

Aus der Klinik für Innere Medizin

Schwerpunkt Pneumologie

Direktor: Prof. Dr. C. Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit

Schwerpunkt Pneumologische Rehabilitation

Standort Schönau am Königssee

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Kenn

**Effekte eines Oxymizers®
im Vergleich zu einer konventionellen Sauerstoffbrille
im Tagesverlauf bei Patienten mit interstitiellen
Lungenerkrankungen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Sebastian Anton Alexander Glas
aus Passau

Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am: 30.04.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. Klaus Kenn

1. Ko-Referent: Prof. Dr. med. Leopold Eberhart

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhalt

1. Einleitung.....	6
1.1. Hintergrund: Interstitielle Lungenerkrankungen.....	6
1.1.1. Ätiologie und Klassifikation	6
1.1.2. Epidemiologie	9
1.1.3. Pathogenese	9
1.1.4. Risikofaktoren.....	10
1.1.5. Klinik und Diagnosestellung.....	11
1.1.6. Therapie	13
1.2. Sauerstofftherapie bei interstitiellen Lungenerkrankungen.....	15
1.2.1. Transtracheale Sauerstoffgabe.....	17
1.2.2. Demand Systeme	17
1.2.3. Oxymer	18
2. Fragestellung	21
3. Patienten und Methoden	23
3.1. Studiendesign.....	23
3.2. Ethikvotum	23
3.3. Patientenkollektiv	23
3.4. Einschluss- und Abbruchkriterien	23
3.5. Einverständniserklärung	24
3.6. Studienablauf	24
3.7. Sauerstoffsonden	28
3.7.1. Oxymer.....	28
3.7.2. Konventionelle Sauerstoffbrille.....	29
3.8. Pulsoxymetrie.....	29
3.9. Aktivitätsmonitoring	30
3.10. Bioimpedanzanalyse	32
3.11. Blutgasanalyse	32
3.12. Lungenfunktionsanalyse.....	33
3.13. Ermittlung der subjektiven Lebensqualität	33
3.13.1. Chronic respiratory questionnaire (CRQ)	33
3.13.2. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).....	34
3.14. Randomisierungsliste	34
3.15. Bewertung des Tragekomforts.....	35
3.16. Statistische Methoden	35
4. Ergebnisse.....	37
4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs	37
4.1.1. Anthropometrische Daten	37
4.1.2. Lungenfunktionsdiagnostik.....	38

4.1.3. Körperzusammensetzung	39
4.1.4. Körperliche Tagesaktivität	40
4.1.5. Psychologische Scores	41
4.1.6. Verordnete Flussraten	41
4.2. Hauptzielparameter: Vergleich konventionelle Sauerstoffbrille mit Oxymizer bei verordneter Flussrate	42
4.2.1. Flussraten im Tagesverlauf	42
4.2.2. Tagesaktivität	43
4.2.3. Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	44
4.2.4. Minimale Sauerstoffsättigung	45
4.2.5. Zeitanteil mit unzureichender Sauerstoffsättigung	46
4.2.6. Sauerstoffsättigung während alltagstypischer Belastung	47
4.3. Nebenzielparameter: Vergleich konventionelle Sauerstoffbrille mit Oxymizer bei reduzierter Flussrate	48
4.3.1. Flussraten	48
4.3.2. Tagesaktivität	49
4.3.3. Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	50
4.3.4. Minimale Sauerstoffsättigung	51
4.3.5. Zeitanteil mit unzureichender Sauerstoffsättigung	52
4.3.6. Sauerstoffsättigung während alltagstypischer Belastung	53
4.4. Beurteilung des Tragekomforts	54
5. Diskussion	55
5.1. Diskussion der Methoden	55
5.1.1. Studiendesign	55
5.1.2. Patientenkollektiv	55
5.1.3. Studienablauf	57
5.1.4. Pulsoxymetrie	57
5.1.5. SenseWear Armband	58
5.1.6. Oxymizer	59
5.2. Diskussion der Ergebnisse	60
5.2.1. Sauerstoffflussrate	60
5.2.2. Körperliche Aktivität	60
5.2.3. Vergleich der Sauerstoffsättigung	61
5.2.4. Sauerstoffeinsparung	63
5.2.5. Tragekomfort des Oxymizers	64
5.2.6. Stärken der Arbeit	65
5.2.7. Limitationen der Arbeit	65
5.2.8. Zusammenfassende Diskussion	66
5.2.8. Ausblick	67
6. Zusammenfassung	69

7. Summary	71
8. Literaturverzeichnis.....	73
9. Abbildungsverzeichnis	84
10. Tabellenverzeichnis	85
11. Abkürzungsverzeichnis	86
Anhang	88
Liste der akademischen Lehrer in Marburg	96
Danksagung	97

1. Einleitung

Als interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) werden mehr als 200 ätiologisch heterogene Krankheitsbilder bezeichnet, bei denen eine Schädigung des Lungenparenchyms besteht. Die Symptome der Erkrankungen sind vielseitig. Sie reichen von Reizhusten bis hin zu ausgeprägter Ruhedyspnoe (Kasper *et al.* 2016). In fortgeschrittenen Stadien kann bei den betroffenen Patienten eine adäquate Gabe von Langzeitsauerstoff zu einer Reduktion der Dyspnoe und dadurch zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen (Dowman *et al.* 2017; Schaeffer *et al.* 2017). Zur Verabreichung des Sauerstoffs ist neben dem Einsatz einer herkömmlichen Sauerstoffbrille die Verwendung einer speziellen Sauerstoffbrille, dem sogenannte Oxymizer möglich. In der vorliegenden Arbeit wird die Sauerstofftherapie mit herkömmlicher Nasenbrille der Verabreichung mittels Oxymizer gegenübergestellt.

1.1. Hintergrund: Interstitielle Lungenerkrankungen

1.1.1. Ätiologie und Klassifikation

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) – auch bezeichnet als diffuse Lungenparenchymerkrankungen - sind definiert als Erkrankungen, die „eine Fibrose oder Entzündung des Lungenparenchyms verursachen, ohne dass eine Infektion oder ein tumoröses Geschehen vorliegt“. Dabei kommt es zu einer Vermehrung der Fibroblasten und der extrazellulären Bindegewebsmatrix (Vogel-Claussen und Prasse 2014).

Die Einteilung der ILD erfolgt meist nach der Klassifikation der American Thoracic Society und der European Thoracic Society (ATS/ERS) in *ILD bekannter Ursache*, *idiopathische interstitielle Pneumonien (IIP)*, *granulomatöse ILD* und *andere Erkrankungen* (siehe Abbildung 1) (Vogel-Claussen und Prasse 2014; Ryerson und Collard 2013; Travis *et al.* 2002).

Bei den *ILD bekannter Ursache* ist die Fibrosierung des Lungengewebes auf einen bestimmten Auslöser zurückzuführen. Hierzu zählen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis - wie z.B. Kollagenosen, Vaskulitiden, rheumatische Arthritis- sowie Pneumokoniosen - wie z.B. Asbestose, Silikose, Aluminose. Auch Medikamente (z.B. Bleomycin, Methotrexat) und Strahlentherapie können Auslöser einer Fibrosierung des Lungengewebes sein (Wynn 2011; Shlobin *et al.*). Ebenso kann nach

Knochenmark-transplantationen durch eine Graft-versus-Host-Reaktion eine Fibrosierung des Lungengewebes ausgelöst werden (Wolff *et al.* 2002).

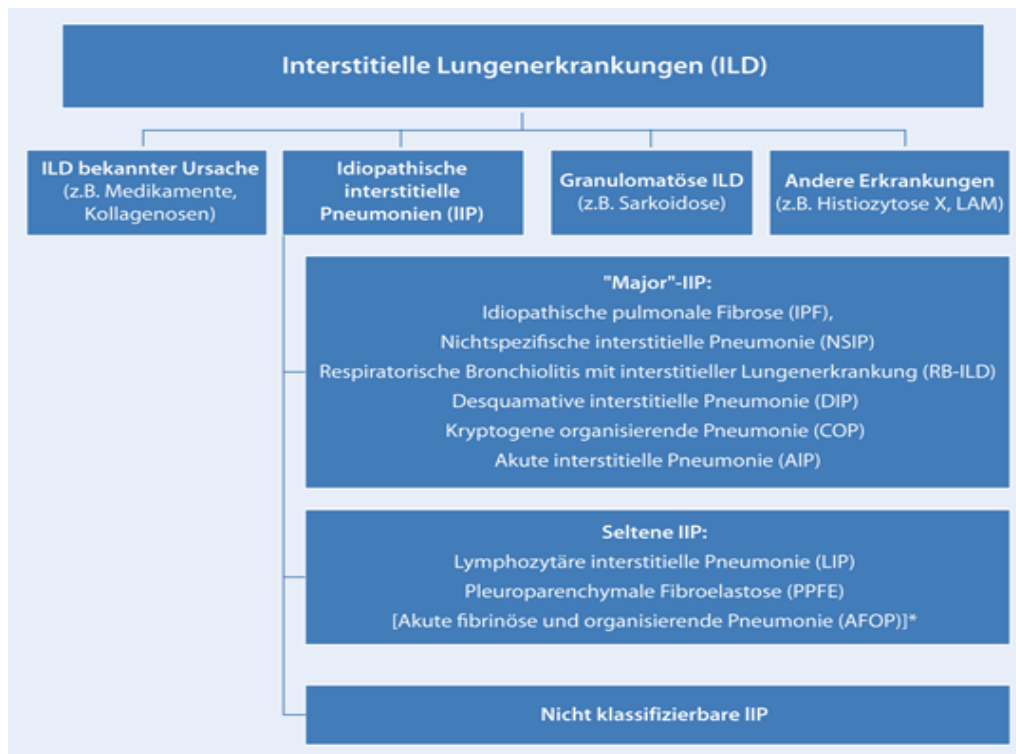


Abbildung 1: Quelle: Vogel-Claussen und Prasse 2014: "Aktuelle Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen. *AFOP ist eine seltene histologische Entität, welche noch nicht als eigenständige idiopathische interstitielle Pneumonie anerkannt ist. LAM Lymphangiomeiomyomatose"

Bei der „granulomatösen ILD“ entsteht eine Fibrosierung meist als Lungenbeteiligung einer Sarkoidose. Auch sehr seltene Erkrankungen - wie beispielsweise die Langerhans-Zell-Histozytose oder die Lymphangiomeiomyomatose - können Ursache einer ILD sein und werden unter „andere Erkrankungen“ zusammengefasst. (Vogel-Claussen und Prasse 2014; Ryerson und Collard 2013; Travis *et al.* 2002).

Bei circa 30 % der interstitiellen Lungenerkrankungen kann keine pathogenetische Ursache gefunden werden (Lazor *et al.* 2014). Sie werden als „idiopathische interstitielle Pneumonien (IIP)“ bezeichnet. Die American Thoracic Society und die European Thoracic Society (ATS/ERS) führten 2002 eine einheitliche Klassifikation für diese IIP ein, welche die Erkrankungen nach pneumologischen, radiologischen und pathologischen Gesichtspunkten kategorisiert (Travis *et al.* 2002).

Nach der 2013 überarbeiteten Klassifikation werden die idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) in folgende drei Gruppen unterteilt (Vogel-Claussen und Prasse 2014; Sverzellati *et al.* 2015; Travis *et al.* 2013):

1. Die **major idiopathischen interstitiellen Pneumonien** bilden die größte Gruppe der IIP. Sie werden in drei Subgruppen gegliedert.
 - Zu der Subgruppe der **chronisch fibrosierenden interstitiellen Pneumonien** gehört die vergleichsweise häufige *idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)* und die *nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)*.
 - Als **raucherassoziierte IIP** werden die Erkrankungen *respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)* und *desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)* zusammengefasst.
 - Zur Subgruppe der **akuten und subakuten IIP** gehören die *kryptogene organisierende Pneumonie (COP)* und die *akute interstitielle Pneumonie (AIP)*.
2. Zu den **seltene idiopathischen interstitiellen Pneumonien** zählen die *idiopathische lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP)* und die *idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose (PPFE)*.
3. Als **nicht klassifizierbare idiopathischen interstitiellen Pneumonien** werden IIP bezeichnet, welche keinem Krankheitsbild zugeordnet werden können.

Die ATS/ERS definiert für die idiopathischen interstitiellen Pneumonien bestimmte histopathologische Muster, nach welchen die Krankheiten vorrangig differenziert werden können. Diese histopathologischen Muster sind allerdings unspezifisch und können sowohl bei idiopathischen interstitiellen Pneumonien als auch bei fibrotischen Lungenerkrankungen bekannter Ursache zu finden sein (Fink 2014). Ein Patient kann auch gleichzeitig mehrere histopathologische Muster aufweisen (Vogel-Claussen und Prasse 2014; Vassallo *et al.* 2003; Travis *et al.* 2013). Daher ist eine genaue Diagnosestellung nur interdisziplinär unter Berücksichtigung aller klinischer, radiologischer und pathologischer Aspekte möglich. Die einzelnen Erkrankungen unterscheiden sich deutlich in Epidemiologie, Krankheitsverlauf und Therapie (Sverzellati *et al.* 2015; Fink 2014).

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist die häufigste Entität unter den interstitiellen Lungenerkrankungen. Sie ist gekennzeichnet durch einen progredienten Krankheitsverlauf und eine hohe Mortalitätsrate. Histologisch besteht eine usual interstitial Pneumonia (UIP). In der vorliegenden Studie ist die Mehrzahl der Patienten

von dieser Erkrankung betroffen. Deshalb wird in den folgenden Kapiteln auf diese Entität besonders eingegangen.

1.1.2. Epidemiologie

Die Datenlage zur Epidemiologie der ILD ist nicht eindeutig, da größere Studien hierzu bisher noch nicht durchgeführt wurden (Behr *et al.* 2013). Im amerikanischen Bundesstaat New Mexico wurde nach dem ILD Register bei Männern die Inzidenz der ILD auf 31,5 / 100.000 bei einer Prävalenz von 80,9 / 100.000 geschätzt. Bei Frauen war die Erkrankung mit einer Inzidenz von 26,1/100000 und einer Prävalenz von 67,2 / 100.000 deutlich seltener (Coultas *et al.* 1994).

Im EXCITING-ILD Register werden seit dem Jahr 2016 in Deutschland Daten zur Epidemiologie der ILD gesammelt. Nach der hieraus kürzlich veröffentlichten Interims-Analyse ist mit 42 % die IIP die Gruppe mit der häufigsten Inzidenz unter den ILD, gefolgt von den granulomatösen ILD (26 %) und den ILD bekannter Ursache (22 %). Die IPF ist mit einem Anteil von 28 % aller diagnostizierten ILD die häufigste Krankheitsentität (Kreuter *et al.* 2017). In Europa zeigt die Inzidenz der IPF eine steigende Tendenz (Gribbin *et al.* 2006; Hutchinson *et al.* 2015; Nalysnyk *et al.* 2012).

Die verschiedenen Krankheitsentitäten unterscheiden sich stark in Hinblick auf die Prognose. Während bei manchen Erkrankungen (z.B. Sarkoidose, RB-ILD) ein reversibler und selbstlimitierender Verlauf möglich ist (Portnoy *et al.* 2007; Marten-Engelke 2013), führen andere Formen der ILD meist zu einer irreversiblen Schädigung der Lunge. Die idiopathische pulmonale Fibrose hat einen besonders ungünstigen – meist letalen Verlauf (Vogel-Claussen und Prasse 2014). Das mediane Überleben beträgt nach Diagnosestellung 2 bis 5 Jahre (Raghu *et al.* 2014; Beck *et al.* 2011; Kim *et al.* 2006; Behr *et al.* 2015; Nalysnyk *et al.* 2012; Meyer 2017). Der individuelle klinische Verlauf der Erkrankung zeigt eine große Bandbreite. Deshalb ist es kaum möglich, eine individuelle Prognose abzuschätzen (Meyer 2017; Ley *et al.* 2011).

1.1.3. Pathogenese

Die Lungenfibrose stellt die Endstrecke vieler verschiedener Krankheiten dar. Der Krankheitsentstehung scheint dabei jeweils ein ähnlicher Pathomechanismus zugrunde zu liegen, bei dem der normale Reparaturmechanismus der inflammatorischen und mesenchymalen Zellen gestört ist (Prasse und Müller-Quernheim 2009). Durch autoimmune Prozesse oder Umwelteinflüsse wie zum Beispiel Viren, Zigarettenrauch

und Mikroaspiration werden alveoläre Epithelzellen vom Typ I und II geschädigt. Diese geschädigten Epithelzellen sezernieren profibrotische Zytokine wie z.B. Proteasen, TNF- α und TGF- β , welche die Einwanderung von fibrotischen Zellen und die Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten fördern. Diese Zellen bilden Alpha-actin-2, das sich in Form von fibrotischen Herden ablagert. Diese fibrotischen Herde sind für die Bildung einer extrazellulären Matrix verantwortlich, die schließlich zur Verdrängung des normalen Alveolarepithels und zum Funktionsverlust der Lunge führt (Meyer 2017; Lukacs *et al.* 2001; Feghali-Bostwick *et al.* 2007; Ramalingam *et al.* 2016; Sisson *et al.* 2010; Wuyts *et al.* 2013).

1.1.4. Risikofaktoren

Bei der Entstehung der Erkrankung wird eine genetische Disposition in Verbindung mit verschiedenen Umwelteinflüssen angenommen. Eine genetische Disposition konnte sowohl bei der seltenen familiären Form der IPF (5 % der IPF Patienten) als auch bei der sporadischen Form der Erkrankung nachgewiesen werden (Allam und Limper 2006; Borie *et al.* 2012). Polymorphismen oder Mutationen von Genen (z.B. ELMOD2) (Meyer 2017; Kaur *et al.* 2017), welche unter anderem für Zytokine, Enzyme oder Surfactant Protein C codieren, begünstigen die Krankheitsentstehung (Whitsett *et al.* 2015; Behr *et al.* 2013). Bei den ILD bekannter Ursache führen zum Beispiel inhalative Noxen, Medikamente oder Immunkomplexe zu einer Schädigung des Epithels und können somit eine Fibrosierung der Lunge verursachen (Wuyts *et al.* 2013).

Bezüglich der idiopathischen Lungenfibrosen ist zwar die genaue Genese bisher nicht geklärt, allerdings sind verschiedene Risikofaktoren bekannt. Nikotin ist nicht nur bei der raucherassoziierten IIP - von welcher ausschließlich Raucher betroffen sind – ein Auslöser, sondern gilt auch als Risikofaktor für andere fibrotische Erkrankungen wie zum Beispiel für die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) (Baumgartner *et al.* 1997).

Auch Viren und andere Mikroorganismen stehen in Verdacht, in der Pathogenese der fibrotischen Erkrankungen eine Rolle zu spielen. Bei Patienten mit IPF konnten gehäuft Epstein-Barr-Viren nachweisen werden (Stewart *et al.* 1999; Tang *et al.* 2003; Wuyts *et al.* 2013; Egan *et al.* 1995). Kelly *et al.* stellten im Lungengewebe Zeichen einer aktiven Replikation des EBV-Genoms fest (Kelly *et al.* 2002). Auch weitere Viren wie Cytomegalie-Viren, Hepatitis C-Viren und humane Herpesviren der Gruppen 7 und 8 konnten vermehrt bei IPF Patienten nachgewiesen werden (Irving *et al.* 1993; Behr *et al.* 2013).

In verschiedenen Studien wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen gastroösophagealem Reflux und IPF festgestellt (Raghu *et al.* 2006; Tcherakian *et al.* 2011). Ob ein ösophagealer Reflux über Irritationen des Lungengewebes durch Mikroaspirationen an der Krankheitsentstehung fibrotischer Lungenerkrankungen beteiligt ist oder aufgrund der veränderten Lungenarchitektur ein erhöhter abdomineller Druck vermehrt zu gastroösophagealen Reflux führt, ist bisher ungeklärt (Wuyts *et al.* 2013; Behr *et al.* 2013).

Umweltbelastungen wie die Inhalation von Metall- und Holzstäuben stehen ebenfalls in Verdacht, Trigger der Erkrankung zu sein (Wuyts *et al.* 2013; Chioma und Drake 2017; Gulati und Redlich 2015; Miyake *et al.* 2005).

1.1.5. Klinik und Diagnosestellung

Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen zeigen meist eher unspezifische Symptome wie anhaltenden Husten und Dyspnoe über mehrere Monate. Zur Diagnosefindung sollte zunächst eine gründliche Anamnese erhoben werden. Die Dauer und Entwicklung der Symptomatik kann bereits Hinweise auf die Krankheitsentität geben. Insbesondere die Erhebung einer gründlichen Raucher-, Berufs- und Medikamentenanamnese ermöglicht Hinweise auf das Vorliegen einerILD bekannter Ursache. Auch Vorerkrankungen und extrapulmonale Symptome wie Hautveränderungen (z.B. bei Sarkoidose oder systemischem Lupus erythematodes), Lymphknotenvergrößerungen oder Gelenksbeschwerden (z.B. bei rheumatoider Arthritis) sprechen für eine sekundäre ILP. Eine exakte Familienanamnese ist zur Abklärung einer familiären interstitiellen Lungenerkrankung unerlässlich. Insbesondere bei weiblichen Patienten unter 50 Jahren sollte eine Kollagenose in Betracht gezogen werden. Gelegentlich können die pulmonalen Beschwerden bereits mehrere Monate vor weiteren Symptomen einer Kollagenose auftreten (Behr *et al.* 2013). Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel sind Zeichen einer chronischen Hypoxie (Wälscher und Kreuter 2017). Auskultatorisch kann ein inspiratorisches Knisterrasseln besonders in den basalen Lungenabschnitten hörbar sein (Chen *et al.* 2013). Im Thorax-Röntgenbild zeigen sich meist diffuse Infiltrate. In manchen Fällen ist eine ILD jedoch auch röntgenologisch unauffällig (Neurohr und Behr 2009; Kim *et al.* 2006).

Bei Verdacht auf eine ILD sollte eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden. Typischerweise zeigt sich dabei eine restriktive Ventilationsstörung mit erniedrigter Vitalkapazität (VC) und erhöhtem Tiffeneau-Index (Einsekundenkapazität (FVC1) / forcierte Vitalkapazität (FVC)). Relativ früh kommt es zu einer Einschränkung der

Diffusionskapazität (Wälscher und Kreuter 2017; Raghu *et al.* 2011). Eine normale Lungenfunktion schließt eine ILD grundsätzlich nicht aus, da zu Beginn der Erkrankung die Werte noch unauffällig sein können (Kreuter *et al.* 2013).

Bei Verdacht auf eine ILD sollte zur weiteren Abklärung zusätzlich eine hochauflösende Computertomographie ohne Kontrastmittel (HR-CT) erfolgen (Raghu *et al.* 2018; Meyer 2017; Behr *et al.* 2013; Travis *et al.* 2013; Pipavath und Godwin 2005). Spezifische Muster und die Verteilung der Fibrosierung können bei der Zuordnung zu einer Krankheitsentität hilfreich sein. Knotige Veränderungen oder eine begleitende Lymphadenopathie lassen beispielsweise eine Sarkoidose oder eine Silikose vermuten. Zur Diagnose einer idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) müssen nach aktuellen Leitlinien der ATS/ERS zunächst bekannte Ursachen einer ILP ausgeschlossen werden. Bei Vorliegen eines UIP-Musters im HR-CT Befund kann die Diagnose einer IPF gestellt werden. Eine Biopsie mit histologischer Untersuchung wird dabei nicht mehr empfohlen (Raghu *et al.* 2018; Travis *et al.* 2013; Hodnett und Naidich 2013; Neurohr und Behr 2009).

Falls das HR-CT in Verbindung mit der Anamnese und den klinischen Befunden keine eindeutige Diagnosestellung zulässt, kann eine diagnostische Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) zur Diagnosesicherung beitragen. Die Zytologie und die Zellzahl in der BAL sind zwar oft unspezifisch, können aber helfen, die Differentialdiagnosen weiter einzugrenzen. Ein erhöhter Quotient (>2) CD4- und CD8-positiver Lymphozyten in der BAL spricht beispielsweise für das Vorliegen einer Sarkoidose - ein erniedrigter Quotient (<1) eher für eine exogen allergische Alveolitis (Travis *et al.* 2002; Sverzellati *et al.* 2015; King 2005; Behr *et al.* 2013; Raghu *et al.* 2018).

Besteht der Verdacht auf eine zentrilobuläre Erkrankung - wie beispielsweise Sarkoidose - kann eine zusätzliche transbronchiale Biopsie die Diagnose sichern. Auch bei Verdacht auf eine kryptogen organisierende Pneumonie sollte eine transbronchiale Biopsie durchgeführt werden (Cottin und Cordier 2012). Bei anderen Formen der ILD ist die transbronchiale Biopsie aufgrund einer zu geringen Sensitivität nicht indiziert (Raj *et al.* 2016; King 2005; Travis *et al.* 2013; Behr *et al.* 2013).

Die Letalität nach einer elektiven chirurgischen Lungenbiopsie mithilfe einer video-assistierten Thorakoskopie (VATS) beträgt ca. 2 % (Hutchinson *et al.* 2016). Daher sollte eine chirurgische Biopsie nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung nur dann erfolgen, wenn durch Anamnese, klinisches Erscheinungsbild, Blutanalyse, Lungenfunktionsanalyse, bronchoskopischen Befund und HR-CT keine sichere Diagnose gestellt werden kann und das Biopsie-Ergebnis eine entsprechende therapeutische Konsequenz nach sich ziehen würde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass

bei Patienten mit akutem respiratorischem Versagen, schwerwiegenden Begleiterkrankungen oder Immunsuppression das Risiko des Eingriffs besonders hoch ist (Raj *et al.* 2016; Neurohr und Behr 2009; Behr *et al.* 2013; Travis *et al.* 2013). In mehr als 90 % der Fälle ermöglicht die chirurgische Lungenbiopsie eine genaue histologische Diagnosestellung (Lentz *et al.* 2017; Meyer 2017).

Die bronchoskopisch durchgeführte transbronchiale Kryobiopsie stellt in einigen Fällen eine Alternative für die risikoreichere chirurgische Lungenbiopsie dar. Nach aktueller Studienlage kann mithilfe der Kryobiopsie in 70-80 % der Fälle eine histologische Diagnose gesichert werden. Die Letalität ist bei dem Eingriff mit 0,3 % deutlich geringer als bei einer chirurgischen Lungenbiopsie (2 %). Allerdings fehlen bisher Daten, welche einen direkten Vergleich der Kryobiopsie mit der chirurgischen Lungenbiopsie ermöglichen (Lentz *et al.* 2017; Ravaglia *et al.* 2016).

Die Diagnosestellung sollte unter Berücksichtigung von Anamnese, klinischen Befunden sowie der radiologischen und interventionellen Diagnostik in einem multidisziplinären Team aus erfahrenen Spezialisten aus Klinikern, Radiologen und Pathologen erfolgen (Travis *et al.* 2013; Meyer 2017; Behr *et al.* 2013; Raj *et al.* 2016).

1.1.6. Therapie

Die empfohlenen Therapien der ILD sind abhängig von der jeweiligen Krankheitsentität. Eine möglichst genaue Diagnosestellung ist daher für die Planung der Therapie unerlässlich.

Nikotinabstinenz führt bei den raucherassoziierten IIP (RB-ILP, DIP) in vielen Fällen zu einer Spontanremission (Wells und Hirani 2008). Zudem sollte auch Patienten mit anderen Formen der ILD eine Nikotinabstinenz dringend empfohlen werden, da durch fibrotische Erkrankungen - wie beispielsweise IPF oder Kollagenosen - die Entstehung eines Lungenkarzinoms gefördert wird. Die Wahrscheinlichkeit an einem Lungenkarzinom zu erkranken wird durch Nikotinkonsum dann zusätzlich erhöht (Oldham und Collard 2017; Enomoto *et al.* 2016; Huang *et al.* 2009; Kang *et al.* 2009; Khurana *et al.* 2008; Yang *et al.* 2001).

Ist die Ursache der interstitiellen Lungenerkrankung auf Medikamente oder inhalative Noxen zurückzuführen, sollte in erster Linie die auslösende Ursache vermieden werden. Auch bei einer exogen allergischen Alveolitis ist eine Meidung des auslösenden Agens für die Therapie essentiell (Travis *et al.* 2013).

Abgesehen von der IPF gibt es zu den meisten fibrotischen Erkrankungen keine Daten aus großen randomisierten Studien. Die geringen Fallzahlen der einzelnen fibrotischen

Erkrankungen erschweren die Durchführung groß angelegter Studien. Bei vielen Erkrankungen wie Kollagenosen, pulmonaler Sarkoidose, NSIP, COP, DIP oder LIP ist nach aktueller Studienlage und Expertenmeinung eine Therapie mit Kortikosteroiden indiziert, die den Krankheitsverlauf verlangsamen oder sogar eine Remission herbeiführen kann. In schweren Fällen kann eine Therapie mit Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Azathioprin oder Cyclosporin den Krankheitsprozess aufhalten (Wells und Hirani 2008; Meyer 2013; Mathai und Danoff 2016; Bonham *et al.* 2016). Bei der systemischen Sklerodermie und anderen Kollagenosen ist neben der Therapie mit Kortikosteroiden eine immunsuppresssive Therapie mit Mycophenolat oder eine Immuntherapie mit Rituximab erfolgversprechend (Mathai und Danoff 2016; Wallace *et al.* 2016).

Patienten mit der Diagnose IPF sollen nach deutschen und internationalen Leitlinien eine medikamentöse Therapie mit der antifibrotisch wirkenden Substanz Pirfenidon oder mit dem Kinase-Inhibitor Nitendanib erhalten (Behr *et al.* 2017). Bei beiden Medikamenten konnte ein signifikanter und klinisch relevanter positiver Effekt auf den Krankheitsverlauf gezeigt werden (Richeldi *et al.* 2016; King *et al.* 2014). Bisherige Analysen zeigen unter Pirfenidon eine verringerte Mortalität der IPF (Noble *et al.* 2016). In Deutschland ist die Behandlung mit Pirfenidon bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF zugelassen. Für Nitendanib besteht eine Zulassung für alle Patienten mit IPF. Aufgrund der noch unzureichenden Studienlage dürfen derzeit Patienten außerhalb von Studien nicht mit einer Kombinationstherapie aus Pirfenidon und Nitendanib behandelt werden. In verschiedenen Studien konnte kein Nutzen einer Langzeittherapie der IPF mit Kortikosteroiden, Immunsuppressiva (Azathioprin, Imatinib), Acetylcystein, Antikoagulanzen, Phosphodiesterase-5 Inhibitoren oder Endothelinrezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) nachgewiesen werden. Nur im Falle einer akuten Exacerbation der IPF wird der Einsatz von hoch dosierten Kortikosteroiden empfohlen (Behr *et al.* 2017; Raghu *et al.* 2015).

