

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie

Direktor: Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**„Effekte einer Sauerstoffsonde mit Reservoir (Oxymizer®) im
Vergleich zu einer konventionellen Sauerstoffbrille bei
Patienten mit COPD, Stadium III und IV unter körperlicher
Belastung“**

Inaugural-Dissertation

zur

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

vorgelegt von

Alexander Maximilian Matthaei

aus Wiesbaden

Marburg, 2018

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
11.04.2018

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier

Korreferent: Prof. Dr. med. Andreas Kirschbaum

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
1. Pathophysiologie des respiratorischen Systems	1
1.1 Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).....	3
2. Fragestellung.....	17
3. Patienten und Methodik	19
3.1 Studiendesign.....	19
3.2 Ethik	19
3.3 Studienkollektiv	19
3.3.1 Patientenkollektiv	19
3.3.2 Fallzahlplanung	20
3.4 Studienablauf	21
3.5 Methodik.....	22
3.5.1 SenTec Digital Monitoring System	22
3.5.2 SenTec Digital Monitor	23
3.5.3 SenTec V-Sign-Sensor.....	24
3.5.4 SenTec Messprinzip.....	25
3.5.5 HADS und CRQ	26
3.5.6 Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie	26
3.5.7 Diffusionskapazität	27
3.5.8 Blutgasanalyse.....	28
3.5.9 Labor	28
3.5.10 Bio-Impedanz-Analyse	28
3.5.11 Borg-Skala	29
3.5.12 Ergometerstufentest.....	29
3.5.13 Messung der Endurance Time	30
3.5.14 Messung der Äquivalenzflussrate	31

3.6	Statistische Auswertung	32
3.7	Hauptzielparameter	33
3.7.1	Nebenzielparameter	33
4.	Ergebnisse	34
4.1	Datenpräsentation	34
4.1.1	Anthropometrische Daten.....	34
4.1.2	Endurance Time	35
4.1.3	BGA der Endurance Time	39
4.1.4	Borg-Skala der Endurance Time	40
4.1.5	Korrelation der Endurance Time	41
4.1.6	Endurance Time mit 2-3l O ₂ („Lowflow“)	42
4.1.7	BGA der Endurance Time mit 2-3l O ₂ („Lowflow“)	44
4.1.8	Borg-Skala der Endurance Time mit 2-3l O ₂ („Lowflow“)	46
4.1.9	Endurance Time mit 4-6l O ₂ („Highflow“)	47
4.1.10	BGA der Endurance Time mit 4-6l O ₂ („Highflow“).....	49
4.1.11	Borg-Skala der Endurance Time mit 4-6l O ₂ („Highflow“).....	50
4.1.12	Äquivalenzflussrate	51
5.	Diskussion	54
5.1	Studiendesign.....	54
5.2	Interpretation der Ergebnisse	55
5.2.1	Anthropometrische Analyse	55
5.2.2	Endurance Time	55
5.2.3	Äquivalenzflussrate	61
5.2.4	HADS und CRQ	61
5.2.5	Lungenfunktion.....	62
5.2.6	Laboranalyse.....	63
5.2.7	Bio-Impedanz-Analyse	64

5.2.8	Schwächen der Arbeit	65
5.2.9	Stärken der Arbeit	66
6.	Ausblick	67
7.	Zusammenfassung.....	68
8.	Summary	70
9.	Abkürzungsverzeichnis	72
10.	Abbildungsverzeichnis	76
11.	Tabellenverzeichnis	78
12.	Literaturverzeichnis	80
13.	Internetquellen.....	94
14.	Nachbemerkung	95
15.	Anhang	95
16.	Akademische Lehrer	98
17.	Danksagung	99

1. Pathophysiologie des respiratorischen Systems

Da das respiratorische System aus vielen Organen mit unterschiedlicher Lokalisation besteht, können Komplikationen vielfältig vorkommen (siehe Tab. 1). Erkrankungen der Lunge und Bronchien führen zu Gasaustauschstörungen. Bedingt durch ein Missverhältnis von Belüftung und Durchblutung kommt es zu einer respiratorischen Partialinsuffizienz mit hypoxischem Versagen. Dieses Versagen, auch Lungenparenchymversagen genannt, wird durch eine physiologisch gesteigerte Ventilation (Hyperventilation) ausgeglichen. Erkrankungen der Atempumpe können die Muskulatur, die Thoraxwand oder das Atemzentrum mit seinen neuralen Verbindungen betreffen. Ein Atempumpversagen verursacht eine respiratorische Globalinsuffizienz, eine Hyperkapnie bei gleichzeitiger Hypoxie [Loscalzo et al, 2010; Windisch, 2008]. Dieses wird bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), meist in fortgeschrittenen Stadien, häufig beobachtet. Da ein Versagen des respiratorischen Systems schnell zu Erschöpfung und Apnoe führen kann, existieren in unserem Körper kompensatorisch rückgekoppelte Systeme, die einem letalen Erschöpfungszustand entgegen wirken. Bei einer zu starken Lungendehnung, wie z.B. einem Emphysem, werden Mechanorezeptoren in der Wand der Trachea und Bronchien aktiviert. Diese haben eine hemmende Wirkung auf die Inspiration und bewirken gleichzeitig eine reflektorische Bronchodilatation und Stimulation der Herzaktivität. Dieser Reflex, genannt Hering-Breuer-Reflex, schützt die Lunge vor einer zu starken Überdehnung [Klinke et al, 2005]. Chemische Atemantriebe, wie eine Hypoxie und eine Hyperkapnie, führen zu einer Zunahme der alveolären Belüftung. Dies führt zu einer Abnahme chemischer Atemantriebe. Periphere und zentrale Chemorezeptoren messen die Werte für den Sauerstoffpartialdruck (paO_2), den Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($paCO_2$) und pH im arteriellen Blut und Liquor cerebrospinalis und vergleichen sie im Atemzentrum mit Sollwerten. Abweichungen von der Norm führen zu einer Aktivierung der Atemmuskulatur und Anpassung der alveolären Belüftung, mit dem Ziel die Werte wieder zu normalisieren. Die führende Regelgröße dieses Antriebes ist normalerweise der arterielle $paCO_2$ [Klinke et al, 2005]. Des Weiteren existieren auch nicht-

rückgekoppelte Systeme, die über Nozizeptoren, arterielle Pressorezeptoren oder Hormone die Atmung beeinflussen. Veränderungen der Körpertemperatur können ebenfalls Einfluss auf die Atmung haben [Klinke et al, 2005].

Erkrankungen der Lunge:	z.B. Pneumonie, Lungenfibrose, Lungenkarzinom
Erkrankungen der Atempumpe:	
Atemregulationsstörungen:	z.B. Apoplexie, Intoxikationen, Schädel-Hirn-Trauma (SHT), metabolische Störungen
Störungen des Rückenmarks:	z.B. Poliomyelitis, traumatische Schäden
Neuromuskuläre Störungen:	z.B. Myasthenia gravis, Tetanus, Botulismus, Intoxikationen (Curare u.a.), Muskeldystrophie, Poliomyelitis
Erkrankungen des Thorax:	z.B. Rippenserienfrakturen, Skoliose, Spannungspneumothorax, Pleuraerguss
Obstruktion der Luftwege:	z.B. Glottisödem, Laryngospasmus, Fremdkörperaspiration, COPD, Asthma bronchiale, obstruktives Schlafapnoesyndrom
Erkrankungen des Herzens:	z.B. Rechtsherzinsuffizienz, Lungenödem

Tabelle 1: Ätiologie der respiratorischen Insuffizienz [nach Herold et al, 2011]

1.1 Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Epidemiologie

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zählt weltweit zu den führenden Ursachen chronischer Morbidität und Mortalität [Lozano et al, 2012; Vos et al, 2012]. Aus diesem Grund stellt sie für das Gesundheitswesen eine besondere Herausforderung da [GOLD, 2017]. Sie ist aktuell die viert häufigste Todesursache weltweit [Lozano et al, 2012]. Bis 2020 könnte sie respiratorische Infekte als Todesursache überholen und sogar die dritt häufigste werden [GOLD, 2017]. Bereits im Jahr 2015 starben 3,17 Millionen Menschen an einer COPD. So belegte sie im Jahr 2015 schon beinahe den 3. Platz in der Todesursachenstatistik der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [WHO, 2017]. Man geht jedoch davon aus, dass die tatsächliche Todesrate an Patienten, die an einer COPD versterben höher ist. Das liegt womöglich daran, dass bei vielen Patienten, die tatsächlich an einer COPD leiden, eine COPD nicht diagnostiziert wurde [Buist et al, 2007; Duong et al, 2013]. Die Prävalenz der COPD ist bei Rauchern und Ex-Rauchern im Vergleich zu Nicht-Rauchern, bei über 40-Jährigen im Vergleich zu unter 40-Jährigen und bei Männern im Vergleich zu Frauen deutlich erhöht [GOLD, 2017]. Laut der BOLD-Studie (burden of lung disease) liegt sie weltweit bei über 40-Jährigen im Stadium \geq II bei insgesamt 10,1 %. Dabei fallen 11,8 % auf Männer und 8,5 % auf Frauen [BOLD; Buist et al, 2007]. Aktuelle Daten zeigen jedoch, dass die Prävalenz der COPD bei Männern im Vergleich zu Frauen mittlerweile nahezu identisch ist. Dies ist womöglich auf eine Änderung des Tabakkonsums zurück zu führen [Landis et al, 2014]. Abhängig von steigendem Lebensalter, v.a. in den Industrienationen und zusätzlich steigendem Zigarettenkonsum, v.a. in Entwicklungsländern wird die Prävalenz jedoch weiter zunehmen [Lopez et al, 2006; Mathers et al, 2006]. Die dadurch verursachten Kosten betragen in Europa bereits 6 % des gesamten Gesundheitseinkommens. Dabei beansprucht die COPD mit 56 % mehr als die Hälfte der Erträge, welche für respiratorische Erkrankungen ausgegeben werden. Umgerechnet sind dies ungefähr 38,6 Milliarden Euro [ATS Foundation 2014].

Definition

Die „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD“ definiert die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) als eine häufige, vermeidbare und behandelbare Erkrankung, welche durch persistierende respiratorische Symptome und eine Limitierung des Atemflusses, aufgrund von pathologischen Veränderungen der Atemwege und Alveolen charakterisiert ist. Die Erkrankung verläuft in der Regel progredient und wird meist durch eine pathologische Entzündungsreaktion der Lunge auf schädliche Gase oder Noxen ausgelöst [GOLD, 2017]. Die chronische Bronchitis, welche definiert ist als „Husten mit Auswurf an den meisten Tagen während mindestens 3 Monaten in 2 aufeinanderfolgenden Jahren“ [WHO, 1961], wird heutzutage nicht mehr in die Definition einer COPD mit einbezogen, obwohl sie weiterhin einen klinischen und epidemiologischen Nutzen hat [GOLD, 2017]. Lungenemphyseme entstehen durch die Zerstörung der Gasaustauschfläche mit Vereinigung der Atemwege im Bereich distal der terminalen Bronchiolen, in den Alveolargängen und Alveolen. Durch den daraus resultierenden Parenchymverlust entstehen abnorm große Lufträume. Das Lungenemphysem spiegelt eine von vielen möglichen strukturellen Veränderungen einer COPD wieder [GOLD, 2017; Hogg et al, 2009; Loscalzo et al, 2010].

Risikofaktoren

Als Hauptursache für eine COPD gelten sowohl genuine als auch erworbene Faktoren (siehe Tab. 2). Zu den erworbenen Faktoren zählt primär das Rauchen von Tabakwaren, in der Regel Zigaretten. Aber auch Passivrauchen gilt als Risikofaktor. Der Zigarettenkonsum wird in Packungsjahren (PY) angegeben [GOLD, 2017]. Leider wird der Tabakentwöhnung, welche eine zentrale Rolle in der Therapie und insbesondere Prophylaxe rauchender COPD-Patienten darstellt, nicht genügend Aufmerksamkeit geschenkt. Das liegt allerdings nicht allein an den Konsumenten, da das Problem Rauchen und Raucherentwöhnung viel zu selten, etwa nur von einem Drittel der Ärzteschaft angesprochen wird [Raupach et al, 2011]. Dies ist häufig auf Zeitmangel, fehlende Kostenerstattung oder mangelnde Qualifikation zurückzuführen

[Twardella et al, 2005]. Interessanterweise entwickeln auch bei starkem Tabakkonsum weniger als 50 % der Raucher eine COPD in ihrem Leben [Rennard et al, 2006]. Weitere exogene Ursachen sind neben einer Häufung bronchopulmonaler Infekte, vor allem in Kindes- und Jugendalter [de Marco et al, 2011], Luftverschmutzungen, industrieller Staub, als auch Chemikalien [Eisner et al, 2010; Salvi et al, 2009]. Zu den endogenen Faktoren zählt primär ein α 1-Antitrypsinmangel (AAT) [Stoller et al, 2005]. Desweiteren konnte bei rauchenden Personen mit Geschwistern, die an einer COPD leiden, ein erhöhtes familiäres Risiko für eine COPD beobachtet werden [McCloskey et al, 2001]. Auch erhöhtes Lebensalter zählt zu den Risikofaktoren einer COPD. Es ist jedoch nicht ganz klar ob das Altern selbst, oder die Summe der Exposition zu anderen Risikofaktoren über die Zeit die Ursache ist [Mercado et al, 2015]. Desweiteren fand man eine positive Korrelation zwischen Untergewicht bei Geburt und verzögerter Entwicklung im frühen Kindesalter mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion und erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer COPD im Erwachsenenalter [Barker et al, 1991; Lawlor et al, 2005].

Genuine Faktoren:

- genetische Prädisposition (z.B. Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel)
- bronchiale Hyperreaktivität
- Störungen des Lungenwachstums

Erworbene Faktoren:

- inhalativer Tabakkonsum
- berufsbedingte Stäube
- allgemeine Luftverschmutzung
- häufige Atemwegsinfektionen in der Kindheit

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entwicklung der COPD [nach Vogelmeier et al, 2007]

Ätiopathogenese

Die Pathophysiologie, welche der COPD zugrunde liegt, beruht auf einer Zerstörung des Lungenparenchyms mit zunehmendem Verlust der physiologischen Reparationsmechanismen durch eine chronische Entzündungsreaktion [GOLD, 2017; Loscalzo et al, 2010]. Dadurch kommt es zu einer Limitierung des Atemflusses, welche als Atemwegsobstruktion bezeichnet wird. Die Obstruktion wird durch viele unterschiedliche Mechanismen provoziert. Durch Rauch- bzw. Noxenexposition kommt es in den großen Atemwegen (> 2mm Durchmesser) zu einer mukoziliären Dysfunktion. Diese ist bedingt durch eine Hypersekretion muköser Drüsen und einer Hyperplasie von Becherzellen, die dann zum klinischen Bild mit Husten und schleimigem Auswurf führen kann. Die ziliäre Dysfunktion mit Verminderung der mukoziliären Clearance, ist durch eine Plattenepithelmetaplasie im Bronchialsystem bedingt. In den kleinen Atemwegen (< 2mm Durchmesser) kommt es zu einer Becherzellmetaplasie, sowie zu einem Ersatz der Surfactant-produzierenden Clara-Zellen durch schleimbildende Zellen. Aktivierte Fibroblasten führen zu einem fibrotischen Wandumbau. Dieses wird als Remodeling bezeichnet. Bronchiale Instabilität, bronchiale Hyperreaktivität, vermehrte Schleimbildung, Wandödeme und eine Hypertrophie glatter Muskulatur führen schließlich zu einer Atemwegsobstruktion [GOLD, 2017; Hogg et al, 2009; Loscalzo et al, 2010]. In den terminalen Atemwegen kommt es durch schädliche Exposition zu einer Vermehrung von Entzündungszellen mit Freisetzung von Proteasen. Diese zerstören Bestandteile der extrazellulären Lungenmatrix, was zu einer Apoptose von Lungenzellen führt. Proteaseninhibitoren, die diese Umbauvorgänge normalerweise verhindern, werden durch schädliche Noxen, wie Rauch oder einen angeborenen α 1-Antitrypsinmangel inaktiviert [GOLD, 2017; Stockley, 1999]. Lungenemphyseme entstehen durch die Zerstörung der Gasaustauschfläche mit Vereinigung der Atemwege im Bereich distal der terminalen Bronchiolen, in den Alveolargängen und Alveolen. Durch den daraus resultierenden Parenchymverlust entstehen abnorm große Lufträume [GOLD, 2017; Hogg et al, 2009; Loscalzo et al, 2010].

Symptome

Klinisch präsentieren sich die meisten Patienten mit chronisch fortschreitender Dyspnoe, einer zunehmenden Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, sowie 1/3 der Patienten zusätzlich mit chronischem Husten mit und ohne Auswurf [GOLD 2017]. Die Ausprägung der Symptome ist tagsüber, aber auch von Tag zu Tag, sehr schwankend. Es zeigte sich jedoch, dass die Ausprägung der Dyspnoe und weiterer Symptome morgens am stärksten ist [Kessler et al, 2011]. Oftmals lässt sich ein abgeschwächtes Atemgeräusch auskultieren. Eine verlängerte Expirationsphase mit trockenen Rasselgeräuschen und/oder Pfeifen (Giemen), wie häufig beim Asthma bronchiale zu finden, oder eine Brustenge sind bei COPD eher selten [GOLD, 2017].

Komorbiditäten

COPD als chronisch fortschreitende Erkrankung tritt häufig nicht alleine auf, sondern wird meist durch viele unterschiedliche Komorbiditäten begleitet [Barnes et al, 2009; Mannino et al, 2008; Soriano et al, 2005]. Dies ist zum einen auf gemeinsame Risikofaktoren wie z.B. Rauchen, Altern und körperliche Inaktivität, zum anderen aber auch auf extrapulmonale Auswirkungen der COPD, wie Gewichtsverlust oder muskuläre Dysfunktion zurück zu führen [GOLD, 2017; Soriano et al, 2005; Vanfleteren et al 2013]. Zu den häufig mit einer COPD assoziierten Begleiterkrankungen zählen:

- respiratorische Erkrankungen (Bronchialkarzinom [Lange et al, 1990; Tockman et al, 1987], Bronchiektasie [GOLD, 2017; O'Brien et al, 2000])
- kardiovaskuläre Erkrankungen [Fabbri et al, 2008; Soriano et al, 2005] (Herzinsuffizienz [Bhatt et al, 2013], koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt [GOLD, 2017], arterielle Hypertonie [Fabbri et al, 2008; Mannino et al, 2008], Herzrhythmusstörungen [Buch et al, 2003], pAVK [GOLD, 2017])

- metabolisch-endokrinologische Erkrankungen (Diabetes Mellitus, metabolisches Syndrom [Mannino et al, 2008], Osteoporose [Fabbri et al, 2008; Soriano et al, 2005])
- psychische Erkrankungen (Angst und Depression [Kunik et al, 2005; Maurer et al, 2008]).

Komplikationen

Häufig kommt es im Verlauf einer COPD zu einer respiratorischen Insuffizienz. Diese kann partial (Hypoxie bei physiologischem paCO_2) oder global (Hypoxie bei gleichzeitiger Hyperkapnie) auftreten. Durch strukturelle Veränderungen, alveolärer Hypoventilation mit daraus resultierender hypoxischer Vasokonstriktion der Lungengefäße, kann eine pulmonale Hypertonie mit Cor pulmonale entstehen [GOLD, 2017]. Zu den akut lebensbedrohlichen Komplikationen einer COPD zählen akute Exazerbationen. Diese werden meist durch bakterielle oder virale Infektionen, aber auch durch andere Umwelttoxine ausgelöst. Dabei kommt es zu einer gesteigerten Dyspnoe, zunehmender Atemwegsobstruktion und Lungenüberblähung, sowie Zunahme entzündlicher Veränderungen [GOLD, 2017]. Pneumothoraces [Habibi et al, 2017], sowie Pneumonien [Pizzini et al, 2017] zählen ebenfalls zu Komplikationen einer COPD. Das Bronchialkarzinom zählt ebenfalls sowohl zu den Komorbiditäten, als auch den Komplikationen einer COPD [Lange et al, 1990; Tockman et al, 1987].

Diagnostik

Die Diagnostik der COPD erfolgt anhand der Anamnese, der klinischen Untersuchung und dem lungenfunktionellen Befund. Eine ausführliche Anamnese mit klinischen Symptomen, Exposition von Risikofaktoren, sowie Familien- und Kindheitsanamnese sollte erhoben werden. Eine gründliche körperliche Untersuchung ist ebenfalls notwendig, wobei die Befunde variieren und unauffällig sein können [GOLD, 2017; Vogelmeier et al, 2007]. Klinische Befunde einer Obstruktion sind meist erst bei fortgeschrittener Einschränkung

der Lungenfunktion zu erheben [Holleman et al, 1995; Kesten et al, 1993]. Bei COPD-Verdacht sollte die Lungenfunktion überprüft und objektiviert werden [Vogelmeier et al, 2007]. Diese schließt die Untersuchung einer Spirometrie als wichtigstes diagnostisches Kriterium ein [Buist et al, 2007]. Die Durchführung einer Ganzkörperplethysmografie (BP), einer Blutgasanalyse (BGA) und einer Diffusionsmessung sind ebenfalls zur Komplettierung der Lungenfunktionsprüfung sinnvoll. Um eine Atemwegobstruktion beurteilen zu können, dienen die Ein-Sekunden-Kapazität (FEV_1), die inspiratorische Vitalkapazität (VC_{IN}) und der Tiffeneau-Index (FEV_1/VC) [GOLD, 2017; Vogelmeier et al, 2007]. Das Lungenvolumen kann bei fortgeschrittener Erkrankung zunehmen. Daher findet sich neben einer Erniedrigung der FEV_1 und des FEV_1/VC eine Erhöhung der totalen Lungkapazität (TLC), der funktionalen Residualkapazität (FRC), sowie des Residualvolumens (RV). Die Diffusionskapazität (DLCO) ist bei der Entwicklung eines Emphysems erniedrigt. Diese stellt einen empfindlichen Parameter zur Verlaufskontrolle dar [Loscalzo et al, 2010]. Ergänzende radiologische Untersuchungen, wie Röntgen-Thorax oder auch CT-Thorax sind sinnvoll um Komorbiditäten, Komplikationen und Differentialdiagnosen wie ein Bronchialkarzinom, ein Emphysem, Bullae, eine Lungenfibrose oder Bronchiektasen nachzuweisen bzw. auszuschließen [GOLD, 2017; Vogelmeier et al, 2007].

Stadieneinteilung

Um eine COPD und ihren Schweregrad beurteilen und einschätzen zu können, müssen mehrere Aspekte berücksichtigt werden. Dazu gehören nach heutigem Stand die klinische Symptomatik, die Exazerbationshäufigkeit und zukünftige Risikoeinschätzung, der lungenfunktionelle Befund mittels Spirometrie, sowie das Vorhandensein von Komorbiditäten [GOLD, 2017]. Zur Einschätzung des Ausmaßes der Symptomatik dienen zwei Fragebögen, der COPD Assessment Test (CAT) und der modifizierte British Medical Research Council Questionnaire (mMRC). Die frühere Einteilung der COPD in 4 Stadien anhand des spirometrischen Befundes (siehe Tab. 3) wird heutzutage nur noch zur Klassifikation der Atemflussbehinderung genutzt [GOLD, 2017].

Stadium		FEV ₁ /VC*	FEV ₁ *	Symptome
COPD I	leicht	<70 %	≥80 %Soll	mit/ ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
COPD II	mittel	<70 %	50 %Soll ≤ FEV ₁ < 80 %Soll	mit/ ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
COPD III	schwer	<70 %	30 %Soll ≤ FEV ₁ < 50 %Soll	mit/ ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
COPD IV	sehr schwer	<70 %	<30 %Soll oder <50 %Soll plus chronische respiratorische Insuffizienz**	

Tabelle 3: Klassifikation der Atemflussbehinderung (veraltete Schweregradeinteilung der COPD) [nach Vogelmeier et al, 2007], *nach Bronchospasmyse, **definiert als paO₂ < 60mmHg und/oder paCO₂ > 45 mmHg

Ab Ende 2011 wurde anhand o.g. Kriterien unter Berücksichtigung extrapulmonaler Manifestationen eine neue multimodale Stadieneinteilung (siehe Tab. 4) durch die GOLD Initiative eingeführt.

Patienten-grad	Charakteristika	Spirometrische Klassifikation	Exazerbationen/ Jahr	CAT	mMRC
A	niedriges Risiko, wenig Symptome	GOLD I-II	≤1	<10	0-1
B	niedriges Risiko, stärkere Symptome	GOLD I-II	≤1	≥10	≥2
C	hohes Risiko, wenig Symptome	GOLD III-IV	≥2	<10	0-1
D	hohes Risiko, stärkere Symptome	GOLD III-IV	≥2	≥10	≥2

Tabelle 4: ABCD Einteilung der COPD (veraltete Schweregradeinteilung der COPD, Einführung im Jahr 2011) [nach GOLD, 2016]

Aber auch diese Einteilung wurde zunehmend präzisiert, indem die einzelnen Teilbereiche separat analysiert und anschließend kombiniert werden, um so optimale Therapieoptionen und eine genauere Prognose bezüglich des klinischen Outcome herauszufinden (1. Diagnosebestätigung mittels Spirometrie, 2. Beurteilung der Atemflusseinschränkung in Grad 1-4, 3. Exazerbationshäufigkeit, 4. Einschätzung der klinischen Symptomatik und zukünftige Risikoeinschätzung einer Exazerbation mittels mMRC und CAT in Gruppe A-D) (siehe Tab. 5) [GOLD, 2017].

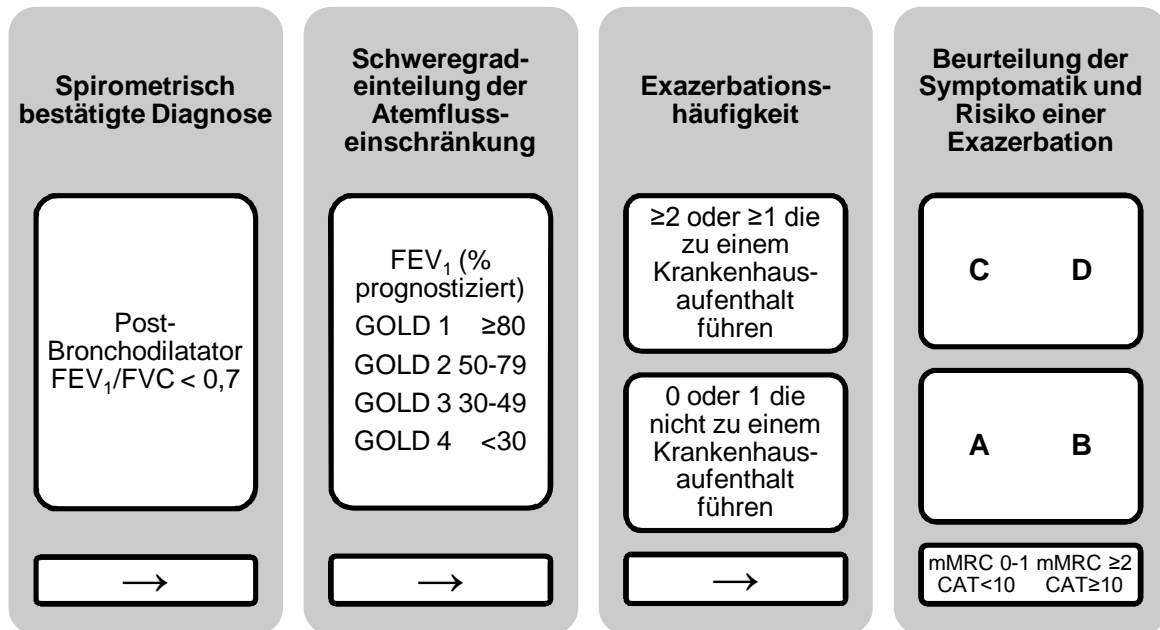


Tabelle 5: Präzisierte ABCD Einteilung der COPD (neue Schweregradeinteilung der COPD, Einführung im Jahr 2017) [nach GOLD, 2017]

Therapie

Bei einer diagnostizierten COPD ist ein multimodales, individualisiertes Therapiekonzept entsprechend der Symptome und Risikofaktoren von Bedeutung. Ziel ist die Reduktion von Risikofaktoren, Beschwerdeverbesserung, Steigerung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität, die Prävention von Exazerbationen und Therapie von Komorbiditäten [GOLD, 2017]. Leitliniengerecht setzt sich die Therapie zusammen aus Prävention, medikamentöser und nicht medikamentöser, sowie apparativer und operativer Behandlung (siehe Tab. 6) [Vogelmeier et al, 2007].

