshalb sich auch der bestehende Geschlechterunterschied in der Prävalenz zunehmend zu egalisieren scheint. Aufgrund einer höheren Lebenserwartung im Vergleich zu Männern werden Frauen in Zukunft eine tragende Rolle in der COPD-Sterbestatistik spielen (Adeloye et al., 2015) (Buist et al., 2007) (Halbert et al., 2006).

Betrachtet man die Mortalitätsstatistiken, so starben im Jahre 2011 in Deutschland aufgrund ihrer COPD rund 15.000 Männer und 11.000 Frauen. Die COPD war damit die Ursache von 43,4% aller Sterbefälle, die durch Atemwegserkrankungen verursacht worden waren (Esche, 2016).

Mit der steigenden Prävalenz wird parallel einhergehend damit gerechnet, dass die COPD global gesehen eine vermehrte Ursache von Morbidität und Lebensqualitätseinschränkung darstellen wird. Gemessen an DALYs („Disability-adjusted life years“) und der damit verbundenen Krankheitslast („burden of disease“) wird bis zum Jahre 2030 die COPD vermutlich von Platz 11 (Stand 2002) auf Platz 7 der Liste der häufigsten Ursachen für DALYs aufsteigen (Mathers & Loncar, 2006).

Einhergehend mit diesem Anstieg von Prävalenz und DALYs stellt die COPD als eine der großen Volkskrankheiten auch aus einem ökonomischen Blickwinkel durch ihre direkt und indirekt verursachenden Kosten eine Herausforderung für das Gesundheitssystem dar.

In der Europäischen Union werden die direkten Krankheitskosten, die durch COPD verursacht werden, auf 48,4 Milliarden Euro geschätzt (EuropeanRespiratorySociety). Für Deutschland alleine werden mit Ausgaben

zwischen 4,2 bis 12,4 Mrd. Euro pro Jahr gerechnet (Ruff, Volmer, Nowak, & Meyer, 2000).

Dabei unterliegen vor allem die direkten Kosten zwischen dem geringsten und höchsten COPD-Schweregrad erheblichen Schwankungen, die sich zwischen dem 2- und 26-fachen belaufen (R. Dal Negro, Berto, Tognella, & Quareni, 2002; R. W. Dal Negro, Bonadiman, Turco, Tognella, & Iannazzo, 2015; Miravittles, Murio, Guerrero, & Gisbert, 2003). So veranschlagen verschiedene Quellen die jährlichen Kosten in frühen Stadien der COPD auf 1.212 bis 1.830 Euro, in fortgeschrittenen bereits 2.812, bzw. je nach Datenlage sogar bis zu 3.492 Euro (Kirsch, Teuner, Menn, & Leidl, 2013; Menn et al., 2012; Nowak et al., 2004). Durchschnittlich berechnen sich pro Patient jährlich 3.027 Euro, wobei als Hauptkosten mit 26% Krankenhausaufenthalte, 23% Medikation und mit 17% Frührente prominieren (Nowak et al., 2004).

Im Jahre 2008 wurden 165.737 COPD-Patienten stationär in deutschen Krankenhäusern behandelt, 84.888 davon aufgrund von Exazerbationen (Raadts AD, 2007) (Ruff et al., 2000). Durch Senkung der Exazerbationsrate und der damit oftmals verbundenen Hospitalisierung können folglich Kosten eingespart werden (Rychlik et al., 2001).

1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Die COPD ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der endogene und exogene Faktoren unterschieden werden können. In mehr als 90% der Fälle ist eine COPD durch exogene, inhalative Noxen herbeigeführt. Dazu zählen neben einer berufsbedingten Exposition von organischen und anorganischen Stäuben oder Dämpfen auch die urbane Luftverschmutzung und das Heizen und Kochen mit offenem Feuer, wie es vor allem in einkommensschwächeren Ländern praktiziert wird. Die Hauptursache jedoch stellt das Tabakrauchen jeglicher Art dar. 90% der COPD-Patienten sind aktive oder ehemalige Raucher, wobei eine direkte Proportionalität zu Dauer und Menge des Zigarettenkonsums nachgewiesen ist (Liu et al., 2015). Lediglich 20% aller Raucher entwickeln jedoch eine COPD,

sodass endogene Faktoren und eine genetische Prädisposition bei der Entstehung mitunter eine Rolle spielen (Berndt, Leme, & Shapiro, 2012; Lomas & Silverman, 2001; Obeidat et al., 2018). Zu den seltenen hereditären COPD/Lungenemphysem assoziierten Stoffwechselerkrankungen zählen Antikörpermangelsyndrome wie dem IgA-Mangel, primäre Ziliendyskinesien, wie sie im Rahmen eines Kartagener Syndroms vorliegen, oder dem α 1-Antitrypsin-Mangel, bei welchem die Prävalenz des homozygoten Phänotyps „ZZ“ in Deutschland bei ca. 1:3500, also $<0,2\%$, liegt (Blanco, de Serres, Fernandez-Bustillo, Lara, & Miravittles, 2006). In Deutschland sind ca. 700 Patienten homozygot betroffen (M. Böhm, 2009). Letztendlich führen exogene und endogene Faktoren zu einer Störung der mukoziliären Clearance mit Obstruktion und struktureller Schädigung des Lungenparenchyms.

Im Falle von chronischem Inhalieren von Zigarettenrauch führt der ständige oxidative Stress zu einer Irritation der Bronchialschleimhaut und einer Entzündungsreaktion, vermittelt durch eine Vermehrung von CD8+ positiven T-Lymphozyten, Alveolarmakrophagen und neutrophilen Granulozyten, sowie der Freisetzung von proinflammatorischer Mediatoren wie IL-1, IL-6, IL-8, Leukotrien B4 und TNF- α (Repine, Bast, & Lankhorst, 1997). Es kommt zu einer entzündlichen Hypertrophie der Schleimhaut, sowie einer Becherzellvermehrung und Stimulation der Mukusekretion, wobei das Sekret in seiner Zusammensetzung eine erhöhte Viskosität aufweist. Gleichzeitig wird das Flimmerepithel geschädigt und es kommt zu einer Ziliendestruktion und -dyskinesie. Folglich entsteht eine Dysbalance zwischen vermehrter Mukusekretion und abnehmender mukoziliären Clearanceleistung (Yaghi & Dolovich, 2016). In den kleineren Atemwegen führen diese strukturellen und funktionellen Veränderungen zu einer Obstruktion, wobei das retinierte Sekret die Entstehung von Infekten begünstigt und Symptome einer chronischen Bronchitis verursacht. Durch den wiederholten Kontakt mit den inhalativen Noxen bei langjährigem Tabakkonsum wird der Entzündungsreiz aufrechterhalten, durch akute Exazerbationen die Regenerationsphasen des respiratorischen Epithels verkürzt (Yaghi & Dolovich, 2016).

Es kommt im weiteren Verlauf zu Umbau- und Reparaturprozessen (Remodelling), wobei die anfängliche Hypertrophie der Schleimhaut zunehmend von einem atrophischen Prozess abgelöst wird. Verursacht wird dies durch eine Dysbalance zwischen Proteasen, wie Elastase, und Proteaseinhibitoren, wie α 1-Antitrypsin, und der Freisetzung von gewebetoxischen Substanzen der migrierten Entzündungszellen. Die Folge ist eine stetig dünner werdende Bronchialwand, die bei Expiration kollabiert.

Im weiteren Verlauf greift die chronische Inflammation der Bronchien auf die Alveolarsepten über. Es kommt zu einer direkten und indirekten Destruktion des Lungengewebes und Abnahme der extrazellulären Matrix, einem Verlust von elastischen Fasern sowie einer Rarefizierung der Alveolarsepten.

Die Schädigung der Lungenarchitektur führt schließlich zu einem Lungenemphysem mit Kollaps der Atemwege bei forcierter Expiration und einer daraus resultierenden Überblähung mit einem erhöhten Totraumvolumen (Vogelmeier, Koczulla, Fehrenbach, & Bals, 2006). Die chronische Überblähung mit Obstruktion sowie der direkte Schaden am Lungengewebe führen zu einer Störung des Gasaustausches. Es kommt folglich zu einer Hypoxämie. Versagt die Atempumpe zusätzlich beim Versuch, diese zu kompensieren, so entsteht zusätzlich eine Globalinsuffizienz mit Hyperkapnie. Bakterielle Ansiedlungen verstärken die Ziliendyskinesie und -destruktion durch Toxinwirkung und katalysieren Inflammation und Epithelschaden (Dowling & Wilson, 1998). Die chronische Hypoxämie führt über den Euler-Liljestrand-Mechanismus zu einer Vasokonstriktion und somit einem erhöhten Widerstand in den Pulmonalgefäßen. Über die sich dadurch erhöhende rechtsventrikuläre Nachlast kann sich bei länger bestehender pulmonaler Hypertonie durch Dilatation oder Hypertrophie des rechten Ventrikels ein Cor pulmonale ausbilden.

1.1.4 Symptome

Die Kardinalsymptome der COPD sind Atemnot, Husten und Auswurf, die unter dem Akronym der „AHA“-Symptomatik zusammengefasst werden können. Zu

Beginn der Erkrankung steht symptomatisch meist ein chronischer Husten mit Auswurf im Sinne einer chronischen Bronchitis im Vordergrund. Dieser tritt initial intermittierend und vor allem morgens auf, im Verlauf der Erkrankung dann stetig und auch tagsüber. Es entwickelt sich bei weiterer Krankheitsprogression durch die Obstruktion und Störung der Gasaustauschfläche eine langsam, aber stetig zunehmende Dyspnoe mit Einschränkung der körperlichen Belastungsfähigkeit. Eine beim Patienten bestehende Hypoxämie kann sich durch Lippen- und Fingernagelzyanose sowie bei einer langjährig bestehenden Hypoxie durch Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger bemerkbar machen. Patienten mit Emphysem zeigen oftmals die typische Physiognomie eines überblähten Thoraxes mit horizontal verlaufenden Rippen, welcher als Fassthorax beschrieben wird¹.

Während der kühleren Herbst- und Wintermonate kommt es oftmals infektbedingt zu akuten Exazerbationen einer bestehenden COPD (AECOPD). Diese ist durch eine über 24 Stunden persistierenden Verschlechterung der bestehenden Symptomatik definiert und geht meist mit zunehmender Atemnot, respiratorischer Insuffizienz und zentraler Zyanose einher und erfordert eine Anpassung der Medikation. Dabei kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen mit einer globalen respiratorischen Insuffizienz durch Versagen der Atempumpe mit Tachypnoe und ansteigender Hyperkapnie bis hin zu Bewusstseinsstörungen und hyperkapnischem Koma, einer persistierenden arteriellen Hypoxämie trotz adäquater Sauerstoffgabe und einer hämodynamischen Instabilität (al., 2012; M. Böhm, 2009).

Als Komorbidität entwickeln COPD-Patienten oftmals persistierende depressive und ängstliche Stimmungszustände, welche sich durch akute Exazerbation verstärken kann (Yohannes et al., 2018).

¹ Stereotypische Erscheinungsbilder unterteilen COPD-Patienten in „Pinkpuffer“ (Emphysemtyp) mit Dyspnoe, trockenem Husten und pulmonaler Kachexie und „Bluebloater“ (Bronchitistyp) mit Zyanose, Obstruktion und assoziierter Adipositas mit Schlaf-Apnoe-Syndrom, je nachdem ob symptomatisch Emphysem oder Obstruktion im Vordergrund steht. Da meist in der Praxis Mischbilder vorherrschen, wurde diese Unterteilung weitgehend verlassen (M. Böhm, 2009; Yohannes, Kaplan, & Hanania, 2018).

Weitere häufige Komorbiditäten einer bestehenden COPD sind Osteoporose und Kachexie sowie Bronchialkarzinome, Magengeschwür, Anämie und eine pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzbelastung und Cor pulmonale, wie auch Stoffwechselerkrankungen, KHK, Hypertonie, Diabetes mellitus und obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom (Miller et al., 2013). Diese Komorbiditäten lassen sich oftmals auf die gemeinsamen Risikofaktoren, wie beispielsweise KHK bei Nikotinus, zurückführen. Da viele dieser Komorbiditäten mit einer erhöhten Exazerbationsrate und damit Mortalität einhergehen, ist es auch aus Sicht einer tertiären Prävention von Bedeutung, diese zu erkennen und zu behandeln (Miller et al., 2013).

1.1.5 Diagnostik

Bei Verdacht auf das Bestehen einer COPD sollte eine ausführliche Anamnese erfolgen. Hierbei sollten Risikofaktoren eruiert werden, wie Art und Umfang eines Nikotinkonsums mit Angabe der Packungsjahre, sowie Familien- und Berufsanamnese und stattgefunden rezidivierende Infektionen der oberen und unteren Atemwege in der Vergangenheit. Es sollte das Bestehen und Umfang der AHA-Symptomatik sowie die tägliche Alltagsbelastbarkeit eruiert werden. Fragen nach Schlafqualität und Stimmungslage können auf Komorbiditäten wie ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom oder eine Depression hinweisen.

In der körperlichen Untersuchung können inspektorisch Fassthorax, Kachexie oder Zyanose auffallend sein. Bei der Perkussion können tiefstehende Lungengrenzen und hypersonorer Klopfeschall auf eine ausgeprägte Überblähung bei Patienten mit Emphysemkomponente hindeuten.

Mit dem Stethoskop lassen sich oftmals trockene, bei Infiltrat auch feuchte, Atemgeräusche mit einem verlängerten Expirium und Giemen auskultieren. Ist der Patient obstruktiv und/oder emphysematisch überbläht, können die Atemgeräusche durch das „Air Trapping“ und die damit einhergehende Abnahme an Gewebedichte und damit Schalleitung auskultatorisch abgeschwächt bis hin zu einer „Silent Lung“ erscheinen.

Wurde eine ausgeprägte Nikotinanamnese und typische Klinik eruiert, so steht die Lungenfunktionsuntersuchung mittels Bodyplethysmographie als apparative Untersuchung und diagnostischer Goldstandard zu Verfügung (Glaab, Vogelmeier, Hellmann, & Buhl, 2012).

Anhand geschlechts- und altersadaptierter Normwerte und den gemessenen Werten der forcierten Einsekundenkapazität (FEV_1) sowie forciertes Vitalkapazität (FVC) und aus dem errechneten Tiffeneau-Quotienten lässt sich eine Restriktion ausschließen und der Obstruktionsschweregrad sowie Fortschritt der Erkrankung abschätzen. In der Bodyplethysmographie können weiterhin Residualvolumen und Fluss-Druck-Kurve durch Bestimmung des Atemwegwiderstandes betrachtet werden, wodurch sich das Ausmaß eines Emphysems abschätzen lässt.

Zur Unterscheidung der irreversiblen von der reversiblen obstruktiven Ventilationsstörung, wie sie beim Asthma bronchiale vorliegt sowie der Unterscheidung von Air Trapping und Emphysem sollte eine Lungenfunktionsprüfung vor und nach Broncholyse durchgeführt werden.

Ein weiterer Funktionstest und Baustein in der Differentialdiagnostik der obstruktiven Ventilationsstörungen ist die Bestimmung der Diffusionskapazität, bei der mittels einer eingeatmeten definierten Kohlenmonoxidmenge das Austauschvermögen zwischen Alveolarraum und Hämoglobin berechnet werden kann.

Weiterhin sollte bei Erstdiagnose eine Röntgen-Thorax-Aufnahme angefertigt werden. Hierbei können verdickte Bronchialwände in Augenschein treten und Komorbiditäten wie Neoplasien in der Lunge und andere Lungenparenchymerkrankungen ausgeschlossen sowie eine Infektexazerbation mittels peribronchialer Infiltrate bestätigt werden. Ausgeprägte Emphysemlasen lassen sich ebenfalls in einem Röntgenthorax erkennbar darstellen. Bei der Emphysem-Diagnostik ist die Computer-Tomographie Goldstandard (Parr, Dawkins, & Stockley, 2006).

Zur Objektivierung und Quantifizierung einer bestehenden Hypoxie und Hyperkapnie mit Zyanose sollte eine Blutgasanalyse durchgeführt werden. Diese kann aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen werden, sollte aber im Falle einer AECOPD aufgrund der Zentralisierung des Blutkreislaufes arteriell gewonnen werden. Ein Sauerstoffpartialdruck unter 60mmHg wird als Hypoxie klassifiziert, Kohlenstoffdioxidpartialdrücke über 45mmHg als Hyperkapnie. Weitere laborchemische Untersuchungen wie Differenzialblutbild zur Erfassung eines Infektionsschubs oder die Bestimmung des Hämatokrits bei Polyglobulie können vorgenommen werden.

Bei jüngeren Patienten unter 45 Jahren oder einer positiven Familienanamnese kann ein Test auf α 1-Antitrypsin-Mangel mittels Restriktionsanalysen durchgeführt und die Serumkonzentration des α 1-Antitrypsins bestimmt werden (Kohnlein & Welte, 2008; M. Böhm, 2009).

Zur Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit kann der 6-Minuten-Gehtest durchgeführt und die Gehstrecke als Verlaufsparemeter herangezogen werden (Glaab et al., 2012).

1.1.6 Klassifikation und Stadieneinteilung nach GOLD 2017

Während in vorangegangenen GOLD-Leitlinien die Spirometrie mit ihren gemessenen FEV₁-Werten als Quantifizierung der Obstruktion maßgeblich im Mittelpunkt der Stadieneinteilung stand, so verlor sie mit aktueller Leitlinie zu Gunsten von individueller Symptomatik des Patienten und Exazerbationsrisiko an Stellenwert. Dieser Paradigmenwechsel beruht auf der Evidenz, dass die gemessenen spirometrischen Befunde nur gering mit individueller Symptomatik und Exazerbationsrisiko korrelieren. In Kombination mit dem gemessenen FEV₁-Werten soll mit diesem dreidimensionalen Klassifikationsmodell nach neuer Leitlinie eine bessere Stadieneinteilung und folglich bessere medikamentöse Einstellung gewährleistet werden. Mittels Assessment-Fragebögen wird individuelle Symptomatik und deren Alltagsrelevanz sowie anamnestisch mittels der Exazerbationshistorie das Exazerbationsrisiko herausgearbeitet. Die

Einteilung erfolgt dabei in 4 Gruppen, die mit den Buchstaben A-D gekennzeichnet werden.

Die Einteilung der Obstruktion erfolgt spirometrisch nach Broncholyse mittels der gemessenen FEV₁-Werte in 4 abgestuften Schweregraden.

Tabelle 1 : GOLD-Stadieneinteilung der Obstruktion

Schweregrad	% vom Sollwert
I (leicht)	FEV ₁ ≥ 80%
II (mittelgradig)	50% ≤ FEV ₁ < 80 %
III (schwer)	30 ≤ FEV ₁ < 50%
IV (sehr schwer)	FEV ₁ < 30%

Zur Erfassung des Exazerbationsrisikos werden anamnestisch abgelaufene Exazerbationen erfragt, die ambulant oder stationär behandelt wurden und die Gabe von Antibiotika und/oder systemischen Kortikosteroiden erforderlich machten. Zwei oder mehr als zwei abgelaufene Exazerbationen im Jahr, die ambulant versorgt werden mussten, bzw. eine Exazerbation, die zu einer stationären Einweisung führte, klassifiziert den Patienten in die Gruppen C oder D. Ereignete sich eine Exazerbation oder keine, so wird der Patient den Gruppen A oder B zugeordnet.

Die Schwere der Symptomatik des Patienten und seine Alltagsbelastung entscheidet dann, in welche der beiden Gruppen A oder B bzw. C oder D letztendlich zugeordnet wird. Diese Einschätzung erfolgt mithilfe validierter Fragebögen. Im klinischen Alltag findet zur korrekten Stadieneinteilung vor allem mMRC-(modified Medical Research Council)-Dyspnoe-Skala und CAT (COPD-Assessment-Test) Verwendung². Je nach eruiertem Punkte-Score und damit

² mMRC: Graduierung der Atemnot erfolgt in fünf Stufen; Bewertung der durch die Dyspnoe entstehende Einschränkung im Alltagsleben. Ein mMRC-Grad ≥2 spricht für das Vorliegen einer schweren Symptomatik und würde den Patienten mit Einbeziehung der anamnestisch erhobenen Exazerbationsrate in Gruppe B bzw. D einteilen.

Exazerbationsrisiko findet dann die Einteilung in die einzelne Gruppe statt. Im Gegensatz zu vorangegangener Leitlinie kann jedes GOLD Stadium I-IV mit einem der Buchstaben A-D kombiniert werden, welche zuvor an feste Stadien gekoppelt waren.

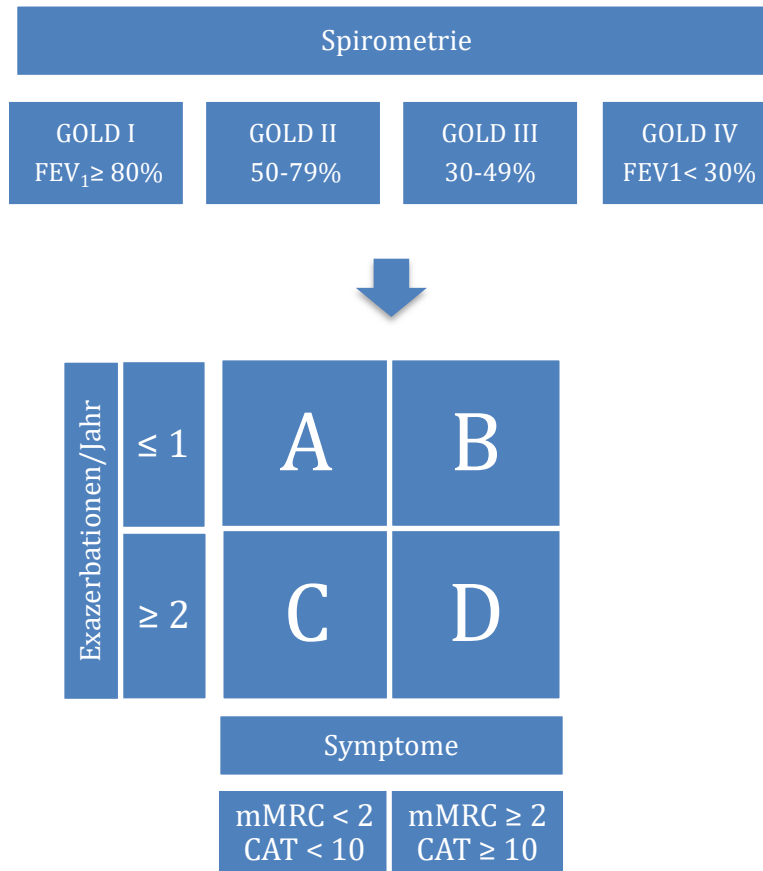


Abbildung 1: Dreidimensionales Klassifikationssystem mit Komponenten Lungenfunktion, Exazerbationsrate und Symptomatik zur COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD 2017

CAT: Fragebogen mit 8 Fragen, auf welchem der Patient auf einer Skala von 0-5 Ausmaß von Hustenfrequenz, Verschleimung, Engegefühl in der Brust, körperliche Belastbarkeit (beim Treppenseitigen), Alltagskompetenz, Furcht, die Häuslichkeit zu verlassen (Vermeidungsverhalten) sowie Schlafqualität und Wohlbefinden beurteilen soll. Die angegebenen Punkte werden addiert, wobei Punkte zwischen 0-40 erreicht werden können. Ergebnisse von 0-10 Punkte werden als gering-, 11-20 Punkte als mittel- und über 20 Punkte als schwergradige individuelle Symptomatik interpretiert. Ein CAT-Ergebnis von über 10 Punkten teilt hier den Patienten je nach Exazerbationsrisiko in die Gruppen B oder D ein.

1.1.7 Therapie

Das Therapiekonzept der COPD ist multimodal und besteht aus zwei wichtigen Säulen: zum einen aus der Langzeittherapie einer stabilen COPD mit Fokus auf Symptomlinderung und Verhinderung des Krankheitsprogresses, zum anderen in der Prophylaxe und Therapie einer akuten Exazerbation.

Wichtigste und effektivste Therapiemaßnahme ist die Nikotinkarenz, wobei die Nikotinentwöhnung mithilfe von Nikotinplastern, Verhaltens- und Gruppentherapien sowie Schulungen unterstützt werden kann (Tashkin, 2015).

Die medikamentöse Therapie richtet sich seit der neuen GOLD Leitlinie von 2017, wie bereits in 1.1.6. aufgeführt, nicht mehr nach dem Ausmaß der Obstruktion, sondern nach Symptomatik und Exazerbationsrisiko. Dabei kommen je nach Schweregrad A-D lang- und kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika und Parasympatholytika (Anticholinergika) sowie inhalative Glucocorticoide zum Einsatz (Ram & Sestini, 2003). Inhalative Corticosteroide treten dabei in ihrer Anwendung jedoch immer weiter in den Hintergrund, da sie in Kombination mit einer der langwirksamen Leitsubstanzen hinsichtlich der Exazerbationsprophylaxe schlechtere Ergebnisse erzielten als eine Kombinationstherapie mit LAMA/LABA (FLAME-Studie) (Wedzicha et al., 2016).

Wichtig bei der Langzeittherapie der COPD ist die für den Patienten angemessene Wahl der Applikationsform sowie Schulung und Anleitung im Umgang mit dem jeweiligen Inhalationsgerät (Dosieraerosolen, Pulverinhalationssystemen, Dampfinhalationsvernebler). Ältere Menschen scheinen von Inhalationsverneblern durch ihre leichtere Anwendbarkeit zu profitieren (Voshaar et al., 2001).

Systemische Glucocorticoide sollten aufgrund ihres breiten Spektrums an ungewünschten Nebenwirkungen in der Dauertherapie keinen Einsatz finden und, wenn überhaupt, nur im Falle einer akuten Exazerbation zur Anwendung

kommen. Dabei ist eine 5-tägige Anwendung nach aktueller Studienlage ausreichend³ (Leuppi, Schuetz, Bingisser, & et al., 2013).

Im Falle einer akuten Exazerbation ist der klinische Ausprägungs- und Schweregrad anhand Vitalparameter und Symptomatik des Patienten zu eruieren und danach zu handeln (duale Gabe von β_2 -Sympathomimetika und Parasympatholytika über Vernebler, Flüssigkeitssubstitutionen, Glucocorticoid-Gabe, ggf. Anxiolyse mit Morphinen, kalkulierte Antibiotikatherapie). Die Anwendung von Theophyllin wird aufgrund geringer therapeutischer Breite und hohem Nebenwirkungspotential in der aktuellen S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit COPD nicht mehr empfohlen (C. Vogelmeier¹ & K. Kenn⁹, 2018). Eine respiratorische Insuffizienz kann die Gabe von Sauerstoff erforderlich machen. In schweren Fällen und zunehmender respiratorischer Insuffizienz kann mittels nichtinvasiver Beatmung (NIV) interveniert werden. Eine Intubation sollte vermieden werden, da diese mit einem schlechten Outcome assoziiert ist und sich die Entwöhnungsphase vom Beatmungsgerät (sogenanntes Weaning) bei COPD-Patienten oftmals als kompliziert und langwierig darstellt (Shah, D'Cruz, & Murphy, 2018).

Exazerbationen verschlechtern die Prognose der Erkrankung wesentlich, weshalb sie auch als „Herzinfarkt der Lunge“ beschrieben werden (Zitat Prof. Tobias Welte in "COPD – Mit dualer Bronchodilatation weniger Exazerbationen", Artikel vom 29.03.2017). Nach stattgehabter AECOPD steigt in den folgenden 180 Tagen die Mortalität auf bis zu 17,4% und bei 9% kommt es mindestens zu einer weiteren Rehospitalisierung im ersten Jahr (Johannesdottir et al., 2013). In einer anderen Studie kam es bereits in den ersten 30 Tagen bei 20% zu einer Rehospitalisierung. Bei diesen Patienten mit Rehospitalisierung stieg die Mortalität in den folgenden 36 Monaten auf 24% und es verschlechterte sich Lebensqualität und Symptomatik (Guerrero et al., 2016). Häufige Verursacher der AECOPD sind neben Viren Bakterien wie *Hämophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae*, weshalb Impfungen eine herausragende

³ hinsichtlich Reexazerbationsrate in den 6-Folgemonaten der konventionellen 14-tägigen Glucocorticoide-Therapie nicht unterlegen (Leuppi, Schuetz, Bingisser, & et al., 2013).

prophylaktische Bedeutung besitzen und mit einer direkten Senkung der Mortalität verbunden sind (Nichol, Baken, & Nelson, 1999; Nichol, Baken, Wuorenma, & Nelson, 1999).

In Studien konnte gezeigt werden, dass ein anschließendes Rehabilitationsprogramm nach einer erfolgten AECOPD mit stationärer Einweisung die Rehospitalisierungsrate senkt sowie Lebensqualität, körperliche Belastungsfähigkeit und Überlebensrate dieser Patienten verbessert (Maddocks, Kon, Singh, & Man, 2015; M. Spielmanns et al., 2016). Bei einer Cochrane-Analyse von 2016 ergab sich dabei eine „Number Needed to Treat“ (NNT) von 4, um eine Rehospitalisation innerhalb von 25 Wochen zu verhindern, die von 7, um einen Todesfall in den folgenden 107 Wochen zu verhindern (Puhan et al., 2011). Eine anschließende Rehabilitationsbehandlung nach erfolgter stationärer Einweisung aufgrund einer AECOPD nimmt somit eine wichtige Stellung ein, um sicher und effizient Reexazerbations- und Rehospitalisierungsrate zu reduzieren und die Prognose dieser Patienten zu verbessern (He, Yu, Wang, Lv, & Qiu, 2015) (van Ranst, Stoop, Meijer, Otten, & van de Port, 2014).

Zu weiteren nicht-pharmakologischen Interventionsmaßnahmen mit evidenzbasierter Morbiditätsreduktion und Prognoseverbesserung gehört der Lungensport, die Atemphysiotherapie, Drainagelagerungen sowie im Allgemeinen körperliche Aktivität (C. Vogelmeier¹ & K. Kenn⁹, 2018; D O'Shea, Taylor, & Paratz, 2009; Lotters, van Tol, Kwakkel, & Gosselink, 2002; Marc Spielmanns, Göhl, Schultz, & Worth, 2015; H. Watz, Waschki, Meyer, & Magnussen, 2009; Yamaguti et al., 2012).

Erfolgsaussichten von volumenreduzierenden Verfahren wie endoskopische Implantation von Ventilsystemen, Vaporisierung des Lungengewebes oder eines operativen Eingriffs wie einer Bullektomie werden kontrovers diskutiert und gehören noch nicht zur Standardprozedur (Fishman et al., 2003; Gompelmann, Eberhardt, & Herth, 2014). Die Lungentransplantation kann in weit fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung bei einigen Patienten erwogen werden.

1.2 Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) bei COPD

1.2.1 Bedeutung der Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) bei COPD

Bei Fortschreiten der Erkrankung und Ausbau der emphysematischen Komponente mit Verlust der Diffusionsfläche kann sich eine chronische respiratorische Partialinsuffizienz mit pO_2 -Werten in Ruhe unter 60mmHg ausbilden. Kommt ein Versagen der Atempumpe, also neben der pulmonalen auch eine ventilatorische Insuffizienz, hinzu, so steigen zusätzlich die pCO_2 -Werten an. Bei pO_2 -Werten unter 60mmHg und zusätzlich pCO_2 -Werten von über 45mmHg besteht per definitionem eine respiratorische Globalinsuffizienz. In beiden Fällen stellt die Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) die Therapiebasis einer relevanten Hypoxämie dar, im Falle der respiratorischen Globalinsuffizienz gegebenenfalls zusätzlich eine Unterstützung der Ventilation mittels nichtinvasiver künstlicher Beatmung (NIV).

In diesem fortgeschrittenen COPD-Stadium mit einer bestehenden schweren Hypoxämie unter Langzeitsauerstofftherapie beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate zwischen 70 und 82,8%, die 5-Jahres-Überlebensrate gerade mal zwischen 19,1 und 41,5% (Cranston, Nguyen, & Crockett, 2004; Dubois, Jamart, Machiels, Smeets, & Lulling, 1994; Foucher et al., 1998; Marti, Munoz, Rios, Morell, & Ferrer, 2006).

Das Ausmaß und die Intensität von Dyspnoe und Hypoxämie scheint dabei prognostische Bedeutung zu haben und Rückschlüsse auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu erlauben (Coleta et al., 2008; Martinez et al., 2006). SpO_2 -Werte von über 90% scheinen dabei einen vorteiligen Einfluss auf die Überlebensrate zu haben (D. E. O'Donnell et al., 2008). Deswegen sollte es Ziel sein, mittels einer LTOT die Oxygenierung im Blut zu verbessern und so die zelluläre Organfunktion sicherzustellen.

Eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr vermindert dabei bei belastungsinduzierter Hypoxämie Dyspnoe und steigert die Belastbarkeit (Haidl, Clement, Wiese, Dellweg, & Kohler, 2004). Des Weiteren entlastet sie die Atemmuskulatur und hat

positive Effekte auf Schlafqualität und Hämodynamik (Celli et al., 2004; Fletcher & Levin, 1984; Zielinski, Tobiasz, Hawrylkiewicz, Sliwinski, & Palasiewicz, 1998). Weiterhin konnte bei Patienten mit LTOT eine geringe Hospitalisierungsrate (Clini, Vitacca, Foglio, Simoni, & Ambrosino, 1996; Ringbaek, Viskum, & Lange, 2002), eine Steigerung der Lebensqualität sowie ein positiver Einfluss auf die emotional-kognitiven und neuropsychologischen Funktionen verzeichnet werden (Borak, Sliwinski, Tobiasz, Gorecka, & Zielinski, 1996; Eaton et al., 2004; Heaton, Grant, McSweeney, Adams, & Petty, 1983; Stewart, Hood, & Block, 1975).

Studien konnten darüber hinaus zeigen, dass eine Anwendung von Sauerstoff für länger als 15-18 Stunden pro Tag die Progression einer pulmonalen Hypertonie vermindert und damit die Prognose verbessert (Selinger et al., 1987; Weitzenblum, Sautegeau, Ehrhart, Mammoser, & Pelletier, 1985; Zielinski et al., 1998).

Der Einfluss der Langzeitsauerstofftherapie hinsichtlich Prognose und Mortalität der COPD-Erkrankung wurde in zwei Studien untersucht.

Die MRC (British Medical Research Council)-Studie untersuchte an 87 COPD-Patienten, die NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial)-Studie an 203 Patienten jeweils den Einfluss einer LTOT auf Mortalität und Morbidität. Die durchschnittliche Lebenserwartung war dabei bei Patienten, die Flüssigsauerstoff erhielten, 2,5-fach länger als bei denen, die keinen erhielten. Es wurde folglich auf einen senkenden Einfluss der LTOT auf die Mortalität geschlossen ("Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group", 1980; "Report of the Medical Research Council Working Party", 1981). Da die beiden Studien mit relativ kleiner Probandenzahl vor mehr als 30 Jahren durchgeführt worden sind, werden die Ergebnisse inzwischen teilweise kritisch betrachtet.

In einer im Jahre 2016 im New England Journal of Medicine veröffentlichten großangelegten Follow-Up-Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit moderater stabiler COPD offensichtlich keinen Benefit einer Langzeitsauerstofftherapie zu tragen scheinen ("A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation", 2016). Zu ähnlichen

Ergebnissen kamen auch Gorecka et al., die ebenfalls keinen Überlebensvorteil durch Sauerstoffgabe bei COPD-Patienten mit einer milden bis moderaten Hypoxämie feststellen konnten (Górecka, Gorzelak, Sliwiński, Tobiasz, & Zieliński, 1997). Die Ergebnisse dieser Studie werden jedoch kontrovers diskutiert, da die Probanden lediglich für 13,5 Stunden am Tag Sauerstoff erhielten. Selinger et al. konnten zeigen, dass bereits nach 3 Stunden unter Raumlufbedingungen ein Anstieg des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks zu verzeichnen ist. Eine tägliche Sauerstoffgabe von 13,5 Stunden wäre somit zu kurz, um eindeutige Aussagen über eine Mortalitätsreduktion machen zu können (Croxtton & Bailey, 2006; Selinger et al., 1987) .

Der genaue Mechanismus, wie eine Zufuhr von Sauerstoff einen Überlebensvorteil schaffen könnte, ist bis dato nicht geklärt. Vermutet wird, dass die Zufuhr von Sauerstoff neben seinem positiven Effekt auf den pulmonal arteriellen Blutfluss auch verschiedene Gen-Expressionen modulieren könnte. Daraus könnte eine positive Beeinflussung des Stoffwechsels, des Remodelings und anderer Reparaturvorgänge in der Lunge hervorgehen (Cummins & Keogh, 2016). Dem widersprechend steht die theoretische Toxizität von Sauerstoff durch oxidativen Stress und einer konsekutiven Entzündung durch die Sauerstoffgabe (Carpagnano et al., 2004; Hitka, Vizek, & Wilhelm, 2003; Loiseaux-Meunier et al., 2001).

Die positiven Effekte der LTOT werden in den Zusammenhang mit einer Minderung der hypoxischen Vasokonstriktion und damit verbundenen Abnahme des mittleren pulmonal arteriellen Drucks gesehen. Des Weiteren resultiert aus der verbesserten Oxygenierung eine kognitiv-emotionale und körperliche Leistungssteigerung (Barnes & Celli, 2009; Croxtton & Bailey, 2006; Fletcher & Levin, 1984; Haidl et al., 2004; Selinger et al., 1987; Weitzenblum et al., 1985). Weiterhin scheint es, dass einige Subtypen der COPD mehr profitieren als andere. Patienten vom „Bronchitis“-Typ scheinen dabei einen größeren prognostischen Benefit durch die Sauerstofftherapie zu tragen als Patienten mit starker emphysematischer Komponente (Chailleux, Fauroux, Binet, Dautzenberg, & Polu, 1996; Dubois et al., 1994).

1.2.2 Indikation der LTOT in Deutschland

Nach der aktuellen S2K-Leitlinie für COPD ist in Deutschland eine Langzeitsauerstofftherapie bei COPD-Patienten indiziert, die trotz optimaler Medikation an einer schweren chronischen respiratorischen Insuffizienz mit pO_2 -Werten unter 55mmHg leiden. Bezahlt wird die Langzeitsauerstofftherapie von den Krankenkassen, wenn der Patient nachweislich nikotinabstinent und ein Benefit mit einem Anstieg der pO_2 -Werte bei Sauerstoffgabe zu verzeichnen ist. Bei den Patienten sollten dabei pCO_2 -Werte von 60-70mmHg nicht überschritten werden bzw. eine bestehende Hyperkapnie nicht zu einer respiratorischen Azidose oder Bewusstseinsstörungen führt. Eine leichte Hyperkapnie stellt dabei jedoch keine Kontraindikation dar, da im Gegenteil diese Patienten besonders von einer Langzeitsauerstofftherapie zu profitieren scheinen (Haidl et al., 2004; Koehler et al., 2014)⁴.

Da die heute in internationalen Leitlinien geführten Indikationskriterien noch immer auf den in der MRC- und NOTT-Studie gewählten Einschlusskriterien und nicht auf einer Datengrundlage beruhen, könnten diese in Zukunft einem Wandel unterliegen (Croxton & Bailey, 2006).

Tabelle 2: Übersicht der LTOT-Kriterien nach S2k-Leitlinie f. COPD 2018 (C. Vogelmeier1 & K. Kenn9, 2018)

Indikationen	<ul style="list-style-type: none">• pO_2 in Ruhe \leq 55mmHg• bei Cor pulmonale / Polyglobulie: pO_2 in Ruhe = 50 - 60mmHg• pO_2 unter Belastung \leq 55mmHg / Hypoxämie im Schlaf
Verschreibungskriterien	stabile Krankheit bei optimaler Therapie
Kontraindikationen	Keine
Ziele	<ul style="list-style-type: none">• $pO_2 \geq$ 60mmHg / Anstieg um 10mmHg• $pO_2 \geq$ 60mmHg / Belastbarkeit verbessert

⁴ Der therapeutische Benefit resultiert bei diesen Patienten wahrscheinlich aus einer konsekutiven Hypoventilation durch eine Senkung des Atemantriebs durch die Sauerstoffapplikation, mit der zwar die pCO_2 -Werte (permissive Hyperkapnie) ansteigen, die Atemmuskulatur aber entlastet wird (Koehler et al., 2014)

1.2.3 Verordnung der LTOT

Die Verordnung sollte primär durch einen Lungenfacharzt erfolgen. Es sollten arterielle oder kapilläre Blutgasanalysen in Ruhe und unter Belastung durchgeführt und die notwendigen Flussraten hierbei eruiert werden. Dieser Vorgang wird auch als Sauerstofftitration bezeichnet (Koehler et al., 2014).

In der Praxis sollte nach einer 10-15-minütigen Ruhephase eine kapilläre BGA aus dem hyperämisierten Ohrläppchen ohne supplementären Sauerstoff unter Raumluft vorgenommen werden. Liegen pO_2 -Werte unter 55mmHg vor, so wird dem Patienten nun über eine Sauerstoffbrille über 5 Minuten 2l/min Sauerstoff zugeführt. Es folgt eine weitere BGA, bei der ein Anstieg der pO_2 -Werte \geq 60mmHg bzw. ein Anstieg um 10mmHg verzeichnet werden sollte. Konnte kein ausreichender Anstieg verzeichnet werden, so wird eine BGA bei Flussraten von 3l/min bzw. 4l/min wiederholt.