Trotz der relativ neuen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten ist die IPF weiterhin als eine Erkrankung mit progredientem Verlauf und schlechter Prognose anzusehen. Der Krankheitsprozess kann durch die verschiedenen Therapien meist lediglich verlangsamt werden. Bei Vorliegen eines symptomatischen gastroösophagealen Refluxes sollte eine medikamentöse Reflux-Therapie erfolgen, da Mikroaspirationen im Verdacht stehen, zur Krankheitsentstehung beizutragen und den Krankheitsverlauf zu beeinflussen (Behr *et al.* 2017; Raghu *et al.* 2011).

In bisher veröffentlichten Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen von gezielten pulmonologischen Rehabilitationsmaßnahmen profitieren. Patienten konnten durch die Maßnahmen der Rehabilitation ihre Dyspnoe reduzieren und ihre körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität verbessern (Kenn und Heinzelmann 2012; Kenn *et al.* 2013; Tonelli *et al.* 2017). Eine weitere Studie konnte zudem einen Langzeiteffekt der pulmonalen Rehabilitation über mindestens 6 Monate bei Patienten mit ILD nachweisen (Ryerson *et al.* 2014).

Prognostisch von erheblicher Bedeutung - mit einem starken Empfehlungsgrad der ATS/ERS - ist lediglich die Lungentransplantation. Bei geeigneten Patienten mit IPF und auch bei anderen Formen der ILD im fortgeschrittenen Stadium kann eine erhebliche Verlängerung der Lebenserwartung erreicht werden (Raghu *et al.* 2015). Die möglichen Komplikationen einer Lungentransplantation sind unter anderem Organversagen, Abstoßungsreaktionen, Infektanfälligkeit, Pneumonien und extrapulmonale Folgeerkrankungen wie Nierenversagen oder kardiale Begleiterkrankungen (Brown *et al.* 2016). Das mittlere Überleben nach einer Lungentransplantation aufgrund einer ILD beträgt 4,7 Jahre - bei einer Letalität von 10 % innerhalb der ersten 90 Tage nach Transplantation (Hartert *et al.* 2014). Eine Lungentransplantation ist daher nur bei Patienten mit progredientem, therapierefraktärem Verlauf und einer stark eingeschränkten Lungenfunktion (FVC < 80 % / DLCO < 40 %, Dyspnoe, Langzeitsauerstofftherapie) zu erwägen. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit an Spenderlungen und dem hohen perioperativen Risiko ist die Lungentransplantation nur für wenige ILD-Patienten eine Therapieoption (Weill *et al.* 2014).

1.2. Sauerstofftherapie bei interstitiellen Lungenerkrankungen

Die begrenzten therapeutischen Möglichkeiten bei den verschiedenen interstitiellen Lungenerkrankungen können in vielen Fällen den Krankheitsprozess nicht aufhalten. Daher stellt bei Patienten mit fortgeschrittener interstitieller Lungenerkrankung und Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung die Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) eine sinnvolle Therapiemaßnahme dar. Die ATS/ERS und die deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sprechen in ihren Leitlinien eine starke Empfehlung für die Langzeitsauerstofftherapie aus, auch wenn die Evidenz der Therapie aufgrund der unzureichenden Studienlage nicht gesichert ist (Raghu *et al.* 2015; Behr *et al.* 2013; Magnussen *et al.* 2008). Die Empfehlung stützt sich auf eine indirekte Evidenz zweier groß angelegter Studien, welche bei COPD-Patienten unter Langzeitsauerstoffgabe eine verringerte Mortalität zeigten (MRC 1981; NOTT 1980). In

neueren Studien konnten zudem eine Verringerung der Dyspnoe und eine Steigerung der körperliche Leistungsfähigkeit unter Langzeitsauerstofftherapie nachgewiesen werden (Dowman et al. 2017; Schaeffer et al. 2017; Jarosch et al. 2019).

Laut Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. ist die Langzeitsauerstofftherapie indiziert bei einem Sauerstoffpartialdruck (paO_2) von weniger als 55 mmHg in Ruhe oder bei Abfall der Sauerstoffsättigung bei Belastung unter 55 mmHg und zusätzlicher Dyspnoe (siehe Tabelle 1). Dies sollte in stabiler Krankheitsphase dreimal nachgewiesen werden (Magnussen *et al.* 2008).

Tabelle 1: Indikationen und Ziele der Sauerstofftherapie Quelle: Magnussen et al. 2008

Indikationen	paO_2 in Ruhe ≤ 55 mmHg
	paO_2 in Ruhe 50–60 mmHg bei Cor pulmonale/Polyglobulie
	paO_2 unter Belastung ≤ 55 mmHg oder Hypoxämie im Schlaf
Ziele	$paO_2 \geq 60$ mmHg oder Anstieg um 10 mmHg
	$paO_2 \geq 60$ mmHg oder Belastbarkeit verbessert

Die geeignete Flussrate muss individuell mit Hilfe von Blutgasanalysen bestimmt werden, da eine dauerhaft zu hohe Sauerstoffmenge toxisch wirken kann. Ziel der Therapie ist eine Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks auf über 60 mmHg oder eine Erhöhung um 10 mmHg. Zur Anpassung sollte zunächst 2 l O₂/min gegeben werden und nach Blutgasanalysen die Flussrate so lange erhöht werden, bis der Zielwert erreicht ist. Die Langzeitsauerstoffgabe sollte über mindestens 16 Stunden / Tag erfolgen. Patienten mit alleiniger Hypoxie bei körperlicher Belastung ($paO_2 < 55$ mmHg oder Abfall um > 5 mmHg) sollten nur bei Belastung eine Sauerstofftherapie erhalten (Magnussen *et al.* 2008).

Die Applikation des Sauerstoffs im häuslichen Umfeld kann mittels mobiler Sauerstoffkonzentratoren oder als Flüssigsauerstoff erfolgen.

Konzentratoren absorbieren Sauerstoff aus der Raumluft und können eine Sauerstoffflussrate von bis zu 5 l/min gewährleisten. Bei der Konzentration des Sauerstoffs entsteht allerdings Lärm, der von den Patienten oft als störend empfunden wird. Flüssigsauerstoffsysteme bestehen aus einem Sauerstofftank in der Wohnung der Patienten, der nach Bedarf von Lieferanten befüllt wird. Patienten können entweder direkt an dem Tank ihren Sauerstoffschlauch anschließen oder ein mobiles Flüssigsauerstoffgerät daran auffüllen. Bei einer Flussrate von 2 l/min reicht eine Füllung des mobilen Geräts für 3-4 Stunden, wenn die Sauerstoffgabe über eine konventionelle

Nasenbrille erfolgt (Magnussen *et al.* 2008). Patienten mit Langzeitsauerstofftherapie müssen demnach alle 2,5 Stunden die Sauerstoffdruckflasche bzw. alle 3-4 Stunden das mobile Flüssigsauerstoffsystem an dem häuslichen Sauerstoffsystem auffüllen. Bei einer Flussrate von mehr als 2 l/min entsprechend häufiger.

Um Sauerstoff zu sparen und dabei die Mobilität der Patienten zu erhöhen, wurden zusätzlich verschiedene Sparsysteme etabliert, die im Folgenden vorgestellt werden (Doherty *et al.* 2006; Magnussen *et al.* 2008).

1.2.1. Transtracheale Sauerstoffgabe

Die Sauerstoffgabe durch einen Trachealkatheter erfolgt - nach Anlage eines kleinen Tracheotomie-Kanals - direkt in die Trachea. Bei einer transtrachealen Sauerstoffgabe kann im Vergleich zu einer konventionellen Sauerstoffgabe mittels Nasensonde bis zu 50 % Sauerstoff eingespart werden (Hoffman *et al.* 1992; Christopher *et al.* 1987). Zudem ist es auf diese Weise auch möglich, eine refraktäre Hypoxie erfolgreich zu behandeln (Christopher *et al.* 1986). Andere Studien zeigten bei Patienten mit Trachealkatheter eine höhere körperliche Ausdauer, eine bessere Mobilität, eine geringere Atemarbeit und niedrigere $paCO_2$ -Werte (Bergofsky und Hurewitz 1989; Hoffman *et al.* 1992; O'Donohue 1991). Die Sauerstoffgabe kann mithilfe des Trachealkatheters relativ unauffällig erfolgen und führt deshalb zu einer größeren Patientencompliance (Christopher *et al.* 1987). Besonders bei Patienten mit fortgeschrittenen restriktiven Lungenerkrankungen wie IPF wurde früher die transtracheale Sauerstoffgabe eingesetzt. Allerdings birgt diese Methode auch Risiken. So kann es durch die Irritation der Kanüle zu trachealen Ulzerationen mit Hämoptysen, Stenosen sowie zu Granulationstumoren kommen. Vor allem bei ILD-Patienten, bei denen eine hohe Sauerstoffflussrate nötig ist, wurden vermehrt Infektionen der oberen Atemwege beobachtet (Couser und Make 1992; Siddiqui *et al.* 2017). Selten kommt es bei der Anlage des Transtrachealkatheters zu Komplikationen wie tracheale Perforation mit Pneumothorax oder Pneumomediastinum (Menon *et al.* 1993; Siddiqui *et al.* 2017). Aufgrund dessen ist diese Methode weitergehend verlassen worden.

1.2.2. Demand Systeme

Demandsysteme sind mobile Sauerstoffgeräte, bei welchen der Sauerstoff atemzuggetriggert abgegeben wird. Zu jeder Inspiration wird dabei eine bestimmte Menge Sauerstoff dem Patienten als Bolus zugeführt. Da während der

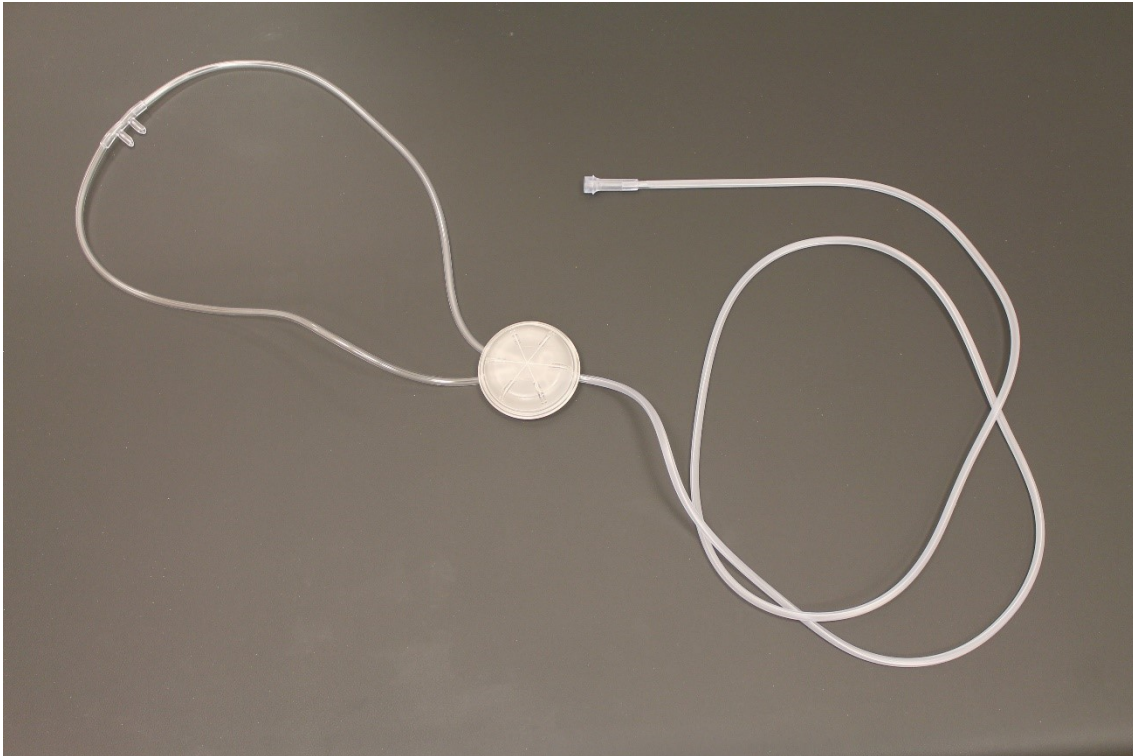
Expirationsphase kein Sauerstoff fließt und dieser somit bis zu einem Verhältnis von 1:7 eingespart werden kann, reicht ein Sauerstoffbehälter für einen längeren Zeitraum (Tiep *et al.* 1985). Damit wird den Patienten eine größere Mobilität ermöglicht. Für Patienten mit geringem Atemzugvolumen und flacher Atmung ist dieses Gerät nicht geeignet, da möglicherweise der Atemzug für die Triggerschwelle nicht ausreicht. Dies würde dazu führen, dass das Ventil nicht geöffnet wird und es somit zu keiner Sauerstoffabgabe kommt (Koehler *et al.* 2014; Gloeckl *et al.* 2019). Insbesondere bei Anstrengung neigen Fibrosepatienten zur Atmung durch den Mund. Auch hierbei wird die Triggerschwelle des Demand Systems nicht überwunden und es kommt zu keiner Sauerstoffgabe. So wurde in einer Studie gezeigt, dass bei Patienten mit ILD eine adäquate Sauerstoffgabe mit einem Demand System wesentlich seltener gelingt als mit einer konventionellen Sauerstoffgabe (Martí *et al.* 2013).

1.2.3. Oxymizer

Der Oxymizer ist eine spezielle Sauerstoffbrille, die in den 80er Jahren von Brian Tiep in den USA entwickelt wurde. Im Vergleich zu einer konventionellen Sauerstoffbrille hat dabei das Schlauchsystem des Oxymizers ein größeres Lumen. Das System enthält eine 20ml großes eingearbeitetes Reservoir, das während der Expiration Sauerstoff speichert, welcher in der frühen Inspiration als Bolus zur Verfügung steht. Damit entsteht eine höhere inspiratorische Sauerstoffkonzentration.

Durch diesen Mechanismus soll der Patient Sauerstoff hauptsächlich während der Inspiration erhalten. Während der Expirationsphase kann zugeführter Sauerstoff kaum aufgenommen werden. Bei der konventionellen Nasenbrille geht dieser Anteil des zugeführten Sauerstoffs verloren, während mithilfe des Oxymizers ein Anteil davon im Reservoir gespeichert werden kann. Dadurch wird die Sauerstoffgabe effizienter gestaltet und bei geringerer Flussrate eine gleichwertige Sauerstoffversorgung ermöglicht (Tiep und Lewis 1987).

Abbildung 2: Oxymizer Pendant; © Rainer Glöckl



Auf diese Weise soll der Oxymizer dazu beitragen Sauerstoff einzusparen. Die dadurch erzielte größere Reichweite der mobilen Sauerstoffgeräte könnte den Patienten eine verbesserte Mobilität ermöglichen und gleichzeitig die Kosten für eine Langzeitsauerstofftherapie durch einen geringeren Sauerstoffverbrauch senken.

Vor allem soll der Oxymizer bei Patienten mit nicht beeinflussbarer Hypoxie eine bessere Sauerstoffversorgung ermöglichen (Tiep *et al.* 1984; Tiep *et al.* 1985; Tiep und Lewis 1987).

Erstmals verglich der Erfinder Brian Tiep 1984 den Oxymizer mit einer konventionellen Nasenbrille bei 20 COPD-Patienten (Tiep *et al.* 1984). Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung lag mit Oxymizer, Mustache Style um 2,6 - 2,9 % höher als mit der konventionellen Sauerstoffbrille. Tiep konnte ein Jahr später bei einer Studie mit 7 COPD-Patienten mit der Variante Oxymizer, Pendant Style ähnliche Ergebnisse erzielen (Tiep *et al.* 1985).

Weitere Studien aus den 1980er und frühen 1990er Jahren zeigten, dass bei COPD Patienten mittels Oxymizer im Vergleich zur konventionellen Nasensonde Sauerstoff im Verhältnis 1:2 bis 1:4 eingespart werden kann (Arlati *et al.* 1988; Cater *et al.* 1986; Domingo *et al.*, 1996). Sczepanski *et al.* untersuchten 2012 den Oxymizer erstmals bei

Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankungen. Dabei zeigte sich eine „signifikante Steigerung der Sauerstoffpartialdrucke bei Verwendung eines Oxymizers in Ruhe bei den COPD-Patienten im Mittel um 4,5 mmHg und bei den Fibrose-Patienten im Mittel um 10,7 mmHg bei gleichbleibenden Kohlendioxidwerten“ (Sczepanski *et al.*, 2012). Die Autorengruppe Martí *et al.* fand in einer neueren Studie heraus, dass bei Patienten mit COPD und Lungenfibrose-Patienten eine Entsättigung während des 6-Minuten-Gehtests in 86 % der Fälle durch den Oxymizer verhindert werden konnte. Im Vergleich dazu schaffte das herkömmliche Sauerstoffgerät mit konstantem Sauerstofffluss und normaler Nasenbrille eine Korrektur in 79 % der Fälle, ebenso das Demand-System (Martí *et al.* 2013). In einer weiteren Studie bei Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankungen konnte eine Verbesserung der Endurance-Zeit (Belastungszeit, in welcher ein Patient bei vorgegebener Intensität trainieren kann) um bis zu 30 % festgestellt werden (Wiegand 2017). Ob eine Sauerstoffgabe mit Oxymizer auch unter Alltagsbedingungen im Vergleich zur konventionellen Sauerstoffbrille Vorteile bringt, wurde bisher nicht untersucht.

2. Fragestellung

Patienten mit fortgeschrittenen chronischen Lungenerkrankungen profitieren von einer Langzeitsauerstoffgabe. Dies konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (Dowman et al. 2017; Schaeffer et al. 2017). Der Sauerstoff wird bisher bei diesen Patienten überwiegend mittels einer konventionellen Nasensonde verabreicht.

Der in dieser Arbeit vorgestellte Oxymizer ist eine spezielle Nasensonde, welche ein Reservoir mit Ventil enthält. Während der Expiration des Patienten wird Sauerstoff in dem Reservoir gespeichert, um dann während der Inspiration als Bolus freigegeben zu werden.

Einige bisher durchgeführten Studien konnten zeigen, dass bei COPD-Patienten mittels Oxymizer im Vergleich zur konventionellen Nasensonde die Oxygenierung verbessert und Sauerstoff eingespart werden kann (Tiep *et al.* 1984; Tiep *et al.* 1985; Tiep und Lewis 1987; Arlati *et al.* 1988; Cater *et al.* 1986; Domingo *et al.*, 1996). Allerdings sind die Fallzahlen in den genannten Studien zu gering, um heutigen wissenschaftlichen Ansprüchen zu genügen.

Weitere Studien ergaben, dass auch bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen mithilfe des Oxymizers die Versorgung mit Sauerstoff verbessert werden konnte (Martí *et al.* 2013; Sczepanski *et al.*, 2012). Patienten mit therapieresistenten Hypoxien konnte zu einer besseren Sauerstoffaufnahme verholfen werden. Zudem benötigten die Patienten insgesamt geringere Sauerstoffflussraten. Die mobilen Sauerstoffgeräte müssen folglich nicht mehr so häufig aufgetankt werden, was für die Patienten eine Verbesserung ihrer Mobilität bedeuten würde.

Zur Testung der Alltagsrelevanz des Oxymizers bei Lungenfibrosepatienten soll in der vorliegenden Studie untersucht werden, ob der Oxymizer im Vergleich zur konventionellen Nasensonde im Alltag einen Vorteil in Bezug auf die Sauerstoffversorgung bringt. Zudem soll getestet werden, ob eine gleich gute Oxygenierung wie unter Verwendung der konventionellen Nasensonde erreicht werden kann, wenn bei Verwendung des Oxymizers die Sauerstoffflussrate um einen Liter pro Minute reduziert wird.

Hypothesen:

1. Hauptzielparameter: Die Sauerstoffversorgung im Tagesverlauf ist unter Verwendung des Oxymizers besser als mit konventioneller Nasensonde.
2. Nebenzielparameter: Unter Oxymizer-Anwendung kann im Vergleich zur herkömmlichen Nasensonde die Sauerstoffflussrate um einen Liter pro Minute reduziert werden, ohne dass es dabei zu einer schlechteren Versorgung mit Sauerstoff kommt.

3. Patienten und Methoden

3.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive und randomisierte Pilot-Studie.

3.2. Ethikvotum

Der Ethikantrag wurde von der Bayerischen Landesärztekammer bewilligt (Ethik-Kommission Nr. 14069). Die Studie wurde bei Clinical Trials angemeldet (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02268981).

3.3. Patientenkollektiv

Die Rekrutierung erfolgte bei Patienten in stationärer pneumologischer Rehabilitationsbehandlung in der Schön Klinik Berchtesgadener Land im Zeitraum von September 2014 bis Juli 2015. In der Pilotstudie wurden 18 Patienten mit einer fibrosierenden Lungenerkrankung und Langzeitsauerstofftherapie untersucht. Die Patientenanzahl wurde im Sinne einer Pilot-Studie festgelegt, um eine realistische Fallzahlabstschätzung für eine nachfolgende Studie berechnen zu können. Neben dem Alter und dem Geschlecht der Patienten wurde der Charlson Komorbiditäts-Index erhoben. Darin werden relevante Grunderkrankungen der Patienten erfasst, welche jeweils mit 1-6 Punkten bewertet werden. Je höher die Gesamtpunktzahl, umso schwerwiegender sind die Grunderkrankungen des jeweiligen Patienten.

3.4. Einschluss- und Abbruchkriterien

Für die Rekrutierung der Patienten wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt:

Einschlusskriterien:

- Stationärer Patient der Schön Klinik Berchtesgadener Land

- Patient mit fibrosierender Lungenerkrankung, die entsprechend den internationalen Empfehlungen mittels HRCT und/oder mittels Histologie gesichert wurde, mit Indikation für eine LTOT und Flussraten ≥ 2 l/min in Ruhe und/oder bei Belastung

Ausschluss-/Abbruchkriterien:

- Akute Infekte oder andere akute Erkrankungen (anhaltende, gravierende Symptome länger als drei Tage; Notwendigkeit einer wesentlichen Veränderung der medikamentösen Therapie)
- Bisherige Sauerstofftherapie mittels anderer sauerstoffeinsparender Geräte (z.B. Demand System)
- Verstöße gegen den Studienablauf, z.B. mangelnde Compliance

Falls ein Patient aus der Studie ausgeschieden wäre, hätte dies nach Dokumentation keine weiteren Folgen für den Patienten gehabt.

3.5. Einverständniserklärung

Alle Studienpatienten unterschrieben nach ausführlicher Aufklärung über den Studienablauf und alle zusätzlichen Untersuchungen eine Einverständniserklärung.

3.6. Studienablauf

Nach der schriftlichen Einwilligung der Patienten in die Studienteilnahme wurden zur Charakterisierung des Kollektivs eine Lungenfunktionsprüfung mittels Bodyplethysmographie sowie eine kapilläre Blutgasanalyse durchgeführt. Eine Bioimpedanzanalyse gab Aufschluss über Muskelmasse, Fettanteil und Körperwasser der Studienpatienten. Die Patienten beantworteten standardisierte Fragebögen zu ihrer krankheitsspezifischen Lebensqualität (CRQ) sowie über ihre psychische Verfassung (HADS).

Um das Risiko eines Reihenfolgeeffekts, welcher durch Verbesserung der Sauerstoffsättigung durch Rehabilitationsmaßnahmen wie körperliches Training, den supervidierten Spaziergang oder Physiotherapie entstehen könnte, weitestgehend auszuschließen, erfolgten die Versuchstage in zufälliger Reihenfolge. Die Randomisierung wurde mithilfe einer Microsoft Excel-Tabelle durchgeführt (siehe 3.14). Dadurch konnte sichergestellt werden, dass die 18 Patienten gleichmäßig auf die 6 möglichen Versuchsreihenfolgen verteilt wurden.

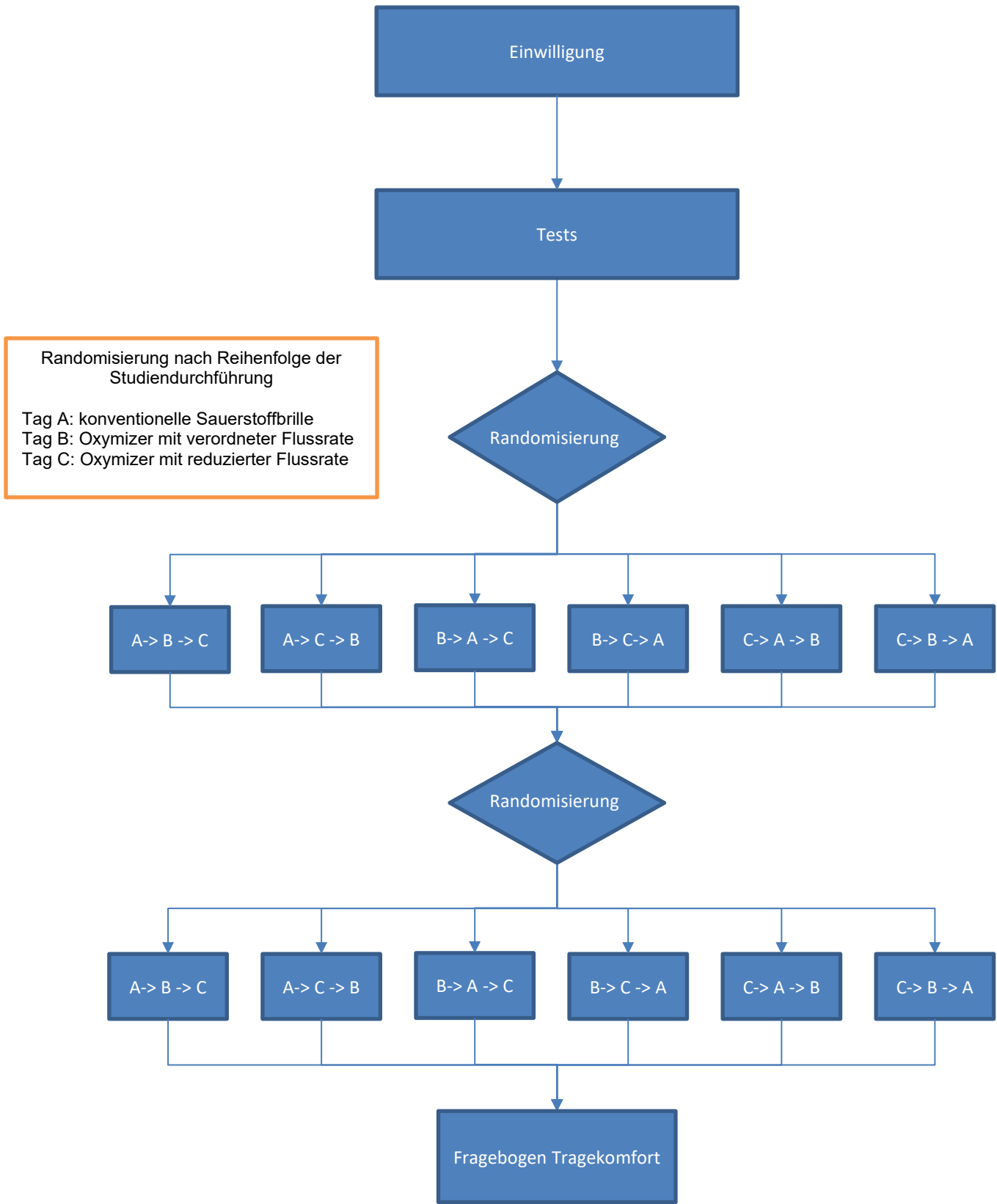


Abbildung 3: Versuchsablauf. A: Sauerstoffgabe mit konventioneller Sauerstoffbrille, B: Sauerstoffgabe mit Oxymizer bei verordneter Flussrate C: Sauerstoffgabe mit Oxymizer und reduzierter Flussrate

In der ersten Versuchswoche wurde an drei konsekutiven Wochentagen über jeweils 12 Stunden (7:00 - 19:00 Uhr) die Sauerstoffsättigung mit Pulsoxymeter und die körperliche Aktivität mittels SenseWear Armband gemessen.

- **Tag A:** An einem dieser drei Versuchstage trug der Patient eine konventionelle Sauerstoffsonde mit einer individuell verordneten Flussrate.
- **Tag B:** An einem anderen Tag trugen die Patienten den Oxymizer® mit der verordneten Sauerstoffflussrate.
- **Tag C:** An einem weiteren Versuchstag trugen die Patienten den Oxymizer® mit einer um einen Liter pro Minute reduzierten Sauerstoffflussrate.

Diese drei Messungen (Tag A, B und C) wurden in der darauffolgenden Woche an drei aufeinanderfolgenden Werktagen in anderer, ebenfalls durch Microsoft Excel-Tabelle randomisierter Reihenfolge wiederholt.

Vor der Versuchsdurchführung wurde darauf geachtet, dass die Dauer und die Art der Rehabilitationsmaßnahmen und Anwendungen an den aufeinanderfolgenden Versuchstagen vergleichbar waren.

An jedem Versuchstag wurden folgende Messungen durchgeführt: Um 7:00 wurde den Patienten ein Pulsoxymeter (Konika-Minolta Pulsox 300i) an einem Finger angelegt. Zur Messung der körperlichen Aktivität wurde ein SenseWear Armband am linken Oberarm der Patienten befestigt. Die Patienten wurden genau instruiert, welche Nasensonde (konventionelle Nasensonde oder Oxymizer) sie am jeweiligen Tag tragen und welche Flussraten sie einstellen sollten. Zur Kontrolle, ob und in welchem Ausmaß die Patienten am Tag C ihre Flussrate reduzieren konnten, schrieben die Patienten an jedem Studientag in einem Tagesprotokoll ihre Aktivitäten sowie die Sauerstoffflussrate zu jeder Aktivität auf. Lungenfibrosepatienten benötigen meist unterschiedliche Sauerstoffflussraten in Ruhe und bei Belastung. Daher stellten die Patienten die jeweilige Sauerstoffflussrate im Tagesverlauf selbst ein und notierten jede Änderung mit genauer Zeitangabe in ihrem Tagesprotokoll.