Prävention	Medikamentöse Behandlung	Nicht medikamentöse Behandlung	Apparative/ operative Behandlung
Raucherentwöhnung	Anticholinergika	körperliches Training	Langzeit-sauerstofftherapie
Schutzimpfungen	β2-Sympathomimetika	Patientenschulung	nichtinvasive Beatmung
Arbeitsplatz-hygiene	Theophyllin	Physiotherapie	Bullektomie
	Glukokortikoide	Ernährungsberatung	Lungenvolumen-reduktionschirurgie
	Mukopharmaka		Lungentransplantation
	Antibiotika		bronchoskopische Interventionen

Tabelle 6: Therapieoptionen bei COPD [nach Vogelmeier et al, 2007]

Maßnahmen zur Raucherentwöhnung und eine Reduktion inhalativer Noxen stehen im Rahmen der Prävention an erster Stelle. Vorrangiges Ziel ist die Entstehung und das Fortschreiten einer COPD, sowie eine Schädigung der Lunge zu verhindern [Vogelmeier et al, 2007]. Durch Rauchverzicht kann das Fortschreiten der Erkrankung durch verhindern einer weiteren Verschlechterung der Atemflussbehinderung verlangsamt werden [Vogelmeier et al, 2007; Young et al, 2007]. Desweiteren senkt Nikotinkarenz die Exazerbationshäufigkeit [Donaldson et al, 2002; Hurst et al, 2005] und die Mortalität [Anthonisen et al, 2005] bei fortgeschrittener COPD. Zudem sind Schutzimpfungen gegen Influenzaviren und Pneumokokken von großer Bedeutung [GOLD, 2017; Vogelmeier et al, 2007]. Schutzmaßnahmen gegenüber inhalativen Noxen am Arbeitsplatz gehören ebenfalls zu präventiven Maßnahmen einer COPD [GOLD, 2017; Vogelmeier et al, 2007].

Die nicht medikamentöse Therapie setzt sich zusammen aus körperlichem Training, Patientenschulungen, Atem- und Physiotherapie, sowie Ernährungsberatung [GOLD, 2017; Vogelmeier et al, 2007]. Durch diese Maßnahmen soll der Teufelskreis aus zunehmender Belastungsdyspnoe, daraus resultierendem körperlichem Schonungsverhalten und Immobilität, sinkender Lebensqualität, sozialer Isolation, Depression und Dekonditionierung von Herz, Kreislauf und Muskulatur durchbrochen werden [GOLD, 2017; Vogelmeier et al, 2007], da dieser zu vermehrten Krankenhausaufenthalten, sowie einer erhöhten Mortalität führt [Garcia-Aymerich et al, 2006; Watz et al, 2014; Yohannes et al, 2002]. Speziell im Bereich des körperlichen Trainings konnte gezeigt werden, dass Ausdauertraining (konstant oder als

Intervalltraining) in Kombination mit Krafttraining bessere Ergebnisse erzielen, als jede Methode für sich allein [Ortega et al, 2002]. Ausdauertraining sollte wenn möglich bei 60-80 % der Maximalleistung (W_{max}) [Garber et al, 2011], oder einer Ermüdung auf der BORG Skala zwischen 4 und 6 durchgeführt werden [Horowitz et al, 1996].

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

Tabelle 7: Übersicht über nicht-medikamentöse und präventive Therapieoptionen [nach GOLD, 2017], Legende: * kann auch pharmakologische Behandlung beinhalten

Die medikamentöse Behandlung ermöglicht eine Besserung der Symptome, Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität, sowie Risikoreduktion und Senkung der Ausprägung von Exazerbationen [GOLD, 2017; Vogelmeier et al, 2007]. Da viele der Medikamente inhaliert werden, ist hier eine gute Anwendungstechnik wichtig [GOLD, 2017]. Entsprechend des Schweregrades der COPD, eingeteilt in Gruppen A bis D der präzisierten ABCD Einteilung (siehe Tab. 5) ist die Therapie durch eine schrittweise Steigerung der Maßnahmen gekennzeichnet (siehe Tab. 8).

Gruppe A: → Kurz- oder langwirksamer Bronchodilatator

Gruppe B: → Langwirksamer Bronchodilatator (β 2-Sympathomimetika oder Anticholinergika)

→ bei persistierenden Symptomen: langwirksame β 2-Sympathomimetika + langwirksame Anticholinergika

Gruppe C: → Langwirksame Anticholinergika

→ bei persistierenden Exazerbationen: langwirksame β 2-Sympathomimetika + langwirksame Anticholinergika oder langwirksame β 2-Sympathomimetika + inhalative Kortikosteroide

Gruppe D: → Langwirksame β 2-Sympathomimetika + langwirksame Anticholinergika oder langwirksame β 2-Sympathomimetika + inhalative Kortikosteroide

→ bei persistierenden Exazerbationen: langwirksame β 2-Sympathomimetika + langwirksame Anticholinergika + inhalative Kortikosteroide

→ bei persistierenden Exazerbationen:

1. + Roflumilast, bei FEV1 < 50 %Soll und chronischer Bronchitis

oder

2. + Makrolidantibiotikum: z.B. Azithromycin

Tabelle 8: medikamentöser Behandlungsalgorithmus bei COPD [nach GOLD, 2017]

Die Sauerstofflangzeittherapie (LTOT), sowie die nicht invasive Beatmung (NIV) gehören zu den apparativen Therapieformen. Bei Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung besteht häufig die Indikation zur Sauerstofflangzeittherapie (LTOT). Für die Verordnung einer LTOT gelten in Deutschland die Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP). Indikation für eine LTOT sind ein $\text{paO}_2 \leq 55$ mmHg oder eine Sauerstoffsättigung (SpO_2) ≤ 88 % mit und ohne Hyperkapnie, sowie ein paO_2 zwischen 55 mmHg und 60 mmHg, oder einer SpO_2 von 88 % bei Nachweis einer pulmonalen Hypertonie, peripheren

Ödemen als Hinweis auf eine Herzinsuffizienz oder bei Vorliegen einer Polyglobulie (Hämatokrit > 55 %) [GOLD, 2017; Vogelmeier et al, 2007]. In Studien konnte gezeigt werden, dass es durch eine Sauerstofflangzeittherapie zu einer Zunahme der Lebenserwartung [MRC, 1981; NOTT, 1980], als auch zu einer Abnahme stationärer Krankenhaustage wegen Exazerbation der Grunderkrankung kommt [Ringbaek et al, 2002]. Desweiteren kann die Sauerstoffzufuhr die Muskelkraft und Muskelfunktion während körperlicher Belastung, bei Patienten mit Belastungshypoxie, verbessern [Vogelmeier et al, 2007]. Eine NIV wird gelegentlich bei fortgeschrittener COPD und fortgeschrittener Atemmuskelermüdung erwogen. Diese Möglichkeit besteht bei chronischer ventilatorischer Insuffizienz mit ausgeprägter Hyperkapnie und kürzlich zurückliegendem Krankenhausaufenthalt, wenn andere konservative Behandlungsoptionen bereits ausgeschöpft sind [GOLD, 2017; Vogelmeier et al, 2007]. Für Patienten mit COPD und obstruktivem Schlafapnoesyndrom existieren jedoch klare Indikationen zur CPAP-Beatmung [Marin et al, 2010]. Zu den operativen Therapieoptionen gehören z.B. die Bullektomie, die Lungenvolumenreduktionschirurgie, die Lungentransplantation (Einzel- oder Doppellungentransplantation), sowie bronchoskopische Interventionen. Diese Verfahren kommen jedoch nur bei fortgeschrittener Erkrankung und ausbleibendem Erfolg anderer Therapieoptionen zum Einsatz [GOLD, 2017; Vogelmeier et al, 2007].

Pneumologische Rehabilitation

Eine pneumologische Rehabilitation, bestehend aus einem multimodalen Therapiekonzept, zählt ebenfalls zu den evidenzbasierten Maßnahmen bei COPD. Diese kann ambulant oder stationär durchgeführt werden [GOLD, 2017, Vogelmeier et al, 2007]. Die Ziele einer solchen Rehabilitation bestehen aus einer Verbesserung physischer und psychischer Beeinträchtigung, Besserung der Lebensqualität, Wiedergewinnen einer bestmöglichen Leistungsfähigkeit und die Unterstützung sozialer Reintegration [ATS/ ERS, 2006; Spruit et al, 2013; Vogelmeier et al, 2007]. Um dies zu verwirklichen sind mehrere Komponenten entscheidend: Tabakentwöhnung, Optimierung der Pharmakotherapie, körperliches Training, Patientenschulung,

Atemphysiotherapie, Ergotherapie, Ernährungsberatung, Hilfsmittelversorgung, psychosoziale Unterstützung und sozialmedizinische Begutachtung [Vogelmeier et al, 2007]. Hierzu ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ärzten, Psychologen, Atemphysiotherapeuten, Sporttherapeuten und Ernährungsberatern notwendig, um solch ein multimodales Therapiekonzept umzusetzen [Bergmann et al, 1997; Donner et al, 1997]. Eine pneumologische Rehabilitation wird für Patienten mit einer hohen Symptombelastung und erhöhtem Exazerbationsrisiko entsprechend der Gruppen B, C und D der präzisierten ABCD Einteilung (siehe Tab. 5) angeraten [GOLD, 2017]. Optimale Ergebnisse konnten bei einer Rehabilitationsdauer von 6 bis 8 Wochen erzielt werden [GOLD, 2017]. Zusätzlich ist es sinnvoll, eine stationäre Rehabilitation nach Abschluss dauerhaft durch ambulante Maßnahmen zu ergänzen [Vogelmeier et al, 2007]. Leider wird trotz fortgeschrittener Erkrankung eine Rehabilitation wenig in Anspruch genommen. Nur etwa 1 % der Patienten mit entsprechender Indikation wird zu einer Rehabilitation angemeldet [Füeßl et al, 2013], obwohl die Vorteile einer solchen Maßnahme bekannt sind. Ein Teil der positiven Effekte einer pneumologischen Rehabilitation sind in Tabelle 9 dargestellt.

Nutzen	Evidenzgrad
Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit	A
Minderung der Dyspnoe	A
Steigerung der Lebensqualität	A
Reduktion der Anzahl und Dauer von Krankenhausaufenthalten	A
Abnahme der COPD assoziierten Angst und Depression	A
Kraft- und Ausdauertraining der oberen Extremitäten verbessert die Funktion der Arme	B
positive Effekte eines Trainingsprogramms überdauern die Trainingsperiode	B
Lebensverlängerung	B
Atemmuskeltraining ist effektiv, insbesondere in Kombination mit allgemeinem körperlichen Training	C
psychosoziale Intervention ist hilfreich	C

Tabelle 9: Positive Effekte einer pneumologischen Rehabilitation [nach ACCP/ AAC/ VPR, 1997; ATS, 1999; GOLD, 2017; Lacasse et al, 1996; Vogelmeier et al, 2007], Legende: Evidenzgrad: A = hoch, B = moderat, C = niedrig

2. Fragestellung

Bei Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung besteht häufig die Indikation zur Sauerstofflangzeittherapie (LTOT). Als Verbindungsstück zwischen Sauerstoffgerät und Patient dienen nasale Sauerstoffsonden. In dieser Studie sollte der potentielle Nutzen einer speziellen Sauerstoffsonde, dem Oxymizer® (siehe Abb. 1), gegenüber einer herkömmlichen Sauerstoffbrille (conventional nasal cannula=CNC) überprüft werden. Bislang liegen nur wenige Studien über den Oxymizer® vor. Dieser wurde Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts entwickelt. Die meisten Studien stammen auch aus dieser Zeit. Seine Anwendung wurde tagsüber in Ruhe, in der Nacht und bei körperlicher Belastung als positiv für den Patienten beschrieben [Arlati et al, 1988; Collard et al, 1989; Domingo et al, 1996; Evans et al, 1988; Gould et al, 1985; Haber et al, 1990; Hagarty et al, 1993; Moore-Gillon et al, 1985; Soffer et al, 1985; Stewart et al, 1990; Tiep et al, 1989; Vilsvik et al, 1992]. Allerdings genügen die meisten der damals durchgeführten Studien im Hinblick auf Methodik und Fallzahlen nicht den heutigen wissenschaftlichen Ansprüchen. Daher sollten die Auswirkungen auf die Belastbarkeitsdauer und das mögliche Einsparpotential bezüglich der verbrauchten Sauerstoffmenge in dieser Studie nach heutigem wissenschaftlichem Stand überprüft werden.

Hauptaugenmerk dieser Arbeit galt der Bestimmung der maximalen Belastungsdauer bei konstanter Intensität (Endurance Time) [van't Hul et al, 2003] in Sekunden. Es sollte untersucht werden, ob diese unter Verwendung des Oxymizers® höher ist, als mit einer konventionellen Nasensonde. Die zu untersuchende Haupthypothese lautete: Die Endurance Time (ET) unter Verwendung des Oxymizers® ist höher, als mit einer konventionellen Nasensonde.

Als Nebenzielparameter, um eine potentielle Überlegenheit des Oxymizers® gegenüber einer herkömmlichen Nasensonde zu untersuchen, wurden weiterhin folgende Daten definiert:

- die kontinuierlich, nicht-invasiv gemessenen Werte von Sauerstoffsättigung (SpO_2), Kohlendioxidpartialdruck ($tcpCO_2$) und Pulsfrequenz (PF) mittels SenTec Digital Monitoring System (SDMS).

- Sauerstoffpartialdruck ($p\text{aO}_2$), Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{aCO}_2$) und pH mittels Blutgasanalyse (BGA) am hyperämisierten Ohrläppchen.
- Ateemeinschränkung und Beiner müdung durch eine modifizierte Borg-Skala.

Ergänzend sollte zusätzlich die Nebenhypothese getestet werden, ob die Sauerstoffflussrate unter Verwendung des Oxymizers® in Ruhe und/ oder bei Belastung reduziert werden kann, um so die Außer-Haus-Mobilität des Patienten zu verbessern.



Abbildung 1: Oxymizer® Pendant [eigene Darstellung]

3. Patienten und Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der hier durchgeführten Studie handelt es sich um ein prospektiv, randomisiertes cross-over Design. Nach Beendigung der Aufnahmediagnostik erfolgte die Durchführung der Endurance Time Untersuchungen am einzelnen Patienten im Abstand von einer Woche.

3.2 Ethik

Ein positives Votum der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer liegt für die Studie vor (Ethik-Kommission Nr. 12019). Alle Teilnehmer wurden im Vorfeld über die Studie und dessen Design, sowie Risiken und Komplikationen, ausreichend mündlich und schriftlich aufgeklärt. Im Anschluss an die Aufklärung gaben alle Teilnehmer ihr schriftliches Einverständnis.

3.3 Studienkollektiv

3.3.1 Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden alle volljährigen Patienten mit COPD III oder IV und etablierter Sauerstofflangzeittherapie (LTOT), mit Sauerstoffflussraten von ≥ 2 l/min in Ruhe und/ oder bei Belastung, die sich im Zeitraum von Februar 2012 bis Januar 2014 zur stationären pneumologischen Rehabilitation in der Schön Klinik Berchtesgadener Land aufhielten. Alle Patienten, die nach ausführlicher Aufklärung des Studienablaufs, sowie Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tab. 10 und Tab. 11) und möglicher Abbruchkriterien (siehe Tab. 11) bereit waren, an der Studie teilzunehmen, gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Einschlusskriterien:

- stationärer Patient in der Schön Klinik Berchtesgadener Land
- COPD III oder IV mit Indikation für eine LTOT und Flussraten ≥ 2 l/min in Ruhe und/ oder bei Belastung

Tabelle 10: Einschlusskriterien zur Teilnahme

Ausschluss-/ Abbruchkriterien:

- akuter Infekt
- akute kardiale Dekompensation (ST-Strecken-Hebungen, -Senkungen)
- nicht eingestellter Hypertonus (> 220 mmHg systolisch)
- instabile Angina pectoris
- höhergradige Herzklappenvitien
- maligne Herzrhythmusstörungen
- Verstöße gegen den Studienablauf, z.B. mangelnde Compliance

Tabelle 11: Ausschluss-/ Abbruchkriterien zur Teilnahme

3.3.2 Fallzahlplanung

Vor Beginn der Studie wurde eine Power-Analyse zur Fallzahlplanung durchgeführt. Nach aktueller Studienlage wird eine klinisch relevante Verbesserung (minimal important difference=MID) bei einem Belastungstest mit konstanter Intensität (Endurance Time) [van't Hul et al, 2003] von größer oder gleich 105 Sekunden diskutiert [Casaburi, 2005]. Um einen signifikanten Unterschied mit $p \leq 0,05$ und eine Überlegenheit des Oxymizers® in der Endurance Time, von ≥ 105 Sekunden mit einer Power von 80 % und einer Standardabweichung (SD) von 238 Sekunden zu erreichen, wird eine Fallzahl von $n=43$ benötigt.

3.4 Studienablauf

Alle Teilnehmer erhielten, neben den zusätzlichen Untersuchungen der Studie, das gleiche multimodale Rehabilitationsprogramm, inklusive medizinischer Trainingstherapie (MTT). Zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Belastungstoleranz unter unterschiedlichen Applikationsformen, CNC und Oxymizer®, wurde die maximale Belastungsdauer bei konstanter Intensität (Endurance Time) gemessen [van't Hul et al, 2003]. Als Grundlage zur Errechnung der Intensität für die Belastungsausdauer tests, diente die zuvor am ersten Tag anhand eines Stufenprotokolls ermittelte Maximalleistung (W_{max}). Anschließend wurde der Proband angewiesen, bei jedem weiteren Messdurchgang, so lange wie möglich bei 70 % seiner maximalen Leistungsfähigkeit (W_{max}) auf dem Fahrradergometer bei mindestens 50 U/min zu fahren. Die gemessene Zeit bis zum Abbruch der Belastung, die Endurance Time (ET), diente als primärer Outcome-Parameter. Bevor mit den Belastungseinheiten begonnen wurde, erfolgte eine Randomisierung durch das Programm RQube: Version 1.00 (RQube, <http://rqube.seifseit.de>), welches festlegte, ob die erste Endurance Time mittels konventioneller Sonde oder mittels Oxymizer®-Sonde ermittelt wird. Dieses arbeitet mit wechselnden Blöcken a 6 Zahlen und einem 1:1 Verhältnis. Die Messung der zweiten Endurance Time erfolgte am darauffolgenden Tag mit der jeweils anderen Nasensonde. Eine Woche später wurden die beiden Tests in umgekehrter Reihenfolge wiederholt (siehe Abb. 2). Die Untersuchungen wurden unter fortlaufender transkutaner Kontrolle von SpO_2 , $tcpCO_2$ und PF mittels SenTec, sowie einer Kontrolle von pH, paO_2 und $paCO_2$ mittels Blutgasanalyse am Anfang und am Ende der Belastung durchgeführt. Im Verlauf der Studie wurden mit Oxymizer® und konventioneller Nasensonde Blutgasanalysen in Ruhe, mit verschiedenen Sauerstoffflussraten durchgeführt. Dies diente der Findung einer Äquivalenzflussrate. Hierbei erfolgte zunächst eine Messung der BGA mit konventioneller O_2 -Sonde bei verordneter LTOT-Flussrate (=x). Anschließend erfolgte bei gleicher O_2 -Flussrate eine BGA nach 10 Minuten Atmung über Oxymizer®. Desweiteren wurde der paO_2 und $paCO_2$ unter Oxymizer®-Anwendung mit Flussraten von x-1l und x-2l ermittelt. Mit Hilfe der Messung der Äquivalenzflussrate sollte festgestellt werden, ob in Ruhe unter Oxymizer® x-1l oder x-2l eine vergleichbare Oxygenierung zu erzielen ist, wie bei x mittels

konventioneller Sonde. Zur Charakterisierung des Kollektivs wurden neben der Erfassung anthropometrischer Daten, Bio-Impedanz-Analysen (B-I-A), Ganzkörperplethysmographien (BP) und Spirometrien durchgeführt, sowie zusätzlich die Diffusionskapazität (DLCO) gemessen. Zu Beginn der Rehabilitation, wurden Fragebögen (HADS und CRQ) ausgeteilt, die ebenfalls über die allgemeine, psychische und krankheitsspezifische Lebensqualität Aufschluss geben sollten.

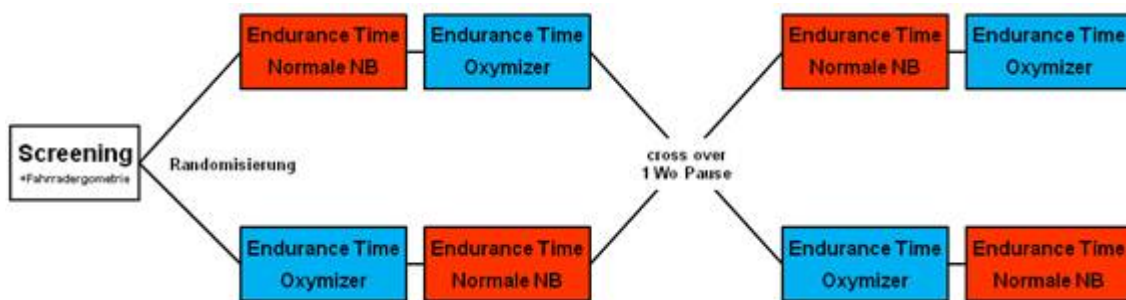


Abbildung 2: Studienablauf der Endurance Time Messung [eigene Darstellung]

3.5 Methodik

3.5.1 SenTec Digital Monitoring System

Während der Messung der Endurance Time wurden transkutan die Sauerstoffsättigung (SpO_2), der Kohlendioxidpartialdruck ($tcpCO_2$) und die Pulsfrequenz (PF) kontrolliert. Die Kontrolle und Überwachung der Parameter wurden mit dem SenTec Digital Monitoring System (SDMS) der Firma Bosch (Stuttgart, Deutschland) durchgeführt. Das System dient dazu, kontinuierlich und nicht-invasiv, eine Echtzeit-Überwachung der Beatmung ($tcpCO_2$) und Sauerstoffversorgung (SpO_2) in klinischer Umgebung durchzuführen [<http://www.sentec.ch/products/sentec-digital-monitoring-system-sdms.html> - SenTec AG]. Das SDMS besteht aus folgenden Komponenten: SenTec Digital Monitor, V-Sign-Sensor, V-STATS System, V-CareNET System, Disposables (Verbrauchsmaterial) und Zubehör (siehe Abb. 3).



Abbildung 3: SenTec Digital Monitoring System [<http://www.sentec.ch/products/sentec-digital-monitoring-system-sdms.html>, letzter Abruf 13.06.2014] Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Keller Medical GmbH

3.5.2 SenTec Digital Monitor

Für die Überwachung und Aufzeichnung von tcpCO_2 , SpO_2 und Pulsfrequenz wurde in der vorliegenden Studie der SenTec Digital Monitor (SN 302634) der Firma Bosch (Stuttgart, Deutschland) verwendet (siehe Abb. 4). Das Gerät wurde regelmäßig gemäß den Herstellerempfehlungen geprüft. Es wurden monatlich Routineuntersuchungen und Sicherheitstests auf mechanische und funktionelle Schäden, sowie täglich Selbsttests und Pflegearbeiten (inklusive Reinigung und Desinfektion) durchgeführt. Der Datendownload erfolgte über das PC-basierte Software Programm für Analyse und Berichterstattung V-STATS.



Abbildung 4: SenTec Digital Monitor [<http://www.sentec.ch/products/sentec-digital-monitor-sdm.html>, letzter Abruf 13.06.2014] Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Keller Medical GmbH

3.5.3 SenTec V-Sign-Sensor

Zur gleichzeitigen Erfassung des Kohlendioxidpartialdrucks (tcpCO_2), der Pulsoxymetrie (SpO_2) und der Pulsfrequenz (PF) wurde in der vorliegenden Arbeit der SenTec V-Sign-Sensor (SN 12117) der Firma Bosch (Stuttgart, Deutschland) verwendet (siehe Abb. 5). Durch einen Ohrclip und SenTec-Contact-Gel wird der Kontakt zwischen Ohrläppchen und Sensor hergestellt. Nach erfolgtem Kontakt kalibriert der Sensor, um die oben genannten Parameter messen zu können. Mit Hilfe der SMART CALMEM Funktion kann eine Kalibrierung bis zu 30 Minuten nach Abschalten des Sensors, z.B. bei Kontaktverlust, aufrecht erhalten werden, so dass die Anzahl der erforderlichen Kalibrierungen reduziert wird [SenTec, 2010 - Bedienungsanleitung; www.sentec.ch/products/sensors/v-signtm-sensor.html - SenTec AG]. Für Messungen wird der Sensor erwärmt und die Sensortemperatur kontinuierlich durch zwei unabhängige Stromkreise überwacht. Dies ist wichtig für das Messprinzip des SDMS (siehe 3.5.4 SenTec Messprinzip). Durch den Site-Schutz wird die Temperatur des Sensors bei abgelaufener Preset-Site-Zeit für den Ruhezustand wieder reduziert [www.sentec.ch/products/sensors/v-signtm-sensor.html - SenTec AG]. Entsprechend den Herstellerempfehlungen erfolgten ebenfalls monatlich Routineuntersuchungen und Sicherheitstests auf mechanische und funktionelle Schäden, sowie tägliche Pflegearbeiten (inklusive Reinigung und Desinfektion).



Abbildung 5: SenTec V-Sign-Sensor [<http://www.sentec.ch/products/sensors/v-signtm-sensor.html>, letzter Abruf 13.06.2014] Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Keller Medical GmbH

3.5.4 SenTec Messprinzip

Kohlendioxidgas besitzt die Fähigkeit durch Körpergewebe und Haut zu diffundieren. Dadurch kann es von einem Sensor an der Hautoberfläche erfasst werden. Für Messungen mit dem SDMS wird der SenTec V-Sign-Sensor erwärmt und bewirkt eine lokale Hyperämie, so dass die dermale Versorgung mit arteriellem Blut im Bereich des Sensors erhöht ist. Der transkutan gemessene tcpCO_2 wird als der vorhandene Kohlendioxidpartialdruck im arterialisierten Hautgewebe interpretiert. Dieser Wert entspricht im Allgemeinen sehr gut dem tatsächlich herrschenden arteriellen Kohlendioxidpartialdruck. Der Sensor ist nach dem Stow-Severinghaus-Prinzip aufgebaut und beinhaltet als Kernelement eine pH-Glaselektrode zur Bestimmung der Kohlenstoffdioxidkonzentration [<http://www.keller-medical.de/produkte/transkutane-blutgasmonitore/sentec-messprinzip/> - Keller Medical GmbH]. Bei dem Stow-Severinghaus-Prinzip dringt Kohlenstoffdioxid, entsprechend seinem Partialdruck, aus dem Blut durch eine gaspermeable Membran in eine, der pH-Glaselektrode vorgeschaltete Pufferlösung ein. Dadurch verschiebt sich das Dissoziationsgleichgewicht der Pufferlösung, so dass sich eine pH-Wert-Veränderung an der Elektrode einstellt, die proportional zu der Kohlenstoffdioxidkonzentration außerhalb der Membran ist [Severinghaus et al, 1958]. Zur Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung verwendet SenTec ein Pulsmesssystem mit zwei Wellenlängen. Mit Hilfe von rotem (658 nm Wellenlänge) und infrarotem (880 nm Wellenlänge) Licht werden die Änderungen der Lichtabsorption gemessen, wodurch zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Blut differenziert werden kann. Das Licht wird von roten und infraroten Leuchtdioden (LEDs) durch ein Messobjekt zu einer Photodiode (Photodetektor) gesendet. Dieser empfängt das Licht, wandelt es in ein elektrisches Signal und sendet es zur Berechnung an den SenTec Digital Monitor [www.keller-medical.de/blutgasmonitore/sentec-messprinzip - Keller Medical GmbH].

