

---

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie

Direktor: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit der Schön Klinik Berchtesgadener Land,  
Standort der Philipps Universität Marburg, Abteilung Pneumologie

Chefarzt: Prof. Dr. med. R. Koczulla

**Kurzfristige Effekte einer Sauerstoffsubstitution  
unter Belastung bei Patienten mit  
idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF)**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Christoph Schneider**, geb. in Schwäbisch-Hall

Marburg, 2021

---

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-  
Universität Marburg am:

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. K. Kenn

1. Korreferent: Prof. Dr. R. Beneke

---

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1.1 Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) .....	8
1.1.1 Definition und Pathologie .....	8
1.1.2 Epidemiologie.....	8
1.1.3 Ätiologie .....	9
1.1.4 Klinik und Befunde .....	10
1.1.5 Akute Exazerbation .....	11
1.1.6 Pathophysiologie.....	12
1.1.7 Diagnosestellung.....	15
1.1.8 Komorbiditäten .....	16
1.1.9 Therapie.....	16
1.1.10 Prognose.....	17
1.2 Belastungstests bei Idiopathisch Pulmonaler Fibrose.....	19
1.2.1 Der 6-Minuten Gehstest (6-MGT) .....	19
1.2.2 Der Incremental Shuttle Walk Test.....	19
1.2.3 Der Endurance Shuttle Walk Test .....	20
1.3 Sauerstofftherapie bei Idiopathisch Pulmonaler Fibrose.....	20
1.3.1 Langzeit Sauerstofftherapie .....	20
1.3.2 Sauerstofftherapie unter Belastung.....	21
<b>2 Fragestellungen</b> .....	<b>22</b>
<b>3 Patienten und Methoden</b> .....	<b>25</b>
3.1 Studiendesign .....	25
3.2 Ethikantrag und German Clinical Trial Register .....	26
3.3 Patienten .....	26
3.3.1 Patientenkollektiv .....	26

3.3.2	Ein und Ausschlusskriterien .....	26
3.3.3	Einverständniserklärung.....	27
3.4	Studienübersicht.....	27
3.4.1	Überblick der Messparameter .....	27
3.4.2	Studienablauf .....	29
3.5	Methodik.....	31
3.5.1	Lungenfunktion, Diffusionsdiagnostik und Blutgasanalyse.....	31
3.5.2	6- Minuten- Gehtest (6-MGT) und Belastungsblutgasanalyse ....	31
3.5.3	Incremental Shuttle Walk Test .....	32
3.5.4	Endurance Shuttle Walk Test.....	33
3.5.5	Sentec Digital Monitoring System .....	35
3.5.6	Nox T3 Sleep Monitor .....	36
3.5.7	Bioimpedanzanalyse .....	36
3.6	Statistische Methoden .....	38
3.6.1	Umgang mit kontinuierlich aufgezeichneten Messwerten .....	38
3.6.2	Statistische Datenauswertung.....	40
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>41</b>
4.1	Patientenkollektiv und Ausgangsmessungen .....	41
4.2	Primärer Endpunkt.....	43
4.3	Sekundärer Endpunkt.....	46
4.4	Nachgeordnete Hypothesentests.....	50
4.5	Korrelationsanalyse .....	53
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>57</b>
5.1	Primärer und sekundärer Endpunkt.....	57
5.2	Nachgeordnete Hypothesentests.....	60
5.3	Korrelationsanalyse .....	64
5.4	Implikation der Ergebnisse .....	68
5.5	Limitationen der Arbeit.....	69
<b>6</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>70</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>71</b>

---

<b>8</b>	<b>Englische Zusammenfassung .....</b>	<b>73</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>75</b>
9.1	Formulare .....	75
9.1.1	Schriftliche Aufklärung zur Studie .....	75
9.1.2	Einverständniserklärung.....	80
9.1.3	Erklärung zum Datenschutz .....	81
9.2	Abbildungsverzeichnis .....	82
9.3	Graphenverzeichnis.....	83
9.4	Tabellenverzeichnis .....	83
9.5	Literaturverzeichnis.....	84
<b>10</b>	<b>Akademische Lehrer.....</b>	<b>99</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>100</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

6-MGT	– 6-Minuten Gehstest
Abb	– Abbildung
$D_{\text{LCO}}$ SB	– Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid nach
Single	Breath Methode
$D_{\text{LCO}}/\text{VA}$	– Transferkoeffizient
ESWT	– endurance shuttle walk test
$\text{ESWT}_{\text{MA}}$	– endurance shuttle walk test unter Raumluft
$\text{ESWT}_{2\text{L}}$	– endurance shuttle walk test 2 L $\text{O}_2/\text{min}$
$\text{ESWT}_{4\text{L}}$	– endurance shuttle walk test 4 L $\text{O}_2/\text{min}$
FVC	– forcierte Vitalkapazität
HRCT	– Dünnschicht Computertomographie (high resolution computed tomography)
ILD	– interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease)
IPF	– idiopathische pulmonale Fibrose
ISWT	– incremental shuttle walk test
L $\text{O}_2/\text{min}$	– Liter Sauerstoff pro Minute
MA	– medical Air (Raumluft)
mmHg	– Millimeter Quecksilbersäule
$p\text{CO}_2$	– Kohlenstoffdioxidpartialdruck
R tot	– totaler Atemwegswiderstand (Resistance)
RV	– Residualvolumen
$\text{SpO}_2$	– periphere Sauerstoffsättigung
$\text{tcpCO}_2$	– transkutaner Kohlenstoffdioxidpartialdruck
Tab	– Tabelle
TLC	– totale Lungenkapazität
UIP	– usual interstitial pneumonia
VA	– alveoläres Volumen

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)

### 1.1.1 Definition und Pathologie

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine chronisch-progressiv verlaufende Erkrankung des Lungenparenchyms unbekannter Ursache. Sie ist die häufigste Entität in der Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) (Raghu et al., 2011). Die IPF ist durch ein charakteristisches histopathologisches Muster, die *usual interstitial pneumonia* (UIP) definiert (Visscher et al., 2006). Es wird angenommen, dass eine genetische Prädisposition der Erkrankung vorausgeht. Diese bedingt, dass Typ 2 Pneumozyten beschleunigt altern und inadäquat auf kleine exogene und endogene Schädigungen reagieren. Durch abnorme Reparaturmechanismen kommt es zu einer Akkumulation extrazellulärer Matrix mit Einwanderung von Fibroblasten und der Bildung von Fibroblastenfoci. Der physiologische Aufbau des Lungenparenchyms wird zerstört (Selman et al., 2014). Es persistiert intaktes Lungengewebe neben fibrotischen Arealen und wabenförmigen Hohlräumen mit Epithelauskleidung. Diese Hohlräume sind oft mit Schleim und Entzündungszellen gefüllt und werden als *Honigwaben* bezeichnet. Das histologische Bild der UIP tritt insbesondere subpleural und paraseptal auf (Behr et al., 2013; King et al., 2000).

### 1.1.2 Epidemiologie

Die idiopathische pulmonale Fibrose ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz der Erkrankung ist unklar, da die Erhebung insbesondere durch sich verändernde Definitionen und Richtlinien zur Diagnose der IPF erschwert wird. Die hier aufgeführten Daten beziehen sich auf eine enge Definition der IPF, die eine Diagnosesicherung in der Dünnschicht Computertomographie (high-resolution computed tomography, HRCT) oder durch eine Lungenbiopsie voraussetzt. In der Literatur für die USA wird die Inzidenz zwischen 6,8 /

---

100.000 (Raghu et al., 2006) und 8,8 / 100.000 (Fernández Pérez et al., 2010) angegeben. Eine neuere Studie aus Großbritannien gibt die Inzidenz mit 2,85 / 100.000 an (Strongman et al., 2018). Die Inzidenz der IPF nimmt mit steigendem Lebensalter zu, der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 70. und 75. Lebensjahr (Fernández Pérez et al., 2010). Bei einer Manifestation der Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr liegen oft andere fibrosierende Grunderkrankungen oder eine familiäre Disposition vor (Behr et al., 2013). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Raghu et al., 2016). Die Prävalenz der IPF in den USA wird zwischen 14 / 100.000 und 27,9 / 100.000 (Fernández Pérez et al., 2010) angegeben. Olson et al. geben die Mortalität der IPF in den USA mit 61,9 pro 1.000.000 Männern und 55,1 pro 1.000.000 Frauen an (Olson et al., 2007).

### **1.1.3 Ätiologie**

Die Ursache der idiopathischen pulmonalen Fibrose ist nicht geklärt. Eine familiäre Form der Erkrankung ist beschrieben. Diese betrifft nur einen geringen Anteil der Patienten. Dabei wird ein autosomal-dominanter Erbgang mit geringer Penetranz vermutet (Marshall et al., 2000). Die Erkrankten sind im Durchschnitt jünger, unterscheiden sich aber weder klinisch noch pathologisch von Patienten mit der sporadischen Form der IPF (Lee et al., 2005). Auch bei der sporadischen Form der Erkrankung wird eine genetische Prädisposition angenommen (Selman et al., 2014).

Als Risikofaktoren für die IPF gelten männliches Geschlecht, Zigarettenrauchen (Baumgartner et al., 1997) und die Exposition gegenüber Umweltfaktoren wie Metall- und Holzstaub (Gustafson et al., 2007; R. Hubbard et al., 2000; Hubbard et al., 1994). In einer Studie wurden vermehrt anorganische Partikel in Lymphknoten von IPF Patienten gefunden, was eine Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen könnte (Kitamura et al., 2007). Die berufliche Exposition gegenüber inhalativen Noxen bei Landwirten, Friseuren, Vogelhaltern und Steinmetzen wird ebenfalls als Risikofaktor für die Entwicklung einer IPF genannt (Baumgartner et al., 1997). Eine aktuelle Studie

---

weist auf einen möglichen Zusammenhang mit der Inhalation von Verkehrsabgasen, insbesondere Stickstoffdioxid, hin (Conti et al., 2018). IPF-Patienten, die größerer Luftverschmutzung ausgesetzt sind, zeigen eine schlechtere Lungenfunktion (Johannson et al., 2018).

Auch die Rolle anderer Grunderkrankungen in der Entstehung der IPF wird diskutiert. So identifizieren zwei Studien einen vorbestehenden Diabetes mellitus Typ 2 als unabhängigen Risikofaktor einer IPF (Enomoto et al., 2003; Figueroa et al., 2010). Tobin et al. zeigen ein vermehrtes Vorkommen von gastro-ösophagealem Reflux bei IPF Patienten (Tobin et al., 1998). Dabei besteht eine erhöhte Aspirationsgefahr. Der Nachweis von Magensaftbestandteilen in der broncho-alveolären Lavage korreliert mit dem Fibrosegrad in der HRCT (Savarino et al., 2013).

In mehreren Studien werden chronische Virusinfektionen als ätiologische Faktoren der IPF diskutiert. Im Lungengewebe von IPF Patienten wurden signifikant mehr Humane Herpes Viren (HHV), insbesondere HHV-8, Epstein-Bar Virus (EBV) und Zytomegalie Virus (CMV) nachgewiesen als bei Patienten mit anderen Lungenerkrankungen (Tang et al., 2003). Zamo et al. finden hingegen keine Assoziation von HHV-8 und EBV mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (Zamo et al., 2005). Auch zu einer möglichen Korrelation der Erkrankung mit dem Nachweis von Hepatitis C Virus gibt es widersprüchliche Daten (Idilman et al., 2002; Irving et al., 1993; Meliconi et al., 1996). Kuwano et al. weisen darauf hin, dass Virusnachweise bei IPF Patienten unter Corticosteroidtherapie auch im Rahmen opportunistischer Infektionen auftreten können (Kuwano et al., 1997). Wie dargestellt werden die Mechanismen, die zur Entstehung der IPF führen, weiterhin kontrovers diskutiert. Die Ursache der Erkrankung bleibt Gegenstand der Forschung.

#### **1.1.4 Klinik und Befunde**

Typische Symptome der idiopathisch pulmonalen Fibrose sind eine chronisch-progrediente Belastungsdyspnoe bis hin zur Ruhedyspnoe, ein trockener Husten und eine zunehmende Fatigue (Hewson et al., 2017). Bei der klinischen

---

Untersuchung imponiert inspektorisch eine erhöhte Atemfrequenz mit Einsatz der Atemhilfsmuskulatur. Auskultatorisch können im fortgeschrittenen Stadium ein Knisterrasseln der Lunge, sowie Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel als Zeichen chronischer Hypoxämie auffallen (King et al., 2001).

Die Patienten zeigen eine reduzierte Ausdauer und Leistungsfähigkeit unter Testbedingungen (Jackson et al., 2014) und sind in ihrer alltäglichen Aktivität eingeschränkt (Nishiyama et al., 2017; Wallaert et al., 2013). Unter Belastung kommt es bei diesen Patienten häufig zur einem Abfall der Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ) (Lama et al., 2003). Eine verminderte körperliche Belastbarkeit, die Sauerstoffentsättigung unter Belastung sowie die subjektiv empfundene Atemnot sind mit einer reduzierten Lebensqualität der Patienten assoziiert (Tzanakis et al., 2005; Verma et al., 2011).

In der Lungenfunktion zeigt sich bei den Patienten eine restriktive Ventilationsstörung mit verminderter totaler Lungenkapazität (TLC). Die forcierte Vitalkapazität (FVC) liegt in frühen Krankheitsstadien häufig im Normbereich. Die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid ( $D_{LCO}$ ) ist bei Diagnosestellung in der Regel reduziert und nimmt mit zunehmender Restriktion weiter ab. Der für das alveoläre Volumen korrigierte Wert der Diffusionskapazität ( $D_{LCO}/VA = KCO$ ) bleibt jedoch unabhängig von der Restriktion oft normal (Cortes-Telles et al., 2014).

Bei klinischem Verdacht ist die Dünnschicht Computertomographie (HRCT) wegweisend für die Diagnosestellung (vgl. 1.1.7). In der der Lunge zeigen sich dabei netzartige Verdichtungen, Traktionsbronchiektasien und dünnwandige Zysten (sogenannte Honigwaben). Diese Veränderungen finden sich gehäuft basal und peripher (Hansell et al, 2008; Johkoh et al., 1999; Nishimura et al., 1992).

### **1.1.5 Akute Exazerbation**

Bei über 35% der Patienten kommt es innerhalb von drei Jahren zu einer akuten Verschlechterung der Dyspnoe, die einen Krankenhausaufenthalt notwendig macht. Diese Verschlechterung kann Folge einer

---

Lungenentzündung oder eines Pneumothorax sein (Song et al., 2011). Kann keine Ursache gefunden werden, liegt eine akute Exazerbation (AE) vor. Diese ist neben der Symptomverschlechterung durch neue, beidseitige Infiltrationen in der HRCT definiert (Collard et al., 2007). Jeder fünfte IPF Patient erleidet innerhalb von drei Jahren eine akute Exazerbation. Song et al. geben das mediane Überleben dieser Patienten mit 2,2 Monaten nach Beginn der Symptomverschlechterung an. Risikofaktoren für eine akute Exazerbation sind eine niedrige FVC und Nichtraucherstatus (Song et al., 2011).

### 1.1.6 Pathophysiologie

Verschiedene pathophysiologische Vorgänge werden für den Sättigungsabfall und die reduzierte Belastbarkeit von IPF Patienten verantwortlich gemacht.

Durch die Fibrosierung des Lungengewebes im Rahmen pathologischer Reparaturmechanismen kommt es zu einer Verminderung der Lungencompliance und einer restriktiven Ventilationsstörung. Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose zeigen ein erhöhtes Atemminutenvolumen in Ruhe. Mit zunehmender Einschränkung der FVC kommt es dabei zu einem progredientem Anstieg der Atemfrequenz bei Abfall des Tidalvolumens (Javaheri et al., 1992; Renzi et al., 1986; Schertel et al., 2017). Durch dieses Atmungsmuster kommt es bei ILD Patienten zu einer gesteigerten Totraumventilation (Harris-Eze et al., 1996). Die restriktive Ventilationsstörung korreliert mit einer verminderten Leistungsfähigkeit (Porteous et al., 2016). Die Atemmechanik spielt jedoch eine untergeordnete Rolle in der Entstehung der Leistungsminderung (Hansen et al., 1996; Troy et al., 2015).

Bei ILD Patienten ist die Sauerstoffentsättigung der wichtigste Faktor einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit (Harris-Eze et al., 1996). Agustí et al. untersuchen den Einfluss verschiedener pathophysiologischer Prozesse auf die SpO<sub>2</sub> bei IPF Patienten. Dabei lässt sich der Abfall der arteriellen SpO<sub>2</sub> in Ruhe zu über 80% durch ein Missverhältnis von Ventilation und Perfusion der Lunge erklären (Agustí et al., 1991). Dieses erzeugt einen funktionellen pulmonalen rechts-links Shunt, wodurch nicht ausreichend oxygeniertes Blut

---

in den großen Kreislauf gelangt. Der Mechanismus, der zu diesem Ventilations-Perfusions-Missverhältnis führt, ist noch nicht abschließend verstanden. Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose zeigen häufig einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck unter Belastung, auch wenn in Ruhe keine pulmonalarterielle Hypertonie vorliegt (Widimsky et al., 1977). Der pulmonale Gefäßwiderstand steigt unter Belastung an und lässt sich durch Kalziumantagonisten senken. Die Druckerhöhung im kleinen Kreislauf ist also teilweise reversibel und wird einer aktiven Vasokonstriktion zugeschrieben (Sturani et al. 1986). Agustí et al. zeigen eine bessere Verteilung des Blutflusses in der Lunge unter Sauerstofftherapie und vermuten ursächlich eine nachlassende hypoxische Vasokonstriktion. Diese Umverteilung unter Sauerstofftherapie korreliert signifikant sowohl mit der pulmonalen Hypertonie unter Belastung, als auch mit dem Grad des Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses (Agustí et al., 1991). Pouwels-Fry et al. untersuchen die Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf bei IPF Patienten mittels Rechtsherzchokardiographie. Hier zeigt sich unter Sauerstofftherapie keine signifikante Reduktion der belastungsabhängigen pulmonalen Hypertonie (Pouwels-Fry et al., 2008). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass irreversible Veränderungen der Lungenkapillaren mit Fortschreiten der Erkrankung eine zunehmende Rolle spielen (Magro et al., 2003; Troy et al., 2015). Es wird davon ausgegangen, dass reversible und irreversible Veränderungen der pulmonalen Gefäße die physiologische Steuerung von Durchblutung und Belüftung einschränken und so zu einem Ventilations-Perfusions-Missverhältnis führen. Gleichzeitig führt eine Verengung der Gefäße der Lungenstrombahn zu einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und damit zu einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf. Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen, die bereits in Ruhe eine pulmonalarterielle Hypertonie haben, zeigen eine schlechtere Belastbarkeit (Armstrong et al. 2014). IPF Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie weisen eine geringere SpO<sub>2</sub> und Diffusionskapazität auf, als solche ohne pulmonalarterielle Druckerhöhung (Yan et al., 2015). Diese Patienten zeigen außerdem eine reduzierte körperliche Belastbarkeit und eingeschränkte Ventilation (Gläser et al., 2009).

---

Mit ansteigender pulmonaler Hypertonie kommt es zu einer Zunahme der rechtsventrikulären Nachlast und dadurch zu einem verminderten kardialen Auswurf. Dieser bedingt einerseits direkt eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Andererseits kommt es zu einem Abfall der gemischtvenösen SpO<sub>2</sub>, was zu einer weiteren Entsättigung beiträgt (Troy et al., 2015).

Ein weiterer Mechanismus, der zu einer Sauerstoffentsättigung von IPF Patienten führt, ist die eingeschränkte Diffusion von Sauerstoff aus den Alveolen in die Lungenkapillaren. Dadurch erklärt sich in Ruhe etwa 20% des Abfalls der SpO<sub>2</sub>. Dieser Anteil steigt unter Belastung auf 40% an. Bei körperlicher Anstrengung kommt es bei IPF Patienten zu einem starken Abfall der gemischtvenösen SpO<sub>2</sub> (Agustí et al., 1991). Der Ausgleich zwischen alveolärem und kapillärem Sauerstoffpartialdruck durch Diffusion dauert in dieser Situation länger. Zusätzlich besteht eine verringerte Verweildauer der Erythrozyten in den Lungenkapillaren (Wagner, 1982). Unter Belastung wird deshalb ein entsprechend größerer Diffusionsstrom benötigt, um eine adäquate Aufsättigung des Kapillarbluts zu erreichen. Bei eingeschränkter Diffusionskapazität kann dieser Diffusionsstrom nicht erreicht werden. Deshalb spielt eine eingeschränkte DLCO bei IPF Patienten unter Belastung eine größere Rolle als in Ruhe (Agustí et al., 1991). Der Diffusionsstrom „M“ ergibt sich nach dem ersten Fick’schen Diffusionsgesetz wie folgt:

$$M = K_{O_2} * \frac{F}{d} * \Delta P$$

Dabei ist „K<sub>O<sub>2</sub></sub>“ der Krogh-Diffusionskoeffizient für Sauerstoff, „F“ ist die alveoläre Austauschfläche und „d“ die Dicke der Schicht, die bei der Diffusion überwunden werden muss. Eine gestörte Diffusionskapazität bei IPF kann durch eine verminderte alveoläre Austauschfläche und eine erhöhte Schichtdicke der Blut-Luft Schranke bedingt sein (Agustí et al., 1991).

Als weiterer Faktor einer Leistungsminderung bei IPF wird eine Dysfunktion von Skelettmuskeln diskutiert. Nishiyama et al. identifizieren eine reduzierte

---

Quadrizepskraft als unabhängigen Faktor für eine reduzierte Leistungsfähigkeit von IPF Patienten (Nishiyama et al., 2007).

### 1.1.7 Diagnosestellung

Die idiopathische pulmonale Fibrose ist im klinischen Alltag eine seltene Erkrankung (vgl. 1.1.2). Nielsen et al. untersuchen die Ursachen von Dyspnoe in der klinischen Ambulanz. Dabei liegt nur in 1% der Fälle eine restriktive Ventilationsstörung vor, die auf eine interstitielle Lungenerkrankung hindeuten kann (Nielsen et al., 2001).

Die Diagnosestellung der idiopathisch pulmonalen Fibrose erfolgt oft zeitverzögert. Dabei sind Fehldiagnosen häufig (Cosgrove et al. 2018). Die Patienten suchen in den fünf Jahren vor Diagnosestellung vermehrt Ärzte wegen Dyspnoe auf und haben in dieser Zeit ein erhöhtes Risiko, die Diagnose einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD oder Asthma bronchiale) oder einer Herzerkrankung zu erhalten (Hewson et al., 2017). Zwischen dem Beginn der Symptome und dem Zugang zu spezialisierter Betreuung liegen im Mittel 2,2 Jahre. Diese Verzögerung erhöht das Mortalitätsrisiko (Lamas et al., 2011).

Bei klinischem Verdacht auf eine idiopathisch pulmonale Fibrose wird eine Dünnschicht Computertomographie (HRCT) der Lunge empfohlen. Wenn hier ein UIP Muster vorliegt (vgl. 1.1.4) und andere Ursachen einer interstitiellen Lungenerkrankung ausgeschlossen werden können, kann die Diagnose einer IPF durch ein erfahrenes interdisziplinäres Team gestellt werden (Lederer et al, 2018). Eine Lungenbiopsie ist dann nicht erforderlich (Raghu et al., 2014). Bei unklaren klinischen und radiologischen Befunden ist eine thorakoskopische Lungenbiopsie zum histologischen Nachweis eines UIP Musters notwendig (Lederer et al., 2018).

---

### 1.1.8 Komorbiditäten

Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose entwickeln häufig eine pulmonale Hypertonie (Yan et al., 2015). Lettieri et al. geben die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie in Ruhe unter IPF Patienten mit 31,6% an (Lettieri et al., 2006). Weitere häufige Komorbiditäten sind Lungenemphysem (Kato et al., 2018; Tokgoz Akyl, 2016), obstruktive Schlafapnoe (Bosi et al., 2017), gastroösophagealer Reflux (Tobin et al., 1998), kardiovaskuläre Erkrankungen und tiefe Beinvenenthrombose (Hubbard et al., 2008), Lungenkarzinome (Kato et al., 2018), Diabetes mellitus, Hypothyreose (Oldham et al., 2015) und Depression (Lee et al., 2017; Millan-Billi et al., 2018). Diese sind teilweise mit einem schlechteren Outcome assoziiert (vgl. 1.1.10).

### 1.1.9 Therapie

Eine kausale Therapie der IPF ist nicht bekannt. In den Leitlinien wird eine multimodale Therapie, bestehend aus medikamentöser Therapie, Sauerstoffsubstitution und pulmonaler Rehabilitation empfohlen. Bei jungen Patienten ohne Kontraindikationen mit erhöhtem Sterberisiko innerhalb der nächsten zwei Jahren kann eine Lungentransplantation in Erwägung gezogen werden (Behr et al., 2013).

Bei der medikamentösen Therapie kommen antifibrotische Mittel zum Einsatz. Unter Nintedanib (einem Tyrosinkinase-Inhibitor) zeigte sich in den Zulassungsstudien eine verlangsamte Verschlechterung der FVC und der Lebensqualität der Patienten. Die Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation konnte unter der Therapie gegenüber Placebo verlängert werden. Es ergab sich aber keine signifikante Verlängerung des Überlebens (Richeldi et al., 2014). Für die Therapie mit Pirfenidon (einem Inhibitor pro-fibrotischer, TGF- $\beta$ 1-induzierter Prozesse, Ballester et al., 2020) zeigte sich in Studien ebenfalls ein verlangsamter Abfall der FVC sowie ein verlängertes progressionsfreies Überleben. Auch Pirfenidon führt nicht zu einer signifikanten Überlebensverlängerung der Patienten (Noble et al., 2011).