Als Belastungstest kann der 6-Minuten-Gehtest, der Ergometerstest oder der Shuttle-Walk zum Einsatz kommen (Koehler et al., 2014). Im Falle eines Belastungstests zur Sauerstoffindikation erfolgt der 6-MGT ohne Sauerstoffgabe. Nach Ablauf der 6 Minuten wird sofort eine BGA aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen. Ist der Patient mit seinen pO_2 -Werten unter 55mmHg gefallen, so wird der 6-MGT mit zusätzlichem Sauerstoff wiederholt. Die Belastbarkeit und Gehstrecke sollte sich unter Sauerstoffgabe verbessern (Leach et al., 1992). Weiterhin sollte eine Langzeit-Pulsoxymetrie mit und ohne 2l/min Sauerstoff über Nacht vorgenommen werden, um eine mögliche nächtliche Hypoxie zu detektieren. Im Falle eines Eintretens sollte zusätzlich eine Untersuchung im Schlaflabor erfolgen.

Wenn beim Patienten die notwendigen Flussraten seiner LTOT herausgearbeitet worden sind, sollten in der Zukunft regelmäßig Verlaufskontrollen vorgenommen werden und mittels Blutgasanalyse überprüft werden, ob die aktuellen Flussraten noch immer den Patienten adäquat mit Sauerstoff versorgen (Dunne, 2009). Es sollten dabei pO_2 Werte von \geq 60mmHg erreicht werden (Koehler et al., 2014).

1.2.4 Kosten der LTOT

Gesundheitsökonomisch spielt die LTOT durch ihre verursachenden Kosten eine nicht unerhebliche Rolle. In den USA werden beispielsweise die jährlichen Ausgaben für die über 800 000 Langzeitsauerstoff-Patienten auf rund 1,8 Milliarden US-Dollar geschätzt (Tarpy & Celli, 1995). In einer französischen Studie aus dem Jahr 1996 wurden die jährlichen Kosten von 234 Patienten über 9 Jahre errechnet. Es ergaben sich dabei jährliche Kosten pro Patient von 4506 US-Dollar, wobei angemerkt werden muss, dass 78% der 234 Patienten ihren Sauerstoff über einen, im Vergleich zur LOT, kostengünstigeren Konzentrator erhielten (Pelletier-Fleury, Lanoe, Fleury, & Fardeau, 1996).

Angesichts dieser Kosten sollte die Therapie-Adhärenz der Patienten vom Arzt geprüft werden. Diese leiden dabei oftmals aufgrund von Schamgefühlen und Angst vor Stigmatisierung, den verursachten Nebenwirkungen wie trockene Schleimhäute und Nasenbluten, der Abhängigkeit sowie einer falschen Erwartungshaltung und Fehlinformation hinsichtlich der korrekten Anwendung der Geräte (Arnold et al., 2011; Katsenos & Constantopoulos, 2011). Viele Patienten haben weiterhin Angst, sich an den Sauerstoff zu „gewöhnen“ und mit der Zeit immer höhere Flussraten brauchen zu müssen.

1.3 Übersicht der verschiedenen Sauerstoffsysteme

1.3.1 Applikationssysteme: Dauerfluss und Demandsystem

Es können zwei Sauerstoffapplikationssysteme unterschieden werden: der kontinuierliche, Atemzyklus-unabhängige Dauerfluss (Continuous Flow) und ihm gegenüberstehend die Atemzug-getriggerte Sauerstoffabgabe, auch Intermitted Flow (IF), pulse-dose-Technologie oder Demandsystem (DODS – Demand Oxygen Delivery System) genannt. Letzteres System besitzt ein Sparventil, welches bewirkt, dass nur bei der Inspiration ein Sauerstoffbolus an den Patienten abgegeben wird. Sauerstoffgeräte mit Demandsystem versprechen durch ihre intermittierende Sauerstoffabgabe eine Einsparung an Sauerstoff. Einige Patienten können jedoch dieses Sparventil durch ihren Atemzug nicht auslösen. Dieses Phänomen tritt dabei gehäuft unter Belastung auf, wenn die Atemfrequenzen schneller und die Atemzüge weniger tief ausgeführt werden und das Bolusvolumen abnimmt (Chatburn, Lewarski, & McCoy, 2006; Palwai, Skowronski, Coreno, Drummond, & McFadden, 2010; Roberts, Bell, & Wedzicha, 1996a; Tiep, Barnett, Schiffman, Sanchez, & Carter, 2002). LeBlanc et al. empfehlen deshalb, in Studien, in denen DODS-Geräte hinsichtlich ihrer Effekte auf die Oxygenierung untersucht werden sollen, die Atemfrequenz mittels einer kontinuierlichen Messung während der Interventionen aufzuzeichnen (C. J. LeBlanc et al., 2013).

Weiterhin sollte aus diesem Grunde eine sogenannte Demandtestung vor der Verordnung eines Sauerstoffgerätes mit DODS vorgenommen werden (Dunne et al., 2012; Koehler et al., 2014). Dabei soll überprüft werden, ob die Patienten den Sauerstoffbolus des Gerätes regelrecht auslösen und unter Belastung die Oxygenierung im Blut aufrechterhalten werden kann. Dies ist vor allem bei Umverordnungen und neuen Geräten zu beachten. Die Demandfähigkeit sollte nach erfolgreicher Testung dokumentarisch in einem Sauerstoffpass festgehalten werden (Koehler et al., 2014).

Ebenfalls muss bei der Sauerstofftitration in Ruhe beachtet werden, dass durch ein Demandsystem die benötigten Durchflussraten im Vergleich zum Dauerfluss variieren können, da gezeigt werden konnte, dass ein DODS meist einen geringeren Effekt auf die Oxygenierung hat als ein Dauerflusssystem (Bliss, McCoy, & Adams, 2004; Langenhof & Fichter, 2005; Roberts et al., 1996a; Tiep et al., 2002).

Es konnte gezeigt werden, dass ein DODS keine ausreichende Oxygenierung über die Nacht gewährleistet, weshalb ein mobiles Gerät mit DODS alleinig ohne stationäre Einheit nicht für eine gute Sauerstoffversorgung ausreichend ist. Dies wird in Zusammenhang gesehen mit einer verlangsamten und abgeflachten Atmung während des Schlafes, bei der sich durch das DODS in den anatomischen Hohlräumen kein ausreichendes Sauerstoffreservoir bilden kann, wie auch mit einer verzögerten Bolusabgabe, bei der ein Teil des Sauerstoffbolus wieder ausgeatmet wird (Chen et al., 2017). Somit sollte neben einer mobilen Einheit mit DODS eine stationäre Einheit mit Dauerflussfunktion mitverordnet werden.

Sauerstoff kann mittels Nasenbrille, Maske, Trachealkanüle (Christopher & Schwartz, 2011) oder bei Patienten, die große Flussraten benötigen, über großlumige Sauerstoffbrillen wie dem Oxymizer Pendant (Gloeckl et al.) verabreicht werden.

1.3.2 Flüssigsauerstoff

Um größere Mengen Sauerstoff lagern zu können, wird medizinischer Sauerstoff bei -183 °C verflüssigt. Dabei ergibt 1 Liter des Flüssigsauerstoffs ca. 850 Liter gasförmigen Sauerstoff. Der Wechsel des Aggregatzustands von flüssig zu gasförmig wird mittels eines Verdampfers vollzogen. Der auf Zimmertemperatur erwärmte 100%ige Sauerstoff kann dann mittels Nasenbrille vom Patienten geatmet werden.

Der Patient erhält für die häusliche Versorgung mit Flüssigsauerstoff einen großen stationären Vorratstank sowie eine mobile Einheit. Beide, Vorratstank und mobiler Tank, sind in verschiedenen Größen erhältlich. Ein Vorratstank mit beispielsweise 41 Litern muss, je nach verordneter Durchflussrate des Patienten, ca. 1-2-mal wöchentlich aufgefüllt werden. Als Beispiel können wir folgende vereinfachte Rechnung durchführen, ohne dabei die kontinuierliche Verdampfungsrate aus dem Gerät mit einzubeziehen: Ein 41 Liter-Vorratstank fasst umgerechnet 34 850 Liter gasförmigen Sauerstoff. Bei einem Verbrauch von 2 l/min ist der Patient somit theoretisch 17.425 min, umgerechnet rund 290 Stunden oder 12 Tage mit Sauerstoff versorgt.



Abbildung 2: Reservetank

1.3.3 Konzentrator

In der Atmosphäre liegt der Sauerstoffanteil bei 21%, der überwiegende Anteil besteht jedoch zu 78% aus Stickstoff. Um den Patienten optimal zu oxygenieren, muss folglich der Sauerstoff vom Stickstoff abgetrennt und konzentriert werden. Um dies zu erreichen, sind drei Baubestandteile in einem Konzentrator essentiell. Ein Kompressor, welcher die Luft komprimiert und ein zweiteiliges Molekularsiebfilter-System, bei dem abwechselnd durch eines der beiden

Molekularsiebfilter die komprimierte Luft eingeleitet wird. Die Abtrennung des Stickstoffs vom Sauerstoff erfolgt mittels Druckwechsel-Adsorption in diesen Molekularsiebfiltern⁵.

Die ersten Generationen von Konzentratoren, waren sehr groß, schwer und deshalb nur für den stationären Gebrauch verwendbar (Rees & Dudley, 1998). Mit Fortschreiten der Technik konnten die Bauteile immer kleiner und leichter in Konzentratoren verbaut werden, sodass inzwischen eine unübersichtliche Auswahl an mobilen Konzentratoren entwickelt worden ist, welche nur wenige Kilogramm auf die Waage bringen. Meist verfügen diese mobilen Sauerstoffkonzentratoren über ein Demandsystem, da Akku- und Gerätekapazität oftmals für einen Dauerflussbetrieb mit äquivalenten Flüssigsauerstoff-Durchflussraten >4l/min nicht ausreichen (Dunne et al., 2012). Auch wird hier kein Sauerstoff gespeichert, sondern konstant produziert und direkt abgegeben.

1.3.4 Vergleich Flüssigsauerstoff und Konzentratoren

Um die Sauerstoffversorgung außerhalb des Hauses für längere Zeiträume zu gewährleisten, ist bei der Therapie mit Flüssigsauerstoff ein mobiler Reservetank wie z.B. für das Auto nötig. Dieser wird jedoch oftmals von den Krankenkassen nicht genehmigt und kann teilweise nicht aus eigener Tasche des Patienten bezahlt werden. Des Weiteren stellt er eine entflammbare Gefahr dar. Ohne eine solche mobile Reserveeinheit jedoch ist der Radius, in dem der Patient seine Häuslichkeit verlassen kann, insoweit limitiert, wie die mobile Trageeinheit es zeitlich zulässt. Dies schränkt den Patienten deutlich in seiner Mobilität und aktiven Teilnahme am Leben ein. Viele Patienten haben Angst, dass ihnen unterwegs der Sauerstoff ohne Auffüllmöglichkeit des Tankes zur Neige gehen

⁵ Im Anhang dieser Arbeit findet sich eine genauere Darstellung der Funktionsweise

könnte und zeigen deshalb oftmals ein Vermeidungsverhalten auf, das Haus zu verlassen.

Konzentratoren hingegen sind auf keine Reservetanks oder generelles Befüllen angewiesen. Beide, sowohl der stationäre als auch der mobile Konzentrator können mittels eines Netzteils über die Steckdose bzw. über einen passenden Adapter über den Zigarettenanzünder im Auto geladen werden und den Patienten dabei mit Sauerstoff versorgen.

Neben diesem Mobilitätsvorteil und dem damit verbundenen Gewinn an Lebensqualität verspricht die Therapie mit Konzentratoren darüber hinaus Kosteneinsparungen, denn aufwändige Wechsel und die Befüllung der Reservetanks sind nicht notwendig. Die Kostenentwicklung für Konzentratoren unterlag in den letzten Jahren einem enormen Wandel und wurde immer kostengünstiger (Dunne, 2009)⁶.

Die durchschnittlichen monatlichen Kosten einer LTOT mit Flüssigsauerstoff ohne mobile Einheit werden in den USA auf ca. 198,40 Dollar geschätzt. Dem gegenüber berechnen sich die laufenden Kosten eines Konzentrators, der 9h am Tag in Betrieb genommen wird, im Monat auf rund 30 Dollar (Oba, 2009).

Die Anschaffungskosten von Konzentratoren sind dagegen deutlich höher. Langfristig überzeugen aber diese durch die erheblich niedrigeren laufenden Betriebskosten. Die Krankenkassen bezuschussen die Stromkosten.

Im Vergleich zum Flüssigsauerstoff verursacht die konstante Sauerstoffproduktion des Konzentrators eine Geräuschkulisse, die von manchen Patienten als störend empfunden wird (Katsenos, Charisis, Daskalopoulos, Constantopoulos, & Vassiliou, 2006).

⁶ Die Rentabilität eines Konzentrators wurde beispielsweise 1995 in Irland ab einem Verbrauch von 21 Gaszylindern (CA) und mehr im Monat konstatiert, 1999 war die Anschaffung eines Konzentrators bereits bei einem Verbrauch von 3 und mehr Gaszylindern pro Monat rentabel (Heaney, McAllister, & MacMahon, 1999; Tarpay & Celli, 1995)

Die Umstellung von einem mobilen Flüssigsauerstoffgerät auf einen mobilen Konzentrator darf nur nach Durchführung erneuter Blutgasanalysen und evtl. einer Demantestung am Patienten durch den Arzt vorgenommen werden (Koehler et al., 2014).

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Effekte auf die Oxygenierung zwischen Konzentratoren und klassischen Systemen sind in den letzten Jahren verschiedene Studien erschienen, die im Anhang dieser Arbeit tabellarisch aufgelistet sind. Hierbei weisen die Arbeiten von Strickland et al., Nasiloswki et. al. und LeBlanc et al. unterschiedliche Ergebnisse auf, zurückzuführen auf Inkonsistenzen hinsichtlich Methodik, uneinheitliche Einschlusskriterien und die verschiedenen Modelle, die in diesen Studien zur Anwendung kamen.

Strickland et al. attestierten getestetem LOD und POC gleichwertige Effekte auf die Oxygenierung, führten aber alle Belastungstest mit einer Pause von minimal 15 Minuten in einer Sitzung von max. 4 Stunden hintereinander durch. Des Weiteren wurden keine kontinuierlichen SpO₂-Werte aufgezeichnet und Einschlusskriterien waren mit Vorliegen von Dyspnoe und SpO₂-Werte unter 90% bei Raumluft breit gefasst worden (Strickland et al., 2009).

In der Studie von Nasilowski et al. fiel auf, dass getesteter POC hinsichtlich Gehstrecke im 6-MGT und SpO₂-Werten mit dem LOD gleichwertig war, jedoch alle Patienten nach Beendigung der Intervention mit beiden Geräten und einer Durchflussrate von 3l/min beziehungsweise der äquivalenten Konzentrator-Stufe nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt waren.

Die drei POCs aus dem Jahr 2013 von LeBlanc's-Studie schlossen im Belastungstest ganz unterschiedlich ab. Mit dem POC Eclipse3 konnten die Studienpatienten mit 5:16 ± 1:33 min am längsten einen mittleren SpO₂ von über 90% halten. Die anderen beiden Geräte schlossen deutlich schlechter ab (iGo 3:11±2:16 min und EverGo 2:38 ± 2:05min). LeBlanc et al. konnte folglich zeigen, dass technische Spezifikationen, wie Bolusvolumen und Triggerschwelle, der einzelnen POCs einen signifikanten Unterschied auf die Oxygenierung hatten und folglich nicht von einer einheitlichen Oxygenierung durch POCs unterschiedlicher

Hersteller ausgegangen werden kann. Die Patienten aus der Studie von LeBlanc et al. sanken in ihrem Kontroll-6-MGT, welchen sie mit ihrem eigenen Gerät liefen, auf teils unakzeptabel niedrige SpO₂-Werte. LeBlanc et al. schlussfolgerten, dass hier seitens des Patienten hinsichtlich der Leistungskraft der eigenen Geräte und eventuellen Limitationen ein Bewusstsein geschaffen werden müsse.

Fahlmann et al. untersuchten anhand von Blutgasanalysen die Effekte eines POC (EverGo) auf die Oxygenierung bei Tieren während einer Narkose. Hierbei konstatierten sie wie LeBlanc et al., dass die Oxygenierung abhängig sei von technischen Spezifikationen des POC wie Bolusgröße, Einstellungsmöglichkeiten des Konzentrators und daneben der Atemfrequenz und anderen Einflussgrößen (Fahlman et al., 2012). Gerade das Bolusvolumen in den ersten 0,6s der Inhalation scheint dabei einen maßgeblichen Ausschlag auf die Sauerstofffraktion und somit Oxygenierung zu haben (Bliss et al., 2004).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Chatburn et al., die hinsichtlich technischer Spezifikation vier mobile Sauerstoffkonzentratoren untersuchten. Dabei wurde Bolusvolumen, Bolusdauer, Sensitivität bei der Bolustriggerung sowie Sauerstoffkonzentration des Bolus und relative inspiratorische Sauerstofffraktion der 4 POCs gemessen. Hierbei stellten sie signifikante Unterschiede fest. Sie sprachen die Empfehlung aus, in Zukunft eine genaue Titration der POCs auf den Patienten vorzunehmen und die Wahl der POCs nach den individuellen Bedürfnissen im Alltag auszurichten.

Yáñez et al. sprachen sich ebenfalls für die Evaluation und Titration vor Verordnung eines tragbaren Systems aus. In ihrer Studie untersuchten sie, ob ein POC alleinig ohne eine stationäre Einheit eine ausreichende Sauerstoffversorgung gewährleisten kann. Dabei waren die durchschnittlichen SpO₂-Werte der Patienten, die sowohl eine mobile sowie stationäre Einheit besaßen, höher ($91.7 \pm 4.9\%$) als die, die alleinig einen POC ($89.8 \pm 4.5\%$) verwendeten.

Hinsichtlich der Effekte auf die Oxygenierung in Ruhe eines POCs gibt es nur eine Studienarbeit: Im Jahre 2005 untersuchten Langenhof et al. die

Vergleichbarkeit eines LOD mit Dauerfluss mit dem zweier DODS (Oxytron 3 (LOD) und DeVilbiss EX 3000 (POC)) an 13 Patienten in Ruhe mittels Blutgasanalyse. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen POC und LOD mit CF. Angemerkt muss werden, dass die 13 teilnehmenden Probanden sich hinsichtlich ihrer Ruhehypoxämie stark unterschieden und alle Interventionen mit dem LOD mit Dauerfluss bei 2l/min durchgeführt wurden, hingegen die des Konzentrators uneinheitlich in verschiedenen Stufen. Diese uneinheitliche Studiendurchführung resultierte aus dem Mangel an objektivierbaren Angaben zur korrekten Literkonversion. Es zeigte sich, dass die Angaben des Herstellers hinterfragt werden müssen, da diese oftmals nicht zutreffen aufgrund individueller Komponenten des Patienten, welche die Literkonversion zu beeinflussen scheint. Die Studienführer sprachen sich für eine individuelle Titration aus, um eine korrekte Einstellung auf die Bedürfnisse des Patienten zu gewährleisten (Langenhof & Fichter, 2005).

Zu dem in der Studie getesteten POC Life Choice Activox™ 4L der Firma ResMed existieren zur Vergleichbarkeit des POCs mit Flüssigsauerstoffgeräten lediglich zwei von der Firma selbst durchgeführte Studien, welche in ihrer Werbebroschüre Erwähnung finden. Hierbei handelt es sich um einen Fallstudienbericht sowie eine vom Hersteller als multizentrisch-randomisiert bezeichnete Studie. Im Fallstudienbericht zur Untersuchung der Effekte des POCs und seiner Vergleichbarkeit mit einem Dauerflussgerätes über Nacht fanden nur in 4 der 10 Fälle Referenzuntersuchungen mit einem Dauerflussgerätes statt, davon nur eine mit einem Flüssigsauerstoffgerät. Die Aufzeichnungsdauer bei diesen 4 Referenzuntersuchungen variierte stark (zwischen 1:20 h und 9:18 h). Bei 3 der 4 Referenzaufzeichnungen wurden mit den Dauerflusssystemen deutlich länger SpO₂-Werte aufgezeichnet als während der Intervention mit dem POC (bspw. Aufzeichnungsdauer der SpO₂-Werte mit einem Heimkonzentrator mit Dauerfluss: 8:07 h, im Vergleich POC: 4:18 h). Die Einschlusskriterien, nach welchen die Auswahl der Patienten der Studie erfolgte, sind nicht einsehbar. Es wurden keine Angaben gemacht hinsichtlich Grunderkrankung und Krankheitsstadium der Studienteilnehmer. Da die SpO₂-Tiefstwerte der

Studienaufzeichnungen mit einer Spannweite zwischen 61% und 91% deutlich variieren, lässt sich vermuten, dass hier mit großer Wahrscheinlichkeit unterschiedliche Krankheitsstadien der einzelnen Studienpatienten vorlagen. Das Patientenkollektiv unterscheidet sich hinsichtlich des Alters ebenfalls deutlich. So wurden Patienten zwischen 59 und 92 Jahren eingeschlossen.

In der anderen von InovaLabs durchgeführten Studie wurde mittels 6-MGT der POC Activox™ mit dem LOD Companion® C1000-Flüssigsauerstoffgerät verglichen und dabei der Sauerstoffpartialdruck gemessen (Jean-François Muir, 2014). 21 der 23 teilnehmenden Probanden waren dabei an einer COPD erkrankt. Welche Erkrankung bei den verbleibenden beiden Studienpatienten vorlag, wurde nicht vermerkt. Es wurden Patienten mit verschiedenen, stabilen COPD-Krankheitsstadien eingeschlossen, jedoch keine Angaben zur Anzahl der jeweiligen vertretenen Krankheitsstadien gemacht. 12 der 23 Patienten waren mit dem LOD CF weitergelaufen als mit dem POC ACT. Welche Patienten in welchen Krankheitsstadien hierbei vertreten waren, wurde nicht angegeben. Die durchschnittlich zurückgelegte Gehstrecke bei beiden durchgeführten 6-MGT wurde nicht mit Zahlen beziffert, sondern alleinig in einem Diagramm verdeutlicht. Hierbei scheinen Patienten hinsichtlich der durchschnittlich zurückgelegten Gehstrecke bei dem 6-MGT mit dem Flüssigsauerstoffgerät im Vergleich wenige Meter weiter gelaufen zu sein. Das Dyspnoe-Ausmaß sei bei beiden Interventionen gleichgeblieben. Diese Angabe wird mit keinerlei Zahl beziffert. 9 der 20 Patienten seien während der beiden 6-MGT mit keinem der beiden Sauerstoffgeräte unter 90% SpO₂ gefallen. 14 Patienten seien jeweils während des 6-MGT mit dem Konzentrator oder dem Flüssigsauerstoffgerätes desaturiert. Auch hierbei wurden keine Werte angegeben, weder wie tief die Patienten mit ihrem SpO₂ durchschnittlich gefallen waren, noch in welchem Krankheitsstadium sich die 14 betroffenen Probanden befanden. Die Studienführer konstatierten einen vergleichbaren Effekt des Konzentrators auf die Oxygenierung wie mit dem Flüssigsauerstoffgerät (Jean-François Muir, 2014).

2 Hintergrund und Fragestellung

Im Falle einer chronischen Hypoxämie im Stadium IV der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung besteht die Indikation einer Langzeitsauerstofftherapie (LTOT).

Zur Erkenntnis dieser Notwendigkeit einer ambulanten Sauerstoffversorgung gelangte man Anfang der 1950er Jahre (Barach, 1959; Cotes & Gilson, 1956). Diese stand seitdem im steten Wandel neuer Entwicklungen.

Ende des 20. Jahrhunderts waren neben den bisher üblichen Sauerstoffsystemen mit Flüssigsauerstoff oder komprimierter Luft die ersten Konzentratoren verfügbar. Diese trennen Sauerstoff mittels Rektifikation aus der Umgebungsluft ab und geben ihn erneut in konzentrierter Form ab. Die ersten Geräte dieser Art waren sperrig, schwer und deshalb nur für den stationären Bereich verwendbar. Mit Fortschreiten der technischen Möglichkeiten kamen dann Anfang der 2000er Jahre die ersten akkubetriebenen und tragbaren Sauerstoffkonzentratoren (POC) auf den Markt. Es folgten viele Modelle verschiedenster Hersteller. Angesichts der fehlenden Abhängigkeit von Sauerstoffauffüll tanks und des unkomplizierten Aufladens des Akkus über die Steckdose versprechen POCs eine größere Mobilität und Autonomie des Patienten. Ein aktiver Lebensstil, von welchem COPD-Patienten profitieren, lässt sich mit einem POC einfacher gestalten als mit Flüssigsauerstoffsystemen.

Diese erwiesen sich darüber hinaus als preisgünstiger als eine LOX-Therapie. Es besteht folglich Interesse sowohl seitens des Patienten als auch des Herstellers dieser medizintechnischen Geräte sowie der Krankenkassen an der Verordnung.

Während der Markt angesichts verschiedenster Konzentratormodelle verschiedener Hersteller immer unübersichtlicher wurde, blieb die Studienlage hinsichtlich der Effizienz von POCs und seiner Vergleichbarkeit zu Flüssigsauerstoffsystemen bis heute eher überschaubar. Gerade einmal 5 Studien mit teilweiser begrenzter Aussagekraft aufgrund von uneinheitlichen

Studiendesigns wurden hinsichtlich der Untersuchung der Effizienz von POCs auf die Oxygenierung in den letzten 16 Jahren durchgeführt. Dabei wurde nur eine Auswahl dieser POCs während Belastungssituationen untersucht, hinsichtlich der Titration in Ruhe gibt es nach wie vor nur eine einzige nicht-repräsentative Studie aus dem Jahr 2008.

LeBlanc et. al konnten darüber hinaus zeigen, dass sich die einzelnen POCs hinsichtlich ihrer Effekte auf die Oxygenierung angesichts unterschiedlicher technischer Spezifikationen extrem unterscheiden und Studienergebnisse sich keinesfalls auf POCs anderer Fabrikate verallgemeinern lassen. Somit seien Studien zu jedem einzelnen erhältlichen Gerätemodell nötig (C. J. LeBlanc et al., 2013).

Zu den Effekten auf die Oxygenierung des mobilen Sauerstoffkonzentrators Activox™ 4L unter Belastung waren bisher noch keine repräsentativen Studien durchgeführt worden. Deshalb sollte in dieser Studie die Vergleichbarkeit des mobilen Sauerstoffkonzentrators Activox™ 4L mit einem Flüssigsauerstoffgerät (Companion®) mit Dauerfluss in 30 hypoxämischen COPD Patienten unter Belastung untersucht werden.

Da sich nach Abschluss der Belastungen gravierende Unterschiede zwischen den beiden Gehtests mit jeweiligem Gerät hinsichtlich der körperlichen Performance und Sauerstoffsättigung feststellen ließen, wurde die Studie um 15 weitere COPD Patienten erweitert, bei denen unter Ruhebedingungen mittels Blutgasanalyse die Effekte des Konzentrators vergleichend zum Flüssigsauerstoffsystem untersucht wurden. Dabei sollten neben den Erkenntnissen des grundsätzlichen Effekts des POCs auf die Oxygenierung in Ruhe auch Informationen zur korrekten Konversion der Literflusszahlen eines Flüssigsauerstoffgerätes in die einzelnen Stufen des Konzentrators gewonnen werden. Zu Beginn der Studie standen hierzu ebenfalls noch keine objektivierbaren Empfehlungen zur Verfügung.

Die Hauptfragestellungen dieser Studie lauten somit:

„Sind die Effekte des POC Activox™ 4L auf die Oxygenierung in Ruhe (pO_2) und unter Belastung (SpO_2) äquivalent mit der eines LOD mit Dauerfluss?“

H₀: Es besteht kein Unterschied bezüglich der Effekte auf die Oxygenierung zwischen Flüssigsauerstoff- und Konzentratorgerät.

H₁: Es besteht ein Unterschied bezüglich der Effekte auf die Oxygenierung zwischen Flüssigsauerstoff- und Konzentratorgerät.

Sowie

„Wie ist die korrekte Umwandlung der Durchflussraten in Liter/min des LOD in die Stufen des POC Activox™ 4L vorzunehmen?“

Nebenfragenstellungen:

Gibt es einen Unterschied während der Interventionen unter Belastung zwischen den beiden Geräten hinsichtlich

- 1.) pCO_2
- 2.) Herzfrequenz
- 3.) Atemfrequenz
- 4.) Inspiratorischer Kapazität
- 5.) Empfinden von Dyspnoe und körperlicher Erschöpfung

Sowie in Ruhe hinsichtlich

- 1.) pCO_2
- 2.) pH
- 3.) Atemfrequenz

3 Übersicht der Studie mit Erweiterung

3.1 Ethikantrag und German Clinical Trial Register

Ein Ethikantrag für die vorliegende Studie sowohl für die anschließende Erweiterung wurden bei der Bayrischen Ärztekammer eingereicht und positive Vota eingeholt. Weiterhin wurde die Studie und ihre Erweiterung im German Clinical Trial Register eingetragen (IDs: NCT02744170 und NCT03174210).

3.2 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei vorliegender Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Cross-Over-Studie.

Es wurden für die Belastungsuntersuchung insgesamt 30 Studienteilnehmer rekrutiert. Von diesen unabhängig wurden für die nachfolgende Erhebung in Ruhe 15 weitere Patienten eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte im Jahre 2017 in der Schön Klinik Berchtesgadener Land, in welcher sich zu dieser Zeit die Patienten zur Rehabilitation befanden.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Für beide Studienteile galten dieselben Ein- und Ausschlusskriterien, welche im Folgenden gelistet werden:

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<p>Patient in stationärer Rehabilitationsbehandlung an der Schön Klinik Berchtesgadener Land</p> <p>COPD im Stadium III-IV mit Hypoxämie in Ruhe oder unter Belastung (mit $pO_2 < 60\text{mmHg}$)</p> <p>Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie</p>	<p>Allgemeine Ausschlusskriterien für körperliche Übungen (wie akutes Koronarsyndrom, akute Myo- oder Perikarditis, akute Lungenembolie, Lungeninfarkt, akute symptomatische instabile Herzinsuffizienz, bekanntes arterielles Aneurysma etc.)</p> <p>Benötigung von mehr als 4l/min Sauerstoff um einen $pO_2 > 55\text{mmHg}$ zu erreichen</p> <p>Ruhehyperkapnie mit $pCO_2 > 45\text{mmHg}$</p> <p>Zeichen einer akuten Exazerbation</p> <p>Orthopädische oder neurologische Komorbiditäten, die die Gehfähigkeit einschränken</p>

Mögliche Abbruchkriterien waren:

- mangelnde Compliance
- willentlicher Abbruch durch den Patienten
- akute Infektexazerbation

3.4 Einverständniserklärung, Studiendarlegung und Ergebnismitteilung

Alle Studienteilnehmer wurden ausführlich über den jeweiligen Studienablauf, -inhalt und die zu erhebenden Messergebnisse aufgeklärt und eine schriftliche Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme eingeholt. Jedem Patienten wurde eine Übersicht des Studienprotokolls ausgehändigt. Es erfolgte bei jedem Patienten eine ausführliche Nachbesprechung der individuellen Studienergebnisse. Eine schriftliche Ausarbeitung der individuellen Ergebnisse wurde jedem Patienten ausgehändigt.

3.5 Basismessungen

Zu Beginn einer jeden stationären pulmonologischen Rehabilitationsbehandlung eines COPD-Patienten in der Schön Klinik gehören verschiedene Routinemessungen, die durch das Personal der Diagnostikabteilung durchgeführt werden. Diese Routinemessungen ermöglichen dem ärztlichen Behandlungsteam eine erste Einschätzung des aktuellen Krankheitsstadiums und des Weiteren Verlaufskontrollen.

Zu diesen Basismessungen gehört die Lungenfunktionsmessung mittels Bodyplethysmograph und die Blutgasanalyse in Ruhe, ohne supplementären Sauerstoff aus dem hyperämisierten Ohrläppchen. Die aus diesen Routineuntersuchungen gewonnenen Werte wurden zur Entscheidung für eine mögliche Studienteilnahme herangezogen (siehe 3.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien).

Hierbei kam der Bodyplethysmograph MasterScreen™ Body der Firma JAEGER zum Einsatz. Die Blutgasanalyse wurde mittels des Gerätes RAPIDPoint®500 von Siemens durchgeführt.

3.6 Verwendete Gerätschaften

3.6.1 Mobiles Flüssigsauerstoffgerät Companion® 1000



Abbildung 3 und Abbildung 4: Companion® 1000 in den Seitenansichten

Tabelle 4: Technische Angaben des Herstellers Chart Biomedical (CriticalCare):

Abmessungen (Höhe in mm):	353
Gewicht leer (kg):	2,3
Gewicht gefüllt (kg):	3,7
Kapazität (kg):	1,4
Kapazität (Gasliter)	1058
Sauerstoffabgabeform	Dauerfluss
Einstellbare Durchflüsse (l/min):	0,25 - 6
Normale Verdampfungsrate (kg/Tag):	0,6
Kosten:	ca. 1.200 Euro

Durchfluss	Benutzungszeit ¹
1 l/min	13,4 h
2 l/min	7,7 h
3 l/min	5,4 h
4 l/min	4,1 h

¹ Angaben der Firma CAIRE (CAIRE)

Der Companion® 1000 ist ein mobiles Flüssigsauerstoffgerät (LOD – Liquid Oxygen Device), das sich an stationären LOX-Behältern auffüllen lässt. Das Gerät fasst ca. 1000 Gasliter und gibt den Sauerstoff im Dauerfluss an den

Patienten ab. Es sind verschiedene Durchflussraten von 0,25 bis 6 Liter einstellbar. Je nach Durchflussrate variiert die Benutzungszeit (siehe obenstehende Tabelle).

3.6.2 Mobiler Sauerstoffkonzentrator Life Choice Activox™ 4L



Abbildung 5: Life Choice Activox™ 4L in den Seitenansichten, aus Tragetasche entnommen

Tabelle 5: Technische Angaben des Herstellers Resmed (Resmed):

Abmessungen (H x B x T in mm):	200 x 230 x 112
Gewicht (kg):	2,2
Sauerstoffkonzentration:	90 % (+/- 3 %)
Sauerstoffabgabeform:	PULSE-WAVE/Demand-Abgabe
Einstellbare Durchflüsse (4 Stufen, l/min eq):	1 - 4 Bolusvolumen 10 - 40ml
Durchschnittlicher Geräuschpegel	36 dB(A) bei 1 m Abstand
Kosten:	ca. 2.800 Euro

Durchfluss	Benutzungszeit
1 l/min eq.	10,15 h
2 l/min eq.	8,15 h
3 l/min eq.	5 h
4 l/min eq.	4 h

Life Choice Activox™ 4L der Firma ResMed (ehemals Inova Labs Inc., 2016 von ResMed aufgekauft) ist ein mobiler Sauerstoffkonzentrator (POC). Das von der Firma entwickelte Pulse-Wave-System entspricht einem DODS und gibt Atemzug-getriggert Sauerstoff an den Patienten ab. Die maximale Akkulaufzeit hängt von der eingestellten Stufe ab (siehe Tabelle). Die Stufen werden von der Firma mit einer Varianz von $\pm 20\%$ als Literäquivalent angegeben (Stufe 1 = 1 l/min eq.). Dabei werden in Stufe 1 ein ca. 10ml/ Bolus ($\pm 20\%$) pro Atemzug abgegeben. Durch Erhöhung der Stufen kann der Bolus um je 10ml erhöht werden, sodass bei Stufe 4 ein Maximum von ca. 40ml/Bolus erreicht werden kann. Es wird dabei eine Sauerstoffkonzentration von $90 \pm 3\%$ erzielt (AmericanAssociationForRespiratoryCare). Der POC verfügt neben dem Aktiv-Modus (active-mode) einen Schlaf-Modus (sleep-mode), bei der die Triggersensitivität laut Hersteller um das 10fache gesteigert werden kann.



Abbildung 6: Life Choice Activox™ 4L im Betrieb auf Stufe 4 in der Aufsicht

3.6.3 BORG-Skala

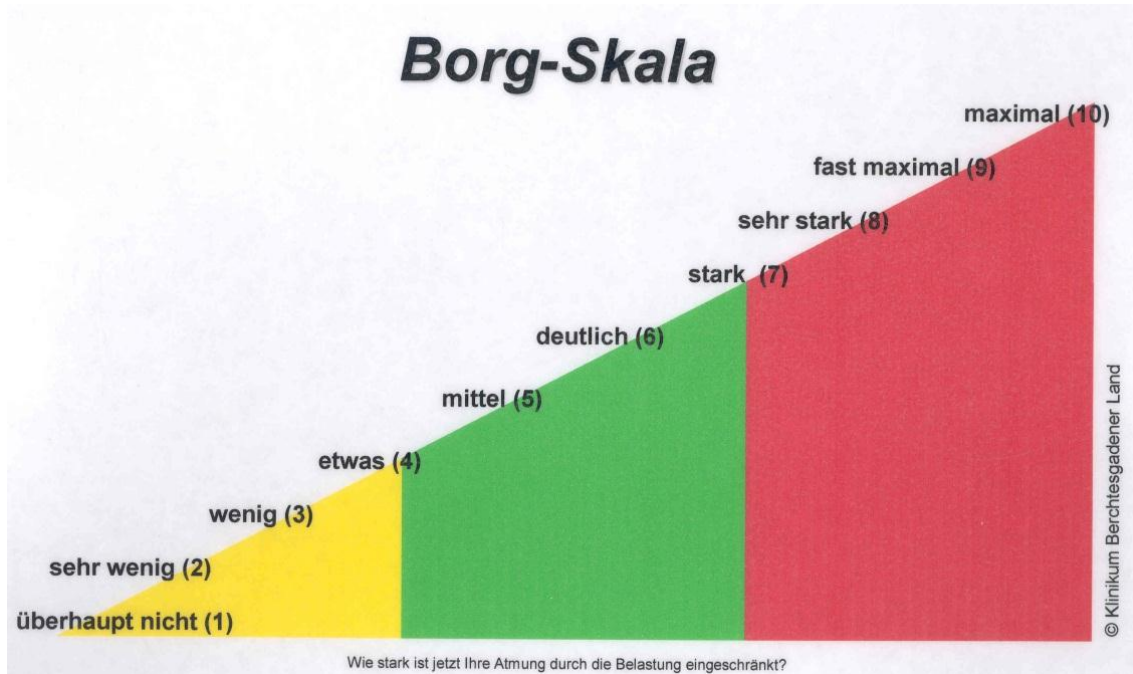


Abbildung 7: BORG – Skala

Die modifizierte Borgskala ist eine Ordinalskala, die von dem schwedischen Physiologen Gunnar Borg entwickelt wurde und dabei helfen soll, das subjektive Belastungs- und Dyspnoeempfinden zu bewerten. Belastungsempfinden werden dabei als RPE-Werte (**R**eceived **P**erception of **E**xertion), Dyspnoeempfinden als RPD-Werte (**R**eceived **P**erception of **D**yspnea) auf einer Skala von 1 (keines) bis 10 (maximal) angegeben (BORG, 1982).

3.6.4 Atemfrequenzmesser Nox T3® Portable Monitor



Abbildung 8: Nox T3® Portable Monitor Atemfrequenzmesser mit Nasenbrille

Der Nox T3® Portable Monitor ist ein Polygraphiesystem, welches hauptsächlich in der Schlafmedizin verwendet wird. Es erlaubt über die daran angeschlossene, speziell für dieses Gerät entwickelte Nasenbrille die kontinuierliche Messung des Atemmusters und detektiert eventuelle Atemstörungen. Am PC lässt sich das Atemmuster während der Messung auf dem Zeitstrahl betrachten. Hierbei kann man zu speziellen Zeitpunkten die Atemfrequenz auszählen.

3.6.5 SenTec Digital Monitoring System SDMS



Abbildung 9: Sentec Digital Monitoring System (SDMS) während Messung

Das ca. 2,5 kg schwere Sentec Digital Monitoring System (SDMS) bietet mittels speziellen Sensors (V-Sign™ Sensor) eine non-invasive Möglichkeit, transkutan, Kohlendioxid-Partialdruck ($p\text{CO}_2$), Sauerstoffsättigung (SpO_2) und Puls kontinuierlich zu messen. Der Sensor, welcher beispielsweise mittels Ohr-Clip am Ohrfläppchen angebracht werden kann, verfügt über eine pH-Glaselektrode, mit der das über die Haut diffundierende Kohlendioxid (CO_2) registriert wird. Die transkutan gemessenen Werte korrelieren dabei mit den CO_2 -Partialdruck im Serum. Die Messungen von SpO_2 und Puls erfolgen wie bei herkömmlichen Pulsoximetrie-Geräten mittels Infrarotlicht und Lichtabsorption. Die kontinuierlichen transkutanen $p\text{CO}_2$ -, SpO_2 - und Puls-Messungen werden intern im Gerät gespeichert und können am PC mittels spezieller Software (V-STATS™-Software) ausgelesen werden. Dies erlaubt eine Betrachtung der Messwerte im Kurvenverlauf und lässt Auswertungen zu speziellen Zeitpunkten der Messung zu ("Sentec Informationsbroschüre").