3.5.5 HADS und CRQ

Die beiden Fragebögen HADS und CRQ wurden den Probanden bei der Rekrutierung zu Beginn der Studie ausgeteilt. Der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) dient als Screeningverfahren zur Erfassung von Angst- und Depressionszuständen bei Patienten mit körperlichen oder psychogenen Beschwerden. Dieser kann allerdings auch zur Verlaufseinschätzung eingesetzt werden. Mittels Selbstbeurteilung wird die potentielle Ausprägung einer ängstlichen und depressiven Symptomatik erfasst. Hierzu dienen die beiden Subskalen für Angst und Depressivität mit je sieben Items. Mit Hilfe des Gesamtsummenwertes kann die allgemeine psychische Beeinträchtigung ermittelt werden [Herrmann-Lingen et al, 2011].

Der CRQ (Chronic Respiratory Questionnaire) dient der Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Patienten mit COPD [Guyatt et al, 1987; Wijkstra et al, 1994]. Der aus 20 Fragen bestehende Bogen wird in vier Kategorien eingeteilt: Atemnot, Erschöpfung, Stimmungslage und Krankheitsbewältigung. Die Fragen werden anhand einer 7-Punkte-Skala beantwortet. 1 bedeutet maximale Einschränkung und 7 keine Einschränkung. Die Summierung der Durchschnittswerte der 4 Kategorien ergibt den Gesamtsummenwert [Guyatt et al, 1987]. Die Ergebnisse werden im Anhang aufgeführt.

3.5.6 Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie

Die Bodyplethysmographie und Spirometrie gelten heutzutage im klinischen und im niedergelassenen Bereich als Diagnoseverfahren der Wahl [Bösch et al, 2013]. Einflussgrößen, die sich auf die Messungen auswirken, sind Alter, Größe, Gewicht, Körperposition und Mitarbeit [Löllgen, 2000]. Die heutige Form der Bodyplethysmographie ist zurückführend auf die Methode durch DuBois aus dem Jahr 1956 [Bösch et al, 2013]. Sie ermöglicht eine differenzierte Beurteilung von Funktionsstörungen der Lunge und wird unter physiologischen Bedingungen in Ruheatmung durchgeführt [Criée et al, 2009]. „Die Spirometrie ist entscheidend in der Diagnostik obstruktiver Ventilationsstörungen und bietet die Möglichkeit, die therapeutische Beeinflussbarkeit zu objektivieren“ [Bösch et

al, 2013; Criée et al, 2006]. In der vorliegenden Studie wurden die bodyplethysmographischen und spirometrischen Untersuchungen mit dem Master Screen Body 5.2 von Jäger (Würzburg, Deutschland), Baujahr 2009 durchgeführt. Zur Ermittlung von Fluss und Volumen dient beim Master Screen Body 5.2 ein Pneumotachograph. Die Messwerte werden als Absolutwert und als Prozent vom Sollwert angegeben. Die Prozentangaben der Sollwerte richten sich nach dem Model von Matthys-Zaiss [Zaiss et al, 1990]. Die erhobenen Daten wurden digitalisiert und dokumentiert. Es wurde sowohl eine Messung vor, als auch nach Spasmolyse durchgeführt. Als Spasmolytikum wurde primär das patienteneigene β 2-Sympathomimetikum verwendet. Als Ersatz diente schnell- und kurzwirksames Salbutamol, falls ein patienteneigenes Spasmolytikum nicht vorhanden war. Folgende Daten: Residualvolumen (RV), inspiratorische Vitalkapazität (VC IN), totale Lungenvolumenkapazität (TLC), forcierte Vitalkapazität (FVC), Ein-Sekunden-Kapazität (FEV_1) und Tiffeneau-Index (FEV_1/VC) wurden für die Studie verwendet und werden im Anhang vollständig, sowie teilweise in 4.1.1 Anthropometrische Daten dargestellt.

3.5.7 Diffusionskapazität

Die Diffusionsmessung erfolgt meistens als Ergänzung und gibt zusätzlich wertvolle Informationen. „Als Testgas wird Kohlenmonoxid (CO) verwendet, da es ähnliche Diffusionseigenschaften wie Sauerstoff besitzt“ [Bösch et al, 2013]. Die Messung der Lungendiffusionskapazität wurde mit dem Diffusionsmessgerät Master Screen Diffusion von Jäger, Baujahr 2009 durchgeführt. Auch bei dieser Messung werden die Werte als Absolutwert und als Prozent vom Sollwert angegeben. Die Prozentangaben der Sollwerte richten sich ebenfalls nach dem Model von Matthys-Zaiss [Zaiss et al, 1990]. Für die Studie waren die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) und der Transferkoeffizient (KCO) von Bedeutung. Die Messergebnisse werden zusammen mit den Ergebnissen der Bodyplethysmographie und Spirometrie im Anhang vollständig, sowie teilweise in 4.1.1 Anthropometrische Daten präsentiert.

3.5.8 Blutgasanalyse

„Die Blutgasanalyse stellt die Methode der Lungenfunktionsdiagnostik dar, in der das Endergebnis der einzelnen Lungenteilfunktionen ermittelt wird“ [Bösch et al, 2013]. Sie erfolgte am hyperämisierten Ohrläppchen. Hierfür wurde Finalgon-Salbe (4 mg/g Nonivamid + 25 mg/g Nicoboxil) verwendet. Mittels Plastikcapillare wurde Blut entnommen und mit dem Radiometer ABL 800 Flex (Baujahr 2006) der Radiometer GmbH (Willich, Deutschland) eingelesen. Die Bestimmung des pH-Wertes, des Sauerstoffpartialdrucks (paO_2) und des Kohlendioxidpartialdrucks (paCO_2) erfolgte vollautomatisch. Gemäß Herstellerangaben unterliegt das Gerät regelmäßigen Kalibrierungen und Qualitätskontrollen. Die Messerwerte werden im Anhang vollständig, sowie teilweise in 4.1.1 Anthropometrische Daten vorgelegt.

3.5.9 Labor

Mit Beginn der Studie fand bei allen Teilnehmern eine Nüchternblutentnahme statt. Es erfolgte die Bestimmung der Leukozyten [$\times 10^3/\mu\text{l}$], Erythrozyten [$\times 10^6/\mu\text{l}$], Thrombozyten [$\times 10^3/\mu\text{l}$], Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), MCH [pg], MCHC [g/dl], MCV [fl] und des CRP [mg/l]. Die Ergebnisse sind im Anhang beigefügt.

3.5.10 Bio-Impedanz-Analyse

Die Bio-(elektrische)-Impedanz-Analyse (B-I-A) wurde mit dem Nutriguard M der Firma Data Input (Böcking, Deutschland), Baujahr 2008 durchgeführt. Für die B-I-A musste der Patient nüchtern bleiben und durfte nicht Träger eines implantierten Herzschrittmachers oder eines künstlichen Gelenkes sein. Dadurch sollten Verfälschungen und Komplikationen vermieden werden. Für die Messung wurden alle metallischen Gegenstände vom Körper entfernt, jeweils 2 Elektroden an Hand und Fuß befestigt und der Patient sollte mindestens 10 Minuten ruhig liegen. Mit Hilfe der B-I-A lassen sich extra- und intrazelluläres Wasser, Phasenwinkel, Körperfett, Muskelmasse, Organmasse und

extrazelluläre Masse messen. Mit Hilfe der gemessenen Muskelmasse lassen sich Rückschlüsse auf die Kraft einer Person, unabhängig von Geschlecht, ziehen, da die beiden Parameter miteinander korrelieren [Alizadehkhayat et al, 2014]. Die Messergebnisse werden im Anhang dargestellt

3.5.11 Borg-Skala

Um die Einschränkung der Atmung in Ruhe und unter Belastung und die Ermüdung der Beine in Ruhe und unter Belastung zu objektivieren, wurde eine modifizierte Borg-Skala eingesetzt, mit anschließender Bewertung der beiden Parameter auf einer Skala von 0-10. 0 bedeutet überhaupt keine Atemeinschränkung bzw. Beinermüdung, 10 die maximale Atemeinschränkung bzw. Beinermüdung. Das subjektive Empfinden der Probanden wurde unmittelbar vor Beginn aller Fahrradbelastungstests abgefragt. Während des Eingangstests erfolgte die Befragung der Probanden alle 2 Minuten, bei den Messungen der Endurance Time alle 5 Minuten, sowie am Ende der Belastung. Die Ergebnisse werden im Ergebnissteil präsentiert (siehe 4.1.4 Borg-Skala der Endurance Time).

3.5.12 Ergometerstufentest

Der Ergometerstufentest, sowie die weiteren Tests zur Ermittlung der Endurance Time, wurden auf dem Kardiomed Bike-Polar von Proxomed Medizintechnik mit einer 5/10 Watt-Software und einer gewünschten Drehzahl von mindestens 50 U/min ausgeführt. Nach Einstellung der Patienten spezifischen Sitzposition und der entsprechenden O₂-Belastungsflussrate konnte der Test bei 25 Watt, Programm 2 begonnen werden. Die Wattzahl wurde minütlich um 10 Watt bis zur subjektiven Erschöpfung der Probanden gesteigert (= W_{max}). Die jeweilige Wattzahl musste über 60 Sekunden, bei einer Drehzahl von mindestens 50 U/min, aufrecht erhalten werden. Für die Dauer des Eingangstests erfolgte die Überwachung mittels der SpO₂ und der Pulsfrequenz (PF) mit einem der aufgeführten Oxymeter (AERO check sat 801, Oxipac 2500, Rapido II Pulse Oxymeter). Mit Hilfe der modifizierten Borg-Skala

wurde im Abstand von 2 Minuten der Zustand der Atmung und der Beinmuskulatur erfragt, sowie die Daten des Oxymeters minütlich abgelesen und dokumentiert. Für die folgenden Endurance Time Messungen wurde 70 % der W_{\max} ermittelt. Die Ergebnisse für W_{\max} und 70 % W_{\max} werden im Ergebnisteil angegeben (siehe 4.1.1 Anthropometrische Daten).

3.5.13 Messung der Endurance Time

Zur Ermittlung der Endurance Time waren neben dem Fahrradergometer (Kardiomed Bike-Polar), das SenTec-Messgerät (SN 302634) samt Sensor (SN 12117) der Firma Bosch (Stuttgart, Deutschland), sowie Utensilien zur Entnahme von Blut für die Blutgasanalyse notwendig. Nachdem die Patienten auf dem Ergometer Platz genommen hatten und je nach Randomisierung die entsprechende O_2 -Brille mit entsprechender Literanzahl angezogen hatten, erfolgte eine Ruhe-Blutgasbestimmung am hyperämisierten Ohrläppchen (links). Am anderen Ohrläppchen (rechts) wurde der SenTec-Sensor so befestigt, dass er während der Belastung nicht abfallen konnte (siehe Abb. 6). Das SenTec-Messgerät kalibrierte die Sauerstoffsättigung (SpO_2 /rot), den Kohlendioxidpartialdruck ($tcpCO_2$ /grün) und die Pulsfrequenz (PF/grau) automatisch. Unmittelbar vor der Belastung atmete jeder Patient mindestens 10 Minuten in Ruhe durch die jeweilige Nasenbrille, welche im Test verwendet wurde. Alle Probanden wurden während der Tests im Minutentakt motiviert so lange wie möglich zu fahren und bis an ihre Leistungsgrenzen zu gehen. Desweiteren sollten sie nach Möglichkeit nasal einatmen und oral mittels Lippenbremse ausatmen. Die Messung der Endurance Time wurde bei 70 % W_{\max} und einer Drehzahl von mindestens 50 U/min durchgeführt. Zur Absicherung wurde der $tcpCO_2$, die SpO_2 und die PF alle 60 Sekunden abgelesen und schriftlich auf einem Protokollbogen dokumentiert. Die Ermüdung der Atmung und der Beinmuskulatur wurde mit Hilfe der modifizierten Borg-Skala alle 5 Minuten erfragt, mit anschließender Dokumentation. Sobald ein Proband am Maximum seiner Belastungsgrenze und Ausdauerleistung angekommen war, erfolgte erneut eine Blutgasanalyse. Im Anschluss an die Messung entfernte man den Sensor vom Ohrläppchen, reinigte ihn mit einem 70 %-Ethanol haltigen Reinigungsmittel und platzierte ihn

wieder in dem Gerät. Im Anschluss wurden die Messergebnisse mit Hilfe des SenTec V-Stats Programms ausgelesen und ausgewertet. Am nächsten Tag erfolgte eine Wiederholung der Messung mit der jeweils anderen Brille und eine Woche später fanden beide Messungen in umgekehrter Reihenfolge erneut statt (siehe Abb. 2). Die Ergebnisse der Messungen werden im Ergebnisteil präsentiert (siehe ab 4.1.2 Endurance Time bis 4.1.11 Borg-Skala der Endurance Time mit 4-6l O₂ („Highflow“)).



Abbildung 6: Patient während Endurance Time Messung [eigene Darstellung]

3.5.14 Messung der Äquivalenzflussrate

Für den Vergleich zwischen Oxymizer® und herkömmlicher Sauerstoffbrille erfolgten neben den Belastungstests auch Untersuchungen in Ruhe. Es wurde untersucht, ob die Sauerstoffflussrate mit Oxymizer® im Vergleich zu einer herkömmlichen Nasensonde ohne signifikante Verschlechterung der Blutgasanalyse gesenkt werden kann. Dazu atmete ein Patient jeweils mindestens 10 Minuten durch die jeweilige Sauerstoffbrille mit anschließender Messung der Blutgasanalysen und Notierung der Atemfrequenz. Die Messung wurde mit herkömmlicher Sauerstoffbrille bei jeweiliger Ruheflussrate x des Patienten (z.B. Ruheflussrate $x = 2l$) begonnen mit anschließendem Tausch der Nasenbrille und Fortführung des Tests mit Oxymizer® bei Ruheflussrate x .

Nach Senkung der O₂-Flussrate mit Oxymizer® um einen Liter (x-1l) erfolgte die nächste Messung. Dieser Vorgang wurde mit dem Oxymizer® so oft wiederholt, bis die Probanden schließlich nur noch mit 1 Liter atmeten. Über die Dauer des Tests sollte der Patient ruhig sitzen, nicht sprechen und sich nicht bewegen. Die Messergebnisse der Äquivalenzflussrate werden im Ergebnisteil vorgestellt (siehe 4.1.12 Äquivalenzflussrate).

3.6 Statistische Auswertung

Die Präsentation der Daten erfolgt entsprechend des Studienablaufs und ihrer Erhebung. Die Gruppengröße wird als (n) bezeichnet. Bezüglich ihrer Normalverteilung wurden alle Daten mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test geprüft. Sofern nicht normal verteilte Daten (*) vorlagen, wurde anstelle des Mittelwert (MW) der Median mit unterem (Q1) und oberem Quartil (Q3) angegeben. Die Rangsummentests der Borg-Skala wurden ebenfalls mit Median, unterem (Q1) und oberem Quartil (Q3) angegeben, da für sie als Rating-Skala von 0-10 keine normalverteilten parametrischen Verfahren gelten. Alle weiteren Messdaten wurden mit Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben. Für die Beantwortung der Hauptfragestellung „unterscheidet sich die Endurance Time mit Oxymizer® von der Endurance Time mit konventioneller Nasenbrille bei Patienten mit COPD III-IV“ wurden die beiden Testdurchgänge mit Oxymizer® und die beiden Testdurchgänge mit konventioneller Nasenbrille jeweils zusammengefasst und die aus beiden Testdurchgängen gemittelten Werte geprüft. Zur Berechnung des Signifikanzniveaus bei normalverteilten Daten wurde der t-Test für Stichproben mit paarigen Werten verwendet, bei nicht-normalverteilten Daten der Wilcoxon-Test. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) wurde als statistisch signifikant bei $p \leq 0,05$ angenommen. Zur Analyse von Zusammenhängen, wie beispielsweise zwischen Endurance Time und Sauerstoffflussrate, wurde für normalverteilte Daten der Pearson-Rang-Korrelationskoeffizient und für nicht-normalverteilte Daten der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient berechnet. Gemäß der üblichen Weise der Angabe und Messgenauigkeit wurden die Ergebnisse meist mit einer Nachkommastelle angegeben, gelegentlich aber auch mit mehr Nachkommastellen (z.B. pH- oder p-Wert). Für die statistische Analyse wurde

das Programm SPSS, Version 22 von IBM (IBM GmbH) verwendet. Zur Erstellung der Grafiken diente das Programm Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation).

3.7 Hauptzielparameter

Als Hauptzielparameter wurde in der vorliegenden Arbeit die maximale Belastungsdauer bei konstanter Intensität (Endurance Time) [van't Hul et al, 2003] in Sekunden festgelegt. Die zu untersuchende Haupthypothese lautete: Die Endurance Time unter Verwendung des Oxymizers® ist höher, als mit einer konventionellen Nasensonde.

3.7.1 Nebenzielparameter

Um eine potentielle Überlegenheit des Oxymizers® gegenüber einer herkömmlichen Nasensonde zu untersuchen, wurden weiterhin folgende Daten als Nebenzielparameter definiert:

- die kontinuierlich, nicht-invasiv gemessenen Werte von SpO_2 , $tcpCO_2$ und Pulsfrequenz mittels SenTec Digital Monitoring System.
- paO_2 , $paCO_2$ und pH mittels Blutgasanalyse am hyperämisierten Ohrläppchen.
- Atemschränkung und Beinermüdung durch eine modifizierte Borg-Skala.

Ergänzend wurde zusätzlich die Nebenhypothese getestet, ob die Sauerstoffflussrate unter Verwendung des Oxymizers® in Ruhe und/ oder bei Belastung reduziert werden kann, um so die Außer-Haus-Mobilität des Patienten zu verbessern.

4. Ergebnisse

4.1 Datenpräsentation

4.1.1 Anthropometrische Daten

Tabelle 12 zeigt die anthropometrischen Daten der Studienpopulation. Angegeben sind MW und entsprechende SD, sowie zugehörig Minimum und Maximum (Min; Max). Bei nicht normal verteilten Daten wird anstelle des MW der Median (*) angegeben.

Baseline	COPD III-IV	
n	43	
Geschlecht, weiblich	21 (49 %)	
	MW±SD	Min; Max
Alter [J]	60,1±8,9	42; 77
Größe [cm]	173±10	156; 193
Gewicht [kg]	74,6±19,4	41; 127
BMI [kg/m ²]	24,9±5,4	14; 41,4
LTOT [l/min] (in Ruhe)	2* (1; 3)	0; 5
LTOT [l/min] (während Belastung)	4* (3; 4)	2; 6
W _{max} [Watt]	65 (45; 85)	35; 145
70 % W _{max} [Watt]	45 (30; 60)	25; 105
FEV ₁ [%Soll]	35,7* (23,1; 47,1)	17; 92,5
VC IN [%Soll]	72,3±22,2	24,2; 136,1
FEV ₁ /VC [%Soll]	52,1±11	34; 82,6
RV [%Soll]	284±83,6	151,8; 535,2
TLC [%Soll]	143,2* (129,8; 162,1)	99,7; 242,5
DLCO [%Soll]	29±13,7	0,3; 54,9
paCO ₂ [mmHg] (in Ruhe unter Raumluft)	41,6±7,5	27,7; 63,5
paO ₂ [mmHg] (in Ruhe unter Raumluft)	56±5,8	46,7; 67,4

Tabelle 12: Anthropometrische Grundlagen der Studienpopulation (n=43), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, Median (Q1; Q3), Minimum; Maximum

Insgesamt wurden 45 Probanden in die Studie aufgenommen. Zwei wurden wegen Non-Compliance ausgeschlossen. Die verbliebenen 43 Studienteilnehmer im Alter von 50-70 Jahren ($60,1 \pm 8,9$ Jahren) führten ihre 3-wöchige stationäre Rehabilitation in der Schönklinik Berchtesgadener Land durch, 21 (49 %) davon waren Frauen. Die Durchschnittsgröße der Probanden lag bei 173 ± 10 cm und das Durchschnittsgewicht bei $74,6 \pm 19,4$ kg. Der errechnete BMI lag im Mittel bei $24,9 \pm 5,4$ kg/m². In Ruhe benötigten im Median alle Probanden 2 (1; 3) Liter Sauerstoff, bei Belastung 4 (3; 4) Liter.

Die Stufentests zeigten für W_{\max} einen Median von 65 (45; 85) Watt für das Studienkollektiv. Der errechnete Wert von 70 % W_{\max} zur Ausübung der ET ergab 45 (30; 60) Watt. Über die Dauer der Stufentests wurde im Median eine Drehzahl von 60 (55; 60) U/min aufrechterhalten.

4.1.2 Endurance Time

Tabelle 13, Tabelle 14 und Abbildung 7 präsentieren die Ergebnisse der Endurance Time Messungen. In Tabelle 13 werden zugehörig die Nebenparameter, gemessen mit dem SenTec Digital Monitoring System aufgeführt. Tabelle 14 beschreibt die Ränge der Ergebnisse der Endurance Time Messungen. Abbildung 8 zeigt die gemessene Sauerstoffsättigung über die Dauer der ET mit CNC und Oxymizer® in Form eines Säulendiagramm.

Baseline	COPD III-IV		
	MW±SD CNC	MW±SD Oxymizer®	p
ET in Sekunden	644* (281; 1053,5) (770,9±649,1)	575* (330; 1278,5) (862,2±750,8)	0,004 ^b (0,004 ^a)
tcpCO ₂ [mmHg] Start	37,1 (34,4; 42,9)	36,7* (33,5; 42,4)	0,072 ^b
SpO ₂ [%] Start	97,5* (96,5; 98,5)	98* (97; 99)	0,009 ^b
PF [1/min] Start	86±10,9	85,7±13,1	0,804 ^a
tcpCO ₂ [mmHg] Ende	38,1* (33,9; 47,1)	37,5* (34,2; 45,9)	0,989 ^b
SpO ₂ [%] Ende	93* (89; 95)	94* (90,3; 96,1)	0,033 ^b
PF [1/min] Ende	112±14,1	113,1±15,6	0,138 ^a
tcpCO ₂ [mmHg] Durchschnitt	39,9±7,6	39,5±7,5	0,494 ^a
SpO ₂ [%] Durchschnitt	94,5* (91,5; 96)	95* (92,4; 97,5)	0,048 ^b
PF [1/min] Durchschnitt	105,7±12,8	105,9±14,4	0,809 ^a
Isotime SpO ₂ [%]	93,5* (89,3; 95,5)	94,5* (92,3; 96,8)	0,001 ^b

Tabelle 13: Endurance Time CNC versus Oxymizer® der Studienpopulation (n=43), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, Median (Q1; Q3), p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ^a=t-Test für Stichproben mit paarigen Werten, ^b=Wilcoxon-Test

Baseline	COPD III-IV	
		n
Negative Ränge: ET-Oxymizer® [Sek] < ET-CNC [Sek]		13
Positive Ränge: ET-Oxymizer® [Sek] > ET-CNC [Sek]		30
Bindungen: ET-Oxymizer® [Sek] = ET-CNC [Sek]		0
p		0,004 ^b

Tabelle 14: Ränge der Endurance Time CNC versus Oxymizer® der Studienpopulation (n=43), Legende: n=Fallzahl, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ^b=Wilcoxon-Test

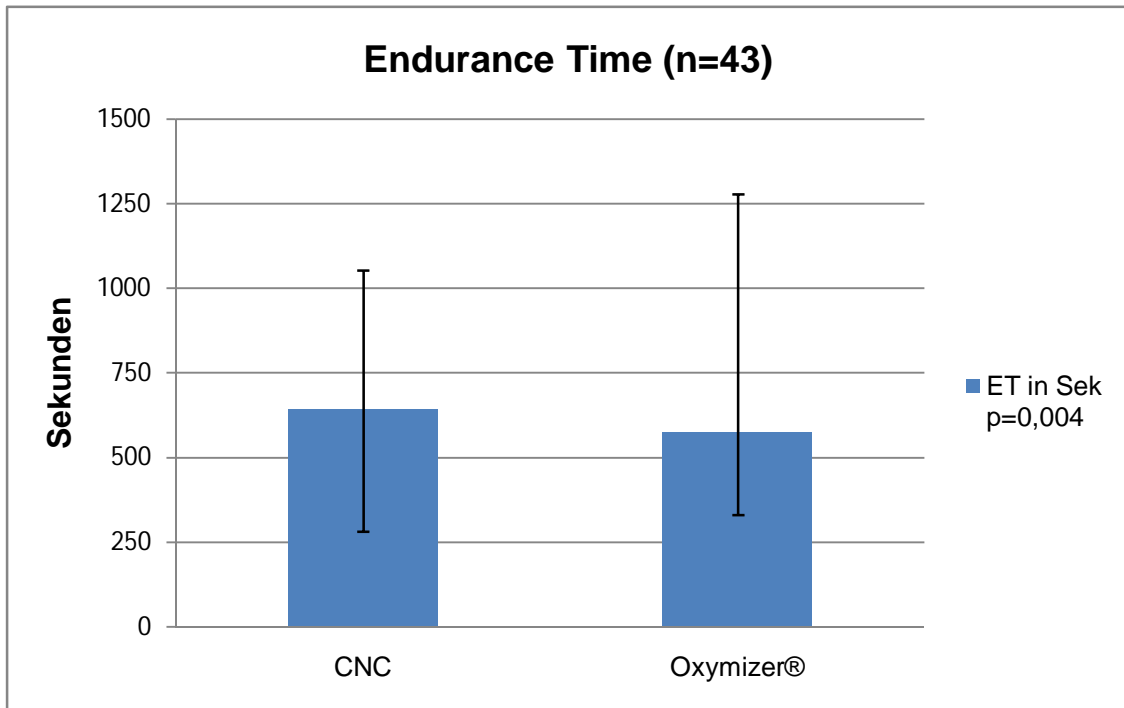


Abbildung 7: Endurance Time CNC versus Oxymizer® der Studienpopulation (n=43), Legende: Angaben in Median, unterem Quartil Q1, oberem Quartil Q3, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, CNC=conventional nasal cannula; konventionelle Nasenbrille, Oxymizer®=Nasenbrille mit Reservoir, ET=Endurance Time, Sek=Sekunden, n=Fallzahl