---

Patienten mit IPF wird eine pulmonale Rehabilitation empfohlen. Dadurch kann eine verbesserte Belastbarkeit und Lebensqualität bei IPF Patienten erreicht werden (Nishiyama et al., 2008). Auf einer visuellen Analogskala geben IPF Patienten nach pulmonaler Rehabilitation eine signifikant reduzierte Belastungsdyspnoe an (Rammaert et al. 2009). Vainshelboim et al. beobachten nach einem Rehabilitationsprogramm eine verbesserte FVC gegenüber der Kontrollgruppe (Vainshelboim et al., 2014). Patienten, die eine milde Symptomatik zeigen, profitieren offenbar stärker von der pulmonalen Rehabilitation als solche, die bereits unter einer ausgeprägten, belastungsabhängigen Sauerstoffentsättigung leiden (Holland et al., 2012). Die Langzeiteffekte eines solchen Rehabilitationsprogramms sind noch nicht ausreichend untersucht. Holland et al. konnten bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen sechs Monate nach einer pulmonalen Rehabilitation keine positiven Effekte mehr nachweisen (Holland et al., 2008). Ryerson et al. zeigen hingegen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und körperlichen Aktivität auch sechs Monate nach Abschluss einer pneumologischen Rehabilitation (Ryerson et al., 2014).

Bei Patienten mit Hypoxämie in Ruhe soll eine Langzeitsauerstofftherapie angestrebt werden. Die Evidenz für diese Therapie ist eingeschränkt (vgl. 1.3). Als letzte weitere Therapieoption besteht die Möglichkeit zur Lungentransplantation. Diese ist bei Patienten unter 65 Jahren möglich, wenn Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität vorliegen. Als solche gelten ein Abfall der FVC um 10% oder mehr innerhalb von sechs Monaten, ein Abfall der SpO<sub>2</sub> unter Belastung unter 89% und der Sauerstoffbedarf in Ruhe (vgl. 1.1.10)(Orens et al., 2006; Reichmann et al., 2015). Eine Lungentransplantation zeigt in diesem Patientenkollektiv eine Verbesserung des Überlebens (Thabut et al., 2003).

### **1.1.10 Prognose**

Die mittlere Überlebensdauer bei Diagnosestellung beträgt zwei bis vier Jahre (Strongman et al., 2018). Es sind jedoch unterschiedliche Spontanverläufe

---

beschrieben, sodass der Verlauf der Erkrankung bei Diagnosestellung im Einzelfall schwer vorauszusagen ist (Behr et al., 2013). Patienten, die ein schnelleres Fortschreiten der Erkrankung zeigen, sind häufiger männlich und Raucher (Antoniou et al., 2008; Selman et al., 2007). In einer Studie weisen diese Patienten keine ausgeprägteren physiologischen Einschränkungen auf als Patienten, die in der Folge einen langsamen Krankheitsfortschritt zeigen. Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich aber in der Expression von Genen, die mit der IPF assoziiert sind (Selman et al., 2007).

In anderen Studien wurden weitere Faktoren identifiziert, die mit einer erhöhten Mortalität von IPF Patienten in Verbindung stehen. Dazu gehören eine niedrige  $D_{LCO}$  (Hamada et al., 2007) und eine niedrige FVC (Latsi et al., 2003) bei Diagnosestellung, sowie ein signifikanter Abfall der FVC (in % vom Soll) über 6 Monate (Reichmann et al., 2015). Auch Einschränkungen der Ausdauer in Belastungstests (Caminati et al., 2009) und der körperlichen Aktivität im Alltag (Nishiyama et al., 2017; Vainshelboim et al. 2016) sind mit einer höheren Mortalität assoziiert. Gleiches gilt für einen Abfall der  $SpO_2$  unter Belastung (Lama et al., 2003). Patienten mit pulmonaler idiopathischer Fibrose versterben in der Regel durch die Grunderkrankung (Kärkkäinen et al., 2018). Eine erhöhte Mortalität zeigt sich aber im Zusammenhang mit häufigen Komorbiditäten der IPF. Dazu gehören der gastro-ösophageale Reflux (Borges et al., 2018) und das Lungenemphysem (Tokgoz Akyil et al., 2016; Zhang et al., 2016). Bei IPF Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom und nächtlicher Sauerstoffentsättigung wurde eine höhere Mortalität und schnellere klinische Verschlechterung nachgewiesen (Bosi et al., 2017). Eine pulmonale Hypertonie in Ruhe ist ebenfalls ein unabhängiger Faktor erhöhter Mortalität (Castria et al., 2012).

---

## **1.2 Belastungstests bei Idiopathisch Pulmonaler Fibrose**

### **1.2.1 Der 6-Minuten Gehstest (6-MGT)**

Der 6-Minuten Gehstest wird von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und Einschätzung von Verlauf und Therapieeffekten bei interstitiellen Lungenerkrankungen empfohlen (Meyer et al., 2013). Er weist eine hohe Validität und Reliabilität bei der Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit von IPF Patienten auf (du Bois et al., 2010). Eine geringe Gehstrecke im 6-MWT ist mit niedriger körperlicher Aktivität (Nakayama et al., 2015) und einer erhöhten Mortalität (Caminati et al., 2009) dieser Patienten assoziiert. Eine hohe Sauerstoffsättigung im 6-Minuten Gehstest ist ebenfalls ein prognostischer Faktor für eine erhöhte Mortalität bei IPF (Flaherty et al., 2006).

### **1.2.2 Der Incremental Shuttle Walk Test**

Der Incremental Shuttle Walk Test (ISWT) ist ein Gehstest zur Untersuchung der maximalen individuellen Leistungsfähigkeit und Gehgeschwindigkeit des Patienten. Er zeigt eine hohe Validität und Reliabilität bezüglich der körperlichen Belastbarkeit von Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen. Bei diesen Patienten eignet sich der ISWT zur Objektivierung des Erfolges einer pulmonalen Rehabilitation (Singh et al., 2018). Bei Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose ist die erreichte Strecke im ISWT ein guter Marker funktioneller Kapazität (Moloney et al., 2003). Die maximale Gehgeschwindigkeit im ISWT ist geeignet, um die submaximale Gehgeschwindigkeit im Endurance Shuttle Walk Test (vgl. 1.2.3) zu bestimmen (Hill et al., 2012).

---

### **1.2.3 Der Endurance Shuttle Walk Test**

Der Endurance Shuttle Walk Test (ESWT) ist ein etablierter Gehstest mit hoher Reliabilität und Validität zur Messung der Ausdauer bei Patienten mit COPD (Revill et al., 1999; Singh et al., 1992). Der ESWT ist ein submaximaler Belastungstest. Er wird bei 85% der maximalen individuellen Leistungsfähigkeit durchgeführt, was mit typischen alltäglichen Belastungen vergleichbar ist (Revill et al., 1999). Die dazu nötige Gehgeschwindigkeit des einzelnen Patienten wird aus der maximalen Gehgeschwindigkeit im Incremental Shuttle Walk Tests (ISWT) errechnet (Hill et al., 2012). Durch die extern vorgegebene Gehgeschwindigkeit kann der ESWT mit gleicher Intensität wiederholt werden. Diese standardisierten Testbedingungen erlauben den Vergleich von Messwerten, die während verschiedener ESWTs erhoben werden, zu äquivalenten Zeitpunkten (vgl. 3.6.1).

Arizono et al. zeigen, dass die Ausdauer bei submaximaler Belastung der sensibelste Parameter für den Erfolg einer pulmonalen Rehabilitation bei IPF Patienten ist (Arizono et al., 2014). Bei COPD-Patienten zeigt sich unter kurzfristiger Sauerstofftherapie eine Verbesserung der Ausdauer im ESWT (Revill et al., 2000). Eine Sauerstoffgabe unter Belastung hat bei diesen Patienten einen größeren Effekt auf die Ausdauer im ESWT als auf die Gehstrecke im 6-Minuten Gehstest (Revill et al., 2010). Der ESWT besitzt also eine höhere Sensitivität bezüglich einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit unter Sauerstofftherapie als der 6-Minuten Gehstest.

## **1.3 Sauerstofftherapie bei Idiopathisch Pulmonaler Fibrose**

### **1.3.1 Langzeit Sauerstofftherapie**

Die Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie von Patienten mit fortgeschrittener IPF. Sie wird in den deutschen S2K-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose für Patienten mit klinisch relevanter Hypoxämie in Ruhe empfohlen (Behr et al., 2013). Die deutschen Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie empfehlen

---

diese bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen und schwerer Hypoxämie ( $\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$ ) (Magnussen et al., 2008). Auch die internationalen Leitlinien zur IPF empfehlen eine Langzeit-Sauerstofftherapie bei klinisch relevanter Hypoxämie (Raghu et al., 2011). Die Evidenz für diese Empfehlung ist auf Grund fehlender Studien schwach. Für hypoxämische Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung zeigt sich eine geringere Mortalität unter Langzeit Sauerstofftherapie (Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group, 1980). In einer retrospektiven Studie profitieren IPF Patienten hinsichtlich des Überlebens nicht von einer Langzeit Sauerstofftherapie (Douglas et al., 2000). Bei Patienten mit Hypoxämie in Ruhe zeigt sich eine verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit, nachdem sie über einen Monat Sauerstofftherapie erhalten haben (Morisson et al., 1992).

### **1.3.2 Sauerstofftherapie unter Belastung**

Auch für eine Sauerstofftherapie unter Belastung bei IPF Patienten gibt es nur begrenzte Evidenz. Die Studien weisen eine geringe Fallzahl auf und zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Harris-Eze et al. untersuchen die körperliche Leistungsfähigkeit von nur sieben Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen auf dem Fahrradergometer bei Raumluft und unter Sauerstofftherapie. Unter Sauerstofftherapie mit einer  $\text{FiO}_2$  von 60% konnte bei diesen Patienten eine verlängerte Belastungsdauer erzielt werden (Harris-Eze et al., 1994). Bye et al. dokumentieren ebenfalls eine signifikant verbesserte Ausdauer unter Therapie mit 60% Sauerstoff im Vergleich zu Raumluft bei sechszehn Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung (Bye et al., 1982). In einer japanischen Studie mit zwanzig Teilnehmern profitieren IPF Patienten im 6-Minuten Gehstest hinsichtlich ihrer Gehstrecke und Dyspnoe nicht von einer Sauerstofftherapie. Diese Patienten zeigten nach der Belastung unter Sauerstofftherapie eine bessere  $\text{SpO}_2$  als unter Raumluft (Nishiyama et al., 2013). Insgesamt sind diese Studien aufgrund der kleinen Fallzahlen nur bedingt aussagekräftig.

---

In einer neuen Studie mit elf IPF Patienten wird eine verbesserte Ausdauer unter Sauerstofftherapie auf dem Fahrradergometer nachgewiesen. Die Patienten zeigen einen geringeren Abfall der SpO<sub>2</sub> und weniger Atemnot unter Belastung (Dowman et al., 2017). Auch diese Studie ist durch eine geringe Teilnehmerzahl limitiert.

## 2 Fragestellungen

Bei hypoxämischen Patienten mit Idiopathisch Pulmonaler Fibrose wird in den deutschen S2K-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose eine Langzeitsauerstofftherapie in Ruhe und unter Belastung empfohlen. Es wird eine starke Empfehlung bei schwacher Datenlage ausgesprochen (Behr et al., 2013). Auch die Leitlinie zur Langzeit-Sauerstofftherapie empfiehlt diese bei hypoxämischen Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (Magnussen et al., 2008). Die Effekte einer Sauerstofftherapie unter Belastung bei Patienten mit Idiopathisch Pulmonaler Fibrose sind nicht ausreichend erforscht. Es liegen nur wenige Studien mit geringer Fallzahl vor, die diese Effekte untersuchen. Die einzigen beiden Studien, die sich ausschließlich mit IPF Patienten beschäftigen, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich einer Verbesserung der Ausdauer unter Sauerstofftherapie (Dowman et al., 2017; Nishiyama et al., 2013). Beide Studien wurden mit geringen Fallzahlen durchgeführt (vgl. 1.3.2). Eine geringe körperliche Belastbarkeit korreliert mit einer erhöhten Mortalität (Lederer et al., 2006) und einer schlechteren Lebensqualität bei IPF Patienten (Verma et al., 2011). Eine starke Sauerstoffentsättigung unter Belastung ist ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität (Stephan et al., 2007) und einer reduzierten Lebensqualität assoziiert (Nishiyama et al., 2005).

Ziel dieser Studie ist es, die Effekte einer Sauerstofftherapie auf die Ausdauer und SpO<sub>2</sub> unter Belastung bei IPF Patienten näher zu untersuchen. Dabei wird mit dem Endurance Shuttle Walk Test ein Belastungstest gewählt, der eine alltägliche Anstrengung der Patienten repräsentiert. Primärer Endpunkt der

---

Studie ist die Gehdauer in Sekunden (s) im ESWT. Diese wird jeweils unter Raumluft (MA) sowie unter Applikation von Flüssigsauerstoff mit einer Flussrate von zwei Litern pro Minute (2 L O<sub>2</sub>/min) und vier Litern pro Minute (4 L O<sub>2</sub>/min) untersucht.

Die Hypothese dieser Studie lautet demnach:

H<sub>0</sub><sup>a</sup>: „Eine Sauerstofftherapie unter Belastung führt bei Patienten mit IPF zu einer verlängerten Ausdauerleistung“.

Die entsprechende Gegenhypothese lautet:

H<sub>1</sub><sup>a</sup>: „Eine Sauerstofftherapie unter Belastung führt bei Patienten mit IPF nicht zu einer verlängerten Ausdauerleistung“.

Es wird erwartet, dass IPF Patienten unter Sauerstofftherapie eine längere Gehdauer im ESWT erreichen, als unter Raumluft. Dabei wird angenommen, dass IPF Patienten unter 2 L O<sub>2</sub>/min eine längere Gehdauer erreichen als unter Raumluft. Ebenso wird erwartet, dass IPF Patienten unter 4 L O<sub>2</sub>/min länger gehen können als unter 2 L O<sub>2</sub>/min und unter Raumluft.

Sekundärer Endpunkt der Studie ist die SpO<sub>2</sub> im ESWT bei Isotime (vgl. 3.6.1).

Es wird erwartet, dass IPF Patienten unter Sauerstofftherapie am Ende des Vergleichszeitraums (Isotime) eine höhere SpO<sub>2</sub> zeigen, als unter Raumluft.

Die Nullhypothese des sekundären Endpunkts lautet demnach:

H<sub>0</sub><sup>b</sup>: „Eine Sauerstofftherapie unter Belastung führt bei Patienten mit IPF zu einer verbesserten SpO<sub>2</sub> am Ende des Vergleichszeitraums (Isotime)“.

---

Die entsprechende Gegenhypothese lautet:

$H_1^b$ : „Eine Sauerstofftherapie unter Belastung führt bei Patienten mit IPF nicht zu einer verbesserten  $SpO_2$  am Ende des Vergleichszeitraums (Isotime)“.

Es wird angenommen, dass IPF Patienten unter zwei  $O_2$ /min eine höhere  $SpO_2$  zeigen als unter Raumluft. Ebenso wird erwartet, dass IPF Patienten unter 4 L  $O_2$ /min eine höhere  $SpO_2$  erreichen als unter 2 L  $O_2$ /min und unter Raumluft.

Es wird erwartet, dass IPF Patienten unter Sauerstofftherapie während des gesamten Vergleichszeitraums weniger entsättigen, als unter Raumluft. Zudem wird angenommen, dass IPF Patienten unter 2 L  $O_2$ /min geringere Entsättigung zeigen als unter Raumluft. Ebenso wird erwartet, dass IPF Patienten unter 4 L  $O_2$ /min eine geringere Entsättigung verzeichnen als unter 2 L  $O_2$ /min und unter Raumluft.

Die dynamische Entsättigung während des ESWT soll außerdem anhand der *time to desaturation* untersucht werden. Es wird erwartet, dass die  $SpO_2$  von IPF Patienten unter Raumluft schneller unter 90% abfällt, als unter Sauerstofftherapie mit 2L  $O_2$ /min und 4 L  $O_2$ /min.

Folgende nachgeordnete Fragestellungen sollen getestet werden:

Es wird erwartet, dass IPF Patienten unter Sauerstofftherapie im ESWT einen geringeren Anstieg der Herzfrequenz zeigen, als unter Raumluft.

Es wird erwartet, dass IPF Patienten unter Sauerstofftherapie im ESWT einen geringeren Anstieg der Atemfrequenz zeigen, als unter Raumluft.

Es wird erwartet, dass IPF Patienten unter Sauerstofftherapie im ESWT einen geringeren Anstieg des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks zeigen, als unter Raumluft.

Es wird erwartet, dass IPF Patienten nach Belastung unter Sauerstofftherapie weniger Atemnot angeben, als unter Raumluft.

---

Es wird erwartet, dass IPF Patienten, die unter Raumluft stark entsättigen, mehr von einer Sauerstofftherapie unter Belastung profitieren als Patienten, die unter Raumluft weniger stark entsättigen.

Es soll außerdem untersucht werden, welche Parameter der Lungenfunktion, der Diffusionskapazität und des Ernährungszustandes mit einer Verbesserung der Gehdauer im ESWT unter Sauerstofftherapie gegenüber Raumluft zusammenhängen. Es sollen Parameter identifiziert werden, die eine besonders gute Wirksamkeit von Sauerstofftherapie auf die Ausdauer vorhersagen können.

### **3 Patienten und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um eine randomisierte prospektive Interventionsstudie im cross-over Design. Im Rahmen des routinemäßigen Rehabilitationsprogramms an der Schön Klinik Berchtesgadener Land wurden als Basisdiagnostik Bodyplethysmographie, Diffusionsdiagnostik, kapilläre Blutgasanalyse, Bio-Impedanzanalyse und eine venöse Blutentnahme durchgeführt. Alle diese Eingangsmessungen wurden von der diagnostischen Abteilung der Schön Klinik Berchtesgadener Land durchgeführt. Ebenfalls als Bestandteil des etablierten Rehabilitationsprogramms absolvierte jeder IPF-Patient einen 6-Minuten Gehtest. Dieser wurde vom Verfasser dieser Arbeit begleitet. Nach Einschluss in die Studie wurden an vier aufeinanderfolgenden Tagen Gehtests durchgeführt. Jeder Patient absolvierte einen Incremental Shuttle Walk Test, gefolgt von drei Endurance Shuttle Walk Tests. Während der drei ESWTs wurde jeder Patient in randomisierter Reihenfolge mit Raumluft (Medical Air), 2 L O<sub>2</sub>/min oder 4 L O<sub>2</sub>/min pro Minute versorgt (vgl. 3.4.2). Diese wurden ebenfalls vom Verfasser dieser Arbeit begleitet.

---

## 3.2 Ethikantrag und German Clinical Trial Register

Für die durchgeführte Studie liegt ein positives Votum der Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer (Ethik-Kommission Nr.: 16079) vor. Die Studie ist außerdem im German Clinical Trial Register (NCT03050255) eingetragen.

## 3.3 Patienten

### 3.3.1 Patientenkollektiv

Die Datenerhebung erfolgte in den Jahren 2016 bis 2018 in der Schön Klinik Berchtesgadener Land. Es wurden 42 Patienten mit Idiopathischer Pulmonaler Fibrose, die sich während dieser Zeit zur stationären Rehabilitation in der Klinik befanden, in die Studie eingeschlossen.

### 3.3.2 Ein und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden berücksichtigt:

---

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Teilnahme an einem stationären pulmonalen Rehabilitationsprogramm (Schön Klinik Berchtesgadener Land, Deutschland)	Klinische Zeichen relevanter kardialer Komorbidität
Gesicherte Diagnose einer Idiopathischen Pulmonale Fibrose (IPF)	Funktionelle Vitalkapazität (FVC < 50%)
Hypoxämie in Ruhe oder unter	Unzureichende Gehfähigkeit

---

---

---

Belastung ( $\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$  oder  
 $\text{SpO}_2 < 88\%$ )

Motivation zur Teilnahme an der  
Studie (informierte Einwilligung)

Benötigte Sauerstofftherapie unter  
Belastung  $> 4 \text{ l/min}$

---

*Tabelle 1: Ein und Ausschlusskriterien.*

Abbruchkriterien für die einzelnen Studienteilnehmer waren Verstöße gegen den Studienablauf durch mangelnde Compliance oder eine akute Infektexazerbation sowie die kritische Sauerstoffentsättigung ( $\text{SpO}_2 < 65\%$ ) während eines Gehtests. Alle Patienten konnten die Studienteilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden.

### **3.3.3 Einverständniserklärung**

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch wurde das Einverständnis der Patienten schriftlich dokumentiert und den Patienten die Patientenaufklärung ausgehändigt. Die verwendete Einverständniserklärung zur Studie ist im Anhang aufgeführt (vgl. 9.1.2)

## **3.4 Studienübersicht**

### **3.4.1 Überblick der Messparameter**

Die folgende Basisdiagnostik diente der Erfassung der allgemeinen Konstitution der Patienten. Nach Abschluss der Datenerhebung konnten die hier gemessenen Parameter mit den Ergebnissen der Gehtests korreliert werden. Die Ergebnisse der Blutgasanalyse und der Pulsoxymetrie im 6-Minuten-Gehtest sowie die Messungen im Bodyplethysmographen waren wichtig für die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

Messverfahren	Art des Tests	Parameter
6- Minuten- Gehtest unter Pulsoxymetrie	Belastungstest mit Evaluation der Belastungshypoxämie	Gehstrecke in 6 Minuten; SpO <sub>2</sub>
Bodyplethysmographie Blutgasanalyse in Ruhe	Lungenfunktion Evaluation respiratorischer Insuffizienz	FVC, RV, TLC, R tot PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub>
Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität	Diffusionsdiagnostik	D <sub>LCO</sub> SB, D <sub>LCO</sub> /VA
Bioimpedanzanalyse	Messung der Körperzusammensetzung	Phasenwinkel, Magermasse
Anthropometrische Daten	-	Geschlecht, Alter

*Tabelle 2: Basisparameter; FCV = Forcierte Vitalkapazität, TLC = Totale Lungenkapazität, R tot = Atemwegswiderstand (Resistance), PaCO<sub>2</sub> = Kohlenstoffdioxidpartialdruck, D<sub>LCO</sub> SB = Diffusionskapazität, D<sub>LCO</sub>/VA = Transferfaktor (VA = Alveolarvolumen), BMI = Bodymassindex, BCM = Körperzellmasse, ECM = Extrazelluläre Masse*

Die folgenden Messungen erfolgten während der Endurance Shuttle Walk Tests. Im Folgenden sind die erhobenen Parameter tabellarisch dargestellt:

Messverfahren	Art des Tests	Parameter
Sentec Digital Monitoring System	Transkutane pCO <sub>2</sub> Messung; Pulsoxymetrie	SpO <sub>2</sub> , tcpCO <sub>2</sub> , Herzfrequenz
Noxturnal Nox T3 Sleep Monitor	Evaluation respiratorischer	Atemfrequenz
Fit Test Beep (Android Application, ©Mac-Loyd 2014) Stoppuhr	Insuffizienz Messung von Zeit und Strecke	Absolvierte Strecke, Anzahl der absolvierten Shuttles Gehdauer

*Tabelle 3: Messparameter während der ESWTs; tcpCO<sub>2</sub> = transcutaner Kohlenstoffdioxidpartialdruck*

### 3.4.2 Studienablauf

Nach den unter 3.1 genannten Eingangsmessungen wurde die grundsätzliche Eignung eines Patienten zur Studienteilnahme festgestellt. Der Patient wurde persönlich über die Studie aufgeklärt und erhielt dabei die Gelegenheit, Fragen zu stellen. Es wurde großer Wert daraufgelegt, dass der Patient das Ziel der Studie sowie die darin durchgeführten Versuche verstanden hatte. Jeder Patient erhielt außerdem einen schriftlichen Aufklärungsbogen (vgl. Anhang 9.1.1) sowie eine Einverständniserklärung zur Studie (vgl. Anhang 9.1.2) und zum Datenschutz (vgl. Anhang 9.1.3) zur Unterschrift. Bei schriftlichem Einverständnis wurde der Patient in die Studie eingeschlossen.

Alle Patienten absolvierten zuerst einen Incremental Shuttle Walk Test (vgl. 3.5.3), um ihre maximale Gehgeschwindigkeit zu ermitteln. Falls bereits eine Sauerstofftherapie unter Belastung verordnet war, wurde der ISWT mit der ärztlich verordneten Sauerstoffflussrate durchgeführt. Jeder Patient absolvierte anschließend drei ESWTs (vgl. 3.5.4) im Abstand von je 24 Stunden. In

randomisierter Reihenfolge wurden während je eines ESWT Raumluft (MA, 3 L/min), 2 L O<sub>2</sub>/min (2L) oder 4 L O<sub>2</sub>/min (4L) über eine Nasenbrille appliziert. Die Randomisierung erfolgte durch das Ziehen von Losen, die mit je einer der möglichen Testreihenfolgen beschriftet waren (vgl. Abbildung 1). Sowohl der Patient als auch der Untersucher waren bezüglich des applizierten Gasgemischs verblindet, um Erwartungseffekte auszuschließen. Bis zum Abschluss der Untersuchungen hatten weder der Patient noch der Untersucher Kenntnis des Randomisierungsergebnisses. Die Sauerstoffflaschen befanden sich während der Studienmessungen in einem nicht einsehbaren Rucksack. Die Vorbereitung und Einstellung des jeweiligen Gasgemischs wurde ebenfalls von Dritten vorgenommen.