Zum direkten Vergleich der Sauerstoffwerte bei alltagsnaher Belastung wurde an jedem Untersuchungstag ein 10-minütiger supervidierter Spaziergang bei moderater Belastung in ebenem Gelände absolviert. Die Gehgeschwindigkeit wurde nach Trainingszustand und Belastbarkeit des jeweiligen Patienten individuell gewählt. Der Spaziergang wurde von einem Therapeuten begleitet. Der Therapeut achtete darauf, dass die

Gehgeschwindigkeit und somit auch die Gehstrecke an allen Untersuchungstagen vergleichbar blieb (+/- 20 Meter). Vor und nach dem Spaziergang wurden am Pulsoxymeter Marker gesetzt, um den Spaziergang getrennt auswerten zu können.

Um 19 Uhr legten die Patienten das Pulsoxymeter und das SenseWear Armband ab. Nach den Messungen trugen die Patienten die konventionelle Sauerstoffbrille bei gewohnter Flussrate.

Aus dem Tagesprotokoll wurden die durchschnittlichen Tagesflussraten errechnet.

Nach Beendigung der beiden Versuchsdurchläufe füllten die Patienten einen eigens entworfenen Fragebogen zum Tragekomfort des Oxymizers aus.

Tabelle 2: Darstellung des Tagesablaufs der einzelnen Versuchstage

Zeit	
07:00	<ul style="list-style-type: none"> -Anlage der Nasenbrille: Tag A: konventionelle Brille Tag B: Oxymizer Tag C: Oxymizer -Instruktion des Patienten zur Flussrateneinstellung: Tag A: verordnete Flussrate Tag B: verordnete Flussrate Tag C: Flussrate um 1 l/min reduziert -Start der Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung mit Pulsoxymeter -Start der Aufzeichnung der körperlichen Aktivität mit SenseWear Armband
7:00-19:00	Tagesablauf mit üblichen Anwendungen der Rehamassnahme, zusätzlich supervidierter 10-minütiger Spaziergang
19:00	Ende der Aufzeichnungen: -Abnahme von Pulsoxymeter und SenseWear Armband -an Tagen B und C: Abnahme des Oxymizers und Wechsel auf konventionelle Sauerstoffbrille bei üblicher Flussrate

3.7. Sauerstoffsonden

3.7.1. Oxymizer

Der Oxymizer® Disposable Oxygen Conserver der Firma Chad Therapeutics, Inc., Chatsworth, USA – in der vorliegenden Arbeit mit Oxymizer abgekürzt - ist eine spezielle Nasensonde, mit welcher die Ausnutzung der applizierten Sauerstoffmenge erhöht und somit letztlich Sauerstoff eingespart werden soll. Der Oxymizer besteht aus einem Sauerstoffschlauch mit vergleichsweise größerem Innenlumen, wobei zwischen Sauerstoffquelle und Nasensonde noch ein Reservoir geschaltet ist. Mithilfe einer Membran wird in dem Reservoir während der Expiration der sonst nicht nutzbare Sauerstoff gespeichert und während der frühen Inspiration als Bolus freigegeben. Der Oxymizer ist in zwei Varianten verfügbar, *Mustache Style* und *Pendant Style*: Bei der Variante *Mustache Style* befindet sich das Sauerstoffreservoir unterhalb der Nase, bei der Variante *Pendant Style* ist das Reservoir auf Höhe der Brust des Patienten und kann unterhalb der Kleidung getragen werden. In der Studie wurde ausschließlich die *Pendant Style* Variante verwendet. Der Sauerstoffschlauch des Oxymizers ist im Vergleich zu einer herkömmlichen Nasenbrille etwas starrer und dicker. Der Oxymizer kann nur in Verbindung mit einer kontinuierlichen Sauerstoffgabe verwendet werden.

Für die Durchführung der Studie wurde den Patienten der Oxymizer von der Schön Klinik Berchtesgadener Land zur Verfügung gestellt.



Abbildung 4: Oxymizer®, Pendant Style, P 224, CHAD therapeutics, Inc.

3.7.2. Konventionelle Sauerstoffbrille

An den mit A bezeichneten Tagen verwendeten die Patienten als konventionelle Sauerstoffbrille die Sauerstoffsonde *SOFTECH Nasenkanüle (2.1 m)* der Firma Teleflex Medical, USA.

3.8. Pulsoxymetrie

Die Pulsoxymetrie ist ein erstmals 1935 von Karl Matthes beschriebenes Verfahren zur Messung der Sauerstoffsättigung (Matthes 1935) und wurde zum Standardverfahren zur kontinuierlichen Messung der Sauerstoffversorgung. Dabei wird die unterschiedliche Absorption von Licht durch oxygeniertes Hämoglobin (HbO₂) und deoxygeniertes Hämoglobin (Hb) genutzt (siehe Abbildung 5). Durch eine Lichtquelle wird monochromatischer Lichtstrahl der Wellenlängen 665 nm (rot) und 880 nm (infrarot) durch Finger, Zehe oder Ohr läppchen gesandt. Ein Empfänger registriert die Absorption der verschiedenen Lichtquellen. Durch eine lichtundurchlässige Kappe werden Sender und Empfänger vom Umgebungslicht abgeschirmt.

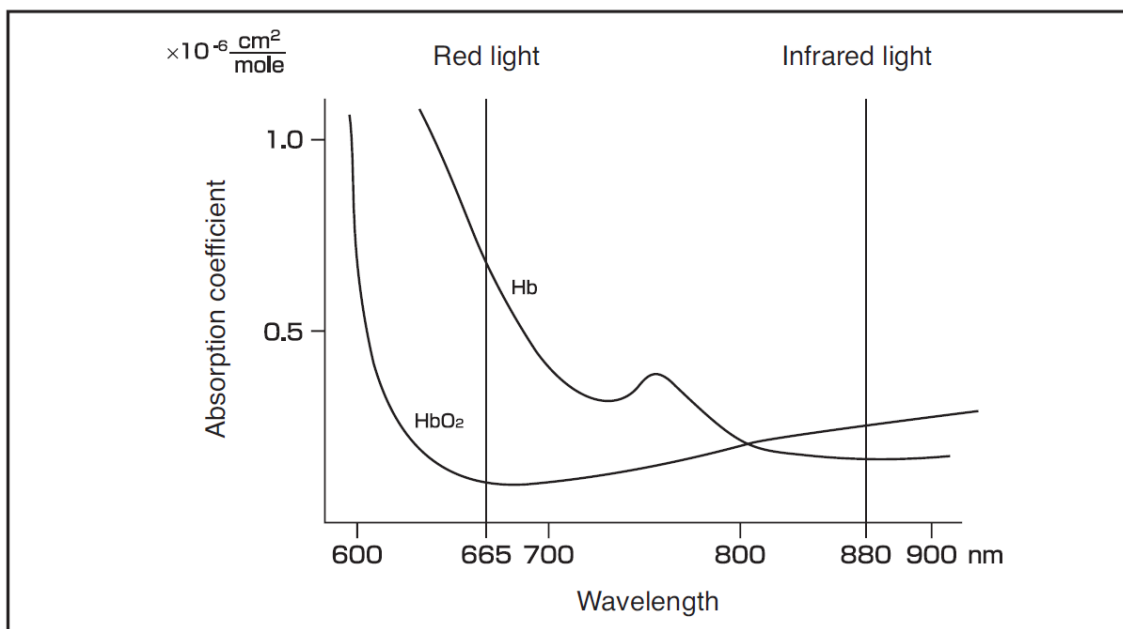


Abbildung 5: Spektralabsorption von HbO₂ und Hb Quelle: Konica-Minolta Oxygen Saturation Monitor PULSOX -300i® Instruction Manual; HbO₂: oxygenierter Hämoglobin, Hb: desoxygeniertes Hämoglobin

Die Sauerstoffsättigung wird aus der Konzentration der registrierten Wellenlängen mithilfe folgender Formel berechnet:

$$SpO_2 = \frac{C(HbO_2)}{C(HbO_2) + C(Hb)} \times 100 (\% SpO_2)$$

*Formel 1: Formel zur Berechnung der Sauerstoffsättigung aus den registrierten Wellenlängen; C (HbO₂): Konzentration des oxygenierten Hämoglobins, C (Hb): Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins
Quelle: Konica-Minolta Oxygen Saturation Monitor PULSOX-300i® Instruction Manual*

Zur Messung und Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung wurde der *Pulsoxymeter Konica-Minolta PULSOX-300i* kombiniert mit dem Fingersensor *SR-5C* verwendet. Das Pulsoxymeter wird am Handgelenk getragen. Der Fingersensor misst an einem Finger die Sauerstoffsättigung. Auf dem Display können die aktuelle Sauerstoffsättigung sowie der aktuelle Puls abgelesen werden. Über die Speicherfunktion kann das Gerät die Messwerte eines Zeitraumes von bis zu 300 Stunden aufzeichnen (Konica-Minolta Oxygen Saturation Monitor PULSOX-300i® Instruction Manual).

Die Analyse der Pulsoxymetrie-Aufzeichnungen erfolgte über die *Konica-Minolta DS-5* Software. Von jedem Versuchstag (7 Uhr bis 19 Uhr) wurden die Daten getrennt ausgewertet, ebenso wurden die Daten des supervidierten 10-minütigen Spaziergangs zusätzlich einzeln betrachtet. Ausgewertet wurden jeweils die durchschnittliche Sauerstoffsättigung, die mediane Sauerstoffsättigung, die minimale Sauerstoffsättigung und der Anteil des gemessenen Zeitraumes mit zu wenig Sauerstoffsättigung ($SpO_2 < 88\%$).

3.9. Aktivitätsmonitoring

Das *SenseWear® Professional Armband* (Firma BodyMedia, USA) verfügt über vier physiologische Sensoren, die auf der Rückseite des Armbands integriert sind. Die Sensoren zeichnen die Oberflächentemperatur des Körpers, die Hautimpedanz, den Wärmefluss sowie Bewegungen in drei Achsen auf. Aus diesen Werten werden mittels Algorithmen der gesamte Energieumsatz, der aktive Energieumsatz, der Ruheumsatz, die metabolischen Einheiten, die Anzahl der Schritte, die Dauer der körperlichen Aktivität, die Schlafdauer und die Liegedauer ermittelt (Produktblatt „Tragbares Aktivitäts- und Lebensstil-Monitoring. Das neue Armband Modell MF“ BodyMedia Inc., USA). Bereits in mehreren Studien wurde die Präzision des SenseWear Armbands an

gesunden Probanden (St-Onge *et al.* 2007; Santos-Lozano *et al.* 2017; King *et al.* 2004) sowie an Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen (Hill *et al.* 2010; Andersson *et al.* 2014) evaluiert.



Abbildung 6: SenseWear Armband

Für die Studie trugen die Patienten an allen Versuchstagen gleichzeitig mit dem Pulsoxymeter ein SenseWear Armband am linken Oberarm. Zur Kontrolle der körperlichen Aktivität wurde an allen Versuchstagen die mit dem SenseWear Armband gemessene Anzahl der Schritte sowie die Dauer der körperlichen Aktivität ausgewertet und mit den anderen Studientagen verglichen.

Zusätzlich erfolgte für jeden Patienten eine SenseWear-Messung eines kompletten Tages (24 h) zur genaueren Charakterisierung des Kollektivs. Die Auswertung der Daten wurde mit der Software *SenseWear™ Professional 8.0* durchgeführt.

Ausgewertet wurden in der 24-Stunden-Messung die Schlaf- und Liegezeiten, der Gesamtenergieumsatz, der Energieumsatz bei körperlicher Aktivität, die Dauer an körperlicher Aktivität und das Metabolische Äquivalent (MET). Das MET ist ein vom Körpergewicht unabhängiges Maß zur Bestimmung der körperlichen Aktivität. Ein MET ist definiert als der Energieverbrauch von 1 kcal pro kg Körpergewicht pro Stunde, was in etwa dem Grundumsatz entspricht (Jetté *et al.* 1990). Die Zeiten körperlicher Aktivität wurden definiert als Zeitperiode, in welcher die Patienten einen Energieumsatz von mehr als 3 MET hatten. Zum Vergleich der körperlichen Aktivität an den jeweiligen Versuchstagen wurden die Anzahl an Schritten und die Dauer der körperlichen Aktivität ausgewertet.

3.10. Bioimpedanzanalyse

Die Bioimpedanzanalyse (BIA) ist eine etablierte Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung (Kyle *et al.* 2004). Mittels Wechselstroms in Höhe von 0,8 mA bei einer Frequenz von 50 kHz werden dabei Widerstände des elektrolythaltigen Körperwassers (Resistenz) und der Körperzellen (Reaktanz) gemessen. Aufgrund der verschiedenen Leitfähigkeiten der unterschiedlichen Gewebetypen erlaubt die BIA die Bestimmung der Fettmasse (FM), der fettfreien Masse (FFM) und des Körperwassers (Tomczak 2003). Aus den erhobenen Daten zu Impedanz und Reaktanz wird der Phasenwinkel α berechnet. Bei gesunden und sportlich aktiven Patienten besteht ein hoher Anteil des Widerstands der Körperzellen (Reaktanz) am Gesamtwiderstand (Resistenz) und somit ein großer α -Winkel. Im Falle von Fehlernährung und bei körperlich inaktiven Patienten ist der Phasenwinkel verkleinert (Kyle *et al.* 2004).

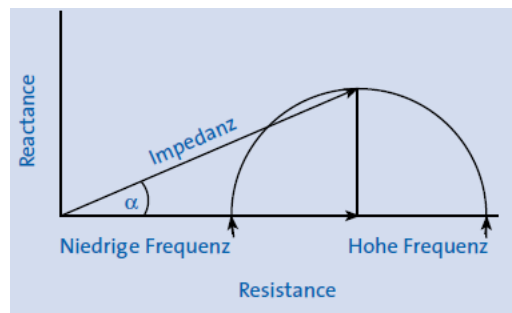


Abbildung 7: Bestimmung des Phasenwinkels durch Reaktanz und Resistenz (Kyle *et al.* 2004)

Die Bioimpedanzanalyse wurde mit dem Gerät *Nutriguard MS* des Herstellers *Data Input* morgens zwischen 7 Uhr und 7:30 Uhr am nüchternen Patienten durchgeführt. Der Patient lag vor der Messung 15 Minuten in Ruhe auf dem Rücken. Die Elektroden wurden am linken Handgelenk und am linken Fußgelenk angebracht. Ausgewertet wurde die Messung mit der Software des Geräteherstellers *Nutriplus*.

3.11. Blutgasanalyse

Vor dem ersten Versuchstag wurde bei jedem Patienten eine Blutgasanalyse durchgeführt. Die Blutgasanalyse erlaubt eine genaue Beurteilung der Oxygenierung des Blutes durch die Lunge mittels Messung des Sauerstoffpartialdrucks (paO_2), des Kohlendioxidpartialdrucks ($paCO_2$) und des Säure-Basen-Haushalts (Toffaletti und Rackley 2016).

Die Blutgasanalyse wurde unter Ruhebedingungen nach einer 15-minütigen Ruhephase ohne körperlicher Anstrengung durchgeführt. Die Abnahme erfolgte ohne Gabe von Sauerstoff nach Hyperämisierung mit Finalgon®-Creme und Desinfektion aus einem Ohrläppchen des Patienten. Die Analyse erfolgte mit dem Gerät „BGA – ABL 800 Flex“ der Firma Radiometer GmbH. In die Auswertung wurden der jeweilige Sauerstoffpartialdruck, der Kohlendioxidpartialdruck und der pH-Wert mit aufgenommen.

3.12. Lungenfunktionsanalyse

Die Lungenfunktionsdiagnostik erfolgte mittels Spirometrie/Ganzkörperplethysmographie sowie mittels Lungendiffusionstest.

Bei der Spirometrie/Ganzkörperplethysmographie werden die verschiedenen Lungenvolumina auf pathologische Veränderungen untersucht. Damit konnte bei den Studienpatienten das Ausmaß der restriktiven Veränderungen festgestellt werden. Die Analyse wurde mit dem Bodyplethysmographen *Master Screen Body 5.2* der Firma *Jäger* nach standardisierten Bedingungen durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine Bestimmung der Diffusionskapazität mit dem Gerät *Master Screen Diffusion* des Herstellers *Jäger*. Die Lungendiffusionskapazität lässt Aussagen über das Maß der Gasaustauschfähigkeit der Lunge zwischen Alveolarraum und Hämoglobin zu. Bei der Messung atmet der Patient Luft mit einer definierten Menge Kohlenstoffmonoxid (CO) ein. Das CO weist eine 23-fach höhere Diffusionskapazität auf als Sauerstoff. Anhand des Kohlenstoffmonoxids in der Ausatemluft der Patienten ist eine Bestimmung der Diffusionskapazität möglich.

3.13. Ermittlung der subjektiven Lebensqualität

Zur weiteren Charakterisierung des Kollektivs beantworteten die Patienten vor Beginn der Messungen zwei Fragebögen (CRQ und HADS) über ihre aktuelle Lebensqualität.

3.13.1. Chronic respiratory questionnaire (CRQ)

Das CRQ (Chronic Respiratory Questionnaire) ist ein Fragebogen, welcher zur Evaluation der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen entwickelt wurde. Der Test besteht aus insgesamt 20 Fragen aus den Bereichen Atemnot, Erschöpfung, Stimmungslage und Krankheitsbewältigung. Aus den Antworten lässt sich ein Punktescore zwischen 4 und 28 errechnen. Je höher der

Score, umso besser ist die Lebensqualität des Patienten einzuschätzen (Schünemann *et al.* 2005).

3.13.2. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Bei dem HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) handelt es sich um einen Fragebogen zur Erfassung von depressiven Symptomen und Angststörungen. Der Fragebogen besteht aus 7 Fragen zu depressiven Symptomen (HADS-D) und 7 Fragen zu Ängsten des Patienten (HADS-A). Auf jede Antwort werden 0-3 Punkte gegeben. Für beide Teile des Tests (HADS-A und HADS-D) ist ein Punktescore bis 7 unauffällig. Ab einem Score über 10 gilt der Test jeweils als auffällig (Zigmond und Snaith, 1983).

3.14. Randomisierungsliste

Zur Randomisierung der Abfolge der Versuchstage wurde eine Excel Tabelle mit zwei Spalten computergenerierter, permutierter Zahlenblöcke gleicher Länge erstellt. Die erste Spalte stand dabei für die Reihenfolge der Versuchstage A, B und C in der ersten Woche, die zweite Spalte für den Ablauf der zweiten Woche. Die Patienten wurden nach der Reihenfolge der Aufnahme in die Studie in die Spalte neben der Zufallsliste eingetragen. Jedem Patienten konnten so zwei Zufallszahlen zugeordnet werden. Die Zahlen in den jeweiligen Spalten entschieden darüber, in welcher Reihenfolge der Patient in dieser Woche den Oxymizer bzw. die konventionelle Sauerstoffbrille tragen sollte. Jeweils drei Zahlen standen für einen Versuchsablauf. Tabelle 3 zeigt wie die Zufallszahlen den Versuchsabläufen zugeordnet wurden.

Tabelle 3: Versuchsreihenfolge nach Zufallszahlen (A: Tag A, konventionelle Sauerstoffbrille; B: Tag B, Oxymizer mit normaler Flussrate; C: Tag C, Oxymizer mit reduzierter Flussrate)

Zufällig generierte Zahlen	Reihenfolge der Versuchstage
kleinste 3 Zahlen	A-B-C
3 nächst-größere Zahlen	A-C-B
3 nächst-größere Zahlen	B-A-C
3 nächst-größere Zahlen	B-C-A
3 nächst-größere Zahlen	C-A-B
größte 3 Zahlen	C-B-A

3.15. Bewertung des Tragekomforts

Zur Evaluierung des subjektiven Tragekomforts des Oxymizers wurde den Patienten nach den Messungen ein eigens entwickelter Fragebogen zum Tragekomfort (siehe Anhang) ausgehändigt. Darin konnten die Patienten angeben, ob sie den Tragekomfort im Vergleich zur konventionellen Nasenbrille schlechter oder besser beurteilen. In einem Freitext konnten die Patienten Gründe für einen besseren oder schlechteren Tragekomfort nennen. Des Weiteren sollten sie angeben, ob die Verwendung des Oxymizers für sie dauerhaft in Frage käme.

3.16. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistik Version 23. Die Tabellen und Grafiken wurden mit Hilfe von Microsoft Excel 2016 erstellt.

Die Fallzahl ($n=18$) der vorliegenden Pilotstudie wurde gewählt, um eine realistische Fallzahleinschätzung für eine folgende Studie mit größerer Patientenzahl zu ermöglichen und 6 gleich große Gruppen für die Randomisierung der Versuchsabläufe zu erhalten.

Zur besseren Validität wurden zwei Versuchsdurchläufe in aufeinanderfolgenden Wochen durchgeführt. Die gemittelten Werte aus den beiden Testdurchläufen wurden miteinander verglichen.

Zur Beschreibung des Kollektivs wurden jeweils Median, erstes und drittes Quartil, Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte mit Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest. Es zeigte sich eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ($p \leq 0,2$) bei einigen Variablen. Aufgrund der nicht-normalverteilten Variablen wurde die statistische Analyse aller Variablen mit nichtparametrischen Tests berechnet.

Die Beschreibung der Variablen erfolgte mit Median, erstes und drittes Quartil als geeignete Werte zur Prüfung nicht-normalverteilter Parameter. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurden darüber hinaus Mittelwert und Standardabweichung berechnet und aufgeführt.

Der Hauptzielparameter „Vergleich einer konventionellen Sauerstoffbrille mit dem Oxymizer im Tagesverlauf“ wurde mit dem für nicht-normalverteilte Variablen geeigneten nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test geprüft. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf $\alpha=0,05$ (zweiseitig) festgelegt.

Auch die explorativen Analysen zum Nebenzielparameter „Vergleich einer konventionellen Sauerstoffbrille mit dem Oxymizer bei reduzierter Flussrate“ wurden aus den gemittelten Werten beider Testdurchläufe mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet. Die Ermittlung der Irrtumswahrscheinlichkeit diente hier nur als standardisiertes Maß der Effektstärke. Daher musste keine Anpassung des Signifikanzniveaus erfolgen.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

4.1.1. Anthropometrische Daten

Tabelle 4: Anthropometrische Daten. BMI: Body Mass Index

	Median (1.;3.Quartil)	Mittelwert ± Standardabweichung
Alter (Jahre)	60,0 (49,8; 64,3)	58,8 ± 9,5
Geschlecht		m: 10 w: 8
Charlson Index		1,17 ± 0,38
Größe (cm)	172 (162; 178)	171 ± 9,3
Gewicht (kg)	88,0 (70,8; 94,5)	84,14 ± 18,71
BMI	28,9 (23,8; 32,5)	28,81 ± 5,86

An der vorliegenden Pilotstudie nahmen insgesamt 18 Patienten teil, davon 8 Frauen und 10 Männer. Der Altersdurchschnitt lag bei 58,8 Jahren. Der Charlson Index zur Einschätzung der Komorbidität betrug 1,17 Punkte. Abgesehen von der fibrosierenden Lungenerkrankung (1 Punkt) hatten die meisten untersuchten Patienten somit keine relevanten Nebenerkrankungen. Von den Studienteilnehmern waren 5 normalgewichtig (BMI zwischen 18 und 25), bei 6 Patienten bestand eine Präadipositas (BMI zwischen 25 und 30) und 7 Studienteilnehmer waren adipös (BMI>30), Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der anthropometrischen Daten zur genaueren Beschreibung des Patientenkollektivs.

4.1.2. Lungenfunktionsdiagnostik

Tabelle 5: Lungenfunktionsdiagnostik. FVC: Forcierte Vitalkapazität, TLC: totale Lungenkapazität; RV: Residualvolumen, FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität; DLCO: Lungendiffusionskapazität, paO_2 : arterieller Sauerstoffpartialdruck, $paCO_2$: arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck,

	Normwerte	Median (1.;3.Quartil)	Mittelwert \pm Standardabweichung
FVC (l)		1,62; 1,24; 2,38	1,80 \pm 0,66
FVC (%Soll)	>80	45,40; 34,20; 65,15	49,22 \pm 16,50
TLC (l)		4,17; 3,34; 4,91	4,10 \pm 1,08
TLC (% Soll)	>80	66,90; 50,63; 76,00	66,23 \pm 18,18
RV (l)		2,20; 1,93; 2,41	2,18 \pm 0,31
RV (% Soll)	<130	95,70; 81,63; 118,98	100,91 \pm 20,64
FEV1 (l)		1,60; 1,13; 2,07	1,59 \pm 0,56
FEV1 (%Soll)	>80	51,50; 37,85; 64,65	51,95 \pm 14,05
FEV1/FVC	>70	0,91; 0,82; 0,98	0,90 \pm 0,085
Resistance tot (kPa/l s)		0,28; 0,22; 0,43	0,33 \pm 0,16
Resistance tot (% Soll)	<170	93,33; 72,73; 141,67	108,96 \pm 54,63
DLCO		1,43; 0,88; 2,41	2,53 \pm 2,93
DLCO (% Soll)	>80	18,65; 11,38; 25,63	26,69 \pm 31,09
pH	7,36 - 7,44	7,42; 7,41; 7,43	7,42 \pm 0,02
paO_2 (mmHg)	80-100	58,80; 50,42; 68,0	58,86 \pm 13,07
$paCO_2$ (mmHg)	35-45	39,90; 36,53; 42,25	43,52 \pm 10,65

Der Tiffeneau-Index (FEV1/FVC) ist bei Werten unter 0,7 Zeichen einer obstruktiven Ventilationsstörung. Dies war bei keinem der Patienten der Fall, sodass bei dem vorliegenden Kollektiv von einer reinen restriktiven Lungenerkrankung auszugehen ist. Die restriktive Lungenfunktionsstörung der Patienten zeigt sich in der stark eingeschränkten forcierte Vitalkapazität (FVC). Im Vergleich zu Lungengesunden im gleichen Alter ist dieses Volumen bei den Probanden um mehr als die Hälfte (49 %) reduziert und liegt so im Bereich einer mittelschweren Ventilationsstörung (Grad II) (Criée et al. 2015). Während das Residualvolumen, welches nach maximaler Expiration in der Lunge verbleibt noch im Normbereich liegt, ist bei den Studienpatienten entsprechend das gesamte Lungenvolumen nach maximaler Inspiration (TLC) stark erniedrigt.

Typisch für interstitielle Lungenerkrankungen ist eine gestörte Lungendiffusionskapazität, welche durch den fibrotischen Umbau des Lungengerüsts zu erklären ist. Bei dem vorliegenden Kollektiv betrug die Diffusionskapazität durchschnittlich 2,53, was nur 27 % der Diffusionskapazität im Vergleich zu Lungengesunden (>80 %) bedeutet und somit im Bereich einer schweren Diffusionsstörung liegt. Für die Durchführung der Diffusionsmessung durften die

Patienten 10 Sekunden nicht atmen. Bei vier Patienten war diese Messung aufgrund der fortgeschrittenen Lungenerkrankung nicht möglich.

Für die Blutgasanalyse in Ruhe und ohne Sauerstoff mussten die Patienten die Sauerstoffbrille ablegen und 15 Minuten lang ruhig sitzen. Vier Patienten entwickelten in dieser Zeitspanne eine starke Dyspnoe, sodass die Blutgasanalyse unter Sauerstoffzufuhr stattfinden musste. Um die Ergebnisse nicht zu verfälschen, wurden diese Messungen nicht in die Auswertung mit aufgenommen.

Die Auswertung der Blutgasanalysen in Ruhe ohne zusätzlichen Sauerstoff ergab einen durchschnittlichen Sauerstoffpartialdruck von 58,86 mmHg bei noch normalem Kohlenstoffdioxidpartialdruck. Die Werte liegen somit im Bereich einer beginnenden respiratorischen Partialinsuffizienz mit moderater Hypoxämie.

4.1.3. Körperzusammensetzung

Zur weiteren Charakterisierung der Studienteilnehmer erfolgte die Messung der Körperzusammensetzung mittels Durchführung einer Bioimpedanzanalyse. Aufgrund der unterschiedlichen Konstitution wurden weibliche und männliche Studienteilnehmer getrennt ausgewertet. Als Vergleichswerte wurden die vom Hersteller angegebenen Normwerte für gesunde Probanden mit leichtgradigem Übergewicht (BMI 25-30) verwendet. Der Körperfettanteil lag durchschnittlich sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Studienteilnehmern an der oberen Grenze der jeweiligen Normbereiche. Auch die Muskelmasse (BCM) lag bei beiden Geschlechtern im Normbereich. Die männlichen Studienteilnehmer lagen mit 33,2 kg Muskelmasse leicht über dem Durchschnitt in ihrer Altersklasse.

Der Phasenwinkel gibt Aufschluss über den allgemeinen Trainings- und Ernährungszustand der Patienten. Das weibliche wie auch das männliche Patientenkollektiv befanden sich an der Grenze zwischen einem ausreichenden und mangelhaften Trainingszustand. Kein Studienteilnehmer war im Bereich eines guten oder sehr guten Trainings- und Ernährungszustandes (Phasenwinkel >6).

Tabelle 6: Bioimpedanzanalyse; BCM: Body Cell Mass, Normwerte aus DataInput: Das BIA Kompendium

	Frauen		Männer	
	Normwerte	Mittelwert ± Standardabweichung Median (1.;3.Quartil)	Normwerte	Mittelwert ± Standardabweichung Median (1.;3.Quartil)
Körperfett (%)	21,3-33,0	38,1 ± 7,66 37,8 (33,95; 41,25)	18,8-30,7	24,18 ± 5,64 24,6 (20,45; 26,58)
Magermasse (kg)	43,4-53,5	47,36 ± 4,65 45,9 (43,05; 51,8)	58,7-75,1	69,02 ± 7,42 69,2 (63,15; 73,47)
BCM (kg)	20,2-26,4	21,84 ± 1,58 21,7 (21,35; 22,65)	31,2-42,9	33,92 ± 4,30 33,2 (30,5; 37,65)
Phasenwinkel alpha	5,2-6,9	4,96 ± 0,37 5,1 (4,65; 5,3)	5,7-7,6	5,44 ± 0,38 5,5 (5,23; 5,75)

4.1.4. Körperliche Tagesaktivität

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die erhobenen Daten zur körperlichen Aktivität über einen Zeitraum von 24 Stunden. Die Messung mittels SenseWear Armband ergab einen Energieumsatz von durchschnittlich 2295 kcal pro Tag (24 h). Die Patienten waren im Mittel 100 Minuten pro Tag körperlich aktiv. Durchschnittlich betrug die Liegedauer 8 Stunden pro Tag. Davon schliefen die Patienten knapp 6 Stunden. Der tagesdurchschnittliche Energieumsatz betrug 1,25 MET.