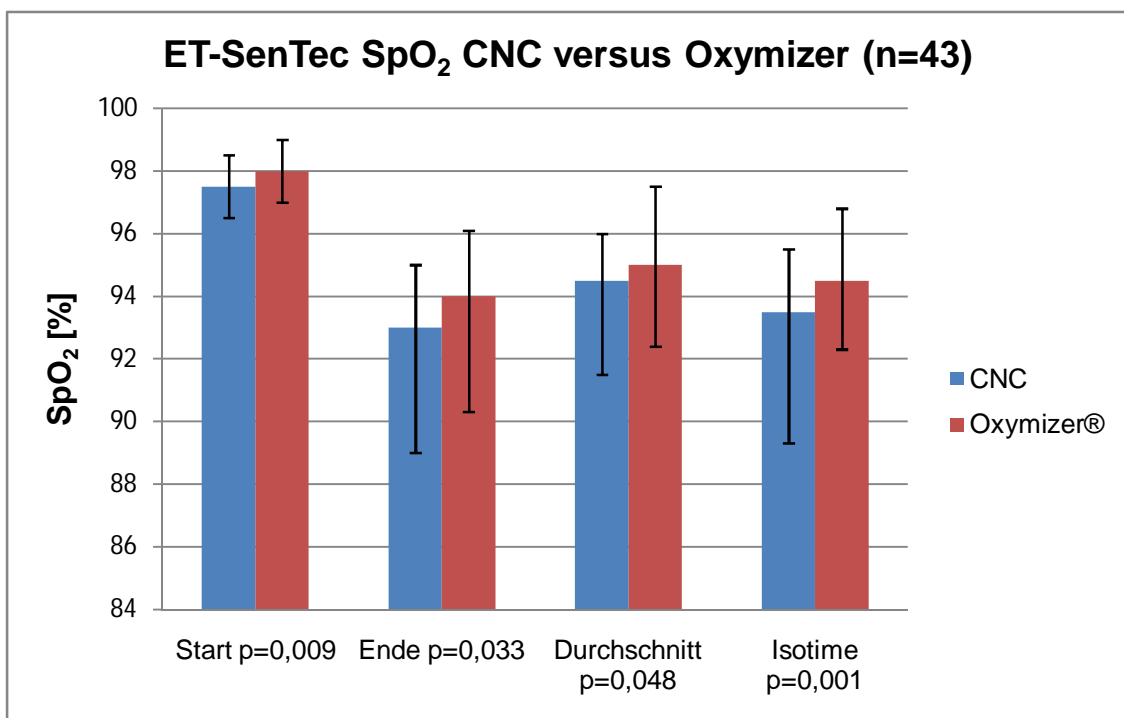


Abbildung 8: SpO₂ mit SenTec der Endurance Time CNC versus Oxymizer® (n=43), Legende: Angaben in Median, unterem Quartil Q1, oberem Quartil Q3, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, CNC=conventional nasal cannula; konventionelle Nasenbrille, Oxymizer®=Nasenbrille mit Reservoir, ET=Endurance Time, Start: SenTec-Aufnahme von SpO₂ zu Beginn der Endurance Time, Ende: SenTec-Aufnahme von SpO₂ am Höhepunkt der Belastung direkt vor Abbruch der Endurance Time, Durchschnitt: SenTec-Aufnahme von SpO₂ über die Gesamtdauer der Endurance Time, Isotime: SenTec-Aufnahme von SpO₂ bei Abbruch der kürzeren Endurance Time, n=Fallzahl

Die Messungen der Endurance Time wurden bei 70 % W_{\max} (45 (30; 60) Watt) durchgeführt. Der Drehzahlbereich, indem die Tests statt fanden, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen CNC und Oxymizer® ($p=0,953$) (CNC=60 (57; 62,5) U/min, Oxymizer®=60 (55; 62) U/min). Die ET des Gesamtkollektivs ($n=43$) betrug für die Messung mit CNC 644 (281; 1053,5) Sekunden und für die Messung mit Oxymizer® 575 (330; 1278,5) Sekunden. Die beiden Ergebnisse unterschieden sich hochsignifikant ($p=0,004$) voneinander. Im Durchschnitt konnten die Probanden unter Benutzung des Oxymizers® bei gleicher Drehzahl $91,3 \pm 194,8$ Sekunden länger mit dem Ergometer fahren. Da die Ergebnisse der ET in Sekunden nicht-normalverteilt waren fiel der Median mit Oxymizer® kleiner aus, als mit CNC, obwohl die Patienten unter Benutzung des Oxymizers® im Durchschnitt länger mit dem Ergometer fahren konnten. Unterstützend sind in Tabelle 14 die Ränge abgebildet, welche zeigen dass 30 Probanden länger mit Oxymizer® als mit CNC und 13 Probanden länger mit CNC als mit Oxymizer® fahren konnten. Diese Ergebnisse unterschieden sich hochsignifikant ($p=0,004$) voneinander. Für die SpO_2 zu Beginn der ET ergaben sich mit CNC ein Median von 97,5 (96,5; 98,5) % und mit Oxymizer® ein Median von 98 (97; 99) %. Diese Werte zeigten ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied ($p=0,009$). $tcpCO_2$ und PF unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander ($tcpCO_2$ $p=0,072$ und PF $p=0,804$). Die durchschnittlichen Werte der SpO_2 über die Dauer der ET zeigten einen signifikanten Unterschied ($p=0,048$), mit CNC lag die SpO_2 im Durchschnitt bei 94,5 (91,5; 96) % und mit Oxymizer® bei 95 (92,4; 97,5) %. Die Durchschnittswerte für $tcpCO_2$ und PF gemessen mit beiden Sauerstoffsonden über die Dauer der ET unterschieden sich aber nicht signifikant voneinander ($tcpCO_2$ $p=0,494$ und PF $p=0,809$). Am Ende der Belastung konnte mit CNC eine SpO_2 von 93 (89; 95) % und mit Oxymizer® eine SpO_2 von 94 (90,3; 96,1) % gemessen werden. Hier konnte auch weiterhin ein signifikanter Unterschied ($p=0,033$) gemessen werden. Auch am Ende der Belastung unterschieden sich $tcpCO_2$ ($p=0,989$) und PF ($p=0,138$) nicht signifikant voneinander. Zum Zeitpunkt der Isotime der ET zeigte sich mit CNC eine SpO_2 von 93,5 (89,3; 95,5) % und mit Oxymizer® eine SpO_2 von 94,5 (92,3; 96,8) %. Diese Werte unterschieden sich ebenfalls hochsignifikant ($p=0,001$) voneinander.

4.1.3 BGA der Endurance Time

Tabelle 15 beschreibt die Ergebnisse der Blutgasanalysen vor und direkt im Anschluss an die Endurance Time Messungen, sowohl mit CNC als auch mit Oxymizer®. In Abbildung 9 sind die Ergebnisse des paO_2 der BGA in Form eines Säulendiagramms präsentiert.

Baseline	COPD III-IV		
	MW±SD CNC	MW±SD Oxymizer®	p
pH Start	7,42±0,03	7,42±0,03	0,597 ^a
paCO ₂ [mmHg] Start	41,2±7,9	40,2±7,4	0,029 ^a
paO ₂ [mmHg] Start	76,3±12,5	80,5±14,6	0,007 ^a
pH Ende	7,36±0,04	7,36±0,04	0,629 ^a
paCO ₂ [mmHg] Ende	43* (37,3; 53,5)	45,1 (36,5; 53,4)	0,405 ^b
paO ₂ [mmHg] Ende	61,5±10	64,8±11,4	<0,001 ^a

Tabelle 15: BGA CNC versus Oxymizer® der Studienpopulation (n=43), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, Median (Q1; Q3), p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ^a=t-Test für Stichproben mit paarigen Werten, ^b=Wilcoxon-Test

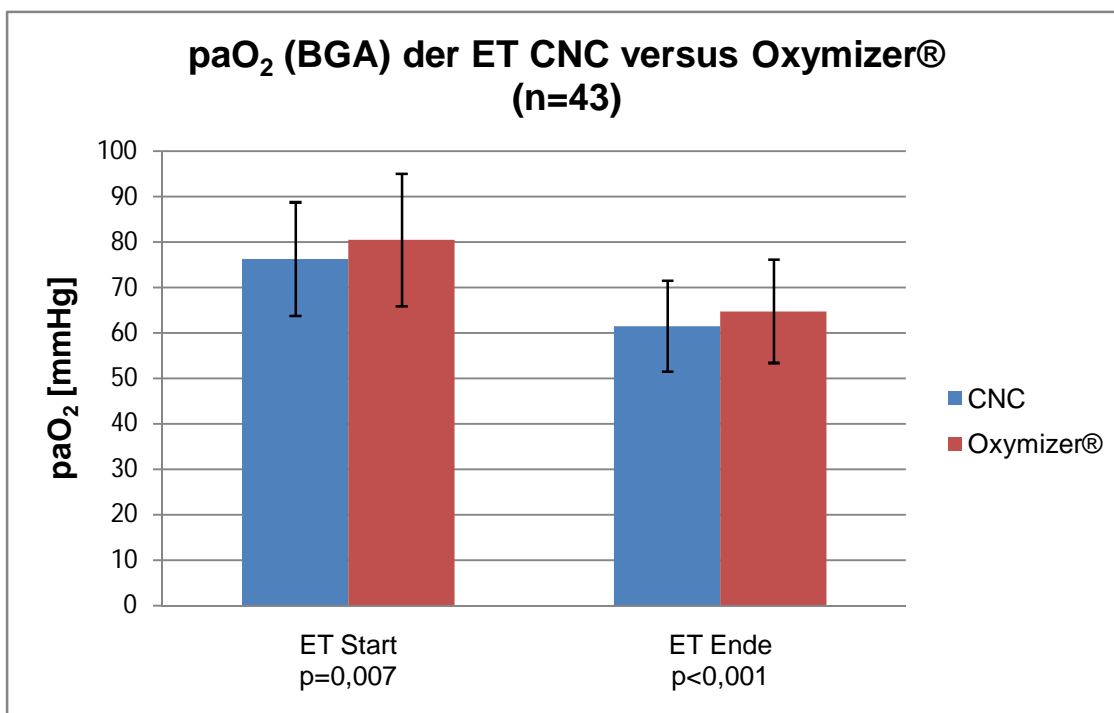


Abbildung 9: paO_2 (BGA) der Endurance Time CNC versus Oxymizer® (n=43), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, CNC=conventional nasal cannula; konventionelle Nasenbrille, Oxymizer®=Nasenbrille mit Reservoir, ET=Endurance Time, BGA=Blutgasanalyse, ET Start: BGA Entnahme direkt vor Beginn der Endurance Time, ET Ende: BGA Entnahme am Höhepunkt der Belastung direkt vor Abbruch der Endurance Time, n=Fallzahl

Die Ruhe-Blutgasbestimmung am hyperämisierten Ohrläppchen direkt vor der Messung der ET ergab für das Gesamtkollektiv (n=43) mit CNC einen paCO_2 -Wert von $41,2 \pm 7,9$ mmHg und einen paO_2 von $76,3 \pm 12,5$ mmHg. Unter Oxymizer® einen paCO_2 von $40,2 \pm 7,4$ mmHg und einen paO_2 von $80,5 \pm 14,6$ mmHg. Die Ergebnisse für paCO_2 zeigten einen signifikanten ($p=0,029$) und die Ergebnisse für paO_2 einen hochsignifikanten Unterschied ($p=0,007$). Die Ergebnisse für pH unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,597$). Am Ende der Belastung konnte für CNC ein paO_2 von $61,5 \pm 10$ mmHg und für Oxymizer® ein paO_2 von $64,8 \pm 11,4$ mmHg gemessen werden. Diese Ergebnisse unterschieden sich hochsignifikant ($p < 0,001$) voneinander. Für den pH ($p=0,629$) und den paCO_2 -Wert ($p=0,405$) konnte jedoch am Ende der Belastung zwischen CNC und Oxymizer® kein signifikanter Unterschied gemessen werden.

4.1.4 Borg-Skala der Endurance Time

In Tabelle 16 und Abbildung 10 sind die Ergebnisse der Abfrage der Beinermüdung und der Ateemeinschränkung mit Hilfe der modifizierten Borg-Skala in Ruhe und im Anschluss an die Endurance Time Messungen gegenübergestellt.

Baseline	COPD III-IV		
	MW \pm SD CNC	MW \pm SD Oxymizer®	p
Borg Atmung Ruhe	3* (1; 4,5)	3 (1; 4)	0,875 ^b
Borg Beine Ruhe	3 (2; 4)	3 (1; 4,5)	0,679 ^b
Borg Atmung Ende	7,5* (5,9; 8)	7 (5,5; 8)	0,304 ^b
Borg Beine Ende	7 (5,5; 8)	6,5 (5; 8,5)	0,243 ^b

Tabelle 16: Borg-Skala CNC versus Oxymizer® der Studienpopulation (n=43), Legende: Median (Q1; Q3), p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ^b=Wilcoxon-Test

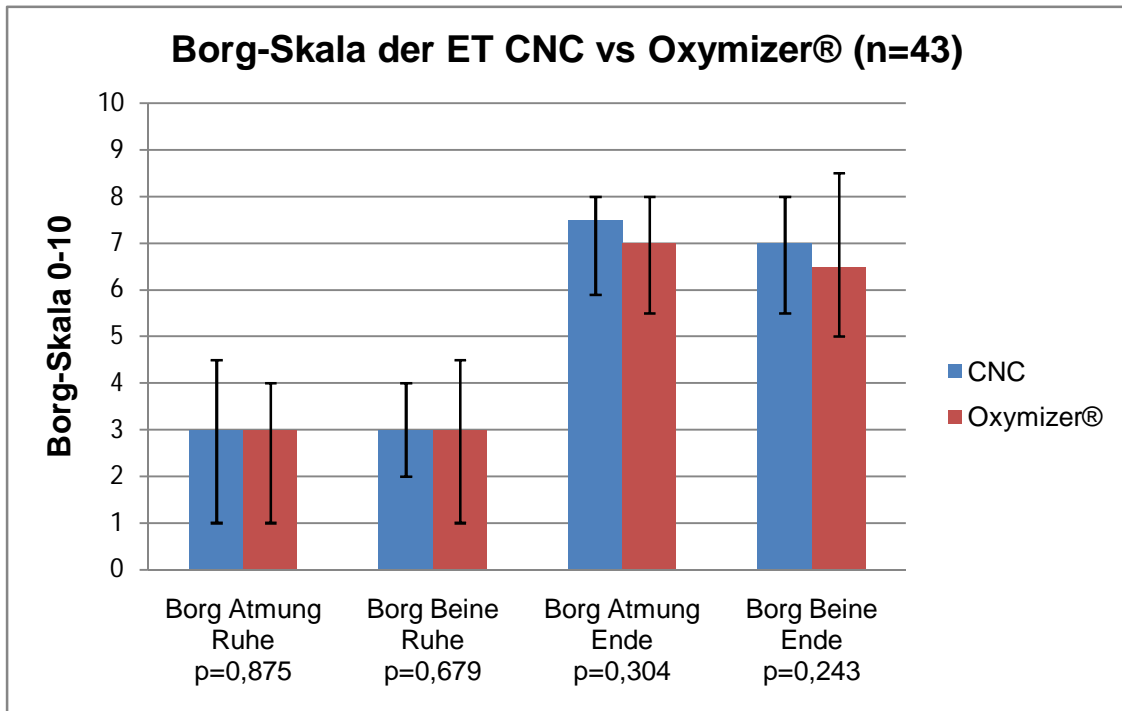


Abbildung 10: Borg-Skala der Endurance Time CNC versus Oxymizer® (n=43), Legende: Angabe in Median (Q1; Q3), p=Irrtumswahrscheinlichkeit, CNC=conventional nasal cannula; konventionelle Nasenbrille, Oxymizer®=Nasenbrille mit Reservoir, ET=Endurance Time, Ruhe: Anstrengungsempfinden direkt vor Beginn der Endurance Time, Ende: Anstrengungsempfinden am Höhepunkt der Belastung direkt vor Abbruch der Endurance Time, n=Fallzahl

Die Werte zu Beginn und am Ende der Belastung wurden vom Studienkollektiv wie folgt angegeben. Dabei ergab sich in Ruhe eine Einschränkung der Atmung mit CNC von 3 (1; 4,5) und eine Beinermüdung von 3 (2; 4). Mit Oxymizer® lagen die Atmung in Ruhe und die Beinermüdung bei 3 (1; 4) und 3 (1; 4,5). Am Ende der Belastung konnte eine Einschränkung der Atmung mit CNC mit 7,5 (5,9; 8) und die Ermüdung der Beine mit 7 (5,5; 8) festgestellt werden. Mit Oxymizer® lagen diese bei 7 (5,5; 8) und 6,5 (5; 8,5). Sowohl die Einschränkung der Atmung und die Ermüdung der Beine vor (p=0,875 und p=0,679) als auch nach der Belastung (p=0,304 und p=0,243) zeigten zwischen CNC und Oxymizer® keine signifikanten Unterschiede.

4.1.5 Korrelation der Endurance Time

Tabelle 17 beschreibt die Korrelation der Endurance Time beider Sauerstoffbrillen mit der Sauerstoffflussrate.

Baseline	COPD III-IV	
	ρ	p
ET CNC - O ₂ -Flussrate	0,248	0,109
ET Oxymizer® - O ₂ -Flussrate	0,348	0,022

Tabelle 17: Korrelation der Endurance Time CNC und Oxymizer® mit der O₂-Flussrate, Legende: ρ =Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient, p=Irrtumswahrscheinlichkeit

Zwischen der Endurance Time mit CNC und der O₂-Flussrate zeigte sich eine nicht signifikante ($p=0,109$) positive Korrelation ($\rho=0,248$). Zwischen der Endurance Time mit Oxymizer® und der O₂-Flussrate zeigte sich eine signifikante ($p=0,022$) positive Korrelation ($\rho=0,348$).

4.1.6 Endurance Time mit 2-3l O₂ („Lowflow“)

Tabelle 18 und Abbildung 11 zeigen die Ergebnisse der Endurance Time Messungen mit niedrigen Sauerstoffflussraten. Tabelle 18 präsentiert ebenfalls die Nebenparameter, die mit dem SenTec Digital Monitoring System aufgezeichnet wurden.

Baseline	COPD III-IV		
	MW \pm SD CNC 2-3l	MW \pm SD Oxymizer® 2-3l	p
ET in Sekunden	385 (257,8; 711,5) (539,6 \pm 400,5)	373,5* (259,3; 732,5) (557,7 \pm 448,9)	0,651 ^b (0,510 ^a)
tcpCO ₂ [mmHg] Start	39,5 \pm 7,4	39 \pm 6,6	0,570 ^a
SpO ₂ [%] Start	98* (96,5; 98,8)	98,5* (97,3; 99,3)	0,016 ^b
PF [1/min] Start	85,2 \pm 11,9	84,6 \pm 14,4	0,693 ^a
tcpCO ₂ [mmHg] Ende	40,9 \pm 8	40,4 \pm 7,4	0,614 ^a
SpO ₂ [%] Ende	94 (92,5; 95,8)	95,5* (92,8; 97)	0,120 ^b
PF [1/min] Ende	108* (102; 116,5)	104 (100,8; 116,8)	0,631 ^b
tcpCO ₂ [mmHg] Durchschnitt	40,3 \pm 7,4	39,9 \pm 6,7	0,675 ^a
SpO ₂ [%] Durchschnitt	94,7 \pm 2,5	95,7 \pm 2,7	0,062 ^a
PF [1/min] Durchschnitt	104 \pm 11,8	103,2 \pm 14,3	0,499 ^a
Isotime SpO ₂ [%]	94* (93; 96,5)	96* (93,5; 97,3)	0,143 ^b

Tabelle 18: Endurance Time CNC versus Oxymizer® mit 2-3l O₂ („Lowflow“) (n=21), Legende: Mittelwert \pm Standardabweichung, Median (Q1; Q3), p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ^a=t-Test für Stichproben mit paarigen Werten, ^b=Wilcoxon-Test

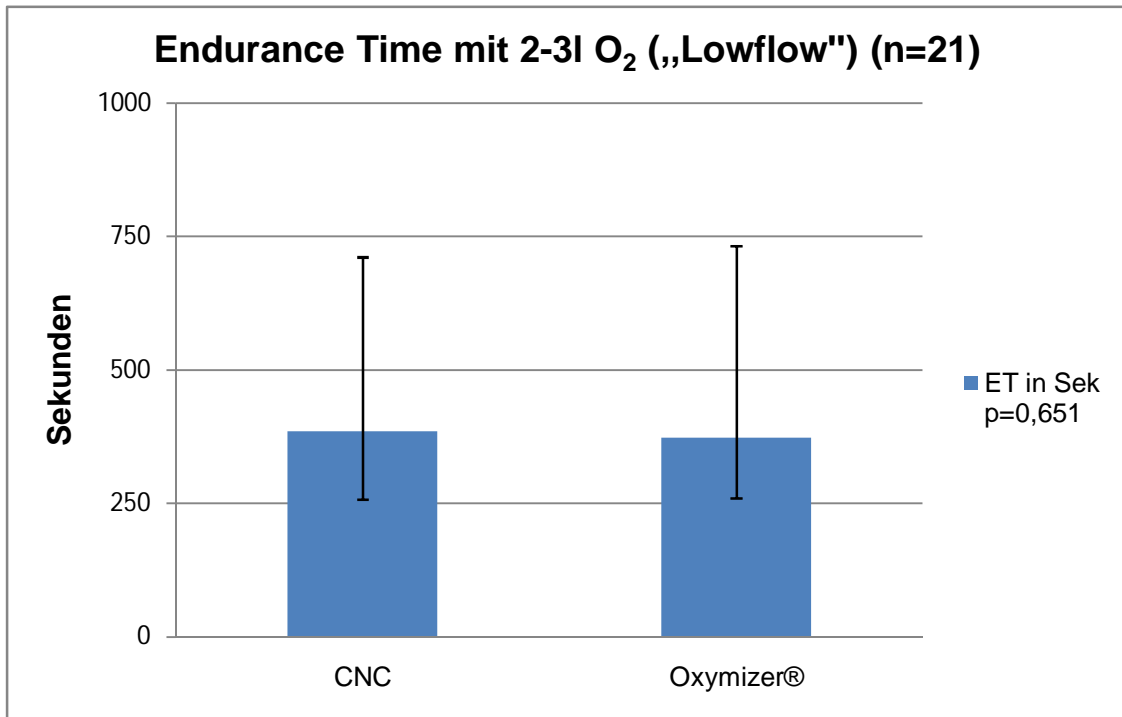


Abbildung 11: Endurance Time CNC versus Oxymizer® mit 2-3l O₂ („Lowflow“) (n=21), Legende: Angaben in Median, unterem Quartil Q1, oberem Quartil Q3, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, CNC=conventional nasal cannula; konventionelle Nasenbrille, Oxymizer®=Nasenbrille mit Reservoir, ET=Endurance Time, Sek=Sekunden, n=Fallzahl

Die Endurance Time der Patienten mit 2-3l O₂ (n=21) ergab im Vergleich zwischen konventioneller Nasensonde (CNC=385 (257,8; 711,5) Sekunden) und Oxymizer® (Oxymizer®=373,5 (259,3; 732,5) Sekunden) keinen signifikanten Unterschied (p=0,651). Die Differenz der ET betrug im Durchschnitt $18,1 \pm 123,9$ Sekunden zugunsten des Oxymizers®. Da die Ergebnisse der ET in Sekunden mit 2-3l O₂ nicht-normalverteilt waren fiel der Median mit Oxymizer® kleiner aus, als mit CNC, obwohl die Patienten unter Benutzung des Oxymizers® im Durchschnitt länger mit dem Ergometer fahren konnten. Die Ränge zeigen, dass 12 Probanden länger mit Oxymizer® als mit CNC und 9 Probanden länger mit CNC als mit Oxymizer® fahren konnten. Diese Ergebnisse unterschieden sich nicht signifikant (p=0,651) voneinander. Der Drehzahlbereich, indem die Tests statt fanden, zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (p=0,959) (CNC=58,8±5 U/min, Oxymizer®=58,8±6 U/min). Zu Beginn der Tests wies nur die SpO₂ zwischen CNC und Oxymizer® einen signifikanten Unterschied auf (p=0,016) (CNC=98 (96,5; 98,8) %, Oxymizer®=98,5 (97,3; 99,3) %), tcpCO₂ und PF ergaben über die Dauer der Tests im Vergleich CNC versus Oxymizer® bei 2-3l O₂ keine signifikanten Unterschiede (tcpCO₂ Start p=0,570 und PF Start

p=0,693, tcpCO₂ Durchschnitt p=0,675 und PF Durchschnitt p=0,499, tcpCO₂ Ende p=0,614 und PF Ende p=0,631). Im Durchschnitt, am Ende der Belastung als auch zum Zeitpunkt der Isotime, ergaben sich auch bei der SpO₂ zwischen CNC und Oxymizer® keine signifikanten Unterschiede mehr (SpO₂ Durchschnitt p=0,062, SpO₂ Ende p=0,120, SpO₂ Isotime p=0,143).

4.1.7 BGA der Endurance Time mit 2-3l O₂ („Lowflow“)

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse der Blutgasanalysen der Endurance Time Messungen mit niedrigen Sauerstoffflussraten dargestellt. Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse des paO₂ dieser Blutgasanalysen.

Baseline	COPD III-IV		
	MW±SD CNC 2-3l	MW±SD Oxymizer® 2-3l	p
pH Start	7,42±0,04	7,42±0,02	0,633 ^a
paCO ₂ [mmHg] Start	42,7±8,3	41,6±7,4	0,141 ^a
paO ₂ [mmHg] Start	76,2±13,9	79,6±13,4	0,083 ^a
pH Ende	7,37±0,04	7,36±0,03	0,377 ^a
paCO ₂ [mmHg] Ende	46,3±9,8	45,7±9	0,384 ^a
paO ₂ [mmHg] Ende	64,9±9,2	69±9,9	0,006 ^a

Tabelle 19: BGA CNC versus Oxymizer® mit 2-3l O₂ („Lowflow“) (n=21), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ^a=t-Test für Stichproben mit paarigen Werten

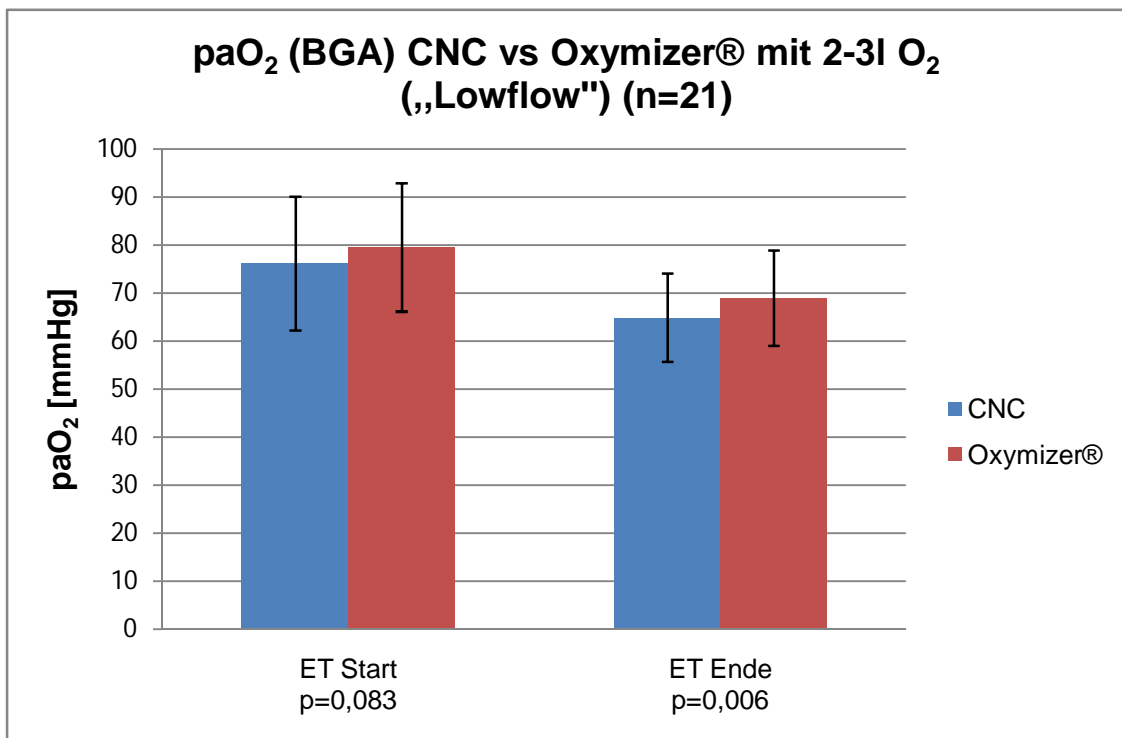


Abbildung 12: paO₂ (BGA) der Endurance Time CNC versus Oxymizer® mit 2-3l O₂ („Lowflow“) (n=21), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, CNC=conventional nasal cannula; konventionelle Nasenbrille, Oxymizer®=Nasenbrille mit Reservoir, ET=Endurance Time, BGA=Blutgasanalyse, ET Start: BGA Entnahme direkt vor Beginn der Endurance Time, ET Ende: BGA Entnahme am Höhepunkt der Belastung direkt vor Abbruch der Endurance Time, n=Fallzahl

Zu Beginn der ET bei 2-3l O₂ ergaben sich in der Blutgasanalyse CNC versus Oxymizer® keine signifikanten Unterschiede (pH p=0,633, paCO₂ p=0,141, paO₂ p=0,083). Am Ende der Belastung unterschieden sich der paO₂ mit CNC mit 64,9±9,2 mmHg und mit Oxymizer® mit 69±9,9 mmHg hochsignifikant (p=0,006) voneinander. Ohne signifikante Unterschiede waren der pH-Wert und der paCO₂ (pH p=0,377, paCO₂ p=0,384).