3.6.6 Spiropalm 6MWT



Abbildung 10: Spiropalm 6MWT mit zugehöriger Gesichtsmaske

Das Spiropalm 6MWT verfügt über eine bidirektionale Turbine, mit welcher die inspiratorische Vitalkapazität gemessen werden kann. Mittels der Messung der inspiratorischen Kapazität durch das Spiropalm 6MWT lässt sich ein mögliches Auftreten einer dynamischen Überblähung detektieren. Man fordert den Patienten dabei auf, schnell und forciert einzusatmen. Das Gerät verfügt über einen internen Speicher, in welchem Patientenkartei angelegt werden können. Gemessene Werte werden somit auf dem Gerät dem einzelnen Patienten zugehörig gespeichert und können später am PC mit spezieller Software ausgelesen werden. Weiterhin verfügt das Gerät über ein Pulsoxymeter, welches aber aufgrund der parallellaufenden Sentec-Messung in dieser Studie nicht verwendet wurde.

3.6.8 Der Shuttle-Walk-Gehtest

Der Shuttle Walk ist ein international verwendeter, anerkannter und standardisierter Belastungstest (Revill, Morgan, Singh, Williams, & Hardman, 1999; van Bloemendaal, Kokkeler, & van de Port, 2012). Der Shuttle Walk bietet die Möglichkeit einer objektiven Messung der körperlichen Einschränkung bei COPD-Patienten und erlaubt den direkten Vergleich der Leistung von Patienten (Revill et al., 1999; Singh, Morgan, Hardman, Rowe, & Bardsley, 1994). Weiterhin besitzt er eine gute Wiederholbarkeit und scheint hinsichtlich der korrekten Einschätzung der körperlichen Leistungseinschränkung bei COPD-Patienten genauer zu sein als der 6-Minutengehtest (Singh, Morgan, Scott, Walters, & Hardman, 1992).

Für die Durchführung des Shuttle Walk-Gehtests wird eine Laufstrecke von insgesamt 10 Metern aufgebaut, die der Patient umlaufen muss. Anfang und Ende der Laufstrecke werden in einem Abstand von 9 Metern jeweils mit einem Kegel markiert, 0,5 Meter werden dabei für das Umlaufen der Kegel berücksichtigt (siehe Abbildung).

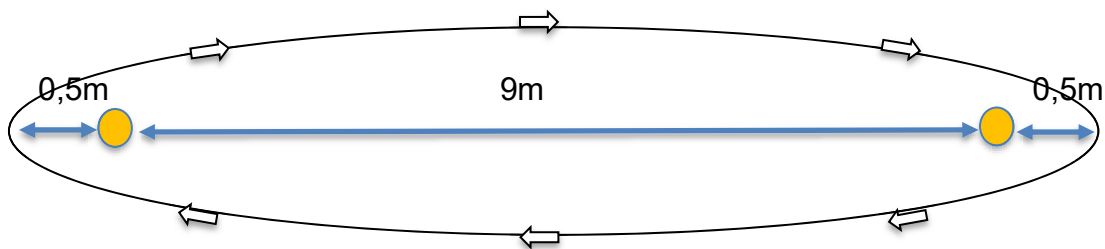


Abbildung 12: Aufbau des Shuttle-Walk-Gehtests; gelbmarkiert: Hütchen

Der Shuttle Walk besteht aus zwei Komponenten: dem Incremental Shuttle Walk, kurz ISWT, und dem Endurance Shuttle Walk, ESWT.

Begonnen wird mit dem ISWT. Bei dem Incremental Shuttle Walk („incremental“ aus dem Englischen für „stufenweise/zunehmend“) soll die maximale individuelle Gehgeschwindigkeit und Belastungsgrenze des Patienten herausgearbeitet werden. Hierfür muss der Patient beim Umrunden der Laufstrecke im Minutentakt seine Gehgeschwindigkeit erhöhen. Es sind verschiedene Applikationen für das

Smartphone erhältlich, welche die aktuell zu haltende Geschwindigkeitsstufe anzeigen und mittels Signaltönen die im Minutentakt eintretende Geschwindigkeitserhöhung ankündigen. Weiterhin erklingen Signaltöne, wenn der Patient den nächsten Kegel erreicht und zu umrunden hat. Mithilfe dieser Applikation weist der Untersucher den Probanden an, wann er seine Geschwindigkeit zu erhöhen hat, um nicht zurückzufallen. Der ISWT wird bei einer langsamen Gehgeschwindigkeit begonnen und dann progressiv um 0,612 km/h pro Minute gesteigert. Analog dazu nimmt folglich die Frequenz der Signaltöne zu. Der ISWT endet mit dem Abbruch durch den Patienten aufgrund von subjektiver Erschöpfung oder Atemnot. Dabei ist folglich eine maximale Belastung eingetreten. Der ISWT endet ebenfalls, wenn der Patient seine individuell maximal erreichbare Geschwindigkeit überschritten hat und mit den Signaltönen nicht mehr Schritt halten kann und zweimalig 0,5 Meter hinter dem zu erreichenden Hütchen beim Ertönen des Pieptons gefallen ist.

Beim ESWT, dem Endurance Shuttle Walk („endurance“ aus dem Englischen für „Ausdauer/Kondition“), soll nun mithilfe der Ergebnisse aus dem ISWT die maximale Ausdauerleistung getestet werden. Hierbei soll bei einer konstanten Geschwindigkeit gelaufen werden, die den Patienten be-, aber nicht überlastet, um einen Testabbruch nach wenigen Sekunden durch Überlastung oder aufgrund eines Zurückfallens zu verhindern. Um dies zu gewährleisten, wird mit 85% der erreichten maximalen Geschwindigkeit des ISWTs gelaufen. Auch hier weist die Applikation auf dem Smartphone mittels Signaltönen an, wann der Patient das Hütchen zu erreichen und zu umlaufen hat. Die Anzahl der Runden um die Kegel, die „Shuttles“, sowie die Zeit werden vom Untersucher protokolliert. Wie beim ISWT auch, endet der ESWT mit dem Abbruch durch den Patienten beim Erreichen seiner maximalen Belastung aufgrund von Erschöpfung oder der Test wird abgebrochen, weil der Patient zu weit zurückgefallen ist. Darüber hinaus wird der ESWT nach 20min Laufzeit abgebrochen. In diesem Falle wurde die Geschwindigkeit des ESWT zu gering gewählt bzw. hat sich der Patient während des ISWT nicht ausreichend angestrengt und wurde durch die gewählte Gehgeschwindigkeit des ESWT nicht ausreichend belastet.

4 Untersuchung der Effekte der Sauerstoffsysteme unter Belastung

4.1 Methodik, Messparameter und Studienablauf

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Cross-over-Studie. Im Anhang findet sich eine Tabelle mit den Ergebnissen der Randomisierung mit der Zuteilung der Patienten auf die Reihenfolge der Interventionstage.

An 30 Patienten mit COPD sollten die Effekte des mobilen Sauerstoffkonzentrators mit Demandsystem Activox™ 4L der Firma Resmed mit der Flüssigsauerstoffeinheit unter Dauerfluss Companion® 1000 unter Belastung mithilfe des unter 3.6.8 erläuterten Shuttle-Walk-Gehtest verglichen werden. Vor Beginn der Gehtests wurden die unter 3.5. stehenden Basisuntersuchungen (Bodyplethysmographie und Blutgasanalyse ohne Sauerstoff) durchgeführt. Es erfolgten drei Shuttle-Walk-Gehtests (1xISWT, 2xESWT) an drei aufeinanderfolgenden Tagen, jeweils zur gleichen Uhrzeit und mit 24 Stunden Abstand zwischen den einzelnen Untersuchungen. Am ersten Tag erfolgte der Belastungseinstufungstest ISWT, an den darauffolgenden Tagen wurden die ESWTs mit den beiden Sauerstoffgeräten durchgeführt.

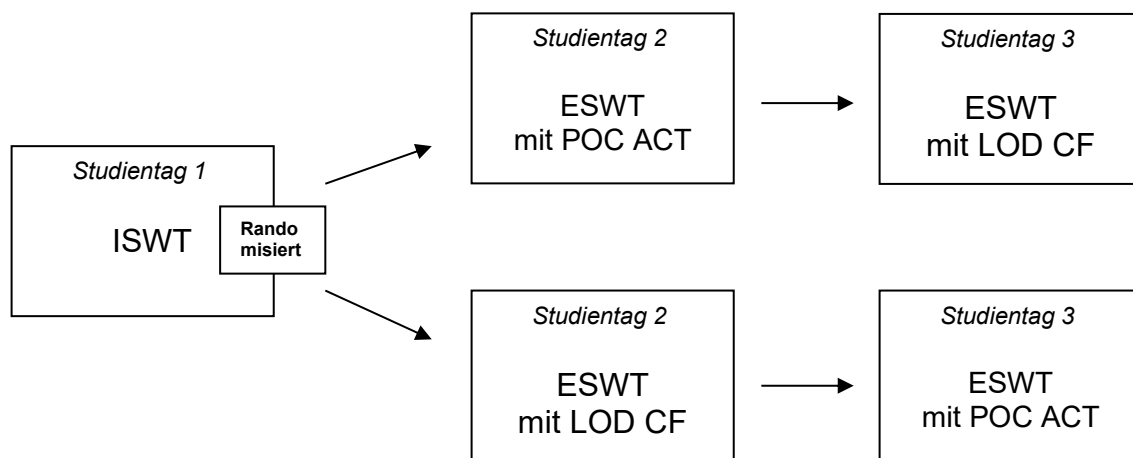


Abbildung 13: Ablauf der drei Studientage zur Untersuchung der Effekte unter Belastung

Bei allen Tests erfolgt die Sauerstoffzufuhr über eine Nasenbrille. In vorliegender Studie wurden die Gehtests mit der kostenpflichtigen App FIT TESTS Beep für Android durchgeführt.

Begonnen wurde am ersten Studientag mit dem ISWT und die maximale individuelle Gehgeschwindigkeit und Belastungsgrenze des Patienten herausgearbeitet. Der Patient erhielt dabei Flüssigsauerstoff in seiner unter Belastung gewohnten Durchflussrate aus einem mobilen Flüssigsauerstoffgerät (ebenfalls Companion[®] 1000), welches er in einem Rucksack auf dem Rücken trug, oder, falls der Patient auf eine Gehhilfe angewiesen war, im Korb seines Rollators beförderte. Damit sollte eine alltagsrelevante Bedingung geschaffen werden, in welcher der Patient ebenfalls sein Gerät selbstständig befördern muss. Der Untersucher lief während des Tests an der Seite des Patienten mit. Der Patient wurde dabei mithilfe eines Pulsoxymeters gemonitort, welches der Untersucher transportierte. Des Weiteren wurde die Zeit mittels Stoppuhr vom Untersucher gemessen.

An den beiden Folgetagen wurden dann insgesamt, in randomisierter Reihenfolge, zwei Endurance Shuttle-Walk-Tests (ESWT) durchgeführt, jeweils unter der Verwendung des POC Activox[™] 4L und des LOD Companion[®] 1000 mit CF.

Beide Geräte wurden, wie bereits beim vorangegangenen ISWT, während des ESWT vom Patienten selbst auf dem Rücken oder im Rollator mit sich getragen. Wie beim ISWT auch wurden beim LOD CF die unter Belastung gewohnte Durchflusszahl eingestellt. Da es, wie bereits in der Fragestellung angesprochen, keine allgemeingültigen Angaben zur korrekten Konversion der Literflusszahlen in die einzelnen Konzentrationstufen gab, wurde zu Beginn der Studie die gewohnte Durchflussrate bei Flüssigsauerstoff mit 1 addiert und diese Konzentrationstufe gewählt (Beispielsweise 2 l/min LOD = Stufe 3 POC). Da sich aber während den ersten Interventionen schnell zeigte, dass diese Konversion der Literflusszahlen in die Stufen des POC ACT dem LOD CF leistungstechnisch bei weitem nicht gerecht wurde, wurden die folgenden Interventionen unabhängig

von der gewohnten Durchflussrate des Patienten auf maximaler Stufe (Stufe 4) des POC ACT durchgeführt.



Abbildung 14: Patient während ESWT (Szene nachgestellt)

Während der ESWTs wurden verschiedene Messungen am Patienten vorgenommen. Die Atemfrequenz ist mittels Nox T3® Portable Monitor und dazugehöriger Nasenbrille kontinuierlich aufgezeichnet worden. Den Nox T3® Portable Monitor befestigte man dazu mit den dazugehörigen Clips am Kleidungskragen des Patienten. Kontinuierlich wurden ebenfalls mittels Sentec Digital Monitoring System (SDMS) transkutan Herzfrequenz, $p\text{CO}_2$ und Sauerstoffsättigung aufgezeichnet. Da in einer Alltagssituation der Patient kein solches Gerät mit sich führen würde, wurde das SDMS vom Untersucher in dazugehöriger Umhängetasche getragen. Der V-Sign™ Sensor wurde vor jeweiligem Shuttle-Walk-Beginn mit zugehörigem Gel benetzt, am Ohrläppchen des Patienten bewegungsstabil befestigt und die Kalibration des Geräts bis zum Beginn des ESWT abgewartet.



Abbildung 15 & Abbildung 16: Vorbereitung der Messungen vor Intervention (Abbildung links) und Spiropalm-Messung im Gehen während ESWT (Abbildung rechts)

Des Weiteren wurde mittels Spiropalm die inspiratorische Kapazität gemessen. Messungen erfolgten dabei im Minutentakt während der ESWT sowie vor Beginn und nach Ende einer jeweiligen Messung. Bei den Messungen während der ESWTs transportierte der Untersucher sowohl Spiropalm-Gerät wie dazugehörige Maske auf seinem Klemmbrett und setzte minütlich mit Ankündigung die Maske auf das Gesicht des Patienten und forderte diesen auf, forciert einzuatmen. Der Patient lief während dieser Messung ohne anzuhalten weiter.

Wie beim ISWT auch wurde beim ESWT mittels Stoppuhr die Laufzeit von Beginn bis Ende des ESWT gemessen.

Analog zum ISWT endete der ESWT entweder durch den Abbruch des Patienten aufgrund von Dyspnoe/Erschöpfung oder aufgrund einer Nichteinhaltung der Schrittfrequenz. Der jeweilige Abbruchgrund wurde vom Untersucher protokolliert. Es wurde mithilfe der BORG-Skala vor und nach jedem der durchgeführten Shuttle Walk-Tests die subjektive Atemnot („dyspnoe“) und das körperliche Belastungsempfinden / Erschöpfung („leg fatigue“) erfragt.

Tabelle 6: Übersicht der Messungen zur Untersuchung der Effekte der beiden Sauerstoffsysteme unter Belastung

Durchgeführte Messungen	Basis-messung	ISWT/ Tag1	ESWT1/ Tag 2	ESWT2/ Tag 3
Bodyplethysmographie	X			
Blutgasanalyse (Raumluft)	X			
Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz (Pulsoxymeter)		X		
SpO ₂ -, Herzfrequenz- und pCO ₂ -messung (kont. transkutane Aufnahme mittels SDMS)			X	X
Messung der inspiratorischen Kapazität vor und im Minutentakt während ESWT (SpiroPalm)			X	X
Messung der Atemfrequenz (NOX / T3 Portable Monitor)			X	X
Abfragen des subjektiven Belastungs- und Dyspnoeempfindens mittels BORG-Skala vor und nach Intervention			X	X

4.2 Statistische Methoden

4.2.1 Berechnung der Isotime und Messzeitpunkte

Um die Messungen, welche an den beiden Geräten vorgenommen wurden, miteinander vergleichen zu können, mussten Zeitpunkte gewählt werden, die in beiden Messungen vertreten waren. Hierzu wurde die sogenannte Isotime berechnet. Diese ergab sich nach Abschluss der beiden Messungen aus dem Abbruchzeitpunkt mit dem Gerät, mit welchem am kürzesten gelaufen worden war. Dieser Zeitpunkt wurde als die volle Isotime definiert und gleich 100% gesetzt. Ist der Proband beispielsweise mit dem POC 3:40min und mit dem LOD 4:20 min gelaufen, so ergab sich eine Isotime mit 100% von 3:40min. Mit Hilfe dieser Isotime wurden die Zeitpunkte gewählt, bei welchen die Messungen der

Geräte miteinander verglichen werden sollten. Folgende Zeitpunkte wurden gewählt: Beginn der Messung (hierbei wird die Isotime gleich 0 gesetzt) sowie 20%, 40%, 60%, 80% und 100% der Isotime und ein Postwert. Der Postwert wurde als Zeitpunkt bei Beendigung des Belastungstests definiert. Bei dem Gerät, mit dem am kürzesten gelaufen worden ist, entsprach der Postwert der Isotime.

Mit Hilfe der transkutanen kontinuierlichen Datenaufzeichnung des SDMS, bei den Start- und Endpunkten der jeweiligen Messung markiert wurden sowie der Zeitmessung mittels Stoppuhr, konnten die einzelnen Isozeiten berechnet werden. Die Auswertung des SDMS-Gerätes am PC erlaubte eine genaue Rückverfolgung der Messwerte zu den gewählten Zeitpunkten. Analog dazu wurde am PC die Atemfrequenz in der Minute um den jeweiligen Zeitpunkt (30 Sekunden vor und 30 Sekunden danach) berechnet und auch beim Spiropalmgerät wurde die zum einzelnen prozentualen Isotime-Zeitpunkt nächstgelegene abgelaufene Inhalationsmessung gewählt.

4.2.2 Primärer Endpunkt

- Gemessene Sauerstoffsättigung der beiden Sauerstoffsysteme (POC/LOD) während der ESWTs im Vergleich zu den gewählten Zeitpunkten der Isotime (siehe 4.3.1).

4.2.3 Sekundäre Endpunkte

Zu den gewählten Isotime-Zeitpunkten:

- Atemfrequenz
- Inspiratorische Vitalkapazität
- Herzfrequenz
- Kohlendioxid-Partialdruck

Sowie:

- Gehstrecke und -dauer während der ESWTs
- Subjektives Dyspnoe- und Belastungsempfinden vor und nach jeweiliger Intervention mittels BORG-Skala

4.2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und die Erstellung von Diagrammen erfolgte mittels SPSS® (V24.0). Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf $\alpha \leq 0.05$ gesetzt. Beschreibende Werte bezüglich der Patientencharakteristik wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Für die Differenzen der metrischen Outcome-Parameter wurde neben dem Mittelwert das 95% Konfidenzintervall (KI) beschrieben. Bei einer Stichprobenanzahl $n \geq 30$ kann bei der Testung von abhängigen Stichproben von einer Robustheit parametrischer Tests wie dem t-Test gegenüber einer Verletzung der Normalverteilung ausgegangen werden (Bortz & Doering, 2016). Es wurde jedoch die konservativere Variante gewählt und sowohl die gemessenen Daten der Intervention unter Belastung ($n=30$) als auch in Ruhe ($n=15$) mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Kann die H_0 -Hypothese des KS-Tests angenommen werden, so ist von einer Robustheit der zu überprüfenden Variablen gegenüber einer Verletzung der Normalverteilung auszugehen. Dies war Bedingung für die Durchführung eines parametrischen Tests. Konnte die H_0 -Hypothese des KS-Tests angenommen werden, so wurde der t-Test als parametrischer Test zur Überprüfung der Signifikanz der Mittelwertdifferenz durchgeführt. Musste die H_0 -Hypothese verworfen werden, so wurden Mittelwerte mittels des nichtparametrischen Wilcoxon (-Vorzeichen-Rang) -Tests hinsichtlich signifikanter Änderungen der abhängigen Variablen verglichen. Ordinale Daten wie die Ergebnisse der Borg-Skala wurden ausschließlich mittels des nichtparametrischen Wilcoxon-Tests untersucht. Des Weiteren erfolgte eine Berechnung der Effektstärken für relevante Mittelwertdifferenzen, um eine Einschätzung unabhängig der Stichprobengröße zu ermöglichen. Dabei wurde für normalverteilte Daten Cohen's d_z , und für nicht-normalverteilte Daten der Korrelationskoeffizient r von Pearson berechnet, welcher als Effektstärke für nicht-parametrische Tests gewertet werden kann. Die Interpretation erfolgte nach Cohen (Tabelle in Anhang) (Cohen, 1988).

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Tabelle 7: Übersicht der deskriptiven Basisdaten und -messungen des Patientenkollektivs zur Messung der Effekte der beiden Sauerstoffsysteme unter Belastung

	Mean±SD
<i>Männer/Frauen, n</i>	21/9
<i>Alter</i>	65,6±8,2
<i>Gewicht [kg]</i>	73,4±19,3
<i>Größe [m]</i>	1,76±0,09
<i>RV [Liter]</i>	6,52±1,17
<i>RV [%]</i>	273,2±52,1
<i>IVC [Liter]</i>	2,56±0,97
<i>IVC [%]</i>	63,1±16,5
<i>TLC [Liter]</i>	9,27±1,43
<i>TLC [%]</i>	140,2±18,0
<i>RV/TLC [%]</i>	71,2±8,7
<i>Tiffeneau [%]</i>	45,8±6,5
<i>Resistance [kPa//s]</i>	0,66±0,33
<i>Resistance [%]</i>	220,4±108,8
<i>FEV₁ [l/s]</i>	1,07±0,42
<i>FEV₁ [%]</i>	35,3±10,4
<i>pCO₂ [mmHg]</i>	38,3±4,9
<i>pO₂ [mmHg]</i>	56,8±6,1
<i>LTOT-seit [Monate]</i>	34,6±39,5
<i>n mit Gehhilfe</i>	9 (30%)
<i>n mit Vorerfahrung eines DODS</i>	20 (67%)

Von den gemessenen 30 Probanden waren 21 Männer und 9 Frauen. Hinsichtlich des Alters ergab sich ein Mittelwert mit Standardabweichung von 65,6±8,2 Jahren, der jüngste Patient war 49, der älteste 78 Jahre. Die Patienten waren durchschnittlich 1,76 m groß und 73,4 kg schwer, wodurch sich ein durchschnittlicher BMI von ungefähr 24 ergab. Die Mehrheit der Probanden war somit normalgewichtig. Hinsichtlich ihrer Lungenfunktion ergab sich ein durchschnittlicher FEV₁-Wert von 1,07±0,42l/s, prozentual vom Sollwert gesehen 35,2±10,4%, und ein durchschnittlicher Tiffeneau-Index von 45,8±6,5%. Bei 21 der Patienten lag in Ruhe eine Hypoxämie vor. Bei den restlichen 9 Patienten trat

eine Hypoxämie unter Belastung auf. Der durchschnittliche pO₂-Wert lag bei Betrachtung aller 30 Probanden bei 56,8±6,1mmHg. Der durchschnittliche pCO₂-Wert lag bei 38,3±4,9mmHg. Auf die Frage, seit wann die Langzeitsauerstofftherapie des Patienten verordnet und angewandt wurde, ergab sich bei den Probanden im Durchschnitt ein Zeitraum von ca. 35 Monaten, wobei sich der kürzeste Zeitraum auf einen Monat und der maximale auf 144 Monaten belief.

4.3.2 Ergebnisse ISWT

Tabelle 8: Übersicht der ISWT-Ergebnisse, Mittelwerte mit Standardabweichung

ISWT	
<i>Gehstrecke [m]</i>	203,7±82,2
<i>Max. Geschw.[km/h]</i>	3,74±0,96
<i>85% d.max.Geschw [km/h]</i>	3,20±0,83

Beim Einstufungstest, dem ISWT, ergab sich eine durchschnittliche Gehstrecke ± SD von 203,7±82,2 Metern. Die kürzeste Gehstrecke erbrachte ein Patient mit seiner persönlichen maximalen Gehstrecke von 60 Metern, am weitesten lief ein Patient mit 350 Metern Gehstrecke.

In Zusammenschau aller 30 Studienpatienten bildeten 5 Probanden mit ihrer persönlichen Maximalgeschwindigkeit von 2,40km/h das Minimum aller erreichten Geschwindigkeiten der durchgeführten ISWTs. Das Maximum dagegen wurde von zwei Studienpatienten mit 5,50km/h gebildet. Die durchschnittliche Geschwindigkeit, bei der letztendlich die beiden ESWTs durchgeführt wurden (85% der maximal-erreichten Geschwindigkeit), belief sich auf 3,20±0,83km/h.

4.3.3 ESWT - Abbruchgründe

- Abbruchgründe bei ESWT mit Konzentrator ACT:

27 der Patienten brachen den ESWT aufgrund von Dyspnoe ab. Bei zwei der restlichen Patienten wurde als Abbruchgrund Rückenschmerzen angegeben. Ein Patient erreichte die maximale Gehdauer von 20 Minuten und musste deshalb den Gehstest abbrechen.

- Abbruchgründe bei ESWT mit Flüssigsauerstoffgerät CF:

Nach Beendigung des ESWTs mit dem Flüssigsauerstoffgerät CF wurde von 25 Patienten als Abbruchgrund Dyspnoe angegeben. Zwei Patienten brachen den ESWT aufgrund von Rückenschmerzen ab. Diese beiden Patienten hatten mit Angabe selbigen Grundes ebenfalls den ESWT mit dem POC ACT abgebrochen. Zwei Patienten erreichten die maximale Gehdauer von 20 Minuten. Ein Patient brach den Gehstest aufgrund von körperlicher Erschöpfung ab.

Tabelle 9: Tabellarische Auflistung der aufgetretenen ESWT-Abbruchgründe

Abbruchgrund:	Dyspnoe	Erschöpfung	Rückenschmerzen	max. Gehzeit
ESWT CF (n=)	25	1	2	2
ESWT ACT(n=)	27	/	2	1

In 24 Fällen brachen die Patienten den ESWT mit dem POC ACT früher ab als mit dem LOD CF. Vier Patienten liefen während des ESWTs mit dem POC ACT länger und brachen den mit dem LOD CF früher ab. In zwei Fällen wurde mit beiden Geräten zum selbigen Zeitpunkt der ESWT beendet.

4.3.4 Primärer Endpunkt

❖ **SpO₂**

Tabelle 10: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der SpO₂-Ergebnisse

	LOD CF (mean±SD)	POC ACT (mean±SD)	Differenz [KI] (mean±SD)
<i>SpO₂ [%]</i>			
Baseline	95,3±2,4	93,6±2,9	-1,7±2,1** [-2,5; -0,9]
20% Isotime	94,0±2,8	91,1±3,2	-2,8±2,0** [-2,0; -3,6]
40% Isotime	92,6±3,7	88,9±4,5	-3,7±2,6** [-4,7; -2,8]
60% Isotime	91,6±4,2	87,3±5,6	-4,2±3,1** [-5,4; -3,0]
80% Isotime	90,3±4,8	85,8±6,7	-4,5±3,5** [-5,9; -3,2]
Isotime	89,8±5,2	84,8±7,0	-5,0±3,9** [-6,5; -3,5]
Post	88,9±6,3	84,8±7,0	-4,0±3,5** [-5,4; -2,7]

* p<.05

**p<.001

Es zeigte sich nach Durchführung der unter 4.2.4 beschriebenen Tests, dass zu allen Zeitpunkten mit einem p-Wert von p<.001 signifikante Mittelwertdifferenzen vorlagen. Die H₀-Hypothese, dass kein Unterschied hinsichtlich der Effekte auf die Sauerstoffsättigung zwischen den Geräten vorliegt, konnte verworfen werden.

Bereits vor Beginn der ESWTs in Ruhe (LOD CF 95,3±2,4% vs. POC ACT 93,6±2,9% SpO₂) konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Oxygenierung zwischen den beiden Geräten festgestellt werden. Es berechnete sich hierbei eine signifikant gewordene SpO₂-Mittelwertdifferenz von 1,7±2,1% (95% KI 0,9 bis 2,5%, p<.001, r=.65). Nach Cohen war bereits hier mit r=.65 ein statistisch starker Effekt aufgetreten. Mit Beginn des ESWT und folgenden Messzeitpunkten wurde die Differenz der Mittelwerte zunehmend größer. Sie erreichte ihr Maximum zum Zeitpunkt der Isotime, welche in 24 Fällen der Zeitpunkt des Abbruchs des ESWT mit dem Konzentrator ACT entsprach (SpO₂-Wert/Isotime: LOD CF 89,8±5,2% vs. POC ACT 84,8±7,0%). Es lag dabei eine durchschnittlich um 5,0±3,9% niedrigere Sauerstoffsättigung mit dem POC ACT

vor (95% KI 3,5 bis 6,5%, $p < .001$, $d_z = 1,28$). Mit d_z von 1,28 war nach Cohen von einer starken Bedeutsamkeit des Untersuchungsergebnisses auszugehen.

Der im Vergleich zum LOD CF steilere Abfall der Sauerstoffsättigung während des ESWTs mit dem POC ACT führte zu ansteigenden Mittelwertdifferenzen. Im Vergleich zur Baseline-Messung war bis zum Erreichen der Isotime der mittlere SpO₂-Wert mit dem POC ACT um durchschnittliche $8,8 \pm 5,9\%$ gesunken (95% KI -11,0 bis -6,6, $p < .001$, $r = .87$). Im Vergleich hierzu sank der durchschnittliche SpO₂ mit dem LOD CF um $5,5 \pm 4,0\%$ (95% KI -7,0 bis 4,0, $p < .001$, $r = .83$). Bei 40% der Isotime während des ESWTs mit dem Konzentrator ACT war im Durchschnitt die Sättigung unter 90% gefallen, im Vergleich hierzu konnte mit dem Flüssigsauerstoffgerät CF durchschnittlich eine Sättigung von 90% bis zum Erreichen der Isotime aufrechterhalten werden.

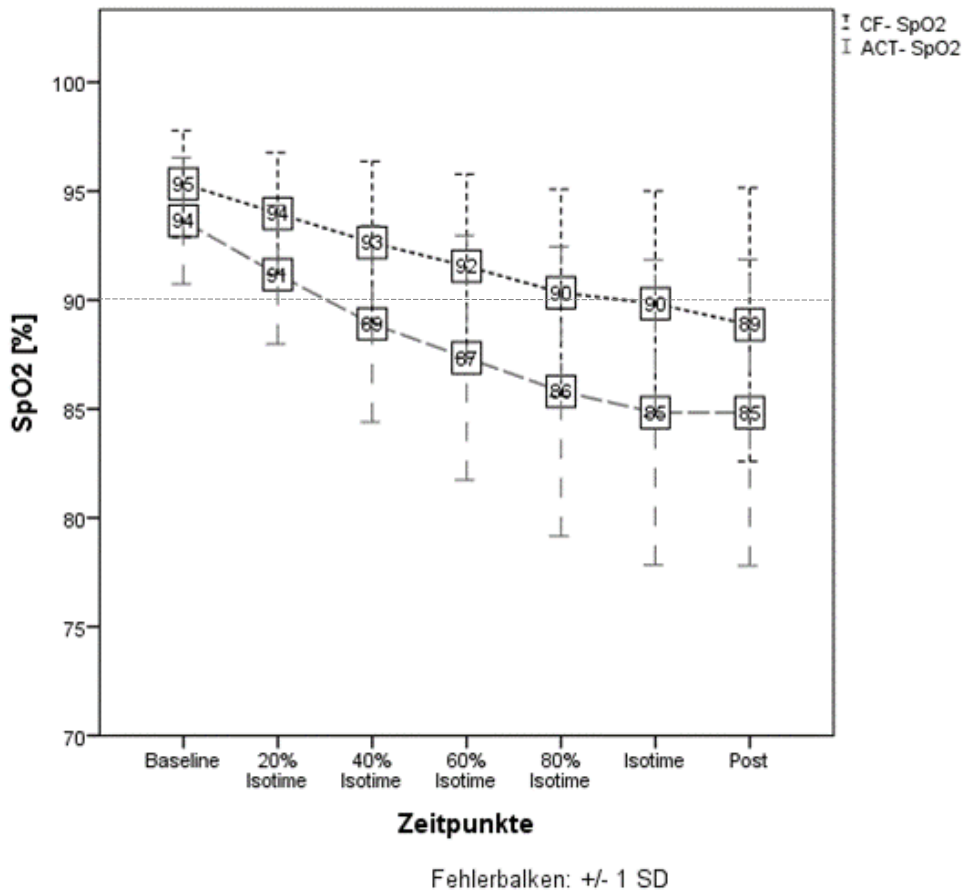


Abbildung 17: Verlauf SpO₂-Mittelwerte mit Standardabweichung während der ESWTs mit Konzentrator ACT und Flüssigsauerstoffgerät CF; alle Mittelwertdifferenzen mit $p < .001$ sind signifikant geworden

4.3.5 Sekundäre Endpunkte

❖ Gehstrecke und -dauer ESWT:

Table 11: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der ESWT-Gehstrecke und -Dauer

ESWT	LOD CF (mean±SD)	POC ACT (mean±SD)	Differenz [KI] (mean±SD)
<i>Gehstrecke [m]</i>			
	344,0 ± 294,0	235,7 ± 249,8	-108,3±138,0** [-183,0; -63,4]
<i>Dauer [s]</i>			
	384 ± 277	261 ± 219	-123±160** [-159,9; -56,8]

* p<.05
**p<.001

Es ergab sich mit dem LOD CF eine durchschnittliche ESWT-Gehstrecke von 344,0±294,0 Metern bei 384±277 Sekunden. Zwei Patienten erreichten die maximale ESWT-Dauer von 20 Minuten. Mit dem POC ACT wurde bei einer Gehzeit von 261±219 Sekunden eine durchschnittliche Gehstrecke von 235,7±249,8 Metern erreicht. Hier erreichte ein Patient die maximale ESWT-Gehzeit.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mittelwertdifferenzen von Gehdauer und Gehstrecke (p<.001). Im Durchschnitt liefen Patienten mit dem LOD CF unter Dauerfluss im Durchschnitt 123,2±160,2 Sekunden länger als mit dem POC ACT (95% KI 63,4 bis 183,0, p<.001, r=.73). Einhergehend mit einer längeren Gehdauer ergab sich eine um durchschnittlich 108,3±138,0 Meter längere Gehstrecke mit dem Flüssigsauerstoffgerät (95% KI 56,8 bis 159,8, p<.001, r=.70). Prozentual gesehen wurde mit dem POC ACT somit im Durchschnitt eine um 31,5% geringere Strecke während des Gehtests zurückgelegt als dies mit dem LOD CF der Fall war. Die ESWT-Gehzeit war dabei analog um 32% kürzer. Die H₀-Hypothese konnte somit abgelehnt werden.

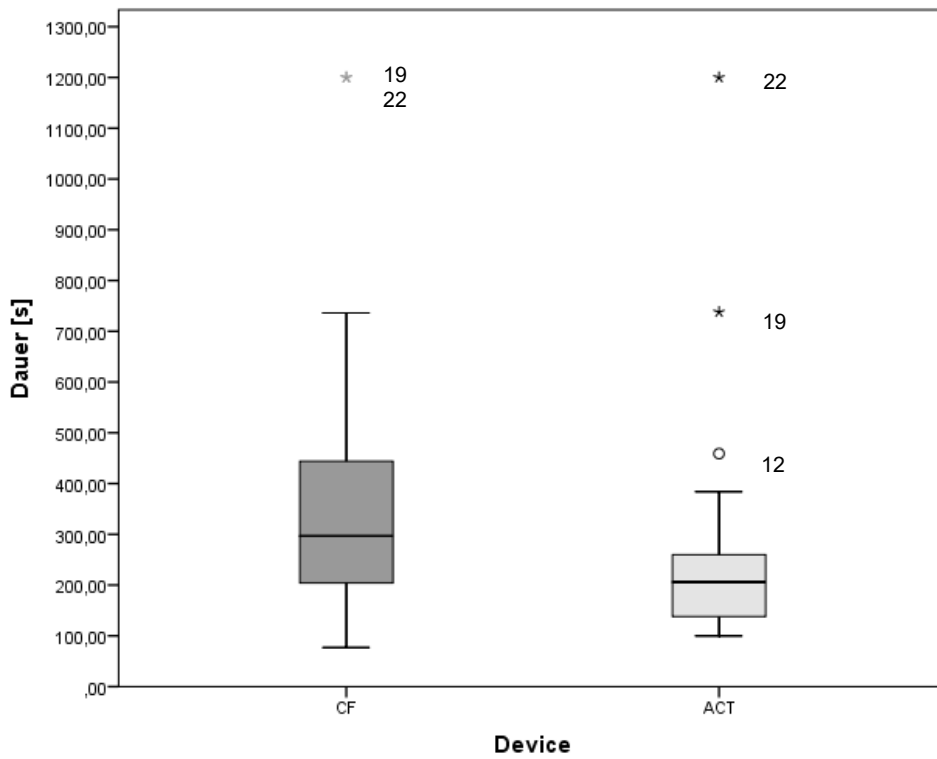
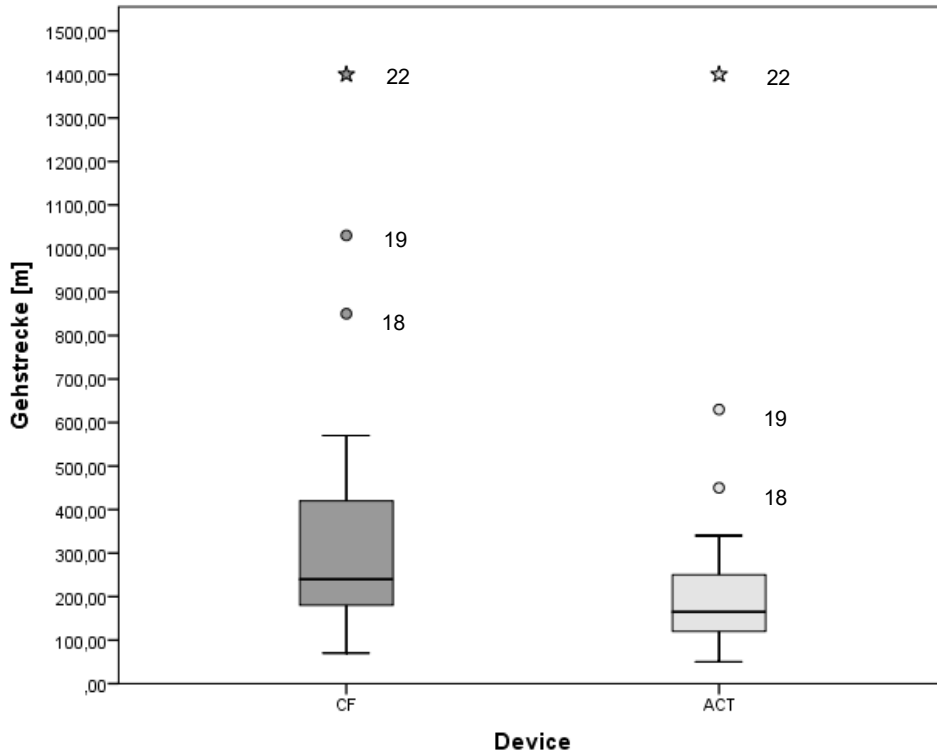


Abbildung 18 & 19: Darstellung der zurückgelegten Entfernung (oben) und Dauer (unten) der ESWTs beider Geräte im Boxplot; Ausreißer mit Fallnummer markiert

❖ **pCO₂ (transkutan):**

Tabelle 12: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der transkutanen pCO₂-Ergebnisse

	LOD CF (mean±SD)	POC ACT (mean±SD)	Differenz [KI] (mean±SD)	p-Wert
<i>pCO₂ [mmHg]</i>				
Baseline	40,1±7,9	40,3±5,6	0,2±7,8 [-2,7; 3,1]	.876
20% Isotime	40,7±4,7	40,0±5,7	-0,7±3,9 [-2,3; 0,8]	.321
40% Isotime	41,0±4,7	40,2±5,9	-0,8±4,0 [-2,3; 0,9]	.346
60% Isotime	41,1±4,9	40,4±5,9	-0,7±4,2 [-2,4; 0,9]	.349
80% Isotime	41,4±4,8	40,8±6,1	-0,6±4,4 [-2,3; 1,0]	.441
Isotime	42,3±6,2	41,2±6,3	-1,1±5,2 [-3,1; 0,8]	.241
Post	42,8±6,5	41,2±6,3	-1,6±5,1 [-3,5; 0,3]	.091

* p<.05
**p<.001

Nach Durchführung des t-Test zeigte sich, dass die errechneten Mittelwertdifferenzen zwischen den Geräten mit einem p-Wert >.05 zu keinem Zeitpunkt signifikant wurden.