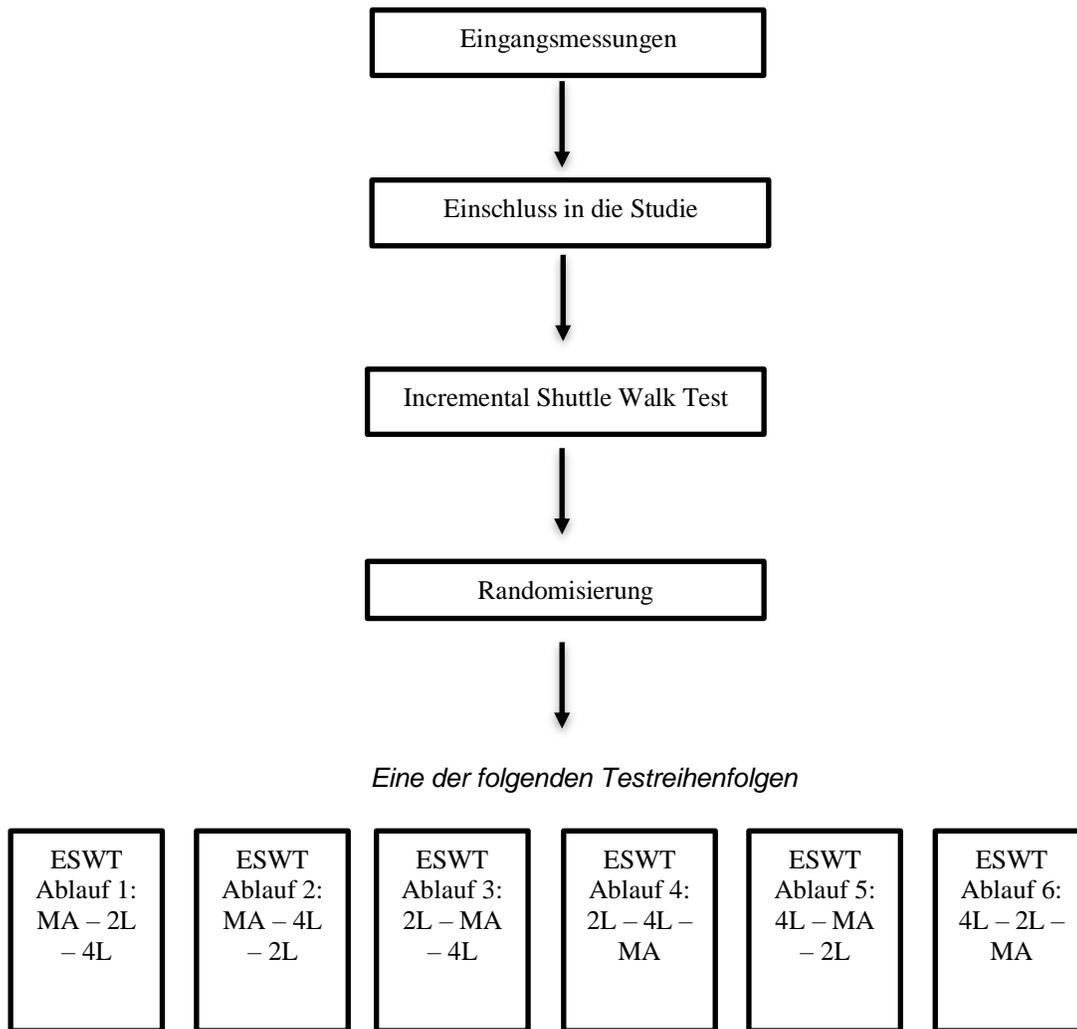


Abbildung 1: Studienablauf (MA= 3 L MA/min ; 2L= 2 L O<sub>2</sub>/min; 4L= 4 L O<sub>2</sub>/min)

---

## **3.5 Methodik**

### **3.5.1 Lungenfunktion, Diffusionsdiagnostik und Blutgasanalyse**

Bei allen Studienpatienten wurde die Lungenfunktion im Bodyplethysmographen (Body- Master Screen Body, JAEGER) untersucht.

Die Untersuchung erfolgte 20 Minuten nach Bronchospasmolyse (2 Hübe Berodual®N Dosieraerosol; 20µg Ipratropiumbromid / 50µg Fenoterolhydrobromid). Zu den Ergebnissen dieser Messungen gehört die forcierte Vitalkapazität (FVC), welche zu den Ausschlusskriterien der Studie zählt (vgl. Tabelle 1). Die weiteren hier erhobenen Parameter sind in Tabelle 2 dargestellt.

Es wurde zusätzlich bei allen Studienpatienten die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid ( $D_{LCO}$ ) gemessen. Die Blutgasanalyse in Ruhe aus dem durch Finalgonsalbe hyperämisierten Ohrläppchen wurde aus den Eingangsroutinemessungen mittels Blutgasanalysator ABL 800 Flex (Radiometer GmbH, Willich, Deutschland) analysiert.

### **3.5.2 6- Minuten- Gehtest (6-MGT) und Belastungsblutgasanalyse**

Der 6-MGT gehört zur Routinediagnostik bei Aufnahme in die Schön Klinik Berchtesgadener Land und wurde im Rahmen der Studie als Screeninguntersuchung zur Feststellung einer Belastungshypoxie genutzt. Die Belastungshypoxie war ein Einschlusskriterium der Studie (vgl. Tabelle 1). Der 6- MGT wurde nach den Leitlinien der American Thoracic Society (ATS) (Singh et al., 2014) durchgeführt. Die Strecke war im Abstand von 30 Metern markiert. Weitere Markierungen im Abstand von 5 Metern erlaubten eine genauere Messung der Gehstrecke durch den Untersucher. Die Patienten wurden angeleitet, innerhalb von sechs Minuten möglichst weit zu gehen. Dabei wählte jeder Patient seine Gehgeschwindigkeit selbst. Pausen, falls notwendig, waren erlaubt und wurden registriert. Im Alltag benötigte Hilfsmittel (zum Beispiel Langzeitsauerstofftherapie, ein Rollator oder Gehstöcke) wurden auch im 6-

---

MGT verwendet. Während des Tests teilte der Untersucher dem Patienten jede Minute die Zeit mit, weitere Anweisungen erfolgten nicht. Der Untersucher erfasste und protokollierte während des Gehtests die SpO<sub>2</sub> und Herzfrequenz des Patienten mit Hilfe eines Pulsoxymeters. Die SpO<sub>2</sub> diente zur Feststellung einer Belastungshypoxie. Bei Ergebnissen im Grenzbereich (SpO<sub>2</sub> = 88% – 90%) wurde unmittelbar nach Abschluss des 6-MGTs eine Blutgasanalyse durchgeführt. (vgl. 3.5.1). Bei pulsoxymetrisch bereits als hypoxisch identifizierten Patienten wurde auf diese Messung verzichtet.

### **3.5.3 Incremental Shuttle Walk Test**

Der Incremental Shuttle Walk Test ist ein international standardisierter Belastungstest (Singh et al. 1992). Mit diesem Gehtest wurde die maximale individuelle Leistungsfähigkeit jedes Patienten bestimmt. Dabei ging der Patient auf einer 10m langen Strecke hin und her (vgl. Abbildung 3). Die Schrittgeschwindigkeit wurde von einem akustischen Signal vorgegeben. Dieses Signal gab vor, wann einer der beiden Wendepunkte erreicht werden musste. Die Gehgeschwindigkeit zu Beginn des ISWT betrug 1,8 km/h. Alle 60 Sekunden erhöhte sich die Frequenz des akustischen Signals und damit die Gehgeschwindigkeit. Dies erfolgte in Schritten von 0,612 km/h. Zur Ausgabe des Signaltons und damit zur automatischen Vorgabe der Gehgeschwindigkeit wurde die Android Application „Fit Test Beep“ (Version 2.0.4 ©Mac-Loyd 2014) genutzt. Der Untersucher ging während aller Gehtests neben dem Patienten her, um diesen bei der Einhaltung der Geschwindigkeit anzuleiten. Der Test endete, sobald der Patient wegen Atemnot, Beinermüdung oder allgemeiner Erschöpfung die Belastung abbrechen musste oder die vorgegebene Geschwindigkeit nicht mehr einhalten konnte. Die dabei zum Testende erreichte Gehgeschwindigkeit wurde in der Folge als maximale Gehgeschwindigkeit angenommen und als 100% festgesetzt. Die Gehgeschwindigkeit der folgenden ESWTs errechnete sich als 85% dieser maximalen Gehgeschwindigkeit. Während jedes ISWT wurden die Herzfrequenz und SpO<sub>2</sub> mittels Pulsoxymeter überwacht. Die Werte

unmittelbar nach Abschluss des Tests wurden dokumentiert. Zur Dokumentation der subjektiven Erschöpfung jedes Patienten wurde die Borg Skala herangezogen (vgl. Abbildung 2). Dabei wurde jeder Patient gebeten einzuschätzen, wie stark seine Atemnot und Beinermüdung direkt nach Ende des Gehtests waren.

Die Borg Skala reicht dazu von „0“ – „gar keine Atemnot / gar keine Beinermüdung“ bis „10“ – „maximale Atemnot / maximale Beinermüdung“.

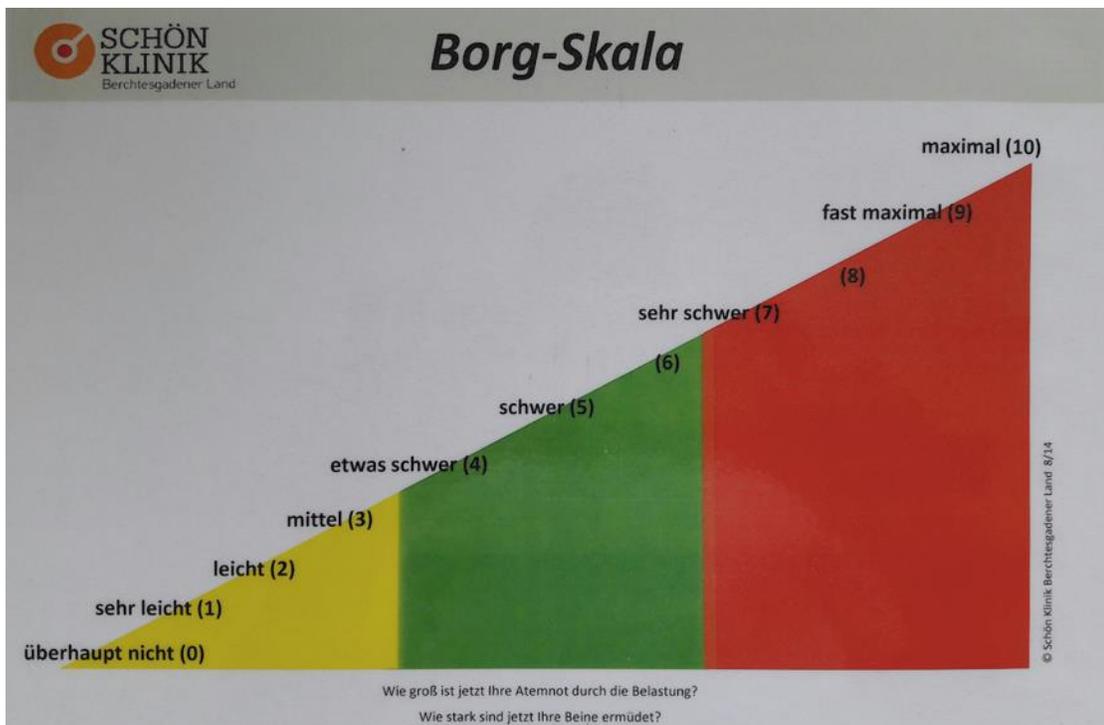


Abbildung 2: Modifizierte Borg Skala zur Erfassung von Beinerschöpfung und Atemnot

### 3.5.4 Endurance Shuttle Walk Test

Der Endurance Shuttle Walk Test ist ein international standardisierter Belastungstest (Revill et al., 1999), der eine alltägliche Belastungsintensität

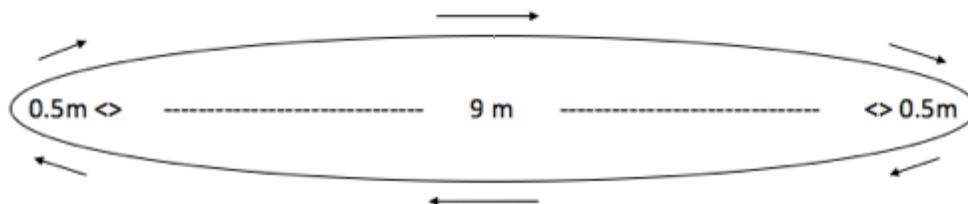


Abbildung 3: Aufbau der Gehtests (ISWT und ESWT)

---

abbildet. Mit diesem submaximalen Leistungstest wurde die Ausdauerleistung jedes Patienten untersucht. Dabei ging der Patient auf einer 10m langen Strecke hin und her (vgl. Abbildung 3).

Wie beim ISWT wurde die Schrittgeschwindigkeit von einem akustischen Signal vorgegeben. Dieses Signal gab vor, wann einer der beiden Wendepunkte erreicht werden musste. Auf Grundlage der Ergebnisse des ISWT wurde die Geschwindigkeit der folgenden ESWTs auf 85% der Maximalgeschwindigkeit festgesetzt. Die Frequenz des Signaltons blieb bei diesem Test konstant. Zur Ausgabe des Signaltons und damit zur automatischen Vorgabe der Gehgeschwindigkeit wurde die Android Application „Fit Test Beep“ (Version 2.0.4 ©Mac-Loyd 2014) genutzt. Der Untersucher ging während aller Gehtests neben dem Patienten her, um diesen bei der Einhaltung der Geschwindigkeit anzuleiten. Der Test endete, sobald der Patient wegen Atemnot, Beinermüdung oder allgemeiner Erschöpfung die Belastung abbrechen musste oder die vorgegebene Geschwindigkeit nicht mehr einhalten konnte. Die maximale Dauer des ESWT betrug zwanzig Minuten. Über diese zeitliche Begrenzung wurde der Patient nicht aufgeklärt. Jeder Patient absolvierte drei ESWTs im Abstand von je 24h. In randomisierter Reihenfolge wurden während je eines ESWT 3 L/min Raumluft, 2 L O<sub>2</sub>/min oder 4 L O<sub>2</sub>/min über eine Nasenbrille appliziert. Dazu wurden druckverdichtete Gasflaschen der Firma Linde genutzt (Aer medicinalis Linde 100% bzw. Conoxia® GO<sub>2</sub>X 100%). Weder der Patient noch der Untersucher hatten Kenntnis des applizierten Gasgemischs (vgl. 3.4.2). Nach dem ESWT wurden die Dyspnoe und Beinermüdung der Patienten mittels Borg Skala erhoben (vgl. 3.5.3)

Während des ESWT wurden die in Tabelle 3 dargestellten Messungen durchgeführt. Diese werden in der Folge beschrieben.

---

### 3.5.5 Sentec Digital Monitoring System

In der vorliegenden Studie wurden die  $\text{SpO}_2$ , der Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $\text{tcpCO}_2$ ) und die Herzfrequenz (HF) des Patienten mit Hilfe des Sentec Digital Monitoring System (SDMS) kontinuierlich gemessen und aufgezeichnet. Das SDMS besteht aus dem Sentec Digital Monitor (vgl. Abbildung 4) und dem V-Sign™ Sensor (vgl. Abbildung 6). Die Messung der Herzfrequenz und des  $\text{SpO}_2$  erfolgt mittels 2-Wellen Reflexions-Pulsoxymetrie. Zur Bestimmung des  $\text{tcpCO}_2$  nutzt das SDMS die physiologische Diffusion von  $\text{CO}_2$  durch die Haut. Dabei wird mit Hilfe eines Sensors vom Stow-Severinghaus-Typ der  $\text{CO}_2$  Partialdruck auf der Hautoberfläche ( $\text{PcCO}_2$ ) gemessen. Dieser Sensor besteht aus einer Glas-Elektrode, welche von einer Bikarbonat Lösung umgeben und von einer  $\text{CO}_2$  durchlässigen Membran bedeckt ist. Bei Diffusion des  $\text{CO}_2$  von der Hautoberfläche durch die Membran verändert sich der pH-Wert der Bikarbonat Lösung, welcher über die Glas-Elektrode registriert wird (Severinghaus, 1958). Die Messergebnisse werden von lokalen Faktoren beeinflusst. Dabei spielen insbesondere der kapilläre Blutfluss, der lokale  $\text{CO}_2$  Metabolismus und die Beschaffenheit der Haut an der Messstelle eine wichtige Rolle (Severinghaus, 1998). Durch eine lokale Erwärmung auf  $42^\circ\text{C}$  wird die Durchblutung im Kapillarbett unter dem Sensor angeregt und der lokale Metabolismus stabilisiert. Der  $\text{tcpCO}_2$  wird aus dem  $\text{PcCO}_2$  unter Korrektur für die genannten Faktoren berechnet.

Der Standard der Messung von  $\text{PaO}_2$  und  $\text{PaCO}_2$  in Ruhe und unter Belastung ist die Blutgasanalyse aus dem hyperämisierten Ohrläppchen. Die mittels SDMS (Domingo et al., 2006; Yazawa, 2008) transkutan erhobenen Parameter sind unter Ruhebedingungen valide Surrogate für  $\text{PaCO}_2$  und  $\text{PaO}_2$  aus der Blutgasanalyse (Chhajed et al., 2010; Janssens et al., 2001; Rodriguez et al. 2006). Auch unter Belastung auf dem Fahrradergometer (Stege et al., 2009) sowie im 6-MGT (Andrianopoulos et al., 2016), konnte eine gute Validität im Vergleich mit der Blutgasanalyse gezeigt werden. Auf eine zusätzliche Blutgasanalyse während oder nach den ESWTs wurde in der vorliegenden Studie verzichtet. Vor Beginn jedes Gehtests wurde ein Tropfen Kontaktgel auf

---

den V-Sign™-Sensor des Sentec Geräts aufgetragen und dieses am Ohrläppchen des Patienten befestigt (vgl. Abbildung 5). Daraufhin wurde die notwendige Zeit zur Kalibrierung des SDMS abgewartet. Diese betrug 5 bis 10 Minuten. Bei abgeschlossener Kalibrierung wechselte die Anzeige des tcpCO<sub>2</sub> des SDMS von grau auf grün (vgl. Abbildung). Während der ESWTs trug der Untersucher das SDMS in einer Tragetasche über der Schulter (vgl. Abbildung 7). Nach Abschluss aller drei ESWTs wurden die Daten aus dem SDMS ausgelesen und am Computer ausgewertet. Dazu wurde die Software V-STATSTM Version 3.00 (SenTec AG Deutschland GmbH) genutzt.

### **3.5.6 Nox T3 Sleep Monitor**

Der Nox T3 Sleep Monitor (ResMed) wurde in dieser Studie zur Aufzeichnung der Atemfrequenz der Patienten während der ESWTs genutzt. Dazu trugen die Patienten eine Nasenbrille, die an den Nox T3 angeschlossen wurde. Dieses System war von der Atemgasapplikation über eine andere Nasenbrille vollständig getrennt und wurde vom Patienten selbst getragen (vgl. Abbildung 5). Der Nox T3 verfügt über einen Druckwandler, der die bei der Atmung entstehenden Drücke in ein elektrisches Signal übersetzt. Dieses Signal wurde während der gesamten Gehdauer der Patienten kontinuierlich aufgezeichnet und als Druckkurve gespeichert. Nach Abschluss aller drei ESWTs wurden die Daten aus dem Nox T3 Sleep Monitor ausgelesen und am Computer ausgewertet.

### **3.5.7 Bioimpedanzanalyse**

Die Bioimpedanzanalyse erfasst die Körperzusammensetzung und den Ernährungszustand des Patienten. Dabei wird ausgenutzt, dass verschiedene Gewebebestandteile unterschiedliche elektrische Widerstände erzeugen. Bei Applikation von Wechselstrom entlang der Längsachse des Körpers lässt sich dessen komplexer Widerstand (Impedanz) messen. Dieser setzt sich

zusammen aus dem Wirkwiderstand  $R$  und der Reaktanz  $X_c$ . Dabei bezeichnet  $R$  den Widerstand der gut leitenden, elektrolythaltigen Körperflüssigkeiten. Die Reaktanz  $X_c$  steht für den Widerstand der lipidhaltigen Zellmembranen. Vereinfacht kann angenommen werden, dass diese beiden Widerstände im Körper parallelgeschaltet sind. Dabei besteht der erste Schenkel aus der Reaktanz  $X_c$  und dem Wirkwiderstand der Intrazellulären Flüssigkeit  $R_{(ICW)}$ . Der zweite Schenkel besteht aus dem Wirkwiderstand der extrazellulären Flüssigkeit  $R_{(ECW)}$ . Abhängig von der gewählten Frequenz des applizierten Wechselstroms werden die beiden Schenkel zu unterschiedlichen Anteilen durchströmt. Durch die sukzessive Messung mit 5 kHz, 50 kHz und 100 kHz lassen sich die unterschiedlichen Körperbestandteile quantitativ bestimmen. Der Phasenwinkel ist ein Maß für das Verhältnis von Wirkwiderstand und Reaktanz. Diese Widerstände werden vom Ernährungszustand, der Hydrierung und dem Gesundheitszustand des Körpers beeinflusst (Kyle et al., 2004). Bei Patienten mit COPD besteht ein Zusammenhang des Phasenwinkels mit der körperlichen Belastbarkeit und der Prognose (Maddocks et al., 2015).



Abbildung 4: SenTec Digital Monitoring System, aus: [www.sentec.com](http://www.sentec.com), 20.11.19, 18:00 Uhr



Abbildung 5: Befestigung des V-Sign-Sensors am Ohrläppchen des Patienten; NOX T3 an der Kleidung des Patienten



Abbildung 6: V-Sign Sensor des SDMS, aus: [www.sentec.com](http://www.sentec.com), 20.11.19, 18:00 Uhr



Abbildung 7: Untersucher und Patient mit SDMS (Mitte)

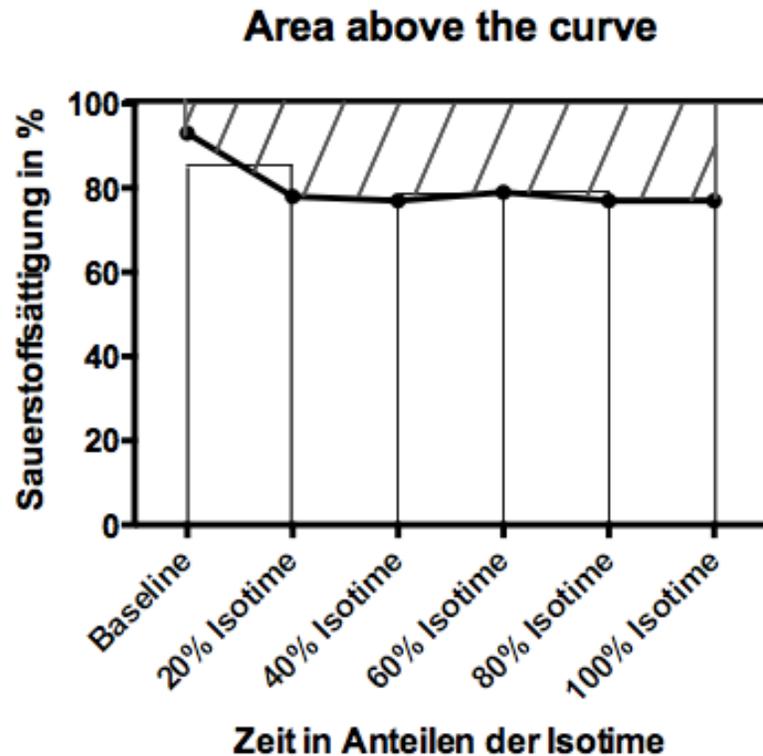
## 3.6 Statistische Methoden

### 3.6.1 Umgang mit kontinuierlich aufgezeichneten Messwerten

Um die Vergleichbarkeit von Messwerten zu gewährleisten, die während unterschiedlich langer ESWTs kontinuierlich erhoben wurden, wird hier die Berechnung der „*Isotime*“ genutzt. Diese ist definiert als der Zeitpunkt, an dem der kürzeste ESWT eines Patienten endet. Dadurch wird ein Zeitraum definiert, der es erlaubt, Belastungen gleicher Dauer und Intensität zu vergleichen. Für jeden Patienten ergibt sich eine eigene Isotime. Die während der ESWTs kontinuierlich aufgezeichneten Messwerte ( $\text{SpO}_2$ , HF, AF,  $\text{tcpCO}_2$ ) wurden für jeden der drei durchgeführten ESWTs eines Patienten vor Beginn des Gehtests („*Baseline*“) und zur Isotime aufgetragen. Außerdem wurden Messwerte nach zwanzig, vierzig, sechzig und achtzig Prozent der Isotime notiert. Für die statistische Auswertung der Sauerstoffentsättigung wurde die

„area above the curve“ jedes Patienten in jedem ESWT berechnet. Dadurch kann die Entwicklung eines Messwertes über den relevanten Zeitraum ausgewertet werden (Flaherty et al., 2006).