4.1.8 Borg-Skala der Endurance Time mit 2-3l O₂ („Lowflow“)

Tabelle 20 beschreibt die Ergebnisse der Abfrage der Beinermüdung und der Ateemeinschränkung bei niedrigen Sauerstoffflussraten durch eine modifizierte Borg-Skala, direkt vor und nach den Endurance Time Messungen.

Baseline	COPD III-IV		
	MW±SD CNC 2-3l	MW±SD Oxyimizer® 2-3l	p
Borg Atmung Ruhe	3,5 (1,25; 4,5)	3 (0,75; 4,75)	1 ^b
Borg Beine Ruhe	4 (2,5; 4,5)	3,5 (2; 4,5)	0,748 ^b
Borg Atmung Ende	7,5 (5,5; 8,25)	6,5 (5,5; 8)	0,146 ^b
Borg Beine Ende	7 (6; 8,75)	6,5* (6; 8,5)	0,214 ^b

Tabelle 20: Borg-Skala CNC versus Oxyimizer® mit 2-3l O₂ („Lowflow“) (n=21), Legende: Median (Q1; Q3), p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ^b=Wilcoxon-Test

Die subjektiven Angaben der Ateemeinschränkung auf der Borg-Skala zeigten weder vor (p=1) (CNC Borg Atmung=3,5 (1,25; 4,5), Oxyimizer® Borg Atmung=3 (0,75; 4,75)) noch nach Belastung (p=0,146) (CNC Borg Atmung=7,5 (5,5; 8,25), Oxyimizer® Borg Atmung=6,5 (5,5; 8)) zwischen CNC und Oxyimizer® signifikante Unterschiede. Gleiches galt für die Ermüdung der Beinmuskulatur. Auch hier gab es weder vor (p=0,748) (CNC Borg Beine=4 (2,5; 4,5), Oxyimizer® Borg Beine=3,5 (2; 4,5)) noch nach Belastung (p=0,214) (CNC Borg Beine=7 (6; 8,75), Oxyimizer® Borg Beine=6,5 (6; 8,5)) zwischen CNC und Oxyimizer® signifikante Unterschiede.

4.1.9 Endurance Time mit 4-6l O₂ („Highflow“)

In Tabelle 21 und Abbildung 13 werden die Ergebnisse der Endurance Time Messungen mit hohen Sauerstoffflussraten präsentiert. In Tabelle 21 sind ebenfalls die Nebenparameter, gemessen mit dem SenTec Digital Monitoring System, dargestellt.

Baseline	COPD III-IV		
	MW±SD CNC 4-6l	MW±SD Oxymer® 4-6l	p
ET in Sekunden	991,7±765	1152,8±868,5	0,003 ^a
tcpCO ₂ [mmHg] Start	38,5±6,5	37,2±7	0,082 ^a
SpO ₂ [%] Start	97,5* (96,5; 98,1)	98* (96,5; 98,5)	0,124 ^b
PF [1/min] Start	86,7±9,9	86,8±11,8	0,928 ^a
tcpCO ₂ [mmHg] Ende	40±9,5	40±9,1	0,984 ^a
SpO ₂ [%] Ende	90,5* (87,5; 94,6)	92 (88,5; 95,3)	0,141 ^b
PF [1/min] Ende	113,5±16,1	115,6±17,6	0,113 ^a
tcpCO ₂ [mmHg] Durchschnitt	39,4±8	39,2±8,4	0,472 ^a
SpO ₂ [%] Durchschnitt	93,5* (91; 95,8)	94,5* (91,3; 96,5)	0,353 ^b
PF [1/min] Durchschnitt	107,3±13,8	108,5±14,3	0,189 ^a
Isotime SpO ₂ [%]	91,3* (89; 94,9)	94,3* (90,9; 96,4)	0,002 ^b

Tabelle 21: Endurance Time CNC versus Oxymer® mit 4-6l O₂ („Highflow“) (n=22), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, Median (Q1; Q3), p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ^a=t-Test für Stichproben mit paarigen Werten, ^b=Wilcoxon-Test

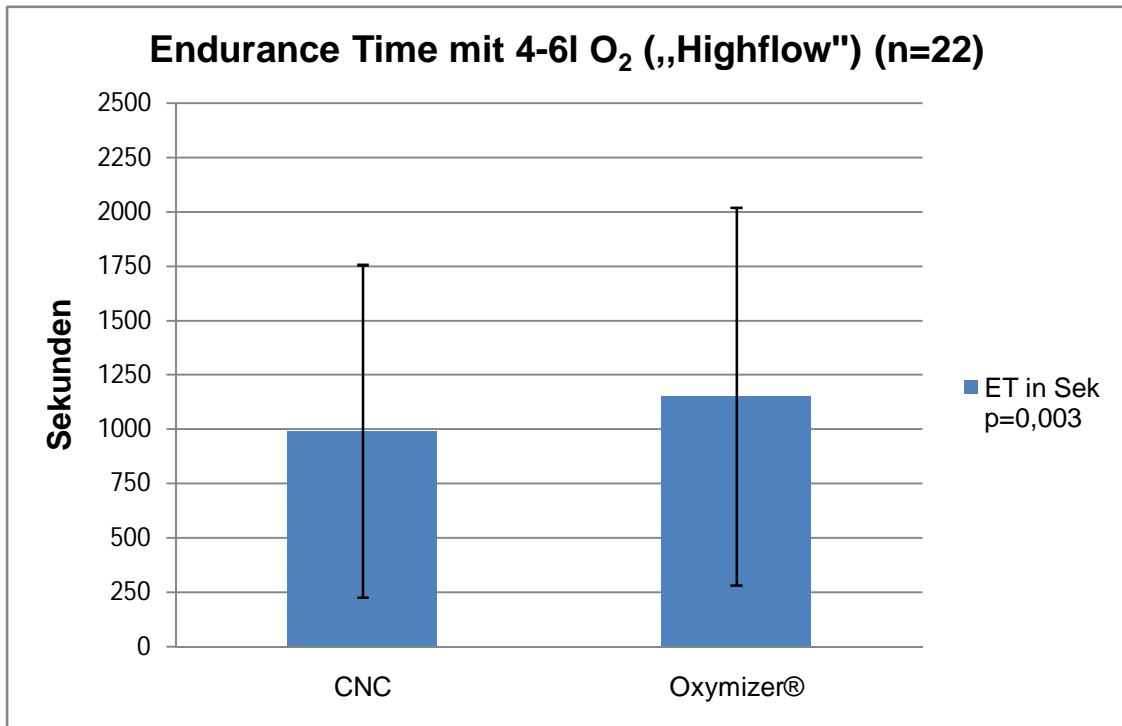


Abbildung 13: Endurance Time CNC versus Oxymizer® mit 4-6l O₂ („Highflow“) (n=22), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, CNC=conventional nasal cannula; konventionelle Nasenbrille, Oxymizer®=Nasenbrille mit Reservoir, ET=Endurance Time, Sek=Sekunden, n=Fallzahl

Die ET der Patienten mit 4-6l O₂ bei Belastung (n=22) zeigte einen hochsignifikanten Unterschied (p=0,003) zwischen CNC und Oxymizer®. Mit CNC fuhren die Patienten 991,7±765 Sekunden und mit Oxymizer® 1152,8±868,5 Sekunden. Im Durchschnitt konnten die Probanden unter Benutzung des Oxymizers® 161,2±225,4 Sekunden länger mit dem Ergometer fahren. Die Drehzahl über die Dauer der Tests unterschied sich nicht signifikant voneinander (p=0,888) (CNC=60 (57,5; 62,5) U/min, Oxymizer®=60 (57,5; 62,1) U/min). SpO₂, tcpCO₂ und PF zeigten zu Beginn im Vergleich CNC versus Oxymizer® keine signifikanten Unterschiede (tcpCO₂ Start p=0,082, SpO₂ Start p=0,124, und PF Start p=0,928). Auch über die Dauer der Tests, sowie am Ende unterschieden sich tcpCO₂ (tcpCO₂ Durchschnitt p=0,472, tcpCO₂ Ende p=0,984), SpO₂ (SpO₂ Durchschnitt p=0,353, SpO₂ Ende p=0,141) und PF (PF Durchschnitt p=0,189, PF Ende p=0,113) im Vergleich CNC versus Oxymizer® nicht signifikant. Jedoch zeigte die SpO₂ zum Zeitpunkt der Isotime einen hochsignifikanten Unterschied (p=0,002) zwischen CNC (CNC=91,3 (89; 94,9) %) und Oxymizer® (Oxymizer®=94,3 (90,9; 96,4) %).

4.1.10 BGA der Endurance Time mit 4-6l O₂ („Highflow“)

Tabelle 22 präsentiert die Ergebnisse der Blutgasanalysen der Endurance Time Messungen mit hohen Sauerstoffflussraten. In Abbildung 14 sind die Ergebnisse des paO₂ dieser Blutgasanalysen.

Baseline	COPD III-IV		
	MW±SD CNC 4-6l	MW±SD Oxyimizer® 4-6l	p
pH Start	7,42±0,03	7,42±0,03	0,826 ^a
paCO ₂ [mmHg] Start	39,8±7,5	38,8±7,2	0,115 ^a
paO ₂ [mmHg] Start	76,4±11,3	81,5±15,9	0,043 ^a
pH Ende	7,36±0,04	7,37±0,05	0,804 ^a
paCO ₂ [mmHg] Ende	44,2±11,2	43,7±10,6	0,487 ^a
paO ₂ [mmHg] Ende	57,8±9,8	60,1±11,4	0,030 ^a

Tabelle 22: BGA CNC versus Oxyimizer® mit 4-6l O₂ („Highflow“) (n=22), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, Median (Q1; Q3), p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ^a=t-Test für Stichproben mit paarigen Werten

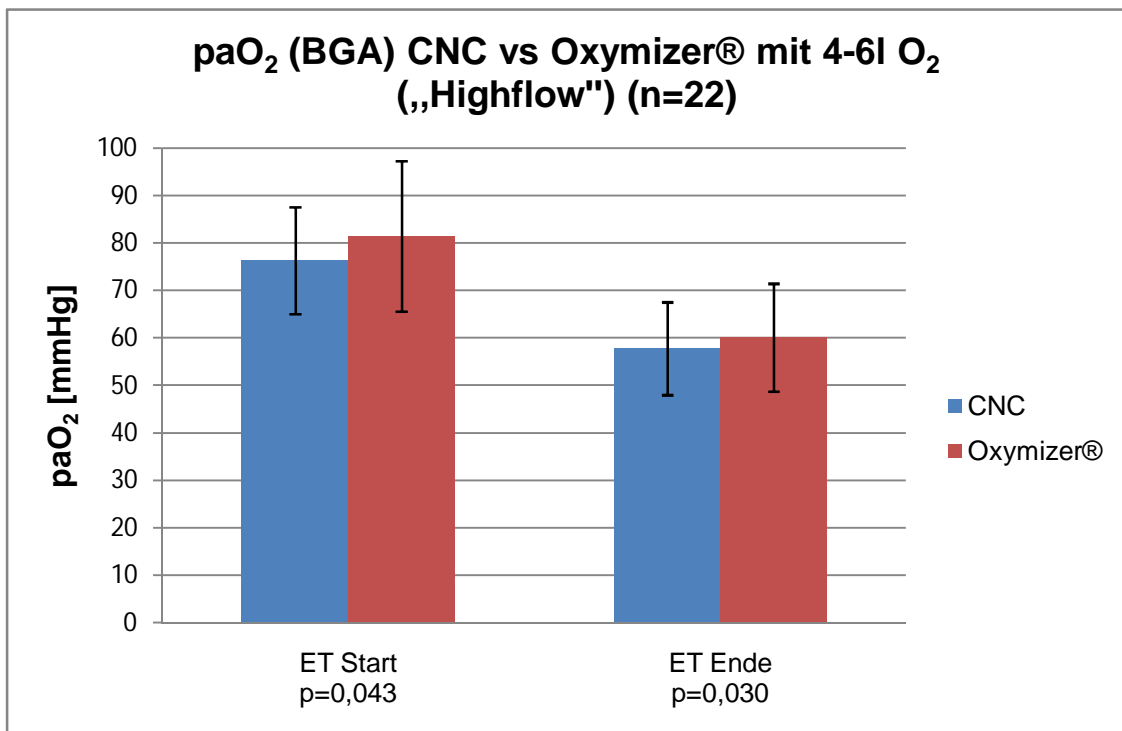


Abbildung 14: paO₂ (BGA) der Endurance Time CNC versus Oxyimizer® mit 4-6l O₂ („Highflow“) (n=22), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, CNC=conventional nasal cannula; konventionelle Nasenbrille, Oxyimizer®=Nasenbrille mit Reservoir, ET=Endurance Time, BGA=Blutgasanalyse, ET Start: BGA Entnahme direkt vor Beginn der Endurance Time, ET Ende: BGA Entnahme am Höhepunkt der Belastung direkt vor Abbruch der Endurance Time, n=Fallzahl

Zu Beginn der ET bei 4-6l O₂ zeigte sich in der Blutgasanalyse für den paO₂ für CNC versus Oxymizer® ein signifikanter (p=0,043) Unterschied (CNC=76,4±11,3 mmHg, Oxymizer®=81,5±15,9 mmHg). Die anderen Messwerte der BGA unterschieden sich zu Beginn nicht signifikant voneinander (pH p=0,826, paCO₂ p=0,115). Am Ende der Belastung ergaben die Blutgasanalysen für CNC ein paO₂ von 57,8±9,8 mmHg und für Oxymizer® ein paO₂ von 60,1±11,4 mmHg. Diese Werte unterschieden sich ebenfalls signifikant (p=0,030). Ohne signifikante Unterschiede waren der pH-Wert und der paCO₂ (pH p=0,804, paCO₂ p=0,487).

4.1.11 Borg-Skala der Endurance Time mit 4-6l O₂ („Highflow“)

In Tabelle 23 sind die Ergebnisse der Abfrage der Beinermüdung und der Ateemeinschränkung bei hohen Sauerstoffflussraten durch eine modifizierte Borg-Skala in Ruhe und im Anschluss an die Endurance Time Messungen aufgelistet.

Baseline	COPD III-IV		
	MW±SD CNC 4-6l	MW±SD Oxymizer® 4-6l	p
Borg Atmung Ruhe	2,25 (1; 3,625)	2,5 (1; 4)	0,794 ^b
Borg Beine Ruhe	3 (1,75; 3,5)	3 (1; 4,125)	0,750 ^b
Borg Atmung Ende	7,5* (6,5; 8)	7,25 (5,5; 8)	0,834 ^b
Borg Beine Ende	7,5* (4,5; 8)	6,75 (4,875; 8,5)	0,581 ^b

Tabelle 23: Borg-Skala CNC versus Oxymizer® mit 4-6l O₂ („Highflow“) (n=22), Legende: Median (Q1; Q3), p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ^b=Wilcoxon-Test

Auf der Borg-Skala zeigten die subjektiven Angaben der Ateemeinschränkung weder vor (p=0,794) (CNC Borg Atmung=2,25 (1; 3,625), Oxymizer® Borg Atmung=2,5 (1; 4)) noch nach Belastung (p=0,834) (CNC Borg Atmung=7,5 (6,5; 8), Oxymizer® Borg Atmung=7,25 (5,5; 8)) signifikante Unterschiede. Die Ermüdung der Beinmuskulatur zeigte ebenfalls weder vor (p=0,750) (CNC Borg Beine=3 (1,75; 3,5), Oxymizer® Borg Beine=3 (1; 4,125)) noch nach Belastung (p=0,581) (CNC Borg Beine=7,5 (4,5; 8), Oxymizer® Borg Beine=6,75 (4,875; 8,5)) signifikante Unterschiede.

4.1.12 Äquivalenzflussrate

Die Tabellen 24 bis 26 zeigen die Ergebnisse der Messungen der Äquivalenzflussrate mit CNC versus Oxymizer®. Abbildung 15 stellt die Ergebnisse des paO_2 dieser Messungen in Form eines Säulendiagramms vor.

Baseline	COPD III-IV		p
	MW±SD CNC x-Liter	MW±SD Oxymizer® x-Liter	
pH	7,42±0,03	7,42±0,03	0,211 ^a
paCO ₂ [mmHg]	41,3±7,2	41,2±7,8	0,796 ^a
paO ₂ [mmHg]	73,8±10,3	76,9±11,6	0,009 ^a
Atemfrequenz [1/min]	20* (16; 20)	16* (16; 20)	<0,001 ^b

Tabelle 24: Äquivalenzflussrate CNC x-Liter versus Oxymizer® x-Liter (n=43), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, Median (Q1; Q3), p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ^a=t-Test für Stichproben mit paarigen Werten, ^b=Wilcoxon-Test

Baseline	COPD III-IV		p
	MW±SD CNC x-Liter	MW±SD Oxymizer® x-1Liter	
pH	7,42±0,03	7,42±0,03	0,103 ^a
paCO ₂ [mmHg]	41,3±7,2	41,3±7,2	0,843 ^a
paO ₂ [mmHg]	74,2±10,4	69,9±9,3	0,003 ^a
Atemfrequenz [1/min]	20* (16; 20)	16* (16; 20)	0,002 ^b

Tabelle 25: Äquivalenzflussrate CNC x-Liter versus Oxymizer® x-1Liter (n=43), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, Median (Q1; Q3), p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ^a=t-Test für Stichproben mit paarigen Werten, ^b=Wilcoxon-Test

Baseline	COPD III-IV		p
	MW±SD CNC x-Liter	MW±SD Oxymizer® x-2Liter	
pH	7,41±0,03	7,42±0,03	0,320 ^a
paCO ₂ [mmHg]	42,5±6,3	42,4±7,1	0,939 ^a
paO ₂ [mmHg]	73,3±9,4	65,2±9,9	<0,001 ^a
Atemfrequenz [1/min]	20* (16; 20)	18* (16; 20)	0,096 ^b

Tabelle 26: Äquivalenzflussrate CNC x-Liter versus Oxymizer® x-2Liter (n=14), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, Median (Q1; Q3), p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ^a=t-Test für Stichproben mit paarigen Werten, ^b=Wilcoxon-Test

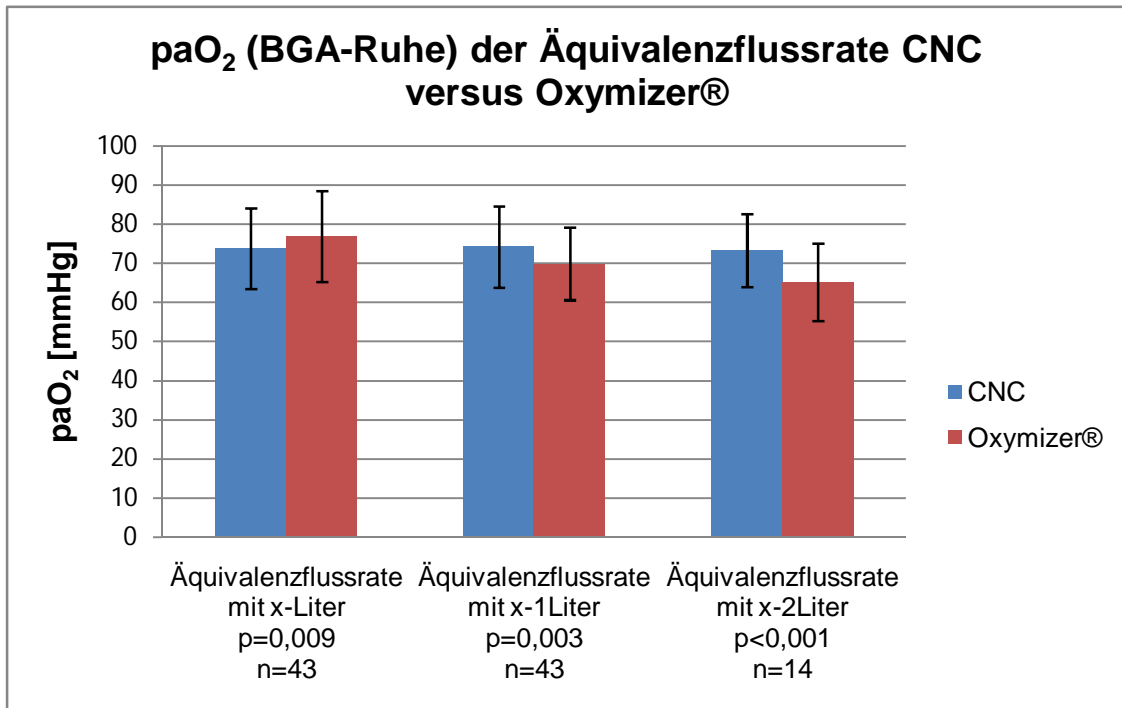


Abbildung 15: paO₂ (BGA-Ruhe) der Äquivalenzflussrate CNC mit x-Liter versus Oxymizer® mit x-Liter (n=43), x-1Liter (n=43) und x-2Liter (n=14), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, CNC=conventional nasal cannula; konventionelle Nasenbrille, Oxymizer®=Nasenbrille mit Reservoir, BGA=Blutgasanalyse, Äquivalenzflussrate mit x-Liter=Ruhe-BGA Vergleich von CNC versus Oxymizer® mit x-Liter, Äquivalenzflussrate mit x-1Liter=Ruhe-BGA Vergleich von CNC mit x-Liter versus Oxymizer® mit x-1Liter, Äquivalenzflussrate mit x-2Liter=Ruhe-BGA Vergleich von CNC mit x-Liter versus Oxymizer® mit x-2Liter, n=Fallzahl

Bei dem Vergleich zwischen Oxymizer® und herkömmlicher Sauerstoffbrille in Ruhe (n=43) zeigten sich bei der Messung mit herkömmlicher Sauerstoffbrille und einer durchschnittlichen Ruheflussrate von 2 (1; 3) Liter O₂ im Durchschnitt folgende Werte: Ein pH-Wert von 7,42±0,03, ein paCO₂ von 41,3±7,2 mmHg und ein paO₂ von 73,8±10,3 mmHg bei einer Atemfrequenz von 20 (16; 20) /min. Die anschließende Messung mit Oxymizer® bei Ruheflussrate ergab einen pH von 7,42±0,03, einen paCO₂ von 41,2±7,8 mmHg und einen paO₂ von 76,9±11,6 mmHg bei einer Atemfrequenz von 16 (16; 20) /min. Der paO₂ und die Atemfrequenz zeigten im Vergleich CNC versus Oxymizer® jeweils einen hochsignifikanten (paO₂ p=0,009, Atemfrequenz p<0,001) Unterschied. pH-Wert (p=0,211) und paCO₂ (p=0,796) zeigten keine signifikanten Unterschiede. Nach Senkung der O₂-Flussrate mit Oxymizer® um einen Liter erfolgte die nächste Messung mit folgendem Ergebnis. Einen pH von 7,42±0,03, einen paCO₂ von 41,3±7,2 mmHg und einen paO₂ von 69,9±9,3 mmHg bei einer Atemfrequenz von 16 (16; 20) /min. Jeweils der paO₂ (p=0,003) und die Atemfrequenz (p=0,002) zeigten im Vergleich CNC bei x-Liter

versus Oxymizer® bei x-1 Liter hochsignifikante Unterschiede. pH ($p=0,103$) und $paCO_2$ ($p=0,843$) wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Die Messung mit Oxymizer® bei x-2 l ergab einen pH von $7,42\pm 0,03$, einen $paCO_2$ von $42,4\pm 7,1$ mmHg und einen paO_2 von $65,2\pm 9,9$ mmHg bei einer Atemfrequenz von 18 (16; 20) /min. Der pH ($p=0,320$), der $paCO_2$ ($p=0,939$) und die Atemfrequenz ($p=0,096$) zeigten im Vergleich CNC bei x-Liter versus Oxymizer® bei x-2 Liter keine signifikanten Unterschiede, der Vergleich des paO_2 aber einen hochsignifikanten ($p<0,001$) Unterschied.

5. Diskussion

5.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um ein prospektiv, randomisiertes cross-over Design. Ein cross-over Design beschreibt ein Studienprinzip, bei dem die Wirksamkeit, der Unterschied zweier Behandlungsverfahren oder zweier Objekte nachgewiesen werden soll. Zeitlich versetzt werden diese Verfahren/ Objekte denselben Probanden zugeführt. Um einen falschen Effekt auszuschließen, werden zwei Gruppen gleicher Größe gebildet. Die erste Gruppe beginnt mit der einen Behandlungsform und die Zweite mit der anderen. Im Anschluss daran testen beide Gruppen nach einem vorher definierten Zeitraum das jeweils andere Verfahren. Ein Vorteil des cross-over-Verfahrens ist, dass Imbalancen zwischen Faktoren in den Untersuchungsgruppen, wie sie selbst in randomisierten, kontrollierten Studien auftreten können, minimiert werden, da jeder Teilnehmer durch das Design bedingt als seine eigene Kontrolle dient. Zudem ist das Verfahren statistisch sehr effizient und benötigt dadurch eine geringere Zahl an Teilnehmern als andere Designs [Schulgen et al, 2008]. In dieser Studie waren die beiden getesteten Objekte der Oxymizer® und die konventionelle Nasenbrille. Entsprechend der Randomisierung wurde die erste Endurance Time mittels konventioneller Sonde oder mittels Oxymizer®-Sonde ermittelt. Die Messung der zweiten Endurance Time erfolgte am darauffolgenden Tag mit der jeweils anderen Nasensonde. Eine Woche später wurden die beiden Tests in umgekehrter Reihenfolge wiederholt. Entsprechend der Definition handelt es sich somit um ein cross-over Design. Die Reihenfolge der jeweils individuell zugeordneten Sauerstoffbrille wurde erst vor dem ersten jeweiligen Test aufgedeckt. Diese war zum Zeitpunkt der Aufnahme weder Studienteilnehmer noch Personal bekannt. Die Randomisierungsliste wurden mit dem Programm RQube: Version 1.00 erstellt. Der Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie definierte die Reihenfolge, mit welcher Brille begonnen wurde, entsprechend der Randomisierung. Somit starteten 22 Probanden mit Oxymizer® und 21 mit CNC. Die Listen waren jedoch nicht verblindet. Dies wäre anhand des Studiendesigns und des Testobjektes auch nicht möglich gewesen.