Im Verlauf des ESWTs wurden mit beiden Geräten steigende transkutane pCO₂-Werte gemessen. Diese lagen vor Beginn beider Interventionen bei ähnlichen Werten (LOD CF 40,1±7,9mmHg vs. POC ACT 40,3±5,6mmHg, Mittelwertdifferenz 0,2±7,8mmHg (95%KI -2,7 bis 3,1, p=.867, d_z=0,03)). Mit dem Erreichen der Isotime war der transkutan gemessene pCO₂ auf durchschnittlich 41,2±6,3mmHg (POC ACT) und 42,3±6,2mmHg (LOD CF) gestiegen, die Mittelwertdifferenz von 1,1±5,2mmHg pCO₂ wurde nicht statistisch signifikant (95%KI -0,8 bis 3,1, p=.241, d_z=0,22)). 24 der Probanden liefen mit dem Flüssigsauerstoffgerät nach Erreichen der Isotime weiter. Zum Zeitpunkt der Beendigung des ESWTs mit dem LOD CF wurde mit 42,8±6,5mmHg das Maximum der transkutan gemessenen pCO₂-Werte erreicht (Mittelwertdifferenz zu Post-Wert POC ACT: 1,6±5,1mmHg pCO₂ (95%KI -3,5 bis 0,3, p=.091, d_z=0,32)). Von Beginn bis zum Erreichen der Isotime war der transkutane pCO₂

während des ESWTs mit dem LOD CF um durchschnittliche $2,3 \pm 6,0$ mmHg gestiegen (95% KI -0,01 bis 2,0, $p=0,051$, $d_z=0,37$). Etwas geringer fiel im Vergleich hierzu mit $0,9 \pm 3,0$ mmHg pCO_2 der Anstieg der transkutan gemessenen pCO_2 -Werte während des ESWTs mit dem POC ACT aus (95% KI -0,2 bis 2,0, $p=0,110$, $d_z=0,30$). Der im Vergleich zum ESWT mit dem POC ACT geringfügig steilere Anstieg der transkutanen pCO_2 -Werte mit dem LOD CF verursachten die im Verlauf ansteigenden, jedoch nicht signifikant gewordenen Mittelwertdifferenzen. Es konnten folglich keine Unterschiede zwischen den Geräten hinsichtlich ihrer Effekte auf den transkutanen pCO_2 festgestellt werden und die H_0 -Hypothese wurde angenommen.

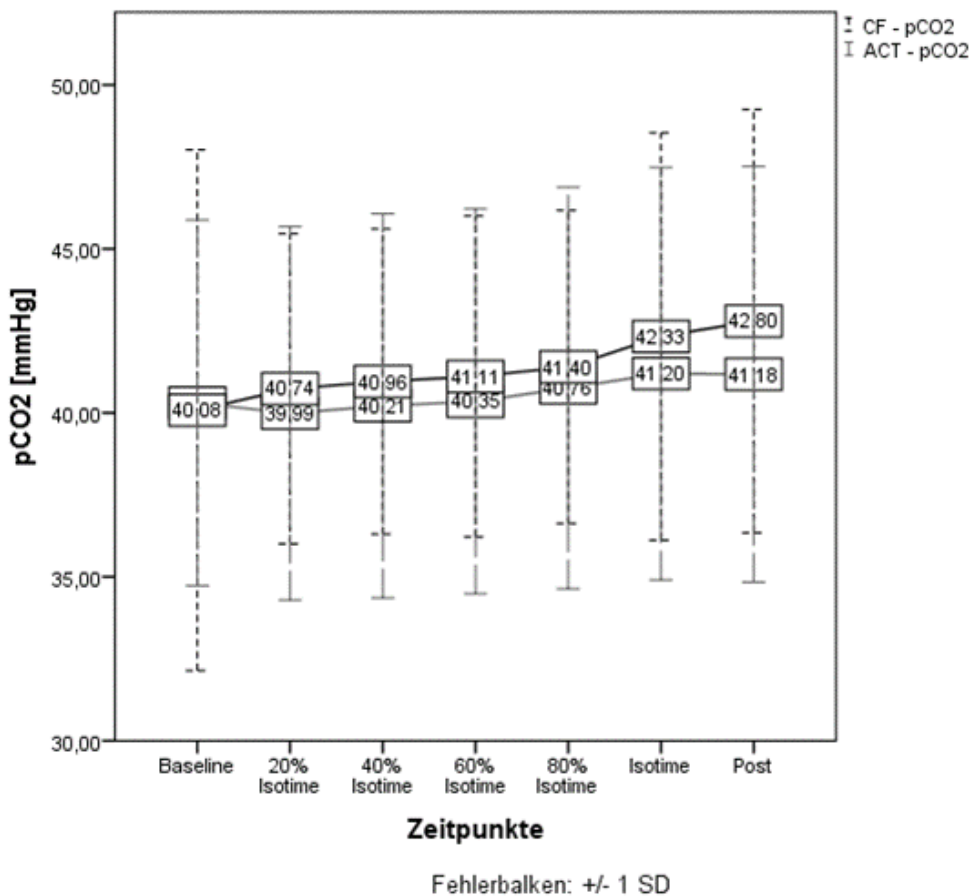


Abbildung 20: Verlauf der transkutanen pCO_2 -Mittelwerte mit SD beider ESWTs

❖ Herzfrequenz

Tabelle 13: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der Herzfrequenz

	LOD CF (mean±SD)	POC ACT (mean±SD)	Differenz [KI] (mean±SD)	p-Wert
<i>HF, [/min]</i>				
Baseline	90,0±13,9	90,1±14,3	0,1±8,2 [-3,0; 3,2]	.952
20% Isotime	92,3±10,6	93,2±11,4	0,9±5,7 [-1,3; 3,1]	.500
40% Isotime	97,8±12,9	100,4±18,1	2,6±10,9 [-1,5; 6,7]	.299
60% Isotime	97,8±12,1	100,3±12,5	2,5±5,6* [0,3; 4,6]	.032
80% Isotime	97,3±21,7	102,6±13,5	5,4±18,0* [-1,6; 12,4]	.047
Isotime	102,1±14,2	105,2±14,2	3,1±11,2 [-1,1; 7,3]	.121
Post	104,2±13,6	106,7±15,6	2,5±12,8 [-2,3; 7,3]	.577

* p<.05
**p<.001

Nach Durchführung des Wilcoxon-Tests bei nichtgegebener Normalverteilung konnte nur für die Mittelwertdifferenzen zu den Zeitpunkten 60% und 80% der Isotime eine statistische Signifikanz mit $p<.05$ nachgewiesen werden.

Bei beiden Geräten lag zum Zeitpunkt der Baseline-Messung eine ähnliche Herzfrequenz vor (Mittelwertdifferenz: $0,1\pm 8,2$ Schläge/min (95%KI -3,0 bis 3,2, $p=.952$, $r=.01$)). Mit Beginn und Fortschreiten des Gehtests nahm die Herzfrequenz während beider ESWTs kontinuierlich zu. Bis zum Erreichen der Isotime war die durchschnittliche Herzfrequenz während des ESWTs mit dem ACT POC um $15,4\pm 12,2$ Schläge pro Minute gestiegen (95%KI 10,8 bis 20,1, $p<.001$, $r=.84$). Geringfügig niedriger stieg im Vergleich die durchschnittliche Herzfrequenz mit $11,7\pm 11,0$ Schlägen pro Minute mit dem Flüssigsauerstoffgerät CF an (95%KI 7,6 bis 15,8, $p<.001$, $r=.78$).

Die Mittelwertdifferenzen zwischen den Geräten wurden nur zu den Zeitpunkten 60% und 80% der Isotime statistisch signifikant.

Bei 60% der Isotime lag die durchschnittliche Herzfrequenz der Patienten während des ESWTs mit dem POC ACT um $2,5 \pm 5,6$ Schlägen pro Minute niedriger als mit dem LOD CF (95%KI -4,6 bis -0,3, $p=.032$, $r=.39$). Beim Erreichen von 80% der Isotime konnte die maximale Mittelwertdifferenz von $5,4 \pm 18,0$ Schlägen pro Minute zwischen den beiden Geräten verzeichnet werden (95%KI -12,4 bis 1,6, $p=.047$, $r=.36$). Der Unterschied der signifikant gewordenen Mittelwertdifferenzen zu diesen Zeitpunkten ist zurückzuführen auf einen im Durchschnitt ausgebliebenen Anstieg der Herzfrequenz zu diesen Messpunkten mit dem LOD CF. Bei 80% der Isotime des ESWTs mit dem LOD CF trat mit $97,3 \pm 21,7$ Schlägen pro Minute durchschnittlich keine wesentliche Steigerung der Herzfrequenz im Vergleich zur vorherigen Messung bei 60% der Isotime auf. Dagegen war während des ESWTs mit dem POC ACT die Herzfrequenz bei 80% der Isotime im Vergleich zum vorherigen Messzeitpunkt um $1,7 \pm 4,1$ Schläge pro Minute auf insgesamt durchschnittlich $102,6 \pm 13,5$ Schläge pro Minute gestiegen (95%KI 0,1 bis 3,3, $p=.006$, $r=.51$). In den nachfolgenden Messzeitpunkten glich sich dieser knapp signifikante Unterschied wieder an. Zum Zeitpunkt des Abbruchs des ESWTs wurden in beiden Fällen die insgesamt höchsten Pulsraten gemessen. Hierbei lag die Herzfrequenz unter Flüssigsauerstoffgabe bei $104,2 \pm 13,6$ und die unter der Sauerstoffzufuhr aus dem Konzentrator bei $106,7 \pm 15,6$ Schlägen pro Minute. Die errechnete Differenz dieser Postmittelwerte von $2,5 \pm 12,8$ Schlägen pro Minute war dabei nicht signifikant (95%KI 2,3 bis -7,3, $p=.577$, $r=.10$). Da zu den meisten Messzeitpunkten sowie zu Beginn und Abbruch der ESWTs die Mittelwertdifferenzen nicht signifikant wurden, konnte die H_0 -Hypothese, dass kein Unterschied zwischen den Geräten hinsichtlich ihres Einflusses auf die Herzfrequenz bestand, angenommen werden.

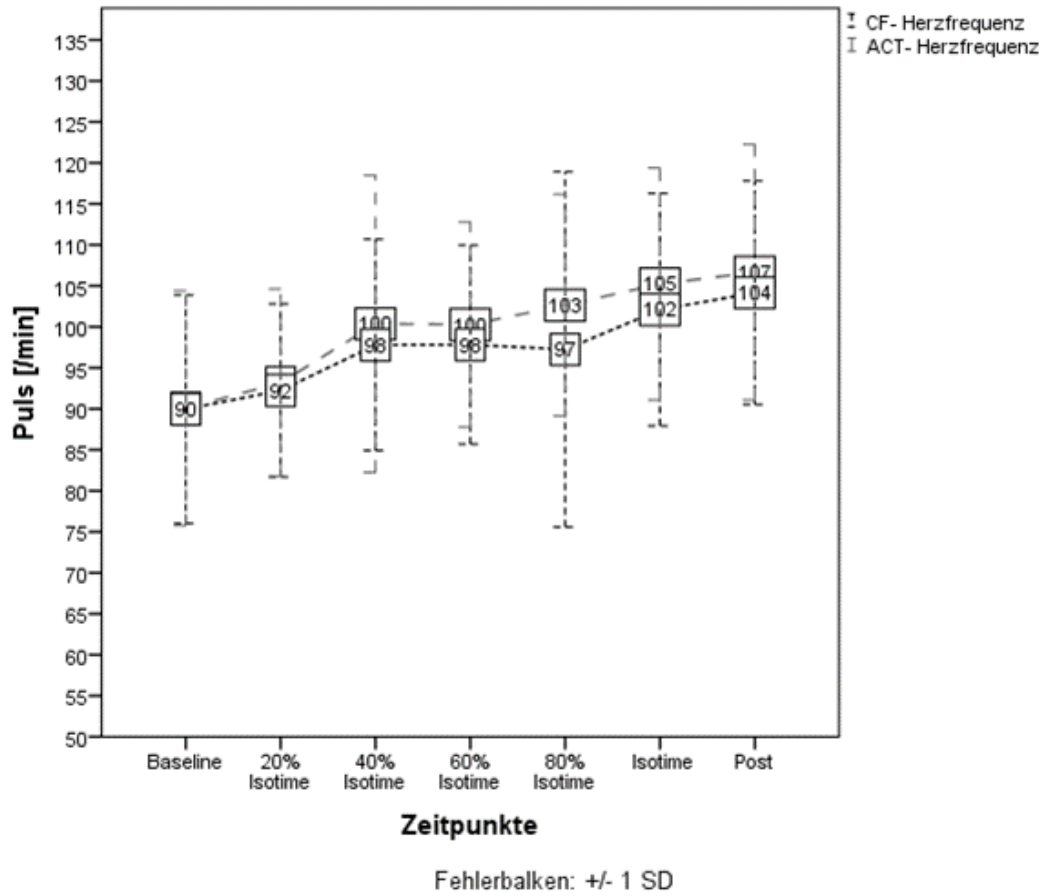


Abbildung 21: Anstieg der Herzfrequenz mit Mittelwerten und Standardabweichung im Verlauf der beiden ESWTs.

❖ Atemfrequenz

Tabelle 14: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der Atemfrequenz

	LOD CF (mean±SD)	POC ACT (mean±SD)	Differenz [KI] (mean±SD)	p-Wert
<i>Atemfreq.</i>				
<i>[/min]</i>				
Baseline	18,0±3,9	19,0±3,7	1,0±3,9 [-0,5; 2,5]	.197
20% Isotime	20,9±4,9	20,9±3,6	-0,03±4,4 [-1,7; 1,6]	.966
40% Isotime	21,8±4,8	21,9±3,1	0,1±4,2 [-1,5; 1,7]	.896
60% Isotime	22,2±4,9	21,9±3,6	-0,3±4,3 [-1,9; 1,3]	.707
80% Isotime	22,9±5,1	22,2±3,2	-0,7±4,6 [-2,4; 1,1]	.446
Isotime	23,8±5,4	22,5±3,5	-1,2±4,8 [-3,1; 0,6]	.173
Post	23,7±5,0	22,6±3,4	-1,1±4,2 [-2,7; 0,5]	.153

* p<.05

**p<.001

Es wurde nach Anwendung des jeweiligen Tests zur Berechnung des Signifikanzniveaus keine der berechneten Mittelwertdifferenzen der Atemfrequenz statistisch signifikant.

Die Ausgangsmittelwerte der Atemfrequenzen mit dem POC ACT zeigten mit einer durchschnittlichen Atemfrequenz von 19,0±3,7 Atemzügen pro Minute eine um 1±3,9 Atemzüge pro Minute schnellere Atemfrequenz als bei den Probanden unter Sauerstoffzufuhr aus dem LOD CF (95%KI -2,5 bis 0,5, p=.197 $d_z=0,25$). Mit Beginn der Belastungstests war ein stetiger Anstieg der Atemfrequenzen zu verzeichnen. Die Patienten erreichten mit dem POC beim Erreichen der Isotime ihre maximale Atemfrequenz. Die durchschnittliche Atemfrequenz stieg von Beginn der ESWTs mit dem LOD CF bis zum Erreichen der Isotime um 5,5±5,2 Atemzüge pro Minute an (95%KI 3,4 bis 7,6, p<.001, $d_z=1,05$.), die während des ESWTs mit dem POC ACT um 3,4±3,5 Atemzüge pro Minute (95%KI 2,0 bis 4,7, p<.001, $r=.71$).

Beim Erreichen der Isotime wurde beim ESWT mit dem LOD CF mit einer durchschnittlichen Atemfrequenz von $23,8 \pm 5,4$ Atemzügen pro Minute gemessen. Damit war die Atemfrequenz um $1,2 \pm 4,8$ Atemzüge schneller, als sie zu diesem Zeitpunkt mit dem POC ACT gemessen wurde (95%KI -0,6 bis 3,1, $p=.173$, $r=.25$). Die H_0 -Hypothese wurde angenommen, dass kein Unterschied zwischen den beiden Geräten und ihren Effekten auf die Atemfrequenz bestand.

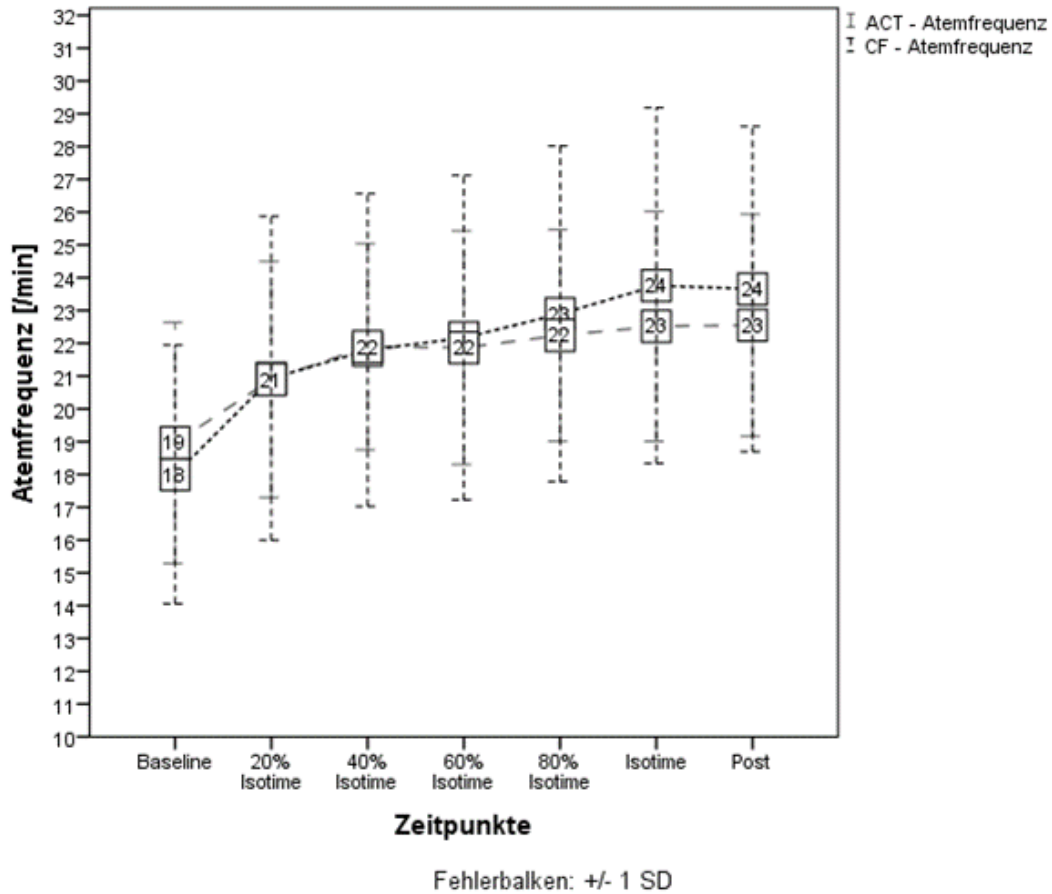


Abbildung 22: Anstieg der Atemfrequenz/min während der ESWTs.

❖ **Inspiratorische Kapazität:**

Tabelle 15: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der Inspiratorischen Kapazität

	LOD CF (mean±SD)	POC ACT (mean±SD)	Differenz [KI] (mean±SD)	p- Wert
<i>IC [ml]</i>				
Baseline	1959,6±816,7	1937,5±666,9	-22,1±446,2 [-210,5; 166,3]	.805
20% Isotime	1546,8±498,6	1641,6±621,4	94,8±493,7 [-143,1; 332,8]	.991
40% Isotime	1458,4±507,0	1527,2±524,9	68,7±487,3 [-166,1; 303,6]	.855
60% Isotime	1447,1±556,5	1510,1±593,6	63,0±558,8 [-184,8; 310,8]	.949
80% Isotime	1497,45±545,5	1530,1±549,2	32,6±457,8 [-170,3; 235,6]	.874
Isotime	1387,6±546,5	1494,1±476,5	106,4±355,9 [-55,6; 268,4]	.513
Post	1370,5±503,1	1478,1±507,9	107,6±388,8 [-64,8; 280,0]	.699

* p<.05
**p<.001

Nach Durchführung des t-Tests der normalverteilten Werte wurde keine der berechneten Mittelwertdifferenzen statistisch signifikant.

Die Baseline-Messungen der Probanden ergaben mit beiden Geräten eine ähnliche durchschnittliche inspiratorische Kapazität (LOD CF: 1959,6±816,7ml, POC ACT: 1937,5±666,9ml) mit einer minimalen, nicht signifikanten Mittelwertdifferenz von 22,1±446,2ml zwischen den beiden Geräten (95%KI - 210,5 bis 166,3, p=.805, $d_z=0,05$). Mit Fortschreiten der Gehtests wurde mit beiden Geräten kontinuierlich niedrigere Werte gemessen. Bis zum Erreichen der Isotime hatte die inspiratorische Kapazität während des ESWTs mit dem POC

ACT um durchschnittliche $493,0 \pm 475,0$ ml abgenommen (95%KI -689,1 bis -297,0, $p < .001$, $d_z = 1,04$). Geringfügig stärker war sie mit $552,3 \pm 572,7$ ml während des ESWTs mit dem LOD CF abgesunken (95%KI -806,2 bis -298,4, $p < .001$, $d_z = 0,96$). Zum Zeitpunkt der Isotime errechnete sich somit während des ESWTs mit dem POC ACT eine im Durchschnitt um $106,4 \pm 355,9$ ml höhere inspiratorische Kapazität als sie mit dem LOD CF gemessen wurde (95%KI -55,6 bis 268,4, $p = .513$, $d_z = 0,30$). Das Minimum der gemessenen Mittelwerte der inspiratorischen Kapazität wurde zum Zeitpunkt des Abbruchs des jeweiligen ESWTs gemessen. Hierbei belief sich die durchschnittliche inspiratorische Kapazität mit dem LOD CF auf $1370,5 \pm 503,1$ ml, mit dem POC ACT auf $1478,1 \pm 507,9$ ml. Die Differenz von $107,6 \pm 388,8$ ml (95%KI -64,8 bis 280,0, $d_z = 0,28$) wurde mit einem $p > .05$ ebenfalls nicht signifikant. Die H_0 -Hypothese, dass keinerlei Unterschiede hinsichtlich ihrer Effekte auf die inspiratorische Kapazität vorliegen, wurde angenommen.

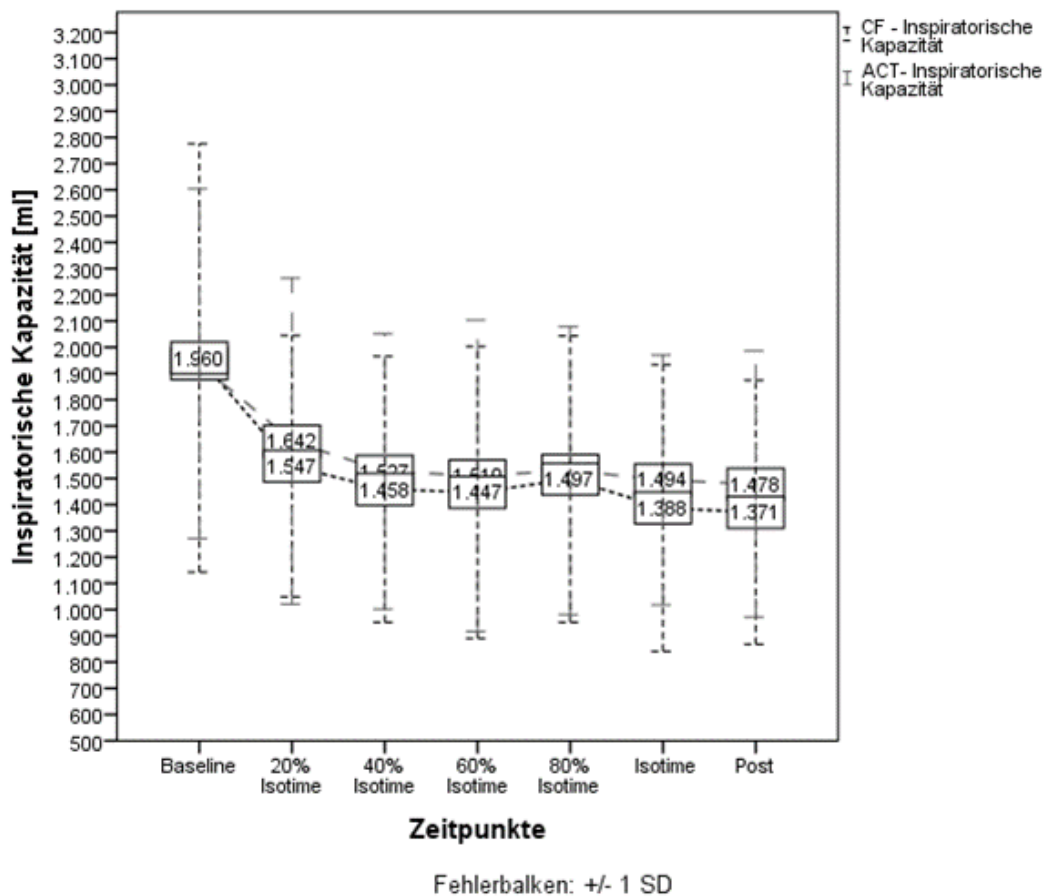


Abbildung 23: Verlauf der Inspiratorischen Kapazität während der ESWTs

❖ **Angaben der Borg-Skala:**

Tabelle 16: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der BORG-Skala-Angaben

	LOD CF (mean±SD)	POC ACT (mean±SD)	Differenz (mean±SD)	p-Wert
<i>BORG-Skala</i>				
Dyspnoe				
pre	2,1±1,8	2,2±1,4	0,03±1,0	.772
post	6,4±2,0	6,7±2,0	0,33±1,2	.873
Leg fatigue				
pre	1,7±1,9	1,8±1,5	0,07±1,4	.740
post	3,7±1,9	3,6±1,9	-0,03±1,2	.166

* p<.05
**p<.001

Für die ordinalen Daten der BORG-Skala kam als nicht-parametrischer Test der Wilcoxon-Test zur Anwendung.

Mit dem LOD CF bezifferten die Patienten vor Durchführung des ESWTs durchschnittlich ihre Atemnot auf der BORG-Skala mit 2,1±1,8 Punkten (auf der BORG-Skala). Ähnliche Angaben wurden vor der Durchführung mit dem POC ACT gemacht. Hierbei wurde vor dem ESWT die Atemnot mit einer durchschnittlichen Intensität von 2,2±1,4 beschrieben und unterschied sich somit um 0,03±1,0 (p=.772, r=.06) Punkte von den Angaben vor Durchführung des ESWTs mit dem LOD CF. Nach Beendigung des Gehtests mit dem LOD CF wurde im Durchschnitt die Atemnot mit 6,4±2,0 Punkten auf der BORG-Skala bewertet. Somit unterschied sich auch der Post-Wert nur geringfügig um 0,33±1,2 (p=.873, r=.25) Punkten von den Angaben, welche nach dem ESWT mit dem ACT CF gemacht wurden (6,7±2,0). Die berechneten Mittelwertdifferenzen waren bei einem Signifikanzniveau von p>.05 nicht signifikant.

Beiner Müdigung wurde vor dem ESWT mit dem Flüssigsauerstoffgerätes auf der BORG-Skala durchschnittlich mit 1,7±1,9, nach Beendigung dann mit 3,7±1,9

angegeben. Mit dem Konzentrator wurde die Erschöpfung mit ähnlichen Zahlen wie bei der Durchführung des ESWT mit dem Flüssigsauerstoffgerätes angegeben. Hierbei lag die Beinermüdung vor dem ESWT bei $1,8 \pm 1,5$ und nach dem ESWT bei $3,6 \pm 1,9$. Auch hier waren die Mittelwertdifferenzen (vor ESWT: $0,07 \pm 1,4$, $p = .740$, $r = .05$ und nach ESWT: $0,03 \pm 1,2$, $p = .166$, $r = .03$) zwischen den Angaben, welche Patienten vor und nach der Durchführung der ESWTs mit den beiden Geräten auf der BORG-Skala gemacht hatten, sehr gering und mit einem $p > .05$ nicht signifikant.

In beiden Fällen verursachte die Durchführung eines ESWTs eine Steigerung des Dyspnoe-Empfindens und der Beinermüdung (Vergleich der BORG-Skala Angaben vor ESWT mit Angaben nach ESWT). Das Dyspnoe-Empfinden nahm durch die Intervention mit dem Flüssigsauerstoffgerät um $4,2 \pm 2,1$ Punkte auf der BORG-Skala zu ($p < .001$, $r = .88$). Ein ähnlicher Effekt war bei der Intervention mit dem Konzentrator zu verzeichnen. Hier stieg durch die Durchführung des ESWTs das Dyspnoe- Empfinden um $4,5 \pm 2,1$ Punkte auf der BORG-Skala ($p < .001$, $r = .88$). Die Beinermüdung nahm beim ESWT mit dem LOD CF um $1,9 \pm 1,8$ Punkte zu ($p < .001$, $r = .77$). Beim ESWT mit dem POC ACT um $1,8 \pm 1,8$ ($p < .001$, $r = .76$).

5 Untersuchung der Effekte der Sauerstoffsysteme in Ruhe

5.1 Methodik, Messparameter und Studienablauf

Auch für diesen Teil der durchgeführten Studie wurde ein randomisiertes, kontrolliertes Cross-over-Design gewählt.

Als Basisuntersuchungen wurden Bodyplethysmographie und Blutgasanalyse (ohne Sauerstoff) durchgeführt.

An insgesamt zwei Studientagen sollten die Auswirkung verschiedener Flussraten der beiden Sauerstoffsysteme, POC Activox™ 4L (in Stufen) und LOD CF Companion® (l/min), auf die Oxygenierung von 15 hypoxämischen COPD-Patienten in Ruhe verglichen werden („Titration“ der Flussraten).

Pro Tag wurde dafür dem in sitzender Position verweilenden Studienteilnehmer für einen Zeitraum von insgesamt 40 Minuten aus einem der beiden Geräte Sauerstoff zugeführt. Die Gruppeneinteilung, mit welchem der beiden Geräte am ersten Studientag begonnen wurde, erfolgte mittels Randomisierung⁷. Am zweiten Studientag erfolgte dann die Messung mit dem jeweils noch ausstehenden Gerät. Innerhalb der 40-minütigen Messungen wurde alle 10 Minuten die Sauerstoffzufuhr am jeweiligen Gerät um 1l/min LOX bzw. eine Stufe erhöht. Somit wurde beim LOD mit 1l/min O₂ begonnen und schrittweise bis auf 4l/min O₂ erhöht, beim POC von Stufe 1 stufenweise bis auf Stufe 4 erhöht.

Während der ganzen Messung wurde die Atemfrequenz mittels NOX / T3 Portable Monitor und zugehöriger Nasenbrille aufgezeichnet. Alle 10 Minuten, jeweils vor der nächsten Erhöhung der Sauerstoffzufuhr, wurden pO₂, pCO₂ und pH mittels Blutgasanalyse durch eine Kapillarblutentnahme aus dem hyperämisierten Ohrläppchen bestimmt und die Werte protokolliert. Die

⁷ Im Anhang dieser Arbeit findet sich eine Tabelle mit den Ergebnissen der Randomisierung

Atemfrequenz ermittelte sich durch Auszählen der aus dem NOX-Monitor ausgelesenen Atemmuster am PC. Es wurde jeweils die letzte Minute vor der nächsten Erhöhung der Sauerstoffzufuhr zur Berechnung der Atemfrequenz herangezogen. Diese Zeitpunkte ließen sich mithilfe der Ausdrücke der Blutgasuntersuchung ermitteln, welche vor der jeweiligen Sauerstofferhöhung durchgeführt worden war.

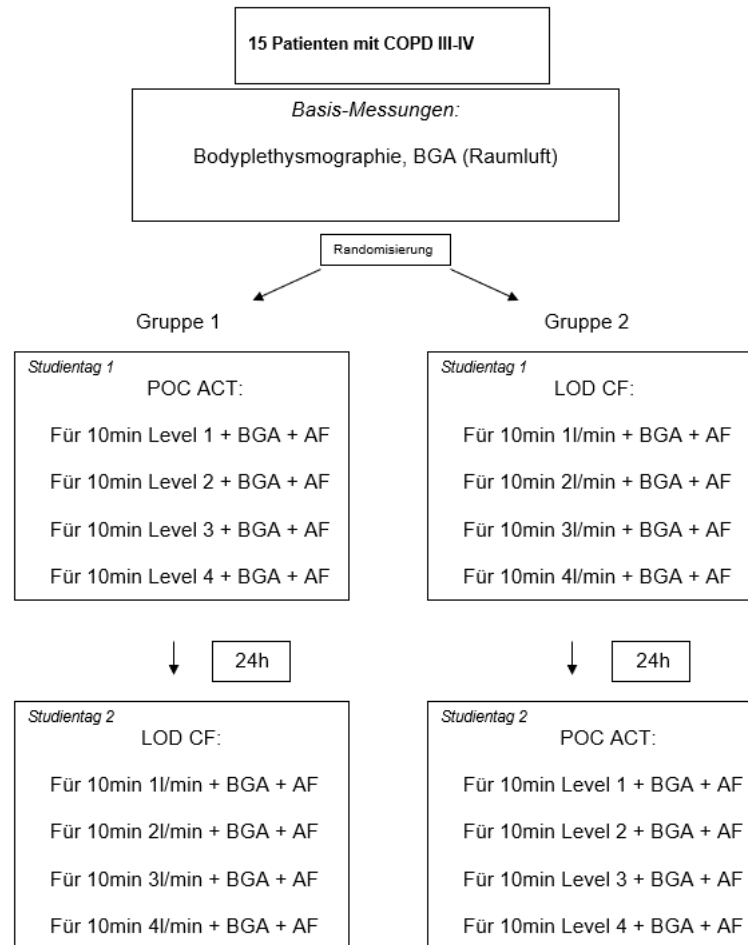


Abbildung 24: Übersicht des Studienablaufs zur Untersuchung der Effekte in Ruhe



Abbildung 25: Proband während der beiden Studientage mit POC ACT (an Tag1, linkes Foto) und LOD CF (an Tag2, rechtes Foto)

Tabelle 17: Übersicht der erhobenen Messwerte zur Untersuchung der Effekte in Ruhe

Durchgeführte Messungen	Basis- messung	Titration1/ Tag1	Titration2/ Tag2
Bodyplethysmographie	X		
Blutgasanalyse (Raumluft)	X		
Blutgasanalyse (pO ₂ , pCO ₂ , pH), jeweils bei Stufe 1-4 bzw. 1-4l/min		X	X
Messung der Atemfrequenz (NOX / T3 Portable Monitor)		X	X

5.2 Statistische Methoden

5.2.1 Primärer Endpunkt

- Erhobene pO₂-Werte, jeweils nach 10 Minuten bei Stufe/ l/min: 1, 2, 3, 4 im Vergleich

5.2.2 Sekundäre Endpunkte

Vergleichend die jeweils nach 10 Minuten bei Stufe/ l/min: 1, 2, 3, 4 erhobenen Werte von

- pCO₂,
- pH
- Atemfrequenz

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Tabelle 18: Übersicht der deskriptiven Basisdaten und -messungen des Patientenkollektivs zur Untersuchung der Effekte der beiden Sauerstoffsysteme in Ruhe

	Mean±SD
Männer/Frauen, n	4/11
Alter	65,5±7,6
Gewicht [kg]	72,6±32,5
Größe [m]	1,65±0,1
BMI [kg/m ²]	26,1±9,5
RV [Liter]	5,6±1,1
RV [%]	271,2±69,8
IVC [Liter]	1,6±0,5
IVC [%]	53,8±11,4
TLC [Liter]	7,3±1,0
TLC [%]	138,7±29,7
RV/TLC [%]	77,2±7,9
Tiffeneau [%]	50,1±10,5
Resistance [kPa/l/s]	0,9±0,3
Resistance [%]	312,9±103,2
FEV ₁ [l/s]	0,76±0,27
FEV ₁ [%]	31,5±7,3
pCO ₂ [mmHg]	40,2±3,3
pO ₂ [mmHg]	54,9±3,5
LTOT-seit [Monate]	44,9±48,9

Bei den teilnehmenden 15 Studienpatienten waren 11 Frauen und 4 Männer vertreten. Der Altersdurchschnitt der Probanden lag bei einem Mittelwert von 65,5 mit einer Standardabweichung von 7,6 Jahren. Dabei war der jüngste Patient 52 und der älteste Patient 76 Jahre alt. Die Patienten waren im Durchschnitt 1,65 m groß und 72,6 kg schwer. Mit einem durchschnittlichen BMI von 26 war somit die Mehrheit der Probanden normalgewichtig. In der Lungenfunktion ergab sich bei diesem Patientenkollektiv ein durchschnittlicher FEV₁- Wert von 0,76±0,27l/s. Prozentual gesehen ergab dies eine durchschnittliche Abweichung vom Sollwert von 31,5±7,3% und einen durchschnittlichen Tiffeneau-Index von 50,1±10,5%.

Alle 15 Patienten waren mit einem pO_2 -Mittelwert von $54,9 \pm 3,5$ mmHg in Ruhe ohne O_2 -Gabe hypoxäm. Der durchschnittliche pCO_2 -Wert lag bei $40,2 \pm 3,3$ mmHg. Die Dauer der verordneten und angewandten Langzeitsauerstofftherapie der Patienten belief sich durchschnittlich auf einen Zeitraum von $44,9 \pm 48,9$ Monaten, wobei sich der kürzeste Zeitraum auf einen Monat und der maximale auf 156 Monaten belief.

5.3.2 Primärer Endpunkt

❖ **Ergebnisse pO_2**

Tabelle 19: Ergebnisse der pO_2 -Werte unter jeweiliger Durchflussrate (l/min bzw. Stufe)

	LOD CF (mean±SD)	POC ACT (mean±SD)	Differenz [KI] (mean±SD)
<i>pO_2 [mmHg]</i>			
l/min / Stufe 1	63,8±6,45	58,0±5,2	-5,8±6,7** [-9,5; -2,1]
l/min / Stufe 2	74,0±9,2	60,8±6,0	-13,2±6,7** [-16,9; -9,5]
l/min / Stufe 3	83,3±13,4	63,1±6,6	-20,3±11,4** [-26,6; -13,9]
l/min / Stufe 4	87,4±15,9	66,0±6,3	-21,4±3,4** [-28,7; -14,2]

* p<.05
**p<.001

Nach Durchführung des KS-Tests wurde für die normalverteilten Werte der parametrische t-Test zur Untersuchung der Signifikanz der pO_2 -Mittelwertdifferenzen angewandt. Dabei wurden alle Mittelwertdifferenzen mit einem p-Wert <.001 signifikant. Nach Cohen interpretiert konnte bei allen Berechnungen der Mittelwertdifferenzen mit einem $d_z \geq 0,8$ von einer großen Effektstärke und statistischen Bedeutsamkeit ausgegangen werden. Es konnte gezeigt werden, dass signifikante Unterschiede zwischen den beiden Sauerstoffsystemen und ihren Effekten auf den Sauerstoffpartialdruck bestehen und die H_0 -Hypothese wurde abgelehnt.

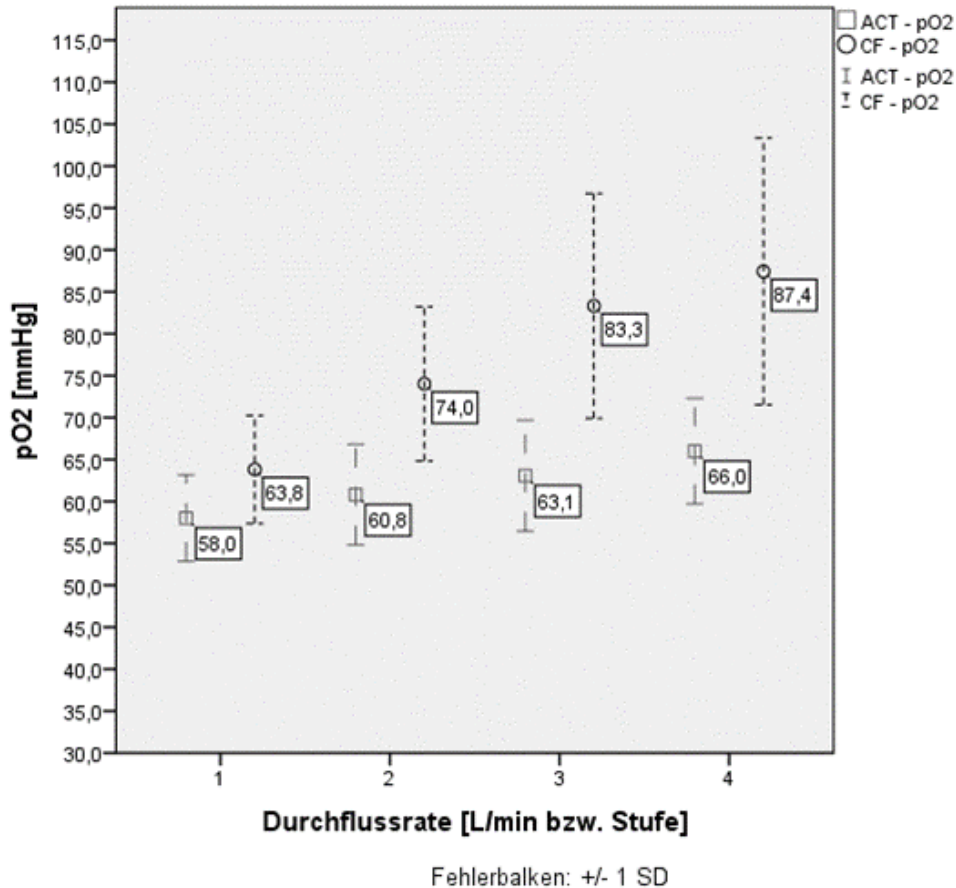


Abbildung 26: pO₂-Mittelwerte mit SD, x-Achse mit Durchflussraten (POC in Stufen, LOD in l/min LOX); Ergebnisse sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nach links bzw. rechts zur Durchflussrate auf der x-Achse versetzt.