Tabelle 7: Körperliche Tagesaktivität der Patienten über 24 Stunden; MET: metabolic equivalent of task

	Median (1.;3.Quartil)	Mittelwert ± Standardabweichung
Energieumsatz pro Tag (kcal)	2295 (1844; 2784)	2570 ± 954
Energieumsatz pro Tag (kcal/kg KG)	29 (25,7; 33,6)	30,4 ± 6,2
Dauer körperliche Aktivität pro Tag (min)	57 (30,0; 146,0)	100 ± 133
Liegedauer pro Tag (min)	493 (427; 555)	480 ± 86,4
Aktiver Energieumsatz pro Tag (min)	207 (137; 491)	367 ± 333
Schrittzahl pro Tag	2681 (1978; 5467)	4028 ± 2792
Schlafdauer (min)	370 (286; 434)	350 ± 102
MET	1,20 (1,10; 1,40)	1,25 ± 0,20

4.1.5. Psychologische Scores

Die Fragebögen zu Angst und Depression zeigten bei jeweils etwa der Hälfte der Studienpatienten ein unauffälliges Ergebnis (unter 7 Punkte im HADS-D bzw. HADS-A-Score). Insgesamt bei 9 Patienten ergab der HADS-D Score Hinweise auf eine Depressionsstörung (über 7 Punkte). Insgesamt 8 Patienten zeigten Hinweise auf eine Angststörung im HADS-A (über 7 Punkte). Bei mehr als 10 Punkte gilt der HADS-D bzw. HADS-A Score als deutlich pathologisch. Dies war bei jeweils 4 Patienten zutreffend.

Für die krankheitsbezogene Lebensqualität wurden im CRQ durchschnittlich 16,79 (von 28) Punkte ermittelt. Dies zeigt somit eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität im Vergleich zu nicht erkrankten Patienten.

Tabelle 8: Psychologische Scores; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, CRQ: Chronic respiratory questionnaire

Psychologische Scores	Normbereich	Median (1.;3.Quartil)	Mittelwert ± Standardabweichung
HADS-D	< 7	7,50 (3,00; 9,25)	6,83 ± 3,99
HADS-A	< 7	7,00 (3,00;9,25)	6,22 ± 3,70
CRQ	28	15,36 (14,71; 20,83)	16,79 ± 4,26

4.1.6. Verordnete Flussraten

Die geeigneten Sauerstoffflussraten zur Langzeitsauerstofftherapie wurden bei allen Patienten leitliniengerecht nach Messung der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke bestimmt. Die verordnete Flussrate bei den Teilnehmern der Studie betrug im Durchschnitt 2,2 l/min in Ruhe und 4,7 l/min unter Belastung.

Tabelle 9: Verordnete Flussrate; LTOT: Langzeitsauerstofftherapie

	Median (1.;3.Quartil)	Mittelwert ± Standardabweichung
Flussrate LTOT in Ruhe (l/min)	2,0 (0; 2)	2,2 ± 1,6
Flussrate LTOT bei Belastung (l/min)	4,7 (3,8; 6)	4,72 ± 1,81

4.2. Hauptzielparameter: Vergleich konventionelle Sauerstoffbrille mit Oxymizer bei verordneter Flussrate

4.2.1. Flussraten im Tagesverlauf

Die Abbildung 8 zeigt einen Vergleich der aus den Tagesprotokollen errechneten Flussraten an den Versuchstagen A (mit konventioneller Brille) und B (mit Oxymizer). Die durchschnittlichen Flussraten an den Tagen A und B waren bei allen Patienten annähernd identisch. Auch im Gesamtdurchschnitt gab es keinen Unterschied ($p=0,53$) in den Flussraten zwischen den Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Flussrate Tag A: $3,61 \pm 1,52$ l/min) und den Tagen mit Oxymizer bei angestrebter verordneter Flussrate (Flussrate Tag B: $3,59 \pm 1,51$ l/min).

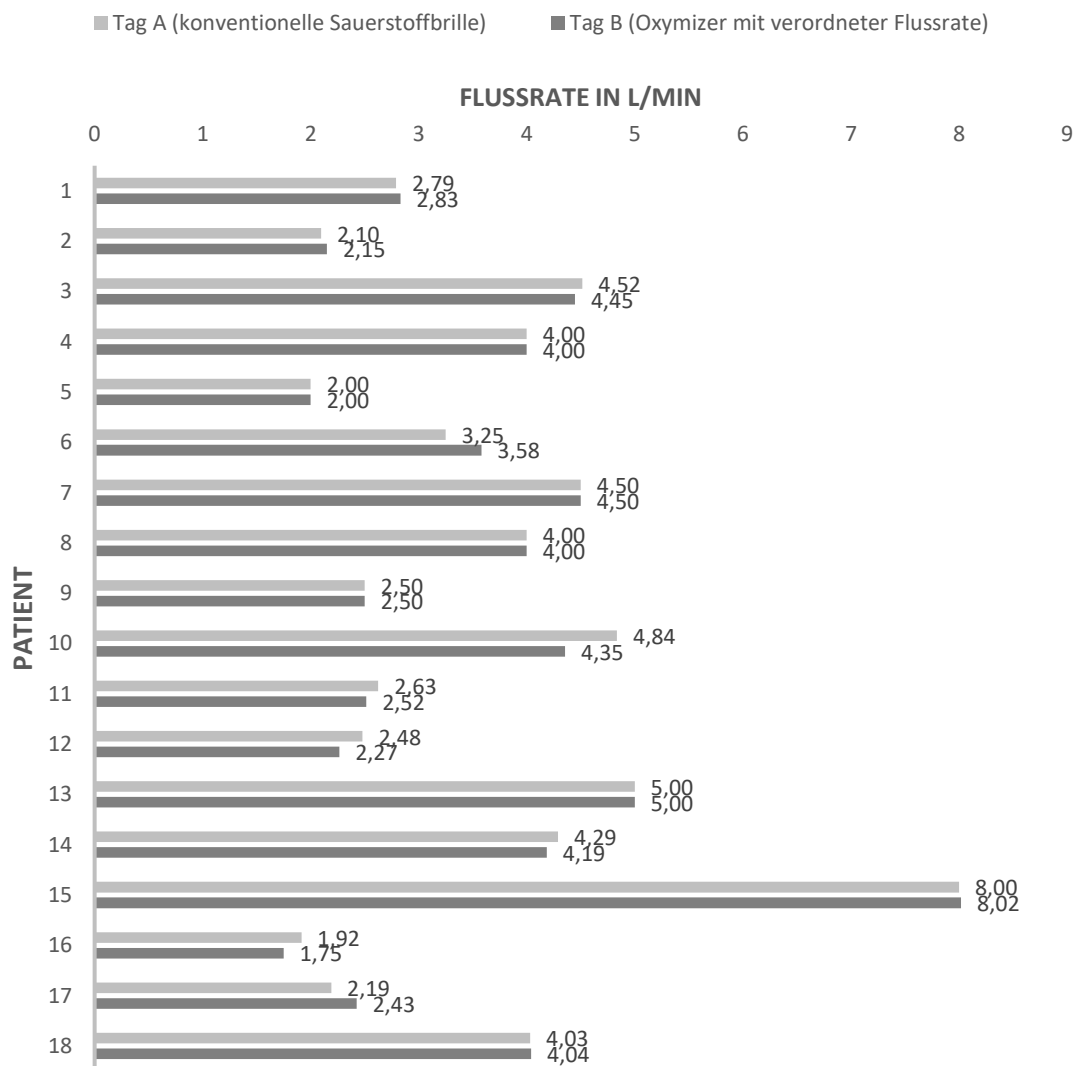


Abbildung 8: Vergleich der durchschnittlichen Flussraten an Tag A (konventionelle Sauerstoffbrille) und Tag B (Oxymizer und verordnete Flussrate)

4.2.2. Tagesaktivität

Die Patienten hatten an den Versuchstagen mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer mit üblicher Flussrate ein ähnliches Aktivitätsniveau. Die Auswertung des SenseWear Armbands, welches die Patienten an den Versuchstagen zur Kontrolle der körperlichen Aktivität trugen, zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Dauer der körperlichen Aktivität (Median KSB 55,00; OXY 53,00; $p=0,37$) oder in der Anzahl der Schritte (Median KSB 2733; OXY 2861; $p=0,69$) (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Körperliche Aktivität an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei verordneter Sauerstoffflussrate (Tag B), Signifikanztestung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test

		Tag A	Tag B	p
körperliche Aktivität (min.)	Mittelwert ± Standardabweichung	57,2 ± 40,4	61,4 ± 42,1	0,37
	Perzentile: 50.; 25.; 75.	55,00; 27,50; 74,75	53,00; 34,25; 84,75	
Schritte	Mittelwert ± Standardabweichung	3570 ± 2271	3616 ± 2158	0,69
	Perzentile: 50.; 25.; 75.	2733; 1638; 5220	2861; 1862; 5333	

4.2.3. Durchschnittliche Sauerstoffsättigung

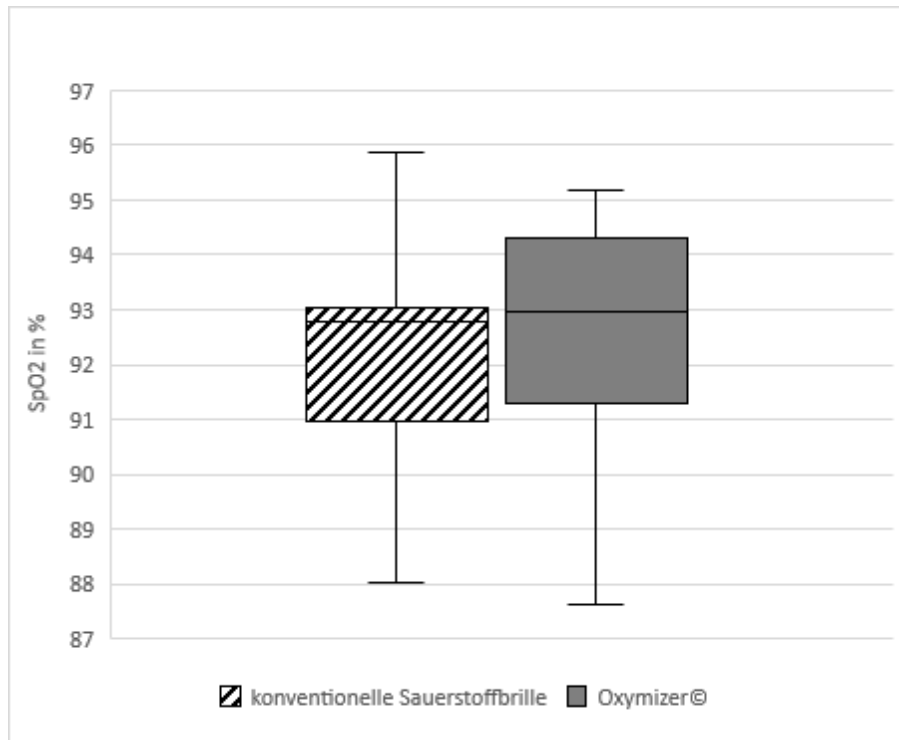


Abbildung 9: Vergleich der tagesdurchschnittlichen Sauerstoffsättigung mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei verordneter Flussrate; $p=0,04$, Signifikanztestung mit *Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test*

Die über den Tagesverlauf gemessene mittlere Sauerstoffsättigung der Patienten an den Tagen B war unter Verwendung des Oxymizers (Median 92,97 %) höher als an den Tagen A mit konventioneller Sauerstoffbrille (Median 92,78 %). Bei 14 von 18 Patienten wurden durchschnittlich eine höhere Sauerstoffsättigung mit Oxymizer gemessen. Dadurch ergab sich trotz des geringen Unterschiedes im Median ein signifikanter Unterschied nach Wilcoxon-Vorzeichen Rang-Test ($p=0,044$).

Tabelle 11: Durchschnittliche Sauerstoffsättigung an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei verordneter Flussrate (Tag B), Signifikanztestung mit *Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test*

		Tag A	Tag B	p
Mittlere Sauerstoffsättigung (%)	Mittelwert ± Standardabweichung	92,06 ± 2,14	92,53 ± 2,39	0,044
	Perzentile: 50.; 25.; 75.	92,78; 90,97; 93,05	92,97; 91,30; 94,30	

4.2.4. Minimale Sauerstoffsättigung

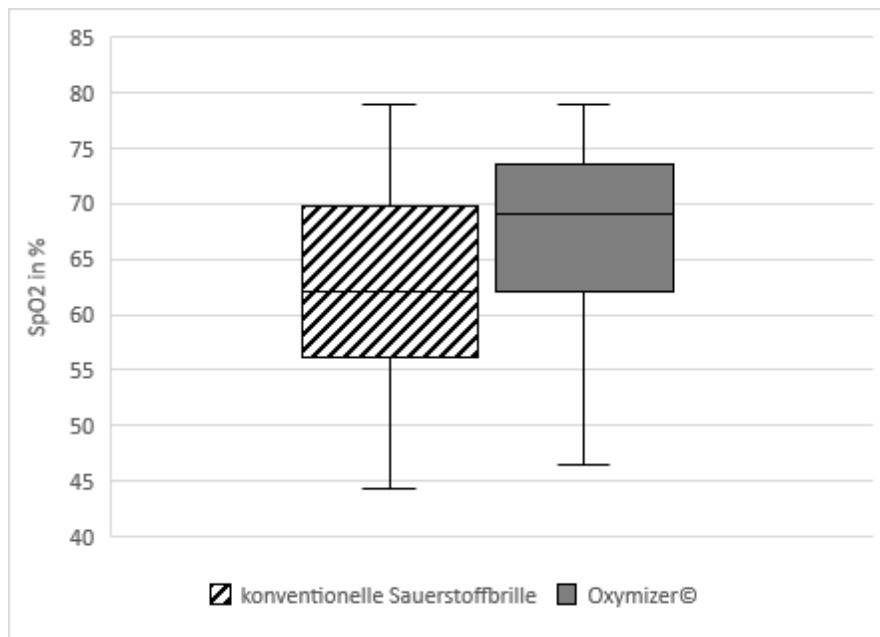


Abbildung 10: Vergleich der minimalen Sauerstoffsättigung mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei verordneter Flussrate; $p \leq 0,01$, Signifikanztestung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Bei der minimalen Sauerstoffsättigung zeigte sich bei gleicher Flussrate ebenfalls ein hoch signifikanter ($p=0,008$; siehe Tabelle 12) Unterschied zwischen Oxymizer (Median 69,10 %) und konventioneller Sauerstoffbrille (Median 62,15 % \pm 7,95). Die Oxygenierung war mit Oxymizer deutlich effektiver als mit konventioneller Sauerstoffbrille (siehe Abbildung 10).

Tabelle 12: Minimale Sauerstoffsättigung an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei verordneter Flussrate (Tag B), Signifikanztestung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

	Tag A	Tag B	p
Minimale Sauerstoffsättigung (%)	62,50 \pm 9,37	67,45 \pm 7,95	0,008
	Perzentile: 50.; 25.; 75.	62,15; 56,13; 69,83	69,10; 62,12; 73,60

4.2.5. Zeitanteil mit unzureichender Sauerstoffsättigung

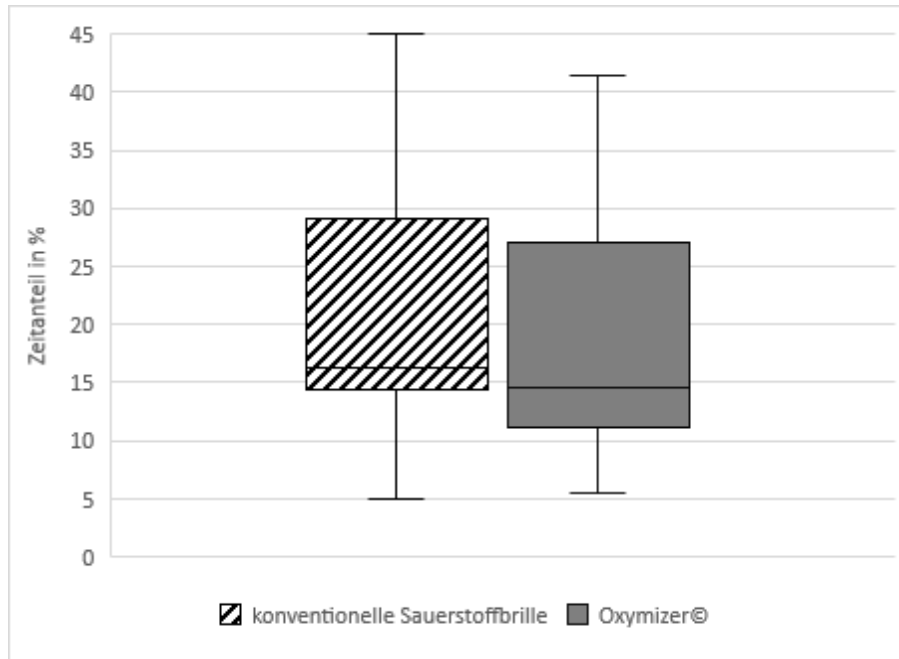


Abbildung 11: Vergleich des Zeitanteils mit unzureichender Sauerstoffsättigung (<88 %) mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei verordneter Flussrate; p=0,02, Signifikanztestung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

An jedem Versuchstag wurde ermittelt, wie lange der Patient unzureichend mit Sauerstoff versorgt war (Sauerstoffsättigung <88 %). Wie die Abbildung 11 zeigt, war unter Einsatz des Oxymizers der Zeitanteil der täglich gemessenen Gesamtzeit (12 h) mit unzureichender Sauerstoffsättigung signifikant geringer als mit der konventionellen Sauerstoffbrille (Median KSB 16,34 %; Median OXY 14,51 %; p=0,022; siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Zeitanteil mit unzureichender Sauerstoffsättigung Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei üblicher Flussrate (Tag B), Signifikanztestung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

		Tag A	Tag B	p
Zeitanteil unter 88 % SpO₂ (%)	Mittelwert ± Standardabweichung	23,38 ± 17,59	20,25 ± 15,20	0,022
	Perzentile: 50.; 25.; 75.	16,34; 14,33; 29,04	14,51; 11,20; 27,03	

4.2.6. Sauerstoffsättigung während alltagstypischer Belastung

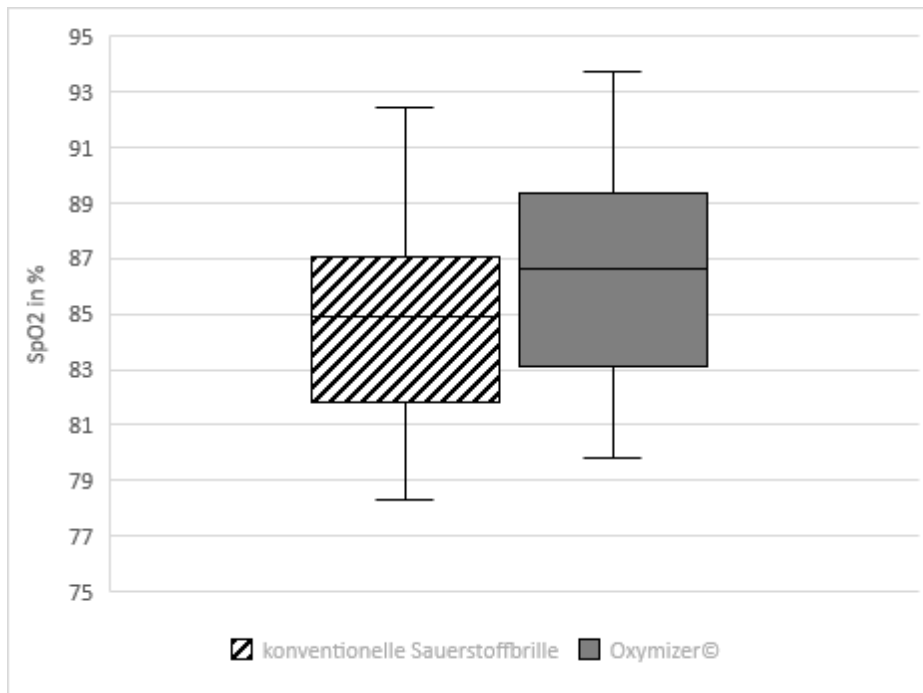


Abbildung 12: Vergleich der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung während alltagsnaher Belastung mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei verordneter Flussrate; p=0,01, Signifikanztestung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Als moderate alltagstypische Belastung wurde an jedem Versuchstag ein supervidierter 10-minütiger Spaziergang durchgeführt. Dabei absolvierten die Patienten jeweils die gleiche Wegstrecke. Es zeigte sich, dass die mittlere Sauerstoffsättigung unter Verwendung des Oxymizers signifikant höher (siehe Abbildung 12) war als mit der üblichen Sauerstoffbrille (Median KSB 84,93 %; Median OXY 86,65 %; p=0,01; vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14: Durchschnittliche Sauerstoffsättigung während alltagsnaher Belastung an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei verordneter Flussrate (Tag B), Signifikanztestung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

	Tag A	Tag B	p
Durchschnittliche Sauerstoffsättigung Spaziergang (%)			
Mittelwert ± Standardabweichung	84,64 ± 4,00	86,64 ± 4,18	0,01
Perzentile: 50.; 25.; 75.	84,93; 81,80; 87,02	86,65; 83,13; 89,34	

4.3. Nebenzielparameter: Vergleich konventionelle Sauerstoffbrille mit Oxymizer bei reduzierter Flussrate

Im Folgenden werden die Sauerstoffsättigung an Tagen A – mit konventioneller Sauerstoffbrille und verordneter Flussrate – mit Tagen C - mit Oxymizer und reduzierter Sauerstoffflussrate - verglichen.

4.3.1. Flussraten

Am Tag C sollten die Patienten die Flussraten reduzieren. Angestrebt war eine Reduktion um 1 l/min. Gemäß ihren Aufzeichnungen reduzierten die Patienten die Sauerstoffflussrate um 0,88 l/min an Tag C im Vergleich zu Tag A (Tag A: $3,61 \pm 1,52$ l/min; Tag C $2,73 \pm 1,36$ l/min; $p < 0,001$, vgl. Tab. 15). Dies entspricht einer Sauerstoffeinsparung um 24,4 %. Alle Patienten reduzierten die Flussrate in etwa gleichem Ausmaß. Abbildung 13 zeigt für die 18 Studienpatienten die jeweils durchschnittlichen Tagesflussraten.

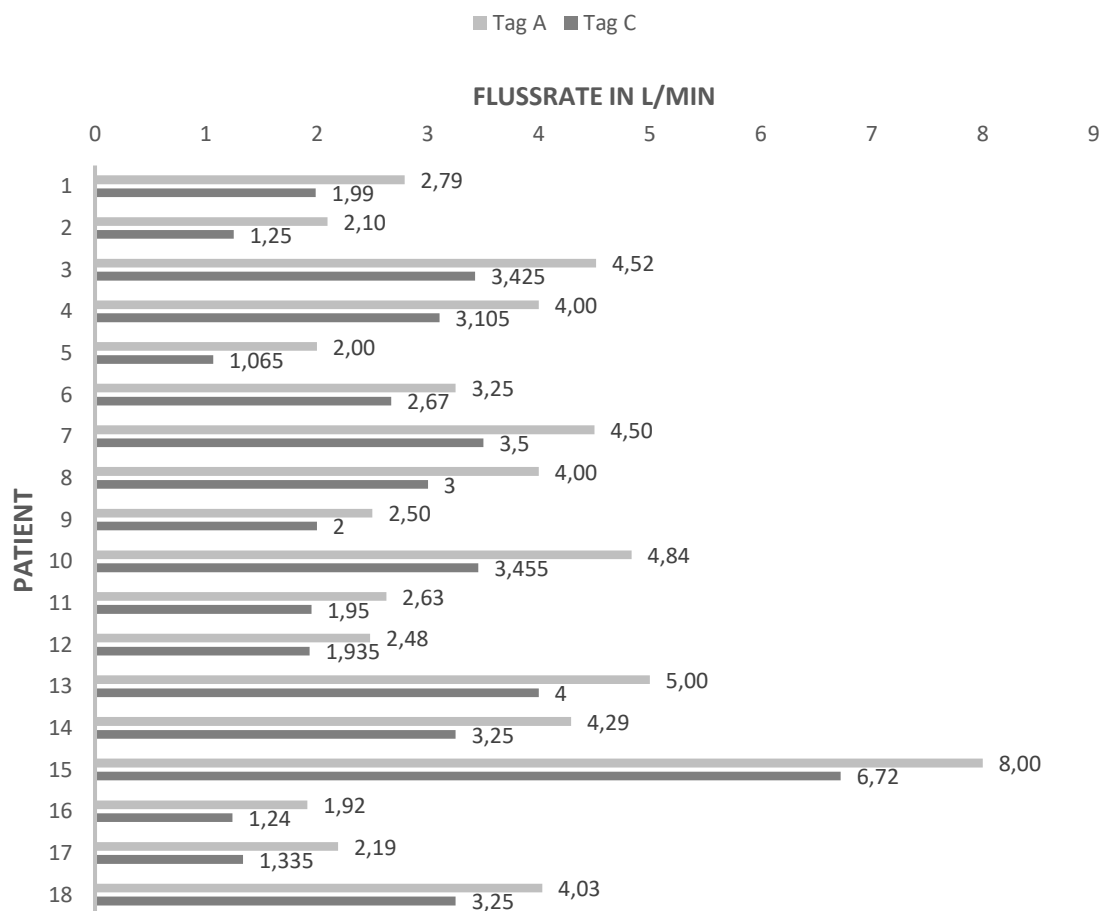


Abbildung 13: Vergleich der durchschnittlichen Flussraten an Tag A (konventionelle Sauerstoffbrille) und Tag C (Oxymizer und reduzierte Flussrate)

Tabelle 15: Vergleich der durchschnittlichen Flussraten an Tag A (konventionelle Sauerstoffbrille und verordnete Flussrate) und Tag C (Oxymizer und reduzierte Flussrate), Signifikanztestung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

	Tag A	Tag C
Sauerstofffluss (l)		
Mittelwert \pm Standardabweichung	3,61 \pm 1,52	2,73 \pm 2,36
Perzentile: 50.; 25.; 75.	3,63; 2,41; 4,50	2,84; 1,79; 3,43

4.3.2. Tagesaktivität

An den Tagen A (mit konventioneller Sauerstoffbrille und verordneter Flussrate) und an den Tagen C (mit Oxymizer und reduzierter Sauerstoffflussrate) zeigte die SenseWear Auswertung eine nahezu identische Dauer der körperlichen Aktivität (Tag A: 55,00 min, Tag C: 57,50 min; $p=0,65$; siehe Tabelle 16). Auch die Anzahl der Schritte zeigte keinen signifikanten Unterschied (2733 mit KSB; 3167 mit Oxymizer; $p=0,41$; siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: körperliche Aktivität an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei reduzierter Sauerstoffflussrate (Tag C), Signifikanztestung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

	Tag A	Tag C	P
Dauer körperliche Aktivität (min)			
Mittelwert \pm Standardabweichung	57,24 \pm 40,42	57,50 \pm 38,98	0,65
Perzentile: 50.; 25.; 75.	55,00; 27,50; 74,75	57,50; 34,50; 73,25	
Schritte			
Mittelwert \pm Standardabweichung	3570 \pm 2271	3306 \pm 2107	0,41
Perzentile: 50.; 25.; 75.	2733; 1638; 5220	3167; 1572; 4578	

4.3.3. Durchschnittliche Sauerstoffsättigung

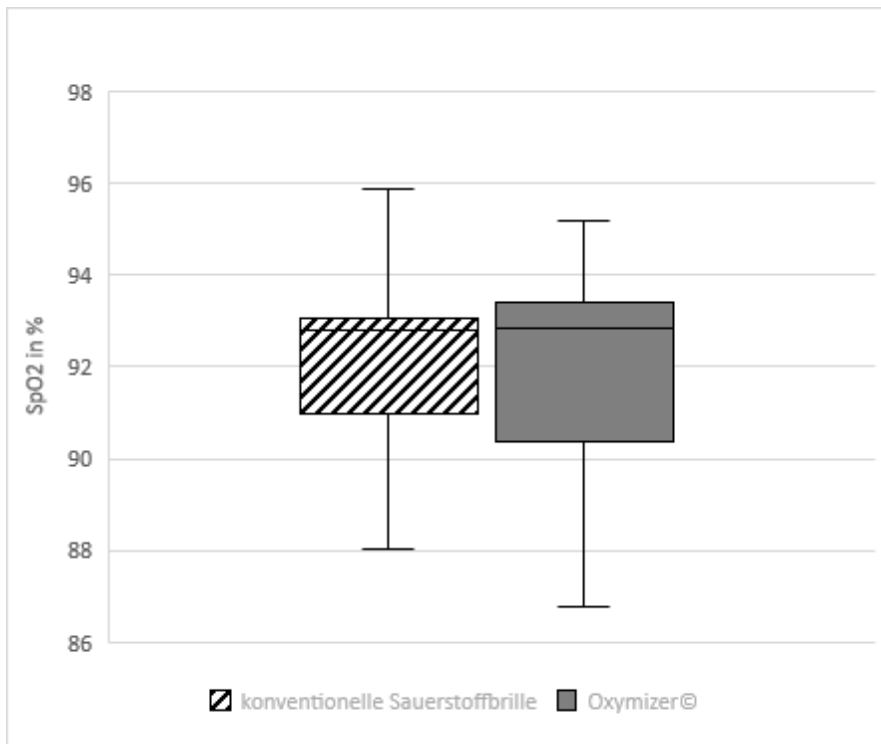


Abbildung 14: Vergleich der tagesdurchschnittlichen Sauerstoffsättigung mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei reduzierter Flussrate; Signifikanzprüfung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Trotz der reduzierten Sauerstoffflussrate an den Tagen C war die durchschnittliche Sättigung vergleichbar mit der Sättigung an den Tagen A (Median Tag A: 92,78 %; Median Tag C: 92,85 %; p=0,71, siehe Tabelle 17)

Tabelle 17: Durchschnittliche Sauerstoffsättigung an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei reduzierter Flussrate (Tag C), Signifikanztestung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

	Tag A	Tag C	p
Mittlere Sauerstoffsättigung (%)	92,06 ± 2,14	91,97 ± 2,49	0,71
	Perzentile: 50.; 25.; 75.	92,78; 90,97; 93,05	92,85; 90,39; 93,39

4.3.4. Minimale Sauerstoffsättigung

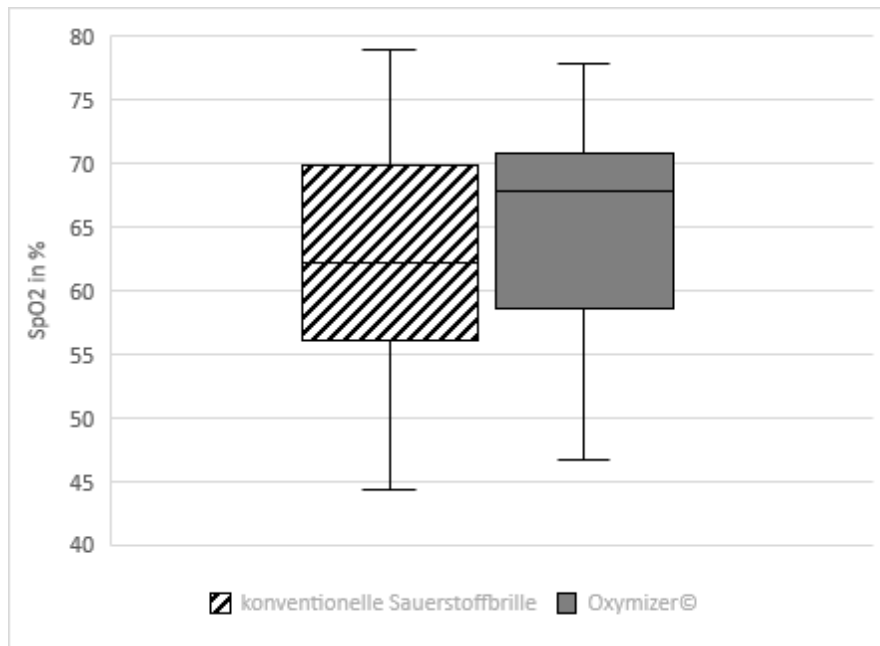


Abbildung 15: Vergleich der minimalen Sauerstoffsättigung mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei reduzierter Flussrate

Auch in Hinblick auf die minimale Sauerstoffsättigung fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tagen A und C (Tag A: 62,15 % Tag C: 67,85 %; $p=0,10$; siehe Tabelle 18). Statistisch nicht signifikant, allerdings tendenziell zeigte sich an den Tagen mit Oxymizer und reduzierter Flussrate eine höhere minimale Sättigung als an den Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (siehe Abbildung 15).