5.2 Interpretation der Ergebnisse

5.2.1 Anthropometrische Analyse

Das Durchschnittsalter der 43 Probanden, davon 21 Frauen (49 %), lag zwischen 50-70 Jahren. In früheren Studien lag die Anzahl der Probanden meist weit darunter. Oft waren nur 10 bis 14 Patienten in eine Studie eingeschlossen [Arlati et al, 1988; Domingo et al, 1996; Evans et al, 1988; Gould et al, 1985; Haber et al, 1990; Moore-Gillon et al, 1985; Soffer et al, 1985; Vilsvik et al, 1992]. Das Alter ist jedoch vergleichbar mit einigen Studien über den Oxymizer® aus den 80er und 90er Jahren [Arlati et al, 1988; Hagarty et al, 1993]. Die Durchschnittsgröße der 43 Probanden lag bei 173 cm und das Durchschnittsgewicht bei 74,6 kg. Dies entspricht dem Bundesdurchschnitt aus dem Jahr 2009 (Männer: Körpergröße 178 cm, Körpergewicht 83,9 kg, Frauen: Körpergröße 165 cm, Körpergewicht 68,3 kg) [https://www.statistik.rlp.de/fileadmin/dokumente/nach_themen/ges/kurz/Gewicht.pdf]. Der errechnete BMI betrug im Durchschnitt $24,9 \text{ kg/m}^2$, welches die obere Grenze des Normbereichs widerspiegelt. Anhand der Standardabweichung erkennt man, dass im Schnitt alle Patienten einen normalgewichtigen bis präadipösen Ernährungszustand hatten.

5.2.2 Endurance Time

Die Endurance Time bei $70 \%_{\text{Wmax}}$ diente in der durchgeführten Studie als primärer Outcome-Parameter. Dieser Belastungstest bei konstanter Intensität gilt als zuverlässige und valide Methode die Ausdauerleistung von COPD Patienten zu beurteilen [van't Hul et al, 2003]. Sekundäre Outcome Parameter waren SpO_2 , tcpCO_2 und Pulsfrequenz, gemessen mit dem SenTec Digital Monitoring System, sowie die Ergebnisse der Blutgasanalysen und der Borg-Skala. Die Ergebnisse der Endurance Time bei $n=43$ Patienten mit 2-6l O_2 , zeigten mit Oxymizer® eine hochsignifikant bessere Endurance Time als mit herkömmlicher Sauerstoffsonde (CNC). Obwohl es sich bei der ET um nicht normalverteilte Daten handelt, sind ausnahmsweise ebenfalls die Mittelwerte und Standardabweichungen beider Sauerstoffbrillen angegeben. Unterstützend

soll es dokumentieren, dass die ET unter Oxymizer® hochsignifikant besser war als mit konventioneller Sauerstoffsonde, wenn auch der einzelne Wert des Median mit Oxymizer® kleiner ausfiel. Im Durchschnitt konnten die Probanden unter Benutzung des Oxymizers® bei gleicher Drehzahl $91,3 \pm 194,8$ Sekunden länger mit dem Ergometer fahren. Dies ist zwar hochsignifikant, aber noch nicht von klinischer Relevanz. Nach aktueller Studienlage wird eine klinisch relevante Verbesserung (minimal important difference=MID) eines Belastungstest mit konstanter Intensität (Endurance Time) [van't Hul et al, 2003] von größer oder gleich 105 Sekunden diskutiert [Casaburi, 2005]. Die Werte von SpO_2 , paO_2 , $tcpCO_2$, $paCO_2$, pH und Pulsfrequenz zeigten unterstützend eine Überlegenheit des Oxymizers®. Hiermit blieb die SpO_2 über die gesamte Dauer der Belastungstests signifikant höher als mit herkömmlicher Sauerstoffsonde, ohne signifikante Unterschiede bei $tcpCO_2$ oder Pulsfrequenz (siehe Tab. 13). Auch in der Blutgasanalyse zeigte sich eine Überlegenheit. Am Ende der Belastung war der paO_2 mit Oxymizer® hochsignifikant höher als mit CNC, ohne jedoch signifikante Unterschiede in $paCO_2$ oder pH (siehe Tab. 15). Diese Ergebnisse ergaben eine gewisse Sicherheit, da es trotz erhöhter und verbesserter Sauerstoffwerte weder zu einer Hyperkapnie noch zu einer Azidose im Blut gekommen ist. Interessanterweise gab es auch keine signifikanten Unterschiede in der subjektiven Einschätzung der empfundenen Atemnot und der Ermüdung der Beine. Es zeigte sich lediglich ein leichter Trend zugunsten des Oxymizers® (siehe Tab. 16), obwohl die Belastung hierunter ja deutlich länger anhielt. Da die Spanne von 2-6l O_2 sehr breit ist, wurde die Gruppe von n=43 Probanden separiert. Einerseits das Kollektiv von n=21 Probanden mit niedrigen Flussraten von 2-3l O_2 („Lowflow“) und andererseits die Gruppe von n=22 Probanden mit hohen Flussraten von 4-6l O_2 („Highflow“). Hier gab es in der Endurance Time der Patienten mit „Lowflow“ keinen signifikanten Unterschied ($p=0,651$). Die Differenz der ET betrug lediglich $18,1 \pm 123,9$ Sekunden zugunsten des Oxymizers®, bei jedoch hochsignifikant erhöhtem paO_2 am Ende der Belastung. Betrachtet man nun die Patienten mit „Highflow“ zeigte sich eine hochsignifikant verbesserte Endurance Time unter Oxymizer® gegenüber einer herkömmlichen Nasensonde mit einer mittleren Differenz von $161,2 \pm 225,4$ Sekunden. Dieses Ergebnis ist nicht nur hochsignifikant, sondern auch von klinischer Relevanz, da es die MID von

105 Sekunden bei weitem übertrifft [Casaburi, 2005]. Unterstützend war die SpO₂ zum Zeitpunkt der Isotime mit Oxymizer® hochsignifikant höher als mit CNC, während sich der paO₂ am Ende der Belastung mit Oxymizer® signifikant erhöht zeigte. Sowohl mit CNC als auch mit Oxymizer® erkannte man eine positive Korrelation zwischen der Verbesserung der ET und einer erhöhten Sauerstoffflussrate. Die Aufspaltung in „High-“ und „Lowflow“ ergab, dass Patienten mit einer erhöhten O₂-Flussrate ≥ 4 Liter ihre Endurance Time hochsignifikant mehr steigern konnten, als Patienten mit niedrigeren O₂-Flussraten (161,2 \pm 225,4 Sekunden versus 18,1 \pm 123,9 Sekunden; p=0,009). Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit anderen Studien, so erkennt man, dass eine einfache Apparatur wie der Oxymizer® die Ausdauerleistung von COPD-Patienten analog einer medikamentösen Therapie steigern kann. In verschiedenen Untersuchungen wurden über einen Zeitraum mehrerer Wochen die Effekte einer bronchodilatativen Therapie gegenüber einem Placebo bei Patienten mit COPD in Bezug auf die Ausdauerleistung getestet. Die Einnahme von Tiotropium, einem langwirksamen anticholinergen Bronchodilatator, über 42 Tage, konnte die Ausdauerleistung gegenüber einem Placebo um 105 \pm 40 Sekunden steigern [O'Donnell et al, 2004]. Mittels Indacaterol, einem ultralangwirksamen β 2-Symphathomimetikum, stieg die Ausdauerleistung nach nur 3 Wochen um 111 Sekunden [O'Donnell et al, 2011]. Die Kombination von Umeclidinium und Vilanterol (UMEC/ VI) verbesserte die Endurance Time nach 12 Wochen um 65,8 Sekunden (p=0,005) bei 125/ 25 μ g UMEC/ VI und um 69,4 Sekunden (p=0,003) bei 62,5/ 25 μ g UMEC/ VI gegenüber einem Placebo [Maltais et al, 2014]. Im Vergleich zweier Bronchodilatoren, Tiotropium und Salmeterol, mit einem Bronchodilatator und einem inhalativen Kortikosteroid, Salmeterol und Fluticason, verbesserte sich die Ausdauerleistung mit Tiotropium und Salmeterol um 20 \pm 15 Sekunden nach 4 Wochen und um 15 \pm 13 Sekunden nach 8 Wochen gegenüber der Behandlung mit Salmeterol und Fluticason [Magnussen et al, 2012]. Da mit Oxymizer® im Vergleich zu einer bronchodilatativen Therapie die Ausdauerleistung ebenfalls gesteigert werden konnte, bietet der Oxymizer® möglicherweise eine einfache und sichere Anwendung um die Ausdauerleistung und Oxygenierung zu verbessern. Besonders in Bezug auf Patienten die sehr hohe O₂-Flussraten benötigen. In einer kürzlich erschienenen cross-over Studie, wurden 28 COPD-Patienten

(Alter=66,3±8,6 Jahre, FEV1=31±10,5 %Soll) in Bezug auf ihre Leistung während des 6-Minuten-Gehtests geprüft. Verglichen wurde hier ebenfalls der Oxymizer® mit einer herkömmlichen Sauerstoffbrille. Während der Tests wurde mittels Oxymizer® eine SpO₂ ≥ 90 % bei 86 % der Probanden und mittels CNC bei 79 % der Probanden erreicht (p=0,15). Die Zeit, in der Patienten mit ihrer Sauerstoffsättigung unter 90 % lagen, war mit Oxymizer® bei 19,8±3,5 % und mit CNC bei 25,1±3,5 % (p=0,005). Die Gehstrecke zeigte allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Sauerstoffbrillen (Oxymizer®=346,5±2,1 Meter versus CNC=352,2±2,2 Meter; p=0,07) [Martí et al, 2013]. Die Unterschiede zu unserer Studie lassen sich möglicherweise durch die Vorgabe einer Intensität während der Endurance Time Messung erklären, die beim 6-Minuten-Gehtest so nicht vorhanden ist. Hier hat jeder Patient die Möglichkeit sein individuelles Tempo und seine individuelle Intensität zu bestimmen. Die beiden Brillen unterscheiden sich neben einem eingebauten Reservoir auch durch ein größerlumiges Schlauch-/ Nasenbrillensystem. Dieser Unterschied könnte einen Dauernutzen erschweren. In einer Studie aus dem Jahr 1987 wurde die Akzeptanz von 21 männlichen Probanden gegenüber einem Oxymizer® über die Dauer eines Monats überprüft. Hier zeigte sich bei 12 Patienten eine gute Compliance, die anderen 9 brachen den Gebrauch jedoch vorzeitig ab. Gründe hierfür waren unter anderem Sperrigkeit, sowie Unbequemlichkeit an Ohr und Nase [Claiborne et al, 1987]. Im Gegensatz zum heutigen Modell bestand das Damalige allerdings sehr wahrscheinlich aus weniger elastischem und weniger verträglichem Material. In diesem Zusammenhang wäre eine erneute Akzeptanzabfrage anhand eines standardisierten Fragebogens interessant. Abgesehen von den festgestellten positiven Effekten des Oxymizers® sollte auch eine kritische Betrachtung des Studienablaufs und der Parameter erfolgen. Ein wichtiger Bestandteil jeder Patientenstudie ist die Motivation und die Compliance der Teilnehmer. Trotz eines multimodalen Rehabilitationsprogramms, inklusive medizinischer Trainingstherapie (MTT) mit großer körperlicher Beanspruchung, konnten wir unsere Patienten motivieren an dieser Studie teil zu nehmen. Eine Randomisierung zu Beginn legte fest, ob die erste Endurance Time mittels konventioneller Nasenbrille (CNC) oder mittels Oxymizer® ermittelt wurde. 22 Probanden starteten mit Oxymizer® und 21 mit CNC. Zum Zeitpunkt der

Aufnahme eines Patienten gab es jedoch noch keine Kenntnis der Reihenfolge, weder von Seiten der Probanden noch des Personals, da diese erst vor dem ersten jeweiligen Test aufgedeckt wurde. Die Messung der zweiten Endurance Time erfolgte am darauffolgenden Tag mit der jeweils anderen Nasensonde. Eine Woche später wurden die beiden Tests in umgekehrter Reihenfolge wiederholt. Hiermit sollte der Faktor Tagesform, welcher bei Trainings- und Ausdauereinheiten ebenfalls eine Rolle spielt, weitgehend ausgeschlossen werden. Trotz cross-over zeigten sich bei einigen Patienten Wetter- und Umweltempfindlichkeiten, welche die Trainings- und Tagesform und somit auch eine ET Messung beeinträchtigen konnten. Die Rehabilitation selbst übte einen großen Einfluss auf den Faktor Tagesform aus. Die zusätzlichen Messungen der Studie fanden parallel zum eigentlichen Reha-Programm statt. Wenn Probanden vor den Belastungseinheiten Massageanwendungen, Atemübungen oder ein Kraft- oder Ausdauertraining hatten, wurde entsprechend die Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Bei dem cross-over Prinzip der beiden Nasensonden der vier Messungen entstand während der Ausübung ein methodischer Fehler. Bei 11 von 43 Probanden fanden die Messungen in der zweiten Woche nicht in umgekehrter Reihenfolge statt. Es konnte jedoch statistisch nachgewiesen werden, dass hierdurch keine Verfälschungen der Studienergebnisse zu Stande kamen. Es gab keine signifikanten Unterschiede ($p=0,180$) des primären Outcome-Parameters zwischen den Probanden mit und ohne cross-over. Desweiteren waren die 70 % W_{max} der Belastung in der ersten Woche ungleich der 70 % W_{max} der Belastung in der zweiten Woche, da sich die Leistungsfähigkeit der Patienten während des Aufenthaltes in der Klinik durch das Rehabilitationstraining und die verschiedenen Anwendungen verbesserte. Dies hatte allerdings Einfluss auf beide Nasenbrillen genommen, da die ET beider Sonden im Vergleich zur vorherigen Woche zugenommen hatte. Oftmals sind Menschen nicht auf eine Maximalleistung, sondern auf Zahlen oder eine bestimmte Dauer, z.B. 10 Minuten fixiert, so dass die Motivation auch von Tag zu Tag sehr unterschiedlich sein konnte. Auch Geräte und Blutanalysen unterliegen verschiedenen Einflussgrößen. Die Ergebnisse des SenTec Digital Monitoring System sind durch verschiedene Faktoren definiert. Zum Beispiel kann eine unregelmäßige Beschaffenheit der Haut und des subkutanen Gewebes, sowie ein schlechter Kontakt zwischen Sensor und

Haut Messwerte verfälschen. Desweiteren kann auch eine schlecht durchblutete Messstelle aufgrund von Hypothermie, vasoaktiven Medikamenten oder mechanischem Druck zu falsch niedrigen $tcpCO_2$ Werten führen. Eine Verfälschung der Resultate der SpO_2 ist ebenfalls durch eine niedrige Perfusion an der Messstelle, durch Hautpigmentation, Anämie oder durch Kontakt des Sensors mit hellem Licht möglich [SenTec, (2010) - Bedienungsanleitung]. Ebenfalls die unter Belastung oftmals sehr ausgeprägte periphere Vasokonstriktion bei Patienten mit schwerer COPD trägt dazu bei, dass transkutan gemessene Werte teilweise nicht ausreichend bestimmt werden können [Bolliger et al, 2007]. Auch konnte die Durchblutung der Ohrläppchen, trotz Salbe, täglich sehr unterschiedlich sein. Bei häufiger Probenentnahme aufgrund der Studie oder Untersuchungen von Seiten der Klinik hätte Narbengewebe entstehen und somit zu unterschiedlich langen Blutflusszeiten führen können. Durch einsetzende Gerinnung hätten Parameter der BGA verfälscht, nicht oder falsch messbar sein können. Auch eine zu starke Komprimierung des Gewebes oder eine lang andauernde Entnahme können zu einer Hämolyse und einer Verschiebung von Körperflüssigkeiten zwischen Intra- und Extravasalraum und somit zu einer Vermischung von Blut und Gewebeflüssigkeit führen [Renz et al, 2009]. Durch die genannten Kriterien lassen sich auch die Differenzen der Ergebnisse des $tcpCO_2$ des SDMS zu den Ergebnissen des $paCO_2$ der Blutgasanalysen erklären. Es zeigte sich, dass einige Patienten trotz 70 % W_{max} bis zu 55 Minuten oder länger fahren konnten und andere gerade mal 3 Minuten oder kürzer. Wahrscheinlich hätte eine verbesserte Vergleichbarkeit erzielt werden können, wenn man von Anfang an ein strengeres Testprotokoll und eine höhere Intensität gewählt hätte. Damit wären Unterschiede in der Endurance Time möglicherweise nicht so hoch ausgefallen. Desweiteren wurde der Atemfluss weder durch die Nase noch durch den Mund während der Belastungseinheiten überwacht, so dass man die Effizienz der Sauerstoffaufnahme nicht sicher benennen kann [Gloeckl et al, 2014].

5.2.3 Äquivalenzflussrate

Die Messung der Äquivalenzflussrate in Ruhe diente dazu herauszufinden, ob unter Oxymizer® auch mit erniedrigten O₂-Flussraten gleiche Blutgaswerte ermittelt werden können, um so möglicherweise die O₂-Zufuhr dauerhaft in Ruhe und bei Belastung mit Oxymizer® senken zu können. Es zeigten sich weder für pH noch für paCO₂ signifikante Unterschiede zwischen CNC und Oxymizer®, weder bei gleicher O₂-Flussrate, bei x-1l O₂ mit Oxymizer®, noch bei x-2l O₂ mit Oxymizer®. Unter gleichen Bedingungen erwies sich für den paO₂ eine hochsignifikante Überlegenheit des Oxymizers® gegenüber einer CNC. Sobald aber die Flussrate unter Oxymizer® gesenkt wurde, war dieser Effekt nicht mehr vorhanden. Im Gegenteil, er war sogar einer herkömmlichen Sauerstoffbrille hochsignifikant unterlegen. So demonstrieren diese Ergebnisse, dass auch unter Verwendung eines Oxymizers® die O₂-Flussrate nicht gesenkt werden kann um entsprechende Blutgaswerte zu erzielen, er jedoch einer herkömmlichen Nasenbrille bei gleicher Flussrate in Ruhe überlegen ist. Hier zeigte sich eine Steigerung des paO₂ um 3,1 mmHg bei annähernd identischen Kohlendioxidwerten. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie „Sauerstofflangzeittherapie mit hohen Flussraten: Kann der Oxymizer® die Oxygenierung verbessern?“ [Sczepanski et al, 2012]. Dort zeigte sich eine Verbesserung des paO₂ um 4,5 mmHg bei vergleichbaren Kohlendioxidwerten. Der Unterschied zu unseren Ergebnissen kommt womöglich durch einen Unterschied von 9 Patienten in der Fallzahl beider Studien zustande.

5.2.4 HADS und CRQ

Die Ergebnisse der beiden Fragebögen HADS und CRQ spiegeln das subjektive Empfinden der Patienten zu Beginn der Studie wieder. Der Durchschnittswert beim HADS für den Angstwert lag bei 7,3, der Median beim Depressionswert lag bei 7. Werte zwischen 0 und 7 bedeuten einen negativen Wert in dem Sinne, dass keine Symptomatik besteht. Werte von 8 bis 10 befinden sich in einer Grauzone. Bei Resultaten größer gleich 11 spricht man von einem positiven Wert, so dass hier Angst- oder auch Depressionszustände angenommen werden können [Herrmann-Lingen et al, 2011]. Die Ergebnisse

zeigen, dass der Großteil, also der Durchschnitt aller Probanden, subjektiv weder an einer Angst- noch an einer Depressionssymptomatik litt. Betrachtet man nun die Studienteilnehmer, die einen positiven Wert angegeben haben, so zeigten 2 Patienten (4,7 %) eine ängstliche, 5 (11,6 %) eine depressive und 6 (14 %) sowohl eine ängstliche als auch eine depressive Symptomatik. Diese Ergebnisse sind ähnlich einer Studie, in der die Relation zwischen respiratorischen Symptomen und dem psychologischen Status bei Patienten mit einer chronisch respiratorischen Erkrankung untersucht wurde [Leander et al, 2014]. Allerdings bestehen kleine Differenzen. In dieser Studie zeigten sich bei 11 % der Probanden eine ängstliche Symptomatik und nur bei 2,5 % eine depressive Symptomatik. Eine ängstlich-depressive Symptomatik zeigten insgesamt nur 4 % der Studienteilnehmer. Diese Unterschiede erklären sich möglicherweise zum einen durch eine sehr viel höhere Fallzahl ($n=2270$), zum anderen auch durch ein im Schnitt 30 Jahre jüngeres Patientenkollektiv (Alter=20-44 Jahre) [Leander et al, 2014].

Die Krankheitsspezifische Lebensqualität von Patienten mit COPD wird durch den CRQ (Chronic Respiratory Questionnaire) erfasst [Guyatt et al, 1987; Wijkstra et al, 1994]. Die Ergebnisse ergaben im Durchschnitt einen Gesamtsummenwert von 16,6 von 28 möglichen Punkten. Dieses reflektierte durchaus eine Einschränkung der Lebensqualität [Guyatt et al, 1987]. Von besonderer Bedeutung zeigten sich hier die Atemnot und die Erschöpfung. Im Durchschnitt haben alle Probanden diese Symptome als größte psychophysische Einschränkung wiedergegeben.

5.2.5 Lungenfunktion

Die ermittelten Daten der Lungenfunktion zeigen, dass alle Probanden den Voraussetzungen der Studie entsprachen. Mit einem FEV_1 von 35,7 %Soll, einer VC IN von 72,3 %Soll und einem Tiffeneau-Index von 52,1 %Soll kann die Stadieneinteilung einer schweren und sehr schweren COPD entsprechend der veralteten Schweregradeinteilung (siehe Tab. 3) nachvollzogen werden. Patienten früherer Oxymizer®-Studien wiesen ebenfalls gleiche COPD-Stadien auf [Arlati et al, 1988; Domingo et al, 1996; Hagarty et al, 1993]. Mit Hilfe der stark über die Norm erhöhten Durchschnittswerte der TLC und des RV lässt

sich ebenfalls erkennen, dass es sich um fortgeschrittene Stadien der COPD handelt. Eine weite Progression der Erkrankung geht meist mit einer Überblähung der Lunge einher. Die Zunahme der Lungenvolumina wird dann unter anderem durch eine erhöhte TLC und ein erhöhtes RV in der Ganzkörperplethysmographie sichtbar. Die Verminderung der DLCO zeigt, dass die Durchtrittsfläche der Gase in der Lunge stark eingeschränkt ist. Dieses spricht im Zusammenhang mit einer COPD und einer überblähten Lunge für ein Lungenemphysem [Loscalzo et al, 2010].

Die Ergebnisse der Ruhe-BGA unter Raumluft ergeben respiratorische Insuffizienzen. Auch diese Resultate der Lungenfunktionsprüfung sind vergleichbar mit denen früherer Oxymizer®-Studien [Collard et al, 1989; Domingo et al, 1996; Evans et al, 1988; Moore-Gillon et al, 1985]. Beim Großteil der Patienten (n=29) lag eine respiratorische Partialinsuffizienz vor, bei den anderen (n=14) eine respiratorische Globalinsuffizienz.

5.2.6 Laboranalyse

Wie man anhand der vollständig aufgeführten Laborparameter im Anhang erkennen kann, zeigte sich im Schnitt bei allen Studienteilnehmern ein unauffälliges Blutbild und keine auffällige Entzündungsreaktion. Lediglich der Wert des mittleren corpuskulären Volumens (MCV) ist leicht über die Norm erhöht. Dies weist auf makrozytäre Erythrozyten hin. Bei Patienten die an einer COPD III-IV leiden ist dies nicht selten der Fall. Oft wurde eine Hypoxämie in Zusammenhang mit dieser Blutbildveränderung vermutet, doch es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Makrozytosis und Hypoxämie gefunden werden [Tsantes et al, 2004]. Sowohl bei hypoxämischen als auch bei stabilen nicht-hypoxämischen COPD Patienten findet man häufig makrozytäre Erythrozyten. Jedoch konnte man bei Ex-Rauchern schlussfolgern, dass das Ausmaß an makrozytären Erythrozyten bei vorhandener COPD mit einem schlechten klinischen Zustand, mit Dyspnoe und entsprechendem FEV₁ in Zusammenhang steht [Garcia-Pachon et al, 2007].

5.2.7 Bio-Impedanz-Analyse

Da der BMI keine Aussage darüber gibt, ob Menschen normal-, unter- oder übergewichtig aufgrund von Flüssigkeit, Muskel- oder Fettmasse sind, wurde bei unserem Studienkollektiv eine Bio-Impedanz-Analyse durchgeführt, um einen Eindruck über den (Trainings-) Zustand zu gewinnen. Der Körperfettanteil ist abhängig von Alter, Geschlecht und Körperbau. Mit zunehmendem Alter steigt der Körperfettanteil, der Anteil an Magermasse nimmt durch den Verlust von Muskelgewebe gleichzeitig ab. Ein gesunder Körperfettanteil bei Frauen sollte unter 30 % (besser unter 25 %), bei Männern unter 25 % (besser unter 20 %) liegen [Gallagher et al, 2000]. Unser Studienkollektiv war im Mittel 60,1 Jahre alt. Somit ist ein höherer Körperfettanteil bei geringerer Muskelmasse zu erwarten. Im Durchschnitt hatte die Studienpopulation ein Körperfettanteil von 24,5 %. Da für Frauen um die 60 Jahre ein Körperfettanteil von unter 36 % und für Männer um die 60 Jahre von unter 25 % normal ist [Gallagher et al, 2000], lag unser Patientenkollektiv zum Großteil im Normbereich. Die Muskelmasse war mit 93,5 % Norm erniedrigt was im Alter von 50-70 Jahren und einer schweren chronischen Erkrankung aber nicht ungewöhnlich ist. Die extrazelluläre Masse (ECM) war mit 115,6 % Norm erhöht, sie besteht aus der Gesamtmenge des Bindegewebes (Knochen, Knorpel und Sehnen) und der extrazellulären (interstitiellen) Flüssigkeit. Eine Erhöhung der ECM ist meist durch einen Anstieg der extrazellulären Flüssigkeit, durch Wassereinlagerungen bedingt. So auch bei unserer Studienpopulation. Dies wird ebenfalls durch den erhöhten ECM/BCM-Index mit 121,4 % Norm und den erniedrigten prozentualen Zellanteil von 89,1 % Norm aufgezeigt. Durch die Erhöhung der ECM lässt sich auch der leicht erhöhte Anteil der Magermasse erklären. Diese wird definiert als die fettfreie Masse des Körpers, bestehend aus der Muskel-, Organzellmasse (BCM) und der extrazellulären Masse (ECM). Sie wird von der Muskulatur und dem gesamten Organ- und Skelettsystem gebildet. Der Phasenwinkel misst sich aus dem Membranpotential der Zellen. Ein guter Ernährungs- und Trainingszustand geht mit einem hohen Phasenwinkel einher. Unsere Studienteilnehmer hatten im Schnitt einen Phasenwinkel von 82,8 % Norm. Diese Erniedrigung kann durch altersbedingte Abnahme der Muskelmasse, durch krankheitsbedingte Muskelatrophie und dementsprechend schlechten Trainingszuständen erklärt werden

[http://www.data-input.de/media/pdf-deutsch/Kompodium_III_Ausgabe_2009.pdf].