Bereits bei einer Durchflussrate von 1l/min LOX des LOD und Stufe 1 des POCs konnte ein signifikanter Unterschied der pO₂-Mittelwerte festgestellt werden. Bei durchschnittlichen pO₂-Werten der Patienten von 63,8±6,45mmHg mit 1l/min Flüssigsauerstoff und 58,0±5,2mmHg auf Stufe 1 des Konzentrators errechnete sich eine Mittelwertdifferenz von -5,8±6,7mmHg pO₂ (95%KI -9,5 bis -2,1, d_z=0,87). Im weiteren Verlauf nahmen die Mittelwertdifferenzen zwischen den beiden Geräten zu. Bei einer Durchflussrate von 2l/min O₂ am LOD (durchschnittlicher pO₂ von 74,0±9,2mmHg) und Stufe 2 des POC (60,8±6,0mmHg pO₂) errechnete sich ein um 13,2±6,7mmHg niedrigerer pO₂ mit dem POC ACT (95%KI -16,9 bis -9,5, p<.001, d_z=1,98). Bei 3l/min Flüssigsauerstoff erreichten die Patienten durchschnittlich eine Oxygenierung von 83,3±13,4mmHg pO₂. Dagegen lagen die pO₂-Mittelwerte auf Stufe 3 des POC ACT mit 63,1±6,6mmHg um 20,3±11,4mmHg niedriger und vergleichsweise

auf einem pO_2 -Niveau, wie bei 1l/min LOX gemessen worden war (95%KI -26,6 bis -13,9, $d_z=1,77$). Bei einer Durchflussrate von 4l/min LOX wurden die höchsten pO_2 -Werte gemessen, welche im Durchschnitt bei $87,4\pm 15,9$ mmHg lagen. Auf der maximalen Stufe 4 des POC lagen die Patienten mit einem pO_2 -Mittelwert von $66,0\pm 6,3$ mmHg im Vergleich zur Durchführung mit Flüssigsauerstoff um eine maximale pO_2 -Differenz von $21,4\pm 3,4$ mmHg niedriger (95%KI -28,7 bis -14,2, $p<.001$, $d_z=1,64$).

Der wachsende Unterschied der Mittelwertdifferenzen wurde durch schneller ansteigende pO_2 -Werte mit dem LOD CF bei der Einstellung auf die nächsthöhere Durchflussrate verursacht. Mit dem POC ACT konnte durch die Erhöhung der Stufen kein vergleichbarer Anstieg des pO_2 erreicht werden. Insgesamt führte das Flüssigsauerstoffgerät mit Dauerfluss von 1l/min LOX auf 4l/min LOX zu einem durchschnittlichen pO_2 -Anstieg von $23,6\pm 12,3$ mmHg (95%KI 16,8 bis 30,4, $p<.001$, $d_z=1,92$). Mit dem Konzentrator erhöhten sich die pO_2 -Werte von Stufe 1 auf die maximale Stufe 4 im Vergleich dagegen nur um $8,0\pm 6,6$ mmHg pO_2 (95%KI 1,7 bis 11,6, $p<.001$, $d_z=1,22$). Bereits durch die Gabe von 2l/min LOX mit dem LOD CF stiegen die durchschnittlichen pO_2 -Werte im Vergleich zu vorheriger Durchflussrate von 1l/min LOX um $10,2\pm 5,4$ mmHg pO_2 (95%KI 7,2 bis 13,2, $p<.001$, $d_z=1,88$). Mit dem POC ACT war der pO_2 -Anstieg von Stufe 1 auf Stufe 2 mit $2,8\pm 4,1$ mmHg pO_2 vergleichsweise wesentlich geringer ausgefallen (95%KI 0,5 bis 5,1, $p=.019$, $d_z=0,68$). Mit der nächstfolgenden Durchflussrate von 3l/min LOX verbesserte sich der durchschnittliche pO_2 um weitere $9,3\pm 6,7$ mmHg (95%KI 5,6 bis 13,0, $p<.001$, $d_z=1,38$). Mit dem POC ACT führte die Stufe 3, verglichen mit Stufe 2, dagegen zu einem pO_2 -Anstieg von $2,3\pm 3,3$ mmHg (95%KI 0,4 bis 4,1, $p=.019$, $d_z=0,69$). Zwischen 3l/min LOX und der letzten gemessenen Durchflussrate von 4l/min Flüssigsauerstoff stieg der durchschnittliche pO_2 -Wert um weitere $4,1\pm 4,0$ mmHg (95%KI 1,9 bis 6,3, $p<.001$, $d_z=1,02$). Die Umstellung von Stufe 3 auf Stufe 4 des POC ACT führte mit $2,9\pm 3,8$ mmHg erneut zu einem geringeren pO_2 -Gewinn (95%KI 0,8 bis 5,0, $p=.010$, $d_z=0,77$). Alle Berechnungen der Mittelwertdifferenzen mit dem LOD CF hatten hierbei nach Cohen interpretiert

einen großen statistischen Effekt, während mit dem POC ACT sich nur ein mittlerer statistischer Effekt berechnen ließ.

Bei Betrachtung der individuellen pO_2 -Werte der einzelnen Patienten fällt auf, dass im Vergleich selbst auf der höchsten Stufe 4 des POC ACT 14 der 15 Patienten mit ihrem pO_2 -Wert unterhalb der pO_2 -Werte lagen, welche bei ihnen mit 2l/min Flüssigsauerstoff gemessen worden waren. Fünf Patienten dieser 14 wiederum hatten dabei pO_2 -Werte, die unter den Werten lagen, welche bei ihnen mit einer Durchflussrate von 1l/min LOX gemessen worden waren. Nur einer der Probanden konnte auf der maximalen Stufe des Konzentrators einen pO_2 -Wert erzielen, der über seinem Ergebnis von 2l/min LOX lag. In keinem der Fälle konnten folglich im Vergleich zum LOD CF mit dem POC ACT äquivalent-hohe pO_2 -Werte erreicht werden.

Tabelle 20: Korrelierung der pO_2 -Mittelwerte der Konzentrador-Stufen mit denen bei den einzelnen Durchflussraten des Flüssigsauerstoffgerätes in l/min

	N=15	N=15	N=15	N=15
≤4 l/min LOX	/	/	/	/
≤3 l/min LOX	/	1	1	1
≤2 l/min LOX	2	3	5	9
≤1 l/min LOX	13	11	9	5
	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4

5.3.3 Sekundäre Endpunkte

❖ **Ergebnisse pCO₂**

Tabelle 21: Ergebnisse der pCO₂-Werte unter jeweiliger Durchflussrate (l/min bzw. Stufe)

	LOD CF (mean±SD)	POC ACT (mean±SD)	Differenz [KI] (mean±SD)	p-Wert
<i>pCO₂, [mmHg]</i>				
l/min / Stufe 1	42,2±6,7	42,7±7,1	0,5±3,5 [-1,5; 2,4]	.616
l/min / Stufe 2	42,4±5,7	42,5±5,3	0,03±3,5 [-1,9; 1,9]	.977
l/min / Stufe 3	43,7±6,0	42,7±5,8	-1,0±3,8 [-3,1; 1,1]	.329
l/min / Stufe 4	42,5±4,9	42,4±5,6	-0,1±3,3 [-1,9;1,7]	.914

* p<.05
**p<.001

Alle Messergebnisse der Kohlendioxidpartialdrucks waren nach Durchführung des KS-Tests normalverteilt. Mittels t-Tests konnte für keine der berechneten Mittelwertdifferenzen eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Die größte Mittelwertdifferenz zwischen beiden Geräten trat bei einer Durchflussrate von 3l/min LOX und Stufe 3 auf. Hierbei lag bei den Probanden mit dem POC ACT ein im Vergleich zum Flüssigsauerstoffgerät durchschnittlich 0,99mmHg niedriger pCO₂-Wert vor (95%KI -1,1 bis 3,1, p=.329, d_z=0,26). Mit einem p-Wert>.05 war dieser Unterschied nicht signifikant. Auch die Einstellung höherer Durchflussraten verursachte keine signifikanten Änderungen des durchschnittlich gemessenen pCO₂-Werts. Die größte Änderung trat dabei mit dem LOD CF durch die Erhöhung der Durchflussrate von 2l/min auf 3l/min LOX auf. Hierbei stieg der durchschnittliche pCO₂-Wert um 1,2±2,2mmHg im Vergleich zur vorherigen Durchflussrate und verursachte so die maximalaufgetretene Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Geräten bei 3l/min und Stufe 3 (95%KI -2,42 bis 0,02, p=.047, d_z=0,56). Die mittleren pCO₂-Werte blieben bei beiden Geräten und allen Durchflussraten im normokapnischen Referenzbereich. Es konnte folglich kein Unterschied hinsichtlich der beiden Sauerstoffgeräte und ihren Effekten auf den Kohlendioxidpartialdruck festgestellt werden und die H₀-Hypothese wurde angenommen.

❖ Ergebnisse pH

Tabelle 22: Ergebnisse der pH-Werte unter jeweiliger Durchflussraten (l/min bzw. Stufe)

	LOD CF (mean±SD)	POC ACT (mean±SD)	Differenz [KI] (mean±SD)	p- Wert
<i>pH</i>				
l/min / Stufe 1	7,42±0,04	7,42±0,04	0,003±0,027 [-0,01;0,02]	.705
l/min / Stufe 2	7,41±0,04	7,42±0,04	0,007±0,021 [-0,004;0,02]	.201
l/min / Stufe 3	7,41±0,04	7,42±0,04	0,008±0,023 [-0,006;0,02]	.239
l/min / Stufe 4	7,41±0,04	7,42±0,04	0,010±0,025 [-0,003;0,02]	.127

* p<.05
**p<.001

Es konnte nach Durchführung des KS-Tests von einer Robustheit der Variablen gegenüber Verletzungen der Normalverteilung ausgegangen werden und es wurde zur Signifikanzanalyse der t-Test durchgeführt. Die Mittelwertdifferenzen zwischen den beiden Geräten während der einzelnen Flusseinstellungen verblieben im Dezimalstellenbereich. Die maximale Mitteldifferenz mit einem um $0,010 \pm 0,025$ höheren pH-Wert mit dem POC ACT trat bei einer Durchflussrate von 4l/min LOX und Stufe 4 auf und war mit einem p-Wert $>.05$ nicht signifikant (95%KI -0,02 bis 0,003, $d_z=0,42$). Alle übrigen Mittelwertdifferenzen waren mit einem p-Wert von $>.05$ ebenfalls nicht signifikant. Die H_0 -Hypothese konnte angenommen werden, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Geräten hinsichtlich ihrer Effekte auf den pH-Wert bestehen.

Ebenfalls traten keine signifikanten Veränderungen der pH-Mittelwerte durch die Einstellung höherer Durchflussraten auf. Der pH-Wert sank im Dezimalstellenbereich um $0,0063 \pm 0,012$ während der gesamten Intervention des LOD CF (95%KI -0,00016 bis 0,013, $p=.55$, $d_z=0,05$). Zwischen Stufe 1 und Stufe 4 mit dem POC ACT stieg der pH-Wert geringfügig um $0,0014 \pm 0,0196$ (95%KI -0,012 bis 0,009, $p=.786$, $d_z=0,07$). Beide Interventionen hatten folglich keinen Effekt auf den pH-Wert. Dieser blieb über die ganze Messung in einem physiologischen Bereich.

❖ Ergebnisse Atemfrequenz

Tabelle 23: Ergebnisse der Atemfrequenz unter jeweiliger Durchflussraten (l/min bzw. Stufe)

	LOD CF (mean±SD)	POC ACT (mean±SD)	Differenz [KI] (mean±SD)	p-Wert
<i>Atemfreq. [/min]</i>				
l/min / Stufe 1	22,3±6,3	23,0±7,2	0,7±4,8 [-1,9;3,4]	.567
l/min / Stufe 2	22,5±5,8	22,8±6,5	0,3±4,4 [-2,1;2,8]	.774
l/min / Stufe 3	23,1±5,4	22,3±6,5	-0,8±3,4 [-2,7;1,1]	.384
l/min / Stufe 4	21,7±5,7	22,1±7,2	0,3±3,4 [-1,5; 2,2]	.708

* p<.05
**p<.001

Die Normalverteilung war nach Durchführung des KS-Tests gegeben und es wurde zur Überprüfung der Signifikanz der Atemfrequenzmittelwertunterschiede der t-Test durchgeführt. Die größte Mittelwertdifferenz zeigte sich bei der ersten Messung und einer Durchflussrate von 1l/min LOX bzw. Stufe 1. Hierbei atmeten die Probanden mit dem LOD CF um 0,7±4,8 Atemzüge/Minute langsamer, wobei das Ergebnis mit einem p<.05 nicht signifikant geworden war (95%KI -3,42 bis 1,95, p=.567, d_z=0,42). Die aus den folgenden Messungen berechneten Mittelwertdifferenzen wurden ebenfalls nicht signifikant. Es konnte somit die H₀-Hypothese angenommen werden, dass kein Unterschied zwischen den beiden Sauerstoffgeräten hinsichtlich ihrer Effekte auf die Atemfrequenz in Ruhe besteht. Höhere Durchflussraten hatten ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf die Atemfrequenz. Diese sank von einer Atemfrequenz von 22,3±6,3 Atemzüge pro Minute mit 1l/min LOX letztendlich auf eine um 0,5±2,2 niedrigere Atemfrequenz mit 21,7±5,7 Atemzügen pro Minute bei einer Durchflussrate von 4l/min LOX (KI95% -0,70 bis 1,77, p=.370, d_z=0,24). Mit dem POC ACT sank die durchschnittliche Atemfrequenz von 23,0±7,2 Atemzügen pro Minute auf Stufe 1 um 0,9±2,2 Atemzüge pro Minute auf eine durchschnittliche Atemfrequenz von 22,1±7,2 auf der maximalen POC-Stufe 4 (KI95% -1,81 bis 3,67, p=.477, d_z=0,19). Diese Änderungen der Atemfrequenz waren mit einem p-Wert >.05 nicht statistisch signifikant geworden.

6 Diskussion

6.1 Diskussion der Methoden

6.1.1 Patienten

In vorangegangenen Studien, welche Unterschiede zwischen LODs und POCs untersuchten, wurden oftmals COPD Patienten in uneinheitlichen Erkrankungsstadien eingeschlossen. So waren beispielsweise in der Arbeit von Strickland et al. (2009) die Einschlusskriterien lediglich eine vorliegende COPD-Erkrankung mit Dyspnoe und SpO₂-Werte unter 90% bei Raumluft. In der Studie von C. J. LeBlanc et al. (2013) wurden alle COPD-Patienten eingeschlossen, welche unter Raumluft und Belastung auf einen SpO₂ von unter 85% gefallen waren. In keiner der beiden Studien orientierten sich die Einschlusskriterien jedoch anhand pO₂-Messungen einer Blutgasanalyse. Wie unter 1.2.2 in Tabelle 2 aufgeführt, bestehen klare Kriterien, welche bei einer vorliegenden COPD-Erkrankung vor der Verordnung einer Langzeitsauerstofftherapie vorausgesetzt sein müssen. Die Relevanz der Ergebnisse der Studien, deren Einschlusskriterien hiervon variieren, leidet somit an ihrer mangelnden Übertragbarkeit auf Patienten mit LTOT-Indikation. Es sollte folglich eine bestehende Hypoxämie durch eine pO₂-Messung mittels BGA vor Studieneinschluss gesichert werden. Die Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit orientieren sich eng an den Indikationskriterien einer Langzeitsauerstofftherapie und Studienprobanden, die mittels ihrer Ergebnisse aus BGA und Lungenfunktion ausgewählt wurden. So wurde zum einen eine klinische Relevanz und Übertragbarkeit gewährleistet und zum anderen ein homogenes Studienkollektiv geschaffen. Alle Einschlusskriterien wurden bei der Umsetzung mit Übereinstimmung des Ethikantrags und des Eintrags bei Clinical Trial erfüllt. Eine bestehende Hyperkapnie in Ruhe unter Raumluft ist bei der Indikationsstellung einer Langzeitsauerstofftherapie keine Kontraindikation. (Nasilowski, Przybylowski, Zielinski, & Chazan, 2008) schlossen in ihrer Studie mit 13 Probanden mit einem mittleren pCO₂ von 51,3±7,5mmHg mehrheitlich hyperkapnische COPD

Patienten ein. Eine vorliegende Hyperkapnie deutet jedoch auf eine fortgeschrittene Diffusionsstörung und / oder Versagen der Atempumpe hin. Beides kann in einer Belastungssituation mit schnellerer Atemfrequenz und verkürzten Phasen der Expiration zu einer weiteren CO₂-Akkumulation im Körper der Patienten führen. Dies kann die Leistungsfähigkeit einschränken und dazu veranlassen, den Belastungstest verfrüht abzubrechen. Da in vorliegender Arbeit jedoch explizit die Effekte der beiden Sauerstoffgeräte auf die Oxygenierung getestet werden sollten, wurden hyperkapnische Patienten mit pCO₂-Werten >45mmHg unter Raumluftbedingungen ausgeschlossen, um die Ergebnisse aufgrund einer Leistungseinschränkung durch eine bestehende Hyperkapnie nicht zu verzerren. Somit wies keiner der eingeschlossenen Patienten bei der Basismessung eine Hyperkapnie auf. Keiner der Patienten wies darüber hinaus ein Anzeichen einer akuten Exazerbation oder sonstige Komorbiditäten auf, die einer Partizipation oder der korrekten Durchführung der Studie im Wege gestanden hätten. Das durchschnittliche Alter lag bei der Studienpopulation bei der Durchführung unter Belastung bei 65,6±8,2 Jahren, in Ruhe bei 65,5±7,6 Jahren. Mit einer mittleren FEV₁-Abweichung des Sollwertes von 35,3±10,4% befanden sich die Patienten des Studienteils unter Belastung sowie die Patienten mit 31,5±7,3% FEV₁-Mittelwert des Sollwertes im Studienteil in Ruhe in einem ähnlich fortgeschrittenen COPD-Stadium. Die Studienpopulation der beiden Studienteile waren jeweils normalgewichtig. Es kam in keinem Fall zu Dropouts. Es ergab sich in Zusammenschau ein vergleichbares und ähnliches Patientenkollektiv in beiden Untersuchungen.

6.1.2 Studienablauf

Die körperliche Leistungsfähigkeit von COPD-Patienten kann tageszeitabhängig variieren. Nahrungsaufnahme und schwankende Wirkspiegel von bronchodilatatorischen Dauermedikamenten können diese des Weiteren beeinflussen. Aus diesem Grunde erscheint es sinnvoll, Studieninterventionen mit Gehtests zur immer gleichen Uhrzeit durchzuführen, um gleiche Bedingungen zu schaffen und Ergebnisse nicht zu verzerren. Dabei sollten die Interventionen

jedoch nicht hintereinander durchgeführt werden, sondern an verschiedenen Tagen, um eine ausreichende Regenerationszeit der Patienten und ähnliche Ausgangssituation vor jeweiligen Gehtests zu gewährleisten. In der in 1.3.4 vorgestellten Studie von Strickland et al. (2009) wurden alle vier 6-MGTs mit einer Pause von 15 Minuten hintereinander durchgeführt. Ähnlich war der Ablauf in der Studie von (C. J. LeBlanc et al., 2013): Hier fanden ebenfalls alle vier Interventionen am selben Tag statt, davon zwei am Morgen und zwei am Nachmittag. Die Einnahme eines bronchodilatatorischen Notfallmedikamentes zwischen den Interventionen durch den Patienten konnte laut LeBlanc dabei nicht ausgeschlossen werden. Nasilowski et al. (2008) führten die in ihrer Studie durchgeführten 6-MGTs zwar an verschiedenen Tagen durch, jedoch erfolgten diese nicht zur jeweils selbigen Uhrzeit.

Im Gegensatz zu diesen bereits in Abschnitt 1.3.4 beschriebenen Arbeiten wurde in dieser Studie den Probanden ein Zeitraum von 24 Stunden eingeräumt, um sich vom vorangegangenen ESWT zu erholen. Gleichzeitig wurden die ESWTs immer zur gleichen Uhrzeit durchgeführt. So sollte die Konsistenz der Messergebnisse der beiden Studientage erhöht werden.

Auch die Untersuchungen der Effekte der Sauerstoffgeräte in Ruhe wurden mit einer 24- stündigen Unterbrechung und folglich auch zur jeweils selbigen Uhrzeit durchgeführt. Während der 40-minütigen Messung verblieben die Patienten in Ruhe. Es war Ihnen dabei verboten zu sprechen, um ein vorzeitiges Ausatmen des Sauerstoffbolus zu verhindern.

Es kam zu keinerlei Komplikationen oder Vorkommnissen während des gesamten Studienablaufs. Keiner der eingeschlossenen Probanden brach die Studie vorzeitig ab.

6.1.3 Basismessungen: Bodyplethysmographie und Blutgasanalyse

Die Lungenfunktionsmessung mittels Bodyplethysmographie ist Teil des Standardverfahrens für die Diagnosestellung einer COPD (Glaab et al., 2012).

Sie ist eine nichtinvasive und einfach durchführbare Möglichkeit, um eine Einschränkung der Lungenfunktion sowie eine eventuell bestehende emphysematische Komponente zu detektieren und eine Einschätzung des Erkrankungsstadiums vorzunehmen.

In fortgeschrittenen Stadien ($FEV_1 < 50\%$), wie bei den in der Studie eingeschlossenen Patienten, sollte zusätzlich immer eine arterielle Blutgasanalyse bei Raumluft durchgeführt werden, um eine mögliche bestehende partielle oder globale Insuffizienz nicht zu übersehen.

Bei Aufnahme im Reha-Programm der Schön Klinik Berchtesgadener Land wurde aus diesen Gründen Blutgasanalyse und Bodyplethysmographie als Basismessungen vorgenommen. Die Ergebnisse dieser Basismessung wurden mit den Einschlusskriterien abgeglichen und es konnten so in Betracht kommende Patienten für die Studie detektiert werden.

6.1.4 Durchführung des Shuttle-Walk

Solway et al. erarbeiteten in ihrer Studie aus dem Jahre 2001 einen systematischen Überblick über funktionale kardiorespiratorische Tests und untersuchten 52 Studien auf die Verwendung von verschiedenen Gehtests und ihrer Repräsentativität. In diesen untersuchten Studien waren gerade einmal 4 Studien vertreten, in denen der Shuttle Walk zur Anwendung kam. Der 6-MGT war mit 29 Studien der am meisten gewählte Gehtest (Solway, Brooks, Lacasse, & Thomas, 2001). Beide Tests sind hochstandardisiert, was mit einer hohen Repräsentativität einhergeht. Der Shuttle Walk bietet jedoch verschiedene Vorteile gegenüber dem 6-MGT. Diese Vorteile ergeben sich aus dem Design des Shuttle Walk Gehtests, welches sich vom 6-MGT unterscheidet. Beim 6-MGT bestimmt der Patient selbst seine Gehgeschwindigkeit und läuft mit dieser in einem festen, vorgegebenen Zeitraum von 6 Minuten. Die Gehgeschwindigkeit zwischen zwei 6-MGTs kann folglich variieren. Bei der Durchführung des ESWT dagegen läuft der Patient mit einer konstanten, zuvor im ISWT auf ihn persönlich abgestimmten, Gehgeschwindigkeit. Dies schafft bei der Durchführung mehrerer

Gehtests gleiche Rahmenbedingungen und damit eine bessere Vergleichbarkeit. Gerade bei der Untersuchung zweier Sauerstoffsysteme hinsichtlich ihrer Effekte auf die Oxygenierung sind diese konstanten Rahmenbedingungen von besonderer Wichtigkeit. Der Einfluss der Oxygenierung auf die Ausdauer lässt sich hierbei leichter nachvollziehen. Oxygenierung und Ausdauer lassen sich somit korrelieren, wenn der Patient mit dem einen Gerät eine höhere Oxygenierung aufrechterhalten und gleichzeitig eine größere Gehstrecke zurücklegen konnte als mit dem Vergleichsgerät. Sofern im ISWT eine passende Gehgeschwindigkeit gewählt worden ist, bestimmt der Patient den Abbruchzeitpunkt während des ESWTs selbst. Der 6-MGT dagegen ist zeitlich limitiert und endet nach 6 Minuten. Um folglich unterschiedliche Gehstrecken zwischen zwei 6-MGTs zurückzulegen, muss der Patient während einer der beiden Gehtests mit einer höheren Gehgeschwindigkeit gelaufen sein. Oftmals ist jedoch diese von verschiedenen Einflussfaktoren abhängig oder, wie beispielsweise durch eine Gehhilfe, limitiert und nicht steigerbar. Die Effekte der beiden Geräte auf die Oxygenierung lassen sich somit schwerer auf die Ergebnisse der zurückgelegten Gehstrecke abbilden. Die Unterschiede der Gehstrecke geben jedoch Hinweise, inwiefern die Geräte durch eine bessere Oxygenierung die körperliche Leistungsfähigkeit beeinflussen und haben somit Alltagsrelevanz. Da diese Korrelation von Oxygenierung und körperlicher Ausdauer durch die Gehstrecke besser durch den Shuttle Walk abgebildet werden kann, ist dieser dem 6-MGT in einer Vergleichsstudie von Sauerstoffgeräten vorzuziehen. Es zeigte sich ebenfalls in einer Studie von Pepin et al., dass sich auch die Effekte der Einnahme von bronchodilatatorischen Medikamenten im Vergleich zum 6-MGT mit dem Shuttle Walk besser abbilden ließen. Dabei zeigte sich eine Ausdauersteigerung und höhere Belastungsfähigkeit mit größerer Gehstrecke durch die Einnahme von Bronchodilatoren im Vergleich zum Kontroll-ESWT ohne Einnahme. Die Verwendung zweier 6-MGTs dagegen konnte diese Ausdauersteigerung nicht abbilden (Pepin et al., 2007). Der Shuttle Walk scheint somit ein sensitiverer Test zu sein, um Effekte von Einflussfaktoren auf die Ausdauerfähigkeit zu prüfen.

In 2 der 30 Fälle wurde bei der Durchführung des ISWT in dieser Studie eine zu niedrige Geschwindigkeit für den ESWT gewählt, sodass es bei diesen zwei Patienten zu einem Abbruch des ESWT mit dem Flüssigsauerstoffgeräts nach Erreichen der maximalen ESWT-Dauer von 20min kam. Diese beiden Patienten waren folglich durch die gewählte Gehgeschwindigkeit des ISWTs unterfordert gewesen. In den übrigen 28 Fällen konnte mittels Shuttle Walk Test ein signifikanter Vorteil in der Gehstrecke durch die Oxygenierung durch das Flüssigsauerstoffgerät herausgearbeitet werden.

6.1.5 Durchführung des ESWTs auf maximaler Stufe des POCs

Obwohl Nasilowski et al. hinsichtlich der gemessenen Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt vor und nach Durchführung des 6-MGT keine Unterschiede zwischen LOD und POC feststellen konnten, muss gesagt werden, dass die gemessenen mittleren SpO₂-Werte nach Abschluss beider Gehtests mit 81,5 ± 8 % des POC und 80,9 ± 7,1% des LOD beide unakzeptabel niedrig lagen. Wie Nasilowski et al. in der eigenen Arbeit selbst anführen, war zur Aufrechterhaltung einer guten Oxygenierung die Konvertierung der Ruheflusszahlen durch Verdopplung für eine Belastungssituation nicht ausreichend gewesen (Nasilowski et al., 2008). Hierbei wurde die Leistungsfähigkeit beider Geräte nicht ausgereizt. Es konnte folglich keine genaue Aussage über die tatsächliche mit diesen Geräten maximal erreichbare Oxygenierung mit dem Gerät und damit seiner Alltagstauglichkeit gemacht werden. Diese Problematik wurde in der vorliegenden Studie rechtzeitig erkannt, als sich in den ersten fünf Gehtests zeigte, dass die gewählte Konversion der Literdurchflussraten in die Konzentrationstufen (1:2) keine vergleichbar hohe Oxygenierung gewährleistete. LeBlanc et al. ließen in ihrer Studie alle 3 getesteten mobilen Konzentratoren bei der Durchführung der 6-MGTs unabhängig von der verordneten Literflusszahl des Flüssigsauerstoffgerätes auf maximaler Stufe laufen (C. J. LeBlanc et al., 2013). Es wurde ebenfalls in dieser Studienarbeit entschieden, die übrigen ESWTs auf der maximalen Stufe des POC Activox™ durchzuführen. Die LOD-Literdurchflussraten, welche die Studienpatienten unter Belastung benötigten, waren während ihres

Rehabilitationsaufenthalts in der Schön Klinik Berchtesgadener Land geprüft worden und somit aktuell. Das DODS konnte bei allen Studienprobanden regelhaft ausgelöst werden.

6.1.6 Messung und Auswertung der Atemfrequenz mit NOX

Die Steigerung der Atemfrequenz unter Belastung stellt eine physiologische Reaktion des Körpers auf Belastung und damit einer erhöhten Sauerstoffumsetzung und gesteigerten Sauerstoffbedarfs in der Peripherie dar.

Die gesteigerte Atemfrequenz scheint darüber hinaus gerade bei Demandsystemen einen Einfluss auf deren korrekte Funktion und somit Oxygenierung zu haben. Manche Geräte mit diesen Systemen scheinen bei gesteigerten Atemfrequenzen die Bolusabgabe nicht korrekt zu triggern, weshalb sich LeBlanc et al. in der Diskussion ihrer Arbeit dafür aussprachen, in zukünftigen Arbeiten, welche die Leistungsfähigkeiten von POCs untersuchen sollen, ebenfalls die Atemfrequenz zu messen (C. J. LeBlanc et al., 2013).

Die vorliegende Arbeit nimmt mit Messung der Atemfrequenz mittel NOX eine Pionierstellung hinsichtlich aller bis zum heutigen Zeitpunkt veröffentlichten Vergleichsstudien von Sauerstoffgeräten ein. Das NOX bewährte sich dabei als eine zuverlässige Methode, die Atemfrequenz kontinuierlich aufzuzeichnen. Es kam zu keinen Messaussetzern oder -fehlern.

6.1.7 Messung und Auswertung der inspiratorischen Kapazität mittels Spiropalm

Die inspiratorische Kapazität (IC) spiegelt das maximale Luftvolumen wider, das eingeatmet werden kann, nachdem normal ausgeatmet worden ist. Die IC ist dabei abhängig von dem Lungenvolumen, das nach normaler Expiration in der Lunge verblieben ist (end-expiratory lung volume - EELV) sowie der Atemmuskulatur und der Compliance von Lunge und Brustwand (D. E. O'Donnell & Elbehairy, 2017). Bei COPD-Patienten liegen aufgrund einer chronischen

Lungenüberblähung, abnehmender elastischer Lungencompliance sowie eingeschränkter Expiration und oftmals vorliegender Kachexie mit Muskelschwund der Atemhilfsmuskulatur ein erhöhtes EELV und im Umkehrschluss eine reduzierte inspiratorische Kapazität vor (P. Leblanc et al., 1988; Denis E. O'Donnell, Hong, & Webb, 2000). Diese Lungenüberblähung hat bei COPD-Patienten im fortgeschrittenen Stadium einen dynamischen Charakter und nimmt unter Belastung zu, wodurch die respiratorische Funktion und der Gasaustausch zunehmend eingeschränkt werden (Marin et al., 2001; D. E. O'Donnell, Lam, & Webb, 1998; D. E. O'Donnell, Revill, & Webb, 2001; Stubbing, Pengelly, Morse, & Jones, 1980). In diesem Falle sinkt die inspiratorische Kapazität stetig auf Kosten eines zunehmenden EELV, verursacht durch einen durch die Belastung gesteigerten neuronalen Atemantrieb, einer höheren Atemfrequenz mit verkürzter Expiration sowie einer belastungsbedingt abnehmenden FEV₁ (Jolley et al., 2015; Vinegar, Sinnott, & Leith, 1979). Somit kann die inspiratorische Kapazität als ein Marker dienen, mit dessen Hilfe die vorliegende dynamische Einschränkung der Lungenfunktion detektiert und beurteilt werden kann (D. E. O'Donnell & Elbehairy, 2017). Dabei korreliert die sinkende inspiratorische Kapazität und damit steigende Überblähung mit Störung des Gasaustausches und Belastung des Herz-Lungenkreislaufes mit einem zunehmenden Dyspnoeempfinden und einer abnehmenden körperlichen Leistungsfähigkeit (Elbehairy et al., 2015; Faisal et al., 2015; Guenette et al., 2014; Ofir, Laveneziana, Webb, Lam, & O'Donnell, 2008). Folglich kann umgekehrt in Therapieansätzen eine Steigerung und Verbesserung der inspiratorischen Kapazität als Marker und Zeichen der Reduzierung einer vorhandenen Lungenüberblähung dienen (D. E. O'Donnell & Elbehairy, 2017). Eine Besserung der inspiratorischen Kapazität führt somit zu einer Steigerung der körperlichen Belastungsfähigkeit und Minderung des Atemnotgefühls (Albuquerque et al., 2006; Diaz et al., 2000; Maltais et al., 2005; D.E. O'Donnell et al., 2004; D. E. O'Donnell et al., 2001). Eine Einschränkung der inspiratorischen Kapazität ist somit verbunden mit den beiden klinischen Outcome-Parametern von Belastungsdyspnoe und Ausdauer. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine sinkende inspiratorische Kapazität aufgrund der korrelierenden

Überblähung und seiner negativen Auswirkung auf das kardiorespiratorische System mit einer gesteigerten Mortalität verbunden ist (Barr et al., 2010; Casanova et al., 2005; Tantucci et al., 2008; Vassaux et al., 2008; Henrik Watz et al., 2010). Aus der vorgelegten Darstellung wurde es in vorliegender Studie als wichtig erachtet, die inspiratorische Kapazität mithilfe des Spiropalm 6MWT zu messen, um eine dynamische Überblähung zu detektieren und die Lungenfunktion im Laufe der Belastung beurteilen zu können. Die Messung stellte sich dabei als teilweise schwierig dar. Patienten hatten während des ESWTs sichtbar Probleme, eine tiefe und schnelle Einatmung durchzuführen aufgrund einer ansteigenden Erschöpfung und Kurzatmigkeit. Das Aufdrücken der Maske auf das Gesicht, welche gut abschließen musste, wurde von den Patienten als teilweise unangenehm empfunden und dichtete aufgrund einer Standardgröße der Maske vor allem bei den weiblichen Probanden nicht umfassend ab.

6.1.8 Messung und Auswertung von SpO₂, pCO₂ und Puls mittels SDMS

Da sich mit steigender Belastung und, wie in 6.1.7 erläutert, im Falle einer dynamischen Überblähung, aber auch durch die Erschöpfung der Atempumpe pCO₂ im Körper akkumulieren kann, war es von Interesse, den Kohlendioxidpartialdruck kontinuierlich zu messen. Ebenfalls sollten die beiden Sauerstoffgeräte hinsichtlich ihres Einflusses auf den pCO₂ untersucht werden. Daneben war es auch von Bedeutung, die Herzfrequenz zu verfolgen, um die physiologische sympathische Antwort auf die Belastung bzw. eine eventuelle Störung nachzuverfolgen und den Belastungszustand der Patienten beurteilen zu können. Die kontinuierliche transkutane Aufzeichnung von pCO₂, SpO₂ und dem Puls, wie sie in der vorliegenden Arbeit erfolgte, ermöglicht dabei, die physiologische Reaktion des Körpers auf die Belastung im Kontext mit der Oxygenierung und deren Aufrechterhaltung nachzuvollziehen. In den wenigsten Studien erfolgte bisher eine kontinuierliche Aufzeichnung der Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung, sondern wurde, wie beispielsweise in der Studie von Strickland et al. (2009) nur zu speziellen Zeitpunkten während des Gentests gemessen. Die Aufnahme der kontinuierlichen Aufzeichnung des transkutanen

Kohlendioxidpartialdruckes in die Studienmethodik ist eine Neuheit und fand bisher in keiner der vorausgegangenen Vergleichsarbeiten ihre Anwendung. Dabei bewährte sich das SDMS als eine zuverlässige Aufzeichnungsmethode. In wenigen Fällen musste aufgrund einer verzögerten Messung des transkutanen pCO₂-Wertes das Gerät neu kalibriert werden, bevor mit der Durchführung des ESWT begonnen werden konnte.

6.1.9 Messung von Dyspnoe und Erschöpfung mittels BORG-Skala

Dyspnoe ist ein subjektives Gefühl, dessen Ausmaß und Qualität sich oftmals von den Patienten nur schwer beschreiben lässt. In der Behandlung von COPD-Patienten konnte sich die BORG-Skala als eine adäquate und schnelle Möglichkeit bewähren, um sich als Untersucher dieses subjektive Gefühl quantitativ auf einer Skala von 1 bis 10 von dem Patienten beziffern zu lassen (Kendrick, Baxi, & Smith, 2000). Auch im Kontext des Vergleichs verschiedener Sauerstoffgeräte konnte mit Hilfe der BORG-Skala Dyspnoe und körperliche Erschöpfung des Patienten ordinal beschrieben werden. So kam sie beispielsweise in den Studienarbeiten von Katsenos et al. (2006), Nasilowski et al. (2008), Katsenos et al. (2006), C. J. LeBlanc et al. (2013), Nasilowski et al., (2008) und Strickland et al. (2009) beim Vergleich verschiedener Sauerstoffgeräte zur Messung von Dyspnoe zum Einsatz. Auch in dieser Studienarbeit bewährte sich die BORG-Skala als verlässliches Hilfsmittel, mit welchem Dyspnoe- und Erschöpfungsempfinden durch die Patienten angegeben und vergleichbar gemacht werden konnten.

6.1.10 Durchführung der kapillären Blutgasanalyse

Die im Jahr 1966 von Langlands et al. im Lancet veröffentlichte Publikation konnte zeigen, dass Messungen arterieller und kapillarer Blutgase vergleichbar und die Methoden austauschbar und gleichwertig sind (Langlands, 1966). Dennoch war bis in die 90er Jahre die kapilläre Blutgasanalyse von geringer klinischer Bedeutung. Die 1994 veröffentlichte Arbeit von Pitkin et al. förderte ein Comeback

der kapillären Blutgasanalyse in den klinischen Alltag, birgt sie doch verschiedene Vorteile gegenüber einer arteriellen BGA (Pitkin, Roberts, & Wedzicha, 1994). Die kapilläre BGA ist weniger intensiv und es wird für die Analyse nur wenig Blut benötigt, was bei Patienten auf eine höhere Akzeptanz stößt (Dar, Williams, Aitken, Woods, & Fletcher, 1995). Bei chronisch Lungenkranken wie COPD-Patienten ist dies von besonderem Interesse, da hierbei in der Behandlung wiederholt Blutgasanalysen durchgeführt werden müssen. Eine bestehende Antikoagulation ist des Weiteren bei der Durchführung einer kapillären Blutgasanalyse kaum problematisch. In der Analyse von Blutgasen bei COPD-Patienten, welche häufig aufgrund kardialer Komorbiditäten antikoagulierende Medikamente erhalten, ist dies vorteilhaft. Des Weiteren ist die Durchführung der kapillären BGA, anders als die arterielle, keine zwingende ärztliche Tätigkeit und kann von geschultem Pflegepersonal durchgeführt werden. Somit werden Arbeitsressourcen geschont und ein effizienterer klinischer Ablauf gewährleistet (Merlani, Garnerin, Diby, Ferring, & Ricou, 2001). Die Metaanalyse aus dem Jahre 2007 von Zavorsky et al. zeigte erneut, dass $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ und pH adäquat durch eine Blutgasanalyse aus dem arteriell-kapillarisierten Ohrläppchen gemessen werden können (Zavorsky, Cao, Mayo, Gabbay, & Murias, 2007). Die Blutgasanalyse in dieser Studie erfolgte aus dem hyperämisierten Ohrläppchen, welches hierfür zuvor mit Finalgon® eingeschmiert worden war.

6.1.11 Limitierung der Arbeit

Die Hauptlimitierung der Arbeit entstand durch die mit 30 und 15 Patienten relativ klein gewählte Stichprobengröße. Eine kleine Stichprobe kann dabei mit einer geringeren statistischen Power einhergehen. Obwohl statistisch gesehen ab einer Probandenzahl von 30 von einer Robustheit gegenüber Verletzungen der Normalverteilung ausgegangen werden kann, wurden diesbezüglich alle erhobenen Daten mittels Kolmogorov-Smirnow-Test überprüft. Je nach Ergebnis wurde dann für die Analyse des Signifikanzniveaus ein passender Test gewählt und somit versucht, die statistische Power und Aussagekraft zu erhöhen. Die bei einem homogenen Studienkollektiv gemessenen Ergebnisse von SpO_2 und $p\text{O}_2$

haben durch ihre eindeutige Signifikanz, trotz der kleinen Stichprobe, einen hohen repräsentativen Charakter erhalten.