Tabelle 18: Minimale Sauerstoffsättigung an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei reduzierter Flussrate (Tag C), Signifikanztestung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

		Tag A	Tag B	p
Minimale Sauerstoffsättigung (%)	Mittelwert ± Standardabweichung	62,50 ± 9,37	65,48 ± 8,53	0,10
	Perzentile: 50.; 25.; 75.	62,15; 56,13; 69,83	67,85; 58,52; 70,75	

4.3.5. Zeitanteil mit unzureichender Sauerstoffsättigung

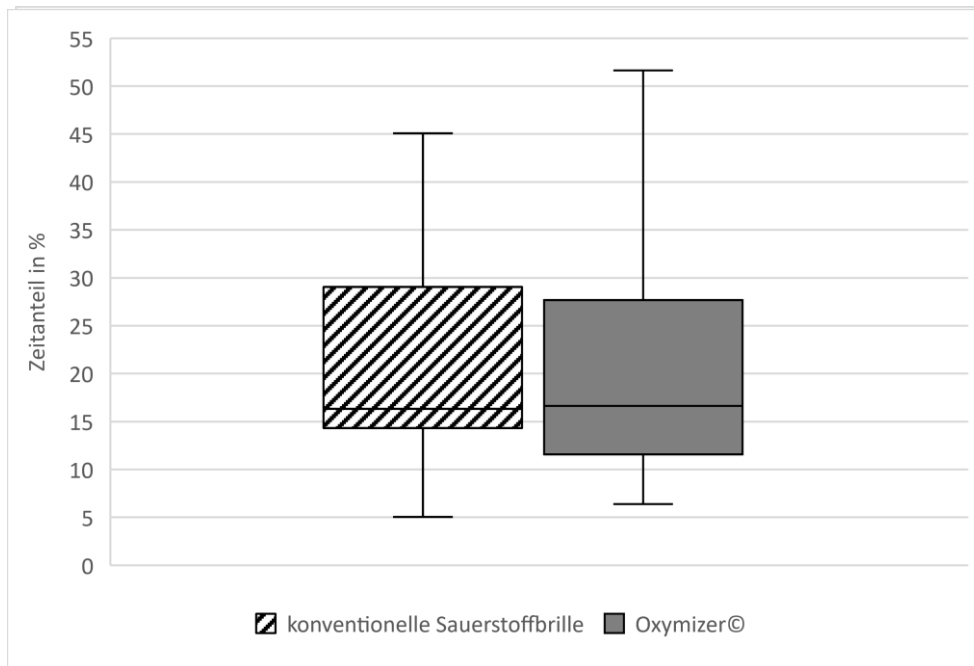


Abbildung 16: Vergleich des Zeitanteils mit unzureichender Sauerstoffsättigung (<88 %) mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei reduzierter Flussrate

Der Zeitanteil mit unzureichender Sauerstoffsättigung war im Vergleich zur konventionellen Sauerstoffbrille bei der Nutzung des Oxymizers trotz der reduzierten Flussrate nicht geringer (Median KSB 16,34 %; Oxy 16,62 %; siehe Tabelle 19). Tendenziell war die adäquate Versorgung mit Sauerstoff mit Oxymizer sogar geringfügig besser (siehe Abbildung 16), wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war ($p=0,29$; siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Zeitanteil mit unzureichender Sauerstoffsättigung an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei reduzierter Flussrate (Tag C), Signifikanztestung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

	Tag A	Tag C	p
Zeitanteil mit Sauerstoffsättigung < 88 % (%)			
Mittelwert ± Standardabweichung	23,38 ± 17,59	21,95 ± 16,62	0,29
Perzentile: 50.; 25.; 75.	16,34; 14,33; 29,04	16,62; 11,57; 27,66	

4.3.6. Sauerstoffsättigung während alltagstypischer Belastung

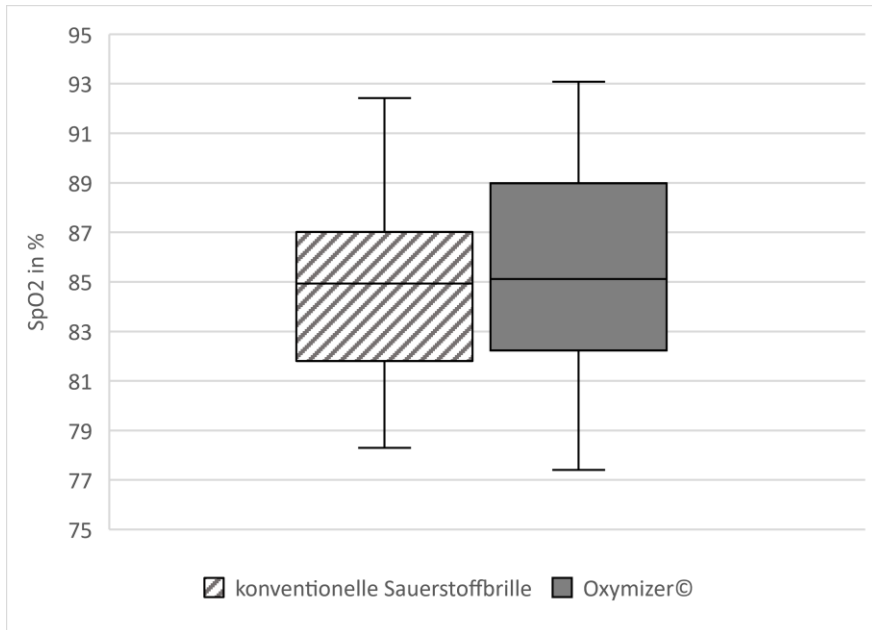


Abbildung 17: Vergleich der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung während alltagsnaher Belastung mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei reduzierter Flussrate;

Während alltagstypischer Belastung (10-minütigem Spaziergang) zeigte die Sauerstoffsättigung keinen signifikanten Unterschied an Tagen mit der konventionellen Sauerstoffbrille und verordneter Flussrate (Median 84,93 %) und an Tagen mit Oxymizer und reduzierter Sauerstoffflussrate (Median 85,12 %; siehe Tabelle 20). Geringfügig war auch hier eine Tendenz zu einer etwas besseren Versorgung mit dem Oxymizer (siehe Abbildung 17), die allerdings in diesem Kollektiv kein statistisch signifikantes Niveau erreichte ($p=0,084$; siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Durchschnittliche Sauerstoffsättigung während alltagsnaher Belastung an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei reduzierter Flussrate (Tag C), Signifikanztestung mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

		Tag A	Tag C	p
Durchschnittliche Sauerstoffsättigung Spaziergang (%)	Mittelwert ± Standardabweichung	84,64 ± 4,00	85,42 ± 4,26	0,084
	Perzentile: 50.; 25.; 75.	84,93; 81,80; 87,02	85,12; 82,23; 88,98	

4.4. Beurteilung des Tragekomforts

Nach Abschluss der Messungen sollten die Patienten einen Fragebogen zum Tragekomfort des Oxymizers - im Vergleich zur konventionellen Nasenbrille - ausfüllen. Zudem sollten sie angeben, ob sie sich vorstellen könnten, den Oxymizer auch dauerhaft zu nutzen. Insgesamt beantworteten 17 Patienten den Fragebogen. Im Vergleich zur konventionellen Nasenbrille beurteilten 15 von 17 Patienten den Tragekomfort beim Oxymizer schlechter als bei einer konventionellen Nasenbrille. Zwei Patienten empfanden keinen Unterschied.

Zu den Gründen für den schlechteren Tragekomfort zählten für die Patienten vor allem der - im Vergleich zur konventionellen Sauerstoffbrille - dickere und starrere Sauerstoffschlauch. Vereinzelt führte dies auch zu schmerzhaften Rötungen und Irritationen der Nasenschleimhaut. Knapp ein Drittel der Patienten empfanden das Rauschen des Oxymizers als störend. Tabelle 21 zeigt einen Überblick über die am häufigsten angegebenen Gründe für den schlechteren Tragekomfort des Oxymizers im Vergleich zur konventionellen Sauerstoffbrille.

Tabelle 21: Häufig angegebene Störfaktoren des Oxymizers im Tragekomfort

STÖRFAKTOREN IM TRAGEKOMFORT	ANGABEHÄUFIGKEIT
DICKER SAUERSTOFFSCHLAUCH	9 /17
STARRER SAUERSTOFFSCHLAUCH	8 /17
STÖRENDES GERÄUSCH	5/17
POSITION DES RESERVOIRS AUF DER BRUST	2/17

9 Patienten konnten sich vorstellen, zumindest tagsüber den Oxymizer dauerhaft zu tragen. Für 4 Patienten käme eine Verwendung nur bei Belastung in Frage. 3 Patienten gaben an, dass für sie eine Verwendung des Oxymizers aufgrund des vergleichsweise schlechten Tragekomforts ausgeschlossen sei.

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methoden

5.1.1. Studiendesign

Die Untersuchungen wurden im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie durchgeführt. Eine Verblindung war nicht möglich, da allein aufgrund des unterschiedlichen Aussehens die Patienten den Oxymizer von einer konventionellen Sauerstoffbrille unterscheiden konnten. Patienten benötigten bei unterschiedlichen Belastungen verschiedene Flussraten und mussten diese auch kurzfristig anpassen können. Aus diesem Grund kam auch eine Verblindung der Flussraten nicht in Frage. Durch diese fehlende Verblindung konnte ein Hawthorne-Effekt infolge von positiven Erwartungen der Patienten an Versuchstagen mit Oxymizer nicht völlig ausgeschlossen werden. Denkbar wäre auch die Verzerrung der Ergebnisse durch den Rosenthal-Effekt, einer gesteigerten Erwartung des Untersuchers, welche sich auf das Verhalten des Patienten auswirkt (Rosenthal und Fode 1963). Die Reihenfolge der Versuchstage wurde randomisiert, um einen möglichen Trainingseffekt im Rahmen des Rehabilitationsaufenthalts auszuschließen.

5.1.2. Patientenkollektiv

In die Pilotstudie wurden 18 Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen eingeschlossen. Die Zahl wurde festgelegt, um für eine Folgestudie eine realistische Fallzahlab-schätzung geben zu können und Patienten in gleich große Randomisierungsgruppen einteilen zu können. Da bei Patienten mit höherem Sauerstoffbedarf ein größerer Nutzen des Oxymizers zu erwarten war, wurden nur Patienten mit einer verordneten Sauerstoffflussrate von ≥ 2 l/min in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden während ihrer stationären pneumologischen Rehabilitationsmaßnahme in der Schön Klinik Berchtesgadener Land akquiriert. Auch wenn in die Studie potentiell Patienten mit allen Arten von fibrosierenden Lungenerkrankungen eingeschlossen werden konnten, nahmen an der Studie fast ausschließlich Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (17 IPF, 1 NSIP) teil. Dies ist wohl einerseits darauf zurückzuführen, dass die IPF epidemiologisch den größten Anteil an allen fibrosierenden Lungenerkrankungen ausmacht. Andererseits haben Patienten mit IPF wegen des progredienten Verlaufs und der schlechten Prognose ein

hohes Reha-Potential, während es bei anderen Formen der ILD zu Spontanremission kommen kann und daher weder Rehabilitationsmaßnahmen noch eine Langzeitsauerstofftherapie notwendig erscheinen. Da die Rehabilitationseinrichtung auf die Diagnose „fortgeschrittene IPF“ spezialisiert ist, waren überwiegend Patienten mit IPF und Langzeitsauerstofftherapie vertreten.

Zur Charakterisierung des Kollektivs erfolgte neben der Aufnahme allgemeiner anthropometrischer Daten eine Bioimpedanzanalyse, eine Blutgasanalyse und eine Lungenfunktionsmessung. Die Patienten sollten zudem standardisierte Fragebögen zur krankheitsbezogenen Lebensqualität (CRQ, HADS) ausfüllen. Das mediane Lebensalter des Patientenkollektivs betrug 60,0 Jahre und lag damit unter dem durch die EXCITING-Studie ermittelten medianen Alter der ILD Patienten in Deutschland (Median 68 Jahre) (Kreuter *et al.* 2017). Die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Studie mit etwas mehr männlichen Patienten (10 männlich, 8 weiblich) steht in Einklang mit den epidemiologischen Studiendaten mit etwas häufigerer Inzidenz der IPF unter der männlichen Bevölkerung (vgl. 1.1.2.) (Kreuter *et al.* 2017; Nalysnyk *et al.* 2012). Der durchschnittliche BMI der Patienten lag mit 28,9 über dem altersentsprechendem Bundesdurchschnitt (27,1) (Statistisches Bundesamt 2018). Möglicherweise ist bei den IPF Patienten das erhöhte Körpergewicht mit einer krankheitsbedingten Einschränkung der körperlichen Aktivität zu erklären. Die gemessene tägliche körperliche Aktivität der Studienpatienten lag durchschnittlich bei 100 Minuten und damit deutlich über den empfohlenen 30 Minuten täglicher Aktivität zur Erhaltung der Gesundheit (Haskell *et al.* 2007). Allerdings ist davon auszugehen, dass Patienten durch die externen Stimuli für körperliche Leistungsfähigkeit auf Grund des Rehabilitationsprogrammes deutlich aktiver sind als in ihrem häuslichen Alltag. Während die HADS Fragebögen nur bei jeweils 4 Patienten Auffälligkeiten hinsichtlich Ängsten und Depressionen zeigten, wurden im CRQ-Fragebogen zur krankheitsspezifischen Lebensqualität deutliche Einschränkungen durch die fibrosierende Lungenerkrankung angegeben (16,79 Punkte von 28 Punkten bei uneingeschränkter Lebensqualität).

Die Lungenfunktionsanalyse zeigte eine moderate eingeschränkte Lungenfunktion (FVC $49,22 \pm 16,50$ % Soll) bei moderater Hypoxämie (58,86 mmHg). Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit den Daten aus vorherigen Oxymizer Studien bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (Wiegand 2017; Heinzelmann *et al.* 2015; Sczepanski *et al.* 2012). Die Daten konnten keinen Hinweis auf eine Korrelation zwischen Benefit des Oxymizers und Lungenfunktion, Ausmaß der körperlichen Aktivität oder körperlichen Verfassung zeigen. Um den Oxymizer gezielter einsetzen zu können, sollte in einem größeren Kollektiv untersucht werden, ob der Oxymizer in einer speziellen Patientengruppe besonders wirksam ist.

5.1.3. Studienablauf

Die Versuchstage **A** (*mit konventioneller Sauerstoffbrille*), **B** (*Oxymizer mit verordneter Flussrate*) und **C** (*Oxymizer mit reduzierter Flussrate*) erfolgten in randomisierter Reihenfolge. Dadurch konnte ein Reihenfolgeeffekt - welcher aufgrund des Rehabilitationsfortschritts, durch körperliches Training oder Erschöpfungszustände denkbar wäre - weitestgehend ausgeschlossen werden.

Aufgrund der kleinen Fallzahl (n=18) bestand die Gefahr, dass zufallsbedingte Abweichungen und Messfehler das Ergebnis beeinflussten. Daher wurde die Messung der Versuchstage A, B und C nach einer Woche in erneut randomisierter Reihenfolge wiederholt. Insgesamt waren die Werte der beiden Versuchswochen meist ähnlich. Kleinere interindividuelle Unterschiede im Vergleich der Werte aus beiden Wochen sind auf Schwankungen der individuellen Tagesform an den jeweiligen Versuchstagen bzw. Wochen zurückzuführen. Die Werte aus beiden Versuchsdurchläufen wurden zur Auswertung gemittelt, sodass diese Schwankungen ausgeglichen wurden und trotz der relativ kleinen Patientenanzahl eine größere statistische Validität angenommen werden kann.

Um möglichst alltagsnahe Messungen zu ermöglichen, konnten die Patienten ihre Flussraten individuell im Tagesverlauf anpassen. Eine noch exaktere Messung der Flussraten war aus technischen Gründen nicht möglich. Die Auswertung der Flussrate erfolgte daher anhand der von den Patienten notierten Flussraten im Tagesprotokoll. Um dennoch eine große Genauigkeit der gewählten Flussrate ermitteln zu können, erfolgte an jedem Versuchstag eine persönliche Unterweisung der Patienten zur Dokumentierung der Flussraten im Tagesprotokoll. Die Protokolle wurden sehr detailliert geführt, sodass von einer hohen Genauigkeit der daraus ermittelten durchschnittlichen Flussraten ausgegangen werden kann. Während des 10-minütigen Spaziergangs hingegen konnte vom Untersucher direkt darauf geachtet werden, dass die Flussraten an Tagen A und B wie verordnet eingestellt wurden und die Rate am Tag C um 1 l/min reduziert wurde.

5.1.4. Pulsoxymetrie

Zur Messung der Sauerstoffversorgung wurde die kontinuierliche Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie über einen Fingerclip gewählt (siehe 3.8.). Eine arterielle Messung ermöglicht zwar genauere Werte und gibt Aufschlüsse über die Kohlenstoffdioxid-Partialdrücke, allerdings ist eine kontinuierliche Messung nur über

eine invasive Messung mit der Anlage eines arteriellen Zugangs möglich. Ein arterieller Zugang stellt jedoch ein zusätzliches Komplikationsrisiko dar und sollte daher nur unter intensivmedizinischen Bedingungen angewendet werden. Für die Fragestellung in der vorliegenden Studie war das zusätzliche Komplikationsrisiko eines arteriellen Zugangs nicht vertretbar. Außerdem wären unter intensivmedizinischen Bedingungen keine alltagsnahen Messungen möglich gewesen. Daher erfolgten die Messungen zur Sauerstoffversorgung mittels kontinuierlicher Pulsoxymetrie. Mit einer mittleren Abweichung von -0,02 % bei einer Standardabweichung von 2,1 % (Louw *et al.* 2001) ist diese Messung im Vergleich zur arteriellen Messung der Sauerstoffsättigung relativ genau und gibt die Möglichkeit, nicht-invasiv und ohne Risiko für die Patienten die Sauerstoffsättigung über einen längeren Zeitraum zu bestimmen.

5.1.5. SenseWear Armband

Das SenseWear Armband des Herstellers *Bodymedia*TM, Pittsburgh, USA wurde in mehreren Studien untersucht. Hill *et al.* verglich bei 26 COPD Patienten die Daten der SenseWear Messung mit der indirekten Kalorimetrie, dem Gold-Standard in der Bestimmung des Energieverbrauchs (Müller *et al.* 2010). Neben vergleichbaren Ergebnissen in der Bestimmung des Energieumsatzes zeigte die Studie, dass das SenseWear Armband reproduzierbare Ergebnisse liefert (Hill *et al.* 2010). Allerdings zeigten Hill *et al.* und eine andere Studie mit 15 COPD Patienten (Andersson *et al.* 2014) Ungenauigkeiten des SenseWear Armbandes bezüglich seiner Funktion als Schrittzähler. Zur Darstellung der körperlichen Aktivität der einzelnen Patienten erfolgte neben der Auswertung des Gesamt-Kalorienverbrauchs die Berechnung des Metabolischen Äquivalents (MET).

An der Studie nahmen drei Patienten teil, welche zumindest zeitweise auf einen Rollator angewiesen waren. Dies schränkt die Validität der SenseWear Auswertung etwas ein, da der Sensor beim Gehen mit Rollator keine Armbewegung registrieren kann. Aus diesem Grund ist die gemessene Schrittzahl bei diesen Patienten nicht absolut zuverlässig (Hill *et al.* 2010). Dennoch zeigten sich bei diesen Patienten plausible Werte, sodass auch ihre Daten in die Auswertung mit aufgenommen wurden.

Das Tragen des Armbands wurde von den Patienten sehr gut toleriert. Lediglich bei einem Patienten gab es Störungen in der Messung der Schrittzahl, wodurch die Daten dieses Patienten nicht in die Auswertung mit aufgenommen werden konnten.

Ob die gemessene Schrittzahl exakt der Realität entspricht, ist allerdings für die Fragestellung in der vorliegenden Arbeit nicht relevant. Wichtig ist lediglich die intraindividuelle Vergleichbarkeit der Messungen an den einzelnen Versuchstagen.

Aufgrund der beschriebenen hohen Reproduzierbarkeit kann jedoch davon ausgegangen werden, dass das Bewegungsmaß an den einzelnen Versuchstagen mit dem SenseWear Armband mit ausreichender Präzision überprüft werden konnte. Zumal auch an allen Versuchstagen der Vergleich am gleichen Patientenkollektiv und somit mit den gleichen Bewegungsmustern und Energieumsätzen stattfand.

5.1.6. Oxymizer

Verschiedene Studien konnten bei der Verwendung des Oxymizers hinsichtlich einer effizienteren Sauerstofftherapie Vorteile zeigen (Wiegand 2017; Martí et al. 2013; Matthaei et al. 2014; Kenn 2012; Tiep und Carter 2008; Domingo et al. 1996; Tiep und Lewis 1987; Carter et al. 1986). So kann durch eine mögliche Reduzierung der Flussrate den Patienten eine größere Mobilität verschafft werden, da durch sparsameren Verbrauch der Sauerstoffvorrat in den mobilen Sauerstoffgeräten für einen längeren Zeitraum ausreicht (Claiborne et al. 1987; Domingo et al. 1996). Die Patienten sind so weniger an die häuslichen Reservetanks gebunden und können sich längere Zeit außer Haus aufhalten. Neben der Förderung einer erhöhten körperlichen Aktivität trägt die Möglichkeit, länger außer Haus zu bleiben sicherlich zu einer Steigerung der Lebensqualität bei. Zudem kann der Oxymizer - im Gegensatz zu anderen sauerstoffsparenden Geräten (Demand-Systemen) – Patienten besser mit Sauerstoff versorgen als eine konventionelle Sauerstoffbrille (Martí et al. 2013). So kann der Oxymizer bei Patienten mit hohem Sauerstoffbedarf, bei denen eine Sauerstoffgabe mit konventioneller Nasenbrille zu keiner ausreichenden Oxygenierung führt, eine bessere Sauerstoffsättigung ermöglichen. Aufgrund der eingeschränkten Therapieansätze bei interstitiellen Lungenerkrankungen (insbesondere der IPF) kann der Oxymizer möglicherweise die Langzeitsauerstoffgabe als palliativen Therapieansatz verbessern, um den Patienten möglichst lange ein beschwerdearmes Leben zu gewährleisten.

Allerdings wurden mögliche Vorteile des Oxymizers bisher meist nur über einen kurzen Zeitraum untersucht. In der vorliegenden Studie wurde untersucht inwieweit der Oxymizer bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen unter alltäglichen Bedingungen eine Verbesserung der Sauerstoffgabe bewirken kann.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Sauerstoffflussrate

Die Flussraten an den Tagen A und B waren fast identisch (Vgl. Abb. 8). Lediglich bei einzelnen Patienten gab es kleinere Unterschiede von weniger als 0,5 l/min im Tagesdurchschnitt. Insgesamt zeigte sich mit einem Gesamtdurchschnitt von 3,61 l/min mit der konventionellen Brille und 3,59 l/min mit Oxymizer am Tag B kein nennenswerter Unterschied. So konnte in der Auswertung ein direkter Vergleich der Sauerstoffsättigung an den Tagen A und B erfolgen, ohne eine Beeinflussung durch unterschiedliche Flussraten an den Messtagen befürchten zu müssen. Die Protokolle wurden von den Patienten sehr akribisch geführt, sodass von einer hohen Compliance und einer großen Genauigkeit der Werte ausgegangen werden kann.

Eine Studie mit COPD Patienten zeigte einen größeren Nutzen des Oxymizers bei „high flow Patienten“ (Flussrate 4-6 l/min) als bei „low flow Patienten“ (2-3 l/min) im Vergleich zu einer herkömmlichen Nasenbrille (Matthaei et al. 2014). Dabei bezogen sich die beiden Gruppen auf die Flussrate unter Belastung und sind somit nicht mit den ermittelten Flussraten im Tagesdurchschnitt vergleichbar. Bei ILD Patienten konnte in der vorliegenden Studie keine Korrelation der Höhe der jeweiligen Flussrate mit dem Nutzen des Oxymizers nachgewiesen werden.

Am Tag C sollten die Patienten die Flussrate um 1 l/min reduzieren. Die Zielvorgabe wurde mit einer durchschnittlichen Reduktion von 0,88 l/min nicht vollständig erreicht. Auf Nachfrage gaben die Patienten an, dass sie wegen zunehmender Atemnot die Flussrate nicht weiter hatten reduzieren können. Bei dem supervidierten Spaziergang wurde jeweils darauf geachtet, dass die Sauerstoffflussrate um genau 1 l/min im Vergleich zu den anderen Versuchstagen reduziert wurde. Auch bei Marti et al erfolgte unter Verwendung des Oxymizers eine Reduktion der Flussrate um einen Liter pro Minute, sodass die Ergebnisse dieser Studie aus dem Jahr 2013 mit der hier vorgestellten Studie verglichen werden können (Marti et al. 2013).

5.2.2. Körperliche Aktivität

Zur Dokumentation der körperlichen Aktivität wurde an allen Versuchstagen die Anzahl der Schritte und die Dauer der körperlichen Aktivität mithilfe des SenseWear Armbands aufgezeichnet. In der Auswertung waren die Dauer der körperlichen Belastung und die Anzahl der Schritte an den Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille und an den Tagen mit Oxymizer nahezu gleich. Vermutlich ist dies durch die Versuchsbedingungen im

Rahmen der stationären pneumologischen Rehabilitation mit einem ähnlichen Tagesablauf der einzelnen Patienten - unter anderem mit festgelegten Aufsteh- und Essenszeiten - bedingt. Außerdem wurden die Patienten im Vorfeld instruiert, an den Versuchstagen auf eine ähnliche Freizeitgestaltung zu achten. Auch in dieser Hinsicht sprechen die Versuchsergebnisse für eine gute Compliance der Studienpatienten. Aufgrund der vergleichbaren körperlichen Aktivität an den Versuchstagen ist ein Einfluss durch unterschiedliche Aktivitätsniveaus nicht anzunehmen. Die Daten zur Sauerstoffsättigung konnten so direkt miteinander verglichen werden.

5.2.3. Vergleich der Sauerstoffsättigung

Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, welche den Oxymizer in einer alltagsnahen Messung bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen untersucht. Insofern lassen sich die Ergebnisse dieser Arbeit nur teilweise mit Erkenntnissen aus bisherigen Studien vergleichen.

Hauptzielparameter der vorliegenden Studie war es, im Tagesverlauf den Effekt des Oxymizers – bei gleicher Flussrate - auf die Sauerstoffversorgung der Patienten zu untersuchen. Dazu wurden die durchschnittliche Sauerstoffsättigung, die minimale Sauerstoffsättigung, die relative Zeit mit unzureichender Sauerstoffsättigung und die Sättigung unter moderater Belastung an den Versuchstagen A und B untersucht.

Ziel einer Sauerstofftherapie ist eine Sauerstoffsättigung zwischen 88-92 % (Magnussen *et al.* 2008). Es gibt keine Evidenz, welche einen Nutzen einer höheren Sauerstoffsättigung unter Ruhebedingungen belegen würde (Austin *et al.* 2010; Sjöberg und Singer 2013). Bei unserem Patientenkollektiv lag mit der konventionellen Sauerstoffbrille die mediane tagesdurchschnittliche Sauerstoffsättigung mit 92,8 % leicht oberhalb des angestrebten Zielbereichs in Ruhe (88-92 %). Mit Oxymizer lag die mediane tagesdurchschnittliche Sauerstoffsättigung bei 93,0 %. Damit war die Sauerstoffsättigung jedoch nur geringfügig – klinisch kaum relevant – höher.

Während moderater alltagsnaher Belastung (10-minütiger Spaziergang im ebenen Gelände) fiel die Sauerstoffsättigung sowohl bei Patienten mit Oxymizer als auch bei Patienten mit konventioneller Sauerstoffbrille ab. Im Ausmaß der Hypoxie während der Belastung zeigte sich zwischen Oxymizer und konventioneller Sauerstoffbrille ein signifikanter Unterschied ($p=0,01$). Während bei Patienten mit konventioneller Sauerstoffbrille die Sauerstoffsättigung bei Belastung bei 84,9 % lag, betrug sie bei Patienten mit Oxymizer im Durchschnitt 86,7 %. Dies bedeutet, dass während

alltagsnaher Belastung die Sauerstoffversorgung mit Oxymizer besser ist als mit der herkömmlichen Sauerstoffbrille.