Die Berechnung der area above the curve aus den zur Isotime aufgetragenen Messwerten ist in der Folge exemplarisch für Patient Nummer 01 dargestellt:



Graphik 1: Die area above the curve

Die zur Isotime aufgetragenen Werte der  $SpO_2$  ergeben die dargestellte Kurve. Daraus wird mit Hilfe der linearen Trapezregel die area above the curve abgeschätzt. Die Sauerstoffentsättigung während des ESWT wird definiert als der „Abfall der  $SpO_2$  während des ESWT“. Dieser Wert entspricht dem in Graphik 1: Die area above the curve

schräffiert dargestellten Bereich. Die Zahlenwerte, die sich jeweils für diese Bereiche ergeben, beschreiben eine Fläche und keinen physiologischen Wert. Sie dienen der Zusammenfassung von Informationen aus dynamischen Messungen und sind in der Folge dimensionslos notiert.

---

### 3.6.2 Statistische Datenauswertung

Die Statistische Datenauswertung wurde mit dem Programm SPSS Version 26 (IBM GmbH) und dem Programm Prism 6 (Graphpad Software Inc.) durchgeführt. Alle Graphen wurden mit Prism 6 erstellt. Zuerst wurde eine deskriptive Datenanalyse durchgeführt. Dabei wurden alle Variablen auf Normalverteilung getestet. Dazu wurde der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest durchgeführt, die Schiefe und Kurtosis der Verteilung wurden ebenfalls einbezogen. Es wurden Mittelwert und Standardabweichung sowie Median und erste und dritte Quartile errechnet. Mittelwert und Standardabweichung sind verbreitete Maße zur Beschreibung eines Datensatzes und werden in den meisten Publikationen genutzt. Diese Werte sind zur Beschreibung normalverteilter Variablen geeignet. Sie werden in der Folge zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien auch bei nicht normalverteilten Variablen angegeben. Zusätzlich werden zur Beschreibung dieser Variablen Median und erste und dritte Quartile aufgeführt. Die zugrundeliegenden Verteilungen sind dabei mit „\*“ (nicht normalverteilte Daten) und „+“ (normalverteilte Daten) gekennzeichnet.

Zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte wurde zunächst eine Varianzanalyse für wiederholte Messungen durchgeführt. Dabei wurde untersucht, ob sich die Ausprägung einer Variablen zwischen den drei Gehstests (unter MA, 2 L O<sub>2</sub>/min und 4 L O<sub>2</sub>/min) unterscheidet. Bei signifikantem Ergebnis wurden Einzelvergleiche zwischen jeweils zwei Gehstests durchgeführt, um zu untersuchen, wo diese Unterschiede liegen. Dazu wurde der gepaarte t-Test genutzt. Bei nicht normalverteilten Daten wurden die entsprechenden nicht-parametrischen Tests verwendet. Zur Varianzanalyse für wiederholte Messungen wurde dann der Friedman Test genutzt, für die Einzelvergleiche der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

In der Korrelationsanalyse wurden verschiedene Variablen mit der Gehstrecke unter den unterschiedlichen Atemgasen korreliert. Da die Gehstrecke keiner Normalverteilung folgt, wurde dazu der Spearman-Rang-

---

Korrelationskoeffizient Rho ( $\rho$ ) eingesetzt. Zur Untersuchung der primären und sekundären Endpunkte wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  festgelegt. Zu diesen beiden Fragestellungen wurden jeweils mehrere Einzelvergleiche mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Zur Untersuchung der Gehstrecke wurden insgesamt  $h = 3$  Einzelvergleiche durchgeführt. Zur Untersuchung der SpO<sub>2</sub> wurden  $h = 9$  Einzelvergleiche durchgeführt. Um für eine Kumulation des  $\alpha$ -Fehlers bei wiederholtem Testen zu kontrollieren wurde die Bonferroni Korrektur angewandt. Die für diese Vergleiche aufgeführten p-Werte werden in der Folge korrigiert dargestellt. Dabei ist  $p_{\text{korrr}} = p$  (p-Wert des Testergebnisses)  $\cdot h$  (Anzahl der Einzelvergleiche). Somit gilt für die angegebenen p-Werte das festgelegte Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$ . Für alle weiteren, explorativen Untersuchungen, werden p-Werte nur als standardisiertes Maß der Effektstärke aufgeführt. Es besteht keine Notwendigkeit der Korrektur des  $\alpha$ -Risikos.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientenkollektiv und Ausgangsmessungen**

Es wurden zwischen November 2016 und März 2018 insgesamt 210 Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen bezüglich eines möglichen Studieneinschlusses untersucht. Davon wiesen 113 Patienten eineILD anderer oder unklarer Entität auf. Von 97 IPF Patienten wurden 18 Patienten auf Grund einer zu guten SpO<sub>2</sub> unter Belastung ( $>88\%$  SpO<sub>2</sub>) ausgeschlossen, 10 Patienten wiesen eine FVC unter 50% des Soll's auf und 16 Patienten benötigten bereits eine Sauerstofftherapie von über 6 L O<sub>2</sub>/min bei Belastung. Ein Patient wurde auf Grund einer orthopädischen Komorbidität ausgeschlossen, fünf Patienten zeigten einen zu schwachen Allgemeinzustand, um Gehtests durchzuführen. Es wurden 47 konsekutive IPF Patienten bezüglich einer Studienteilnahme befragt, davon lehnten fünf eine Teilnahme ab. Insgesamt wurden 42 Patienten mit IPF in unsere Studie eingeschlossen. Zwei Patienten schieden während der Durchführung aus der Studie aus. Bei einem Patienten (Patient 4) konnten die Gehtests wegen eines

grippalen Infekts mit Fieber nicht durchgeführt werden. Ein weiterer Patient (Patient 41) konnte wegen starker Dyspnoe keinen ESWT unter Raumluft (ESWT<sub>MA</sub>) durchführen. Von den verbliebenen 40 Patienten waren 39 männlich. Von einer geschlechtergetrennten Analyse wird auf Grund dieser Verteilung abgesehen. Die Patienten waren im Mittel 68.98 ( $\pm$  7.31) Jahre alt. Im Folgenden sind die anthropometrischen Daten des Patientenkollektivs sowie die zur Baseline erhobenen Parameter der Lungenfunktion, der Bioimpedanzanalyse, der Blutgasanalyse in Ruhe und des 6-Minuten Gehtests tabellarisch aufgeführt (vgl. Tabelle 4).

<b>Parameter</b>	<b>Patienten</b>
<b>n (männlich/ weiblich)</b>	40 (39/1)
<b>Alter [Jahre]<sup>+</sup></b>	68.98 $\pm$ 7.31 68.00 (64.00; 76.25)
<b>Gewicht [kg]<sup>+</sup></b>	83.88 $\pm$ 14.59 83 (77.25; 90.00)
<b>Größe [cm]<sup>+</sup></b>	175.00 $\pm$ 7.24 176 (170.30; 180.00)
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]<sup>*</sup></b>	32.40 $\pm$ 7.02 30.00 (27.00; 35.00)
<b>TLC [% vom Soll]<sup>+</sup></b>	72.33 $\pm$ 16.17 69.15 (58.75; 83.93)
<b>RV [% vom Soll]<sup>*</sup></b>	80.22 $\pm$ 29.05 76.65 (55.65; 96.58)
<b>FVC [% vom Soll]<sup>*</sup></b>	72.21 $\pm$ 16.33 67.80 (63.15; 78.48)
<b>R_tot [% vom Soll]<sup>*</sup></b>	68.79 $\pm$ 29.48 61.85 (49.10; 80.10)
<b>D<sub>LCO</sub> SB [%]<sup>+</sup></b>	33.60 $\pm$ 12.83
(n=34)	32.10 (24.40; 41.55)
<b>D<sub>LCO</sub>/VA [% vom Soll]<sup>+</sup></b>	52.85 $\pm$ 16.19
(n=34)	50.69 (44.17; 64.33)

<b>PaO<sub>2</sub> unter Raumlufte [mmHg]<sup>+</sup></b>	68.80 ± 9.97
(n=38)	61.80 (57.38; 68.90)
<b>PaCO<sub>2</sub> unter Raumlufte [mmHg]<sup>*</sup></b>	36.57 ± 6.08
(n=38)	33.25 (29.91; 35.95)
<b>Strecke im 6-MGT [m]<sup>+</sup></b>	412.40 ± 111.8
(n=39)	426 (348.00; 490.00)
<b>SpO<sub>2</sub> min 6-MGT [%]<sup>*</sup></b>	80.77 ± 6.56
(n=39)	81.00 (79.00; 86.00)
<b>Magermasse [kg]<sup>+</sup></b>	62.00 ± 8.94
	62.70 (58.18; 68.35)
<b>Phasenwinkel [°]<sup>+</sup></b>	5.32 ± 0.77
	5.30 (4.80; 5.80)

*Tabelle 4: Anthropometrische Daten und Lungenfunktion; <sup>\*</sup>=nicht normalverteilte Daten; <sup>+</sup>=normalverteilte Daten*

*TLC = Totale Lungenkapazität; RV = Residualvolumen; FVC = Forcierte Vitalkapazität; R<sub>tot</sub> = Atemwegswiderstand (Resistance)*

*D<sub>LCO</sub> SB = Diffusionskapazität; D<sub>LCO</sub>/VA = Diffusionskapazität / Alveolarvolumen (Transferfaktor)*

*6-MGT = Sechs Minuten Gehstest; SpO<sub>2</sub> min 6-MGT = Minimum der SpO<sub>2</sub> im 6-Minuten Gehstest,*

*PaO<sub>2</sub> = kapillärer Sauerstoffpartialdruck in Ruhe unter Raumlufte*

*PaCO<sub>2</sub> = kapillärer Kohlenstoffdioxidpartialdruck in Ruhe unter Raumlufte*

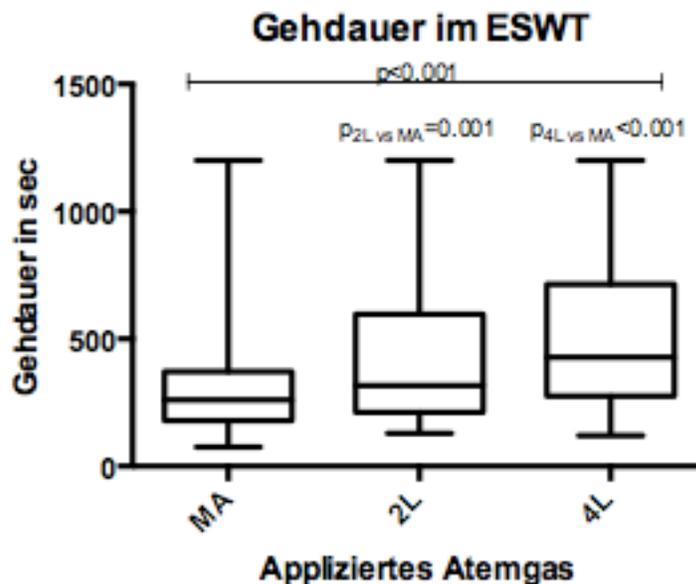
*dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichung sowie Median mit 1. und 3. Quartile*

Der 6-MGT wurde als Screeningtest zur Objektivierung einer Belastungshypoxie der Patienten eingesetzt.

## 4.2 Primärer Endpunkt

Der ESWT wird mit einer individuell angepassten Geschwindigkeit durchgeführt. Diese leitet sich aus dem Ergebnis des vorgeschalteten ISWTs ab (vgl. 3.5.3). Primärer Endpunkt dieser Studie ist die Gehdauer in Sekunden (s) im Endurance Shuttle Walk Test. Im Folgenden sind zuerst die Mittelwerte und Standardabweichungen (MW ± SD) der Gehdauer [in Sekunden] im ESWT angegeben. Anschließend wird die mittlere Differenz der Gehdauer zwischen den Gehstests unter unterschiedlichen Atemgasen aufgeführt. Die Gehdauer der Patienten ist unter Raumlufte, unter 2 L O<sub>2</sub>/min und unter 4 L O<sub>2</sub>/min nicht

normalverteilt. Dies wurde bei der Wahl der statistischen Methoden berücksichtigt (vgl. 3.6.2). Die mittlere Gehdauer im ESWT<sub>MA</sub> beträgt  $390.25 \pm 341.57$  s. Im ESWT unter 2 L O<sub>2</sub>/min (ESWT<sub>2L</sub>) zeigt sich eine mittlere Gehdauer von  $459.72 \pm 351.68$  s und im ESWT unter 4 L O<sub>2</sub>/min (ESWT<sub>4L</sub>) eine mittlere Gehdauer von  $546.45 \pm 359.32$  s. Es ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied in der Gehdauer zwischen den drei Gehtests ( $p < 0.001$ ). Dieses Ergebnis bestätigt sich in allen Einzelvergleichen. Es besteht eine signifikante Verlängerung der Gehdauer bei Gabe von 2 L O<sub>2</sub>/min im Vergleich zu Raumluft ( $p = 0.003$ ), von 4 L O<sub>2</sub>/min im Vergleich zu Raumluft ( $p < 0.001$ ) und von 4 L O<sub>2</sub>/min im Vergleich zu 2 L O<sub>2</sub>/min ( $p = 0.006$ ). Absolut profitieren 32 von 40 Patienten von einer Sauerstofftherapie unter Belastung mit 4 L O<sub>2</sub>/min gegenüber Raumluft. Bei fünf Patienten kommt es zu keiner Veränderung der Gehdauer, drei Patienten zeigen unter 4 L O<sub>2</sub>/min eine geringere Gehdauer als unter Raumluft. Die Gehdauer in Abhängigkeit des applizierten Atemgases ist in folgendem Boxplot dargestellt.



Graphik 2: Gehdauer im ESWT; MA=Raumluft; 2L= 2 L O<sub>2</sub>/min; 4L= 4 L O<sub>2</sub>/min  
 Signifikanzen:  $p_{2L \text{ vs } MA} = 0.001$ ,  $p_{4L \text{ vs } MA} < 0.001$ ,  $p_{4L \text{ vs } 2L} = 0.006$

Die Ergebnisse der Gehdauer im ESWT unter den verschiedenen Atemgasen sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt.

	<b>MA</b>	<b>2L</b>	<b>4L</b>	<b>p</b> MAvs2Lvs4L
<b>Gehdauer</b>	390.25 ± 341.57	459.72 ± 351.68	546.45 ± 359.32	<0.001
<b>[sek]*</b>	260.50	317.00	427.50	
(n=40)	(179.75; 371.50)	(211.50; 596.50)	(275.75; 714.75)	

*Tabelle 5: Primärer Endpunkt MA=Raumluft; 2L= 2 L O<sub>2</sub>/min; 4L= 4 L O<sub>2</sub>/min; \* nicht normalverteilte Daten; dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichung sowie Median mit 1. und 3. Quartile*

	<b>MA vs. 2L</b>	<b>MA vs. 4L</b>	<b>2L vs. 4L</b>
<b>Gehdauer [sek]*</b>	$p = 0.003$	$p < 0.001$	$p = 0.006$
(n=40)	51.50	115.00	52.50
	[14.00; 65.00]	[54.00; 178.00]	[12.00; 94.00]

*Tabelle 6: Primärer Endpunkt: Einzelvergleiche der Gehdauer zwischen den applizierten Atemgasen MA=Raumluft; 2L= 2 L O<sub>2</sub>/min; 4L= 4 L O<sub>2</sub>/min; \* nicht normalverteilte Daten; dargestellt sind p-Werte sowie die Mediane der Differenzen der Gehdauer mit 95%-Konfidenzintervall*

### 4.3 Sekundärer Endpunkt

Sekundärer Endpunkt der Studie ist die SpO<sub>2</sub> bei Isotime im ESWT. Zu Anfang (Baseline) und Ende des Vergleichszeitraums (Isotime) ergeben sich die Tabelle 7 dargestellten Daten der SpO<sub>2</sub>.

SpO <sub>2</sub> [%]	MA	2L	4L	p MAvs2Lvs4L
<b>Baseline</b>	93.88 ± 4.23	96.58 ± 2.66	97.75 ± 1.98	<0.001
<b>e*</b>	95.00	97.00	98.00	
(n=40)	(92.92; 97.00)	(96.00; 98.00)	(97.25; 99.00)	
<b>Isotime*</b>	79.38 ± 7.39	84.20 ± 6.74	87.35 ± 5.96	<0.001
(n=40)	81.00	85.50	89.00	
	(75.50; 84.75)	(79.25; 88.75)	(84.00; 92.00)	

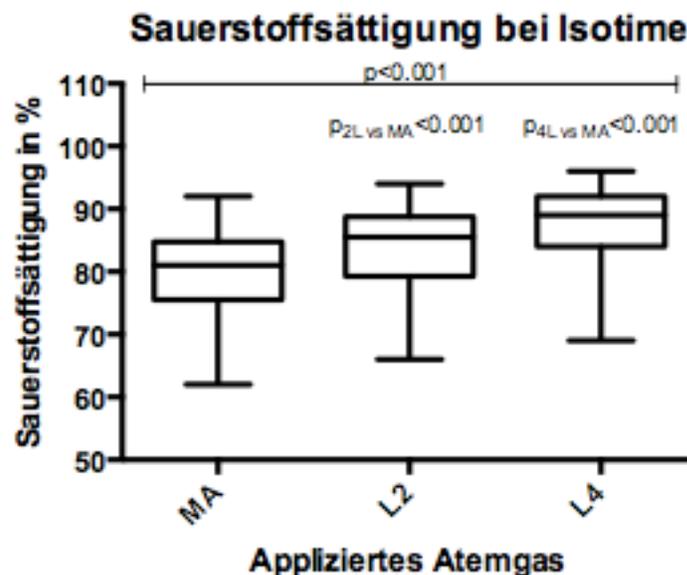
*Tabelle 7: Sekundärer Endpunkt: SpO<sub>2</sub> zu Beginn und Ende des Vergleichszeitraums MA=Raumluft; 2L= L O<sub>2</sub>/min; 4L= 4 L O<sub>2</sub>/min; \* nicht normalverteilte Daten; dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichung sowie Median mit 1. und 3. Quartile*

Zwischen den ESWTs unter den verschiedenen Atemgasen zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der SpO<sub>2</sub> sowohl am Anfang (Baseline), als auch am Ende (Isotime) des Vergleichszeitraums. Dieser signifikante Unterschied bestätigt sich bei Isotime in allen Einzelvergleichen. Bei Isotime zeigt sich im ESWT<sub>MA</sub> im Mittel eine SpO<sub>2</sub> von 79.38% ± 7.39. Im ESWT<sub>2L</sub> beträgt die SpO<sub>2</sub> bei Isotime im Mittel 84.20% ± 6.74 und im ESWT<sub>4L</sub> im Mittel 87.35% ± 5.96. Die SpO<sub>2</sub> bei Isotime ist im ESWT<sub>2L</sub> signifikant höher als im ESWT<sub>MA</sub> (p<0.001). Im ESWT<sub>4L</sub> ist die SpO<sub>2</sub> bei Isotime signifikant höher als im ESWT<sub>MA</sub> (p<0.001) und ESWT<sub>2L</sub> (p<0.001) (vgl. Tabelle 8).

	MA vs. 2L	MA vs. 4L	2L vs. 4L
<b>SpO<sub>2</sub></b>	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
bei Isotime*	5.00	8.00	3.00
(n=40)	[4.00; 6.00]	[7.00; 10.00]	[2.00; 4.00]

Tabelle 8: Sekundärer Endpunkt: SpO<sub>2</sub> bei Isotime, Einzelvergleiche; MA=Raumluft; 2L= 2 L O<sub>2</sub>/min; 4L= 4 L O<sub>2</sub>/min; \* nicht normalverteilte Daten; dargestellt sind p-Werte sowie die Mediane der Differenzen der SpO<sub>2</sub> bei Isotime mit 95%-Konfidenzintervall

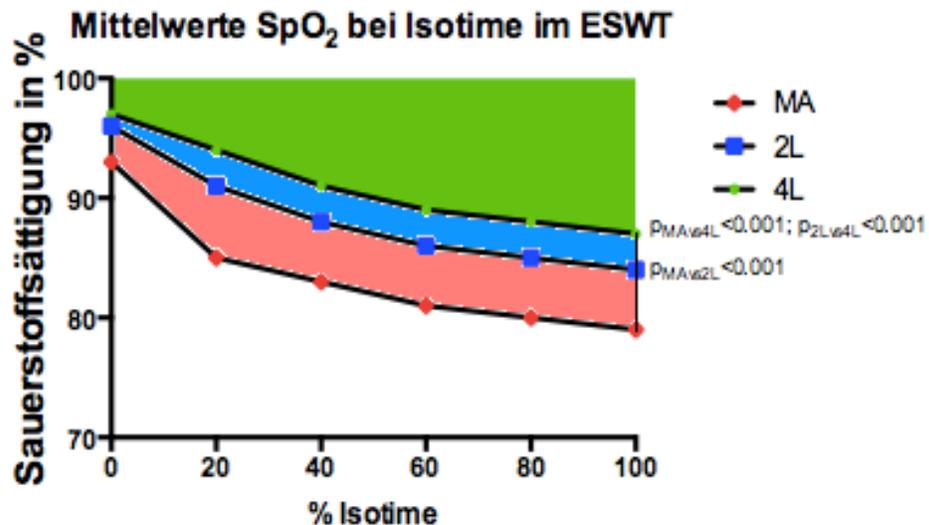
Zwischen dem ESWT<sub>MA</sub> und dem ESWT<sub>2L</sub> ergibt sich eine mittlere Verbesserung der SpO<sub>2</sub> von  $4.83 \pm 3.04$  Prozentpunkten. Bei Gabe von 4 L O<sub>2</sub>/min zeigt sich ein mittlerer Anstieg von  $7.98 \pm 3.54$  Prozentpunkten gegenüber Raumluft und von  $3.15 \pm 1.88$  Prozentpunkten gegenüber 2 L O<sub>2</sub>/min. In Graphik 3 ist die SpO<sub>2</sub> bei Isotime in Abhängigkeit des applizierten Atemgases als Boxplot dargestellt.



Graphik 3: SpO<sub>2</sub> bei Isotime; MA=Raumluft; 2L= 2 L O<sub>2</sub>/min; 4L= 4 L O<sub>2</sub>/min

Signifikanzen:  $p_{2L \text{ vs } MA} < 0.001$ ,  $p_{4L \text{ vs } MA} < 0.001$ ,  $p_{4L \text{ vs } 2L} < 0.001$

Die Sauerstoffsättigung wurde während der ESWTs kontinuierlich erhoben und als area above the curve (AOC) aufgezeichnet (vgl. 3.6.1). Die Mittelwerte der SpO<sub>2</sub> aller Patienten während des ESWT<sub>MA</sub>, ESWT<sub>2L</sub> und ESWT<sub>4L</sub> sind in Graphik 4 dargestellt.



Graphik 4: Mittelwerte der SpO<sub>2</sub> aller Patienten bei Isotime  
 MA = Raumluft, 2L = 2 L O<sub>2</sub>/min, 4L = 4 L O<sub>2</sub>/min  
 Grüne Fläche = Sauerstoffsättigung (Area above the curve) unter 4 L O<sub>2</sub>/min  
 Blaue Fläche =: Zusätzliche Sauerstoffsättigung (Area above the curve) unter 2 L O<sub>2</sub>/min gegenüber 4 L O<sub>2</sub>/min  
 Rote Fläche =: Zusätzliche Sauerstoffsättigung (Area above the curve) unter Raumluft gegenüber 2 L O<sub>2</sub>/min

Es zeigt sich im ESWT<sub>MA</sub> eine mittlere Sauerstoffsättigung [AOC] von 80.88 ± 30.51. Dies entspricht der gesamten farbigen Fläche oberhalb der MA-Kurve. Im ESWT<sub>2L</sub> beträgt die Sauerstoffsättigung [AOC] im Mittel 58.29 ± 23.30, entsprechend der blauen und grünen Fläche oberhalb der 2L-Kurve. Im ESWT<sub>4L</sub> ergibt sich eine mittlere Sauerstoffsättigung [AOC] von 44.55 ± 20.66, entsprechend der grünen Fläche oberhalb der 4L-Kurve.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Sauerstoffsättigung [AOC] unter den jeweiligen Atemgasen (p < 0.001). Dieses Ergebnis bestätigt sich in allen Einzelvergleichen. Es besteht eine signifikante Verbesserung des

Sättigungsabfalls bei Gabe von 2 L O<sub>2</sub>/min verglichen mit Raumluft ( $p < 0.001$ ). Gleiches zeigt sich bei Gabe von 4 L O<sub>2</sub>/min gegenüber Raumluft ( $p < 0.001$ ). Ebenso zeigt sich eine signifikante Verbesserung des Sättigungsabfalls bei Gabe von 4 L O<sub>2</sub>/min gegenüber 2 L O<sub>2</sub>/min ( $p < 0.001$ ).