6.1.12 Stärken der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde bei der Wahl der Methodik Fehler aus vorangegangenen Vergleichsarbeiten berücksichtigt und umgangen. So wurden hyperkapnische Patienten ausgeschlossen und die Atemfrequenz während der Gehtests aufgezeichnet. Die kontinuierliche pCO₂-Messung während der Durchführung der ESWTs stellte eine Neuheit im Vergleich zu anderen Studien zu mobilen Sauerstoffgeräten dar. Darüber hinaus konnte mittels der kontinuierlichen Messung von SpO₂, Herzfrequenz und pCO₂ Messfehler vermieden und Veränderungen zeitgenau nachverfolgt werden. Die Verwendung des Shuttle-Walks und das Berechnen einer Isotime gewährleistete zudem eine bessere Vergleichbarkeit der Geräte, als es mit der Durchführung eines 6-MGT umgesetzt hätte werden können. Für die Auswahl des Patientenkollektivs existierten klare Einschlusskriterien, und so konnte ein homogenes und damit vergleichbares Studienkollektiv zusammengestellt werden. Alle Einschlusskriterien richteten sich dabei nach den Indikationskriterien einer Langzeitsauerstofftherapie und war somit für Langzeitsauerstoffpatienten klinisch relevant. Durch den Einschluss von Patienten, welche sich stationär im Rahmen eines pneumologischen Rehabilitationsprogrammes in der Schön Klinik Berchtesgadener Land aufhielten, konnte einerseits ein guter Studienablauf gewährleistet werden, zum anderen waren Patienten motiviert und in einem klinisch stabilen Krankheitszustand.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Betrachtung und Korrelation der Primärparameter, SpO₂ und pO₂

Unter Standardbedingungen und bei physiologischen pH-Werten entspricht ein im Serum vorliegender Sauerstoffpartialdruck von 60mmHg annäherungsweise einer peripher messbaren Sauerstoffsättigung von 90% (Oczenski, 2012). Wie in Abbildung 27 gezeigt, nimmt die vereinfacht gezeichnete Sauerstoffbindungskurve einen sigmoidalen Kurvenverlauf. Dieser S-förmige Verlauf lässt sich dabei auf die Fähigkeit des Hämoglobins zurückführen, seine Konformation bei Bindung mit Sauerstoff und damit Affinität zu verändern (Silbernagl & Klinke, 2000).

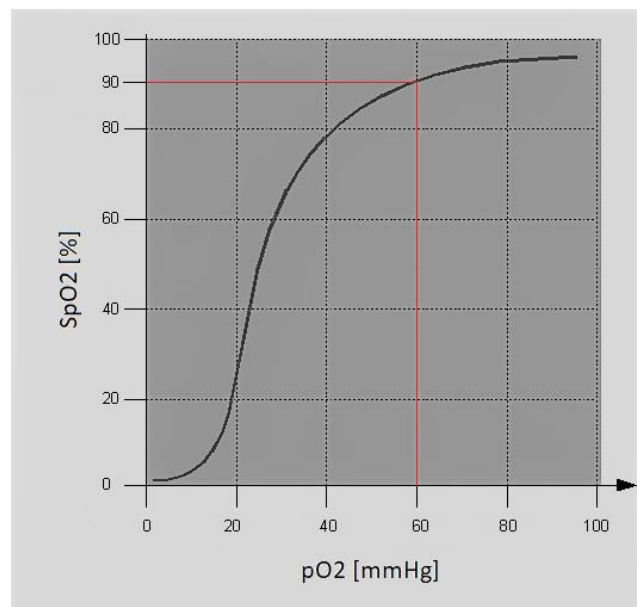


Abbildung 27: Vereinfachte Darstellung der Korrelation der pO₂-Werte mit SpO₂-Werten. Unter physiologischen Bedingungen können 60mmHg mit einer Sauerstoffsättigung von ca. 90% korreliert werden.

Im Gegensatz zu den flachen Verläufen des oberen und unteren Teils der Kurve nimmt der mittlere Teil einen steilen, fast linearen Verlauf. Dabei korrelieren Werte unterhalb einer 80%igen Sauerstoffsättigung mit rapide abfallenden pO₂-Werten. Auf Meereshöhe gelten SpO₂-Werte zwischen 96-100% als physiologisch und Werte unterhalb von 85% als kritisch, da hier zumeist eine azidotische Stoffwechsellage eingetreten ist (Jubran, 1999). Bowton et al. konnten in einer

follow-up Studie zeigen, dass bereits eine kurzfristige hypoxische Episode mit SpO₂-Werten unter <90% innerhalb der ersten 24 Stunden einer Klinikeinweisung im Verlauf zu einer dreifach höheren Mortalität führte als bei Patienten ohne Desaturation (Bowton, Scuderi, & Haponik, 1994). Werte von pO₂ < 60mmHg bzw. ein SpO₂ < 90% gelten in der klinischen Praxis als behandlungsbedürftig.

Es soll deshalb betrachtet werden, ab welcher Durchflussrate (Stufe oder l/min) 60mmHg pO₂ in Ruhe erreicht wurde und zu welchem Zeitpunkt während des Gehtests 90% SpO₂ unterschritten wurden.

Tabelle 24: Individuelle pO₂-Ergebnisse der einzelnen Stufen in Ruhe (POC)

pO ₂ [mmHg]	N=15	N=15	N=15	N=15
≤55	4	2	2	/
55<pO ₂ <60	6	5	2	2
≥60	5	8	11	13
Durchflussrate	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4

Tabelle 25: Individuelle pO₂-Ergebnisse der einzelnen Durchflussraten in Ruhe (LOD)

pO ₂ [mmHg]	N=15	N=15	N=15	N=15
≤55	/	/	/	/
55<pO ₂ <60	5	/	/	/
≥60	10	15	15	15
Durchflussrate	1 L/min	2 L/min	3 L/min	4 L/min

Auf Stufe 1 erreichten fünf der 15 Probanden pO₂-Werte ≥60mmHg. Die übrigen 10 Patienten blieben mit ihren Werten unter 60mmHg. Bei vier Patienten lagen auf Stufe 1 sogar pO₂-Werte ≤ 55mmHg vor. Auf maximaler Stufe 4 des POC

blieben zwei der 15 Patienten mit ihren pO₂-Werten unter 60mmHg, bei den restlichen 13 Patienten konnten pO₂-Werte ≥ 60mmHg gemessen werden.

Mit dem LOD CF erlangten bereits bei einer Durchflussrate von 1l/min LOX 10 Patienten pO₂-Werte ≥60mmHg. Bei keinem der 15 Patienten konnte während der gesamten Intervention pO₂-Werte unter 55mmHg gemessen werden. Ab einer Durchflussrate von 2l/min LOX und aufwärts ergaben sich bei allen 15 Patienten pO₂ Werte ≥ 60mmHg. Unter Maximalleistung des POC ACT konnte bei 2 Patienten folglich noch immer keine ausreichende Oxygenierung mit ≥60mmHg gewährleistet werden. Die Einstellung niedriger Durchflussraten beim POC stellte beim überwiegenden Anteil der Patienten keine ausreichende Oxygenierung bereit.

Tabelle 26: Individuelle SpO₂-Werte während des ESWT mit POC ACT

SpO ₂ [%]	N=30	N=30	N=30	N=30	N=30	N=30	N=30
SpO ₂ <85	/	1	4	9	12	15	16
85≤SpO ₂ <90	1	7	11	10	9	7	6
90≤SpO ₂	29	22	15	11	9	8	8
ESWT ACT	Baseline	20% <u>Isotime</u>	40% <u>Isotime</u>	60% <u>Isotime</u>	80% <u>Isotime</u>	<u>Isotime</u>	<u>Postwert</u>

Tabelle 27: Individuelle SpO₂-Werte während des ESWT mit LOD CF

SpO ₂ [%]	N=30	N=30	N=30	N=30	N=30	N=30	N=30
SpO ₂ <85	/	/	1	2	2	2	4
85≤SpO ₂ <90	/	2	4	7	12	13	12
90≤SpO ₂	30	28	25	21	16	15	14
ESWT CF	Baseline	20% <u>Isotime</u>	40% <u>Isotime</u>	60% <u>Isotime</u>	80% <u>Isotime</u>	<u>Isotime</u>	<u>Postwert</u>

Bei der Untersuchung der Effekte der beiden Sauerstoffsysteme unter Belastung konnte bereits bei der Baseline-Messung bei einem Patienten mit dem POC ACT eine Sauerstoffsättigung unter 90% SpO₂ gemessen werden. Mit dem LOD CF wiesen zum Zeitpunkt der Baseline-Messung alle 30 Patienten eine Sauerstoffsättigung über 90% auf. Bis zum Erreichen der Isotime während des ESWTs mit dem LOD CF konnte die Hälfte der Probanden einen SpO₂-Wert über 90% aufrechterhalten. Im Vergleich dazu waren während des ESWTs mit dem POC ACT bereits zum Messzeitpunkt von 40% der Isotime die Hälfte des Studienkollektivs unter 90% SpO₂ gefallen. Mit dem Erreichen der Isotime waren schließlich 22 Patienten hypoxisch. 15 dieser 22 Patienten hatten dabei Werte unter 85% SpO₂, drei dieser 15 Patienten sogar Werte unter 80% SpO₂ und von diesen drei Patienten wiederum wies ein Patient sogar eine Sauerstoffsättigung von lediglich 59% auf. Mit dem LOD CF dagegen waren bis zur Isotime nur zwei Patienten unter den kritischen Wert von 85%-SpO₂ gefallen.

Der bereits bei der Baseline-Messung vorliegende signifikante Unterschied zwischen den beiden Geräten hinsichtlich ihrer Effekte auf die Oxygenierung gab bereits einen ersten Hinweis darauf, dass auch insgesamt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geräten hinsichtlich ihrer Oxygenierung vorliegt. Insgesamt war nur in vier Fällen ein Abbruch des Gehtests mit dem Flüssigsauerstoffgerät vor dem ESWT-Abbruch mit dem Konzentrator aufgetreten. Zwei Patienten erreichten mit beiden Geräten dieselbe Gehzeit. In den folglich mehrheitlich 24 verbleibenden Fällen brachen die Patienten mit dem POC verfrüht ab und liefen mit dem LOD länger. Das Flüssigsauerstoffgerät gewährleistete folglich in überwiegenden Fällen durch eine bessere Aufsättigung in Ruhe und einem geringeren Abfall der SpO₂-Werte während des ESWTs eine längere Aufrechterhaltung der Sauerstoffoxygenierung über 90% SpO₂.

Verschiedene Faktoren scheinen die Effizienz der Oxygenierung durch POCs zu beeinflussen. Wie in 1.3.4. beschrieben, führten LeBlanc et al. und Fahlmann et al. in ihren Studien an, dass technische Spezifikationen eines POC, wie die Größe des Bolusvolumens, einen entscheidenden Faktor für die Oxygenierung unter Belastungsbedingungen darstellten. In LeBlancs et al. Vergleichsstudie dreier

POCs war der mobile Konzentrator Eclipse 3 der Firma Philipps der einzige Konzentrator, der eine Oxygenierung mit SpO₂-Werten $\geq 90\%$ halten konnte. LeBlanc et al. führten dies auf das Bolusvolumen des Gerätes zurück, das im Vergleich mit 16-192ml größer als das der beiden anderen POCs war (iGo: 14-84ml, EverGo: 12-70ml) (C. J. LeBlanc et al., 2013). Der POC ACT liegt mit einem Bolusvolumen auf Stufe 1 von 10ml und somit einem maximalen Volumen von 40ml auf Stufe 4 dagegen unter allen 3 von LeBlanc getesteten Geräten. Dies könnte die vergleichsweise zum LOD schlechte Performance des Activox™ Konzentrators erklären.

Wie in Abschnitt 1.3.1 erläutert, könnte zusätzlich das im POC ACT verbaute Demandsystem einem Dauerflusssystem prinzipiell unterlegen sein. Die Studie von Roberts et al. bestätigte eine geringfügige Unterlegenheit des dort getesteten Demandsystems gegenüber einem Dauerflusssystem hinsichtlich der Effekte auf die Oxygenierung. Dabei wurden bei 15 COPD Patienten mit dem jeweiligen System ein 6-MGT durchgeführt. Hierbei wurden im Vergleich mit dem Demandsystem niedrigere Sauerstoffsättigungswerte gemessen (der Postwert bei Beendigung des 6-MGT lag mit dem Demandsystem bei $78 \pm 9,8\%$, dagegen der nach Durchführung mit Dauerfluss bei $81 \pm 9,6\%$). Die Gehstrecke war mit durchschnittlich 283,3 Metern bei dem 6-MGT unter Flüssigsauerstoffgabe mit Demandsystem 12,1 Meter kürzer als unter Dauerfluss. Ebenfalls war die Regenerations- und Erholungszeit um durchschnittlich 35 Sekunden länger als mit dem Dauerflusssystem (82,7s mit DODS vs. 47s CF) (Roberts, Bell, & Wedzicha, 1996b). Wie in 1.3.1 beschrieben, kamen Tiep und Barnett zu ähnlichen Ergebnissen, wobei in ihrer Studie Patienten unter Belastung mit Flüssigsauerstoff bei Demandsystemen höhere Flussraten benötigten, um eine ähnliche Oxygenierung zu erreichen wie sie unter Dauerfluss gemessen worden war (Tiep et al., 2002). Schneller werdende Atemfrequenzen unter Belastung korrelierten dabei mit einem kleiner werdenden Bolusvolumen, wodurch die Oxygenierung abnahm (Chatburn et al., 2006; Palwai et al., 2010; Roberts et al., 1996a; Tiep et al., 2002). Dass ein genereller Unterschied zwischen Demand- und Dauerflusssystemen hinsichtlich ihrer Effekte auf die Oxygenierung

vorzuliegen scheint, zeigten weitere Arbeiten, in denen Patienten für die gleiche Oxygenierung höhere Durchflussraten in Ruhe mit einem Demandsystem benötigten als mit einem Dauerflusssystem (Bliss et al., 2004; Langenhof & Fichter, 2005; Roberts et al., 1996a; Tiep et al., 2002).

Beide dargestellten Faktoren, das vergleichsweise kleine Bolusvolumen wie auch die Sauerstoffgabe über ein Demandsystem, könnten somit erklären, weshalb der POC ACT im Vergleich zum Flüssigsauerstoffgerät unter Dauerfluss einen signifikant niedrigeren Effekt auf die Oxygenierung hatte. Es konnte letztendlich gezeigt werden, dass zwischen den beiden Geräten hinsichtlich ihrer Effekte auf die Oxygenierung signifikante Unterschiede bestehen, wobei das Flüssigsauerstoffgerät mit Dauerfluss einen signifikant besseren Effekt auf die Oxygenierung hatte als der mobile Konzentrator Activox™.

Ausgehend von der maximalen Leistungsstärke des POC ACT errechnete sich eine Liter-Äquivalente von ca. 304ml/min Flüssigsauerstoff pro Stufe, sodass auf maximaler Stufe des POC ein Literäquivalent von ca. 1,2 l/min erreicht worden war. Eine eins-zu-eins-Konversion der Literdurchflusszahlen in Stufen, wie vom Hersteller empfohlen, konnte somit nicht bestätigt werden. Für Patienten, die eine Durchflussrate größer als 2l/min LOX benötigen, kann der POC Activox™ somit als eher ungeeignete Alternative zu Flüssigsauerstoffgeräten betrachtet werden. Patienten mit niedrigeren verordneten Durchflussraten müssten für eine ausreichende Oxygenierung mit ≥ 60 mmHg den Konzentrator auf der höchsten Stufe betreiben.

6.2.2 Ergebnisse der Gehstrecke und Gehdauer der ESWTs

Puhan et. al untersuchten in einer Metadatenanalyse von 9 Studien und insgesamt 460 Patienten mit milder bis schwerer COPD, ab welchem Unterschied der Gehstrecke zwischen Baseline-Messung und klinischer Intervention bei der Interpretation des 6-MGTs bei COPD-Patienten von einer klinischen Relevanz ausgegangen werden kann. Hierbei konnten sie einen Unterschied von 10% der zurückgelegten Gehstrecke zwischen Baseline-6-MGT und des 6-MGT der

jeweiligen klinischen Intervention als Minimal Important Difference (MID) definieren (Puhan et al., 2008). Bei der Interpretation der Ergebnisse des Shuttle-Walk-Tests besteht hierzu keine vergleichbare Metadaten-Analyse, die Studie von Puhan et al. kann jedoch als Interpretationsgrundlage herangezogen werden. Einhergehend mit einer besseren Oxygenierung konnten die Patienten in vorliegendem Falle mit dem Flüssigsauerstoffgerät eine bessere körperliche Performance aufzeigen und legten eine größere Gehstrecke zurück, als es während des ESWTs mit dem POC getan wurde. Mit einem Unterschied von 108,3 Metern im ESWT konnte im Vergleich eine 46-prozentige Leistungssteigerung der Patienten durch die Gabe von Flüssigsauerstoff erbracht werden. Damit wurde die für den 6-MGT von Puhan et. al definierte Minimal Important Difference bei weitem überschritten. Die Leistungsperformance und der Abbruchzeitpunkt schienen dabei abhängig davon zu sein, inwieweit eine Sättigung von über 90% aufrechterhalten werden konnte. In der Studie von Nasilowski et al. ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich zurückgelegter Gehstrecke im 6-MGT zwischen LOD und POC. Jedoch muss angemerkt werden, dass bei beiden Geräten zum Abbruchzeitpunkt unakzeptabel niedrige SpO₂-Werte vorlagen (POC: 81.5±8% SpO₂, LOD: 80.9±7.1% SpO₂). Da die schlechte Sauerstoffversorgung die Patienten in beiden Fällen den 6-MGT verfrüht abbrechen ließen, lässt sich vermuten, dass die Durchflussraten beider Geräte nicht adäquat gewählt worden waren. LeBlanc et al. konnten in ihrer Studie bestätigen, dass eine Oxygenierung über 90% für die körperliche Leistungsfähigkeit eine wichtige Grundvoraussetzung darstellt. Hierbei konnte mit durchschnittlich 5:16±1:33 Minuten mit dem POC Eclipse 3 am längsten eine Sättigung von >90% gehalten werden (Im Vergleich dazu die anderen beiden POCs: iGo 3:11±2:16 Minuten und EverGo 2:38±2:05 Minuten). Korrelierend zur Zeitdauer der Aufrechterhaltung einer Sauerstoffsättigung über 90% legten die Patienten entsprechend unterschiedliche Gehstrecken zurück (Eclipse 3: 315,52±93,45 Metern, iGo 227,62±118,81 Meter, EverGo 237,43±116,04 Meter). Wie Oxygenierung und Ausdauerfähigkeit zusammenhängen, konnten verschiedene Studien zeigen, in denen eine Akkumulation von Laktat die körperliche Ausdauerfähigkeit einschränkte (Faude, Kindermann, & Meyer, 2009;

Saunders, Pyne, Telford, & Hawley, 2004; Simpson et al., 2017). Werden Patienten folglich mit einem Sauerstoffgerät nicht ausreichend oxygeniert, gehen Muskelgruppen schneller in einen anaeroben Stoffwechsel über, Laktat fällt an und kann folglich einen verfrühten Abbruch eines Ausdauergetests bedingen (Faude et al., 2009). Wie in 6.2.1. aufgezeigt, könnte der schnellere Abfall der SpO₂-Werte und das frühere Unterschreiten der Sauerstoffsättigung unterhalb von 90% während des ESWTs mit dem POC ACT die Ursache darstellen, weshalb es zu signifikanten Unterschieden hinsichtlich der Gehstrecke und -dauer zwischen den beiden Geräten kam. Im Durchschnitt konnten die Probanden während des ESWTs mit dem LOD CF im Vergleich die 1,5-fache Gehstrecke zurücklegen, die sie mit dem POC gelaufen waren. Die hohe Standardabweichung der Mittelwerte war dadurch zu erklären, dass zwei Probanden mit dem Flüssigsauerstoffgerät und ein Proband mit dem Konzentrator die maximale ESWT-Gehzeit erreicht hatten.

6.2.3 Ergebnisse der pCO₂-Messung (ESWT)

Kohlendioxid-Werte größer als 45mmHg gelten als erhöht. Bei Werten >50mmHg kann bereits eine Hypoventilation bestehen und als kritisch gilt, wenn Werte >60mmHg überschritten werden, da hier die Gefahr einer CO₂-Narkose droht (Silbernagl & Klinker, 2000). Da sich Patienten mit einer chronischen Obstruktion oftmals an hohe pCO₂-Werte adaptiert haben, kann die kritische Schwelle oftmals bei COPD-Patienten nach oben versetzt sein (Poon, Tin, & Song, 2015). Zu dem Zeitpunkt der Baseline-Messung vor Beginn des ESWTs unterschieden sich beide Geräte, anders als bei der SpO₂-Baselinemessung, mit ihren durchschnittlich-gemessenen pCO₂-Werten von 40,1±7,9mmHg (LOD CF) und 40,3±5,6mmHg pCO₂ (POC ACT) kaum. Da die Messung in Ruhe erfolgte, kann dies bereits als ein Hinweis gewertet werden, dass die Geräte keine unterschiedlichen Effekte auf den Kohlendioxidpartialdruck besitzen. Beim Erreichen der Isotime waren diese Werte um 2mmHg bzw. 1mmHg gestiegen und lagen mit 42,3±6,2mmHg pCO₂ mit dem Flüssigsauerstoffgerät etwas höher als im Vergleich mit dem Konzentrator Activox™ (41,2±6,3mmHg). Mit diesen Werten

blieb die Mehrheit der Patienten folglich zu allen Zeitpunkten im physiologischen, normokapnischen, Referenzbereich. Während des ESWTs mit dem LOD CF überschritten acht Probanden im Verlauf des ESWTs den Referenzbereich mit pCO₂-Werten >45mmHg. Dabei blieben sieben dieser acht Patienten bis zum Erreichen der Isotime unter 50mmHg. Fünf dieser Patienten überschritten zum Zeitpunkt des ESWT-Abbruchs mit dem Flüssigsauerstoffgerät pCO₂-Werte >50mmHg. Keiner der Patienten erreichte jedoch einen kritischen pCO₂-Wert >60mmHg. Ähnlich verliefen die pCO₂-Werte bei Durchführung des ESWTs mit dem POC. Hierbei wiesen ebenfalls acht Patienten pCO₂-Werte >45mmHg auf. Bei drei Patienten konnten zum Zeitpunkt des Abbruchs des ESWTs mit dem POC, was in diesen Fällen die Isotime bildete, pCO₂-Werte >50mmHg gemessen werden. Alle drei Patienten hatten zu allen vorherigen Messzeitpunkten bereits diesen erhöhten pCO₂-Wert aufgewiesen. Die übrigen fünf Patienten blieben mit ihren pCO₂-Werten unter 50mmHg. Keiner der acht Patienten überschritt einen pCO₂-Wert >60mmHg. Die untere Grenze des pCO₂-Wertes von 32mmHg wurde nur von jeweils einem Patienten pro ESWT unterschritten. Folglich blieben bei beiden ESWTs die übrigen 21 Patienten mit ihren pCO₂-Werten in einem physiologischen Referenzbereich. Es scheint folglich, dass ein Abbruch des ESWTs aufgrund einer bestehenden Hyperkapnie oder eines respiratorischen Versagens in der Mehrheit der Fälle ausgeschlossen werden konnte. Kohärent zu einer nicht signifikanten Baseline-Messung traten auch im Verlauf mehrheitlich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geräten hinsichtlich ihrer Effekte auf den Kohlenstoffdioxidpartialdruck auf. Die Auswahl des Gerätes, ob Flüssigsauerstoff- oder Konzentratorgerät, hatte keinen Einfluss auf den pCO₂.

6.2.4 Ergebnisse der Herzfrequenz-Messung (ESWT)

Im Durchschnitt hatten die Patienten bei der Baseline-Messung mit dem LOD eine Pulsfrequenz von 90,0±13,9 Schlägen pro Minute. Ganz ähnliche Messungen ergaben sich mit dem POC. Hierbei lag die durchschnittliche Herzfrequenz bei 90,1±14,3 Schlägen pro Minute. Damit lag bei beiden Geräten bereits in Ruhe bei der Mehrheit der Patienten eine erhöhte Ruhefrequenz mit einem Puls von >60

Schlägen pro Minute vor. Mit Beginn des Gehtests und damit der Belastung stieg erwartungsgemäß die Pulsfrequenz an. Der Anstieg der Herzfrequenz mit dem Beginn der Belastung ist beim Lungengesunden physiologisch mit der Verbesserung der Oxygenierung verbunden (Casaburi, Spitzer, Haskell, & Wasserman, 1989). Diese Verbesserung der Oxygenierung blieb bei den gemessenen Probanden in beiden ESWTs aus und Herzfrequenz und SpO₂-Werte verliefen hier von Beginn an konträr. Mit Erreichen der Isotime lag die durchschnittliche Herzfrequenz bei den Probanden mit dem LOD bei 102,1±14,2 Schlägen pro Minute, die während des ESWTs mit dem POC mit durchschnittlichen 3,1±11,2 Schlägen pro Minute ein wenig höher. Ausgehend von dem durchschnittlichen Alter von 66,4 Jahren blieb die Mehrheit mit ihrem Puls dabei unter ihrem Maximalpuls von 154 Schlägen pro Minute. SpO₂-Werte lagen zu diesem Zeitpunkt bei 89,8±5,2% mit dem LOD und die des POC um 5,0±3,9% darunter. Insgesamt lag die durchschnittliche Pulsfrequenz mit dem POC zwischen 2-5 Schlägen zu den gemessenen Zeitpunkten höher als beim LOD. Dabei wurden jedoch nur die Mittelwertdifferenzen zu den Messzeitpunkten bei 60 und 80% der Isotime statistisch signifikant. Diese dezente Herzschlagerhöhung lässt sich eventuell auf die erhöhte Stressreaktion des Körpers auf eine parallel hierzu vergleichsweise konträr abgenommene Oxygenierung zurückführen. Dafür spräche, dass gerade zum Ende des ESWTs mit dem POC, einhergehend mit einer weiter abfallenden Oxygenierung, die Mittelwertdifferenzen der Herzfrequenz am größten und signifikant wurden. So wurde erstmalig zum Messzeitpunkt von 40% der Isotime während des ESWTs mit dem POC ACT mit durchschnittlichen 88,9±4,5% SpO₂ eine Oxygenierung von 90% SpO₂ unterschritten. Die zwei statistisch signifikant gewordenen Mittelwertdifferenzen sind jedoch mit einem Herzfrequenzunterschied zwischen 2 und 5 Schlägen pro Minute bei einer gleichzeitigen bestehenden durchschnittlichen Herzfrequenz von >100 Schlägen pro Minute nicht von herausragender klinischer Bedeutsamkeit.

6.2.5 Ergebnisse der Inspiratorischen Kapazität (ESWT)

Es konnte gezeigt werden, dass die Inspiratorische Kapazität mit Beginn der Belastung abnahm. Diese sank, ausgehend von einer Baseline-Messung mit dem LOD CF von $1959,6 \pm 816,7$ ml, mit dem Erreichen der Isotime um durchschnittlich $572,0 \pm 572,7$ ml. Bei dem POC ACT konnte ein ähnliches Absinken der Inspiratorischen Kapazität nachverfolgt werden. Hierbei sank die Inspiratorische Kapazität um durchschnittlich $443,5 \pm 475,0$ ml, ausgehend von einer ganz ähnlichen Messung in Ruhe von $1937,5 \pm 666,9$ ml. Den Zusammenhang der vorliegenden Messungen festzulegen, ist in diesem Falle nicht ganz einfach. Die gemessenen Werte könnten durchaus einen Hinweis auf eine bestehende dynamische Obstruktion mit sinkender Inspiratorischer Kapazität und steigender Überblähung bei der Mehrheit der Probanden darstellen. In Anbetracht der fortgeschrittenen obstruktiven Erkrankung, die bei allen Patienten vorlag, ist dies durchaus denkbar und plausibel. Die Genauigkeit der Messwerte musste jedoch dennoch in Frage gestellt werden aufgrund der in 6.1.7 dargestellten erschwerten Messbedingungen. Eine dynamische Überblähung müsste, in Theorie betrachtet, zu einer linear abnehmenden Inspiratorischen Kapazität führen. Die vorliegenden Ergebnisse stellten sich jedoch nach Beginn des ESWT zu allen folgenden Messzeitpunkten auf ein gleichförmiges, plateauförmiges Messniveau ein. Es ist also vorstellbar, dass durch Beginn der Belastung und der damit einhergehenden erschwerten Messbedingung keine genaue Messung der IC mehr vorgenommen werden konnte. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geräten, womit die Wahl des Sauerstoffgerätes folglich, in Annahme einer korrekt gemessenen inspiratorischen Kapazität, keinen Einfluss auf eine bestehende dynamische Überblähung zu haben schien.

6.2.6 Ergebnisse der Atemfrequenz-Messung (ESWT)

Analog mit der Herzfrequenz stieg auch mit Beginn der Belastung die Atemfrequenz. Dabei hatten alle Patienten mit beiden Geräten (LOD CF $18,0 \pm 3,9$ /min, POC ACT $19,0 \pm 3,7$ /min) bereits bei der Baseline-Messung eine gesteigerte Atemfrequenz. Mit dem Erreichen der Isotime wies die Mehrheit der

Patienten mit beiden Geräten eine Tachypnoe auf (ESWT mit LOD CF $23,8 \pm 5,4$, POC ACT mit $22,5 \pm 3,5$ Atemzügen pro Minute). Die durchschnittliche Atemfrequenz hatte mit dem LOD somit von Beginn des ESWTs bis zum Erreichen der Isotime um $5,8 \pm 5,2$ Atemzüge pro Minute zugenommen, mit dem POC um $3,5 \pm 3,5$ Atemzüge. Dieser Anstieg kann als eine physiologische Anpassungsreaktion auf die steigende körperliche Belastung gewertet werden. Die Mittelwertdifferenzen zwischen den beiden Geräten wurden mit einem p-Wert von $>.05$ zu keiner Zeit signifikant. Da bereits bei der Baseline-Messung in Ruhe mit beiden Geräten ähnliche Werte vorlagen, ist es plausibel, weshalb auch im weiteren Verlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Geräten hinsichtlich ihrer Effekte auf die Atemfrequenz gemessen worden waren. Der maximale Unterschied zwischen den beiden Geräten, welcher mit dem Erreichen der Isotime eintrat, belief sich auf $1,3 \pm 4,9$ Atemzüge pro Minute und hat aus einer klinischen Perspektive keine Konsequenz. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die vorgelegene Tachypnoe während des ESWTs mit dem POC ACT einen, wie in 1.3.1 und 1.3.4 angeführten, negativen Einfluss auf die korrekte Funktionsweise des Demandsystems und somit Oxygenierung gehabt haben könnte.

6.2.7 BORG-Skala: Ergebnisse von Dyspnoe-Empfinden und körperlicher Erschöpfung (ESWT)

Mit einer durchschnittlichen Angabe von $2,1 \pm 1,8$ (LOD) und $2,2 \pm 1,4$ (POC) war vor Beginn des ESWTs die Atemnot bei beiden Geräten nur gering ausgeprägt. Zum Zeitpunkt des Abbruchs des ESWTs gaben die Patienten durchschnittlich an, die Dyspnoe sei auf $6,4 \pm 2,0$ (LOD) und $6,7 \pm 2,0$ (POC) auf der BORG-Skala gestiegen und war somit von einer deutlichen bis starken Intensität.

Die Beine waren vor dem ESWT mit $2,1 \pm 1,8$ (LOD) und $2,2 \pm 1,4$ (POC) Punkten auf der BORG-Skala als nur „sehr wenig“ schwer angegeben worden, wodurch folglich nur eine geringe Erschöpfung bei den Patienten vorlag. Der überwiegende Anteil der Probanden brach den Test aufgrund von Dyspnoe ab (25 Probanden /LOD, 27 Probanden /POC), nur ein Patient brach den ESWT mit dem Flüssigsauerstoffgerätes aufgrund von körperlicher Erschöpfung ab. Dies spiegelt

sich in den Angaben wider, welche Patienten nach dem ESWT auf der BORG-Skala machten. Dabei war die Beinschwere mit dem Flüssigsauerstoffgerätes auf $3,7 \pm 1,9$ und mit dem Konzentrator auf $3,6 \pm 1,9$ Punkten auf der BORG-Skala gestiegen und die Patienten waren nur in einem geringen Maß erschöpft. Die Mittelwertdifferenzen von Dyspnoe und Erschöpfung zwischen den beiden Geräten waren nicht signifikant. Die Patienten brachen bei einem ähnlichen Dyspnoeempfinden den Gehstest ab, wobei die Belastungsdauer zwischen den ESWTs der beiden Geräte unterschiedlich lang war. So wurde dieses Dyspnoeempfinden mit dem LOD im Durchschnitt nach 384 ± 277 Sekunden Gehzeit erreicht, mit dem POC dagegen bereits nach 261 ± 219 Sekunden.

6.2.8 Ergebnisse der pCO₂-Messung (BGA / Ruhe)

Ältere Arbeiten legten den Verdacht nahe, dass höhere Flussraten von Sauerstoff den Atemantrieb bremsen und damit eine Retention von Kohlendioxid bis zur CO₂-Narkose verursachen könnten (Davies & Mackinnon, 1949; Donald, Simpson, McMichael, & Lennox, 1949). Inzwischen konnte nachgewiesen werden, dass ein Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks vielmehr einer Umverteilung der Lungendurchblutung mit einem Ventilations/Perfusions-Mismatch, welches auf den Euler-Liljestrand-Mechanismus zurückgeführt wird, und einer Störung des Hämoglobintransportes durch den Haldane-Effekt geschuldet ist. Darüber hinaus scheinen noch andere Faktoren wie Tidalvolumen, Vorliegen einer akuten Exazerbation und andere individuelle Faktoren eine Rolle zu spielen, um es zu einer Hyperkapnie bei Sauerstoffgabe kommen zu lassen (Hanson, Marshall, Frasch, & Marshall, 1996; Milic-Emili & Aubier, 1980; Robinson, Freiberg, Regnis, & Young, 2000; Sassoon, Hassell, & Mahutte, 1987). Ein Anstieg der pCO₂-Werte durch die Gabe von höheren Durchflussraten von Sauerstoff blieb bei allen 15 Probanden aus. Im Gegenteil sank der durchschnittliche pCO₂ von Stufe 1 mit $42,7 \pm 7,1$ mmHg auf Stufe 4 mit $42,4 \pm 5,6$ mmHg um $0,23 \pm 3,4$ mmHg. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von .798 nicht signifikant. Ebenso wenig hatte die Einstellung von höheren Literflusszahlen des Flüssigsauerstoffgerätes einen Effekt auf den pCO₂. Dieser

stieg von einem mittleren Kohlendioxidpartialdruck bei 1l/min von $42,2 \pm 6,7$ um durchschnittliche $0,33 \pm 2,8$ mmHg auf $42,5 \pm 4,9$ mmHg bei 4l/min ($p = .660$). Zu keinem Zeitpunkt traten signifikante Mittelwertdifferenzen zwischen den Geräten auf. Unterschiede zwischen den gemessenen pCO₂-Werten der beiden Geräte waren minimal und erreichten ein Maximum von $1,0 \pm 3,8$ mmHg pCO₂ auf 3l/min bzw. Stufe 3. Hierbei lag der pCO₂ bei der Durchflussrate von 3l/min des LOD bei den Probanden um diesen Wert höher als zur Messung auf Stufe 3 mit dem POC. Die Atemfrequenz war unter Berücksichtigung der vorliegenden körperlichen Belastungssituation nicht kompensatorisch gesteigert. Bei insgesamt acht Patienten wurden bei den Messungen mit dem Flüssigsauerstoffgerät pCO₂-Werte über 45 mmHg gemessen, vier von diesen überschritten dabei pCO₂-Werte über 50 mmHg. Auch während der Messung mit dem POC ACT wurden in acht Fällen erhöhte pCO₂-Werte gemessen, zwei von diesen überschritten dabei 50 mmHg. Zu einem Anstieg eines kritischen pCO₂ >60 mmHg mit Gefahr einer pCO₂-Narkose kam es in keinem der Fälle. Die erhöhten pCO₂-Werte dieser acht Patienten waren dabei auf allen Stufen aufgetreten und zeigten keinen Anstieg durch Einstellung der nächsthöheren Flussraten, sondern blieben konstant. Weder die Wahl des Sauerstoffsystems noch die Einstellung höherer Flussraten hatte folglich einen signifikanten Effekt auf den Kohlendioxidpartialdruck.

6.2.9 Ergebnisse der pH-Messung (BGA / Ruhe)

Mit einem unveränderten pCO₂ auf allen Durchflussraten einhergehend kam es ebenfalls zu keiner Verschiebung des pH-Wertes. Mit einem durchschnittlichen pH-Wert bei einer Flüssigsauerstoffrate von 1 l/min von $7,42 \pm 0,43$ und auf 4l/min mit $7,41 \pm 0,04$ (Mittelwertdifferenz: $0,006 \pm 0,01$, $p = .055$, $d_z = 0,54$) hatte die Wahl der Durchflussrate keinen signifikanten Einfluss auf den pH-Wert. Auch die Einstellung verschiedener Stufen beim POC hatte keinen Effekt auf den pH-Wert. Dieser blieb mit einem pH-Wert von $7,42 \pm 0,04$ auf Stufe 1 und $7,42 \pm 0,04$ auf Stufe 4 gleich (Mittelwertdifferenz: $0,001 \pm 0,02$, $p = .786$, $d_z = 0,007$). Ebenso wenig bestanden Unterschiede hinsichtlich des pH-Wertes zwischen den beiden Geräten. Eine maximale Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Stufen ergab

sich auf 4l/min und der Stufe 4 mit einem um $0,01 \pm 0,02$ niedrigeren pH-Wert mit dem Flüssigsauerstoffgerätes. Dieser war mit einem $p=.127$ nicht signifikant geworden ($d_z=0,42$).

6.2.10 Ergebnisse der Atemfrequenz-Messung (BGA / Ruhe)

Wie in 6.2.8. bereits dargestellt, konnten neuere Arbeiten zeigen, dass eine Hyperkapnie bei Sauerstoffgabe nicht auf einen reduzierten Atemantrieb mit Hypoventilation zurückzuführen ist. Diese Erkenntnisse konnten in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Bei Betrachtung der Mittelwerte fiel auf, dass anstatt einer verringerten Atemfrequenz bei allen Durchflussraten und beiden Geräten bei überwiegender Mehrheit der Probanden eine Tachypnoe vorlag. Diese ließ sich unter Einbezug der Ergebnisse des pH-Wertes und pCO_2 -Wertes, welche beide im physiologischen Referenzbereich lagen, nicht in Verbindung mit einem Kompensationsversuch einer akuten respiratorischen Azidose bringen. Für eine genaue Aussage hierzu müsste jedoch zusätzlich das Bicarbonat im Serum gemessen werden. Es lag jedoch die Vermutung nahe, dass vorliegende Tachypnoe einer bei der Mehrheit der Patienten bestehenden, ausgeprägten emphysematischen Komponente mit ineffizienter Ventilation und Perfusion geschuldet war. Eine Erhöhung der Durchflussraten hatte ebenfalls keinen Effekt auf die Atemfrequenzen. Diese blieb mit dem LOD bei Durchflussraten von 1l/min bis 4l/min Flüssigsauerstoff mit annähernd 22 ± 6 Atemzügen pro Minute gleich. Auch mit dem POC war durch die Einstellung höherer Stufen keine signifikante Änderung der Atemfrequenz eingetreten. Diese blieb mit durchschnittlichen 23 ± 7 Atemzügen pro Minute auf Stufe 1 und mit 22 ± 7 Atemzügen pro Minute auf Stufe 4 fast identisch. Zusammenfassend hatten folglich weder Einstellung der Flussrate noch die Wahl des Sauerstoffsystems einen signifikanten Einfluss auf den Atemantrieb. Höhere pO_2 -Ergebnisse spiegelten sich nicht in einer veränderten Atemfrequenz wider. Zwischen den Geräten konnte trotz ihrer unterschiedlichen Effekte auf die Oxygenierung kein signifikanter Unterschied hinsichtlich ihrer Effekte auf die Atemfrequenz festgestellt werden.

7 Ausblick

Verhältnismäßig viel Zeit ist vergangen seit der ersten Indikationsstellung einer Sauerstofflangzeittherapie bei einer fortgeschrittenen COPD-Erkrankung Anfang der 1980er Jahre und der Markteinführung erster POC-Geräte Anfang der 2000er. Seitdem haben Technologien sich überholt oder wurden weiterentwickelt. So war der Markt an mobilen Konzentratorgeräten in den letzten Jahren einem konstanten Wandel unterworfen. Der in dieser Studie verwendete Konzentrator wirkt aus diesem Grunde im Vergleich mit zwischenzeitlich auf den Markt erschienen neueren Modelle veraltet. Diese sind inzwischen leistungsstärker, kleiner und handlicher geworden.