Auch bezüglich der minimalen Sauerstoffsättigung – das heißt der niedrigste gemessene Wert im Tagesverlauf - zeigte sich ein hochsignifikanter ($p=0,008$) Unterschied zwischen der herkömmlichen Sauerstoffbrille und dem Oxymizer. Mit der herkömmlichen Brille fiel die Sauerstoffsättigung im Median auf 62,15 % ab, mit Oxymizer nur bis 69,1 %. Vermutlich traten diese Werte der minimalen Sauerstoffsättigung jeweils zu einem Zeitpunkt auf, in denen die Patienten einer höheren körperlichen Belastung ausgesetzt waren.

Auch der Zeitanteil mit unzureichender Sättigung (≤ 88 %) konnte mit Oxymizer signifikant verringert werden ($p=0,02$). Während die Patienten mit konventioneller Nasenbrille 16,33 % der aufgezeichneten Zeitperiode mit unzureichender Sauerstoffversorgung auskommen mussten, waren es mit dem Oxymizer nur 14,51 %. Auf einen Messtag gerechnet (12 Stunden) bedeutet dies, dass Patienten unter Verwendung des Oxymizers 13 Minuten weniger unter zu niedriger Sauerstoffsättigung verbringen mussten, als mit der konventionellen Sauerstoffbrille. Auch dies lässt vermuten, dass Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen durch den Oxymizer eher in Phasen körperlicher Belastung einen relevanten Nutzen haben.

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass Ereignisse mit zu wenig Sauerstoffsättigung ($SpO_2 \leq 88$ %) eine besondere Bedeutung für die Prognose von Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen darstellen (Flaherty *et al.* 2006; Eaton *et al.* 2005; Lama *et al.* 2003). Dabei ist bisher nicht geklärt, ob die Entsättigung lediglich ein prognostischer Indikator für den Zustand der Lunge ist, oder ob sich durch Reduktion der Entsättigungsereignisse mithilfe einer adäquater Sauerstofftherapie die Mortalität bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen senken lässt (Troy *et al.* 2016).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen in Einklang mit den Ergebnissen vorangegangener Studien, welche den Effekt des Oxymizers bei Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankungen unter körperlicher Belastung untersuchten. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der Oxymizer vor allem während Belastung die Sauerstoffgabe verbessern kann (Martí *et al.* 2013; Wiegand 2017; Heinzelmann *et al.* 2015; Stegemann *et al.* 2019). Unter Ruhebedingungen konnten bisher nur Sczepanski *et al.* bei ILD-Patienten eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung zeigen (Sczepanski *et al.* 2012), während in anderen Studien kein Unterschied zur konventionellen Sauerstoffbrille festgestellt wurde (Martí *et al.* 2013; Wiegand 2017).

Im Tagesdurchschnitt bringt der Oxymizer in diesem Kollektiv nur einen klinisch kaum relevanten Vorteil. Es sprechen jedoch die Daten dafür, dass der Oxymizer bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen vor allem in Phasen körperlicher Anstrengung kritische Ereignisse mit Sauerstoffabfall vermeiden kann. Dies könnte für Patienten mit ILD eine prognostische Bedeutung haben (Flaherty *et al.* 2006; Eaton *et al.* 2005; Lama *et al.* 2003).

Die Messungen weisen erhebliche individuelle Unterschiede im Nutzen des Oxymizers auf. Daher sollte in der klinischen Praxis - wenn der Einsatz des Oxymizers erwogen wird - der individuelle Nutzen durch Messung der Sauerstoffsättigung oder des Sauerstoffpartialdrucks geprüft werden.

5.2.4. Sauerstoffeinsparung

Der Oxymizer wurde ursprünglich entwickelt, um den Sauerstoffverbrauch zu reduzieren. Abgesehen von den finanziellen Einsparungen im Sauerstoffverbrauch ermöglicht dies den Patienten eine effektivere Nutzung der mobilen Sauerstoffgeräte und damit vor allem eine größere Mobilität und Unabhängigkeit von den häuslichen Sauerstofftanks bzw. -konzentratoren. Eine erhöhte Mobilität verhilft Patienten mit weit fortgeschrittenen interstitiellen Lungenerkrankungen zu mehr Lebensqualität und fördert die Möglichkeiten, körperlich aktiv zu bleiben. In der Studie reduzierten Patienten unter Verwendung des Oxymizers ihre Sauerstoffflussrate um durchschnittlich 0,88 l/min. Eine solche Verringerung der Flussrate würde beispielsweise bei einem Patienten mit einer Sauerstoffflussrate von 3 l/min dazu führen, dass die mobile Flüssigsauerstoffflasche etwa eine Stunde länger ausreicht. Dies erhöht die Mobilität der Patienten deutlich.

Dabei war mit reduzierter Flussrate und Oxymizer die gemessene durchschnittliche Sauerstoffsättigung im Tagesverlauf und der Zeitanteil mit unzureichender Sättigung nicht schlechter als mit konventioneller Sauerstoffbrille und verordneter Flussrate. Unter moderater Belastung im Tagesverlauf zeigte sich trotz der reduzierten Flussrate tendenziell sogar eine bessere Sauerstoffversorgung mit Oxymizer. Auch im Tagesverlauf war die minimale Sauerstoffsättigung etwas höher als mit konventioneller Sauerstoffbrille. Diese ermittelten Unterschiede erreichten in dem Versuchsaufbau kein statistisch signifikantes Niveau und müssen in einem größeren Kollektiv überprüft werden. Es kann angenommen werden, dass unter Verwendung des Oxymizers trotz geringerer Sauerstoffflussrate eine vergleichbare Oxygenierung erzielt wird wie mit konventioneller Sauerstoffbrille. Der Oxymizer wäre somit eine risikoarme und technisch

einfache Möglichkeit, durch eine Reduktion der notwendigen Flussrate Patienten mehr Mobilität und Lebensqualität zu verschaffen.

Ältere Studien zeigten bei COPD-Patienten ein größeres Einsparpotential durch Reduktion der Flussrate zwischen 33 % (Carter *et al.* 1986) und 65 % (Vilsvik *et al.* 1992) ohne negative Einfluss auf die Sauerstoffsättigung.

Die Ergebnisse stehen in Einklang mit den Ergebnissen der Studie von Martí *et al.* aus dem Jahr 2013. In dieser Studie wurde die Sauerstoffflussrate um 1 l/min unter Verwendung des Oxymizers reduziert. Dabei zeigte sich unter Belastung kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung bei Verwendung des Oxymizers und Verwendung einer konventionellen Sauerstoffbrille. Dies bedeutet, dass mit Oxymizer kann die Flussrate reduziert werden ohne dass sich die Sauerstoffsättigung verschlechtert (Martí *et al.* 2013). Diese Ergebnisse bestätigten sich in der vorliegenden Studie.

5.2.5. Tragekomfort des Oxymizers

Als supportive Therapie soll die Sauerstofftherapie den Patienten möglichst wenig beeinträchtigen. Dabei spielt der Tragekomfort des Geräts eine wichtige Rolle. Ein eigens für die Studie entwickelter Fragebogen (siehe Anhang) sollte den subjektiven Tragekomfort des Oxymizers im Vergleich zu einer konventionellen Sauerstoffbrille evaluieren. In der Auswertung wurde deutlich, dass der Tragekomfort des Oxymizers von den meisten Patienten als schlecht beurteilt wurde. Gründe hierfür waren der dickere und v. a. starrere Sauerstoffschlauch, welcher teilweise zu Rötungen und Irritationen an der Nasenschleimhaut führte, sowie das laute Geräusch des Oxymizers. Bei keinem Patienten kam es deshalb zu einem Studienabbruch.

Trotz des schlechteren Tragekomforts konnten sich 83 % der Patienten vorstellen, den Oxymizer auch nach Beendigung der Studie zu verwenden. Allerdings gaben 17 % der Patienten an, dass aufgrund des schlechteren Tragekomforts eine Verwendung des Oxymizers für sie nicht in Frage kommt. Anhand der Auswertung des Fragebogens ergibt sich die Folgerung, dass der subjektiv schlechtere Tragekomfort des Oxymizers wohl zu einer schlechteren Compliance und Akzeptanz führt.

Die schlechte Akzeptanz des Oxymizers steht auch in Einklang mit Ergebnissen früherer Studien in denen Patienten den Oxymizer bezüglich des Tragekomforts im Vergleich zur herkömmlichen Sauerstoffbrille schlechter beurteilten. Teilweise schieden Patienten sogar deswegen aus Studien aus (Claiborne *et al.* 1987; Martí *et al.* 2013). Bei der Studie von Martí *et al.* gaben nur 6 % der ILD Patienten an, dass sie sich für den Oxymizer

entscheiden würden (35 % Demand-System, 35 % konventionelle Sauerstoffbrille, 24 % keine Präferenz) (Martí *et al.* 2013).

Dabei ist zu bemerken, dass der Oxymizer seit seiner Erfindung in den 80er Jahren nicht weiterentwickelt wurde. Bei entsprechendem Bedarf und Einsatz des Gerätes wäre eine Anpassung und Weiterentwicklung der Materialien zugunsten eines besseren Tragekomforts sicher denkbar. Allerdings lassen limitierte Umsatzerwartungen auf Seiten des Herstellers wenig Hoffnung auf kostenintensiven Weiterentwicklungen. Wünschenswert wäre eine Neuentwicklung auf der Basis eines ähnlichen Funktionsprinzips, wozu positive Ergebnisse wie aus der vorliegenden Arbeit beitragen könnten.

Bis dahin sollte bei einer Anwendung im Alltag vorher individuell getestet werden, ob der Oxymizer für den jeweiligen Patienten unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens in der Sauerstoffgabe und des subjektiven Tragekomforts Vorteile bringt.

5.2.6. Stärken der Arbeit

Alle bisherigen Studien untersuchten den Oxymizer in Ruhe oder bei stärkerer körperlicher Belastung - wie zum Beispiel bei einem 6-Minuten-Gehtest. In der vorliegenden Studie wurde erstmals der Oxymizer unter alltäglichen Bedingungen getestet. Dabei bot die Studiendurchführung während einer pulmonalen Rehabilitationsmaßnahme die Möglichkeit, alltagsnahe Messungen durchzuführen und zugleich einen vergleichbaren Tagesablauf und eine vergleichbare körperliche Belastung an allen Versuchstagen zu gewährleisten. Durch den zweifachen Versuchsdurchlauf und die Auswertung gemittelter Ergebnisse konnte trotz der relativ kleinen Fallzahl eine hohe interne Validität erzielt werden.

5.2.7. Limitationen der Arbeit

Eine Limitierung der Arbeit stellt das kleine Patientenkollektiv mit 18 Patienten dar. Die geringe Anzahl wurde für diese vorliegende Pilotstudie gewählt, um eine verlässliche Fallzahlaberschätzung für nachfolgende Studien zu gewährleisten. Da die interstitiellen Lungenerkrankungen jedoch relativ selten auftreten und nur Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium eingeschlossen werden können, ist die Durchführung von Studien mit größeren Fallzahlen sicherlich schwierig. Weiterhin konnten in dem gewählten Studiendesign Auswirkungen des Oxymizers nur auf einzelne Tage, und nicht auf einen längerfristigen Zeitraum im tatsächlichen Alltag untersucht werden. Die Studie

erfasste nur Kurzzeiteffekte und keine Einflüsse des Oxymizers auf Krankheitsverlauf, Lebensqualität oder Mortalität durch eine bessere Sauerstoffversorgung.

5.2.8. Zusammenfassende Diskussion

Die Langzeitsauerstoffgabe ist trotz limitierter Evidenz bei Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankungen eine etablierte palliative Maßnahme mit starkem Empfehlungsgrad in den Leitlinien. Zwar konnte bisher bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen keine Erhöhung der Lebenserwartung nachgewiesen werden, jedoch eine Verringerung der Dyspnoe sowie eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Ortega Ruiz *et al.* 2014; Frank *et al.* 2012; Visca *et al.* 2011). Die vorliegende Studie befasst sich mit der Frage, ob ein Oxymizer im alltäglichen Gebrauch die Sauerstoffgabe effektiver machen kann. In den alltagsnahen Messungen über 12 Stunden zeigte sich, dass der Oxymizer im Tagesverlauf eine zwar geringe, aber dennoch statistisch signifikante Verbesserung der Oxygenierung ermöglicht, deren langfristige klinische Relevanz allerdings nicht untersucht ist. Die Zeiten mit einer kritischen Entsättigung konnte mithilfe des Oxymizers verkürzt werden. Dadurch können möglicherweise hypoxische Endorganschäden durch den Oxymizer verhindert werden. In Phasen körperlicher Belastung erscheint die Sauerstoffgabe mit Oxymizer einer herkömmlichen Nasensonde überlegen. Für Patienten mit refraktärer Hypoxie könnte der Oxymizer demnach eine gute Möglichkeit darstellen, eine adäquate Sauerstofftherapie zu gewährleisten.

Bei Reduktion der Flussrate um 0,88 l/min war unter Verwendung des Oxymizers die Sauerstoffsättigung ähnlich wie mit konventioneller Sauerstoffbrille bei verordneter - nicht reduzierter - Flussrate. Da die mobilen Sauerstoffgeräte dadurch für ein längeres Zeitintervall ausreichen, kann dieser Effekt theoretisch den Patienten im Alltag eine höhere Mobilität ermöglichen. So führt der Oxymizer nicht nur zu einer Verbesserung der Sauerstoffgabe, sondern kann ggf. auch den Patienten zu mehr Lebensqualität durch eine längere Zeit fern von der häuslichen Sauerstoffversorgung verhelfen. Den Vorteilen bezüglich der höheren Mobilität steht allerdings der von den Patienten subjektiv empfundene etwas schlechtere Tragekomfort des Oxymizers gegenüber.

Die Auswertung der vorliegenden Studie zeigte deutliche interindividuelle Unterschiede. Die Patienten profitierten in unterschiedlichem Ausmaß von der Verwendung des Oxymizers. Daher sollte vor einem längerfristigen Einsatz der Oxymizer individuell am Patienten getestet werden. Bisher wurde nicht untersucht, ob der Nutzen des Oxymizers mit bestimmten Patientenparametern korreliert. Eine Identifikation solcher Parameter

durch Studien mit größerem Patientenkollektiv könnte ermöglichen, dass gezielt geeignete Patienten mit dem Oxymizer versorgt werden.

Wenn der Einsatz des Oxymizers in Betracht gezogen wird, sollte an den Patienten individuell einerseits der Nutzen und die Sauerstoff-Einsparmöglichkeiten durch Sättigungs- oder BGA-Messungen objektiviert werden, andererseits sollte den Patienten Möglichkeit gegeben werden, die Tragequalität zu testen. Die Sauerstofftherapie soll als rein supportiv-palliative Maßnahme die Lebensqualität verbessern. Daher müssen die individuellen Präferenzen des Patienten für eine Sauerstoffgabe mit Oxymizer ausschlaggebend sein.

Allerdings ist der Oxymizer nach den neu verabschiedeten Richtlinien der amerikanischen FDA aktuell in Deutschland nicht zugelassen. Bevor der Oxymizer für medizinische Zwecke verwendet werden kann, muss eine erneute Zulassung durch Erneuerung der CE für das Produkt erfolgen.

5.2.8. Ausblick

Welche Patientengruppen besonders vom Oxymizer profitieren, könnte in weiteren Studien genauer untersucht werden. Im vorliegenden Kollektiv war die Verbesserung der Sauerstoffsättigung unter den gewählten Bedingungen eher gering. Wie groß der Unterschied im Alltag tatsächlich ist und inwiefern diese Verbesserung eine klinische Relevanz hat, müsste in einem größeren Kollektiv weiter untersucht werden. Die Daten der vorliegenden Pilotstudie können hierfür aber eine realistische Fallzahlabstschätzung gewährleisten.

Weiterhin sollte in zukünftigen Studien geprüft werden, ob Patienten von einer Sauerstoffgabe mit Oxymizer auch langfristig hinsichtlich der Lebensqualität, Mobilität und Leistungsfähigkeit profitieren können.

Ein Teil der Versuchspatienten verwendete den Oxymizer auch nach Abschluss der Studie. Die Daten dieser Patienten könnte für eine Studie zum langfristigen Nutzen des Oxymizers herangezogen werden. Besonders die erhobenen Angaben zu Lebensqualität, Angst und Depression in Form der CRQ und HADS Fragebögen könnten Aussagen über mögliche Auswirkungen der Lebensqualität durch den Oxymizer bieten. Inwieweit die Langzeitsauerstoffgabe bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen auch einen Einfluss auf die Mortalität hat, ist nach bisheriger Studienlage nicht belegt und ist Bestandteil aktueller Diskussionen. Die Durchführung

großer, randomisierter Studien ist aufgrund der geringen Fallzahl sowie ethischer Bedenken bei der Vorenthaltung der etablierten und empfohlenen Langzeitsauerstofftherapie schwierig. Falls eine niedrigere Mortalität durch eine Langzeitsauerstoffgabe bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen belegt werden kann, könnte der Oxymizer durch eine effektivere Sauerstoffgabe einen zusätzlichen positiven Effekt haben.

6. Zusammenfassung

Der Fachbegriff „interstitielle Lungenerkrankungen“ steht als Überbegriff für eine Vielzahl heterogener Krankheitsentitäten, die mit einer restriktiven, fibrosierenden Veränderung des Lungengewebes einhergehen. Den größten Anteil bildet dabei die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF). Trotz neuer medikamentöser Therapien - z.B. mit Pirfenidon oder Nintedanib - ist die Mortalität bei Patienten mit IPF nach wie vor hoch. Eine kurative Therapie ist derzeit lediglich eine Lungentransplantation, die jedoch aufgrund der geringen Verfügbarkeit an Transplantaten und dem hohen perioperativen Risiko nur für einen geringen Anteil der Patienten eine Option darstellt. Für Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen führt vor allem die mit fortschreitender Erkrankung zunehmende Dyspnoe zu einer erheblichen Abnahme der Lebensqualität. Die ursächliche Hypoxämie kann mittels Langzeitsauerstofftherapie behandelt werden, wozu in den nationalen und internationalen Leitlinien mit „starkem Empfehlungsgrad“ geraten wird.

Mobile Flüssigsauerstoffgeräte sollen die Sauerstoffversorgung der Patienten während der Zeit außer Haus sicherstellen. Dabei schränkt die geringe Kapazität der mobilen Geräte die Mobilität der Patienten ein, besonders wenn hohe Flussraten benötigt werden. Um die Sauerstoffversorgung dieser Patienten effektiver zu gestalten, wurde ein Zuleitungssystem mit Reservoir (Oxymizer) entwickelt. In dem Reservoir wird während der Expiration Sauerstoff gespeichert, der während der Inspiration als Bolus zusätzlich zur Verfügung steht. Bisherige Studien bei Patienten mit refraktärer (Belastungs-) Hypoxie konnten zeigen, dass damit die Sauerstoffgabe optimiert werden kann. Durch diese effektivere Versorgung mit Sauerstoff bei Verwendung des Oxymizers ist eine Reduzierung der Sauerstoffflussrate möglich. Dadurch kann ein mobiles Sauerstoffgerät Patienten über längere Zeit mit Sauerstoff versorgen. Dies bedeutet für die Patienten eine größere Mobilität und damit auch eine Zunahme an Lebensqualität. Bisherige Studien untersuchten den Oxymizer jeweils nur über ein kurzes Zeitintervall in Ruhephasen oder unter körperlicher Belastung. Die vorliegende Studie befasst sich mit der Frage, ob Patienten mit ILD auch unter alltagsnahen Bedingungen vom Oxymizer profitieren.

Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Pilotstudie wurden 18 Patienten untersucht, die sich zum Zeitpunkt der Studiendurchführung für eine stationäre pneumologische Rehabilitationsmaßnahme in der Schön Klinik Berchtesgadener Land aufhielten. Bei diesen Patienten war eine interstitielle Lungenerkrankung diagnostiziert und die Indikation zur Langzeitsauerstoffgabe (Flussrate ≥ 2 l/min) gegeben. Die Studienpatienten trugen an drei aufeinanderfolgenden Tagen in randomisierter Reihenfolge eine *konventionelle Sauerstoffbrille*, den *Oxymizer mit verordneter*

Flussrate und den *Oxymizer mit reduzierter Sauerstoffflussrate*. Zusätzlich zum üblichen Rehabilitationsprogramm absolvierten die Patienten eine Alltagsbelastung in Form eines 10-minütigen supervidierten Spaziergangs. An jedem Versuchstag zeichnete ein Pulsoxymeter kontinuierlich die Sauerstoffsättigung auf. Die Patienten trugen zur Kontrolle der körperlichen Aktivität ein SenseWear Armband. Nach einer Woche wurde der Versuchsdurchlauf wiederholt. Die gemittelten Werte aus den Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille wurden mit den Werten der Tage mit Oxymizer verglichen.

Dabei zeigte sich im Vergleich zur konventioneller Sauerstoffbrille an den Tagen, an denen der Oxymizer mit normaler Flussrate eingesetzt wurde, eine signifikant höhere minimale Sauerstoffsättigung (Median OXY 69,10 %; KSB 62,15 % $p=0,01$), ein signifikant geringerer Zeitanteil mit unzureichender Sättigung (Median OXY 14,51 %; KSB 16,34 %; $p=0,02$) sowie eine bessere Sättigung während des 10-minütigen Spaziergangs (Median OXY 86,65 %; KSB 84,93 %; $p=0,01$) im Vergleich zu den Tagen, an denen die Patienten eine konventionelle Sauerstoffbrille trugen. Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung (Median OXY 92,97 %; KSB 92,78 %; $p=0,04$) im Tagesverlauf war mit Oxymizer nur minimal höher. Die Sauerstoffsättigung an den Tagen mit Oxymizer und reduzierter Sauerstoffflussrate war etwa gleich hoch wie mit konventioneller Sauerstoffbrille und verordneter nicht-reduzierter Flussrate. Tendenziell waren hier trotz der reduzierten Flussrate mit Oxymizer die Sauerstoffwerte minimal höher.

Wie aus den Untersuchungsergebnissen hervorgeht, war die Sauerstoffsättigung der ILD-Patienten bei Einsatz des Oxymizers im Tagesdurchschnitt nur geringfügig - statistisch signifikant, aber klinisch kaum relevant - höher als bei Verwendung der konventionellen Sauerstoffbrille. Doch konnte der Oxymizer in den Phasen mit körperlicher Belastung zu einer signifikanten Verbesserung der Sauerstoffversorgung führen. Die Zeiten mit kritischer Entsättigung – und damit auch möglicherweise das Risiko potenzieller hypoxischer Schäden – waren unter Oxymizer-Verwendung reduziert.

Zudem zeigen die Ergebnisse aus den Messungen unter alltagsnahen Bedingungen, dass mit Hilfe des Oxymizers eine Reduktion der Sauerstoffflussrate möglich wird. Dadurch wird der Zeitraum, in dem ein mobiles Gerät Patienten mit Sauerstoff versorgen kann verlängert und eine größere Mobilität ermöglicht. Dies bedeutet für die Patienten, dass der Oxymizer – trotz dessen vergleichsweise schlechter bewerteten Tragekomforts – zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen kann.

7. Summary

The term „Interstitial Lung Disease (ILD)” sums up a variety of disease patterns which affect the structure of the lung tissue. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), the most common form of ILD, has a progressive and severe disease process. Despite a new drug therapy with Pirfenidon and Nintedanib, mortality rate of IPF is still high. Only a lung transplantation is considered to be curative. But due to the limited availability of transplants and high perioperative risks, it is only an option for a small number of patients. With a progressing disease, especially the increasing dyspnoea, caused by hypoxia, reduces the quality of life of ILD patients. As a treatment for hypoxia, national and international guidelines recommend a long-term oxygen therapy.

Portable liquid oxygen units are supposed to supply patients with oxygen while being apart from domestic oxygen reservoirs. Especially if high flow oxygen is needed, the low capacity of portable devices limits the patients' mobility. To configure oxygen supply more effectively, a special nasal cannula with reservoir (Oxymizer) stores oxygen during expiration and releases a higher amount of oxygen during inspiration. Former studies have shown that the device can reduce hypoxia better than a standard nasal cannula (KSB). Due to a more effective supply of oxygen by the Oxymizer, it is possible to reduce the flow rate. This results in a higher capacity of the portable devices and allows patients more mobility. Previous studies investigated the Oxymizer just over a short period of time during rest or exercise. This study examines if patients with ILD benefit from the Oxymizer in their daily life.

In a prospective and randomised trial 18 ILD patients were evaluated during pulmonary rehabilitation at Schön Klinik Berchtesgadener Land. All patients had an indication for long term oxygen therapy (flow rate ≥ 2 l/min). On consecutive days they used a *standard nasal cannula*, *the Oxymizer with usual flow rate* and *the Oxymizer with reduced flow rate* in randomised order. In addition to their usual rehabilitation schedule, the patients performed a supervised ten-minute walk at moderate intensity while a pulseoxymeter was continuously recording oxygen saturation. Additionally patients wore a SenseWear Armband to check their physical activity. The entire procedure was repeated one week later. The averaged results of the days with the standard cannula were compared to the results of the days with the Oxymizer.

On days with the Oxymizer and usual flow rate, the minimal oxygen saturation (Median OXY 69,10 %; KSB 62,15 % p=0,01) and the saturation during the ten-minute walk were

significantly higher compared to days with standard nasal cannula. (Median OXY 86,65 %; KSB 84,93%; p=0,01). Also, the time with insufficient oxygenation (SpO₂ <88 %) could be significantly reduced on days with the Oxymizer and usual flow rate (Median OXY 14,51 %; KSB 16,34 %; p=0,02). The average saturation was just a bit higher with the Oxymizer (Median OXY 92,97 %; KSB 92,78 %; p=0,04). On days with the Oxymizer and reduced flow rate oxygen saturation was similar to days with KSB. In general, despite of a reduced flow rate, oxygen levels were slightly better.

As these results illustrate, concerning the daily average, the Oxymizer has hardly any significant clinical benefit for patients with ILD. However, during daily exercise the Oxymizer improves oxygen effects significantly. The time with insufficient oxygenation - and therefore the risk of possible hypoxaemic damages – can be reduced through the use of the Oxymizer.

The outcomes of the measurements with reduced flow rate show that patients might obtain more mobility by reducing the flow rate while using the Oxymizer. Therefore, despite the limited carrying comfort, the Oxymizer might increase the patients' quality of life.

8. Literaturverzeichnis

- Allam, J. Shirine; Limper, Andrew H. (2006): Idiopathic pulmonary fibrosis. Is it a familial disease? In: *Current opinion in pulmonary medicine* 12 (5), S. 312–317. DOI: 10.1097/01.mcp.0000239546.24831.61.
- Andersson, Mikael; Janson, Christer; Emtner, Margareta (2014): Accuracy of three activity monitors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A comparison with video recordings. In: *COPD* 11 (5), S. 560–567. DOI: 10.3109/15412555.2014.898033.
- Arlati, S.; Rolo, J.; Micallef, E.; Sacerdoti, C.; Brambilla, I. (1988): A reservoir nasal cannula improves protection given by oxygen during muscular exercise in COPD. In: *Chest* 93 (6), S. 1165–1169.
- Austin, Michael A.; Wills, Karen E.; Blizzard, Leigh; Walters, Eugene H.; Wood-Baker, Richard (2010): Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting. Randomised controlled trial. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 341, c5462.
- Baumgartner, K. B.; Samet, J. M.; Stidley, C. A.; Colby, T. V.; Waldron, J. A. (1997): Cigarette smoking. A risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155 (1), S. 242–248. DOI: 10.1164/ajrccm.155.1.9001319.
- Beck, D. von der; Günther, A.; Markart, P. (2011): Interstitielle Lungenerkrankungen. In: *Dtsch med Wochenschr* 136 (22), S. 1191–1193. DOI: 10.1055/s-0031-1280538.
- Behr, J.; Günther, A.; Ammenwerth, W.; Bittmann, I.; Bonnet, R.; Buhl, R. et al. (2013): S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. In: *Pneumologie* 67 (02), S. 81–111. DOI: 10.1055/s-0032-1326009.
- Behr, Jürgen; Günther, Andreas; Bonella, Francesco; Geißler, Klaus; Koschel, Dirk; Kreuter, Michael et al. (2017): S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017. In: *Pneumologie* 71 (07), S. 460–474. DOI: 10.1055/s-0043-106160.
- Behr, Jürgen; Kreuter, Michael; Hoeper, Marius M.; Wirtz, Hubert; Klotsche, Jens; Koschel, Dirk et al. (2015): Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice. The INSIGHTS-IPF registry. In: *European Respiratory Journal* 46 (1), S. 186. DOI: 10.1183/09031936.00217614.
- Bergofsky, E. H.; Hurewitz, A. N. (1989): Airway insufflation. Physiologic effects on acute and chronic gas exchange in humans. In: *Am. Rev. Respir. Dis.* 140 (4), S. 885–890. DOI: 10.1164/ajrccm/140.4.885.
- Bonham, Catherine A.; Streck, Mary E.; Patterson, Karen C. (2016): From granuloma to fibrosis. Sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 22 (5), S. 484–491. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000301.
- Borie, Raphael; Kannengiesser, Caroline; Crestani, Bruno (2012): Familial forms of nonspecific interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical course and genetic background. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 18 (5), S. 455–461. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328356b15c.
- Brown, A. Whitney; Kaya, Hatice; Nathan, Steven D. (2016): Lung transplantation in IIP. A review. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 21 (7), S. 1173–1184. DOI: 10.1111/resp.12691.
- Carter, R.; Williams, J. S.; Berry, J.; Peavler, M.; Griner, D.; Tiep, B. (1986): Evaluation of the pendant oxygen-conserving nasal cannula during exercise. In: *Chest* 89 (6), S. 806–810.

Chen, Xiaoqian; Zhang, Xiaoju; Li, Xiu; Wang, Zheng (2013): Who and what should we rely on in early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? In: *Eur. Respir. J.* 41 (1), S. 249–250. DOI: 10.1183/09031936.00142012.

Chioma, Ozioma S.; Drake, Wonder P. (2017): Role of Microbial Agents in Pulmonary Fibrosis. In: *The Yale Journal of Biology and Medicine* 90 (2), S. 219–227.

Christopher, K. L.; Spofford, B. T.; Brannin, P. K.; Petty, T. L. (1986): Transtracheal oxygen therapy for refractory hypoxemia. In: *JAMA* 256 (4), S. 494–497.