Zwischen dem  $ESWT_{MA}$  und dem  $ESWT_{2L}$  ergibt sich eine mittlere Verbesserung der Sauerstoffentsättigung [AOC] von  $22.58 \pm 13.12$ , entsprechend der roten Fläche in Graphik 4. Im  $ESWT_{4L}$  zeigt sich eine mittlere Verbesserung von  $36.08 \pm 14.56$  gegenüber Raumluft, entsprechend der roten und blauen Flächen in Graphik 4. Es zeigt sich eine mittlere Verbesserung  $13.74 \pm 9.62$  bei im  $ESWT_{4L}$  gegenüber dem  $ESWT_{2L}$  (blaue Fläche in Graphik 4). Die Ergebnisse der Sauerstoffentsättigung [AOC] im ESWT in Abhängigkeit des applizierten Atemgases sind in Tabelle 9 und Tabelle 10 zusammengefasst:

SpO <sub>2</sub> [AOC]	MA	2L	4L	p
				<i>MAvs2Lvs4L</i>
<b>Sauerstoff-entsättigung*</b> (n=39)	80.88 ± 30.51 74.00 (59.00; 100.5)	58.29 ± 23.30 54.50 (39.25; 73.75)	44.55 ± 20.66 41.25 (29.25; 59.75)	<0.001

*Tabelle 9: Sauerstoffentsättigung [AOC] während des ESWT; MA=Raumluft; 2L= 2 L O<sub>2</sub>/min; 4L= 4 L O<sub>2</sub>/min; \* nicht normalverteilte Daten; dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichung sowie Median mit 1. und 3. Quartile*

SpO <sub>2</sub> [AOC]	MA vs. 2L	MA vs. 4L	2L vs. 4L
<b>Sauerstoff-entsättigung*</b> (n=39)	$p < 0.001$ 25.00 [23.00; 31.00]	$p < 0.001$ 43.00 [36.00; 47.00]	$p < 0.001$ 15.00 [12.00; 17.00]

*Tabelle 10: Sauerstoffentsättigung [AOC] während des ESWT, Einzelvergleiche; MA=Raumluft; 2L= 2 L O<sub>2</sub>/min; 4L= 4 L O<sub>2</sub>/min; \*nicht normalverteilte Daten; dargestellt sind p-Werte sowie die Mediane der Differenzen mit 95%-Konfidenzintervall*

Die Entwicklung der SpO<sub>2</sub> während des ESWT wurde außerdem anhand der *time to desaturation* untersucht. Dazu wurde die Zeit [in Sekunden] aufgezeichnet, bis die Sättigung eines Patienten unter 90% fiel. Im  $ESWT_{MA}$  fällt die SpO<sub>2</sub> im Mittel nach  $53 \pm 45$  s unter 90%. Im  $ESWT_{2L}$  ist dies im Mittel

nach  $172 \pm 260$  s der Fall. Im ESWT<sub>4L</sub> fällt die SpO<sub>2</sub> im Mittel nach  $298 \pm 356$  s unter diese Marke. Die time to desaturation unterscheidet sich signifikant zwischen den ESWTs, in Abhängigkeit des applizierten Atemgases ( $p < 0.001$ ). Dabei ist die Zeit, bis die SpO<sub>2</sub> der Patienten unter 90% fällt im ESWT<sub>2L</sub> signifikant länger, als unter Raumluft ( $p < 0.001$ ). Im ESWT<sub>4L</sub> ergibt sich eine signifikant längere time to desaturation als unter Raumluft ( $p < 0.001$ ) und unter 2 L O<sub>2</sub>/min ( $p < 0.001$ ). Es zeigt sich eine große Streuung der Werte unter Sauerstofftherapie. Unter Sauerstofftherapie mit 2 L O<sub>2</sub>/min fällt die SpO<sub>2</sub> bei Patient 13 bereits nach 6 s unter 90%. Bei Patient 33 ist dies während der gesamten Testdauer nicht der Fall. Dieses Ergebnis wurde mit 1120 s (gesamte Gehdauer unter 2 L O<sub>2</sub>/min) bewertet. Zusammenfassend können die Patienten unter Sauerstofftherapie sowohl zum Ende des Vergleichszeitraums (Isotime), als auch während des gesamten Vergleichszeitraums (area above the curve, time to desaturation), ihre SpO<sub>2</sub> gegenüber Raumluft signifikant verbessern.

#### 4.4 Nachgeordnete Hypothesentests

Während der ESWTs wurden neben der SpO<sub>2</sub> auch die Herzfrequenz (HF), die Atemfrequenz (AF) und der Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (pCO<sub>2</sub>) der Patienten aufgezeichnet. Die Ergebnisse dieser Parameter bei Baseline und Isotime sind in Tabelle 11 und Tabelle 12 dargestellt.

Baseline	MA	2L	4L	p
				MAvs2Lvs4L
<b>HF</b> <sup>+</sup> [1/mi n] (n=38)	$82.70 \pm 11.87$ 81.0 92.5)	$81.61 \pm 13.75$ 79.5 (70.8; 94.3)	$80.63 \pm 17.51$ 80.0 (72.0; 88.8)	0.195
<b>AF</b> <sup>+</sup> [1/mi n] (n=36)	$28.54 \pm 8.25$ 28.0 33.5)	$27.55 \pm 7.76$ 27.0 (22.0; 32.8)	$27.49 \pm 8.85$ 28.00 (23.0; 33.0)	0.440

<b>tcpCO<sub>2</sub><sup>+</sup></b>	37.34 ± 5.04	37.80 ± 4.71	37.48 ± 4.64	0.746
[mmHg]	37.3	(34.6; 36.8 (34.8; 40.7)	37.8 (34.6; 40.5)	
(n=39)	40.3)			

Tabelle 11: Kontinuierlich gemessene Parameter, Messung bei Baseline unter Ruhebedingungen; MA=medical air (Raumluft); 2L=2 L O<sub>2</sub>/min; 4L=4 L O<sub>2</sub>/min; \*normalverteilte Daten; dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichung sowie Median mit 1. und 3. Quartile

<b>Isotime</b>	<b>MA</b>	<b>2L</b>	<b>4L</b>	<b>p</b>
				<b>MAvs2Lvs4L</b>
<b>HF<sup>+</sup></b>	116.50 ± 17.68	114.30 ± 17.91	113.30 ± 17.51	0.005
[1/min]	115.0	(103.3; 113.5	(103.0; 112.5	(99.5;
(n=40)	129.5)	125.5)	123.5)	
<b>AF<sup>+</sup></b>	37.06 ± 9.60	36.61 ± 8.49	35.58 ± 9.75	0.198
[1/min]	35.0 (30.5; 43.5)	36.0 (30.5; 40.5)	35.00	(28.5;
(n=33)			43.0)	
<b>tcpCO<sub>2</sub></b>	36.53 ± 5.63	37.69 ± 4.96	37.85 ± 4.40	0.046
<sup>+</sup>	36.5 (32.4; 40.0)	37.1 (34.4; 40.7)	37.6 (35.3; 40.9)	
[mmHg]				
(n=38)				

Tabelle 12: Kontinuierlich gemessene Parameter, Messung bei Isotime; MA=Raumluft; 2L=2 L O<sub>2</sub>/min; 4L=4 L O<sub>2</sub>/min; \*normalverteilte Daten; dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichung sowie Median mit 1. und 3. Quartile

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der Herzfrequenzen unter Raumluft und unter Sauerstoffgabe vor Beginn der Belastung. Gleiches gilt für die Atemfrequenz und den Kohlenstoffdioxidpartialdruck (vgl. Tabelle 11).

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei den Herzfrequenzen am Ende des Vergleichszeitraums zwischen allen Atemgasen (p=0.005). Die Patienten haben bei Isotime unter Sauerstofftherapie im Mittel eine geringere Herzfrequenz (2 L O<sub>2</sub>/min: 114.30 (±17.91), 4 L O<sub>2</sub>/min: 113.3 ± 17.51) als unter Raumluft (116.50 ± 17.68). In den Einzelvergleichen zeigen sich signifikante Unterschiede allerdings ohne klinische Relevanz in der Herzfrequenz bei

Isotime zwischen dem ESWT unter Raumluft und unter 2 L O<sub>2</sub>/min (p=0.021). Ebenso zwischen Raumluft und 4 L O<sub>2</sub>/min (p=0.003).

Auch der Kohlenstoffdioxidpartialdruck der Patienten am Ende des Vergleichszeitraums unterscheidet sich signifikant, in Abhängigkeit des applizierten Atemgases (p=0.046). Unter Sauerstofftherapie zeigen die Patienten unter Belastung bei Isotime im Mittel einen höheren CO<sub>2</sub> Partialdruck (2 L O<sub>2</sub>/min: 37.69 ± 4.96), 4 L O<sub>2</sub>/min: 37.85 ± 4.40) als unter Raumluft (36.53 ± 5.63). In den Einzelvergleichen zeigen sich signifikante Unterschiede im tcpCO<sub>2</sub> bei Isotime zwischen dem ESWT unter Raumluft und unter 2 L O<sub>2</sub>/min (p=0.030). Ebenso zwischen Raumluft und 4 L O<sub>2</sub>/min (p=0.040). Die Patienten zeigen unter Sauerstofftherapie einen erhöhten belastungsabhängigen Kohlenstoffdioxidpartialdruck gegenüber Raumluft (vgl. Tabelle 12).

<b>Isotime</b>	<b>MA vs. 2L</b>	<b>MA vs. 4L</b>	<b>2L vs. 4L</b>
<b>HF<sup>+</sup></b>	<i>p</i> = 0.021 -2.25 ± 6.16 [-4.22; -0.28]	<i>p</i> = 0.003 -3.20 ± 6.70 [-5.34; -1.06]	<i>p</i> = 0.284 -0.95 ± 5.31 [-2.65; 0.75]
<b>tcpCO<sub>2</sub><sup>+</sup></b>	<i>p</i> = 0.030 1.15 ± 3.12 [0.14; 2.17]	<i>p</i> = 0.040 1.32 ± 3.81 [0.07; 2.57]	<i>p</i> = 0.776 0.03 ± 3.44 [-1.09; 1.14]

*Tabelle 13: Herzfrequenz und pCO<sub>2</sub> bei Isotime im ESWT, Einzelvergleiche; MA=Raumluft; 2L= 2 L O<sub>2</sub>/min; 4L= 4 L O<sub>2</sub>/min; <sup>+</sup>normalverteilte Daten; dargestellt sind p-Werte sowie die Mittelwerte der Differenzen ± Standardabweichung mit 95%-Konfidenzintervall*

Für Atemfrequenz am Ende des Vergleichszeitraums zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den ESWTs unter den verschiedenen Atemgasen (p=0.198).

Als Parameter der subjektiven Atemnot der Patienten diene die Dyspnoe auf der Borg Skala (vgl. 3.5.3). Die Dyspnoe vor Beginn des ESWTs ist in Tabelle 14 dargestellt. Die Dyspnoe am Ende des ESWTs ist in Tabelle 15 dargestellt. Es kann hier kein Isotime-Wert angegeben werden, da eine kontinuierliche Messung der Dyspnoe über die Borg-Skala im ESWT nicht umsetzbar ist (vgl. 5.2).

	MA	2L	4L
<b>Dyspnoe*</b>	1.85 ± 1.27	1.48 ± 1.40	1.73 ± 1.47
<b>[Borg]</b>	2.00 (1.00; 3.00)	1.50 (0.00; 2.75)	2.00 (0.00; 3.00)
vor ESWT			

*Tabelle 14: Dyspnoe vor Beginn des ESWT; MA=Raumluft; 2L= 2 L O<sub>2</sub>/min; 4L= 4 L O<sub>2</sub>/min; \*= nicht normalverteilte Daten; Borg=gemessen auf der modifizierten 10 Punkte Borg-Skala); dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichung sowie Median mit 1. und 3. Quartile*

	MA	2L	4L	p
				<i>MAvs2Lvs4L</i>
<b>Dyspnoe*</b>	5.88 ± 2.05	5.90 ± 2.16	5.55 ± 1.95	0.189
<b>[Borg]</b>	6.00 (5.00; 7.00)	6.00 (5.00; 7.00)	5.50 (5.00; 7.00)	
nach ESWT				

*Tabelle 15: Dyspnoe am Ende des ESWT; MA=Raumluft; 2L= 2 L O<sub>2</sub>/min; 4L=4 L O<sub>2</sub>/min; \*= nicht normalverteilte Daten; Borg=gemessen auf der modifizierten 10 Punkte Borg-Skala); dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichung sowie Median mit 1. und 3. Quartile*

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Dyspnoe am Ende der ESWTs unter den unterschiedlichen Atemgasen bei allerdings wesentlich längerer Gehstrecke unter O<sub>2</sub>-Gabe.

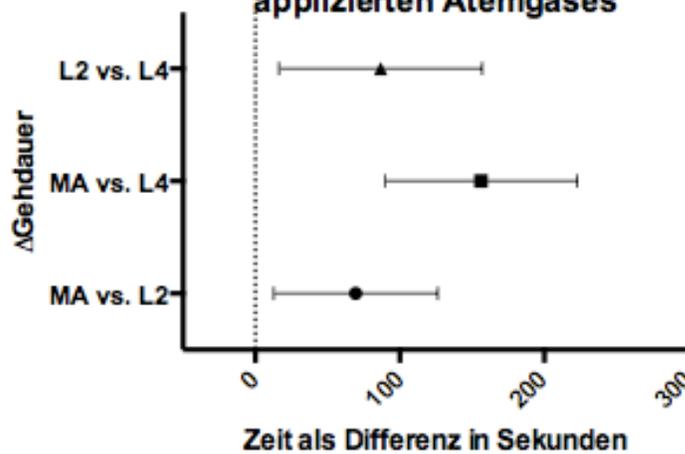
## 4.5 Korrelationsanalyse

Die Patienten profitieren unterschiedlich stark von einer Sauerstofftherapie unter Belastung. In der Folge sind die mittleren Differenzen der Gehdauer im ESWT in Abhängigkeit des applizierten Atemgases dargestellt. Dazu ist die Standardabweichung dieser Differenzen angegeben.

Es ergibt sich eine mittlere Differenz von 69 ± 177 s zwischen dem ESWT unter Raumluft und unter 2 L O<sub>2</sub>/min. Die Patienten können die vorgegebene Gehgeschwindigkeit im ESWT unter Gabe von 2 L O<sub>2</sub>/min also im Mittel für 69 s länger durchhalten, als unter Raumluft. Unter 4 L O<sub>2</sub>/min halten die Patienten im Mittel 156 ± 207 s länger durch, als unter Raumluft. Beides ist klinisch

relevant und liegt oberhalb der minimal important difference (MID) von 65 Sekunden (Singh et al., 2014). Zwischen dem ESWT unter 2 L O<sub>2</sub>/min und 4 L O<sub>2</sub>/min zeigt sich eine mittlere Differenz von 86 ± 219 s. Auch diese Veränderung ist klinisch relevant. Die Differenzen der Gehdauer zwischen den ESWTs in Abhängigkeit des applizierten Atemgases ( $\Delta$ Gehdauer) sind in Graphik 5 dargestellt:

**Differenzen der Gehdauer zwischen den ESWTs in Abhängigkeit des applizierten Atemgases**



Graphik 5: Differenzen der Gehdauer in Abhängigkeit des applizierten Atemgases; MA = Raumluft; 2L = 2 L O<sub>2</sub>/min; 4L = 4 L O<sub>2</sub>/min; dargestellt sind die Mittelwerte der Differenzen mit 95%-Konfidenzintervall

In der hier vorliegenden Korrelationsanalyse wird untersucht, welche Faktoren gegebenenfalls eine Korrelation mit der Verbesserung der Gehdauer ( $\Delta$ Gehdauer) unter Sauerstofftherapie zeigen könnten. Es ergeben sich keine relevanten Korrelationen zwischen  $\Delta$ Gehdauer und den bei Baseline gemessenen Parametern der Bodyplethysmographie, der Bioimpedanzmessung und die Diffusionskapazität (vgl. Tabelle 16).

	$\Delta$ Gehdauer	<i>p</i> -Wert	Spearman $\rho$	n
<b>Magermasse</b> <b>[kg]</b>	MA vs. 2L	0.944	0.012	40
	MA vs. 4L	0.114	0.254	40
	2L vs. 4L	0.502	0.109	40
<b>Phasenwinkel</b> <b>[°]</b>	MA vs. 2L	0.128	-0.245	40
	MA vs. 4L	0.613	-0.082	40
	2L vs. 4L	0.996	0.001	40
<b>TLC [%]</b>	MA vs. 2L	0.245	-0.188	40
	MA vs. 4L	0.558	-0.096	40
	2L vs. 4L	0.895	0.022	40
<b>FVC [%]</b>	MA vs. 2L	0.177	-0.218	40
	MA vs. 4L	0.187	-0.213	40
	2L vs. 4L	0.951	0.010	40
<b>RV [%]</b>	MA vs. 2L	0.786	-0.044	40
	MA vs. 4L	0.934	0.013	40
	2L vs. 4L	0.886	-0.023	40
<b>FEV1 [%]</b>	MA vs. 2L	0.192	-0.244	40
	MA vs. 4L	0.123	-0.248	40
	2L vs. 4L	0.491	0.112	40
<b>R_tot [%]</b>	MA vs. 2L	0.472	0.177	40
	MA vs. 4L	0.433	0.125	40
	2L vs. 4L	0.642	-0.074	40
<b>D<sub>LCO</sub>_SB [%]</b>	MA vs. 2L	0.652	-0.080	34
	MA vs. 4L	0.222	-0.215	34
	2L vs. 4L	0.626	-0.087	34

<b>D<sub>Lco</sub>/VA [%]</b>				
	MA vs. 2L	0.960	-0.009	34
	MA vs. 4L	0.408	-0.147	34
	2L vs. 4L	0.706	-0.067	34

*Tabelle 16: Korrelation von Baselineparametern mit  $\Delta$ Gehdauer; TLC = Totale Lungenkapazität; RV = Residualvolumen; FVC = Forcierte Vitalkapazität; R<sub>tot</sub> = Atemwegswiderstand (Resistance); DLCO SB = Diffusionskapazität; DLCO/VA = Diffusionskapazität / Alveolarvolumen (Transferfaktor)*

Es wird außerdem untersucht, ob die SpO<sub>2</sub> bei Isotime im ESWT unter Raumluft mit der unter Sauerstofftherapie erreichten Verlängerung der Gehdauer korreliert. Gleiches wird für die Herzfrequenz (HF), die Atemfrequenz (AF) und den Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO<sub>2</sub>) bei Isotime im ESWT unter Raumluft berechnet. Hier zeigt sich, dass die SpO<sub>2</sub> am Ende des Vergleichszeitraus im ESWT unter Raumluft signifikant mit dem Ausmaß der Verbesserung der Gehstrecke unter 2 L O<sub>2</sub>/min korreliert ( $p=0.018$ ,  $\rho=-0.371$ ). Unter 2 L O<sub>2</sub>/min können diejenigen Patienten ihre Ausdauer stärker verbessern, die unter Raumluft eine geringe SpO<sub>2</sub> zeigen. Unter 4 L O<sub>2</sub>/min bestätigt sich dieses Ergebnis nicht ( $p=0.097$ ,  $\rho=-0.266$ ). Auch für den unter Raumluft gemessenen Kohlenstoffdioxidpartialdruck zeigt sich ein Zusammenhang mit der Verbesserung der Gehdauer. Unter 4 L O<sub>2</sub>/min können jene Patienten ihre Gehdauer mehr verbessern, die unter Raumluft einen höheren tcPCO<sub>2</sub> bei Isotime verzeichnen ( $p=0.044$ ,  $\rho=0.352$ ). Unter 2 L O<sub>2</sub>/min bestätigt sich dieser Zusammenhang nicht. Für die Herzfrequenz und Atemfrequenz unter Raumluft findet sich keine Korrelation mit der Verbesserung der Gehdauer unter Sauerstofftherapie (vgl. Tabelle 17).

<b>Isotime</b>	<b><math>\Delta</math>Gehdauer</b>	
	<b>MA vs. 2L</b>	<b>MA vs. 4L</b>
<b>SpO<sub>2</sub> MA</b>	$p=0.018$ $\rho=-0.371$	$p=0.097$ $\rho=-0.266$
<b>HF MA</b>	$p=0.230$ $\rho=0.194$	$p=0.996$ $\rho=0.001$
<b>AF MA</b>	$p=0.945$ $\rho=0.012$	$p=0.957$ $\rho=-0.009$
<b>tcpCO<sub>2</sub> MA</b>	$p=0.650$ $\rho=0.075$	$p=0.044$ $\rho=0.325$

*Tabelle 17: Korrelation der SpO<sub>2</sub>, HF, AF und tcpCO<sub>2</sub> am Ende des ESWT unter Raumluft mit der Verlängerung der Gehdauer unter Sauerstoffgabe; dargestellt sind p-Werte und Korrelationskoeffizienten nach Spearman*

---

## 5 Diskussion

### 5.1 Primärer und sekundärer Endpunkt

Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass IPF Patienten ihre Ausdauer und  $SpO_2$  unter submaximaler Belastung durch eine kurzfristige Sauerstoffsubstitution erheblich verbessern können.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Gehdauer im ESWT unter Raumluft, unter 2 L  $O_2$ /min und unter 4 L  $O_2$ /min. Als Nullhypothese ( $H_0$ ) wurde erwartet, dass IPF Patienten unter Sauerstofftherapie bei gleicher Belastungsintensität eine längere Gehdauer erreichen als unter Raumluft.

Unter 2 L  $O_2$ /min und unter 4 L  $O_2$ /min erreichen die Patienten jeweils eine signifikant längere Gehdauer als unter Raumluft. Damit konnte die Nullhypothese ( $H_0^a$ ) bestätigt werden.

Sekundärer Endpunkt dieser Studie war die  $SpO_2$  am Ende des Vergleichszeitraums in den ESWTs unter Raumluft, 2 L  $O_2$ /min und 4 L  $O_2$ /min. Auch hier konnte die Nullhypothese, dass IPF Patienten unter Sauerstofftherapie am Ende des Vergleichszeitraums eine bessere  $SpO_2$  bei gleicher Belastungsintensität zeigen, als unter Raumluft ( $H_0^b$ ), bestätigt werden. Die Gegenhypothese ( $H_1^b$ ) wurde verworfen. Unter Sauerstofftherapie mit 2 L  $O_2$ /min und unter 4 L  $O_2$ /min wird bei den Patienten eine signifikant höhere  $SpO_2$  bei Isotime nachgewiesen als unter Raumluft. Dieses Ergebnis bestätigt sich auch bei Betrachtung der Sauerstoffentsättigung als area above the curve während des gesamten Vergleichszeitraums. Die Patienten zeigen unter Belastung eine signifikant geringere Sauerstoffentsättigung während des gesamten ESWTs, wenn eine Sauerstoffgabe erfolgt. Die Dauer, bis die Sättigung der Patienten im ESWT unter 90% fällt (time to desaturation), kann durch eine Sauerstofftherapie signifikant verlängert werden.

---

Nur wenige Studien untersuchten die Effekte einer kurzfristigen Sauerstofftherapie unter Belastung bei IPF Patienten. Wie in der vorliegenden Studie, weisen auch Dowman et al. bei IPF Patienten eine Verbesserung der Ausdauer und SpO<sub>2</sub> unter Belastung nach, wenn eine supportive Sauerstoffgabe erfolgt. In dieser Studie wurde ein submaximaler Belastungstest auf dem Fahrradergometer durchgeführt (Dowman et al., 2017). Nishiyama et al. finden eine Verbesserung der SpO<sub>2</sub> nach einem 6-Minuten Gehstest unter Sauerstofftherapie gegenüber Raumluft. In dieser Studie zeigt sich keine Verbesserung der Gehstrecke (Nishiyama et al., 2008). Der 6-Minuten Gehstest hat bei COPD eine geringere Sensitivität für eine Verbesserung der Ausdauer unter Sauerstofftherapie als der ESWT (Revill et al., 2010). Dieser Gehstest ist möglicherweise auch bei IPF Patienten weniger dazu geeignet, einen positiven Effekt von Sauerstofftherapie auf die Ausdauer nachzuweisen. Harris-Eze et al. weisen in einer Untersuchung von ILD Patienten auf dem Fahrradergometer ebenfalls eine Verbesserung der Ausdauer unter Sauerstoffgabe nach. Diese Studie zeigt auch eine Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Sauerstofftherapie unter Belastung (Harris-Eze et al., 1994). Bye et al. zeigen eine Zunahme der maximalen Leistung und Ausdauer von ILD Patienten unter Sauerstofftherapie gegenüber Raumluft. Auch hier wurden Belastungstests auf dem Fahrradergometer durchgeführt (Bye et al., 1982). Retrospektive Analysen zeigen eine Zunahme der Gehstrecke im 6-Minuten Gehstest unter Sauerstofftherapie bei ILD (Visca et al., 2011) und IPF Patienten (Frank et al., 2012). Die hier aufgeführten Studien weisen auf einen möglichen positiven Effekt von Sauerstofftherapie unter Belastung auf die Ausdauer und SpO<sub>2</sub> von IPF Patienten hin. Sie sind jedoch durch sehr geringe Fallzahlen und gemischte Patientenkollektive mit verschiedenen interstitiellen Lungenerkrankungen limitiert.

In der vorliegenden Studie wurden diese Effekte hingegen in einem ausreichend großen Patientenkollektiv untersucht. Dabei wurden nur IPF Patienten eingeschlossen. Die hier vorgestellten Ergebnisse verbessern die Evidenz für eine kurzfristige Sauerstofftherapie unter Belastung bei diesen Patienten (vgl. 5.4).