Angesichts dieses kontinuierlich-evolvierenden technologischen Fortschritts und der evidenten Vorteile einer Sauerstoffversorgung mittels POC hinsichtlich Kosteneinsparung und Mobilität werden perspektivisch Konzentratoren sicherlich eine immer wichtigere Rolle in der Langzeitsauerstofftherapie einnehmen. Zum jetzigen Zeitpunkt kann, gerade wenn vom Patienten nur niedrige Durchflussraten benötigt werden, ein mobiler Konzentrator eine sinnvolle und gleichwertige Alternative zu seinem Flüssigsauerstoffpendant darstellen. Dies sollte jedoch vor der Verordnung stets oxymetrisch überprüft und eine Demandtestung durchgeführt werden, da die meisten POCs leistungsbedingt noch immer mittels DODS ihren Sauerstoff abgeben. Im besten Fall sollte diese Testung mit dem gleichen Modell durchgeführt werden, welches verordnet werden soll, da sich die Geräte verschiedener Hersteller hinsichtlich ihrer Leistungsstärke stark zu unterscheiden scheinen. Benötigt der Patient hohe Durchflussraten, so werden derzeitige POCs aufgrund ihrer Leistungslimitierung Flüssigsauerstoffgeräten nicht den Rang ablaufen können. Doch mit Fortschritt von Technik und immer leistungsstärkeren Akkus und größer werdenden Bolusvolumina ist hierbei im wahrsten Sinne des Wortes noch viel Luft nach oben. Weitere Studien zur Überprüfung neuerer Geräte hinsichtlich ihrer Effekte auf die Oxygenierung sind dabei wünschenswert. Dabei sollten einheitliche Methodiken und Einschlusskriterien gewählt werden, um übertragbare und repräsentative Ergebnisse erzielen zu können.

8 Zusammenfassung

Im medizinischen Alltag stehen für COPD-Patienten mit Indikation zur Langzeitsauerstofftherapie neben klassischen Flüssigsauerstoffsystemen (Liquid Oxygen Devices (LOD) mit Dauerfluss (CF) oder Demandsystem/Sparventil (DODS)) mittlerweile eine Vielzahl an mobilen Konzentratoren/POCs (Portable Oxygen Concentrators) als Applikationssysteme zur Verfügung. POCs konzentrieren akkubetriebenen Sauerstoff aus der Umgebungsluft und können über eine herkömmliche Steckdose aufgeladen werden, weshalb sie eine größere Mobilität und Autonomie des Patienten versprechen. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Effekte auf die Oxygenierung eines POCs mit denjenigen eines Flüssigsauerstoffgerätes sowie der korrekten Literkonversion von Flüssigsauerstoff (LOX / Liquid Oxygen) in die einzelnen Konzentratorstufen existieren aktuell nur wenige Studien. Aus diesem Grunde wurde in vorliegender randomisiert-kontrollierter cross-over Studie die Vergleichbarkeit des POCs (mit DODS) Activox™ 4L mit dem LOD (mit CF) Companion® 1000 bei 30 hypoxämischen COPD Patienten (Alter $65,6 \pm 8,2$ Jahre; FEV_1 $35,2 \pm 10,4\%$; pO_2 $56,8 \pm 6,1$ mmHg; pCO_2 $38,3 \pm 4,9$ mmHg) unter Belastung und bei 15 hypoxämischen Patienten in Ruhe (Alter $65,5 \pm 7,6$ Jahre; FEV_1 $31,5 \pm 7,3\%$; pO_2 $54,9 \pm 3,5$ mmHg; pCO_2 $40,2 \pm 3,3$ mmHg) untersucht. Es kam zu keinen Drop-outs.

Untersuchung unter Belastung: Es wurde der Shuttlewalk als standardisierter Gehstest verwendet. Nach einem Einstufungstest (ISWT) folgten in den darauffolgenden zwei Tagen, in randomisierter Reihenfolge, jeweils ein Endurance Shuttle Walk Tests (ESWT) mit LOD und POC. Während der ESWTs wurde SpO_2 als primärer Endpunkt sowie als Nebenzielparameter pCO_2 , Herzfrequenz, Atemfrequenz, inspiratorische Kapazität gemessen sowie Dyspnoe und körperliche Erschöpfung eruiert. SpO_2 war vor als auch während des ESWTs mit dem LOD signifikant höher als mit dem POC (alle p-Werte $< .001$). Der durchschnittliche SpO_2 -Wert nahm während des ESWTs mit dem LOD von $95,3 \pm 2,4\%$ auf $88,9 \pm 6,2\%$, mit dem POC von $93,6 \pm 2,9\%$ auf $84,8 \pm 7\%$ ab. Ein SpO_2 von $>90\%$ konnte mit dem LOD länger gehalten werden, weshalb mit dem LOD durchschnittlich $108,3 \pm 138,0$ Meter weiter und 123 ± 160 Sekunden länger

gelaufen wurde. Die Gehstrecke und -zeit insgesamt der ESWTs belief sich auf durchschnittlich $344,0 \pm 293,7$ Meter bei 384 ± 277 Sekunden (LOD) sowie $235,7 \pm 249,8$ Meter bei 261 ± 219 Sekunden (POC). Hinsichtlich der Nebenzielparameter ergaben sich keine statistisch relevanten Unterschiede.

Untersuchung in Ruhe: An zwei Studientagen erhielten 15 Studienpatienten in randomisierter Reihenfolge im Sitzen und in Ruhe über einen Zeitraum von 40 Minuten Sauerstoff aus den Systemen. Die Durchflussrate wurde dabei mit 1l/min LOX (LOD) bzw. Stufe 1 (POC) begonnen und kontinuierlich alle 10 Minuten um eine weitere Stufe/Literflusszahl erhöht bis zur maximalen Stufe/Durchflussrate von Stufe 4 bzw. 4l/min LOX. Vor jeder Erhöhung wurde eine Blutgasanalyse durchgeführt und die Atemfrequenz gemessen. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Geräten hinsichtlich des primären Endpunktes pO_2 auf allen 4 Durchflussraten (alle p-Werte $<.001$). Mit dem POC nahm der durchschnittliche pO_2 von $58,0 \pm 5,2$ mmHg (Stufe 1) auf $66,0 \pm 6,3$ mmHg (Stufe 4) und mit dem LOD von $63,8 \pm 6,5$ mmHg (1l/min LOX) auf $87,4 \pm 15,9$ mmHg (4l/min LOX) zu. Durchschnittlich lag der pO_2 mit dem LOD auf allen Flusseinstellungen um $15,2 \pm 7,2$ mmHg höher. Die größte pO_2 -Mittelwertdifferenz berechnete sich mit $21,4 \pm 13,0$ mmHg bei maximaler Stufeneinstellung 4 und 4l/min LOX, wobei der durchschnittliche pO_2 auf dieser Stufe mit dem POC im Vergleich um diesen Wert niedriger war. Auf Stufe 4 des POCs wiesen 14 der 15 Patienten einen niedrigeren pO_2 -Wert auf als bei ihnen mit 2l/min LOX gemessen worden war, fünf von ihnen lagen dabei unter ihrem Wert von 1l/min LOX. Hinsichtlich der Nebenzielparameter (pCO_2 , pH, AF) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der POC hatte pro Stufe einen ähnlichen Effekt auf die Oxygenierung der Patienten wie 0,304l/min LOX. Auf Stufe 4 erreichte der POC somit eine Flussäquivalenz von ca. 1,2l/min LOX. Für Patienten, die eine Durchflussrate größer als 2l/min LOX benötigten, konnte der POC selbst auf höchster Stufe somit keine gleichwertige Alternative zum Flüssigsauerstoffgerät darstellen. Unter Belastung konnte im Vergleich mit dem LOD annähernd eine 1,5-fach längere Strecke zurückgelegt werden. Die niedrige Performance des POC Activox™ steht vermutlich mit technischen Spezifikationen, wie das in diesem Gerät verbaute DODS mit kleinem Bolusvolumen, in Zusammenhang.

9 Englische Zusammenfassung

The two most common oxygen delivery systems for hypoxemic COPD patients available operate with liquid oxygen or by concentrating the ambient air (concentrators). The concentrator system is advantageous, because it is powered by an integrated battery and charged with a common electrical plug, which enables the patient to have a higher level of physical mobility and autonomy. There are limited publications, that explore if portable oxygen concentrators have a comparable efficiency on oxygen saturation to liquid oxygen devices with continuous flow (LOD). As of now there are no official recommendations on how to convert the oxygen flow rate for LOD (litre per minute) into the corresponding level of the POC; therefore, the aim of this randomized, controlled cross-over trial is to investigate the comparability of the portable oxygen concentrator Activox™ 4L (POC) to a liquid oxygen device Companion® (LOD) in 30 hypoxemic COPD patients during exercise (means: age 65,6±8,2 year, FEV₁ 35,2±10,4%, pO₂ 56,8±6,1mmHg, pCO₂ 38,3±4,9mmHg) and in 15 patients at rest (means: age 65,5±7,6 year; FEV₁ 31,5±7,3%, pO₂ 54,9±3,5mmHg; pCO₂ 40,2±3,3mmHg). No drop-outs occurred.

As a baseline assessment all patients received a body plethysmography and a blood gas analysis without using supplemental oxygen.

Examination during exercise: A Shuttle Walk was used as a standardized field walking test to simulate a cardiopulmonary exercise test with daily life relevance. Following an initial incremental shuttle walk test (ISWT), patients performed on two days in randomized order with each system one endurance shuttle walk test (ESWT). During the ESWT, breathing frequency, inspiratory capacity, SpO₂, pCO₂ and heart frequency were measured, as well as Dyspnoea and leg fatigue before and after the ESWT were evaluated. SpO₂ was significantly higher before and during the ESWT with the LOD than with the POC (all p<.005). The mean SpO₂±SD dropped during the ESWT with the LOD from 95,3±2,4% to a mean SpO₂ of 88,9±6,2% at the end of the walking test, while it was with the POC 93,6±2,9% (Start) and 84,8±7% SpO₂ (End). Patients with the POC showed a lower pre-walk SpO₂ and a faster decline of Oxygenation during the walking test.

LOD supplied patients for a longer period of time with $SpO_2 > 90\%$ than with the POC. Therefore, patients were able to walk statistically significant ($p < .001$) longer with the LOD during the ESWT. The mean distance and endurance with the LOD were $344,0 \pm 293,7$ meter and 384 ± 277 seconds, while with the POD it was with $235,7 \pm 249,8$ meter and 261 ± 219 seconds, consequently $108,3 \pm 138,0$ meter and 123 ± 160 seconds less than with the LOD. 24 of the 30 patients stopped the ESWT with the POC earlier than with the LOD. There was no significant statistical difference between the two devices regarding the second outcome parameters such as pCO_2 , breathing frequency, heart frequency, inspiratory capacity, as well as leg fatigue and dyspnoea (BORG-Scale).

Examination at rest: The study was conducted during two consecutive days, where the 15 patients were connected in randomized order to one of the two systems via nasal cannula for a total time period of 40 minutes while remaining in a sitting position without speaking. The oxygen flow rate started at 1 liter/min (LOD) or Level 1 (POC) and increased every 10 minutes to the following level until it reached the maximum level at 4 (POC) or 4l/min (LOD). Blood gases (pO_2 , pCO_2 , pH) and breathing frequencies were measured at the end of each oxygen level. There was a significant difference between the two devices regarding the pO_2 on all four flow rates (all $p < .001$). On an average of all flow rates there was a $15,2 \pm 7,2$ mmHg higher pO_2 measurable with the LOD. With an initial mean pO_2 on level 1 of the POC with $58,0 \pm 5,2$ mmHg, the pO_2 went up till $66,0 \pm 6,3$ mmHg on Level 4, reaching the maximum setting of oxygen flow of the POC. Patients with the LOD showed a mean pO_2 with 1l/min-flowrate of $63,8 \pm 6,5$ mmHg and $87,4 \pm 15,9$ mmHg with a 4l/min flow. The maximum difference between the devices was reached on the maximum Level of the POC and 4l/min liquid oxygen with a $21,4 \pm 13,0$ mmHg lower oxygenation with the POC. On level 4, 14 of the 15 patients had a lower oxygenation than with the 2l/min liquid oxygen, 5 of these patients a lower pO_2 than with 1l/min. Summarizing the POC had an effect per level on the patients pO_2 as it had equivalent to 304ml/min liquid oxygen, reaching a maximum flow-capacity of the device on level 4 of 1,2l/min LOX. There was no significant difference between the two devices regarding the second outcome parameter such as pCO_2 , pH and breathing frequencies.

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dreidimensionales Klassifikationssystem mit Komponenten Lungenfunktion, Exazerbationsrate und Symptomatik zur COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD 2017	12
Abbildung 2: Reservetank	24
Abbildung 3 und Abbildung 4: Companion® 1000 in den Seitenansichten	37
Abbildung 5: Life Choice Activox™ 4L in den Seitenansichten, aus Tragetasche entnommen	38
Abbildung 6: Life Choice Activox™ 4L im Betrieb auf Stufe 4 in der Aufsicht ...	39
Abbildung 7: BORG – Skala.....	40
Abbildung 8: Nox T3® Portable Monitor Atemfrequenzmesser mit Nasenbrille	41
Abbildung 9: Sentec Digital Monitoring System (SDMS) während Messung.....	42
Abbildung 10: Spiropalm 6MWT mit zugehöriger Gesichtsmaske.....	43
Abbildung 11: Blutgasanalysegerät Siemens RAPIDPoint® 500	44
Abbildung 12: Aufbau des Shuttle-Walk-Gehtests; gelbmarkiert: Hütchen	45
Abbildung 13: Ablauf der drei Studientage zur Untersuchung der Effekte unter Belastung	47
Abbildung 14: Patient während ESWT (Szene nachgestellt)	49
Abbildung 15 & Abbildung 16: Vorbereitung der Messungen vor Intervention (Abbildung links) und Spiropalm-Messung im Gehen während ESWT (Abbildung rechts).....	50
Abbildung 17: Verlauf SpO ₂ -Mittelwerte mit Standardabweichung während der ESWTs mit Konzentrator ACT und Flüssigsauerstoffgerät CF; alle Mittelwertdifferenzen mit p<.001 sind signifikant geworden	58
Abbildung 18 & 19: Darstellung der zurückgelegten Entfernung (oben) und Dauer (unten) der ESWTs beider Geräte im Boxplot; Ausreißer mit Fallnummer markiert	60
Abbildung 20: Verlauf der transkutanen pCO ₂ -Mittelwerte mit SD beider ESWTs	62
Abbildung 21: Anstieg der Herzfrequenz mit Mittelwerten und Standardabweichung im Verlauf der beiden ESWTs.	65
Abbildung 22: Anstieg der Atemfrequenz/min während der ESWTs.	67
Abbildung 23: Verlauf der Inspiratorischen Kapazität während der ESWTs.....	69
Abbildung 24: Übersicht des Studienablaufs zur Untersuchung der Effekte in Ruhe	73
Abbildung 25: Proband während der beiden Studientage mit POC ACT (an Tag1, linkes Foto) und LOD CF (an Tag2, rechtes Foto).....	74
Abbildung 26: pO ₂ -Mittelwerte mit SD, x-Achse mit Durchflussraten (POC in Stufen, LOD in l/min LOX); Ergebnisse sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nach links bzw. rechts zur Durchflussrate auf der x-Achse versetzt.	78
Abbildung 27: Vereinfachte Darstellung der Korrelation der pO ₂ -Werte mit SpO ₂ - Werten. Unter physiologischen Bedingungen können 60mmHg mit einer Sauerstoffsättigung von ca. 90% korreliert werden.	96
Abbildung 28: Vereinfachte Funktionsdarstellung eines Sauerstoffkonzentrators.	133

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : GOLD-Stadieneinteilung der Obstruktion	11
Tabelle 2: Übersicht der LTOT-Kriterien nach S2k-Leitlinie f. COPD 2018 (C. Vogelmeier1 & K. Kenn9, 2018).....	19
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien	35
Tabelle 4: Technische Angaben des Herstellers Chart Biomedical (CriticalCare):	37
Tabelle 5: Technische Angaben des Herstellers Resmed (Resmed):	38
Tabelle 6: Übersicht der Messungen zur Untersuchung der Effekte der beiden Sauerstoffsysteme unter Belastung	51
Tabelle 7: Übersicht der deskriptiven Basisdaten und -messungen des Patientenkollektivs zur Messung der Effekte der beiden Sauerstoffsysteme unter Belastung	54
Tabelle 8: Übersicht der ISWT-Ergebnisse, Mittelwerte mit Standardabweichung	55
Tabelle 9: Tabellarische Auflistung der aufgetretenen ESWT-Abbruchgründe .	56
Tabelle 10: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der SpO ₂ -Ergebnisse ...	57
Tabelle 11: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der ESWT-Gehstrecke und -Dauer	59
Tabelle 12: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der transkutanen pCO ₂ -Ergebnisse	61
Tabelle 13: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der Herzfrequenz	63
Tabelle 14: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der Atemfrequenz	66
Tabelle 15: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der Inspiratorischen Kapazität.....	68
Tabelle 16: Übersicht der Mittelwerte und Differenzen der BORG-Skala-Angaben.....	70
Tabelle 17: Übersicht der erhobenen Messwerte zur Untersuchung der Effekte in Ruhe.....	74
Tabelle 18: Übersicht der deskriptiven Basisdaten und -messungen des Patientenkollektivs zur Untersuchung der Effekte der beiden Sauerstoffsysteme in Ruhe	76
Tabelle 19: Ergebnisse der pO ₂ -Werte unter jeweiliger Durchflussrate (l/min bzw. Stufe)	77
Tabelle 20: Korrelierung der pO ₂ -Mittelwerte der Konzentrator-Stufen mit denen bei den einzelnen Durchflussraten des Flüssigsauerstoffgerätes in l/min..	80
Tabelle 21: Ergebnisse der pCO ₂ -Werte unter jeweiliger Durchflussrate (l/min bzw. Stufe)	81
Tabelle 22: Ergebnisse der pH-Werte unter jeweiliger Durchflussraten (l/min bzw. Stufe)	82
Tabelle 23: Ergebnisse der Atemfrequenz unter jeweiliger Durchflussraten (l/min bzw. Stufe)	83
Tabelle 24: Individuelle pO ₂ -Ergebnisse der einzelnen Stufen in Ruhe (POC) .	97
Tabelle 25: Individuelle pO ₂ -Ergebnisse der einzelnen Durchflussraten in Ruhe (LOD)	97
Tabelle 26: Individuelle SpO ₂ -Werte während des ESWT mit POC ACT	98

Tabelle 27: Individuelle SpO ₂ -Werte während des ESWT mit LOD CF	98
Tabelle 28: Übersicht Recherche durchgeführter Studien hinsichtlich der Vergleichbarkeit POC und LOD	134
Tabelle 29: Statistische Interpretation der Effektstärke nach Cohen (Cohen, 1988).....	138
Tabelle 30 : Reihenfolge der Randomisierung	138

12 Literaturverzeichnis

1. 2010, Ä. v. (17. 11. 2010). Ergebnisse zur COPD-Entwicklung des Institut für Gesundheitssystemforschung in Kiel, Interview mit Prof. Heinrich Worth zum Welt-COPD-Tag. *Ärztezeitung*.
2. Adeloje, D., Chua, S., Lee, C., Basquill, C., Papana, A., Theodoratou, E., . . . Rudan, I. (2015). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health, 5*(2). doi: 10.7189/jogh.05-020415
3. al., G. H. e. (2012). *Innere Medizin*. S. 343 - 344.
4. Albuquerque, A. L. P., Nery, L. E., Villaça, D. S., Machado, T. Y. S., Oliveira, C. C., Paes, Â. T., & Neder, J. A. (2006). Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II–III. *European Respiratory Journal, 28*(5), 939-944. doi: 10.1183/09031936.06.00040506
5. AmericanAssociationForRespiratoryCare, A. A Guide to Portable Oxygen Concentrators. <https://www.copdfoundation.org/Downloads/POC-Final.pdf>. (Zugriff 22.09.2018)
6. Arnold, E., Bruton, A., Donovan-Hall, M., Fenwick, A., Dibb, B., & Walker, E. (2011). Ambulatory oxygen: why do COPD patients not use their portable systems as prescribed? A qualitative study. *BMC Pulm Med, 11*, 9. doi: 10.1186/1471-2466-11-9
7. Barach, A. L. (1959). Ambulatory oxygen therapy: oxygen inhalation at home and out-of-doors. *Dis Chest, 35*(3), 229-241.
8. Barnes, P. J., & Celli, B. R. (2009). Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal, 33*(5), 1165-1185. doi: 10.1183/09031936.00128008
9. Barr, R. G., Bluemke, D. A., Ahmed, F. S., Carr, J. J., Enright, P. L., Hoffman, E. A., . . . Watson, K. E. (2010). Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. *New England Journal of Medicine, 362*(3), 217-227. doi: 10.1056/NEJMoa0808836
10. Berndt, A., Leme, A. S., & Shapiro, S. D. (2012). Emerging genetics of COPD. *EMBO Mol Med, 4*(11), 1144-1155. doi: 10.1002/emmm.201100627
11. Blanco, I., de Serres, F. J., Fernandez-Bustillo, E., Lara, B., & Miravittles, M. (2006). Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J, 27*(1), 77-84. doi: 10.1183/09031936.06.00062305
12. Bliss, P. L., McCoy, R. W., & Adams, A. B. (2004). Characteristics of demand oxygen delivery systems: maximum output and setting recommendations. *Respir Care, 49*(2), 160-165.
13. Borak, J., Sliwinski, P., Tobiasz, M., Gorecka, D., & Zielinski, J. (1996). Psychological status of COPD patients before and after one year of long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis, 51*(1), 7-11.
14. BORG, G. A. V. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine & Science in Sports & Exercise, 14*(5), 377-381.

15. Bortz, J., & Doering, N. (2016). Forschungsmethoden und Evaluation. Für Human- und Sozialwissenschaftler. *Springer Medizin Verlag*, 5. überarb. Aufl.
16. Bowton, D. L., Scuderi, P. E., & Haponik, E. F. (1994). The incidence and effect on outcome of hypoxemia in hospitalized medical patients. *Am J Med*, 97(1), 38-46.
17. Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., . . . Nizankowska-Mogilnicka, E. (2007). International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *The Lancet*, 370(9589), 741-750. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61377-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61377-4)
18. C. Vogelmeier¹, R. Buhl², O. Burghuber³, C.-P. Criée⁴, S. Ewig⁵, J. Godnic-Cvar⁶, S. Hartl³, F. Herth⁷, 17, P. Kardos⁸, & K. Kenn⁹, D. Nowak¹⁰, 17, K. F. Rabe¹¹, 17, M. Studnicka¹², H. Watz¹³, 17, T. Welte¹⁴, 17, W. Windisch¹⁵, H. Worth¹⁶. (2018). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit
19. chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. und der Deutschen Atemwegsliga e. V.*
20. CAIRE, C. I. Liquid Oxygen Use Time Chart: Duration. http://files.chartindustries.com/LOX-Time_use-ML-LOX0007%20B_%20LOX%20time%20use%20chart.pdf. (Zugriff 01.12.2018)
21. Carpagnano, G. E., Kharitonov, S. A., Foschino-Barbaro, M. P., Resta, O., Gramiccioni, E., & Barnes, P. J. (2004). Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax*, 59(12), 1016-1019. doi: 10.1136/thx.2003.020768
22. Casaburi, R., Spitzer, S., Haskell, R., & Wasserman, K. (1989). Effect of Altering Heart Rate on Oxygen Uptake at Exercise Onset. *Chest*, 95(1), 6-12. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.95.1.6>
23. Casanova, C., Cote, C., de Torres, J. P., Aguirre-Jaime, A., Marin, J. M., Pinto-Plata, V., & Celli, B. R. (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
24. Cavallès, A., Brinchault-Rabin, G., Dixmier, A., Goupil, F., Gut-Gobert, C., Marchand-Adam, S., . . . Diot, P. (2013). Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review*, 22(130), 454-475. doi: 10.1183/09059180.00008612
25. Celli, B. R., MacNee, W., Agusti, A., Anzueto, A., Berg, B., Buist, A. S., . . . ZuWallack, R. (2004). Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal*, 23(6), 932-946. doi: 10.1183/09031936.04.00014304
26. Chailleux, E., Fauroux, B., Binet, F., Dautzenberg, B., & Polu, J. M. (1996). Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. *Chest*, 109(3), 741-749.

27. Chatburn, R. L., Lewarski, J. S., & McCoy, R. W. (2006). Nocturnal oxygenation using a pulsed-dose oxygen-conserving device compared to continuous flow. *Respir Care*, 51(3), 252-256.
28. Chen, J. Z., Katz, I. M., Pichelin, M., Zhu, K., Caillibotte, G., Noga, M. L., . . . Martin, A. R. (2017). Comparison of pulsed versus continuous oxygen delivery using realistic adult nasal airway replicas. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 12, 2559-2571. doi: 10.2147/copd.s141976
29. Christopher, K. L., & Schwartz, M. D. (2011). Transtracheal oxygen therapy. *Chest*, 139(2), 435-440. doi: 10.1378/chest.10-1373
30. Clini, E., Vitacca, M., Foglio, K., Simoni, P., & Ambrosino, N. (1996). Long-term home care programmes may reduce hospital admissions in COPD with chronic hypercapnia. *Eur Respir J*, 9(8), 1605-1610.
31. Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Department of Psychology. New York University., 2.*
32. Coleta, K. D., Silveira, L. V., Lima, D. F., Rampinelli, E. A., Godoy, I., & Godoy, I. (2008). Predictors of first-year survival in patients with advanced COPD treated using long-term oxygen therapy. *Respir Med*, 102(4), 512-518. doi: 10.1016/j.rmed.2007.12.003
33. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. (1980). *Ann Intern Med*, 93(3), 391-398.
34. Cotes, J. E., & Gilson, J. C. (1956). Effect of oxygen on exercise ability in chronic respiratory insufficiency; use of portable apparatus. *Lancet*, 270(6928), 872-876.
35. Cranston, J. M., Nguyen, A. M., & Crockett, A. J. (2004). The relative survival of COPD patients on long-term oxygen therapy in Australia: A comparative study. *Respirology*, 9(2), 237-242. doi: 10.1111/j.1440-1843.2004.00567.x
36. CriticalCare, C. B. Datenblatt Companion C1000. https://www.criticalcare.de/fileadmin/criticalcare/downloads/Produktdatenblatt_Companion_1000_1000T.pdf. (Zugriff 16.10.2018)
37. Croxton, T. L., & Bailey, W. C. (2006). Long-term Oxygen Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Recommendations for Future Research: An NHLBI Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med*, 174(4), 373-378. doi: 10.1164/rccm.200507-1161WS
38. Cummins, E. P., & Keogh, C. E. (2016). Respiratory gases and the regulation of transcription. *Exp Physiol*, 101(8), 986-1002. doi: 10.1113/ep085715
39. D O'Shea, S., Taylor, N., & Paratz, J. (2009). *Progressive Resistance Exercise Improves Muscle Strength and May Improve Elements of Performance of Daily Activities for People With COPD A Systematic Review* (Vol. 136).
40. Dal Negro, R., Berto, P., Tognella, S., & Quareni, L. (2002). Cost-of-illness of lung disease in the TriVeneto Region, Italy: the GOLD Study. *Monaldi Arch Chest Dis*, 57(1), 3-9.
41. Dal Negro, R. W., Bonadiman, L., Turco, P., Tognella, S., & Iannazzo, S. (2015). Costs of illness analysis in Italian patients with chronic obstructive

- pulmonary disease (COPD): an update. *Clinicoecon Outcomes Res*, 7, 153-159. doi: 10.2147/ceor.s77504
42. Dar, K., Williams, T., Aitken, R., Woods, K. L., & Fletcher, S. (1995). Arterial versus capillary sampling for analysing blood gas pressures. *Bmj*, 310(6971), 24-25.
 43. Davies, C. E., & Mackinnon, J. (1949). NEUROLOGICAL EFFECTS OF OXYGEN IN CHRONIC COR PULMONALE. *The Lancet*, 254(6585), 883-885. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(49\)91459-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(49)91459-2)
 44. Diaz, O., Villafranca, C., Ghezzi, H., Borzone, G., Leiva, A., Milic-Emil, J., & Lisboa, C. (2000). Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *European Respiratory Journal*, 16(2), 269-275.
 45. Donald, K., Simpson, T., McMichael, J., & Lennox, B. (1949). NEUROLOGICAL EFFECTS OF OXYGEN. *The Lancet*, 254(6588), 1056-1057. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(49\)91632-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(49)91632-3)
 46. Dowling, & Wilson. (1998). Bacterial toxins which perturb ciliary function and respiratory epithelium. *Journal of Applied Microbiology*, 84(S1), 138S-148S. doi: 10.1046/j.1365-2672.1998.0840s1138S.x
 47. Dubois, P., Jamart, J., Machiels, J., Smeets, F., & Lulling, J. (1994). Prognosis of severely hypoxemic patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest*, 105(2), 469-474.
 48. Dunne, P. J. (2009). The clinical impact of new long-term oxygen therapy technology. *Respir Care*, 54(8), 1100-1111.
 49. Dunne, P. J., Macintyre, N. R., Schmidt, U. H., Haas, C. F., Jones-Boggs Rye, K., Kauffman, G. W., & Hess, D. R. (2012). Respiratory care year in review 2011: long-term oxygen therapy, pulmonary rehabilitation, airway management, acute lung injury, education, and management. *Respir Care*, 57(4), 590-606. doi: 10.4187/respcare.01776
 50. Eaton, T., Lewis, C., Young, P., Kennedy, Y., Garrett, J. E., & Kolbe, J. (2004). Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med*, 98(4), 285-293.
 51. Elbehairy, A. F., Ciavaglia, C. E., Webb, K. A., Guenette, J. A., Jensen, D., Mourad, S. M., . . . O'Donnell, D. E. (2015). Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*, 191(12), 1384-1394. doi: 10.1164/rccm.201501-0157OC
 52. Esche, e. a. (2016). Pneumologie, Lehrbuch für Atemtherapeuten, S. 159, (ISBN: 978-3-9817734-0-8). *Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.*
 53. EuropeanRespiratorySociety, E. The economic burden of lung disease, <https://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/#default>. *European Lung White Book*.
 54. Fahlman, A., Caulkett, N., Arnemo, J. M., Neuhaus, P., & Ruckstuhl, K. E. (2012). Efficacy of a portable oxygen concentrator with pulsed delivery for treatment of hypoxemia during anesthesia of wildlife. *J Zoo Wildl Med*, 43(1), 67-76. doi: 10.1638/2011-0064.1
 55. Faisal, A., Alghamdi, B. J., Ciavaglia, C. E., Elbehairy, A. F., Webb, K. A., Ora, J., . . . O'Donnell, D. E. (2015). Common Mechanisms of Dyspnea in

- Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am J Respir Crit Care Med*, 193(3), 299-309. doi: 10.1164/rccm.201504-0841OC
56. Faude, O., Kindermann, W., & Meyer, T. (2009). Lactate Threshold Concepts. *Sports Medicine*, 39(6), 469-490. doi: 10.2165/00007256-200939060-00003
 57. Fishman, A., Martinez, F., Naunheim, K., Piantadosi, S., Wise, R., Ries, A., . . . Wood, D. E. (2003). A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*, 348(21), 2059-2073. doi: 10.1056/NEJMoa030287
 58. Fletcher, E. C., & Levin, D. C. (1984). Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. The effect of short- and long-term oxygen. *Chest*, 85(1), 6-14.
 59. Foucher, P., Baudouin, N., Merati, M., Pitard, A., Bonniaud, P., Reybet-Degat, O., & Jeannin, L. (1998). Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*, 113(6), 1580-1587.
 60. Geldmacher, H., Biller, H., Herbst, A., Urbanski, K., Allison, M., Buist, A. S., . . . Welte, T. (2008). Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. [The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany]. *Dtsch med Wochenschr*, 133(50), 2609-2614. doi: 10.1055/s-0028-1105858
 61. Gignac, G., & T Szodorai, E. (2016). *Effect size guidelines for individual differences researchers* (Vol. 102).
 62. Glaab, T., Vogelmeier, C., Hellmann, A., & Buhl, R. (2012). Guideline-based survey of outpatient COPD management by pulmonary specialists in Germany. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 7, 101-108. doi: 10.2147/copd.s27887
 63. Gloeckl, R., Matthaei, M., Damisch, T., Sczepanski, B., Jerrentrup, A., & Kenn, K. Benefits of a Reservoir Nasal Cannula (Oxymizer) Versus a Conventional Nasal Cannula During Exercise in Hypoxemic Patients with Interstitial Lung Diseases C107. *NEW INTERVENTIONS AND OUTCOMES IN PULMONARY REHABILITATION* (pp. A5302-A5302).
 64. Gompelmann, D., Eberhardt, R., & Herth, F. (2014). Endoscopic Volume Reduction in COPD—a Critical Review. *Dtsch Arztebl Int*, 111(49), 827-833. doi: 10.3238/arztebl.2014.0827
 65. Górecka, D., Gorzelak, K., Sliwiński, P., Tobiasz, M., & Zieliński, J. (1997). Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*, 52(8), 674-679. doi: 10.1136/thx.52.8.674
 66. Guenette, J. A., Chin, R. C., Cheng, S., Dominelli, P. B., Raghavan, N., Webb, K. A., . . . O'Donnell, D. E. (2014). Mechanisms of exercise intolerance in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grade 1 COPD. *European Respiratory Journal*, 44(5), 1177-1187. doi: 10.1183/09031936.00034714
 67. Guerrero, M., Crisafulli, E., Liapikou, A., Huerta, A., Gabarrús, A., Chetta, A., . . . Torres, A. (2016). Readmission for Acute Exacerbation within 30 Days of Discharge Is Associated with a Subsequent Progressive Increase in Mortality Risk in COPD Patients: A Long-Term Observational Study. *PLoS One*, 11(3), e0150737. doi: 10.1371/journal.pone.0150737

68. Haidl, P., Clement, C., Wiese, C., Dellweg, D., & Kohler, D. (2004). Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. *Respiration*, *71*(4), 342-347. doi: 10.1159/000079637
69. Halbert, R. J., Natoli, J. L., Gano, A., Badamgarav, E., Buist, A. S., & Mannino, D. M. (2006). Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, *28*(3), 523-532. doi: 10.1183/09031936.06.00124605
70. Hanson, C. W., 3rd, Marshall, B. E., Frasch, H. F., & Marshall, C. (1996). Causes of hypercarbia with oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*, *24*(1), 23-28.
71. He, M., Yu, S., Wang, L., Lv, H., & Qiu, Z. (2015). Efficiency and Safety of Pulmonary Rehabilitation in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Monit*, *21*, 806-812. doi: 10.12659/msm.892769
72. Heaney, L. G., McAllister, D., & MacMahon, J. (1999). Cost minimisation analysis of provision of oxygen at home: are the drug tariff guidelines cost effective? *Bmj*, *319*(7201), 19-23.
73. Heaton, R. K., Grant, I., McSweeney, A. J., Adams, K. M., & Petty, T. L. (1983). Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*, *143*(10), 1941-1947.
74. Hitka, P., Vizek, M., & Wilhelm, J. (2003). Hypoxia and reoxygenation increase H₂O₂ production in rats. *Exp Lung Res*, *29*(8), 585-592.
75. InovaLabs, I. (2009). Fallstudienbericht "Tragbarer Sauerstoffkonzentrator LifeChoice". *Inova Labs / Activox-Werbebrochure*, <https://www.yumpu.com/de/document/view/27661137/fallstudienbericht-oxycare-gmbh>. (Zugriff 10.11.2018)
76. Jean-François Muir, B. M., Philippe Sauder, Didier Foret. (2014). A multi-center randomized study that compared the clinical efficacy of the LifeChoice Activox™ Portable Oxygen Concentrator (POC) featuring PULSE-WAVE™ Technology to traditional
77. continuous liquid oxygen therapy C1000. *Inova Labs / Activox*.
78. Johannesdottir, S. A., Christiansen, C. F., Johansen, M. B., Olsen, M., Xu, X., Parker, J. M., . . . Fryzek, J. P. (2013). Hospitalization with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and associated health resource utilization: A population-based Danish cohort study. *Journal of Medical Economics*, *16*(7), 897-906. doi: 10.3111/13696998.2013.800525
79. Jolley, C. J., Luo, Y. M., Steier, J., Rafferty, G. F., Polkey, M. I., & Moxham, J. (2015). Neural respiratory drive and breathlessness in COPD. *Eur Respir J*, *45*(2), 355-364. doi: 10.1183/09031936.00063014
80. Jubran, A. (1999). Pulse oximetry. *Crit Care*, *3*(2), R11-r17. doi: 10.1186/cc341
81. Katsenos, S., Charisis, A., Daskalopoulos, G., Constantopoulos, S. H., & Vassiliou, M. P. (2006). Long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: the use of concentrators and liquid oxygen systems in

- north-western Greece. *Respiration*, 73(6), 777-782. doi: 10.1159/000094393
82. Katsenos, S., & Constantopoulos, S. H. (2011). Long-Term Oxygen Therapy in COPD: Factors Affecting and Ways of Improving Patient Compliance. *Pulm Med*, 2011, 325362. doi: 10.1155/2011/325362
 83. 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.
 84. Kirsch, F., Teuner, C. M., Menn, P., & Leidl, R. (2013). Krankheitskosten für Asthma und COPD bei Erwachsenen in der Bundesrepublik Deutschland. [Costs of Illness for Asthma and COPD in Adults in Germany]. *Gesundheitswesen*, 75(07), 413-423. doi: 10.1055/s-0033-1333742
 85. Koehler, U., Hildebrandt, O., Jerrentrup, L., Koehler, K. I., Kianinejad, P., Sohrabi, K., . . . Kenn, K. (2014). Die Langzeit-Sauerstoff-Therapie (LTOT) – Was sollten Arzt, Versorger und Krankenkasse wissen? [Long-Term Oxygen Therapy (LTOT) – What Should Physicians, Homecare-Provider and Health Insurance Companies Know?]. *Pneumologie*, 68(03), 193-198. doi: 10.1055/s-0033-1359198
 86. Kohnlein, T., & Welte, T. (2008). Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med*, 121(1), 3-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.07.025
 87. Langenhof, S., & Fichter, J. (2005). Comparison of two demand oxygen delivery devices for administration of oxygen in COPD. *Chest*, 128(4), 2082-2087. doi: 10.1378/chest.128.4.2082
 88. Leach, R. M., Davidson, A. C., Chinn, S., Twort, C. H., Cameron, I. R., & Bateman, N. T. (1992). Portable liquid oxygen and exercise ability in severe respiratory disability. *Thorax*, 47(10), 781-789.
 89. LeBlanc, C. J., Lavallée, L. G., King, J. A., Taylor-Sussex, R. E., Woolnough, A., & McKim, D. A. (2013). A Comparative Study of 3 Portable Oxygen Concentrators During a 6-Minute Walk Test in Patients With Chronic Lung Disease. *Respir Care*, 58(10), 1598-1605. doi: 10.4187/respcare.02275
 90. Leblanc, P., Summers, E., Inman, M. D., Jones, N. L., Campbell, E. J., & Killian, K. J. (1988). Inspiratory muscles during exercise: a problem of supply and demand. *Journal of Applied Physiology*, 64(6), 2482-2489. doi: 10.1152/jappl.1988.64.6.2482
 91. Leuppi, J. D., Schuetz, P., Bingisser, R., & et al. (2013). Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: The reduce randomized clinical trial. *JAMA*, 309(21), 2223-2231. doi: 10.1001/jama.2013.5023
 92. Liu, Y., Pleasants, R. A., Croft, J. B., Wheaton, A. G., Heidari, K., Malarcher, A. M., . . . Strange, C. (2015). Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged ≥45 years with a smoking history. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 10, 1409-1416. doi: 10.2147/copd.s82259
 93. Loiseaux-Meunier, M. N., Bedu, M., Gentou, C., Pepin, D., Coudert, J., & Caillaud, D. (2001). Oxygen toxicity: simultaneous measure of pentane and

- malondialdehyde in humans exposed to hyperoxia. *Biomed Pharmacother*, 55(3), 163-169.
94. Lomas, D. A., & Silverman, E. K. (2001). The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*, 2(1), 20-26. doi: 10.1186/rr34
 95. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. (1981). *Lancet*, 1(8222), 681-686.
 96. Lotters, F., van Tol, B., Kwakkel, G., & Gosselink, R. (2002). Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J*, 20(3), 570-576.
 97. M. Böhm, M. H., W. Schmiegel. (2009). Innere Medizin. *Elsevier*, 6. Auflage, S. 307 - 308.
 98. Maddocks, M., Kon, S. S. C., Singh, S. J., & Man, W. D.-C. (2015). Rehabilitation following hospitalization in patients with COPD: Can it reduce readmissions? *Respirology*, 20(3), 395-404. doi: doi:10.1111/resp.12454
 99. Maltais, F., Hamilton, A., Marciniuk, D., Hernandez, P., Scirba, F. C., Richter, K., . . . O'Donnell, D. (2005). Improvements in Symptom-Limited Exercise Performance Over 8 h With Once-Daily Tiotropium in Patients With COPD. *Chest*, 128(3), 1168-1178. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1168>
 100. 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
 101. Marti, S., Munoz, X., Rios, J., Morell, F., & Ferrer, J. (2006). Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J*, 27(4), 689-696. doi: 10.1183/09031936.06.00076405
 102. Martinez, F. J., Foster, G., Curtis, J. L., Criner, G., Weinmann, G., Fishman, A., . . . Wise, R. (2006). Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, 173(12), 1326-1334. doi: 10.1164/rccm.200510-1677OC
 103. Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 3(11), e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
 104. Menn, P., Heinrich, J., Huber, R. M., Jörres, R. A., John, J., Karrasch, S., . . . Holle, R. (2012). Direct medical costs of COPD – An excess cost approach based on two population-based studies. *Respir Med*, 106(4), 540-548. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.10.013>
 105. Merlani, P., Garnerin, P., Diby, M., Ferring, M., & Ricou, B. (2001). Linking guideline to regular feedback to increase appropriate requests for clinical tests: blood gas analysis in intensive care. *Bmj*, 323(7313), 620-624. doi: 10.1136/bmj.323.7313.620
 106. Milic-Emili, J., & Aubier, M. (1980). Some recent advances in the study of the control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Anesth Analg*, 59(11), 865-873.