Christopher, K. L.; Spofford, B. T.; Petrun, M. D.; McCarty, D. C.; Goodman, J. R.; Petty, T. L. (1987): A program for transtracheal oxygen delivery. Assessment of safety and efficacy. In: *Annals of internal medicine* 107 (6), S. 802–808.

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. In: *Am. Rev. Respir. Dis.* 136 (5), S. 1095–1098. DOI: 10.1164/ajrccm/136.5.1095.

Cottin, Vincent; Cordier, Jean-François (2012): Cryptogenic organizing pneumonia. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine* 33 (5), S. 462–475. DOI: 10.1055/s-0032-1325157.

Coultas, D. B.; Zumwalt, R. E.; Black, W. C.; Sobonya, R. E. (1994): The epidemiology of interstitial lung diseases. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150 (4), S. 967–972. DOI: 10.1164/ajrccm.150.4.7921471.

Couser, J. I.; Make, B. J. (1992): Respiratory tract infection complicating transtracheal oxygen therapy. In: *Chest* 101 (1), S. 273–275.

Crée, C-P; Baur, X.; Berdel, D.; Bösch, D.; Gappa, M.; Haidl, P. et al. (2015): Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. In: *Pneumologie* 69 (3), S. 147–164. DOI: 10.1055/s-0034-1391345.

Doherty, Dennis E.; Petty, Thomas L.; Bailey, William; Carlin, Brian; Cassaburi, Richard; Christopher, Kent et al. (2006): Recommendations of the 6th long-term oxygen therapy consensus conference. In: *Respir Care* 51 (5), S. 519–525.

Domingo, C.; Roig, J.; Coll, R.; Klamburg, J.; Izquierdo, J.; Ruiz-Manzano, J. et al. (1996): Evaluation of the use of three different devices for nocturnal oxygen therapy in COPD patients. In: *Respiration* 63 (4), S. 230–235.

Dowman, Leona M.; McDonald, Christine F.; Bozinovski, Steven; Vlahos, Ross; Gillies, Rebecca; Pouniotis, Dodie et al. (2017): Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 22 (5), S. 957–964. DOI: 10.1111/resp.13002.

Eaton, Tam; Young, Pam; Milne, David; Wells, Athol U. (2005): Six-minute walk, maximal exercise tests. Reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171 (10), S. 1150–1157. DOI: 10.1164/rccm.200405-578OC.

Egan, J. J.; Stewart, J. P.; Hasleton, P. S.; Arrand, J. R.; Carroll, K. B.; Woodcock, A. A. (1995): Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. In: *Thorax* 50 (12), S. 1234–1239.

Enomoto, Yasunori; Inui, Naoki; Yoshimura, Katsuhiko; Nishimoto, Koji; Mori, Kazutaka; Kono, Masato et al. (2016): Lung cancer development in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. A retrospective observational study. In: *Medicine* 95 (50), e5716. DOI: 10.1097/MD.0000000000005716.

- Feghali-Bostwick, Carol A.; Tsai, Christopher G.; Valentine, Vincent G.; Kantrow, Stephen; Stoner, Michael W.; Pilewski, Joseph M. et al. (2007): Cellular and humoral autoreactivity in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 179 (4), S. 2592–2599.
- Fink, L. (2014): Interstitielle Lungenerkrankungen. In: *Der Pathologe* 35 (6), S. 597–605. DOI: 10.1007/s00292-014-1923-1.
- Flaherty, Kevin R.; Andrei, Adin-Cristian; Murray, Susan; Fraley, Chris; Colby, Thomas V.; Travis, William D. et al. (2006): Idiopathic pulmonary fibrosis. Prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174 (7), S. 803–809. DOI: 10.1164/rccm.200604-488OC.
- Frank, Rebecca C.; Hicks, Sophie; Duck, Annette M.; Spencer, Lisa; Leonard, Colm T.; Barnett, Emma (2012): Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis. Of what benefit? In: *Eur. Respir. J.* 40 (1), S. 269–270. DOI: 10.1183/09031936.00007712.
- Glöckl, R.; Osadnik, C.; Bies, L.; Leitl, D.; Koczulla, A. R.; Kenn, K. (2019): Vergleich einer kontinuierlichen Sauerstoffgabe versus Demand-Systeme bei COPD-Patienten. Ein systematisches Review mit Meta-Analyse. In: *Pneumologie* 73 (S 01), P258. DOI: 10.1055/s-0039-1678085.
- Gloeckl, Rainer; Jarosch, Inga; Schneeberger, Tessa; Fiedler, Claudia; Lausen, Melody; Weingaertner, Julian et al. (2019): Comparison of supplemental oxygen delivery by continuous versus demand based flow systems in hypoxemic COPD patients – A randomized, single-blinded cross-over study. In: *Respir Med* 156, S. 26–32. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.08.001.
- Gribbin, J.; Hubbard, R. B.; Le Jeune, I.; Smith, C. J. P.; West, J.; Tata, L. J. (2006): Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. In: *Thorax* 61 (11), S. 980. DOI: 10.1136/thx.2006.062836.
- Gulati, Mridu; Redlich, Carrie A. (2015): Asbestosis and environmental causes of usual interstitial pneumonia. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 21 (2), S. 193–200. DOI: 10.1097/MCP.000000000000144.
- Hartert, Marc; Senbaklavacin, Omer; Gohrbandt, Bernhard; Fischer, Berthold M.; Buhl, Roland; Vahld, Christian-Friedrich (2014): Lung transplantation. A treatment option in end-stage lung disease. In: *Deutsches Arzteblatt international* 111 (7), S. 107–116. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0107.
- Haskell, William L.; Lee, I-Min; Pate, Russell R.; Powell, Kenneth E.; Blair, Steven N.; Franklin, Barry A. et al. (2007): Physical activity and public health. Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. In: *Medicine and science in sports and exercise* 39 (8), S. 1423–1434. DOI: 10.1249/mss.0b013e3180616b27.
- Heinzelmann, Inga; Gloeckl, Rainer; Matthaeh, Maximilian; Damisch, Thomas; Szczepanski, Bernd; Jerrentrup, Andreas; Kenn, Klaus (2015): Benefits of a Reservoir Nasal Cannula (Oxymizer) Versus a Conventional Nasal Cannula During Exercise in Hypoxemic Patients with Interstitial Lung Diseases. In: C107. NEW INTERVENTIONS AND OUTCOMES IN PULMONARY REHABILITATION: American Thoracic Society (American Thoracic Society International Conference Abstracts), A5302-A5302.
- Hill, Kylie; Dolmage, Thomas E.; Woon, Lynda; Goldstein, Roger; Brooks, Dina (2010): Measurement properties of the SenseWear armband in adults with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Thorax* 65 (6), S. 486–491. DOI: 10.1136/thx.2009.128702.
- Hodnett, Philip A.; Naidich, David P. (2013): Fibrosing interstitial lung disease. A practical high-resolution computed tomography-based approach to diagnosis and

- management and a review of the literature. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 188 (2), S. 141–149. DOI: 10.1164/rccm.201208-1544CI.
- Hoffman, L. A.; Wesmiller, S. W.; Sciruba, F. C.; Johnson, J. T.; Ferson, P. F.; Zullo, T. G.; Dauber, J. H. (1992): Nasal cannula and transtracheal oxygen delivery. A comparison of patient response after 6 months of each technique. In: *Am. Rev. Respir. Dis.* 145 (4 Pt 1), S. 827–831. DOI: 10.1164/ajrccm/145.4_Pt_1.827.
- Huang, Y. L.; Chen, Y. J.; Lin, M. W.; Wu, C. Y.; Liu, P. C.; Chen, T. J. et al. (2009): Malignancies associated with dermatomyositis and polymyositis in Taiwan. A nationwide population-based study. In: *The British journal of dermatology* 161 (4), S. 854–860. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09274.x.
- Hutchinson, John; Fogarty, Andrew; Hubbard, Richard; McKeever, Tricia (2015): Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis. A systematic review. In: *European Respiratory Journal* 46 (3), S. 795. DOI: 10.1183/09031936.00185114.
- Hutchinson, John P.; Fogarty, Andrew W.; McKeever, Tricia M.; Hubbard, Richard B. (2016): In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193 (10), S. 1161–1167. DOI: 10.1164/rccm.201508-1632OC.
- Irving, W. L.; Day, S.; Johnston, I. D. (1993): Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. In: *Am. Rev. Respir. Dis.* 148 (6 Pt 1), S. 1683–1684. DOI: 10.1164/ajrccm/148.6_Pt_1.1683.
- Jarosch, I.; Schneeberger, T.; Glöckl, R.; Schneider, C.; Koczulla, A. R.; Kenn, K. (2019): Kurzfristige Effekte einer Sauerstoffs substitution unter Belastung bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF). In: *Pneumologie* 73 (S 01), V536. DOI: 10.1055/s-0039-1678152.
- Jetté, M.; Sidney, K.; Blümchen, G. (1990): Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. In: *Clinical cardiology* 13 (8), S. 555–565.
- Kang, K. Y.; Yim, H. W.; Kim, I-J; Yoon, J. U.; Ju, J. H.; Kim, H-Y; Park, S-H (2009): Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea. Results from a single centre. In: *Scandinavian journal of rheumatology* 38 (4), S. 299–303. DOI: 10.1080/03009740802642062.
- Kasper, Dennis L.; Fauci, Anthony S.; Harrison, Tinsley Randolph (2016): *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage. Hg. v. S. L. Hauser, D. L. Longo, J. Larry Jameson, J. L. Loscalzo, Norbert Suttrop, Martin Möckel, et al. New York, NY, Berlin, Stuttgart: McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme.
- Kaur, Amarpreet; Mathai, Susan K.; Schwartz, David A. (2017): Genetics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis, Prognosis, and Treatment. In: *Frontiers in medicine* 4, S. 154. DOI: 10.3389/fmed.2017.00154.
- Kelly, Brian G.; Lok, She S.; Hasleton, Philip S.; Egan, Jim J.; Stewart, James P. (2002): A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166 (4), S. 510–513.
- Kenn, K. (2012): The effect of an Oxymizer Pendant on oxygenation in patients with interstitial lung diseases or COPD. In: *AJRCCM*.
- Kenn, K.; Gloeckl, R.; Behr, J. (2013): Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis--a review. In: *Respiration* 86 (2), S. 89–99. DOI: 10.1159/000354112.
- Kenn, K.; Heinzemann, I. (2012): Rehabilitation in der Pneumologie. In: *Dtsch med Wochenschr* 137 (31/32), S. 1575–1578. DOI: 10.1055/s-0032-1305154.

- Khurana, Ritu; Wolf, Robert; Berney, Steven; Caldito, Gloria; Hayat, Samina; Berney, Seth Mark (2008): Risk of development of lung cancer is increased in patients with rheumatoid arthritis. A large case control study in US veterans. In: *The Journal of rheumatology* 35 (9), S. 1704–1708.
- Kim, Dong Soon; Collard, Harold R.; King, Talmadge E. (2006): Classification and Natural History of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 (4), S. 285–292. DOI: 10.1513/pats.200601-005TK.
- King, George A.; Torres, Nancy; Potter, Charlie; Brooks, Toby J.; Coleman, Karen J. (2004): Comparison of activity monitors to estimate energy cost of treadmill exercise. In: *Medicine and science in sports and exercise* 36 (7), S. 1244–1251.
- King, Talmadge E. (2005): Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172 (3), S. 268–279. DOI: 10.1164/rccm.200503-483OE.
- King, Talmadge E.; Bradford, Williamson Z.; Castro-Bernardini, Socorro; Fagan, Elizabeth A.; Glaspole, Ian; Glassberg, Marilyn K. et al. (2014): A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *N. Engl. J. Med.* 370 (22), S. 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
- Koehler, U.; Hildebrandt, O.; Jerrentrup, L.; Koehler, K.-I.; Kianinejad, P.; Sohrabi, K. et al. (2014): Die Langzeit-Sauerstoff-Therapie (LTOT) – Was sollten Arzt, Versorger und Krankenkasse wissen? In: *Pneumologie* 68 (03), S. 193–198. DOI: 10.1055/s-0033-1359198.
- Kreuter, M.; Wacker, M.; Hammerl, P.; Wiederhold, C.; Kabitz, H. J.; Hagemeyer, L. et al. (2017): Interims Analyse des EXCITING-ILD Registers (Registry for Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases). In: *Pneumologie* 71 (S 01), P30. DOI: 10.1055/s-0037-1598497.
- Kreuter, M.; Warth, A.; Wenz, H.; Heussel, C. P. (2013): Idiopathische Lungenfibrose. In: *Der Pneumologe* 10 (2), S. 89–97. DOI: 10.1007/s10405-012-0606-y.
- Kyle, Ursula G.; Bosaeus, Ingvar; Lorenzo, Antonio D. de; Deurenberg, Paul; Elia, Marinos; Gómez, José Manuel et al. (2004): Bioelectrical impedance analysis--part I. Review of principles and methods. In: *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 23 (5), S. 1226–1243. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.06.004.
- Lama, Vibha N.; Flaherty, Kevin R.; Toews, Galen B.; Colby, Thomas V.; Travis, William D.; Long, Qi et al. (2003): Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168 (9), S. 1084–1090. DOI: 10.1164/rccm.200302-219OC.
- Lazor, Romain; Letovanec, Igor; Beigelman, Catherine (2014): Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. In: *La Revue du praticien* 64 (7), 933-7, 939-40.
- Lentz, Robert J.; Argento, A. Christine; Colby, Thomas V.; Rickman, Otis B.; Maldonado, Fabien (2017): Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease. A state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. In: *Journal of Thoracic Disease* 9 (7), S. 2186–2203. Online verfügbar unter <http://jtd.amegroups.com/article/view/14586>.
- Ley, Brett; Collard, Harold R.; King, Talmadge E. (2011): Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183 (4), S. 431–440. DOI: 10.1164/rccm.201006-0894CI.
- Louw, A.; Cracco, C.; Cerf, C.; Harf, A.; Duvaldestin, P.; Lemaire, F.; Brochard, L. (2001): Accuracy of pulse oximetry in the intensive care unit. In: *Intensive Care Medicine* 27 (10), S. 1606–1613. DOI: 10.1007/s001340101064.

- Lukacs, N. W.; Hogaboam, C.; Chensue, S. W.; Blease, K.; Kunkel, S. L. (2001): Type 1/type 2 cytokine paradigm and the progression of pulmonary fibrosis. In: *Chest* 120 (1 Suppl), 5S-8S.
- Magnussen, H.; Kirsten, A.-M.; Köhler, D.; Morr, H.; Sitter, H.; Worth, H. (2008): Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. In: *Pneumologie* 62 (12), S. 748–756. DOI: 10.1055/s-2008-1038290.
- Marten-Engelke, K. (2013): Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) bei Rauchern. In: *Der Radiologe* 53 (9), S. 817–830. DOI: 10.1007/s00117-013-2551-0.
- Martí, Sergi; Pajares, Virginia; Morante, Fátima; Ramón, Maria-Antònia; Lara, Jordi; Ferrer, Jaume; Güell, Maria-Rosa (2013): Are oxygen-conserving devices effective for correcting exercise hypoxemia? In: *Respir Care* 58 (10), S. 1606–1613. DOI: 10.4187/respcare.02260.
- Mathai, Stephen C.; Danoff, Sonye K. (2016): Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 352, h6819. DOI: 10.1136/bmj.h6819.
- Matthaei, M.; Glöckl, R.; Wiegand, L.; Heinzelmann, I.; Seeberg, S.; Damisch, T. et al. (2014a): Effekte einer Sauerstoffbrille mit Reservoir (Oxymizer®) im Vergleich zu einer konventionellen Sauerstoffbrille bei Patienten mit schwerer COPD unter körperlicher Belastung. In: *Pneumologie* 68 (S 01), V247. DOI: 10.1055/s-0034-1367754.
- Matthes, K. (1935): Untersuchungen über die Sauerstoffsättigung des menschlichen Arterienblutes. In: *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 179 (6), S. 698–711. DOI: 10.1007/BF01862691.
- Menon, A. S.; Carlin, B. W.; Kaplan, P. D. (1993): Tracheal perforation. A complication associated with transtracheal oxygen therapy. In: *Chest* 104 (2), S. 636–637.
- Meyer, Keith C. (2013): Diagnosis and management of interstitial lung disease. In: *Translational Respiratory Medicine* 2, S. 4. DOI: 10.1186/2213-0802-2-4.
- Meyer, Keith C. (2017): Pulmonary fibrosis, part I. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. In: *Expert review of respiratory medicine* 11 (5), S. 343–359. DOI: 10.1080/17476348.2017.1312346.
- Miyake, Yoshihiro; Sasaki, Satoshi; Yokoyama, Tetsuji; Chida, Kingo; Azuma, Arata; Suda, Takafumi et al. (2005): Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. In: *The Annals of occupational hygiene* 49 (3), S. 259–265. DOI: 10.1093/annhyg/meh090.
- MRC (1981): Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. In: *Lancet (London, England)* 1 (8222), S. 681–686.
- Müller, C.; Winter, C.; Rosenbaum, D. (2010): Aktuelle objektive Messverfahren zur Erfassung körperlicher Aktivität im Vergleich zu subjektiven Erhebungsmethoden. In: *Deutsche Zeitschrift Für Sportmedizin* 61 (1), S. 11.
- Nalysnyk, Luba; Cid-Ruzafa, Javier; Rotella, Philip; Esser, Dirk (2012): Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Review of the literature. In: *European Respiratory Review* 21 (126), S. 355. DOI: 10.1183/09059180.00002512.
- Neurohr, C.; Behr, J. (2009): Diagnostik und Therapie interstitieller Lungenerkrankungen. In: *Dtsch med Wochenschr* 134 (11), S. 524–529. DOI: 10.1055/s-0029-1208082.
- Noble, Paul W.; Albera, Carlo; Bradford, Williamson Z.; Costabel, Ulrich; Du Bois, Roland M.; Fagan, Elizabeth A. et al. (2016): Pirfenidone for idiopathic pulmonary

fibrosis. Analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. In: *Eur. Respir. J.* 47 (1), S. 243–253. DOI: 10.1183/13993003.00026-2015.

NOTT (1980): Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. A clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. In: *Annals of internal medicine* 93 (3), S. 391–398.

O'Donohue, W. J. (1991): Effect of oxygen therapy on increasing arterial oxygen tension in hypoxemic patients with stable chronic obstructive pulmonary disease while breathing ambient air. In: *Chest* 100 (4), S. 968–972.

Oldham, Justin M.; Collard, Harold R. (2017): Comorbid Conditions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Recognition and Management. In: *Frontiers in medicine* 4, S. 123. DOI: 10.3389/fmed.2017.00123.

Ortega Ruiz, Francisco; Díaz Lobato, Salvador; Galdiz Iturri, Juan Bautista; García Rio, Francisco; Güell Rous, Rosa; Morante Velez, Fátima et al. (2014): Continuous home oxygen therapy. In: *Archivos de bronconeumología* 50 (5), S. 185–200. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.11.025.

Pipavath, Sudhakar; Godwin, J. David (2005): Imaging of Interstitial Lung Disease. In: *Radiologic Clinics of North America* 43 (3), S. 589–599. DOI: 10.1016/j.rcl.2005.03.005.

Portnoy, Joshua; Veraldi, Kristen L.; Schwarz, Marvin I.; Cool, Carlyne D.; Curran-Everett, Douglas; Cherniack, Reuben M. et al. (2007): Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. Long-term outcome. In: *Chest* 131 (3), S. 664–671. DOI: 10.1378/chest.06-1885.

PRASSE, Antje; MÜLLER-QUERNHEIM, Joachim (2009): Non-invasive biomarkers in pulmonary fibrosis. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 14 (6), S. 788–795. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2009.01600.x.

Raghu, G.; Freudenberger, T. D.; Yang, S.; Curtis, J. R.; Spada, C.; Hayes, J. et al. (2006): High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *European Respiratory Journal* 27 (1), S. 136. DOI: 10.1183/09031936.06.00037005.

Raghu, Ganesh; Chen, Shih-Yin; Yeh, Wei-Shi; Maroni, Brad; Li, Qian; Lee, Yuan-Chi; Collard, Harold R. (2014): Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older. Incidence, prevalence, and survival, 2001-11. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 2 (7), S. 566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.

Raghu, Ganesh; Collard, Harold R.; Egan, Jim J.; Martinez, Fernando J.; Behr, Juergen; Brown, Kevin K. et al. (2011): An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183 (6), S. 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.

Raghu, Ganesh; Remy-Jardin, Martine; Myers, Jeffrey L.; Richeldi, Luca; Ryerson, Christopher J.; Lederer, David J. et al. (2018): Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 198 (5), e44-e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.

Raghu, Ganesh; Rochweg, Bram; Zhang, Yuan; Garcia, Carlos A. Cuello; Azuma, Arata; Behr, Juergen et al. (2015): An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 192 (2), e3-e19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.

- Raj, Rishi; Raparia, Kirtee; Lynch, David A.; Brown, Kevin K. (2016): Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Diseases. In: *Chest* 151 (5), S. 1131–1140. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.019.
- Ramalingam, Thirumalai R.; Gieseck, Richard L.; Acciani, Thomas H.; M Hart, Kevin; Cheever, Allen W.; Mentink-Kane, Margaret M. et al. (2016): Enhanced protection from fibrosis and inflammation in the combined absence of IL-13 and IFN- γ . In: *The Journal of pathology* 239 (3), S. 344–354. DOI: 10.1002/path.4733.
- Ravaglia, C.; Bonifazi, M.; Wells, A. U.; Tomassetti, S.; Gurioli, C.; Piciocchi, S. et al. (2016): Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases. A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. In: *Respiration* 91 (3), S. 215–227.
- Richeldi, Luca; Cottin, Vincent; Du Bois, Roland M.; Selman, Moisés; Kimura, Toshio; Bailes, Zelig et al. (2016): Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. In: *Respir Med* 113, S. 74–79. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.001.
- Rosenthal, Robert; Fode, K. L. (1963): „The Effect of Experimenter Bias on the "Performance of the Albino Rat“, in: Behavioral Science 8.
- Ryerson, Christopher J.; Cayou, Cindy; Topp, Fiona; Hilling, Lana; Camp, Pat G.; Wilcox, Pearce G. et al. (2014): Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease. A prospective cohort study. In: *Respir Med* 108 (1), S. 203–210. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.11.016.
- Ryerson, Christopher J.; Collard, Harold R. (2013): Update on the diagnosis and classification of ILD. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 19 (5), S. 453–459. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328363f48d.
- Santos-Lozano, Alejandro; Hernández-Vicente, Adrián; Pérez-Isaac, Raúl; Santín-Medeiros, Fernanda; Cristi-Montero, Carlos; Casajús, Jose Antonio; Garatachea, Nuria (2017): Is the SenseWear Armband accurate enough to quantify and estimate energy expenditure in healthy adults? In: *Annals of Translational Medicine* 5 (5), S. 97. DOI: 10.21037/atm.2017.02.31.
- Schaeffer, Michele R.; Ryerson, Christopher J.; Ramsook, Andrew H.; Molgat-Seon, Yannick; Wilkie, Sabrina S.; Dhillon, Satvir S. et al. (2017): Effects of hyperoxia on dyspnoea and exercise endurance in fibrotic interstitial lung disease. In: *European Respiratory Journal* 49 (5). DOI: 10.1183/13993003.02494-2016.
- Schünemann, Holger J.; Puhan, Milo; Goldstein, Roger; Jaeschke, Roman; Guyatt, Gordon H. (2005): Measurement properties and interpretability of the Chronic respiratory disease questionnaire (CRQ). In: *COPD* 2 (1), S. 81–89.
- Sczepanski, B.; Kaltenecker, S.; Heinemann, F.; Winterkamp, S.; Bönsch, M.; Kenn, K. (2012): Sauerstofflangzeittherapie mit hohen Flussraten: Kann der Oxymizer die Oxygenierung verbessern? In: *Pneumologie* 66 (S 01). DOI: 10.1055/s-0032-1302773.
- Shlobin, Oksana A.; Brown, A. Whitney; Nathan, Steven D.: Pulmonary Hypertension in Diffuse Parenchymal Lung Diseases. In: *Chest* 151 (1), S. 204–214. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.002.
- Siddiqui, Faisal Mujib; Campbell, Sabrina; Ie, Susanti; Biscardi, Frank; Rubio, Edmundo (2017): Three decades of transtracheal oxygen therapy. A review of the associated complications with an illustrative case presentation. In: *Lung India : Official Organ of Indian Chest Society* 34 (5), S. 448–451. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_33_17.

Sisson, Thomas H.; Mendez, Michael; Choi, Karen; Subbotina, Natalya; Courey, Anthony; Cunningham, Andrew et al. (2010): Targeted injury of type II alveolar epithelial cells induces pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 181 (3), S. 254–263. DOI: 10.1164/rccm.200810-1615OC.

Sjöberg, F.; Singer, M. (2013): The medical use of oxygen. A time for critical reappraisal. In: *Journal of internal medicine* 274 (6), S. 505–528. DOI: 10.1111/joim.12139.

Statistisches Bundesamt (2018):

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. 27.01.2018 14:50.

Stegemann, A.; Schneeberger, T.; Jarosch, I.; Glöckl, R.; Leidl, D.; Reimann, D. et al. (2019): Effekte einer Sauerstoffbrille mit Reservoir (Oxymizer (R)) versus einer konventionellen Nasenbrille während standardisierter Gehbelastung bei hypoxämischen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose. In: *Pneumologie* 73 (S 01), P325. DOI: 10.1055/s-0039-1678083.

Stewart, J. P.; Egan, J. J.; Ross, A. J.; Kelly, B. G.; Lok, S. S.; Hasleton, P. S.; Woodcock, A. A. (1999): The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159 (4 Pt 1), S. 1336–1341. DOI: 10.1164/ajrccm.159.4.9807077.

St-Onge, Maxime; Mignault, Diane; Allison, David B.; Rabasa-Lhoret, Rémi (2007): Evaluation of a portable device to measure daily energy expenditure in free-living adults. In: *The American journal of clinical nutrition* 85 (3), S. 742–749.

Sverzellati, Nicola; Lynch, David A.; Hansell, David M.; Johkoh, Takeshi; King, Talmadge E.; Travis, William D. (2015): American Thoracic Society–European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Advances in Knowledge since 2002. In: *RadioGraphics* 35 (7), S. 1849–1871. DOI: 10.1148/rg.2015140334.

Tang, Yi-Wei; Johnson, Joyce E.; Browning, Philip J.; Cruz-Gervis, Roberto A.; Davis, Angela; Graham, Barney S. et al. (2003): Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Journal of clinical microbiology* 41 (6), S. 2633–2640.

Tcherakian, Colas; Cottin, Vincent; Brillet, Pierre-Yves; Freynet, Olivia; Naggara, Nicolas; Carton, Zohra et al. (2011): Progression of idiopathic pulmonary fibrosis. Lessons from asymmetrical disease. In: *Thorax* 66 (3), S. 226. DOI: 10.1136/thx.2010.137190.

Tiep, B.; Carter, R. (2008): Oxygen conserving devices and methodologies. In: *Chron Respir Dis* 5 (2), S. 109–114. DOI: 10.1177/1479972308090691.

Tiep, B. L.; Belman, M. J.; Mittman, C.; Phillips, R.; Otsap, B. (1985a): A new pendant storage oxygen-conserving nasal cannula. In: *Chest* 87 (3), S. 381–383.

Tiep, B. L.; Nicotra, B.; Carter, R.; Belman, M. J.; Mittman, C. (1984): Evaluation of a low-flow oxygen-conserving nasal cannula. In: *Am. Rev. Respir. Dis.* 130 (3), S. 500–502.

Tiep, B. L.; Nicotra, M. B.; Carter, R.; Phillips, R.; Otsap, B. (1985b): Low-concentration oxygen therapy via a demand oxygen delivery system. In: *Chest* 87 (5), S. 636–638.

Tiep, Brian L.; Lewis, Michael I. (1987): Oxygen Conservation and Oxygen-conserving Devices in Chronic Lung Disease. In: *Chest* 92 (2), S. 263–272. DOI: 10.1378/chest.92.2.263.

Toffaletti, J. G.; Rackley, C. R. (2016): Chapter Three - Monitoring Oxygen Status. In: Gregory S. Makowski (Hg.): *Advances in Clinical Chemistry*, Bd. 77: Elsevier, S. 103–124.

Tomczak, J. (2003): *Körperanalysen: Die bioelektrische Impedanzanalyse BIA*.

Tonelli, Roberto; Cocconcelli, Elisabetta; Lanini, Barbara; Romagnoli, Isabella; Florini, Fabio; Castaniere, Ivana et al. (2017): Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease of different etiology. A multicenter prospective study. In: *BMC pulmonary medicine* 17 (1), S. 130. DOI: 10.1186/s12890-017-0476-5.

Travis, William D.; Costabel, Ulrich; Hansell, David M.; King, Talmadge E.; Lynch, David A.; Nicholson, Andrew G. et al. (2013): An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 188 (6), S. 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.

Travis et al. (2002): American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165 (2), S. 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.

Troy, Lauren K.; Young, Iven H.; Lau, Edmund M. T.; Corte, Tamera J. (2016): Exercise pathophysiology and the role of oxygen therapy in idiopathic interstitial pneumonia. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 21 (6), S. 1005–1014. DOI: 10.1111/resp.12650.

Vassallo, Robert; Jensen, Eric A.; Colby, Thomas V.; Ryu, Jay H.; Douglas, William W.; Hartman, Thomas E.; Limper, Andrew H. (2003): The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. High-resolution CT, histologic, and functional correlations. In: *Chest* 124 (4), S. 1199–1205.

Vilsvik, J. S.; Dahl, B.; Sailer, R. (1992): Oksygensparende nesekateter. Oxymizer pendant. In: *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 112 (29), S. 3659–3662.

Visca, D.; Montgomery, A.; Lauretis, A. de; Sestini, P.; Soteriou, H.; Maher, T. M. et al. (2011): Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. In: *Eur. Respir. J.* 38 (4), S. 987–990. DOI: 10.1183/09031936.00190710.

Vogel-Claussen, J.; Prasse, A. (2014): Aktuelle Klassifikation interstitieller Lungenerkrankungen. In: *Der Radiologe* 54 (12), S. 1147–1152. DOI: 10.1007/s00117-014-2732-5.

Wallace, Beth; Vummidi, Dharshan; Khanna, Dinesh (2016): Management of Connective Tissue Diseases Associated Interstitial Lung Disease. A Review of the Published Literature. In: *Current opinion in rheumatology* 28 (3), S. 236–245. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000270.