---

Die Sauerstoffentsättigung ist die wichtigste Ursache der verringerten körperlichen Belastbarkeit von ILD Patienten (Harris-Eze et al., 1996). In unserem Patientenkollektiv kann die belastungsabhängige Hypoxie durch eine kurzfristige Sauerstofftherapie signifikant reduziert werden. Dadurch kommt es zu einer klinisch relevant gesteigerten Ausdauerleistung unter 2 und 4 L O<sub>2</sub>/min. Unter 1.1.6 werden verschiedene Mechanismen beschrieben, die zu einer Sauerstoffentsättigung bei IPF Patienten führen. Dabei spielt die Einschränkung der Diffusionskapazität unter Belastung eine zunehmende Rolle (Agustí et al., 1991). Bei Belastung ist die gemischtvenöse SpO<sub>2</sub> der Patienten reduziert. Ebenso liegt eine verkürzte Verweildauer der Erythrozyten in den Lungenkapillaren vor. In dieser Situation ist ein hoher Diffusionsstrom nötig, um in kurzer Zeit einen niedrigen gemischtvenösen pO<sub>2</sub> ausreichend auszugleichen (vgl. 1.1.6).

Die individuelle DLCO kann bei einem IPF-Patienten innerhalb von wenigen Tagen als konstant angenommen werden. Demnach ist der Diffusionsstrom M direkt abhängig von der Partialdruckdifferenz ( $\Delta P$ ) zwischen dem alveolären Gasgemisch und dem kapillären Blut. Durch eine supplementäre Sauerstofftherapie ist der Sauerstoffanteil im Einatemgas und damit der alveoläre Sauerstoffpartialdruck erhöht. Die alveolo-arterielle Partialdruckdifferenz steigt also an. Daraus ergibt sich, dass die Diffusion unter Sauerstofftherapie schneller abläuft, als unter Raumluft. Somit kann bei reduzierter gemischtvenöser Sättigung, eingeschränkter Diffusionskapazität und reduzierter Verweildauer der Erythrozyten eine verbesserte Sauerstoffaufnahme in die Lungenkapillaren gewährleistet werden.

Durch Sauerstoffgabe kann außerdem die Fehlanpassung von Ventilation und Perfusion abgemildert werden, was zu einer Verringerung des funktionellen rechts-links Shunts führt (Agustí et al., 1991). Dadurch gelangt weniger nicht-oxygeniertes Blut in den großen Kreislauf und die SpO<sub>2</sub> im arteriellen Blut steigt. Neben der Sauerstoffentsättigung tragen auch zirkulatorische Einschränkungen zu einer Leistungsminderung von IPF Patienten bei (vgl. 1.1.6). Pouwels-Fry et al. zeigen, dass die Druckverhältnisse im kleinen

---

Kreislauf durch Sauerstoffgabe bei IPF Patienten nicht signifikant beeinflusst werden. Liegt unter Belastung eine pulmonale Hypertonie vor, so bleibt diese unter Sauerstoffgabe bestehen. Auch der kardiale Auswurf verändert sich nicht signifikant (Pouwels-Fry et al., 2008). Die zirkulatorischen Ursachen einer Leistungsminderung bei IPF können durch eine Sauerstofftherapie wahrscheinlich nicht entscheidend beeinflusst werden.

## 5.2 Nachgeordnete Hypothesentests

Während der ESWTs wurden die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und der  $\text{tcpCO}_2$  kontinuierlich aufgezeichnet. Die dabei am Ende des Vergleichszeitraums (Isotime) gemessenen Werte wurden zwischen den ESWTs unter Sauerstoff und unter Raumluft verglichen. Als Parameter der subjektiven Erschöpfung wurde die Dyspnoe jedes Patienten nach Abschluss der ESWTs unter den verschiedenen Atemgasen verglichen. Diese Ergebnisse werden im Folgenden für jeden Parameter diskutiert.

### Veränderungen der Herzfrequenz

Bei gesunden Patienten führt eine akute Hypoxie zum Anstieg der Herzfrequenz und damit des Herzzeitvolumens (Talbot et al., 2005). Dadurch wird die ausreichende Versorgung der Körperperipherie mit Sauerstoff sichergestellt. Bei hypoxischen IPF Patienten kommt es zu einem überschießenden Herzfrequenzanstieg, wenn eine pulmonale Hypertonie vorliegt. Dieser kann durch die Hypoxie nicht hinreichend erklärt werden. Es wird angenommen, dass diese Patienten aufgrund der hohen rechtsventrikulären Nachlast ein geringes Schlagvolumen aufweisen. Dies wird unter Belastung durch einen weiteren Anstieg der Herzfrequenz kompensiert (Burdon et al., 1983). Es wurde erwartet, dass die Studienteilnehmer ihre Herzfrequenz unter Sauerstofftherapie gegenüber Raumluft senken können, da der hypoxische Reiz abgeschwächt wird. Diese Erwartung wurde bestätigt. Am Ende des Vergleichszeitraums (Isotime) zeigen die Patienten unter

---

Sauerstofftherapie eine signifikant geringere Herzfrequenz als unter Raumluft. Nishiyama et al. untersuchen die Herzfrequenz von IPF Patienten im 6-Minuten Gehstest (Nishiyama et al., 2013). In dieser Studie werden keine signifikanten Unterschiede der Herzfrequenz nach Belastung unter Raumluft und unter Sauerstoff nachgewiesen. Die Belastungsintensität im 6-Minuten Gehstest wird durch den Probanden selbst gesteuert und variiert möglicherweise zwischen mehreren Gehstests. Physiologische Parameter, die am Ende dieses Tests erhoben werden, sind deshalb eingeschränkt vergleichbar. Dowman et al. untersuchen die Herzfrequenz von IPF Patienten bei Belastung auf dem Fahrradergometer (CET, cycle endurance test). Es zeigt sich keine signifikante Reduktion der Herzfrequenz bei Belastung unter Sauerstofftherapie gegenüber der gleichen Belastung unter Raumluft (Dowman et al., 2017). Diese Studie untersucht nur 11 Patienten mit IPF. Möglicherweise können geringe Unterschiede in der Herzfrequenz dieser Patienten auf Grund der geringen Fallzahl nicht nachgewiesen werden.

#### Veränderungen der Atemfrequenz

Es zeigen sich in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede der Atemfrequenzen bei Isotime zwischen den verschiedenen Atemgasen. Die Effekte einer Sauerstofftherapie auf das Atmungsmuster von IPF Patienten sind wenig untersucht. Bei Gesunden kommt es durch Hypoxie zu einem Anstieg der Atemfrequenz (Rebuck et al., 1976; Talbot et al., 2005). Unter Belastung kommt es normalerweise zu einer Steigerung des Tidalvolumens. Der Anteil der Totraumventilation am Tidalvolumen sinkt. IPF Patienten zeigen unter Belastung hingegen eine gesteigerte Totraumventilation (Agusti et al., 1988). Diese ist einerseits durch das restriktive Atmungsmuster mit hohen Atemfrequenzen und geringen Tidalvolumina bedingt (vgl. 1.1.6). Andererseits kommt es durch vaskuläre Veränderungen zu einer Ventilation schlecht durchbluteter Lungenabschnitte und damit zu einer Erhöhung des funktionellen Totraums. Durch diese Prozesse wird die Abatmung von anfallendem CO<sub>2</sub> unter Belastung erschwert (O'Driscoll et al., 2017). Es kommt kompensatorisch zu einer überschießenden Steigerung des Atemminutenvolumens und der

---

Atemfrequenz unter Belastung (Gläser et al., 2009; Javaheri et al., 1992; Troy et al., 2015). Eine Sauerstofftherapie führt zu einer Verringerung des Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses in der Lunge (vgl. 1.1.6). Zu Beginn unserer Studie wurde erwartet, dass dadurch der funktionelle Totraum reduziert und konsekutiv das Atmungsmuster der IPF Patienten verändert wird. Gleichzeitig wurde erwartet, dass durch die geringere Hypoxie unter Sauerstofftherapie ein geringerer Anstieg der Atemfrequenz ausgelöst wird. Diese Hypothese wurde nicht bestätigt. Die Atemfrequenz bei Isotomie unter Belastung kann in unserem Patientenkollektiv durch Sauerstoffgabe nicht signifikant reduziert werden. Trotz der unveränderten Atemfrequenz konnten die Patienten unter Sauerstofftherapie eine höhere Ausdauerleistung erzielen. Harris-Eze et al. vergleichen die Atmungsmuster von ILD Patienten im Belastungstest unter Raumluft und unter Sauerstofftherapie. Dabei zeigt sich unter beiden Testbedingungen ein schnelles, flaches Atmungsmuster. Die Atemfrequenz der Patienten ist in dieser Studie unter Sauerstofftherapie gegenüber Raumluft erhöht (Harris-Eze et al., 1994). Die Autoren schlussfolgern, dass die Atemfrequenz von ILD Patienten durch atemmechanische Prozesse bestimmt und durch eine Sauerstofftherapie nicht entscheidend beeinflusst wird. In dieser Studie wurden aber nur sieben Patienten untersucht, die zudem an unterschiedlichen interstitiellen Lungenerkrankungen litten. Agusti et al. zeigen, dass sich die Atmungsmuster verschiedener ILD Patienten unter Belastung unterscheiden (Agusti et al., 1988). Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse von Harris-Eze et al. für IPF Patienten eingeschränkt gültig sind. In unserer Studie zeigen sich im Mittel geringere Atemfrequenzen unter Sauerstofftherapie als unter Raumluft. Dieser Befund erreicht aber keine Signifikanz. Zur Untersuchung der Atemmechanik bei IPF Patienten unter Belastung und Sauerstofftherapie sind weitere Studien notwendig.

#### Veränderungen des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks

Trotz der ventilatorischen Ineffektivität mit erschwerter Abatmung von CO<sub>2</sub> können Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen normalerweise eine

---

Eukapnie aufrechterhalten. Dies wird durch einen überproportionalen Anstieg des Atemminutenvolumens erreicht (vgl. 5.2, Veränderungen der Atemfrequenz). Unter Sauerstofftherapie wird der funktionelle Totraum reduziert und damit die Abatmung von CO<sub>2</sub> erleichtert (vgl. 5.1). Gleichzeitig wird mehr Hämoglobin oxygeniert. Oxygeniertes Hämoglobin besitzt eine geringere Affinität für CO<sub>2</sub>, wodurch mehr CO<sub>2</sub> an die Alveolarluft abgegeben werden kann (Haldane Effekt, Tyuma, 1984).

Es wurde erwartet, dass durch diese Anpassungsprozesse bei Sauerstofftherapie die Abatmung von CO<sub>2</sub> verbessert wird und die Patienten unter Sauerstofftherapie einen geringeren Kohlenstoffdioxidpartialdruck erreichen, als unter Raumluft. Diese Vermutung wurde nicht bestätigt. Unter Sauerstofftherapie zeigen sich signifikant höhere CO<sub>2</sub>-Partialdrücke als unter Raumluft. Die Mittelwerte befinden sich unter allen applizierten Atemgasen im niedrig-normalen Bereich. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist deshalb unklar. Es sind keine weiteren Studien bekannt, die den CO<sub>2</sub>-Partialdruck bei IPF Patienten unter Belastung und Sauerstofftherapie untersuchen. Weitere Studien sind notwendig, um die Auswirkungen von Sauerstofftherapie unter Belastung auf den CO<sub>2</sub>-Partialdruck bei IPF Patienten zu untersuchen. Dies gilt insbesondere für Patienten, die unter Raumluft bereits hohe CO<sub>2</sub>-Werte erreichen.

### Veränderungen der Dyspnoe

Als Parameter der subjektiven Erschöpfung der Patienten wurde die Dyspnoe am Ende des ESWT untersucht. Diese unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gehtests unter den verschiedenen Atemgasen. Wenige Studien untersuchen die Dyspnoe von IPF Patienten bei Sauerstofftherapie unter Belastung. Nishiyama et al. finden dabei ebenfalls keine Verbesserung der Dyspnoe nach einem 6-Minuten Gehtest unter Sauerstofftherapie gegenüber Raumluft (Nishiyama et al., 2013). Dabei ist die Belastungsintensität nicht standardisiert. Die nach dem Test erhobenen Parameter sind deshalb eingeschränkt vergleichbar. Nach Belastung auf dem Fahrradergometer kann hingegen eine verminderte Dyspnoe unter Sauerstofftherapie gegenüber

---

Raumluft nachgewiesen werden (Dowman et al., 2017). Bei IPF Patienten zeigt sich eine starke Korrelation der Dyspnoe mit der SpO<sub>2</sub> nach Belastung (Nishiyama, et al. 2007). In unserer Studie zeigt sich eine Diskrepanz zwischen den deutlichen Unterschieden in der SpO<sub>2</sub> der Patienten bei Isotime und den nicht konkordanten Ergebnissen der Dyspnoe nach Ende des ESWT. Diese kann vor dem Hintergrund des Testdesigns erklärt werden. Bei Anwendung der Borg-Skala hatten die Patienten ihren jeweiligen ESWT gerade abgebrochen. Dabei gaben unter Raumluft und 2 L O<sub>2</sub>/min jeweils 27 Patienten Dyspnoe als Abbruchgrund an. Unter 4 L O<sub>2</sub>/min brachen 21 Patienten den Test wegen Dyspnoe ab. Das bedeutet, dass bei diesen Patienten zu diesem Zeitpunkt eine kritische Atemnot erreicht war, bei der sie den Gehstest nicht mehr fortsetzen konnten. Da die Patienten im Mittel aber unter Sauerstofftherapie eine deutlich längere Gehdauer erzielten und damit einer insgesamt intensiveren Belastung ausgesetzt waren, ist eine vergleichbare Dyspnoeintensität am Ende des ESWT zwischen den drei Testbedingungen nicht erstaunlich. Die unter Sauerstofftherapie erhobenen Dyspnoewerte, die sich von den unter Raumluft angegebenen Werten nicht signifikant unterscheiden, wurden erst nach einer längeren Belastung erreicht. Eine Bestimmung der Dyspnoe bei Isotime ist während des ESWT nicht umsetzbar, da dieser Zeitpunkt erst nach Abschluss aller Gehtests bestimmt werden kann. Eine kontinuierliche Erhebung der Dyspnoe anhand der Borg-Skala würde eine ständige Kommunikation mit dem Patienten erfordern, was die Belastungsintensität beeinflussen würde.

### **5.3 Korrelationsanalyse**

Es wurde erwartet, dass die Effektivität einer kurzfristigen Sauerstofftherapie unter Belastung mit anderen, gemessenen Einflussgrößen korreliert. Dazu gehörten die Ergebnisse der Bodyplethysmographie und Diffusionsdiagnostik, sowie die SpO<sub>2</sub> und der Kohlenstoffdioxidpartialdruck der Patienten im ESWT unter Raumluft. Diese Faktoren werden im Folgenden diskutiert.

---

### SpO<sub>2</sub> im ESWT unter Raumluf

Es zeigt sich ein signifikant größerer Effekt einer kurzfristigen Sauerstofftherapie auf die Gehdauer, wenn die Patienten bei Isotime im ESWT unter Raumluf stark entsättigen. Bye et al. zeigen ebenfalls, dass die Zunahme der Ausdauer von ILD Patienten unter Sauerstofftherapie mit der Entsättigung unter Raumluf korreliert (Bye et al., 1982). In unserer Studie ist diese Korrelation nur für die Therapie mit 2 L O<sub>2</sub>/min signifikant. Diejenigen Patienten, die im ESWT unter Raumluf stark entsättigen, zeigen auch eine stärkere Verbesserung der Ausdauer unter 2 L O<sub>2</sub>/min. Bei einer Therapie mit 4 L O<sub>2</sub>/min zeigt sich dieser Zusammenhang nicht. Unter 4 L O<sub>2</sub>/min profitieren die Patienten unabhängig von ihrer SpO<sub>2</sub> unter Raumluf in gleichem Maße von der Therapie.

Dieses Ergebnis ist nicht selbsterklärend. In einer nachgeschalteten explorativen Analyse wurden die Patienten nach ihrer SpO<sub>2</sub> im ESWT unter Raumluf in zwei Gruppen aufgeteilt. Patienten, die eine SpO<sub>2</sub> von unter 80% verzeichnen, profitieren hinsichtlich ihrer Gehdauer signifikant von einer Sauerstofftherapie. Dieser Effekt tritt unter 2 L und unter 4 L O<sub>2</sub>/min auf. Patienten, die während des Gehtests nicht unter 80% SpO<sub>2</sub> fallen, profitieren signifikant von einer Sauerstofftherapie mit 4 L O<sub>2</sub>/min, nicht aber mit 2 L O<sub>2</sub>/min. Es lässt sich schlussfolgern, dass der Zugewinn an Gehdauer unter 4 L O<sub>2</sub>/min unabhängig von der Sättigung unter Raumluf signifikant ist, weil auch Patienten mit moderatem Sättigungsabfall gut von dieser Therapie profitieren. Für diese Patienten scheint eine Therapie mit 2 L O<sub>2</sub>/min nicht auszureichen, um eine signifikante Verbesserung der Gehdauer zu erreichen. Patienten, die unter Raumluf stark entsättigen (SpO<sub>2</sub> < 80%), profitieren im Mittel mehr von einer Sauerstofftherapie mit 4 L O<sub>2</sub>/min (210.2 ± 262.8 s) als Patienten, die unter Raumluf weniger stark entsättigen (116.3 ± 149.8 s). Es ist wahrscheinlich, dass eine Therapie mit 2 L O<sub>2</sub>/min, bei Patienten mit moderater Sauerstoffentsättigung unter Raumluf, nur einen geringen Effekt auf die SpO<sub>2</sub> unter Belastung hat. Es ist möglich, dass in dieser Konstellation kein ausreichender Anstieg der Partialdruckdifferenz zwischen den Alveolen und dem kapillärem Blut geschaffen wird. Es kommt dadurch nur zu einer geringen

---

Beschleunigung der Diffusion und zu einem vergleichsweise geringen Effekt auf die SpO<sub>2</sub>. Diese geringe Veränderung der SpO<sub>2</sub> reicht dann möglicherweise nicht aus, um eine relevante Verbesserung der Gehdauer zu erreichen.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer individuellen Titration der Sauerstoffflussrate unter Belastung bei IPF Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass die körperliche Leistungsfähigkeit bei einer bestimmten Sauerstoffflussrate insbesondere dann signifikant verbessert werden kann, wenn diese an bestehende Einschränkung des einzelnen Patienten angepasst ist. In unserer Studie wurden nur zwei verschiedene Sauerstoffflussraten getestet. Die Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass eine genauere Titration der im Einzelfall benötigten Sauerstoffgabe noch bessere Ergebnisse erzielen könnte.

#### Kohlenstoffdioxidpartialdruck im ESWT unter Raumluft

Es zeigt sich ein signifikant größerer Effekt von Sauerstofftherapie auf die Gehdauer, wenn die Patienten unter Raumluft einen höheren tcpCO<sub>2</sub> verzeichnen. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unklar, da sich die gemessenen tcpCO<sub>2</sub>-Werte im Mittel im niedrig-normalen Bereich befanden. IPF Patienten, die eine Hyperkapnie entwickeln, werden einem schwereren Erkrankungsstadium zugeordnet (Bennett et al., 2015). Es ist wahrscheinlich, dass Patienten mit einem relativ hohen pCO<sub>2</sub>-Level unter Belastung eine ausgeprägte ventilatorische Einschränkung haben. Ein hoher pCO<sub>2</sub> kann als Hinweis auf eine ineffiziente Atmung mit starker Totraumventilation und großen Ventilations-Perfusions-Missverhältnis angesehen werden (O'Driscoll et al., 2017; Troy et al., 2015). Das Ventilations-Perfusions-Missverhältnis wird auch als Hauptursache des Sättigungsabfalls bei IPF Patienten angesehen (vgl. 1.1.6). Eine Korrelation des tcpCO<sub>2</sub> mit der SpO<sub>2</sub> der Patienten unter Raumluft ist daher naheliegend. In einer nachgeschalteten, explorativen Analyse zeigt sich bei Isotime eine signifikante Korrelation des tcpCO<sub>2</sub> mit der SpO<sub>2</sub> unter Raumluft ( $p=0.043$   $\rho=-0.330$ ). Die Sauerstoffentsättigung ist der wichtigste Faktor der Leistungsminderung bei IPF (vgl. 1.1.6). Der Zusammenhang eines

---

relativ hohen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks unter Raumluft mit der Verbesserung der Gehdauer unter Sauerstofftherapie ist am ehesten auf die starke Ent sättigung der gleichen Patienten zurückzuführen. Die Rolle des  $\text{tcpCO}_2$  unter Belastung als Marker einer ineffizienten Ventilation bei IPF muss in weiteren Studien untersucht werden.

### Ergebnisse der Lungenfunktion und Diffusionsdiagnostik

In der Korrelationsanalyse wurden außerdem die Einflüsse der Lungenfunktion und Diffusionskapazität der Patienten auf die Effektivität einer Sauerstofftherapie unter Belastung untersucht. Hier zeigen sich keine relevanten Korrelationen. Moloney et al. zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der  $D_{\text{LCO}}$  und der Leistung im ISWT (Moloney et al., 2003). Agustí et al. bewerten die Diffusionskapazität ( $D_{\text{LCO}}$ ) und den Transferfaktor ( $D_{\text{LCO}}/VA$ ) als gute Surrogate für die Einschränkung des Gasaustauschs und die Zerstörung des Lungengefäßbettes. Dabei wird, insbesondere zur Einschätzung des Schweregrads der Gasaustauschstörung bei IPF Patienten, die Korrektur der  $D_{\text{LCO}}$  für das alveoläre Volumen empfohlen (Agustí et al., 1991). Harris-Eze et al. finden eine Korrelation der  $D_{\text{LCO}}$  mit der Zunahme der Ausdauer auf dem Fahrradergometer unter Sauerstofftherapie (Harris-Eze et al., 1996). In unserer Studie korreliert die Zunahme der Gehdauer unter Sauerstofftherapie nicht signifikant mit der  $D_{\text{LCO}}$  in der Ausgangsmessung. Dies gilt auch, wenn für das alveoläre Volumen korrigiert wird ( $D_{\text{LCO}}/VA$ ). Das bedeutet, dass die Patienten unabhängig vom Schweregrad ihrer Gasaustauschstörung von einer Sauerstofftherapie profitieren. Es wurde erwartet, dass eine schwere Gasaustauschstörung zu einer starken Sauerstoffentsättigung unter Belastung führt. Für diese Patienten wurde ein besonders starker, positiver Effekt der Sauerstofftherapie auf die Leistungsfähigkeit erwartet. Diese Erwartung konnte nicht bestätigt werden. Es ist möglich, dass dieser Effekt in unserem Patientenkollektiv verdeckt wird. Einerseits könnten Patienten mit erhaltener  $D_{\text{LCO}}$  nur eine geringe belastungsabhängige Sauerstoffentsättigung zeigen. Diese Patienten profitieren dann nur geringfügig von einer Sauerstofftherapie, da ihre  $\text{SpO}_2$

---

unter Raumluft nicht kritisch abfällt. Eine stark eingeschränkte Diffusionskapazität führt hingegen zu einem reduzierten Diffusionsstrom und ist ein wichtiger Pathomechanismus der Sauerstoffentsättigung unter Belastung (vgl. 5.1). Dies wird durch eine Sauerstofftherapie nur teilweise kompensiert. Dieser Effekt könnte bei geringen O<sub>2</sub>-Flussraten nicht ausreichen, um einen relevanten Anstieg der alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenz und damit der Diffusionsgeschwindigkeit zu erreichen. Der Gasaustausch ist dann am Ende der pulmonalen Kapillare noch nicht abgeschlossen. Diese Patienten können möglicherweise ihre SpO<sub>2</sub> bei Sauerstoffgabe unter Belastung nicht ausreichend verbessern, um einen signifikanten Effekt auf die Ausdauer zu erzielen. Aus diesen Gründen profitieren Patienten mit besonders guter und besonders schlechter D<sub>LCO</sub> unter Umständen weniger von einer Sauerstofftherapie mit geringer Flussrate. Diese Effekte wurden in der vorliegenden Korrelationsanalyse nicht untersucht. Zu den Zusammenhängen zwischen der Diffusionskapazität und der Effektivität einer Sauerstofftherapie müssen weitere Studien durchgeführt werden. Dabei müssen verschiedene Schweregrade der Gasaustauschstörung berücksichtigt und gegebenenfalls höhere O<sub>2</sub>-Flussraten eingesetzt werden. Diese Überlegungen weisen erneut darauf hin, dass die therapeutisch wirksamen O<sub>2</sub>-Flussraten zwischen den Patienten stark variieren und individuell bestimmt werden müssen.

## **5.4 Implikation der Ergebnisse**

Die Ergebnisse dieser Studie stützen die Empfehlung einer ambulanten Sauerstofftherapie unter Belastung bei IPF Patienten. Diese können durch die Therapie ihre Ausdauer und SpO<sub>2</sub> signifikant und klinisch relevant verbessern. Unsere Ergebnisse wurden in einer prospektiven, randomisierten Studie unter doppelter Verblindung erhoben. Dabei wurden ausschließlich IPF Patienten untersucht. Mit 40 ausgewerteten Studienteilnehmern wurde ein ausreichend großes Patientenkollektiv untersucht. Die vorliegende Untersuchung ist damit

---

unserer Kenntnis nach die größte prospektive, randomisierte kontrollierte Studie zur Sauerstofftherapie unter Belastung bei IPF.