5.2.8 Schwächen der Arbeit

Auch wenn vorherige Studien aus dem letzten Jahrhundert mit den meist geringen Fallzahlen ($n \leq 10$) nicht den heutigen Vorgaben entsprachen, ist die Fallzahl dieser Studie mit 43 Patienten ebenfalls noch sehr klein. In zukünftigen Studien zur Überprüfung von Auswirkungen und möglicher Vorteile eines Oxymizers®, sollten die Fallzahlen deutlich höher gewählt werden. So ließen sich auch die hier erhobenen Ergebnisse überprüfen und besser objektivieren. Trotz cross-over Design unterliegt die Messung der Endurance Time gewissen Anfälligkeiten. Die Rehabilitation selbst übt einen großen Einfluss auf die Tages- und Trainingsform und somit auf die Ausdauerleistung jedes einzelnen aus (Beispiele der Rehabilitationsmaßnahmen neben der Studie: Belastungseinheiten, Massageanwendungen, Atemübungen, Kraft- und Ausdauertraining). Auch Geräte und Blutanalysen, wie zum Beispiel die transkutane Bestimmung von SpO_2 , $tcpCO_2$ und Pulsfrequenz mittels SenTec Digital Monitoring System, unterliegen trotz ständiger Weiterentwicklung verschiedenen Einflussgrößen (Hypothermie, vasoaktiven Medikamenten, mechanischem Druck, peripherer Vasokonstriktion, Hautpigmentation, sowie einer Anämie). Dies spiegelt sich in den teilweise unvollständigen Messungen während der Ausdauertests wieder. Als Hauptzielparameter galt in der vorliegenden Arbeit die Endurance Time. Es wurde untersucht, ob die maximale Belastungsdauer bei konstanter Intensität [van't Hul et al, 2003] unter Verwendung des Oxymizers® höher ist als mit einer konventionellen Nasensonde. Die konstante Intensität wurde dabei auf 70 % W_{max} festgelegt. Während der Studie hat sich allerdings gezeigt, dass 70 % W_{max} womöglich als zu wenig eingestuft wurde. In weiteren Studien sollte daher von Anfang an ein strengeres Testprotokoll und eine höhere Intensität gewählt werden, um eine verbesserte Vergleichbarkeit zu erzielen, damit Unterschiede in der Endurance Time möglicherweise nicht so hoch ausfallen. Desweiteren wurde der Atemfluss weder durch die Nase noch durch den Mund während der Belastungseinheiten überwacht, so dass man die Effizienz der Sauerstoffaufnahme nicht sicher

benennen konnte [Gloeckl et al, 2014]. Darüber hinaus unterscheiden sich die beiden Brillen neben einem eingebauten Reservoir auch durch ein größerlumiges Schlauch-/ Nasenbrillensystem. Dieser Unterschied könnte einen Dauernutzen erschweren. In diesem Zusammenhang wäre in Zukunft eine Akzeptanzabfrage anhand eines standardisierten Fragebogens interessant.

5.2.9 Stärken der Arbeit

Da der Oxymizer® schon Mitte der 80er Jahre entwickelt wurde und seine Anwendung damals als positiv für den Patienten beschrieben wurde, konnten die Wirkungen dieser Apparatur in der vorliegenden Arbeit nach heutigen wissenschaftlichen Ansprüchen untersucht werden. Vorherige Studien stammen aus dem letzten Jahrhundert und genügen mit den damaligen meist geringen Fallzahlen ($n \leq 10$) nicht den heutigen Vorgaben. Ebenfalls ist die bisher erschienene Literatur spärlich. In dieser Studie wurde mittels Oxymizer® und einer herkömmlichen Nasensonde die maximale Belastungsdauer bei konstanter Intensität (Endurance Time) [van't Hul et al, 2003] untersucht und gegenüber gestellt. Dieser Belastungstest gilt als zuverlässige und valide Methode die Ausdauerleistung von COPD Patienten zu beurteilen [van't Hul et al, 2003]. Daher ermöglicht die Untersuchung der Endurance Time vermutlich Rückschlüsse auf eine Verbesserung der Belastbarkeitsdauer mittels Oxymizer® und somit auf die alltägliche Mobilität der Patienten. Durch die zusätzliche kontinuierliche transkutane Messung von SpO_2 , $tcpCO_2$ und Pulsfrequenz und Messung von paO_2 , $paCO_2$ und pH mittels Blutgasanalyse war zudem eine kontinuierliche Beobachtung der SpO_2 , des $tcpCO_2$ und der Pulsfrequenz unter Belastung möglich, bei gleichzeitiger Momentaufnahme von paO_2 , $paCO_2$ und pH im Rahmen von Blutgasanalysen. Zusätzlich wurden für die Auswirkungen des Oxymizers® und einer herkömmlicher Sauerstoffbrille orientierend die Atemeinschränkung und die Beinermüdung untersucht. Weiterhin wurde getestet ob die Sauerstoffflussrate unter Verwendung des Oxymizers® in Ruhe und/ oder bei Belastung reduziert werden kann, um so möglicherweise die Außer-Haus-Mobilität des Patienten zu verbessern.

6. Ausblick

In dieser Studie wurde zum ersten Mal die Wirkung des Oxymizers® im Vergleich zu einer herkömmlichen Sauerstoffsonde in Bezug auf Ausdauerleistung und Oxygenierung bei Patienten mit schwerer COPD mit Hilfe der Endurance Time Messung auf einem Fahrradergometer untersucht. Hierbei zeigte sich, dass mit Hilfe des Oxymizers® die Ausdauerleistung (ET) der Patienten gegenüber einer herkömmlichen Sauerstoffbrille gesteigert werden konnte. Nach Aufspaltung der Studienpopulation in Patienten mit hohen („Highflow“) und mit niedrigen Sauerstoffflussraten („Lowflow“) zeigte sich, dass die Ausdauerleistung (ET) der Patienten mit hohen Flussraten sogar deutlich gesteigert werden konnte. Auch die untersuchten Nebenparameter zur Diagnostik der Oxygenierung zeigten mit Oxymizer® eine Verbesserung.

Vergleicht man diese mit anderen Studien, die bronchodilatative Therapieansätze untersuchten [Magnussen et al, 2012; Maltais et al, 2014; O'Donnell et al, 2011], konnte mit einer einfachen Anwendung wie dem Oxymizer® die Ausdauerleistung entsprechend und teilweise besser gesteigert werden. So wäre es durchaus sinnvoll Patienten, die auf eine Sauerstofflangzeittherapie angewiesen sind, auch im Hinblick auf die Oxygenierung mit einem Oxymizer® auszustatten.

Heutzutage wissen wir, wie wichtig körperliche Fitness und Training in der Therapie von Patienten mit COPD ist [Jäger-Becker, 2016]. Wünschenswert wäre es zu erfahren, wie der Oxymizer® im Alltag dazu beiträgt, die körperliche Aktivität und die Lebensqualität der Patienten zu steigern. Da sich Patienten meist nur einen sehr kurzen Zeitraum, in der Regel nicht länger als 3 Wochen, in einer stationären Rehabilitation befinden, wäre es zusätzlich wünschenswert eine Langzeitstudie mit einer Kontrollgruppe durchzuführen. In dieser könnten dann Patienten anhand von Fragebögen ihr Sportpensum in Kraft und Ausdauer, ihre Leistungssteigerung, krankheitsspezifische Fragen, sowie ihr subjektives Empfinden wie auch ihre Lebensqualität dokumentieren. So wäre es dann möglich, die hier erzielten Studienergebnisse zu überprüfen und herauszufinden, ob sich der Oxymizer® auch im Alltag bewährt.

7. Zusammenfassung

Der Oxymizer® ist eine spezielle Sauerstoffbrille, die neben einem größertlumigen Schlauchsystem ein eingearbeitetes Reservoir enthält. Die Effekte des Oxymizers® auf die Leistungsfähigkeit und Oxygenierung sind bei Patienten mit COPD bislang nur wenig erforscht. Das Ziel dieser Studie war, den Nutzen der Anwendung des Oxymizers® versus einer konventionellen Nasenbrille (CNC) bei Patienten mit COPD III-IV unter Belastung zu überprüfen und damit die Auswirkungen auf die Belastbarkeitsdauer zu untersuchen. Während einer 3-wöchigen stationären Rehabilitation absolvierten 43 COPD Patienten (Alter=60,1±8,9 Jahren, FEV₁=35,7 (23,1; 47,1) %Soll, DLCO=29±13,7 %Soll), mit Indikation für eine Sauerstofflangzeittherapie, neben dem eigentlichen Reha-Programm, zusätzlich 4 Ausdauerests (Endurance Time) auf einem Fahrradergometer bei 70 % der maximalen Wattleistung. Im Abstand von einer Woche führten die Patienten jeweils einen Test mit Oxymizer® und einen Test mit herkömmlicher Nasenbrille durch. Während der Messung der Endurance Time wurden transcutan die Sauerstoffsättigung (SpO₂), der Kohlendioxidpartialdruck (tcpCO₂) und die Pulsfrequenz (PF) kontrolliert. Die Überwachung der Parameter wurde mit dem SenTec Digital Monitoring System (SDMS) durchgeführt. Das System erlaubt kontinuierlich und nicht-invasiv, eine Echtzeit-Überwachung der Beatmung (tcpCO₂), der Sauerstoffversorgung (SpO₂) und der Pulsfrequenz (PF) in klinischer Umgebung. Es wurde jeweils vor als auch am Ende der Belastung eine Blutprobe zur Blutgasanalyse entnommen. Desweiteren erfolgten für den Vergleich zwischen Oxymizer® und herkömmlicher Sauerstoffbrille neben den Belastungstests auch Untersuchungen mittels Blutgasanalyse im Ruhezustand. Hierbei wurde untersucht, ob die Sauerstoffflussrate mit Oxymizer® im Vergleich zu einer herkömmlichen Nasenbrille ohne signifikante Verschlechterung der Blutgasanalyse gesenkt werden kann. Die ausgewerteten Messergebnisse ergaben, dass die Endurance Time mit Oxymizer® signifikant höher war als mit herkömmlicher Nasenbrille (Oxymizer® 575 (330; 1278,5) Sekunden versus CNC 644 (281; 1053,5) Sekunden; p=0,004). Die Gruppendifferenz betrug 91,3±194,8 Sekunden. Die paO₂-Werte am Ende der ET waren mit Oxymizer® ebenfalls hochsignifikant besser

(64,8±11,4 mmHg versus 61,5±10 mmHg; $p < 0,001$) bei vergleichbaren paCO_2 -Werten (45,1 (36,5; 53,4) mmHg versus 43 (37,3; 53,5) mmHg; $p = 0,405$). Die subjektiv empfundene Atemnot und die subjektive Ermüdung der Beine am Ende der ET waren zwischen beiden O_2 -Applikationen vergleichbar (Oxymizer® Borg Atmung 7 (5,5; 8), Borg Beine 6,5 (5; 8,5) versus herkömmliche Nasenbrille Borg Atmung 7,5 (5,9; 8), Borg Beine 7 (5,5; 8); $p = 0,304$ und $p = 0,243$). Sowohl mit CNC als auch mit Oxymizer® erkannte man eine positive Korrelation zwischen der Verbesserung der ET und der Erhöhung der Sauerstoffflussrate (CNC $p = 0,248$, $p = 0,109$, Oxymizer® $p = 0,348$, $p = 0,022$). Vor allem Patienten mit einer O_2 -Flussrate ≥ 4 Liter konnten ihre Endurance Time hochsignifikant besser steigern, als Patienten mit niedrigeren O_2 -Flussraten (161,2±225,4 Sekunden versus 18,1±123,9 Sekunden; $p = 0,009$). Unter gleichen Bedingungen in Ruhe erwies sich für den paO_2 eine hochsignifikante Überlegenheit des Oxymizer® gegenüber einer CNC (76,9±11,6 mmHg versus 73,8±10,3 mmHg, $p = 0,009$). Sobald aber die Flussrate unter Oxymizer® gesenkt wurde, war dieser Effekt nicht mehr vorhanden. Im Gegenteil, der Oxymizer® war sogar einer herkömmlichen Sauerstoffbrille hochsignifikant unterlegen ($x-1l \text{ O}_2$ für Oxymizer® $p = 0,003$, $x-2l \text{ O}_2$ für Oxymizer® $p < 0,001$). Die Daten der Endurance Time Messungen zeigen deutlich positive Effekte des Oxymizers® im Vergleich zu einer herkömmlichen Nasenbrille, sowohl in Bezug auf die körperliche Leistungsfähigkeit als auch Oxygenierung bei Belastung von Patienten mit schwerer COPD. Insbesondere die Gruppe der COPD „ O_2 -Highflow“ Patienten konnte einen klinisch relevanten Benefit erzielen [Gloeckl et al, 2014]. Die Ergebnisse in Ruhe demonstrieren, dass auch unter Verwendung eines Oxymizers® die O_2 -Flussrate nicht gesenkt werden kann, um entsprechende Blutgaswerte zu erzielen. Jedoch ist der Oxymizer® einer herkömmlichen Nasenbrille bei gleicher Flussrate in Ruhe überlegen.

8. Summary

„The Oxymizer® is a special oxygen cannula that provides a higher luminal diameter in combination with an incorporated oxygen reservoir“ [Gloeckl et al, 2014]. So far, the impact of an Oxymizer® on performance and oxygenation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease is little explored. Therefore the aim of this study was to close this gap in existing research by investigating the effects of the Oxymizer® on endurance time in comparison to a conventional nasal cannula (CNC). During a three week pulmonary rehabilitation forty three patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (age=60,1±8,9 a, FEV₁=35,7 (23,1; 47,1) %pred, DLCO=29±13,7 %pred) and indication for LTOT performed four cycling endurance time tests at 70 % of their peak work rate in addition to the actual pulmonary rehabilitation program. Endurance tests were performed twice with Oxymizer® and with a CNC while reversing the treatment order after one week. During the measurement of the endurance time SpO₂, tcpCO₂ and pulse frequency were monitored using a SenTec Digital Monitoring System (SDMS). This system noninvasively and continuously records the ventilation (tcpCO₂), the oxygen supply (SpO₂) and the pulse frequency in real time in a clinical environment. Additionally, before and after the endurance time tests a capillary blood sample was taken for blood gas analysis. Furthermore, capillary blood samples were taken for blood gas analysis during rest to enable a complete comparison of the Oxymizer® to a conventional nasal cannula. Using these samples it was investigated whether the O₂ flow rate could be lowered under the application of the Oxymizer® while achieving equal blood gas results. The results show that the endurance time was significantly higher when patients cycled while using the Oxymizer® in comparison to cycling while using the CNC (Oxymizer® 575 (330; 1278,5) seconds versus CNC 644 (281; 1053,5) seconds; p=0,004) [Gloeckl et al, 2014]. The difference between the two groups was 91,3±194,8 seconds. Furthermore, at the end of the endurance time the oxygen partial pressure was significantly higher when using the Oxymizer® (64,8±11,4 mmHg versus 61,5±10 mmHg; p<0,001) at comparable carbon dioxide partial pressure (45,1 (36,5; 53,4) mmHg versus 43 (37,3; 53,5) mmHg; p=0,405). However at the end of the endurance time the

subjective perceived dyspnea and leg fatigue between both oxygen applications were similar (Oxymizer® Borg dyspnea 7 (5,5; 8), Borg leg fatigue 6,5 (5; 8,5) versus conventional nasal cannula Borg dyspnea 7,5 (5,9; 8), Borg leg fatigue 7 (5,5; 8); $p=0,304$ und $p=0,243$). Nevertheless overall results reveal a positive correlation between improvements in endurance time and O_2 flow rate (CNC $p=0,248$, $p=0,109$, Oxymizer® $p=0,348$, $p=0,022$). A difference between the improvements in the constant work rate test between patients with a lower demand for O_2 (2-3 liters/ min) and patients with a higher demand for O_2 (4-6 liters/ min) was shown. Patients with a higher demand for O_2 (4-6 liters/ min) were able to improve endurance time significantly more ($p=0,009$) than patients with a lower demand for O_2 (2-3 liters/ min) ($161,2\pm 225,4$ seconds versus $18,1\pm 123,9$ seconds). On equal terms during resting periods paO_2 with Oxymizer® showed a significant superiority to CNC ($76,9\pm 11,6$ mmHg versus $73,8\pm 10,3$ mmHg, $p=0,009$). But as soon as the flow rate with Oxymizer® was decreased, the observed effect disappeared. On the contrary the Oxymizer® now was significantly inferior to the utilization of CNC ($x-1l O_2$ with Oxymizer® $p=0,003$, $x-2l O_2$ with Oxymizer® $p<0,001$). The collected data of the endurance time indicates that O_2 delivery via the Oxymizer® is superior to a CNC with regard to endurance capacity and oxygenation during exercise for patients with severe COPD. Especially patients with a higher demand for O_2 (≥ 4 liters/ min) could achieve a clinical relevant benefit [Gloeckl et al, 2014]. But the findings during resting periods demonstrate that even under the application of the Oxymizer® the O_2 flow rate cannot be lowered to achieve equal blood gas results. Nevertheless the Oxymizer® is superior to CNC when compared under an identical flow rate.

9. Abkürzungsverzeichnis

AAT	α 1-Antitrypsinmangel
Abb.	Abbildung
BCM	Muskel- und Organmasse [%Norm]
BGA	Blutgasanalyse
B-I-A	Bio-(elektrische)-Impedanz-Analyse
BMI	Body-Mass-Index [kg/m ²]
BP	Bodyplethysmographie; Ganzkörperplethysmographie
CAT	COPD Assessment Test
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease; chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COPD I-II	mild to moderate COPD; leichtgradige COPD (Gruppen 1, 2)
COPD III-IV	severe and very severe COPD; schwergradige COPD (Gruppen 3, 4)
CNC	conventional nasal cannula; herkömmliche Sauerstoffbrille
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein [mg/l]
CRQ	Chronic Respiratory Questionnaire
CT	Computertomographie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität [%Soll]

ECM	extrazelluläre Masse [%Norm]
ET	Endurance Time; maximale Belastungsdauer bei konstanter Intensität
FEV ₁	forcierte Ein-Sekunden-Kapazität [%Soll]
FEV ₁ /VC	Tiffeneau-Index [%Soll]
FFM	Magermasse [%Norm]
FRC	funktionale Residualkapazität [%Soll]
FVC	forcierte Vitalkapazität [%Soll]
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
Hb	Hämoglobin [g/dl]
Hkt	Hämatokrit [%]
J	Alter, Zeitangabe in Jahren
KCO	Transferkoeffizient (Krogh-Index) [%Soll]
LED	Leuchtdiode
LTOT	long term oxygen therapy; Sauerstofflangzeittherapie
l/min	Liter pro Minute
Max	größter Wert
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin [pg]
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobin Konzentration [g/dl]
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen [fl]
MID	Minimal Important Difference
Min	kleinster Wert
mmHg	Druckangabe in Millimeter Quecksilbersäule

mMRC	Modified British Medical Research Council
MTT	Medizinische Trainingstherapie
MW	Mittelwert
n	Fallzahl
NIV	noninvasive ventilation; nicht invasive Beatmung
O ₂	Sauerstoff
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
paO ₂	Sauerstoffpartialdruck [mmHg]
paCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck [mmHg]
PEF	Peak Expiratory Flow; Expiratorischer Spitzenfluss
PF	Pulsfrequenz [1/min]
pH-Wert	pondus oder potentia Hydrogenii, ist der negative dekadische Logarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität und ein Maß für den sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung
PY	Packyears; Anzahl der Raucherjahre mit durchschnittlich 20 Zigaretten pro Tag
Q1, Q3	unteres und oberes Quartil
r	Pearson-Rang-Korrelationskoeffizient
RV	Residualvolumen [%Soll]
SD	standard deviation; Standardabweichung
SDMS	SenTec Digital Monitoring System
Sek	Sekunden
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SpO ₂	Sauerstoffsättigung [%]

Tab.	Tabelle
tcpCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck transkutan [mmHg]
TLC	Totale Lungenkapazität [%Soll]
UMEC/ VI	Umeclidinium und Vilanterol
U/min	Umdrehungen pro Minute
VC IN	inspiratorische Vitalkapazität [%Soll]
WHO	World-Health-Organization; Weltgesundheitsorganisation
W _{max}	Maximalleistung
x	LTOT-Flussrate [l]
Übers.	Übersetzung
ρ	Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Oxymizer® Pendant [eigene Darstellung], S. 18

Abbildung 2: Studienablauf der Endurance Time Messung [eigene Darstellung], S. 22

Abbildung 3: SenTec Digital Monitoring System

[<http://www.sentec.ch/products/sentec-digital-monitoring-system-sdms.html>, letzter Abruf 13.06.2014] Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Keller Medical GmbH, S. 23

Abbildung 4: SenTec Digital Monitor [<http://www.sentec.ch/products/sentec-digital-monitor-sdm.html>, letzter Abruf 13.06.2014] Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Keller Medical GmbH, S. 23

Abbildung 5: SenTec V-Sign-Sensor [<http://www.sentec.ch/products/sensors/v-signtm-sensor.html>, letzter Abruf 13.06.2014] Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Keller Medical GmbH, S. 24

Abbildung 6: Patient während Endurance Time Messung [eigene Darstellung], S. 31

Abbildung 7: Endurance Time CNC versus Oxymizer® der Studienpopulation (n=43), S. 37

Abbildung 8: SpO₂ mit SenTec der Endurance Time CNC versus Oxymizer® (n=43), S. 37

Abbildung 9: paO₂ (BGA) der Endurance Time CNC versus Oxymizer® (n=43), S. 39

Abbildung 10: Borg-Skala der Endurance Time CNC versus Oxymizer® (n=43), S. 41

Abbildung 11: Endurance Time CNC versus Oxymizer® mit 2-3l O₂ („Lowflow“) (n=21), S. 43

Abbildung 12: paO_2 (BGA) der Endurance Time CNC versus Oxymizer® mit 2-3l O_2 („Lowflow“) (n=21), S. 45

Abbildung 13: Endurance Time CNC versus Oxymizer® mit 4-6l O_2 („Highflow“) (n=22), S. 48

Abbildung 14: paO_2 (BGA) der Endurance Time CNC versus Oxymizer® mit 4-6l O_2 („Highflow“) (n=22), S. 49

Abbildung 15: paO_2 (BGA-Ruhe) der Äquivalenzflussrate CNC mit x-Liter versus Oxymizer® mit x-Liter (n=43), x-1Liter (n=43) und x-2Liter (n=14), S. 52

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologie der respiratorischen Insuffizienz [nach Herold et al, 2011], S. 2

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entwicklung der COPD [nach Vogelmeier et al, 2007], S. 5

Tabelle 3: Klassifikation der Atemflussbehinderung (veraltete Schweregradeinteilung der COPD) [nach Vogelmeier et al, 2007], S. 10

Tabelle 4: ABCD Einteilung der COPD (veraltete Schweregradeinteilung der COPD, Einführung im Jahr 2011) [nach GOLD, 2016], S. 10

Tabelle 5: Präzisierte ABCD Einteilung der COPD (neue Schweregradeinteilung der COPD, Einführung im Jahr 2017) [nach GOLD, 2017], S. 11

Tabelle 6: Therapieoptionen bei COPD [nach Vogelmeier et al, 2007], S. 12

Tabelle 7: Übersicht über nicht-medikamentöse und präventive Therapieoptionen [nach GOLD, 2017], S. 13

Tabelle 8: medikamentöser Behandlungsalgorithmus bei COPD [nach GOLD, 2017], S. 14

Tabelle 9: Positive Effekte einer pneumologischen Rehabilitation [nach ACCP/ AAC/ VPR, 1997; ATS, 1999; GOLD, 2017; Lacasse et al, 1996; Vogelmeier et al, 2007], S. 16

Tabelle 10: Einschlusskriterien zur Teilnahme, S. 20

Tabelle 11: Ausschluss-/ Abbruchkriterien zur Teilnahme, S. 20

Tabelle 12: Anthropometrische Grundlagen der Studienpopulation (n=43), S. 34

Tabelle 13: Endurance Time CNC versus Oxymizer® der Studienpopulation (n=43), S. 36

Tabelle 14: Ränge der Endurance Time CNC versus Oxymizer® der Studienpopulation (n=43), S. 36

Tabelle 15: BGA CNC versus Oxymizer® der Studienpopulation (n=43), S. 39

Tabelle 16: Borg-Skala CNC versus Oxymizer® der Studienpopulation (n=43), S. 40

Tabelle 17: Korrelation der Endurance Time CNC und Oxymizer® mit der O₂-Flussrate, S. 42

Tabelle 18: Endurance Time CNC versus Oxymizer® mit 2-3l O₂ („Lowflow“) (n=21), S. 42

Tabelle 19: BGA CNC versus Oxymizer® mit 2-3l O₂ („Lowflow“) (n=21), S. 44

Tabelle 20: Borg-Skala CNC versus Oxymizer® mit 2-3l O₂ („Lowflow“) (n=21), S. 46

Tabelle 21: Endurance Time CNC versus Oxymizer® mit 4-6l O₂ („Highflow“) (n=22), S. 47

Tabelle 22: BGA CNC versus Oxymizer® mit 4-6l O₂ („Highflow“) (n=22), S. 49

Tabelle 23: Borg-Skala CNC versus Oxymizer® mit 4-6l O₂ („Highflow“) (n=22), S. 50

Tabelle 24: Äquivalenzflussrate CNC x-Liter versus Oxymizer® x-Liter (n=43), S. 51

Tabelle 25: Äquivalenzflussrate CNC x-Liter versus Oxymizer® x-1Liter (n=43), S. 51

Tabelle 26: Äquivalenzflussrate CNC x-Liter versus Oxymizer® x-2Liter (n=14), S. 51

12. Literaturverzeichnis

- ACCP/ AAC/ VPR** (1997). Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. Pulmonary Rehabilitation, Chest 1997; 112: S. 1363-1395.
- Alizadehkhayat, O., Hawkes, D. H., Kemp, G. J., Howard, A., Frostick, S. P.** (2014). Muscle strength and its relationship with skeletal muscle mass indices as determined by segmental bio-impedance analysis, Eur. J. Appl. Physiol. 2014 Jan; 114(1): S. 177-185.
- American Thoracic Society** (1999). Pulmonary Rehabilitation 1999, Am. J. Respir. Crit. Care Med. Block; 159: S. 1666-1682.
- American Thoracic Society/ European Respiratory Society** (2006). Statement on Pulmonary Rehabilitation, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173: S. 1390-1413.
- American Thoracic Society Foundation** (2014). The Global Burden of Lung Disease, <http://foundation.thoracic.org/news/global-burden.php>, letzter Abruf 23.05.2017.
- Anthonisen, N. R., Skeans, M. A., Wise, R. A., Manfreda, J., Kanner, R. E., Connett, J. E.; Lung Health Study Research Group.** (2005). The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial, Ann. Intern. Med. 2005 Feb 15; 142(4): S. 233-239.
- Arlati, S., Rob, J., Micallef, E., Sacerdoti, C., Brambilla, I.** (1988). A Reservoir Nasal Cannula Improves Protection Given by Oxygen during Muscular Exercise in COPD, Chest 1988; 93(6): S. 1165-1169.
- Barker, D. J., Godfrey, K. M., Fall, C., Osmond, C., Winter, P. D., Shaheen, S. O.** (1991). Relation of birth weight and childhood respiratory infections to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease, BMJ 1991; 303(6804): S. 671-675.
- Barnes, P. J., Celli, B. R.** (2009). Systemic manifestations and comorbidities of COPD, Eur. Respir. J. 2009 May; 33(5): S. 1165-1185.