Wälscher, J.; Kreuter, M. (2017): Screening auf interstitielle Lungenerkrankungen. In: *Der Pneumologe* 14 (3), S. 160–164. DOI: 10.1007/s10405-017-0100-7.

Weill, David; Benden, Christian; Corris, Paul A.; Dark, John H.; Davis, R. Duane; Keshavjee, Shaf et al. (2014): A consensus document for the selection of lung transplant candidates. 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 34 (1), S. 1–15. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.014.

Wells, A. U.; Hirani, N. (2008): Interstitial lung disease guideline. In: *Thorax* 63 (Suppl 5), v1. DOI: 10.1136/thx.2008.101691.

- Whitsett, Jeffrey A.; Wert, Susan E.; Weaver, Timothy E. (2015): Diseases of pulmonary surfactant homeostasis. In: *Annual review of pathology* 10, S. 371–393. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104644.
- Wiegand, Laura (2017): Effekte einer Sauerstoffsonde mit Reservoir (Oxymizer®) im Vergleich zu einer konventionellen Sauerstoffbrille bei Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankungen unter körperlicher Belastung. Marburg.
- Wolff, D.; Reichenberger, F.; Steiner, B.; Kahl, C.; Leithäuser, M.; Skibbe, T. et al. (2002): Progressive interstitial fibrosis of the lung in sclerodermoid chronic graft-versus-host disease. In: *Bone marrow transplantation* 29 (4), S. 357–360. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703386.
- Wuyts, Wim A.; Agostini, Carlo; Antoniou, Katerina M.; Bouros, Demosthenes; Chambers, Rachel C.; Cottin, Vincent et al. (2013): The pathogenesis of pulmonary fibrosis. A moving target. In: *European Respiratory Journal* 41 (5), S. 1207. DOI: 10.1183/09031936.00073012.
- Wynn, Thomas A. (2011): Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. In: *The Journal of Experimental Medicine* 208 (7), S. 1339–1350. DOI: 10.1084/jem.20110551.
- Yang, Y.; Fujita, J.; Tokuda, M.; Bando, S.; Ishida, T. (2001): Lung cancer associated with several connective tissue diseases. With a review of literature. In: *Rheumatology international* 21 (3), S. 106–111.
- Zigmond, A. S.; Snaith, R. P. (1983): The hospital anxiety and depression scale. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 67 (6), S. 361–370.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aktuelle Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen; Quelle: Vogel-Claussen und Prasse 2014.....	7
Abbildung 2: Oxymizer Pendant; © Rainer Glöckl	19
Abbildung 3: Versuchsablauf	25
Abbildung 4: Oxymizer®, Pendant Style, P 224, CHAD therapeutics, Inc.	28
Abbildung 5: Spektralabsorption von HbO ₂ und Hb Quelle: Konica-Minolta Oxygen Saturation Monitor PULSOX -300i® Instruction Manual	29
Abbildung 6: SenseWear Armband	31
Abbildung 7: Bestimmung des Phasenwinkels durch Reaktanz und Resistenz.....	31
Abbildung 8: Vergleich der durchschnittlichen Flussraten an Tag A (konventionelle Sauerstoffbrille) und Tag B (Oxymizer und verordnete Flussrate).....	42
Abbildung 9: Vergleich der tagesdurchschnittlichen Sauerstoffsättigung mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei verordneter Flussrate	44
Abbildung 10: Vergleich der minimalen Sauerstoffsättigung mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei verordneter Flussrate	45
Abbildung 11: Vergleich des Zeitanteils mit unzureichender Sauerstoffsättigung (<88 %) mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei verordneter Flussrate..	46
Abbildung 12: Vergleich der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung während alltagsnaher Belastung mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei verordneter Flussrate	47
Abbildung 13: Vergleich der durchschnittlichen Flussraten an Tag A (konventionelle Sauerstoffbrille) und Tag C (Oxymizer und reduzierte Flussrate).....	48
Abbildung 14: Vergleich der tagesdurchschnittlichen Sauerstoffsättigung mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei reduzierter Flussrate	50
Abbildung 15: Vergleich der minimalen Sauerstoffsättigung mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei reduzierter Flussrate	51
Abbildung 16: Vergleich des Zeitanteils mit unzureichender Sauerstoffsättigung (<88%) mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei reduzierter Flussrate.....	52
Abbildung 17: Vergleich der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung während alltagsnaher Belastung mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei reduzierter Flussrate;	53

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen und Ziele der Sauerstofftherapie	16
Tabelle 2: Darstellung des Tagesablaufs der einzelnen Versuchstage	27
Tabelle 3: Versuchsreihenfolge nach Zufallszahlen	34
Tabelle 4: Anthropometrische Daten.	37
Tabelle 5: Lungenfunktionsdiagnostik.....	38
Tabelle 6: Bioimpedanzanalyse,; BCM: Body Cell Mass	40
Tabelle 7: Körperliche Tagesaktivität der Patienten über 24 Stunden	40
Tabelle 8: Psychologische Scores	41
Tabelle 9: Verordnete Flussrate.....	41
Tabelle 10: Körperliche Aktivität an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei verordneter Sauerstoffflussrate (Tag B).....	43
Tabelle 11: Durchschnittliche Sauerstoffsättigung an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei verordneter Flussrate (Tag B)	44
Tabelle 12: Minimale Sauerstoffsättigung an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei verordneter Flussrate (Tag B).....	45
Tabelle 13: Zeitanteil mit unzureichender Sauerstoffsättigung Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei üblicher Flussrate (Tag B) 46	
Tabelle 14: Durchschnittliche Sauerstoffsättigung an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei verordneter Flussrate (Tag B)	47
Tabelle 15: Vergleich der durchschnittlichen Flussraten an Tag A (konventionelle Sauerstoffbrille) und Tag C (Oxymizer und reduzierte Flussrate).....	49
Tabelle 16: körperliche Aktivität an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei reduzierter Sauerstoffflussrate (Tag C).....	49
Tabelle 17: Durchschnittliche Sauerstoffsättigung an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei reduzierter Flussrate (Tag C)	50
Tabelle 18: Minimale Sauerstoffsättigung an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille (Tag A) und Oxymizer bei reduzierter Flussrate (Tag C).....	51
Tabelle 19: Zeitanteil mit unzureichender Sauerstoffsättigung Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei reduzierter Flussrate	52
Tabelle 20: Durchschnittliche Sauerstoffsättigung während alltagsnaher Belastung an Tagen mit konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer bei reduzierter Flussrate.....	53
Tabelle 21: Häufig angegebene Störfaktoren des Oxymizers im Tragekomfort	54

11. Abkürzungsverzeichnis

AIP	Akute Interstitielle Pneumonie
ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveolärer Lavage
BCM	Body Cell Mass
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
COP	Kryptogen Organisierende Pneumonie
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRQ	Chronic respiratory questionnaire
DIP	Desquamative Interstitielle Pneumonie
DLCO	Lungendiffusionskapazität
ETS	European Respiratory Society
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR-CT	Hochauflösende Computertomographie
IIP	Idiopathische Interstitielle Pneumonien
ILD	Interstitielle Lungenerkrankungen
IPF	Idiopathische Pulmonale Fibrose
KSB	Konventionelle Sauerstoffbrille
LIP	Lymphozytäre Interstitielle Pneumonie
LTOT	Langzeitsauerstofftherapie
MET	Metabolic Equivalent of Task
NSIP	Nichtspezifische Interstitielle Pneumonien
Oxymizer/OXY	Oxymizer®, Pendant Style
$paCO_2$	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

paO_2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PPFE	Idiopathische Pleuroparenchymale Fibroelastose
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis mit Interstitieller Lungenerkrankung
RöTX	Röntgen Thorax
RV	Residualvolumen
SenseWear	Bodymedia SenseWear® Armband
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
Tag A	Messtage mit konventioneller Sauerstoffbrille
Tag B	Messtage mit Oxymizer© und üblicher Flussrate
Tag C	Messtage mit Oxymizer© und reduzierter Flussrate
TLC	Totale Lungenkapazität
UIP	Usual Interstitial Pneumonia

Effekte eines Oxymizers® im Vergleich zu einer konventionellen Sauerstoffbrille im Tagesverlauf bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen

S. Glas¹; I. Jarosch²; R. Glöckl^{2,3}; T. Schneeberger²; A. Jerrentrupp¹;
R. Koczulla¹; W. Cassel¹; K. Kenn^{1,4}

¹Philipps Universität Marburg, Institut für Innere Medizin, Marburg ⁴ Professur für pneumologische Rehabilitation, Marburg
²Schön Klinik Berchtesgadener Land, Fachabteilung für Pneumologie, Schönau am Königssee
³Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), Prävention, Rehabilitation und Sportmedizin, München

Hintergrund

Der Oxymizer® (OXY) ist eine spezielle Sauerstoffbrille, die Patienten im Vergleich zu einer konventionellen Sauerstoffbrille (KSB) mittels größerlumigem Schlauchsystem und einem Reservoir bei der Inspiration eine höhere Menge an Sauerstoff bereit stellen soll. Bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) konnten positive Effekte des OXY während körperlicher Belastung auf die Leistungsfähigkeit und die Oxygenierung gezeigt werden (Marti et al, 2013.). Ob der OXY auch unter Alltagsanforderungen eine relevante Verbesserung der Sauerstoffversorgung zeigt, ist unklar.

Methodik

Bei 18 ILD-Patienten mit Langzeitsauerstofftherapie (Flussrate ≥ 2 l/min) (Tab. 1) wurde während stationärer Rehabilitation an insgesamt vier Tagen in randomisierter Reihenfolge die Sauerstoffsättigung (SpO₂) unter Verwendung des OXY und einer KSB über je 12 Stunden gemessen (Abb. 1). Ein SenseWear® Armband zeichnete die körperliche Aktivität auf. An jedem der 4 Versuchstage absolvierten die Patienten zusätzlich zum Rehabilitationsalltag einen supervidierten 10-minütigen Spaziergang bei individuell moderater Intensität.

Tab. 1: Patientenanakteristik

N	18 (10/8)
Alter [Jahre]	58.8 ± 9.5
BMI [kg/m ²]	28.8 ± 5.8
VC [l]	1.8 ± 0.7
LTOT Ruhe [l/min]	2.2 ± 1.6
LTOT Belastung [l/min]	4.7 ± 1.8
6 MWD	301 ± 101

Alle Werte sind als Mittelwert ± SD dargestellt.

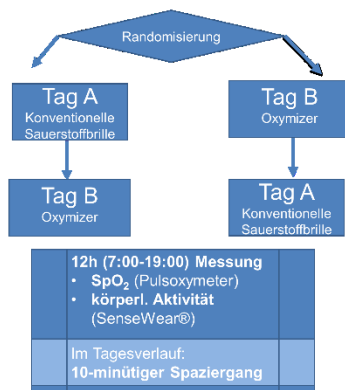


Abb. 1: Darstellung der Durchführung; Der gezeigte Durchlauf wurde jeweils nach einer Woche wiederholt

Tab. 2: Unterschiede zw. konventioneller Sauerstoffbrille und Oxymizer®

	KSB	Oxymizer®	p
LTOT [l/min]	3.6 ± 1.5	3.6 ± 1.5	0.53
Mittlere SpO ₂ [%]	92.1 ± 2.1	92.5 ± 2.4	0.04
Min SpO ₂ [%]	62.5 ± 9.4	67.4 ± 7.9	0.008
Zeit SpO ₂ < 88% [%]	23.4 ± 17.6	20.3 ± 15.2	0.02
Mittlere SpO ₂ beim Gang [%]	84.6 ± 4.0	86.6 ± 4.2	0.01
SpO ₂ Dips >4%/h	19.2 ± 11.1	20.0 ± 11.9	0.33
körperl. Aktivität >3MET [min./Tag]	57.2 ± 40.4	61.4 ± 42.1	0.37
Schritte [Anzahl/ Tag]	3600 ± 2200	3600 ± 2200	0.69

Ergebnisse

Die mittlere und minimale Sauerstoffsättigung waren mit OXY signifikant höher als mit KSB (mittlere SpO₂: 92.5 ± 2.4% vs. 92.1 ± 2.1 %; p < 0.05 [Abb. 2]; 67.4 ± 46.5% vs. 62.5 ± 44.4%; p < 0.01 [Abb. 3]). Die Zeit mit niedriger SpO₂ (<88%) war an den Tagen mit OXY signifikant kürzer als mit KSB (20.3 ± 15.2 min vs. 23.4 ± 17.6 min., p < 0.05; Abb. 4). Dabei waren die durchschnittliche Sauerstoffflussrate und die Dauer der körperlichen Aktivität an den Versuchstagen vergleichbar. Während des 10-minütigen Spaziergangs bei moderater körperlicher Belastung war die SpO₂ unter Verwendung des OXY höher (86.6 ± 4.2% vs. 84.6 ± 4.0%, p < 0.01; Abb. 5).

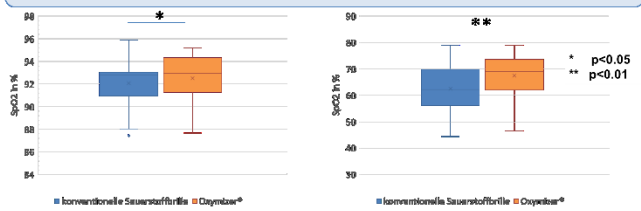


Abb. 2: durchschnittliche Sauerstoffsättigung im Tagesverlauf (12h)

Abb. 3: minimale Sauerstoffsättigung im Tagesverlauf (12h)

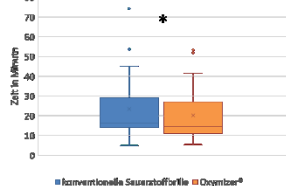


Abb. 4: Zeitdauer unter 88% SpO₂ im Tagesverlauf (12h)

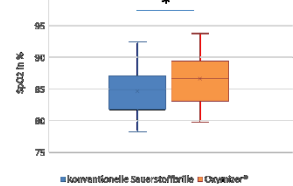


Abb. 5: durchschnittliche Sauerstoffsättigung bei moderater körperl. Belastung (10 min. Spaziergang)

Diskussion

Bei Patienten mit ILD führte die Verwendung des OXY - im Vergleich zur KSB - zu einer signifikant verbesserten Oxygenierung. Dies zeigte sich in der höheren durchschnittlichen Sauerstoffsättigung im Tagesverlauf, einer verbesserten Sättigung unter moderater Belastung, sowie in einer geringeren Zeitdauer mit niedriger Sauerstoffsättigung (<88%). Die Unterschiede erreichten in diesem kleinen Kollektiv keine klinische Relevanz.

Fazit

Aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Wirkung des Oxymizers® sollte vor Anwendung der individuelle Nutzen anhand einer SpO₂-Messung, vor allem unter Belastung, geprüft werden.

Fachzentrum für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin

Dr. med. Klaus Kenn

Tel.: 08652-93-1540

Patientenaufklärung zur Studie

„Sauerstoffversorgung mit Oxymizer® im Vergleich zu einer konventionellen Nasensonde im Tagesverlauf bei Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankungen“

Die Schön Klinik Berchtesgadener Land ist mit ca. 1200 stationär betreuten Patienten pro Jahr eine der führenden Kliniken auf dem Gebiet pneumologischer Rehabilitation. Wir stellen uns stets die Frage, wie wir die Rehabilitation von Lungenpatienten weiter verbessern und optimieren können.

Die Notwendigkeit einer Sauerstofflangzeittherapie ist ein bedeutsames Problem für Patienten mit Lungenfibrose. Daher soll im Rahmen dieser Studie getestet werden, ob sich durch die Verwendung einer besonderen - in Amerika seit Jahren verwendeten - Sauerstoffsonde (Oxymizer®) die Sauerstoffversorgung und somit Ihre Leistungsfähigkeit verbessern lässt und dabei Sauerstoff eingespart werden kann (s.Foto 1).

An insgesamt drei aufeinanderfolgenden Tagen wird während des normalen Rehabilitationsalltags die Sauerstoffsättigung mittels Fingerclip (Anzeige wird abgeklebt) und die körperliche Aktivität (mittels „SenseWear“-Armband, s. Foto 2) kontinuierlich über 12 Stunden gemessen. Die 3 Untersuchungstage laufen in zufälliger Reihenfolge ab und erfolgen jeweils **an zwei Zeitpunkten** der Rehabilitation:

Tag A: Es wird eine normale Sauerstoffsonde getragen und die vom behandelnden Arzt verordnete Sauerstoffflussrate eingestellt (z.B. 3Liter/ Min).

Tag B: Es wird der Oxymizer® getragen und die gleiche Sauerstoffflussrate wie an Tag 1 eingestellt (z.B. 3Liter/ Min).

Tag C: Es wird noch der Oxymizer® getragen, jedoch mit einer um 1 Liter/ Min reduzierten Sauerstoffflussrate im Vergleich zu Tag A und B (z.B. 2Liter/ Min)



Abbildung 1: Oxymizer®



Abbildung 2: SenseWear® Armband

Darüber hinaus findet zusätzlich zur regulären Rehabilitationsdiagnostik einmalig eine schmerzlose, ungefährliche Messung der Körperzusammensetzung (Bestimmung von Körperwasser, -fett und Muskelmasse) mit zwei verschiedenen Methoden statt. Zum Einen mittels Bio-Impedanz-Analyse (2 Klebeelektroden an Hand und Fuß) und DEXA („Ganzkörperscan“). Bei beiden Messungen muss man jeweils 10 Minuten flach auf dem Rücken liegen (bei vorhandener Sauerstofftherapie ohne Nasenbrille). Diese Messungen erfolgen jeweils nur bei Aufnahme.

Außerdem werden die Teilnehmer gebeten, verschiedene Fragebögen zur allgemeinen und krankheitsspezifischen Lebensqualität auszufüllen.

Alle Messungen stellen keinerlei Gefährdungen für den Patienten dar, so dass keine Versicherung notwendig ist. Die Messung an Tag C (Oxymizer® mit reduzierter Sauerstoffflussrate) kann unter Umständen dazu führen, dass die Sauerstoffsättigung geringfügig niedriger ist als unter Verwendung der ärztlich verordneten Flussrate. Dies stellt für einen Zeitraum von 12 Stunden keinerlei Gefährdung für den Patienten dar.

Datenschutz:

Wir bitten alle Teilnehmer darum, die erhobenen, persönlichen Daten in pseudonymisierter Form (d.h. der Name kann im Anschluss an die Untersuchungen den eigenen Daten nur noch mittels einer Codierungsliste zugeordnet werden) auf Datenträgern speichern zu dürfen, so dass eine statistische Auswertung ohne Preisgabe der Personalien möglich wird. Nach Abschluss der Studie werden alle der Studie zugehörigen Unterlagen verschlossen aufbewahrt und nach 15 Jahren vernichtet. Im Fall des Widerrufs der Studienteilnahme werden alle Stellen, die personenbezogenen Daten eines Probanden (insbesondere Gesundheitsdaten) gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die bis dahin gespeicherten Studien-Daten für die Behandlung noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten werden unverzüglich gelöscht.

Einwilligung:

Die Teilnahme an der oben genannten Studie ist freiwillig. Wenn Sie an unserer Studie teilnehmen möchten, unterschreiben Sie bitte die beiliegende Einwilligungserklärung. Selbstverständlich können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung widerrufen bzw. zurückziehen, ohne dass daraus nachteilige Folgen für Sie entstehen.

Wir würden uns freuen, Sie als Teilnehmer unserer Studie begrüßen zu dürfen und freuen uns auf die Zusammenarbeit mit Ihnen. Mit der Studienteilnahme leisten Sie einen wichtigen Beitrag zur Weiterentwicklung von neuen und noch effektiveren Therapieansätzen, vor allem bezüglich der Sauerstofflangzeittherapie in der pneumologischen Rehabilitation.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. K. Kenn
Chefarzt der Pneumologie

Fachzentrum für Pneumologie
Dr. med. Klaus Kenn
Malterhöh 1
83471 Schönau am Königssee

Einwilligungserklärung zur Studie
„Sauerstoffversorgung mit Oxymizer® im Vergleich zu einer konventionellen Nasensonde im
Tagesverlauf bei Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankungen“

Ich, _____ wurde vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit Fragen über Art, Bedeutung und mögliche Risiken zu stellen und habe die Antworten verstanden und akzeptiere diese.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss für mich nachteilig auswirken wird.

Hiermit erkläre ich meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

Sämtliche Daten, die im Rahmen der Studie erhoben werden, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Ich bin damit einverstanden, dass meine Krankheitsdaten und personenbezogenen Daten, die für die Studie relevant sind, aufgezeichnet werden. Es wird gewährleistet, dass meine personenbezogenen Daten nur in pseudonymisierter Form an Dritte weitergegeben werden, d.h. dass mein Name einer Probandenzahl zugeordnet wird und nur mittels einer verschlossen aufbewahrten Liste zugeordnet werden kann. Bei der Veröffentlichung wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutz.

Datum und Unterschrift des Probanden

Unterschrift des Aufklärenden

Tragekomfort des Oxymizer®

Wie beurteilen Sie den Tragekomfort des Oxymizer® im Vergleich zu einer normalen Nasenbrille?

Bitte kreuzen Sie an.

1 (deutlich besser)	2 (etwas besser)	3 (gleich)	4 (etwas schlechter)	5 (deutlich schlechter)

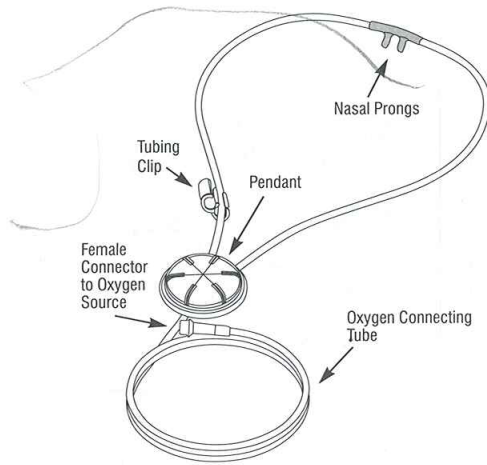
Was stört Sie am Oxymizer®?

Können Sie sich vorstellen den Oxymizer® langfristig zu benutzen?
Bitte kreuzen Sie an.

- Ja, immer
- Ja, aber nur tagsüber
- Nur bei starker körperlicher Belastung
- Nein

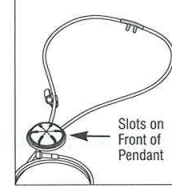
OXYMIZER® PENDANT

DISPOSABLE OXYGEN-CONSERVING DEVICES

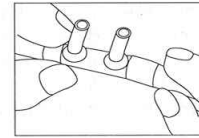


HOW TO PUT ON THE OXYMIZER PENDANT

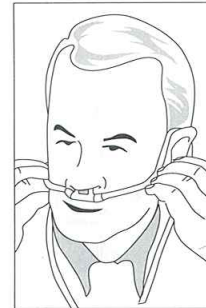
1. Uncoil the tubing completely. Hold the device so that the front of the Pendant is facing away from you. (Note: The front of the Pendant is designated with slots.)



2. Position the nasal prongs so that they fit comfortably into your nostrils. The prongs should extend well into and pointing toward the back of your nose.



3. Position the nasal prongs and extend the tubing across your cheekbones.



4. Place the tubing around your ears and adjust each side so that you have a snug, comfortable fit.



5. Attach tubing clip to join both sides of cannula tubing. Slide the clip upward beneath your chin to hold the tubing in place. (You may choose not to use the clip by simply removing it.)

6. The Pendant portion should rest against your chest below your throat. You may want to tuck it under your shirt or blouse.

7. Connect the female connector to your oxygen source.

8. Turn on the oxygen and set the flow rate as prescribed by your doctor or health care professional. (NOTE: The flow rate prescribed for use with this device may be 1/4-1/2 that prescribed with a non-oxygen-conserving cannula.)

USER DIRECTIONS:

Your physician has prescribed the OXYMIZER Pendant oxygen-conserving device for you. Used properly, this device will provide you with the oxygen you need, as well as these advantages:

- It will take a lower flow rate to get the same amount of oxygen into your body - as much as 75% less, depending on the flow rate, than a standard nasal cannula.
- If you use a portable oxygen system, it will last longer, so you can be away from your main oxygen source longer. Or, you may be able to use a smaller, lighter weight portable system.

It is important that you follow your physician's instructions carefully concerning:

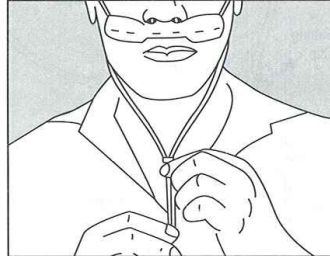
- How often and how long you receive oxygen from the system.
- The flow rate to use. (NOTE: the flow rate indicated for use with the OXYMIZER Pendant device may be 1/4-1/2 that prescribed with a non-oxygen-conserving cannula).
- When to replace your OXYMIZER Pendant device.

REPLACEMENT:

The OXYMIZER Pendant device should be replaced after approximately three weeks. More frequent replacement may be needed for cleanliness and sanitation, depending on conditions of use.

TODAY'S DATE:	REPLACE ON:

You may also be interested in the original OXYMIZER oxygen-conserving device with the oxygen-saving mechanism contained in a facepiece, which is ideal for use at home.



HUMIDIFICATION UNNECESSARY

Since less total oxygen is passing over the nasal mucosa, the drying effect of oxygen is significantly less and supplementary humidification can usually be eliminated. Since excessive moisture could impede the membrane action of the OXYMIZER Pendant device, use with humidifiers should be avoided.

OXYMIZER® PENDANT

DISPOSABLE OXYGEN-CONSERVING DEVICES

CODE #P-224
FOR USE IN OXYGEN THERAPY

**DISPOSABLE -
FOR SINGLE PATIENT USE ONLY**
DIRECTIONS FOR USE
ENCLOSED

CONTENTS: One (1) OXYMIZER Pendant disposable oxygen-conserving device with curved tubular nasal prongs, six (6) feet of connecting tube, and a female connector.

Manufactured for:

CHAD
THERAPEUTICS

A Division of Inovo, Inc.
2975 Horseshoe Drive South, Suite 600
Naples, FL 34104
1.800.423.8870



2010

Lot#: 105095

Rx Only

U.S. Pat. Pending.
Made in China.
© 2008 CHAD Therapeutics.
P/N AL-00024/08/C



Ethik-Kommission
der Bayerischen Landesärztekammer

Ethik-Kommission der BLÄK · Mühlbauerstraße 16 · 81677 München

Schön Klinik Berchtesgadener
Land GmbH & Co. KG
Herrn Dr. med. Klaus Kenn
Malterhöh 1
83471 Schönau am Königssee

Telefon: 089 4147-212
Fax: 089 4147-334
E-Mail: ethikkommission@blaek.de

Unser Zeichen: 14069 Dr. AB/Gu
Ihre Zeichen:
Ihr Schreiben vom: 21.08.2014

04.09.2014

Antrag auf Beratung durch die Ethik-Kommission gemäß § 15 der Berufsordnung für die Ärzte Bayerns

Sauerstoffversorgung mit Oxymizer® im Vergleich zu einer konventionellen Nasensonde im Tagesverlauf bei Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankungen.

Ethik-Kommission Nr. **14069** (bei Rückfragen angeben)

Sehr geehrter Herr Dr. Kenn,

besten Dank für die Übermittlung Ihres Schreibens vom 21.08.2014 mit den beigefügten Unterlagen.

Die Hinweise der Ethik-Kommission vom 05.08.2014 wurden berücksichtigt.

Somit bestehen keine Bedenken gegen die Durchführung des o. g. Vorhabens.

Mit freundlichen Grüßen

gez.
Prof. Dr. med. Joerg Hasford
Vorsitzender der EK

Für die Richtigkeit:

U. Artmeier-Brandt
Dr. med. Ulrike Artmeier-Brandt
FÄ für klinische Pharmakologie und
Anästhesiologie in der
Geschäftsführung der EK

Die Ethik-Kommission ist bei der BLÄK eingerichtet, § 13a Satzung der Bayerischen Landesärztekammer und Art. 29a GDVG.

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

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

Bayerische Landesbank München
BLZ 700 500 00 · Konto 24 801
IBAN DE 19 7005 0000 0000 0248 01
BIC : BYLADEMM

Liste der akademischen Lehrer in Marburg

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Bartsch, Baum, Baumann, Becker, Berger, Bette, Bösner, Brehm, Cetin, Czubayko, Daut, Del Rey, Donner-Banzhoff, Fendrich, Feuser, Görg, Greulich, Gress, Hadji, Hertl, Höffken, Hofmann, Holst, Hoyer, Hundt, Jacobsohn, Jerrentrup, Kann, Kenn, Kill, Kinscherf, Kircher, Klose, Koczulla, Köhler, König, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oertel, Olbert, Pagenstecher, Peterlein, Rausch, Renz, Richter, Rosenow, Rothmund, Röhm, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schu, Schütz, Seifert, Seitz, Sekundo, Sesterhenn, Sevinc, Sommer, Steiniger, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wulf, Wrocklage, Ziring.

Danksagung

Zuvorderst gilt mein herzlicher Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. K. Kenn, Chefarzt der Pneumologie der Schön Klinik Berchtesgadener Land für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung der Datenerhebung in der Schönau. Vielen Dank für die sehr lehrreiche und stets wertschätzende Betreuung und Unterstützung während der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit

Bei Herrn Dr. med. A. Jerrentrup möchte ich mich herzlich für die Vermittlung und Betreuung der Arbeit in Marburg bedanken.

Für die Beratung bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Herrn Diplom-Psychologen W. Cassel.

Ein besonderer Dank gilt Inga Jarosch, Tessa Schneeberger und Dr. Rainer Glöckl für die hervorragende Betreuung, Hilfe und Unterstützung während der Datenerhebung in der Schönau. Die Zeit im Berchtesgadener Land wird mir unvergesslich bleiben.

Bedanken möchte ich mich bei allen Teilnehmern der Studie. Ohne Ihre Bereitschaft zur Erprobung des Oxymizers wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen Freunden in Marburg, die mir stets mit viel Geduld, Interesse und Hilfsbereitschaft zur Seite standen. Besonders möchte ich mich bei Roman Martin für die Durchsicht der Arbeit und Beratung in Fragen zu Statistik und Layout der vorliegenden Arbeit bedanken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, denen diese Arbeit gewidmet ist. Herzlichen Dank, dass ihr mir das Studium ermöglicht habt und mich in allen Aktivitäten unterstützt und motiviert habt.