Die körperliche Belastbarkeit und SpO<sub>2</sub> sind wichtige Faktoren der alltäglichen Funktionalität und Lebensqualität dieser Patienten. So korreliert die Ausdauer im 6-Minuten Gehstest stark mit der körperlichen Aktivität im Alltag (Bahmer et al., 2016; Nakayama et al., 2015). Eine reduzierte Ausdauer in Belastungstests und eine eingeschränkte alltägliche körperliche Aktivität sind mit einer schlechteren Lebensqualität (Verma et al., 2011) und einer erhöhten Mortalität (Caminati et al., 2009; Nishiyama et al., 2017) bei IPF assoziiert. Eine verminderte SpO<sub>2</sub> in Belastungstests korreliert ebenfalls mit einer reduzierten Lebensqualität (Nishiyama et al., 2005) und einer erhöhten Mortalität (Stephan et al., 2007). Der ESWT ist ein submaximaler Belastungstest und reproduziert eine alltägliche Belastungsintensität (Revill et al., 1999). Es ist wahrscheinlich, dass durch eine supportive Sauerstofftherapie nicht nur die Ausdauer im ESWT unter Testbedingungen, sondern auch die körperliche Aktivität im Alltag verbessert werden kann. Visca et al. konnten zeigen, dass durch eine ambulante Sauerstofftherapie eine Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen erzielt werden kann (Visca et al., 2018). Insbesondere bei Patienten, die bei Belastung unter Raumluft stark entsättigen, ist eine supportive Sauerstofftherapie zu empfehlen. Ob durch eine kurzfristige Sauerstofftherapie unter Belastung die Mortalität dieser Patienten verringert werden kann, muss in weiteren Studien untersucht werden.

## **5.5 Limitationen der Arbeit**

In unserem Patientenkollektiv waren 39 von 40 eingeschlossenen IPF Patienten männlich. Die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung sind in der Gesamtbevölkerung bei Männern signifikant höher als bei Frauen (Raghu et al., 2016). Diese Verteilung lässt sich dadurch aber nicht erklären und repräsentiert demnach nicht die Gesamtbevölkerung. Die hier vorgestellten Ergebnisse können deshalb nur für männliche IPF Patienten gelten.

---

Die Belastungsintensität (Gehgeschwindigkeit im ESWT) wurde in unserer Studie für jeden Patienten durch Durchführung eines Incremental Shuttle Walk Tests bestimmt. Dieser Test wurde jeweils nur einmal durchgeführt. Dyer et al. zeigen, dass eine Wiederholung des ISWTs gegebenenfalls noch validere Ergebnisse bringen kann (Dyer et al., 2011). Bei nur einem ISWT kann die körperliche Belastbarkeit unterschätzt werden (Johnson-Warrington et al., 2015). Dadurch wird die Belastungsintensität für den ESWT zu gering festgelegt. In unserer Studie wurde der ESWT bei vier Patienten (Patient Nummer 01, 06, 29 und 36) unter allen Atemgasen nach zwanzig Minuten (maximale Testdauer) durch den Untersucher abgebrochen. Es ist wahrscheinlich, dass die Gehgeschwindigkeit dieser Patienten zu gering gewählt wurde, um eine ausreichende Belastungsintensität zu erreichen. Die Testergebnisse dieser Patienten sind dadurch nicht aussagekräftig. In unserer Studie wurde auf die Durchführung eines weiteren ISWTs verzichtet, da die Belastung der Patienten durch die Studienteilnahme mit vier zusätzlichen Gehtests bereits deutlich erhöht war. Eine Wiederholung des ESWT ist hingegen nach Studienlage nicht notwendig (McKeough et al., 2011). Der ESWT ist zur Untersuchung der Ausdauer von IPF Patienten noch nicht validiert. Die Erfahrungen mit diesem submaximalen Belastungstest stammen aus Studien mit COPD Patienten. Dabei zeigt er eine gute Reliabilität und Validität. Der ESWT ermöglicht zudem die Vergleichbarkeit von dynamisch erhobenen Messparametern zu äquivalenten Zeitpunkten (Isotime).

## **6 Ausblick**

Die vorliegende Studie verbessert die Evidenz zumindest für eine kurzfristige Sauerstofftherapie unter Belastung bei hypoxischen IPF Patienten. Diese können durch die Therapie ihre Ausdauer, SpO<sub>2</sub> und Lebensqualität steigern (vgl. 5.4). Dabei ist Wert auf eine individuell angepasste Sauerstofftherapie zu legen, um eine optimale Belastbarkeit der Patienten zu erreichen (vgl. 5.3). Zur Feststellung des Sauerstoffbedarfs jedes Patienten sind wiederholt durchgeführte, standardisierte Belastungstests in der klinischen Praxis

---

notwendig. Ob die Therapie zu einer Verringerung der Mortalität beitragen kann oder ob Hospitalisierungen und Exazerbationen reduziert werden können, muss Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Die Rolle des PaCO<sub>2</sub> unter Sauerstofftherapie scheint bei IPF Patienten mit nur mäßigen Einschränkungen nicht relevant zu sein. Bei fortgeschrittener IPF sollte jedoch das Hyperkapnierisiko unter Sauerstofftherapie genauer erforscht werden.

## 7 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Bei hypoxischen Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) wird in den nationalen und internationalen Leitlinien eine Sauerstofftherapie unter Belastung empfohlen (Behr et al., 2013; Magnussen et al., 2008; Raghu et al., 2011). Behr et al. sprechen eine starke Empfehlung bei sehr geringer Evidenz aus. Dowman et al. konnten eine Verbesserung der körperlichen Ausdauerleistung und SpO<sub>2</sub> unter Sauerstofftherapie nachweisen (Dowman et al., 2017). Nishiyama et al. fanden keine Leistungssteigerung von IPF Patienten im 6-Minuten Gehstest unter Sauerstofftherapie (Nishiyama et al., 2008). In einer retrospektiven Analyse zeigte sich bei diesen Patienten hingegen eine Verbesserung der Gehstrecke unter Sauerstofftherapie (Frank et al., 2012). Die Aussagekraft dieser Studien ist durch geringe Fallzahlen limitiert und sie zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Ziel der vorliegenden Studie war es, die kurzfristigen Effekte einer Sauerstofftherapie bei einer größeren Gruppe von IPF Patienten zu untersuchen. Es wurde erwartet, dass diese Patienten ihre Ausdauer und SpO<sub>2</sub> bei Belastung durch eine Sauerstofftherapie verbessern können. Es sollten außerdem die Effekte einer solchen Therapie auf die Atemfrequenz, Herzfrequenz und den Kohlenstoffdioxidpartialdruck der Patienten untersucht werden.

**Methodik:** Im Rahmen der pneumologischen Rehabilitation an der Schön Klinik Berchtesgadener Land nahmen 40 Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (Alter: 68.98 ± 7.31 Jahre, 39 männlich, 1 weiblich) und Belastungshypoxie (im 6-Minuten Gehstest) an dieser prospektiven Studie teil. Als Basisuntersuchungen wurden eine Lungenfunktion, eine

---

Diffusionsmessung, eine Bioimpedanzanalyse und eine Blutgasanalyse durchgeführt. Jeder Patient absolvierte einen ISWT zur Bestimmung der maximalen Gehgeschwindigkeit. Jeder Patient absolvierte 3 ESWTs bei 85% dieser Gehgeschwindigkeit. Dabei wurde jeweils ein Gehstest unter Raumluft, einer unter 2 L O<sub>2</sub>/min und einer unter 4 L O<sub>2</sub>/min durchgeführt. Die Anwendung der Atemgase erfolgte in randomisierter Reihenfolge und unter doppelter Verblindung. Die Patienten wurden angewiesen, die extern vorgegebene Geschwindigkeit so lange wie möglich durchzuhalten. Primärer Endpunkt der Studie war die Gehdauer (in Sekunden) bis zum Abbruch des ESWT durch den Patienten. Die SpO<sub>2</sub>, AF, HF und tcpCO<sub>2</sub> wurden während des ESWT kontinuierlich aufgezeichnet. Um eine Vergleichbarkeit dieser Messparameter zu erreichen, wurde aus jedem Gehstest der Messwert bei Isotime (kürzeste Gehdauer eines Patienten in den 3 ESWTs) verwendet. Am Ende jedes Gehtests wurde die Dyspnoe des Patienten auf der modifizierten Borg-Skala erhoben.

**Ergebnisse:** Es zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Gehdauer im ESWT unter Sauerstofftherapie gegenüber Raumluft. Unter 2 L O<sub>2</sub>/min (p=0.003) und unter 4 L O<sub>2</sub>/min (p<0.001) konnten die Patienten die vorgegebene Geschwindigkeit signifikant länger durchhalten, als unter Raumluft. Bei Isotime zeigte sich eine verbesserte SpO<sub>2</sub> dieser Patienten unter Sauerstoffgabe gegenüber Raumluft. Diese war unter 2 L O<sub>2</sub>/min (p<0.001) und unter 4 L O<sub>2</sub>/min (p<0.001) hochsignifikant. Die Herzfrequenz der Patienten konnte durch eine Sauerstofftherapie signifikant verringert werden. Dies zeigte sich ebenfalls unter 2 L O<sub>2</sub>/min (p=0.021) und unter 4 L O<sub>2</sub>/min (p=0.003) gegenüber Raumluft. Der Kohlenstoffdioxidpartialdruck der Patienten bei Isotime war unter 2 L O<sub>2</sub>/min (p=0.030) und unter 4 L O<sub>2</sub>/min (p=0.040) gegenüber Raumluft signifikant erhöht. Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Atemfrequenz unter Sauerstofftherapie gegenüber Raumluft. Ebenso zeigten sich keine Unterschiede in der Dyspnoe der Patienten am Ende des ESWT, wenn Raumluft oder Sauerstoff zugegeben wurde.

---

**Diskussion:** Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass IPF Patienten unter kurzfristiger Sauerstofftherapie bei Belastung ihre Ausdauer und SpO<sub>2</sub> signifikant und klinisch relevant verbessern können. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Studien überein, die aber nur wenige Patienten einschlossen (Dowman et al., 2017) oder durch ein retrospektives Studiendesign limitiert waren (Frank et al., 2012). Die Anwendung des ESWTs mit Messungen bei Isotime gewährleistet die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf alltägliche Belastungen, sowie eine gute Vergleichbarkeit der Messungen zwischen den verschiedenen Gehtests. In unserer Studie wurde ein signifikanter Anstieg des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks unter Sauerstofftherapie bei Belastung bei IPF Patienten nachgewiesen, wobei dies bei Normokapnie ohne klinische Relevanz sein dürfte. Eine wichtige Limitation unserer Studie ist das Fehlen von weiblichen Patientinnen.

**Schlussfolgerung:** Die hier vorgestellten Ergebnisse verbessern die Evidenz für eine kurzfristige Sauerstofftherapie unter Belastung bei Patienten mit IPF. Diese können durch die Substitutionstherapie ihre Ausdauer und SpO<sub>2</sub> verbessern. Beide sind wichtige Faktoren der körperlichen Aktivität (Bahmer et al., 2016) und Lebensqualität (Nishiyama et al., 2005; Verma et al., 2011) der Patienten. Ob durch eine Sauerstofftherapie die Mortalität von IPF Patienten positiv beeinflusst werden kann, muss in weiteren Studien untersucht werden.

## 8 Englische Zusammenfassung

**Background:** National and international guidelines recommend a supplemental oxygen therapy during exercise for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (Behr et al., 2013; Magnussen et al., 2008; Raghu et al., 2011). There is a lack of studies supporting this suggestion. Dowman et al. demonstrate an improvement of exercise capacity in IPF Patients while breathing supplemental oxygen (Dowman et al., 2017). Nishiyama et al. did not find an enhancement of exercise capacity in 6-minute walking test for those Patients under oxygen therapy (Nishiyama et al., 2008). A retrospective analysis does find an improvement in walking distance in 6-minute walking test

---

for IPF Patients breathing oxygen (Frank et al., 2012). These studies are restricted by a limited number of cases and yield different results.

The present study aimed to examine the short-term effects of supplemental oxygen therapy in a larger group of IPF Patients. We expected those Patients to increase exercise capacity and SpO<sub>2</sub> when being treated with oxygen. We also investigated the effects of oxygen therapy on breathing frequency, heart rate and partial pressure of carbon dioxide.

**Methods:** 40 Patients (age: 68.98 ± 7.31 years, 39 male, 1 female) diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis and hypoxemia during exercise were included in this study. All were participating in an inpatient pulmonary rehabilitation program at m Schön Klinik Berchtesgadener Land. Body plethysmography, diffusing capacity, bioelectrical impedance analysis and capillary bloodgas testing were conducted in all patients. ISWT was used to determine peak walking speed. ESWT was performed by all patients at 85% of peak walking speed. Study protocol included one ESWT applying room air, one ESWT applying 2 L O<sub>2</sub>/min and one ESWT applying 4 L O<sub>2</sub>/min. Tests were conducted in randomised order and double blinding was used to reduce bias. Patients were instructed to maintain predetermined speed for as long as possible. Primary endpoint was the exercise capacity (in seconds) until a patient had to stop walking. SpO<sub>2</sub>, breathing frequency, heart rate and tcpCO<sub>2</sub> were measured continuously during ESWT. We used results at isotime (duration of the shortest ESWT of one patient) to sustain comparability of measurements in between tests of different length. Dyspnea was inquired using modified borg-scale at the end of every ESWT.

**Results:** We found a significant improvement in exercise capacity in IPF patients breathing oxygen compared to room air. Patients could maintain predetermined walking speed significantly longer at a rate of 2 L O<sub>2</sub>/min (p=0.003) and 4 L O<sub>2</sub>/min (p<0.001) compared to room air. At isotime, there was an increase in oxygen saturation under oxygen therapy opposed to room air. This increase was highly significant under 2 L O<sub>2</sub>/min (p<0.001) and under 4 L O<sub>2</sub>/min (p<0.001). Patients heart rate was significantly lower under both 2 L O<sub>2</sub>/min (p=0.021) and 4 L O<sub>2</sub>/min (p=0.003). Partial pressure of carbon

---

dioxide at isotime was significantly higher when breathing 2 L O<sub>2</sub>/min (p=0.030) and 4 L O<sub>2</sub>/min (p=0.040) compared to room air. There were no significant differences in breathing frequency and dyspnea after exercising with oxygen or room air.

**Discussion:** Our results demonstrate a significant and clinically relevant improvement in exercise capacity and oxygen saturation in IPF Patients when breathing oxygen. These results are in line with the results presented by earlier studies. Those studies were limited by number of participants (Dowman et al., 2017) or a retrospective design (Frank et al., 2012). The ESWT reflects a common physical exertion and measurements at isotime allow for a good comparability of results in between tests. Our study indicates a significant increase of partial pressure of carbon dioxide in IPF patients while breathing oxygen during exercise. Since patients remained normocapnic, we consider these results clinically irrelevant.

An important limitation of our study is the lack of female participants.

**Conclusion:** Our results improve the evidence for oxygen therapy during exercise in patients suffering from IPF. These patients can improve their exercise capacity and SpO<sub>2</sub> while breathing oxygen. Both surrogates are important factors of daily activity (Bahmer et al., 2016) and quality of life in IPF (Nishiyama et al., 2005; Verma et al., 2011). Further studies are needed to examine the effects of oxygen therapy on mortality.

## 9 Anhang

### 9.1 Formulare

#### 9.1.1 Schriftliche Aufklärung zur Studie



Fachzentrum für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin  
Professur für Pneumologische Rehabilitation  
Philipps-Universität Marburg, Standort Schönau  
Prof. Dr. med. Klaus Kenn  
Malterhöh 1  
83471 Schönau am Königssee

---

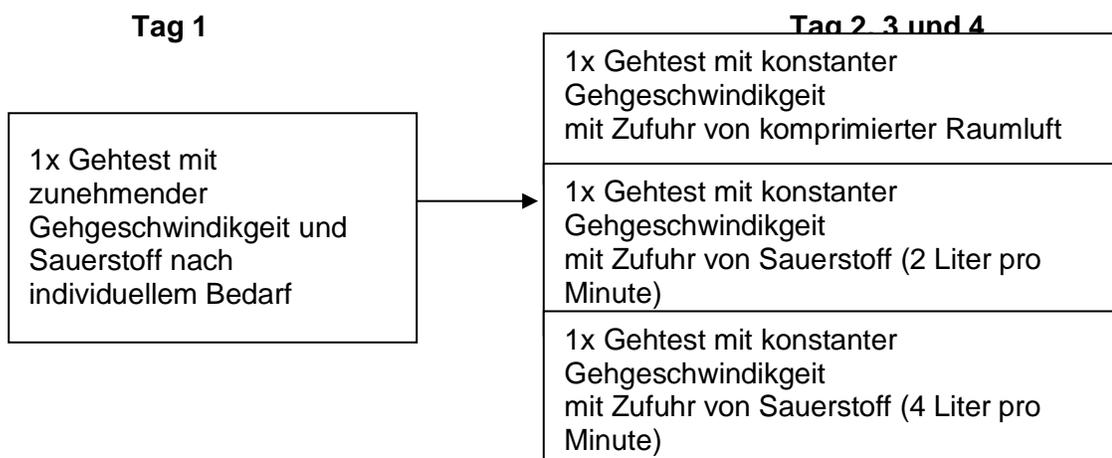
## Patientenaufklärung zur Studienteilnahme:

„Kurzfristige Effekte einer Sauerstoffsubstitution unter Belastung bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)“

Aufgrund Ihrer Erkrankung der idiopathischen Lungenfibrose ist bei Ihnen die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie gegeben. Die Effekte der Sauerstofftherapie bei Patienten mit IPF sind bislang noch wenig erforscht. Eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr hat sich bei Patienten mit anderen schweren Lungenerkrankungen als effektiv erwiesen, um den fehlenden Sauerstoff der über die Lunge nur eingeschränkt aufgenommen werden kann zu ergänzen und somit die Atemnot zu reduzieren.

Da die Fähigkeit zu gehen für die selbstständige Bewältigung des Alltags sowie die Teilnahme am Sozialleben wesentlich ist, möchten wir bei Patienten mit IPF die Auswirkungen einer Sauerstofftherapie unter einer alltagsrelevanten Belastung (Gehen) untersuchen. Es sollen Möglichkeiten zur Optimierung der Sauerstofftherapie und damit zur Verbesserung der Belastbarkeit und Lebensqualität von IPF Patienten erforscht werden.

Im Falle einer Studienteilnahme wird neben der üblichen Diagnostik zu Beginn der Rehabilitation (Lungenfunktionsdiagnostik, Blutgasanalyse, Blutentnahme aus dem Arm) eine Messung der Körperzusammensetzung stattfinden. Dafür werden in liegender Position 2 Klebe-Elektroden an der Hand und am Fuß angelegt. Zu Beginn der Studie soll von jedem Teilnehmer ein Fragebogen ausgefüllt werden, der bestimmte Symptome wie z.B. Angst abfragt („CAF Fragebogen“). Des Weiteren werden insgesamt 4 verschiedene Gehtests an 4 aufeinander folgenden Tagen durchgeführt (max. Dauer der Belastung: 20 Minuten). Beim ersten Test werden Sie aufgefordert, stufenweise Ihre Gehgeschwindigkeit zu erhöhen. Bei Test 2, 3 und 4 werden Sie aufgefordert, bei einem konstanten Tempo zu gehen. Während Test 2, 3 und 4 führen Sie zwei Tests unter Sauerstoffgabe (mit je 2 und 4 Liter pro Minute) durch und bei einem Test erhalten Sie Raumluft durch Ihre herkömmliche Nasenbrille. Zu allen drei Messtagen werden Sie eine normale Sauerstoff-Nasenbrille tragen, somit werden Sie nicht wissen, ob und wenn wie viel Sauerstoff Ihnen zugeführt wird. Alle Tests werden unter individueller Anleitung durchgeführt und in den zeitlichen Ablauf Ihres Therapieplans eingebunden. Die Sauerstoffflasche wird an allen Messtagen vom Untersucher getragen.



Während der Gehtests an Tag 2, 3 und 4 wird Ihnen zu jeder Minute eine Atemmessmaske (=mobiles Lungenfunktionsgerät) vor Mund und Nase gehalten in die Sie einmal tief einatmen sollen. Diese Maske (s. Abbildung 1) misst ihr Atemvolumen. Desweiteren werden über einen Ohrclip Ihre SpO<sub>2</sub>, der Kohlenstoffdioxidgehalt im Blut und die Herzfrequenz mittels „Sentec-Gerät“ (s. Abbildung 2) gemessen. Alle Geräte werden vom Untersucher getragen.

Abbildung 1:



Abbildung 2:



Die beschriebenen Belastungsuntersuchungen gehören zum internationalen Standard in der Testung von Patienten mit IPF und stellen keine absehbare Gefährdung für Sie dar. Während der Teilnahme an der Studie werden Sie jederzeit von medizinischem Fachpersonal betreut, wodurch mögliche, aber unwahrscheinliche Risiken während der Gehtests (wie z.B. Schwindel, Übelkeit, Sturz) minimiert werden. Sowohl Studienergebnisse aus internationaler Fachliteratur, als auch unsere 20-

---

jährige Erfahrung geben keinen Grund zur Annahme, dass eine Studienteilnahme für Sie mit einer potentiellen Gefährdung Ihrer Gesundheit einhergeht.

### **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 schon heute auf die Zusammenarbeit mit Ihnen. Damit leisten Sie einen wichtigen Beitrag zur Weiterentwicklung der Sauerstofftherapie. Zudem kann Ihre Sauerstoffversorgung durch die Studienteilnahme weiter optimiert und – in Anpassung an unterschiedliche Alltagssituationen - genauer auf Sie zugeschnitten werden. Außerdem tragen Sie zum Fortschritt in der Medizin bei, von dem das Gesundheitswesen im Allgemeinen, unsere zukünftigen Patienten und natürlich auch Sie profitieren werden.

### **Datenschutz:**

***Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde erhoben, gespeichert und nur in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form verwendet, d. h. der Name des Teilnehmers kann im Anschluss an die Untersuchungen seinen Daten nur noch mittels einer Codierungsliste zugeordnet werden. Es kann Einsicht in die Originaldaten (z.B. der Krankenakte) durch autorisierte Personen (Gesundheitsbehörden) genommen werden, vor allem zur Überwachung der Studiensicherheit. Im Falle eines Widerrufs der Einwilligung werden die gespeicherten Daten weiter verwendet. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt (Prof. Klaus Kenn, Inga Jarosch, Dr. Rainer Glöckl). Die Unterlagen werden nach Beendigung der Studie in der Schön Klinik Berchtesgadener Land mindestens 2 Jahre lang aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit aller persönlicher Daten der Teilnehmer ebenfalls gewährleistet, wenn überhaupt, werden die Daten in anonymisierter Form verwendet.***

### **Versicherung:**

Zur Durchführung der Studie wird keine verschuldensunabhängige Versicherung abgeschlossen.

Mit bestem Gruß

---

Prof. Dr. med. K. Kenn	Dr. Rainer Glöckl	Inga Jarosch	Christoph Schneider
Chefarzt der Pneumologie	Dipl. Sportwissenschaftler	Dipl. Sportwissenschaftlerin	Medizinstudent
(Studienleiter)	(Studiendurchführender)	(Studiendurchführende)	(Studiendurchführender)

---

## 9.1.2 Einverständniserklärung



---

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

### **Einwilligungserklärung zur Studie**

„Kurzfristige Effekte einer Sauerstoffs substitution unter Belastung bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)“

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 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. 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 Patienten

---

Unterschrift des Aufklärenden

### 9.1.3 Erklärung zum Datenschutz



---

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

#### **Einwilligungserklärung zum Datenschutz zur Studie**

„Kurzfristige Effekte einer Sauerstoffsubstitution unter Belastung bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)“

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

- Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden dürfen.