- Bergmann, K. C., Fischer, J., Schmitz, M., Petermann, F., & Petro, W.** (1997). Die stationäre Rehabilitation für Erwachsene. Zielsetzung - Diagnostik und therapeutische Standards - Forschungsbedarf, *Pneumologie*, 51: S. 523-532.
- Bhatt, S. P., Dransfield, M. T.** (2013). Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease, *Transl. Res.* 2013 Oct; 162(4): S. 237-251.
- BOLD.** Burden of Obstructive Lung Disease Initiative, www.boldstudy.org, letzter Abruf 21.05.2017.
- Bolliger, D., Steiner, L. A., Kasper, J., Aziz, O. A., Filipovic, M., & Seeberger, M. D.** (2007). The accuracy of non-invasive carbon dioxide monitoring: a clinical evaluation of two transcutaneous systems. *Anaesthesia*, 62(4): S. 394-399.
- Bösch, D., Criée, C.-P.** (2013). Lungenfunktionsprüfung, Durchführung - Interpretation - Befundung, 3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Buch, P., Friberg, J., Scharling, H., Lange, P., Prescott, E.** (2003). Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study, *Eur. Respir. J.* 2003 Jun; 21(6): S. 1012-1016.
- Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., Menezes, A. M., Sullivan, S. D., Lee, T. A., Weiss, K. B., Jensen, R. L., Marks, G. B., Gulsvik, A., Nizankowska-Mogilnicka, E., BOLD Collaborative Research Group.** (2007). International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study, *Lancet* 2007, 370(9589), S. 741-750.
- Casaburi, R.** (2005). Factors Determining Constant Work Rate Exercise Tolerance in COPD and their Role in Dictating the Minimal Clinically Important Difference in Response to Interventions, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2: S. 131-136.
- Claiborne, R. A., Paynter, D. E., Dutt, A. K., Rowlands, J. W.** (1987). Evaluation of the use of an oxygen conservation device in long-term oxygen therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987 Nov; 136(5): S. 1095-1098.

- Collard, P., Wautelet, F., Delwiche, J. P., Prignot, J., Dubois, P.** (1989). Improvement of oxygen delivery in severe hypoxaemia by a reservoir cannula, *Eur. Respir. J.* 1989 Sep; 2(8): S. 778-781.
- Criée, C.-P., Berdel, D., Heise, D., Jörres, R. A., Kardos, P., Köhler, D., Leupold, W., Magnussen, H., Marek, W., Merget, R., Mitfessel, H., Rasche, K., Rolke, M., Smith, H.-J., Sorichter, S., Worth, H.** (2009). Empfehlung zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie), Empfehlung der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, DUSTRI-Verlag Dr. Karl Feistle, München, Orlando.
- Criée, C.-P., Berdel, D., Heise, D., Kardos, P., Köhler, D., Leupold, W., Magnussen, H., Marek, W., Merget, R., Mitfessel, H., Rolke, M., Sorichter, S., Worth, H., Wuthe, H.** (2006). Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie, *Pneumologie* 2006; 60(9): S. 576-584.
- de Marco, R., Accordini, S., Marcon, A., Cerveri, I., Antó, J. M., Gislason, T., Heinrich, J., Janson, C., Jarvis, D. et al.** (2011). Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183(7): S. 891-897.
- Domingo, C., Roig, J., Coll, R., Klamburg, J., Izquierdo, J., Ruiz-Manzano, J., Morera, J., Domingo, E.** (1996). Evaluation of the use of three different devices for nocturnal oxygen therapy in COPD patients, *Respiration* 1996; 63(4): S. 230-235.
- Donaldson, G. C., Seemungal, T. A., Bhowmik, A., Wedzicha, J. A.** (2002). Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax* 2002 Oct; 57(10): S. 847-852.
- Donner, C. F., Muir, J. F.** (1997). Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group of the European Respiratory Society, *Eur. Respir. J.* 1997, 10: S. 744-757.

- Duong, M., Islam, S., Rangarajan, S., Teo, K., O'Byrne, P. M., Schünemann, H. J., et al.** (2013). Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study, *Lancet Respir. Med.* 2013 Oct; 1(8): S. 599-609.
- Eisner, M. D., Anthonisen, N., Coultas, D., Kuenzli, N., Perez-Padilla, R., Postma, D., Romieu, I., Silverman, E. K., Balmes, J. R., Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly.** (2010). An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(5): S. 693-718.
- Evans, T. W., Waterhouse, J. C., Suggett, A. J., Howard, P.** (1988). A conservation device for oxygen therapy in COPD, *Eur. Respir. J.* 1988 Dec; 1(10): S. 959-961.
- Fabbri, L. M., Luppi, F., Beghé, B., Rabe, K. F.** (2008). Complex chronic comorbidities of COPD, *Eur. Respir. J.* 2008 Jan; 31(1): S. 204-212.
- Füeßl, H., Welte, T., Schultz, T., Timmermann, H., Anke, T., Raupach, T., Pumpe, K.** (2013). Ganzheitliche Therapie der COPD - Lebensqualität in den Fokus rücken, *Pharmawissen aktuell*: S. 1-3, *Der Internist* 10/2013, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Gallagher, D., Heymsfield, S. B., Heo, M., Jebb, S. A., Murgatroyd, P. R., Sakamoto, Y.** (2000). Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index, *Am. J. Clin. Nutr.* 2000 Sep; 72(3): S. 694-670.
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., Nieman, D. C., Swain, D. P.; American College of Sports Medicine** (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise, *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011 Jul; 43(7): S. 1334-1359.

- Garcia-Aymerich, J., Lange, P., Benet, M., Schnohr, P., Antó, J. M.** (2006). Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study, *Thorax* 2006 Sep; 61(9): S. 772-778.
- Garcia-Pachon, E., Padilla-Navas, I.** (2007). Red cell macrocytosis in COPD patients without respiratory insufficiency: a brief report, *Respir. Med.* 2007 Feb; 101(2): S. 349-352. Epub 2006 Jun 13.
- Gloeckl, R., Heinzelmann, I., Matthaei, M., Seeberg, S., Damisch, T., Jerrentrup, A., Kenn, K.** (2014). Benefits of an Oxygen Reservoir Cannula versus a Conventional Nasal Cannula during Exercise in Hypoxemic COPD Patients: A Crossover Trial, *Respiration* 2014 Oct; 88(5): S. 399-405.
- GOLD** (2016). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD - Report (update 2016), <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016>, letzter Abruf 08.10.2016.
- GOLD** (2017). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Report (updated 2017). <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>, letzter Abruf 30.04.2017.
- Gould, G. A., Hayhurst, M. D., Scott, W., Flenley, D. C.** (1985). Clinical assessment of oxygen conserving devices in chronic bronchitis and emphysema, *Thorax* 1985 Nov; 40(11): S. 820-824.
- Guyatt, G. H., Berman, L. B., Townsend, M., Pugsley, S. O., Chambers, L. W.** (1987). A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease, *Thorax* 1987; 42: S. 773-778.
- Haber, H., Raber, W., Kapfhammer, G., Vetter, N.** (1990). Comparison of an oxygen-conserving module "Oxytron" and the reservoir cannula "Oxymizer Pendant" with continuous oxygen administration via nasal prong in hypoxemic patients, *Wien Klin. Wochenschr.* 1990 May 25; 102(11): S. 325-329.

- Habibi, B., Achachi, L., Hayoun, S., Raoufi, M., Herrak, L., Ftouh, M. E.** (2017). Management of spontaneous pneumothorax: about 138 cases, *Pan. Afr. Med. J.* 2017 Mar 15; 26: S. 152.
- Hagarty, E. M., Skorodin, M. S., Stiers, W. M., Mamdani, M. B., Jessen, J. A., Belington, E. C.** (1993). Performance of a reservoir nasal cannula (Oxymizer) during sleep in hypoxemic patients with COPD, *Chest* 1993; 103: S. 1129-1134.
- Herold, G.** (2011). *Innere Medizin*, Auflage 2011, Gerd Herold.
- Herrmann-Lingen, C., Buss, U., Snaith, R. P.** (2011). Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D), Deutsche Adaptation der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) von Snaith, R. P., Zigmond, A., 3. Auflage, Huber.
- Hogg, J. C., Timens, W.** (2009). The pathology of chronic obstructive pulmonary disease, *Annual review of pathology* 2009; 4: S. 435-459.
- Holleman, D. R., Jr., Simel, D. L.** (1995). Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995 Jan 25; 273(4): S. 313-319.
- Horowitz, M. B., Littenberg, B., Mahler, D. A.** (1996). Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD, *Chest* 1996 May; 109(5): S. 1169-1175.
- Hurst, J. R., Donaldson, G. C., Wilkinson, T. M., Perera, W. R., Wedzicha, J. A.** (2005). Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD, *Eur. Respir. J.* 2005 Nov; 26(5): S. 846-852.
- Jäger-Becker, D.** (2016). Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) - Körperliche Fitness steigert Lebensqualität, *Der Internist* 04/2016, Springer, Berlin, Heidelberg: S. 404.

- Kessler, R., Partridge, M. R., Miravittles, M., Cazzola, M., Vogelmeier, C., Leynaud, D., Ostinelli, J.** (2011). Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study, *Eur. Respir. J.* 2011; 37(2): S. 264-272.
- Kesten, S., Chapman, K. R.** (1993). Physician perceptions and management of COPD, *Chest* 1993 Jul; 104(1): S. 254-258.
- Klinke, R., Pape, H.-C., Silbernagl, S.** (2005). *Physiologie*, 5. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York.
- Kunik, M. E., Roundy, K., Veazey, C., Soucek, J., Richardson, P., Wray, N. P., Stanley, M. A.** (2005). Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders, *Chest*. 2005 Apr; 127(4): S. 1205-1211.
- Lacasse, Y., Wong, E., Guyatt, G. H., King, D., Cook, D. J., Goldstein, R. S.** (1996). Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease, *Lancet* 1996 Oct 26; 348(9035): S. 1115-1119.
- Landis, S. H., Muellerova, H., Mannino, D. M., Menezes, A. M., Han, M. K., van der Molen, T., Ichinose, M., Aisanov, Z., Oh, Y. M., Davis, K. J.** (2014). Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013, *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: S. 597-611.
- Lange, P., Nyboe, J., Appleyard, M., Jensen, G., Schnohr, P.** (1990). Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990 Mar; 141(3): S. 613-617.
- Lawlor, D. A., Ebrahim, S., Davey Smith, G.** (2005). Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis, *Thorax* 2005 Oct; 60(10): S. 851-858.
- Leander, M., Lampa, E., Rask-Andersen, A., Franklin, K., Gislason, T., Oudin, A., Svanes, C., Torén, K., Janson, C.** (2014). Impact of anxiety and depression on respiratory symptoms, *Respir. Med.* 2014 Nov; 108(11): S. 1594-600. Epub 2014 Sep 16.

- Lopez, A. D., Shibuya, K., Rao, C., Mathers, C. D., Hansell, A. L., Held, L. S., Schmid, V., Buist, S.** (2006). Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections, *Eur. Respir. J.* 2006; 27(2): S. 397-412.
- Loscalzo, J., Fauci, A., Kasper, D., Longo, D., Braunwald, E., Hauser, S., Jameson, J.** (2010). *Harrison's Pulmonary and Critical Care Medicine*, Übers. v. Welte, T. (2011), 17. Auflage, McGraw-Hill.
- Lozano, R., Nghavi, M., Foreman, K., et al** (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet* 2012 Dec 15; 380(9859): S. 2095-128.
- Löllgen, H.** (2000). *Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik*, 3. Auflage, Novartis.
- Magnussen, H., Paggiaro, P., Schmidt, H., Kesten, S., Metzdorf, N., Maltais, F.** (2012). Effect of combination treatment on lung volumes and exercise endurance time in COPD, *Respir. Med.* 2012 Oct; 106(10): S. 1413-1420.
- Maltais, F., Singh, S., Donald, A. C., Crater, G., Church, A., Goh, A. H., Riley, J. H.** (2014). Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2014 Dec; 8(6): S. 169-181.
- Mannino, D. M., Thorn, D., Swensen, A., Holguin, F.** (2008). Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD, *Eur. Respir. J.* 2008 Oct; 32(4): S. 962-969.
- Marin, J. M., Soriano, J. B., Carrizo, S. J., Boldova, A., Celli, B. R.** (2010). Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010 Aug 1; 182(3): S. 325-331.
- Martí, S., Pajares, V., Morante, F., Ramón, M. A., Lara, J., Ferrer, J., Güell, M.-R.** (2013). Are oxygen-conserving devices effective for correcting exercise hypoxemia? *Respir. Care* 2013; 58(10): S. 1606-1613.

- Mathers, C. D., Loncar, D.** (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030, *PLoS. Med.* 2006 Nov; 3(11): e422.
- Maurer, J., Rebbapragada, V., Borson, S., Goldstein, R., Kunik, M. E., Yohannes, A. M., Hanania, N. A.; ACCP Workshop Panel on Anxiety and Depression in COPD.** (2008). Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs, *Chest.* 2008 Oct; 134(4 Suppl): S. 43-56.
- McCloskey, S. C., Patel, B. D., Hinchliffe, S. J., Reid, E. D., Wareham, N. J., Lomas, D. A.** (2001). Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(8 Pt 1): S. 1419-1424.
- Medical Research Council Working Party** (1981). Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema, *Lancet* 1981 Mar 28; 1(8222): S. 681-686.
- Mercado, N., Ito, K., Barnes, P. J.** (2015). Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts, *Thorax* 2015; 70(5): S. 482-489.
- Moore-Gillon, J. C., George, R. J., Geddes, D. M.** (1985). An oxygen conserving nasal cannula, *Thorax* 1985 Nov; 40(11): S. 817-819.
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group** (1980). Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease, a clinical trial, *Ann. Intern. Med.* 1980 Sep; 93(3): S. 391-398.
- O'Brien, C., Guest, P. J., Hill, S. L., Stockley, R. A.** (2000). Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care, *Thorax* 2000 Aug; 55(8): S. 635-642.
- O'Donnell, D. E., Casaburi, R., Vincken, W., Puente-Maestu, L., Swales, J., Lawrence, D., Kramer, B.** (2011). Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD, *Respir. Med.* 2011 Jul; 105(7): S. 1030-1036. Epub 2011 Apr 16.

- O'Donnell, D. E., Flüge, T., Gerken, F., Hamilton, A., Webb, K., Aguilaniu, B., Make, B., Magnussen, H.** (2004). Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD, *Eur. Respir. J.* 2004 Jun; 23(6): S. 832-840.
- Ortega, F., Toral, J., Cejudo, P., Villagomez, R., Sánchez, H., Castillo, J., Montemayor, T.** (2002). Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002 Sep 1; 166(5): S. 669-74.
- Pizzini, A., Lunger, F., Sahanic, A., Nemati, N., Fuchs, D., Weiss, G., Kurz, K., Bellmann-Weiler, R.** (2017). Diagnostic and Prognostic Value of Inflammatory Parameters Including Neopterin in the Setting of Pneumonia, COPD, and Acute Exacerbations, *COPD.* 2017 Jun; 14(3): S. 298-303.
- Raupach, T., Merker, J., Hasenfuss, G., Andreas, S., Pipe, A.** (2011). Knowledge gaps about smoking cessation in hospitalized patients and their doctors, *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011 Apr; 18(2): S. 334-341.
- Renz, H.** (2009). *Praktische Labordiagnostik, Auflage 2009*, Walter de Gruyter, Berlin, New York.
- Rennard, S. I., Vestbo, J.** (2006). COPD: the dangerous underestimate of 15%, *Lancet* 2006, 367(9518): S. 1216-1219.
- Ringbaek, T. J., Viskum, K., Lange, P.** (2002). Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease, *Eur. Respir. J.* 2002 Jul; 20(1): S. 38-42.
- Salvi, S. S., Barnes, P. J.** (2009). Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers, *Lancet* 2009; 374(9691): S. 733-743.
- Schulgen, G., Schumacher, M.** (2008). *Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*, 3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg.

- Sczepanski, B., Kaltenecker, S., Heinemann, F., Winterkamp, S., Bönsch, M., Kenn, K.** (2012). Sauerstofflangzeittherapie mit hohen Flussraten: Kann der Oxymizer die Oxygenierung verbessern, *Pneumologie* 2012; 66 - P331; <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1302773>, letzter Abruf 26.06.2014.
- SenTec** (2010). Bedienungsanleitung - SenTec Digital Monitoring System, SenTec AG, CH-4106 Therwil, Switzerland.
- Severinghaus, J. W. , Bradley A. F.** (1958). Electrodes for blood pO₂ and pCO₂ determination, *J. Appl. Physiol.* 1958 Nov; 13(3): S. 515-520; <http://jap.physiology.org/content/13/3/515>, letzter Abruf 13.06.2014.
- Soffer, M., Tashkin, D. P., Shapiro, B. J., Littner, M., Harvey, E., Farr, S.** (1985). Conservation of oxygen supply using a reservoir nasal cannula in hypoxemic patients at rest and during exercise, *Chest* 1985 Nov; 88(5): S. 663-668.
- Soriano, J. B., Visick. G. T., Muellerova, H, Payvandi, N, Hansell, A. L.** (2005). Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care, *Chest.* 2005 Oct; 128(4): S. 2099-2107.
- Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., Hill, K., Holland, A. E., Lareau, S. C., Man, W. D., Pitta, F., Sewell, L., Raskin, J., Bourbeau, J., Crouch, R.,Franssen, F. M., Casaburi, R., et al.** (2013). An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013 Oct 15; 188(8): e13-64.
- Stewart, A. G., Howard, P.** (1990). Devices for low flow O₂ administration, *Eur. Respir. J.* 1990 Jul; 3(7): S. 812-817.
- Stockley, R. A.** (1999). Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160(5 Pt 2): S. 49-52.
- Stoller, J. K., Aboussouan, L. S.** (2005). Alpha1-antitrypsin deficiency, *Lancet* 2005; 365(9478): S. 2225-2236.

- Tiep, B. L., Burns, M., Hererra, J.** (1989). A new pendant oxygen-conserving cannula which allows pursed lips breathing, *Chest* 1989 Apr; 95(4): S. 857-860.
- Tockman, M. S., Anthonisen, N. R., Wright, E. C., Donithan, M. G.** (1987). Airways obstruction and the risk for lung cancer, *Ann. Intern. Med.* 1987 Apr; 106(4): S. 512-518.
- Tsantes, A. E., Papadimitriou, S. I., Tassiopoulos, S. T., Bonovas, S., Paterakis, G., Meletis, I., Loukopoulos, D.** (2004). Red cell macrocytosis in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Respir. Med.* 2004 Nov; 98(11): S. 1117-1123.
- Twardella, D., Brenner, H.** (2005). Lack of training as a central barrier to the promotion of smoking cessation: a survey among general practitioners in Germany, *Eur. J. Public Health* 2005; 15(2): S. 140-145.
- Vanfleteren, L. E., Spruit, M. A., Groenen, M., Gaffron, S., van Empel, V. P., Bruijnzeel, P. L., Rutten, E. P., Op't Roodt, J., Wouters, E. F., Franssen, F. M.** (2013). Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013 Apr 1; 187(7): S. 728-735.
- van't Hul, A., Gosselink, R., Kwakkel, G.** (2003). Constant-load cycle endurance performance: test-retest reliability and validity in patients with COPD, *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2003 Mar-Apr; 23(2): S. 143-150.
- Vilsvik, J. S., Dahl, B., Sailer, R.** (1992). Oxygen conserving nasal catheters. Oxymizer® pendant, *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1992 Nov 30; 112(29): S. 3659-3662.

Vogelmeier, C., Buhl, R., Criée, C., Gillissen, A., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Morr, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D., Petro, W., Rabe, K., Schultz, K., Sitter, H., Teschler, H., Welte, T., R. Wettengel, R., Worth, H. (2007). Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD), Thieme, Stuttgart, New York, Pneumologie 61.

Vos, T., Flaxman A. D., Naghavi, M., et al. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet* 2012; 380(9859): S. 2139-2196.

Watz, H., Pitta F., Rochester, C. L., Garcia-Aymerich, J., ZuWallack, R., Troosters, T., Vaes, A. W., Puhan, M. A., Jehn, M., Polkey, M. I., Vogiatzis, I., Clini, E. M., Toth, M., Gimeno-Santos, E., Waschki, B., Esteban, C., Hayot, M., Casaburi, R., Porszasz, J., McAuley, E., Singh, S. J., Langer, D., Wouters, E. F., Magnussen, H., Spruit, M. A. (2014). An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD, *Eur. Respir. J.* 2014 Dec; 44(6): S. 1521-1537.

WHO (1961). Report of an expert committee: Definition and diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema, *WHO Techn. Rep. Ser.*; 213: S. 14-19.

WHO (2017). The top 10 causes of death, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>, letzter Abruf 30.04.2017.

Wijkstra, P. J., Ten Vergert, E. M., Van Altena, R., Otten, V., Postma, D. S., Kraan, J., Koeter, G. H. (1994). Reliability and validity of the chronic respiratory questionnaire (CRQ), *Thorax* 49: S. 465-467.

Windisch, W. (2008). Pathophysiology of respiratory muscle weakness, *Pneumologie* 2008 Mar; 62 Suppl 1: S.18-22.

- Yohannes, A. M., Baldwin, R. C., Connolly, M.** (2002). Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age, *Age Ageing* 2002 Mar; 31(2): S. 137-140.
- Young, R. P., Hopkins, R., Eaton, T. E.** (2007). Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes, *Eur. Respir. J.* 2007 Oct; 30(4): S. 616-622.
- Zaiss, A. W., Matthys, H.** (1990). A multiuser system for whole body plethysmographic measurements and interpretation, *Lung* 1990; 168 Suppl: S. 1185-1192.

13. Internetquellen

http://www.data-input.de/media/pdf-deutsch/Kompendium_III_Ausgabe_2009.pdf - **Data Input GmbH**, 64293 Darmstadt, Deutschland, letzter Abruf 23.11.2014

<http://www.keller-medical.de/produkte/transkutane-blutgasmonitore/sentec-messprinzip/> - **Keller Medical GmbH**, 65812 Bad Soden, Deutschland, letzter Abruf 13.06.2014

<http://rqube.seifseit.de> - **Seifert, J., Britz, P.**, RQube randomization, letzter Abruf 07.10.2013

<http://www.sentec.ch/products/sensors/v-signtm-sensor.html> - **SenTec AG**, CH-4106 Therwil, Switzerland, letzter Abruf 13.06.2014

<http://www.sentec.ch/products/sentec-digital-monitoring-system-sdms.html> - **SenTec AG**, CH-4106 Therwil, Switzerland, letzter Abruf 13.06.2014

<http://www.sentec.ch/products/sentec-digital-monitor-sdm.html> - **SenTec AG**, CH-4106 Therwil, Switzerland, letzter Abruf 13.06.2014

https://www.statistik.rlp.de/fileadmin/dokumente/nach_themen/ges/kurz/Gewicht.pdf - **Statistisches Landesamt Rheinland Pfalz**, Körpergröße und Gewicht, letzter Abruf 12.11.2014

14. Nachbemerkung

Ein ähnliches Thema wurde bereits von Frau Laura Wiegand behandelt. In ihrer Arbeit wurden die Auswirkungen des Oxymizers® und dessen potentieller Nutzen bei Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankungen untersucht.

15. Anhang

Im Anhang befinden sich die Rohdaten zugehörig zur Aufnahmediagnostik, welche der Kollektivbeschreibung dienen. Die Ergebnisse sind jeweils mit entsprechender Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum (Min; Max) tabellarisch angegeben.

Baseline	COPD III-IV	
	MW±SD	Min; Max
HADS Angstwert	7,3±4,4	0; 18
HADS Depressionswert	7* (3; 11)	1; 21
CRQ Atemnot	3,1±1,1	1; 5,6
CRQ Erschöpfung	3,9±1,1	1,8; 6,3
CRQ Stimmungslage	4,2±1,3	1,3; 6,6
CRQ Krankheitsbewältigung	4,6±1,4	1,5; 7
CRQ Summe	16,6* (12,1; 19)	7,4; 22,5

Tabelle 27: HADS und CRQ der Studienpopulation (n=43), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, Median (Q1; Q3), Minimum; Maximum

Baseline	COPD III-IV	
	MW±SD	Min; Max
FEV ₁ [%Soll]	35,7* (23,1; 47,1)	17; 92,5
FVC [%Soll]	66±24	25,2; 149
FEV ₁ /VC [%Soll]	52,1±11	34; 82,6
VC IN [%Soll]	72,3±22,2	24,2; 136,1
RV [%Soll]	284±83,6	151,8; 535,2
TLC [%Soll]	143,2* (129,8; 162,1)	99,7; 242,5
PEF [%Soll]	43,3±17,4	13; 101
DLCO [%Soll]	29±13,7	0,3; 54,9
KCO [%Soll]	38,4±17,6	0,6; 70
pH (in Ruhe unter Raumlufte)	7,43±0,03	7,36; 7,52
paCO ₂ [mmHg] (in Ruhe unter Raumlufte)	41,6±7,5	27,7; 63,5
paO ₂ [mmHg] (in Ruhe unter Raumlufte)	56±5,8	46,7; 67,4

Tabelle 28: Lungenfunktionsparameter der Studienpopulation (n=43), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, Median (Q1; Q3), Minimum ; Maximum

Baseline	COPD III-IV	
	MW±SD	Min; Max
Leukozyten [μl]	6800* (6175; 8050)	3700; 14800
Erythrozyten [x10 ⁶ /μl]	4,6±0,5	3,5; 5,5
Hb [g/dl]	14,4±1,6	9,7; 18
Hkt [%]	43,1±4,2	30,9; 51,8
MCH [pg]	31,5±2,4	24,2; 35,7
MCHC [g/dl]	33,4* (33; 33,9)	31,4; 35
MCV [fl]	94,3±6,3	77; 107
Thrombozyten [x10 ³ /μl]	263,2±90,8	88; 505
CRP [mg/l]	3,6* (2,2; 6,2)	1,2; 30,2

Tabelle 29: Laborparameter der Studienpopulation (n=43), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, Median (Q1; Q3), Minimum ; Maximum

Baseline	COPD III-IV	
	MW±SD	Min; Max
Körperfett [%]	24,5±8,3	6,7; 45,5
Körperwasser [%Norm]	104,5±15,9	75,8; 144,7
FFM [%Norm]	104,4±15,9	75,7; 144,7
ECM [%Norm]	115,6±14,6	91,6; 143,8
BCM [%Norm]	93,5±21,6	52,6; 148,6
ECM/BCM-Index [%Norm]	121,4* (107,6; 136,2)	81,5; 221,1
%-Zellanteil [%Norm]	89,1±10	61,3; 109,1
FFMI [FFM/Körpergröße ²]	18,5±3,1	13,1; 30,8
Grundumsatz [kcal]	1355* (1233; 1623)	980; 2060
Phasenwinkel [%Norm]	82,8±14,3	50,5; 116,9

Tabelle 30: Bio-Impedanz-Analyse der Studienpopulation (n=43), Legende: Mittelwert±Standardabweichung, Median (Q1; Q3), Minimum ; Maximum

16. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren folgende Damen und Herren:

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

17. Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier bedanke ich mich ganz herzlich für die Ermöglichung und die Überlassung dieser Arbeit.

Für die intensive Betreuung, Unterstützung und fachliche Beratung möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier, Herrn Dr. med. Andreas Jerrentrup und Herrn Prof. Dr. med. Klaus Kenn bedanken.

Großer Dank gilt ebenso Herrn Dipl.-Psych. Werner Cassel und Herrn Dipl.-Pol. Alexander Rausch-Jarezke für die statistische Betreuung und Beratung. Herrn Dipl.-Psych. Werner Cassel möchte ich zusätzlich für die tatkräftige Unterstützung in der Erstellung der beschreibenden statistischen Auswertung und Datenpräsentation danken.

Desweiteren möchte ich mich auch ganz herzlich bei allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Abteilung für Sporttherapie der Schön Klinik Berchtesgadener Land unter der Leitung von Herrn Andreas Zech und Herrn Dr. Rainer Glöckl, bei Frau Laura Wiegand, sowie bei allen Mitarbeiterinnen der Abteilung für Diagnostik der Schön Klinik Berchtesgadener Land unter der Leitung von Frau Wanda Tamerl und Frau Monika Jell für die anhaltend aktive Unterstützung bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken, die mich weit über das Studium hinaus immer unterstützt und meinen Werdegang ermöglicht haben.