107. Miller, J., Edwards, L. D., Agusti, A., Bakke, P., Calverley, P. M., Celli, B., . . . Macnee, W. (2013). Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*, *107*(9), 1376-1384. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.001
108. Miravittles, M., Murio, C., Guerrero, T., & Gisbert, R. (2003). Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*, *123*(3), 784-791.
109. Nasilowski, J., Przybylowski, T., Zielinski, J., & Chazan, R. (2008). Comparing supplementary oxygen benefits from a portable oxygen concentrator and a liquid oxygen portable device during a walk test in COPD patients on long-term oxygen therapy. *Respir Med*, *102*(7), 1021-1025. doi: 10.1016/j.rmed.2008.02.005
110. Nichol, K. L., Baken, L., & Nelson, A. (1999). Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med*, *130*(5), 397-403.
111. Nichol, K. L., Baken, L., Wuorenma, J., & Nelson, A. (1999). The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med*, *159*(20), 2437-2442.
112. Nowak, D., Dietrich, E. S., Oberender, P., Überla, K., Reitberger, U., Schlegel, C., . . . Welsch, R. (2004). Krankheitskosten von COPD in Deutschland. [Cost-of-illness Study for the Treatment of COPD in Germany]. *Pneumologie*, *58*(12), 837-844. doi: 10.1055/s-2004-830143
113. O'Donnell, D. E., & Elbehairy, A. F. (2017). The Link between Reduced Inspiratory Capacity and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *14*(Supplement_1), S30-s39. doi: 10.1513/AnnalsATS.201610-834FR
114. O'Donnell, D. E., Flüge, T., Gerken, F., Hamilton, A., Webb, K., Aguilaniu, B., . . . Magnussen, H. (2004). Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *European Respiratory Journal*, *23*(6), 832-840. doi: 10.1183/09031936.04.00116004
115. O'Donnell, D. E., Hernandez, P., Kaplan, A., Aaron, S., Bourbeau, J., Marciniuk, D., . . . Voduc, N. (2008). Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. *Can Respir J*, *15* Suppl A, 1a-8a. doi: 10.1155/2008/641965
116. O'Donnell, D. E., Hong, H. H., & Webb, K. A. (2000). Respiratory sensation during chest wall restriction and dead space loading in exercising men. *Journal of Applied Physiology*, *88*(5), 1859-1869. doi: 10.1152/jappl.2000.88.5.1859
117. O'Donnell, D. E., Lam, M., & Webb, K. A. (1998). Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *158*(5 Pt 1), 1557-1565. doi: 10.1164/ajrccm.158.5.9804004
118. 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
119. Oba, Y. (2009). Cost-effectiveness of long-term oxygen therapy for chronic obstructive disease. *Am J Manag Care*, 15(2), 97-104.
 120. Obeidat, M., Zhou, G., Li, X., Hansel, N. N., Rafaels, N., Mathias, R., . . . Sin, D. D. (2018). The genetics of smoking in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*, 19. doi: 10.1186/s12931-018-0762-7
 121. Oczenski, W. (2012). 2.18 Sauerstofftransport im Blut. In W. Oczenski (Ed.), *Atmen – Atemhilfen* (9., überarbeitete und erweiterte Auflage ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
 122. Ofir, D., Laveneziana, P., Webb, K. A., Lam, Y. M., & O'Donnell, D. E. (2008). Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(6), 622-629. doi: 10.1164/rccm.200707-1064OC
 123. Palwai, A., Skowronski, M., Coreno, A., Drummond, C., & McFadden, E. R., Jr. (2010). Critical comparisons of the clinical performance of oxygen-conserving devices. *Am J Respir Crit Care Med*, 181(10), 1061-1071. doi: 10.1164/rccm.200910-1638OC
 124. Parr, D. G., Dawkins, P. A., & Stockley, R. A. (2006). Computed tomography: a new gold standard for the clinical assessment of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, 174(8), 954; author reply 954-955. doi: 10.1164/ajrccm.174.8.954
 125. Pelletier-Fleury, N., Lanoe, J.-L., Fleury, B., & Fardeau, M. (1996). The Cost of Treating COPD Patients With Long-term Oxygen Therapy in a French Population. *Chest*, 110(2), 411-416. doi: 10.1378/chest.110.2.411
 126. Pepin, V., Brodeur, J., Lacasse, Y., Milot, J., Leblanc, P., Whittom, F., & Maltais, F. (2007). Six-minute walking versus shuttle walking: responsiveness to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 62(4), 291-298. doi: 10.1136/thx.2006.065540
 127. Pitkin, A. D., Roberts, C. M., & Wedzicha, J. A. (1994). Arterialised earlobe blood gas analysis: an underused technique. *Thorax*, 49(4), 364-366.
 128. Poon, C. S., Tin, C., & Song, G. (2015). Submissive hypercapnia: Why COPD patients are more prone to CO₂ retention than heart failure patients. *Respir Physiol Neurobiol*, 216, 86-93. doi: 10.1016/j.resp.2015.03.001
 129. Puhan, M. A., Gimeno-Santos, E., Scharplatz, M., Troosters, T., Walters, E. H., & Steurer, J. (2011). Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(10). doi: 10.1002/14651858.CD005305.pub3
 130. Puhan, M. A., Mador, M. J., Held, U., Goldstein, R., Guyatt, G. H., & Schunemann, H. J. (2008). Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J*, 32(3), 637-643. doi: 10.1183/09031936.00140507

131. Raadts AD, J. U. (2007). Volkswirtschaftliche Bedeutung von Asthma und COPD. *Lingner H, Schultz K, Schwartz F (Hrsg.) Volkskrankheit Asthma/COPD: Bestandsaufnahme und Perspektiven. Heidelberg, 2007, Seite 37-49.*
132. Ram, F. S. F., & Sestini, P. (2003). Regular inhaled short acting β_2 agonists for the management of stable chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 58(7), 580-584. doi: 10.1136/thorax.58.7.580
133. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. (2016). *N Engl J Med*, 375(17), 1617-1627. doi: 10.1056/NEJMoa1604344
134. Rees, P. J., & Dudley, F. (1998). Provision of oxygen at home. *Bmj*, 317(7163), 935-938.
135. Repine, J. E., Bast, A., & Lankhorst, I. (1997). Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 156(2 Pt 1), 341-357. doi: 10.1164/ajrccm.156.2.9611013
136. Resmed, L. F. Produktdatenblatt Activox 4L. <https://www.resmedshop.de/media/documents/Produktflyer%20Activox.pdf>. Zugriff 15.06.2018
137. Revill, S. M., Morgan, M. D., Singh, S. J., Williams, J., & Hardman, A. E. (1999). The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 54(3), 213-222.
138. Ringbaek, T. J., Viskum, K., & Lange, P. (2002). Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J*, 20(1), 38-42.
139. Roberts, C. M., Bell, J., & Wedzicha, J. A. (1996a). Comparison of the efficacy of a demand oxygen delivery system with continuous low flow oxygen in subjects with stable COPD and severe oxygen desaturation on walking. *Thorax*, 51(8), 831-834.
140. Roberts, C. M., Bell, J., & Wedzicha, J. A. (1996b). Comparison of the efficacy of a demand oxygen delivery system with continuous low flow oxygen in subjects with stable COPD and severe oxygen desaturation on walking. *Thorax*, 51(8), 831-834.
141. Robinson, T. D., Freiberg, D. B., Regnis, J. A., & Young, I. H. (2000). The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 161(5), 1524-1529. doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9904119
142. Ruff, L., Volmer, T., Nowak, D., & Meyer, A. (2000). The economic impact of smoking in Germany. *European Respiratory Journal*, 16(3), 385-390.
143. Rychlik, R., Pfeil, T., Daniel, D., Pfeil, B., Mast, O., Thate-Waschke, I., & Lorenz, J. (2001). [Socioeconomic relevance of acute exacerbations of chronic bronchitis in the Federal Republic of Germany. A prospective cost of illness study] (Vol. 126).

144. Sassoon, C. S., Hassell, K. T., & Mahutte, C. K. (1987). Hyperoxic-induced hypercapnia in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, *135*(4), 907-911.
145. Saunders, P. U., Pyne, D. B., Telford, R. D., & Hawley, J. A. (2004). Factors Affecting Running Economy in Trained Distance Runners. *Sports Medicine*, *34*(7), 465-485. doi: 10.2165/00007256-200434070-00005
146. Selinger, S. R., Kennedy, T. P., Buescher, P., Terry, P., Parham, W., Gofreed, D., . . . Michael, J. R. (1987). Effects of removing oxygen from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, *136*(1), 85-91. doi: 10.1164/ajrccm/136.1.85
147. Sentec Informationsbroschüre. <http://eumedics.com/wp-content/uploads/2016/07/Sentec-Erwachsene-D.pdf>. Zugriff 13.09.2018
148. Shah, N. M., D'Cruz, R. F., & Murphy, P. B. (2018). Update: non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*, *10*(Suppl 1), S71-79. doi: 10.21037/jtd.2017.10.44
149. Silbernagl, S., & Klinke, R. (2000). Lehrbuch der Physiologie. *97*(26), A-1787.
150. Simpson, R. J., Graham, S. M., Connaboy, C., Clement, R., Pollonini, L., & Florida-James, G. D. (2017). Blood lactate thresholds and walking/running economy are determinants of backpack-running performance in trained soldiers. *Applied Ergonomics*, *58*, 566-572. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2016.04.010>
151. Singh, S. J., Morgan, M. D., Hardman, A. E., Rowe, C., & Bardsley, P. A. (1994). Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J*, *7*(11), 2016-2020.
152. Singh, S. J., Morgan, M. D., Scott, S., Walters, D., & Hardman, A. E. (1992). Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*, *47*(12), 1019-1024.
153. 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.
154. Spielmanns, M., Gloeckl, R., Schmoor, C., Windisch, W., Storre, J. H., Boensch, M., & Kenn, K. (2016). Effects on pulmonary rehabilitation in patients with COPD or ILD: A retrospective analysis of clinical and functional predictors with particular emphasis on gender. *Respir Med*, *113*, 8-14. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.006
155. Spielmanns, M., Göhl, O., Schultz, K., & Worth, H. (2015). Lungensport: Ambulantes Sportprogramm hilft langfristig bei COPD. [Lung exercise: outpatient exercise program has long-term benefits on COPD]. *Dtsch med Wochenschr*, *140*(13), 1001-1005. doi: 10.1055/s-0041-102720
156. Stewart, B. N., Hood, C. I., & Block, A. J. (1975). Long-term results of continuous oxygen therapy at sea level. *Chest*, *68*(4), 486-492.
157. Strickland, S. L., Hogan, T. M., Hogan, R. G., Sohal, H. S., McKenzie, W. N., & Petroski, G. F. (2009). A randomized multi-arm repeated-measures prospective study of several modalities of portable

- oxygen delivery during assessment of functional exercise capacity. *Respir Care*, 54(3), 344-349.
158. Stubbing, D. G., Pengelly, L. D., Morse, J. L., & Jones, N. L. (1980). Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *Journal of Applied Physiology*, 49(3), 511-515. doi: 10.1152/jappl.1980.49.3.511
 159. Tantucci, C., Donati, P., Nicosia, F., Bertella, E., Redolfi, S., De Vecchi, M., . . . Zulli, R. (2008). Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 102(4), 613-619. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.11.004>
 160. Tarpy, S. P., & Celli, B. R. (1995). Long-Term Oxygen Therapy. *New England Journal of Medicine*, 333(11), 710-714. doi: 10.1056/nejm199509143331107
 161. Tashkin, D. P. (2015). Smoking Cessation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med*, 36(04), 491-507. doi: 10.1055/s-0035-1555610
 162. Tiep, B. L., Barnett, J., Schiffman, G., Sanchez, O., & Carter, R. (2002). Maintaining oxygenation via demand oxygen delivery during rest and exercise. *Respir Care*, 47(8), 887-892.
 163. van Bloemendaal, M., Kokkeler, A. M., & van de Port, I. G. (2012). The Shuttle Walk Test: A New Approach to Functional Walking Capacity Measurements for Patients After Stroke? *Arch Phys Med Rehabil*, 93(1), 163-166. doi: 10.1016/j.apmr.2011.08.012
 164. van Ranst, D., Stoop, W., Meijer, J., Otten, H., & van de Port, I. (2014). Reduction of exacerbation frequency in patients with COPD after participation in a comprehensive pulmonary rehabilitation program. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 9, 1059-1067. doi: 10.2147/copd.s69574
 165. Vassaux, C., Torre-Bouscoulet, L., Zeineldine, S., Cortopassi, F., Paz-Díaz, H., Celli, B. R., & Pinto-Plata, V. M. (2008). Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *European Respiratory Journal*, 32(5), 1275-1282. doi: 10.1183/09031936.00151707
 166. Vinegar, A., Sinnett, E. E., & Leith, D. E. (1979). Dynamic mechanisms determine functional residual capacity in mice, *Mus musculus*. *Journal of Applied Physiology*, 46(5), 867-871. doi: 10.1152/jappl.1979.46.5.867
 167. Vogelmeier, C., Koczulla, R., Fehrenbach, H., & Bals, R. (2006). Pathogenese der COPD. *Der Internist*, 47(9), 885-894. doi: 10.1007/s00108-006-1691-y
 168. Voshaar, T., App, E. M., Berdel, D., Buhl, R., Fischer, J., Gessler, T., . . . Worth, H. (2001). Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung. [Recommendations for the Choice of Inhalatory Systems for Drug Prescription]. *Pneumologie*, 55(12), 579-586. doi: 10.1055/s-2001-19003
 169. Watz, H., Waschki, B., Meyer, T., Kretschmar, G., Kirsten, A., Claussen, M., & Magnussen, H. (2010). Decreasing Cardiac Chamber Sizes and Associated Heart Dysfunction in COPD: Role of Hyperinflation. *Chest*, 138(1), 32-38. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.09-2810>

170. Watz, H., Waschki, B., Meyer, T., & Magnussen, H. (2009). Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J*, 33(2), 262-272. doi: 10.1183/09031936.00024608
171. Wedzicha, J. A., Banerji, D., Chapman, K. R., Vestbo, J., Roche, N., Ayers, R. T., . . . Vogelmeier, C. F. (2016). Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *New England Journal of Medicine*, 374(23), 2222-2234. doi: 10.1056/NEJMoa1516385
172. Weitzenblum, E., Sautegeau, A., Ehrhart, M., Mammosser, M., & Pelletier, A. (1985). Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 131(4), 493-498. doi: 10.1164/arrd.1985.131.4.493
173. Yaghi, A., & Dolovich, M. (2016). Airway Epithelial Cell Cilia and Obstructive Lung Disease. *Cells*, 5(4), 40.
174. Yamaguti, W. P., Claudino, R. C., Neto, A. P., Chammas, M. C., Gomes, A. C., Salge, J. M., . . . Carvalho, C. R. (2012). Diaphragmatic breathing training program improves abdominal motion during natural breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 93(4), 571-577. doi: 10.1016/j.apmr.2011.11.026
175. Yohannes, A. M., Kaplan, A., & Hanania, N. A. (2018). Anxiety and Depression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Recognition and Management. *Cleve Clin J Med*, 85(2 Suppl 1), S11-s18. doi: 10.3949/ccjm.85.s1.03
176. Zavorsky, G., Cao, J., Mayo, N., Gabbay, R., & Murias, J. (2007). *Arterial versus capillary blood gases: A meta-analysis* (Vol. 155).
177. Zielinski, J., Tobiasz, M., Hawrylkiewicz, I., Sliwinski, P., & Palasiewicz, G. (1998). Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest*, 113(1), 65-70.
178. Zitat Prof. Tobias Welte in "COPD – Mit dualer Bronchodilatation weniger Exazerbationen", Artikel vom 29.03.2017. Zugriff 12.01.2019 *Ärztezeitung*, <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/asthma/article/932668/flame-studie-copd-dualer-bronchodilatation-weniger-exazerbationen.html>.

13 Anhang

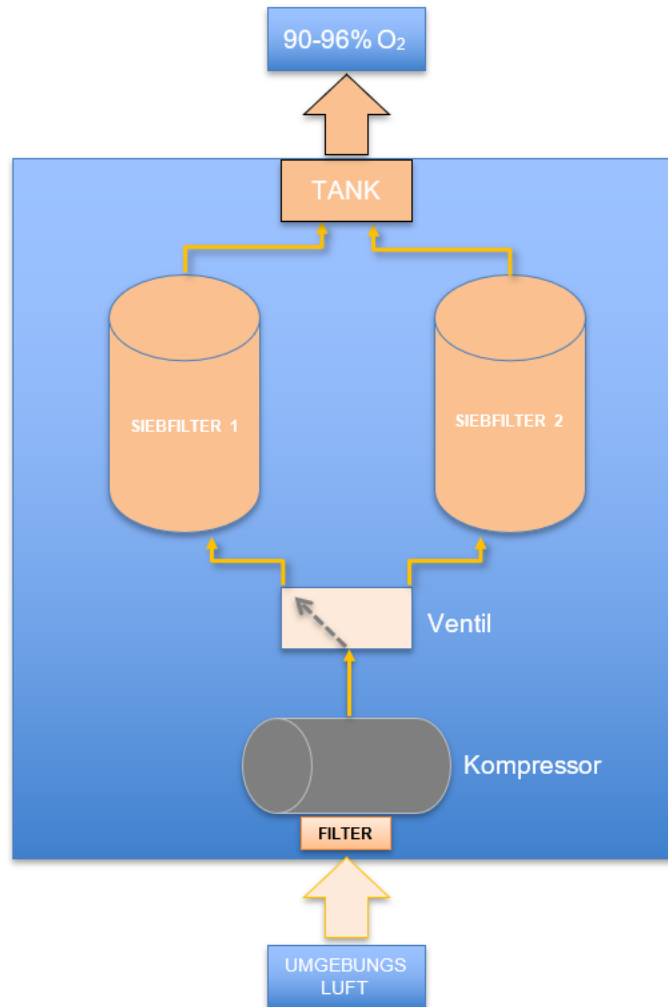


Abbildung 28: Vereinfachte Funktionsdarstellung eines Sauerstoffkonzentrators.

Die Umgebungsluft wird vom Konzentrator mittels eines Motors durch ein Filtersystem, welches Staub und Mikroorganismen abtrennt, angesaugt und in einem Kompressor verdichtet. Die komprimierte Luft wird kontinuierlich aus dem Kompressor in den ersten Molekularsiebfilter gedrückt. Im ersten Molekularsiebfilter steigt dadurch der Druck und Stickstoff wird mittels einer Zeolite-Membran aus synthetischem Aluminiumsilikat aufgrund seiner Molekülgröße und Polarität adsorbiert und vom Sauerstoff abgetrennt. Der abgetrennte Stickstoff sammelt sich dabei als schwere Phase im Adsorberbett des Filters an, während der abgetrennte Sauerstoff vorbeiströmt, sich am Ausgang des Filters sammelt und zu einem Produkttank weitergeleitet wird. Damit der erste gefüllte Molekularsiebfilter Zeit verfügt, den angesammelten Stickstoff und Druck aus dem Adsorberbett abzulassen, wechselt die Luftzufuhr aus dem Kompressor mittels eines druckgesteuerten Ventils auf den zweiten Molekularsiebfilter, in welchem dann folglich der Druck ansteigt, Sauerstoff abgetrennt wird und sich dieser mit Stickstoff füllt. Wenn dieser gefüllt ist, schaltet das druckgesteuerte Ventil die Luftzufuhr auf den ersten, nun wieder entleerten Molekularsiebfilter zurück. Dieser Wechsel setzt sich alternierend fort, sodass immer einer der beiden Filter den Stickstoff ansammelt, während der andere das angesammelte Stickstoffgas ablässt. Im Produkttank sammelt sich währenddessen Sauerstoff mit einem Reinheitsgehalt von bis zu 96% an (der Restanteil von 4% besteht überwiegend aus Argon), welcher über eine Nasenbrille an den Patienten abgegeben werden kann (Fahlman, Caulkett, Arnemo, Neuhaus, & Ruckstuhl, 2012).

Tabelle 28: Übersicht Recherche durchgeführter Studien hinsichtlich der Vergleichbarkeit POC und LOD

Studie	Probandenzahl	Inhalt d. Studie	Ergebnis	Anmerkung
Nasilowski et al. (2008)	n=13 COPD-P mit pO ₂ < 60mmHg	Belastung: 6-MGTs mit POC mit DODS (Lifestyle AirSep), LOD mit CF (FreeLOX) und CA Vgl. d. SpO ₂ -Werte	6-MGT-SpO ₂ -Werte: SpO ₂ ,% Pre: ❖ POC 92.9 ± 2.8 % ❖ LOD 91.7 ± 2.0% ❖ CA 87.8 ± 2.7% Post: ❖ POC 81.5 ± 8 % ❖ LOD 80.9 ± 7.1% ❖ CA 73.2 ± 10.7% Keine signifikanten Unterschiede zw. LOD u. POC, keine signifikanten Unterschiede der zurückgelegten Gehstrecke bei allen drei 6-MGTs	Alle SpO ₂ -Werte bei Durchflussrate 3l/min und äquivalenter Konzentration Einstellung nach jeweiliger Intervention unakzeptabel niedrig.
LeBlanc et al. (2013)	n=21 18 COPD- und 3 Lungenfibrose-Patienten	Belastung: 3 x 6-MGTs mit POCs mit DODS (EverGo, Eclipse3, iGo) und 1x Kontrolle mit eigenem Gerät; POCs auf maximaler Stufe	SpO ₂ , [%]Pre: ❖ Kontrolle 96.14 ±2.48 ❖ EverGo 95.90± 2.98 ❖ Eclipse 3 98.62± 1.69 ❖ iGo 96.19± 2.80 SpO ₂ , [%] Post: ❖ Kontrolle 86.67± 3.60 ❖ EverGo 87.24 ±3.96 ❖ Eclipse 92.19 ±5.20 ❖ iGo 86.86± 4.49	POCs unterscheiden sich hinsichtlich ihrer technischen Spezifikationen wie Triggerschwelle und Bolusvolumen und somit ihren Effekten auf die Oxygenierung Da Kontroll-6-MGT mit patienteneigenen Geräten teils unakzeptabel niedrig, schlussfolgerte LeBlanc, dass Patienten hinsichtlich Leistungskraft des eigenen Geräts/ Limitationen ein Bewusstsein

			Mit POC Eclipse3 konnte mit 5:16±1:33min am längsten mittleren SpO ₂ von >90% gehalten werden (iGo 3:11±2:16min, EverGo 2:38 ± 2:05min)	geschaffen werden müsste
Yáñez et al. (2015)	n=25 COPD	Belastung/Alltag: Vgl. der mittleren 24h-SpO ₂ -Werte von den eigenen Kombinierten Systemen (POC+stationärer Konzentratoren (n=16) und LOD - mobil+stationär (n=9)) vs. POC (Inogen One G2) alleinig über jeweils 1 Woche	meanSpO ₂ , [%]: SpO ₂ , [%] Post: ❖ n=16 Kombiniert Konzentratoren (90.9±5.5) vs. POC (89.7±3.4) ❖ n=9 Kombiniert LOD (93.2 ± 2.7) vs. POC (90.3 ± 6.0) ❖ n=(16+9)=25 insgesamt kombinierte Systeme (91.7 ± 4.9) vs. POC (89.8 ± 4.5) POC alleinig nicht gleich effektiv wie kombinierte Systeme, jd. von Patienten bevorzugt.	
Langenhof et al. (2005)	n=13	Ruhemessung: Vgl. pO ₂ bei LOD mit CF, mit 2 DODS (LOD (Oxytron3) & POC (DeVilbiss EX 3000)) Blutgasanalyse jeweils nach 15 & 30min in Ruhe	pO ₂ -Werte [mmHg] nach 30min: ❖ LOD+CF 70.5±10.4 ❖ POC+DOD S 69.1±12.0 ❖ LOD+DOD S 66.3 ± 10.3 Keine signifikanten Unterschiede	Probandenzahl von 13 gering, inhomogen hinsichtlich Studienkollektiv (Durchschnittlicher pO ₂ bei Raumluft = 56.4 +/- 8.1 mmHg). LOD+CF bei 2l/min, Konzentratoren uneinheitlich bei verschiedenen Stufen

Couillard et al. (2010)	n=19 COPD	Belastung: 6MGT mit POC mit DODS (XPO2 Portable Concentrator) vs LOD mit CF (Companion 1000), zw. den beiden Interventionen Minimum 1h Pause	Zeit (t) mit SpO ₂ < 90 % in s: ❖ POC: 289 ± 69s ❖ LOD: 242 ± 130s Gehstrecke: ❖ POC: 315 ± 120 m ❖ LOD: 325 ± 114 m SpO ₂ zu Beginn 6MGT: ❖ POC 92 ± 3.3% ❖ LOD 93.6 ± 3.4% Sättigungsabfall, Differenz: ❖ POC -8.9 ± 5.1% ❖ LOD -8.6 ± 5.3% Konzentrator und Dauerfluss waren etwa gleich effektiv	Abfall der SpO ₂ -Werte bei beiden Devices bei Abschluss des 6MGT < 90%, bei POC sogar < 85%
Katsenos et al. (2006)	n=104 COPD (n=31 mit Konzentratoren, n=73 LOX)	Belastung: 3minütiger GT mit Messung der SpO ₂ vor und nach Intervention, sowie Frage nach Compliance und Lebensqualität	Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich SpO ₂ , LOX vom Patienten mehr angenommen und länger genutzt (LOX>15h, vs. POC)	
Strickland et al. (2009)	n=39 COPD	Belastung: Vgl. von 4 DODSs LOD (Helios), POC (FreeStyle), CA aus Konzentrator (HomeFill), CA Sauerstoffzylindersystem Während 6MGT, SpO ₂ Messung vor und nach Intervention	Hierbei war bei allen Geräten im Vergleich der Pre-6MGT und Post-6MGT eine ähnliche Differenz zwischen 6±4% und 7±5% SpO ₂ feststellbar gewesen. meanSpO ₂ -post-6-MGT: 88-90%	- Interventionen wurden innerhalb 4h Stunden hintereinander durchgeführt (minimale Pause von 15 Minuten). - Keine kontinuierliche SpO ₂ -Messung. - Einschlusskriterien breit gefasst (Vorliegen von Dyspnoe u. SpO ₂ < 90% bei Raumluft)
Fahlmann et al. (2012)		Untersuchung mittels Blutgasanalysen Effekte eines POC	Oxygenierung abhängig von technischen Spezifikationen des	

		(EverGo) auf die Oxygenierung bei Tieren während Narkose	POC wie Bolusgröße, Einstellungsmöglichkeiten des Konzentrators und Atemfrequenz	
InovaLabs, Fallstudienbericht Activox	n=10	Aufzeichnung Puls- und SpO ₂ -Werte über Nacht von POC (Activox) und Dauerflussgerät	Laut InovaLabs gleichwertige Ergebnisse	Bei nur 4 der 10 Patienten Referenz-Untersuchungen mit CF-Device (davon nur 1 mit LOD). Keine Angaben der Einschlusskriterien (große Varianz der SpO ₂ -Tiefstwerte). Große Varianz des Patientenalters (Patienten zwischen 59 u. 92 Jahren). Deutliche Inkonsistenzen bei Aufzeichnungsdauer (variiert zwischen 1:20 h u. 9:18 h. 3 der 4 Referenzaufzeichnungen deutlich länger mit CF aufgezeichnet als mit POC (bspw. CF: 8:07 h, POC: 4:18 h).
Jean-François Muir (2014), InovaLabs	n=23 21 COPD (verschiedene Stadien, keine genauen Angaben) 2 (k.A.)	Vgl.: 6-MGT mit POC (Activox™) und LOD (Companion® C1000)	Keine Angabe der zurückgelegten Gehstrecke und keine Angaben zu SpO ₂ -Werten, jedoch seien Geräte gleichwertig. 12 der 23 Patienten mit LOD weitergelaufen, 14 Patienten seien mit beiden Geräten unter 90% SpO ₂ gefallen, 80% der Patienten bevorzugten POC aufgrund Mobilität	Keinerlei Zahlenangaben oder statistische Auswertung einsehbar. Keine Angaben zu Einschlusskriterien wie Krankheitsstadien

Tabelle 29: Statistische Interpretation der Effektstärke nach Cohen (Cohen, 1988)

$ d_z $	r^*	Interpretation nach Cohen (1988)
0.0	<0,1	kein Effekt
0.1		
0.2	0,1≤r<0,3	kleiner Effekt
0.3		
0.4		
0.5	0,3≤r<0,5	mittlerer Effekt
0.6		
0.7		
0.8	r≥0,5	großer Effekt
0.9		
≥ 1.0		

*Anmerkung: In einer Studie von 2016 empfehlen Gignac et al. eine neue Interpretationen des Korrelationseffizienten (kleiner Effekt: $0,1 \leq r < 0,2$; mittlerer Effekt: $0,2 \leq r < 0,3$; großer Effekt: $r \geq 0,3$) (Gignac & T Szodorai, 2016). Diese Ergebnisse haben sich jedoch noch nicht als neuer Standard durchgesetzt, sodass in den meisten Arbeiten noch immer die Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Cohen von 1988 erfolgt. Aus diesem Grund wurde auch in dieser Arbeit die Interpretation nach Cohen gewählt.

Ergebnisse der Randomisierung der Reihenfolge

Im Folgenden ist die Häufigkeitsverteilung der randomisierten Reihenfolge aufgelistet.

Tabelle 30 : Reihenfolge der Randomisierung

REIHENFOLGE	HÄUFIGKEITEN
ESWT:	
TAG1: LOD - TAG2: POC	14
TAG1: POC - TAG2: LOD	16
TITRATION:	
TAG1: LOD - TAG2: POC	6
TAG1: POC - TAG2: LOD	9

Legende

COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CAT-Score	COPD-Assessment-Score
mMRC-Score	Modified British Medical Research Council
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second
FVC	Forced Vital Capacity
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
eq	Äquivalenzkonzentration
LOX	Liquidoxygen
LOD	Liquid Oxygen Device
POC	Portable Oxygen Concentrator
DODS	Demand Oxygen Delivery System (= Demand-System)
CF	Continuous Flow (= Kontinuierlicher-/Dauerfluss)
6-MGT	6-Minuten-Gehtest
ISWT	Incremental Shuttle Walk
ESWT	Endurance Shuttle Walk
SD	Standard Deviation (= Standardabweichung)

CRF

Name:

Alter:

Geschlecht:

LTOT seit: _____ Monate

Gewicht:

Größe:

ISWT (Incremental Shuttle Walk Test)

Datum:

Level

HF Post

(min⁻¹)

Strecke

m

SaO₂ Post

%

Shuttle/cones

Borg Dyspnoe Post

Maximalgeschw.

km/h

Borg Leg fatigue Post

85% vonMax.geschw

km/h

Walking aids

Abbruch-Grund:

Dauer:

sec

ACT (Activox)

CF (Companion)

Dosis

Dosis

Datum/Uhrzeit

Datum/Uhrzeit

	ACT (Activox™)	CF (Companion®)
Dauer, Sek. (max. 20 min)		
Shuttle/cones		
Strecke (m)		
Walking-aids		
AF (min ⁻¹)	b 20 40 60 80 100	b 20 40 60 80 100
IC (mL), in Ruhe	IC Ruhe AF post	IC Ruhe AF post
Zeit IC während ESWT	1 2 3 4 5 6	1 2 3 4 5 6
IC als Prozentzahl	20 40 60 80	20 40 60 80
IC Isotime	100 p	100 p
SaO ₂ Pre (%)		
SaO ₂ Isotime (%)	20 40 60 80	20 40 60 80
SaO ₂ Post (%)	100 p	100 p
HF Pre (min ⁻¹)		
HF Isotime (min ⁻¹)	20 40 60 80	20 40 60 80
HF Post (min ⁻¹)	100 p	100 p
pCO ₂ Pre (mmHg)		
pCO ₂ Isotime (mmHg)	20 40 60 80	20 40 60 80
pCO ₂ Post (mmHg)	100 p	100 p
Borg Dyspnoe Pre		
Borg Dyspnoe Post		
Borg Leg fatigue Pre		
Borg Leg fatigue Post		
Abbruch-Grund		

CRF

Name:

Alter:

Geschlecht:

LTOT seit: _____ Monate

Gewicht:

Größe:

ACT	BGA	AF
Level 1	<p>pH</p> <p>SaO₂ %</p> <p>pCO₂ mmHg</p> <p>pO₂ mmHg</p>	/min
Level 2	<p>pH</p> <p>SaO₂ %</p> <p>pCO₂ mmHg</p> <p>pO₂ mmHg</p>	/min
Level 3	<p>pH</p> <p>SaO₂ %</p> <p>pCO₂ mmHg</p> <p>pO₂ mmHg</p>	/min
Level 4	<p>pH</p> <p>SaO₂ %</p> <p>pCO₂ mmHg</p> <p>pO₂ mmHg</p>	/min

CF	BGA	AF
1 l/min	<p>pH</p> <p>SaO₂ %</p> <p>pCO₂ mmHg</p> <p>pO₂ mmHg</p>	/min
2 l/min	<p>pH</p> <p>SaO₂ %</p> <p>pCO₂ mmHg</p> <p>pO₂ mmHg</p>	/min
3 l/min	<p>pH</p> <p>SaO₂ %</p> <p>pCO₂ mmHg</p> <p>pO₂ mmHg</p>	/min
4 l/min	<p>pH</p> <p>SaO₂ %</p> <p>pCO₂ mmHg</p> <p>pO₂ mmHg</p>	/min



Ethik-Kommission
der Bayerischen Landesärztekammer

Ethik-Kommission der BLÄK · Mühlbauerstraße 16 · 81677 München

Schön Klinik Berchtesgadener Land
Herrn Prof. Dr. med. Klaus Kenn
Malterhöh 1
83471 Schönau am Königssee

Telefon: 089 4147-335
Fax: 089 4147-334
E-Mail: ethikkommission@blaek.de

Unser Zeichen: 15137 fm/al
Ihre Zeichen:
Ihr Schreiben vom: 05.02.2016

15.02.2016

**Antrag auf Beratung durch die Ethik-Kommission gemäß § 15 der
Berufsordnung für die Ärzte Bayerns unter Einbeziehung von § 23b
Medizinproduktegesetz (MPG).**

**Effekte einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr mittels eines
Demandsystems im Vergleich zu einem Dauerflusssystem während
Belastung bei hypoxamischen COPD Patienten.**

Ethik-Kommission Nr. 15137 (bei Rückfragen angeben)

Sehr geehrter Herr Professor Kenn,

besten Dank für die Übermittlung Ihres Schreibens vom 05.02.2016 mit
den beigefügten Unterlagen (überarbeiteter Antrag).

Die Hinweise der Ethik-Kommission vom 21.01.2016 wurden berücksich-
tigt.

Somit bestehen keine Bedenken gegen die Durchführung des o. g. Vor-
habens.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Joerg Hasford
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Die Ethik-Kommission ist bei der BLÄK
eingerrichtet, § 13a Satzung der Bayeri-
schen Landesärztekammer und Art. 29a
GDVG.

Bayerische Landesärztekammer
Körperschaft des öffentlichen Rechts
Mühlbauerstraße 16
81677 München
Telefon 089 4147-0
www.blaek.de

Am besten erreichen Sie die BLÄK
telefonisch montags bis donnerstags
von 9.00 bis 15.30 Uhr und
freitags von 9.00 bis 12.00 Uhr

Bayerische Landesbank München
IBAN DE 19 7005 0000 0000 0248 01
BIC : BYLADEMM



Ethik-Kommission
der Bayerischen Landesärztekammer

Kopie Wissen schafft

Ethik-Kommission der BLÄK · Mühlbauerstraße 16 · 81677 München

Schön Klinik Berchtesgadener Land
Herrn Prof. Dr. med. Klaus Kenn
Malterhöh 1
83471 Schönau am Königssee

Telefon: 089 4147-335
Fax: 089 4147-334
E-Mail: ethikkommission@blaek.de

Unser Zeichen: 15137 fm/al
Ihre Zeichen:
Ihr Schreiben vom: 23.05.2016

07.06.2016

**Antrag auf Beratung durch die Ethik-Kommission gemäß § 15 der
Berufsordnung für die Ärzte Bayerns unter Einbeziehung von § 23b
Medizinproduktegesetz (MPG).**

**Effekte einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr mittels eines
Demandsystems im Vergleich zu einem Dauerflusssystem während
Belastung bei hypoxämischen COPD Patienten.**

Ethik-Kommission Nr. **15137** (bei Rückfragen angeben)

Sehr geehrter Herr Professor Kenn,

die Ethik-Kommission hat Ihre Ergänzungen mit Schreiben vom
23.05.2016 (zusätzliche Verwendung zweier Konzentratoren) und die bei-
gefügte überarbeitete Patienteninformation zum o.g. Vorhaben zur Kennt-
nis genommen.

Es bestehen keine Bedenken gegen die Durchführung des o. g. Vorha-
bens.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Joerg Hasford
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Die Ethik-Kommission ist bei der BLÄK
eingerrichtet, § 13a Satzung der Bayeri-
schen Landesärztekammer und Art. 29a
GDVG.

Bayerische Landesärztekammer
Körperschaft des öffentlichen Rechts
Mühlbauerstraße 16
81677 München
Telefon 089 4147-0
www.blaek.de

Am besten erreichen Sie die BLÄK
telefonisch montags bis donnerstags
von 9.00 bis 15.30 Uhr und
freitags von 9.00 bis 12.00 Uhr

Bayerische Landesbank München
IBAN DE 19 7005 0000 0000 0248 01
BIC : BYLADEMM

14 Akademische Lehrer

Marburg: Adamkiewicz, Alter, Arndt, Baranovski, Bartsch, Braun, Cetin, Czubayko, Dannowski, Daut, Feuser, Grote, Heverhagen, Hildebrandt, Jerrentrup, Kann, Kenn, Klose, Koczulla, Köhler, Küpper, Lill, Mahnken, Meißner, Moll, Müller, Neumüller, Oberkircher, Preisig-Müller, Renz, Richter, Schäfer, Schratt, Schüffel, Sekundo, Sevinc, Specker, Steiniger, Stiewe, Tackenberg, Thieme, Vogt, Vorwerk, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wrocklage, Wulf

Ausland: Acosta Sánchez, Cuerda López, Delgado Rubio, Lopéz García, Molina Lopéz, Reina Perticone, Valero de Bernabé

15 Danksagung

Für die Ermöglichung meiner Promotionsarbeit sowie der freundlichen Betreuung und Unterstützung danke ich herzlichst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. K. Kenn, bis 2018 Chefarzt der Abteilung für Pneumologie in der Schön Klinik Berchtesgadener Land.

Ganz lieben Dank für seine freundliche Hilfe gebührt ebenfalls Herrn Prof. Dr. A. R. Koczulla, seit 2018 Chefarzt der Abteilung für Pneumologie Schön Klinik Berchtesgadener Land und vormals Oberarzt in Pneumologie und Intensivtherapie am UKGM.

Des Weiteren möchte ich mich für die hervorragende Unterstützung und Betreuung bei der Durchführung der Arbeit beim gesamten Team der Wissenschaft der Schön Klinik Berchtesgadener Land bedanken, bestehend aus Herrn Dr. R. Glöckl, Frau T. Schneeberger und Frau I. Jarosch, welche mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Danken möchte ich auch dem Diagnostikteam der Schön Klinik Berchtesgadener Land für die freundliche Unterstützung und Einweisung bei der Analyse von Blutgasen.

Ebenfalls möchte ich mich beim gesamten ärztlichen Behandlungsteam der Pneumologie Berchtesgadener Land sowie für die Hilfe aus dem Chefarztsekretariat bedanken.

Ein großer Dank geht natürlich auch an alle Studienpatienten, die sich freiwillig bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen und ohne die die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt möchte ich allen Mitarbeitern, Schwestern und Pflegern der Schön Klinik Berchtesgadener Land für ihre Unterstützung und das freundliche Arbeitsklima danken.