- 
- Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an dieser Studie beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, werden die bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten weiter verwendet.
  - Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens 2 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

***Es wird gewährleistet, dass meine personenbezogenen Daten nur in pseudonymisierter Form an Dritte (z.B. wissenschaftliche Fachjournale im Rahmen einer Veröffentlichung der Studienergebnisse) 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.***

Name: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

## 9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf .....	30
Abbildung 2: Modifizierte 10-Punkte Borg Skala .....	33
Abbildung 3: Aufbau der Gehtests (ISWT und ESWT) .....	33
Abbildung 4: SenTec Digital Monitoring System .....	37
Abbildung 5: Befestigung des V-Sign-Sensors .....	37
Abbildung 6: V-Sign Sensor des SDMS .....	38
Abbildung 7: Untersucher und Patient mit SDMS .....	38

---

### 9.3 Graphenverzeichnis

Graphik 1: Die area above the curve .....	39
Graphik 2: Gehdauer im ESWT .....	44
Graphik 3: SpO <sub>2</sub> bei Isotime .....	47
Graphik 4: Mittelwerte der SpO <sub>2</sub> aller Patienten bei Isotime .....	48
Graphik 5: Differenzen der Gehdauer in Abhängigkeit des applizierten Atemgases.....	54

### 9.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein und Ausschlusskriterien. ....	26
Tabelle 2: Basisparameter .....	28
Tabelle 3: Messparameter während der ESWTs .....	29
Tabelle 4: Anthropometrische Daten und Lungenfunktion .....	42
Tabelle 5: Primärer Endpunkt .....	45
Tabelle 6: Primärer Endpunkt: Einzelvergleiche der Gehdauer zwischen den applizierten Atemgasen .....	45
Tabelle 7: Sekundärer Endpunkt.....	46
Tabelle 8: Sekundärer Endpunkt: SpO <sub>2</sub> bei Isotime, Einzelvergleiche .....	47
Tabelle 9: Sauerstoffsättigung [AOC] während des ESWT .....	49
Tabelle 10: Sauerstoffsättigung [AOC] während des ESWT, Einzelvergleiche.....	49
Tabelle 11: Kontinuierlich gemessene Parameter, Messung bei Baseline unter Ruhebedingungen .....	50
Tabelle 12: Kontinuierlich gemessene Parameter, Messung bei Isotime ..	51
Tabelle 13: Herzfrequenz und pCO <sub>2</sub> bei Isotime im ESWT, Einzelvergleiche.....	52
Tabelle 14: Dyspnoe vor Beginn des ESWT .....	53
Tabelle 15: Dyspnoe am Ende des ESWT.....	53
Tabelle 16: Korrelation von Baselineparametern mit $\Delta$ Gehdauer .....	55

---

Tabelle 17: Korrelation der SpO <sub>2</sub> , HF, AF und tcpCO <sub>2</sub> am Ende des ESWT unter Raumluft mit der Verlängerung der Gehdauer unter Sauerstoffgabe .....	56
---	----

## 9.5 Literaturverzeichnis

- A Cortes-Telles, L Forkert, DE O'Donnell, O. M.-M. (2014). Idiopathic pulmonary fibrosis : New insights to functional characteristics at diagnosis. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: New Insights to Functional Characteristics at Diagnosis. Can Respir J* 2014;21(3):E55-E60., 21(3), 55–60.
- Agustí, A. G., Roca, J., Gea, J., Wagner, P. D., Xaubet, A., & Rodriguez-Roisin, R. (1991). Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *The American Review of Respiratory Disease*, 143(2), 219–25.  
<https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.2.219>
- Agusti, A. G., Roca, J., Rodriguez-Roisin, R., Xaubet, A., & Agusti-Vidal, A. (1988). Different patterns of gas exchange response to exercise in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 1(6), 510–516. Retrieved from  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3169220](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3169220)
- Andrianopoulos, V., Vanfleteren, L. E. G. W., Jarosch, I., Gloeckl, R., Schneeberger, T., Wouters, E. F. M., ... Kenn, K. (2016). Transcutaneous carbon-dioxide partial pressure trends during six-minute walk test in patients with very severe COPD. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 233, 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2016.08.003>
- Antoniu, K. M., Hansell, D. M., Rubens, M. B., Marten, K., Desai, S. R., Siafakas, N. M., ... Wells, A. U. (2008). Idiopathic pulmonary fibrosis: Outcome in relation to smoking status. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177(2), 190–194.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1759OC>
- Arizono, S., Taniguchi, H., Sakamoto, K., Kondoh, Y., Kimura, T., Kataoka, K., ... Tabira, K. (2014). Endurance Time Is the Most Responsive Exercise Measurement in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Care*, 59(7), 1108–1115.  
<https://doi.org/10.4187/respcare.02674>
- Armstrong, H. F., Schulze, P. C., Bacchetta, M., Wilawan, T., & Bartels, M. N. (2014). The Impact Of Pulmonary Hypertension on Exercise Performance in Patients Interstitial Lung Disease Undergoing Evaluation for Lung Transplantation. *Respirology*. 2014 July ; 19(5): 675–682. Doi:10.1111/Resp.12306. THE, 19(5), 675–682.  
<https://doi.org/10.1111/resp.12306>
- Bahmer, T., Kirsten, A. M., Waschki, B., Rabe, K. F., Magnussen, H., Kirsten, D., ... Watz, H.

- 
- (2016). Clinical Correlates of Reduced Physical Activity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*, 91(6), 497–502. <https://doi.org/10.1159/000446607>
- Ballester, B., Milara, J., & Cortijo, J. (2020). Pirfenidone anti-fibrotic effects are partially mediated by the inhibition of MUC1 bioactivation. *Oncotarget*, 11(15), 1306–1320. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27526>
- 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155(1), 242–248. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001319>
- Behr, J., Günther, A., Ammenwerth, W., Bittmann, I., Bonnet, R., Buhl, R., ... Costabel, U. (2013). S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 67(2), 81–111. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326009>
- Bennett, D., Fossi, A., Bargagli, E., Refini, R. M., Pieroni, M., Luzzi, L., ... Rottoli, P. (2015). Mortality on the Waiting List for Lung Transplantation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Single-Centre Experience. *Lung*, 193(5), 677–681. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9767-x>
- Bois, R. M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Kartashov, A., ... King, T. E. (2010). Six-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Test Validation and Minimal Clinically Important Difference. *Am J Respir Crit Care Med Vol 183. Pp 1231–1237, 2011 DOI: 10.1164/Rccm.201007-1179OC, (22)*. <https://doi.org/10.1164/rccm.201007-1179OC>
- Borges, L. F., Jagadeesan, V., Goldberg, H., Gavini, S., Lo, W. K., Burakoff, R., ... Chan, W. W. (2018). Abnormal bolus reflux is associated with poor pulmonary outcome in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 24(3), 395–402. <https://doi.org/10.5056/jnm18023>
- Bosi, M., Milioli, G., Fanfulla, F., Tomassetti, S., Ryu, J. H., Parrino, L., ... Poletti, V. (2017). OSA and Prolonged Oxygen Desaturation During Sleep are Strong Predictors of Poor Outcome in IPF. *Lung (2017) 195:643–651 DOI 10.1007/S00408-017-0031-4*, 643–651. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0031-4>
- Burdon, J. G., Killian, K. J., & Jones, N. L. (1983). Pattern of breathing during exercise in patients with interstitial lung disease. *Thorax*, 38(June), 778–84. <https://doi.org/10.1136/thx.38.10.778>
- Bye, P. T., Anderson, S. D., Woolcock, a J., Young, I. H., & Alison, J. a. (1982). Bicycle endurance performance of patients with interstitial lung disease breathing air and oxygen. *The American Review of Respiratory Disease*, 126, 1005–12. <https://doi.org/10.1164/arrd.1982.126.6.1005>

- 
- Caminati, A., Bianchi, A., Cassandro, R., Rosa Mirenda, M., & Harari, S. (2009). Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 103(1), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.07.022>
- Castria, D., Refinp, R. M., Bargaglp, E., Mezzasalmai, F., Pierlf, C., Rottolp, P., ... November, R. (2012). PULMONARY HYPERTENSION IN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS : PREVALENCE AND CLINICAL PROGRESS Respiratory Disease Section , Department of Clinical Medicine and Immunological Sciences , Siena. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology Vol. 25, No. 3, 681-689 (2012)*, 25(3), 681–689.
- Chhajed, P. N., Miedinger, D., Baty, F., Bernasconi, M., Heuss, L. T., Leuppi, J. D., & Tamm, M. (2010). Comparison of combined oximetry and cutaneous capnography using a digital sensor with arterial blood gas analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 70(1), 60–64. <https://doi.org/10.3109/00365510903450106>
- Collard, H. R., Moore, B. B., Flaherty, K. R., Brown, K. K., Robert, J., Jr, T. E. K., ... Martinez, F. J. (2007). Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Harold. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 October 1; 176(7): 636–643, 176(7), 636–643.
- Conti, S., Harari, S., Caminati, A., Zanobetti, A., Schwartz, J. D., Bertazzi, P. A., ... Madotto, F. (2018). The association between air pollution and the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. *European Respiratory Journal*, 51(1), 1–6. <https://doi.org/10.1183/13993003.00397-2017>
- Cosgrove, G. P., Bianchi, P., Danese, S., & Lederer, D. J. (2018). Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: The INTENSITY survey. *BMC Pulmonary Medicine*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0560-x>
- Domingo, C., Canturri, E., Luján, M., Moreno, A., Espuelas, H., & Marín, A. (2006). Medición transcutánea de la presión parcial de anhídrido carbónico y de la saturación de oxígeno: validación del monitor SenTec. *Archivos de Bronconeumología*, 42(5), 246–251. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1157/13088030>
- Douglas, W. W., Ryu, J. A. Y. H., & Schroeder, D. R. (2000). Impact of Oxygen and Colchicine , Prednisone , or No Therapy on Survival. *Am J Respir Crit Care Med Vol 161. Pp 1172–1178, 2000, 161, 1172–1178.*
- Dowman, L. E. M., Mcdonald, C. H. F., Bozinovski, S. T., Vlahos, R. O. S. S., Gillies, R. E., Pouniotis, D. O., ... Nne, A. (2017). Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology (2017) 22, 957–964 Doi: 10.1111/Resp.13002*, 957–964. <https://doi.org/10.1111/resp.13002>
- Dyer, F., Marriner, P., Cheema, K., & Bott, J. (2011). Is a practice incremental shuttle walk test really necessary ? *Chronic Respiratory Disease 8(3) 201–205 DOI: 10.1177/1479972311415128*. <https://doi.org/10.1177/1479972311415128>
- Enomoto, T., Usuki, J., Azuma, A., Nakagawa, T., & Kudoh, S. (2003). Diabetes mellitus may

- 
- increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 123(6), 2007–2011.  
<https://doi.org/10.1378/chest.123.6.2007>
- Fernández Pérez, E. R., Daniels, C. E., Schroeder, D. R., St. Sauver, J., Hartman, T. E., Bartholmai, B. J., ... Ryu, J. H. (2010). Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis a population-based study. *Chest*, 137(1), 129–137.  
<https://doi.org/10.1378/chest.09-1002>
- Flaherty, K. R., Andrei, A. C., Murray, S., Fraley, C., Colby, T. V., Travis, W. D., ... Martinez, F. J. (2006). Idiopathic pulmonary fibrosis: Prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(7), 803–809. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-488OC>
- Frank, R. C., Hicks, S., Duck, A. M., Spencer, L., Leonard, C. T., & Barnett, E. (2012). Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *EEuropean Respiratory Journal* 2012 40: 269-270; DOI: 10.1183/09031936.00007712, 40(1), 269–270. <https://doi.org/10.1183/09031936.00204511>
- García-Sancho Figueroa, M. C., Carrillo, G., Pérez-Padilla, R., Fernández-Plata, M. R., Buendía-Roldán, I., Vargas, M. H., & Selman, M. (2010). Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respiratory Medicine*, 104(2), 305–309. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.08.013>
- Gläser, S., Noga, O., Koch, B., Opitz, C. F., Schmidt, B., Temmesfeld, B., ... Schäper, C. (2009). Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 103(2), 317–324.  
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.08.005>
- Group, N. O. T. (1980). Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease : a clinical trial . Nocturnal Oxygen Therapy. *Ann Intern Med*. 1980 Sep;93(3):391?8., 93(3), 6776858.
- Gustafson, T., Dahlman-Höglund, A., Nilsson, K., Ström, K., Tornling, G., & Torén, K. (2007). Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 101(10), 2207–2212. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.02.027>
- Hamada, K., Nagai, S., Tanaka, S., Handa, T., Shigematsu, M., Nagao, T., ... Izumi, T. (2007). Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 131(3), 650–656.  
<https://doi.org/10.1378/chest.06-1466>
- Hansell, D. M., Bankier, A. A., Mcloud, T. C., Mu, N. L., & Remy, J. (2008). Fleischner Society : Glossary of. *Radiology: Volume 246: Number 3—March 2008*, 246(3), 697–722.
- Hansen, J. E., & Wasserman, K. (1996). Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease.
- Harris-Eze, A. O., Sridhar, G., Clemens, R. E., Gallagher, C. G., & Marciniuk, D. D. (1994).

- 
- Oxygen improves maximal exercise performance in interstitial lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150(6 Pt 1), 1616–1622.  
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.6.7952624>
- Harris-Eze, A. O., Sridhar, G., Clemens, R. E., Zintel, T. A., Gallagher, C. G., & Marciniuk, D. D. (1996). Role of hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in interstitial lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 154(4 I), 994–1001. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.4.8887597>
- Hill, K., Dolmage, T. E., Woon, L., Coutts, D., Goldstein, R., Brooks, D., ... Mm, T. (2012). A simple method to derive speed for the endurance shuttle walk test. *Respiratory Medicine (2012)* 106, 1665e1670 [Http://Dx.Doi.Org/10.1016/j.Rmed.2012.08.011](http://Dx.Doi.Org/10.1016/j.Rmed.2012.08.011), 15.
- Hi, L., Jh, R., Mh, W., Te, H., Jf, L., Hd, T., & Ah, L. (2005). Familial idiopathic pulmonary fibrosis : clinical features and. *Chest*. 2005 Jun;127(6):2034?41. *Familial*, 127(6), 8–9.  
<https://doi.org/10.1378/chest.127.6.2034>
- Holland, A. E., Hill, C. J., Conron, M., Munro, P., & McDonald, C. F. (2008). Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*, 63(6), 549–554. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.088070>
- Holland, A. E., Hill, C. J., Glaspole, I., Goh, N., & McDonald, C. F. (2012). Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Respiratory Medicine*, 106(3), 429–435. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.11.014>
- Hubbard, R. B., Smith, C., Jeune, I. Le, Gribbin, J., & Fogarty, A. W. (2008). The Association between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Vascular Disease A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med Vol 178. Pp 1257–1261, 2008 DOI: 10.1164/Rccm.200805-725OC, 178, 1257–1261.* <https://doi.org/10.1164/rccm.200805-725OC>
- Hubbard, R., Cooper, M., Antoniak, M., Venn, A., Khan, S., Johnston, I., ... Britton, J. (2000). Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *Lancet*, 355(9202), 466–467.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)82017-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)82017-6)
- Idilman, R., Cetinkaya, H., & Savas, I. (2002). Bronchoalveolar lavage fluid analysis in individuals with chronic hepatitis C . *J Med Virol*. 2002 Jan;66(1):34?9. *Bronchoalveolar*, 66(1), 8–9.
- Irving, W., Day, S., & Johnston, I. (1993). Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection . *Am Rev Respir Dis*. 1993 Dec;148(6 Pt 1):1683?4, 148, 7504894.  
<https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.6>
- Jackson, R. M., Gómez-Marín, O. W., Ramos, C. F., Sol, C. M., Cohen, M. I., Gaunard, I. A., ... Cardenas, D. D. (2014). Exercise limitation in IPF patients: A randomized trial of pulmonary rehabilitation. *Lung*, 192(3), 367–376. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9566-9>
- Janssens, J. P., Perrin, E., Bennani, I., De Mural, B., Titelion, V., & Picaud, C. (2001). Is

- 
- continuous transcutaneous monitoring of PCO<sub>2</sub> (TcPCO<sub>2</sub>) over 8 h reliable in adults? *Respiratory Medicine*, 95(5), 331–335. <https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1045>
- Javaheri, S., & Sicilian, L. (1992). Lung function, breathing pattern, and gas exchange in interstitial lung disease. *Thorax*, 47(2), 93–7. <https://doi.org/10.1136/thx.47.2.93>
- Johannson, K. A., Vittinghoff, E., Morisset, J., Wolters, P. J., Noth, E. M., Balmes, J. R., & Collard, H. R. (2018). Air Pollution Exposure Is Associated With Lower Lung Function, but Not Changes in Lung Function, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, (2), 7–9. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.015>
- Johkoh, T., Müller, N., Cartier, Y., Kavanagh, P., Hartman, T., Akira, M., ... Nakamura, H. (1999). Idiopathic interstitial pneumonias : diagnostic accuracy of thin - section CT in 129 patients. *Radiology*. 1999 May;211(2):555?60. *Idiopathic*, 211(2), 1–2. <https://doi.org/10.1148/radiology.211.2.r99ma01555>
- Johnson-Warrington, V., Sewell, L., Morgan, M., & Singh, S. (2015). Do we need a practice incremental shuttle walk test for patients with interstitial lung disease referred for pulmonary rehabilitation? *Respirology*, 20(3), 434–438. <https://doi.org/10.1111/resp.12469>
- Kärkkäinen, M., Nurmi, H., Kettunen, H., Selander, T., Purokivi, M., & Kaarteenaho, R. (2018). Underlying and immediate causes of death in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*, 18(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0642-4>
- Kato, E., Takayanagi, N., Takaku, Y., Kagiya, N., Kanauchi, T., Ishiguro, T., & Sugita, Y. (2018). Incidence and predictive factors of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Research*, 4(1), 00111-2016. <https://doi.org/10.1183/23120541.00111-2016>
- King, T. E., Tooze, J. A., Schwarz, M. I., Brown, K. R., & Cherniack, R. M. (2001). Predicting Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Scoring System and Survival Model. *Am J Respir Crit Care Med Vol 164. Pp 1171–1181, 2001, 164, 1171–1181.*
- Kitamura, H., Ichinose, S., Hosoya, T., Ando, T., Ikushima, S., Oritsu, M., & Takemura, T. (2007). Inhalation of inorganic particles as a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis- Elemental microanalysis of pulmonary lymph nodes obtained at autopsy cases. *Pathology Research and Practice*, 203(8), 575–585. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2007.04.008>
- Kuwano, K., Nomoto, Y., Kunitake, R., Hagimoto, N., Matsuba, T., Nakanishi, Y., & Hara, N. (1997). Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur Respir J 1997; 10: 1445–1449 DOI: 10.1183/09031936.97.10071445, 1445–1449.* <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10071445>
- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., ...

- 
- Pichard, C. (2004). Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clinical Nutrition*, 23(5), 1226–1243.  
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.06.004>
- Lama, V. N., Flaherty, K. R., Toews, G. B., Colby, T. V., Travis, W. D., Long, Q., ... Martinez, F. J. (2003). Prognostic Value of Desaturation during a 6 Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(9), 1084–1090. <https://doi.org/10.1164/rccm.200302-219OC>
- Lamas, D. J., Kawut, S. M., Bagiella, E., Philip, N., Arcasoy, S. M., & Lederer, D. J. (2011). Delayed Access and Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med Vol 184*. Pp 842–847, 2011 DOI: 10.1164/Rccm.201104-0668OC, (June). <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0668OC>
- Latsi, P. I., Bois, R. M., Nicholson, A. G., Colby, T. V., Bisirtzoglou, D., Nikolakopoulou, A., ... Wells, A. U. (2003). Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia The Prognostic Value of Longitudinal Functional Trends. *Am J Respir Crit Care Med Vol 168*. Pp 531–537, 2003 DOI: 10.1164/Rccm.200210-1245OC, 168, 531–537.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1245OC>
- Lederer, D. J., Arcasoy, S. M., Wilt, J. S., Ovidio, F. D., Sonett, J. R., & Kawut, S. M. (2006). Six-Minute-Walk Distance Predicts Waiting List Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med Vol 174*. Pp 659–664, 2006 DOI: 10.1164/Rccm.200604-520OC, (20). <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-520OC>
- Lederer, D. J., & Martinez, F. J. (2018). Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 378(19), 1811–1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751>
- Lee, Y. J., Choi, S. M., Lee, Y. J., Cho, Y.-J., Yoon, H. Il, Lee, J.-H., ... Park, J. S. (2017). Clinical impact of depression and anxiety in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS ONE 12(9)*: E0184300. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184300>
- Lettieri, C. J., Nathan, S. D., Barnett, S. D., Ahmad, S., & Shorr, A. F. (2006). Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 129(3), 746–752. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.746>
- Maddocks, M., Kon, S. S. C., Jones, S. E., Canavan, J. L., Nolan, C. M., Higginson, I. J., ... Man, W. D. C. (2015). Bioelectrical impedance phase angle relates to function, disease severity and prognosis in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Nutrition*, 34(6), 1245–1250. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.020>
- Magnussen, H., Kirsten, A. M., Köhler, D., Morr, H., Sitter, H., & Worth, H. (2008). Leitlinien zur langzeit-sauerstofftherapie: Deutsche gesellschaft für pneumologie und beatmungsmedizin e. V. *Pneumologie*, 62(12), 748–756. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1038290>
- Magro, C. M., Allen, J., Pope-harman, A., Waldman, W. J., Moh, P., Rothrauff, S., & Ross, P.

- 
- (2003). The Role of Microvascular Injury in the Evolution of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Clin Pathol* 2003;119:556-567 DOI: 10.1309/0B06Y93EGE6TQ36Y, 556–567. <https://doi.org/10.1309/0B06Y93EGE6TQ36Y>
- Marshall, R. P., Puddicombe, A., Cookson, W. O. C., & Laurent, G. V. J. (2000). Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000;55:143–146, 143–146.
- McKeough, Z., Leung, R., & Alison, J. (2011). Shuttle Walk Tests as Outcome Measures : Are Two Incremental Shuttle Walk Tests and Two Endurance Shuttle Walk Tests Necessary? *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* January 2011, Volume 90 (1), p 35-39 Doi: 10.1097/PHM.0b013e3181fc7f42, 1–12. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181fc7f42>
- Meliconi, R., Andreone, P., Fasano, L., Galli, S., Pacilli, A., Miniero, R., ... Bernardi, M. (1996). Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis, 315–317.
- Meyer, F. J., Borst, M. M., Buschmann, H. C., Ewert, R., Friedmann-Bette, B., Ochmann, U., ... Worth, H. (2013). Belastungsuntersuchungen in der pneumologie: Empfehlungen der deutschen gesellschaft f??r pneumologie und beatmungsmedizin e.v. *Pneumologie*, 67, 16–34. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325901>
- Millan-Billi, P., Serra, C., Leon, A. A., & Castillo, D. (2018). medical sciences Comorbidities , Complications and Non-Pharmacologic Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med. Sci.* 2018, 6, 59; Doi:10.3390/Medsci6030059. <https://doi.org/10.3390/medsci6030059>
- Moloney, E., Clayton, N., Mukherjee, D. K., Gallagher, C. G., & Egan, J. J. (2003). The shuttle walk exercise test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 97(6), 682–687. <https://doi.org/10.1053/rmed.2003.1501>
- Morisson, D. A., & Stovall, J. R. (1992). Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long - term oxygen therapy . *Chest.* 1992 Aug;102(2):542?50. *Increased*, 102(2), 1–2.
- Nakayama, M., Bando, M., Araki, K., Sekine, T., Kurosaki, F., Sawata, T., ... Sugiyama, Y. (2015a). Physical activity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology (Carlton, Vic.)*. <https://doi.org/10.1111/resp.12500>
- Nakayama, M., Bando, M., Araki, K., Sekine, T., Kurosaki, F., Sawata, T., ... Sugiyama, Y. (2015b). Physical activity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 20(4), 640–646. <https://doi.org/10.1111/resp.12500>
- Nielsen, L. S., Svanegaard, J., Wiggers, P., & Egeblad, H. (2001). The yield of a diagnostic hospital dyspnoea clinic for the primary health care section, 422–428.
- Nishimura, K., Kitaichi, M., Izumi, T., Nagai, S., Kanaoka, M., & Itoh, H. (1992). Usual interstitial pneumonia : histologic correlation with high - resolution CT . *Radiology.* 1992

---

*Feb;182(2):337-42. Usual, 182(2), 1732946.*

<https://doi.org/10.1148/radiology.182.2.1732946>

- Nishiyama, O., Kondoh, Y., Kimura, T., Kato, K., Kataoka, K., Ogawa, T., ... Taniguchi, H. (2008). Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology (Carlton, Vic)*, 13(3), 394–399. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01205.x>
- Nishiyama, O., Miyajima, H., Fukai, Y., Yamazaki, R., Satoh, R., Yamagata, T., ... Tohda, Y. (2013). Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respiratory Medicine*, 107(8), 1241–1246. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.015>
- Nishiyama, O., Taniguchi, H., & Kondoh, Y. (2007). Quadriceps Weakness Is Related to Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis \* Quadriceps Weakness Is Related to Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis \*. *Chest*. <https://doi.org/10.1378/chest.127.6.2028>
- Nishiyama, O., Taniguchi, H., Kondoh, Y., Kimura, T., Kato, K., Ogawa, T., ... Arizono, S. (2007). Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Comparison with COPD. *Respiratory Medicine*, 101(4), 833–838. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.06.030>
- Nishiyama, O., Taniguchi, H., Kondoh, Y., Kimura, T., Ogawa, T., Watanabe, F., & Nishimura, K. (2005). Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respiratory Medicine*, 99(4), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.09.005>
- Nishiyama, O., Yamazaki, R., Sano, H., Iwanaga, T., Higashimoto, Y., Kume, H., & Tohda, Y. (2017). Physical activity in daily life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Investigation*, 56(1), 57–63. Retrieved from <https://ezp.lib.unimelb.edu.au/login?url=http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emexb&AN=618945421%0Ahttp://sfx.unimelb.hosted.exlibrisgroup.com/sfxlcl41?sid=OVID:embase&id=pmid:29325683&id=doi:10.1016%2Fj.resinv.2017.09.004&>
- Noble, P. W., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Glassberg, M. K., Kardatzke, D., ... Du Bois, R. M. (2011). Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *The Lancet*, 377(9779), 1760–1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
- O'Driscoll, B. R., Howard, L. S., Earis, J., Mak, V., Bajwah, S., Beasley, R., ... Wijesinghe, M. (2017). BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*, 72(6), i1-90. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209729>
- Oldham, J. M., Kumar, D., Lee, C., Patel, S. B., & Manns, S. T. (2015). Thyroid Disease Is Prevalent and Predicts Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CHEST*

---

2015; 148(3): 692 - 700 DOI: 10.1378/Chest.14-2714, (September).

<https://doi.org/10.1378/chest.14-2714>

- Olson, A., Swigris, J., Lezotte, D., Norris, J., Wilson, C., & Brown, K. (2007). Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Aug 1;176(3):277-84. Epub 2007 May 3. Mortality, 114(6), 8348. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701>
- Orens, J. B., Estenne, M., Arcasoy, S., Conte, J. V., Corris, P., Egan, J. J., ... Glanville, A. R. (2006). International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update-A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 25(7), 745–755. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.03.011>
- Porteous, M. K., Rivera-lebron, B. N., Kreider, M., Lee, J., & Kawut, S. M. (2016). Determinants of 6-minute walk distance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplant evaluation. *Pulm Circ* 2016;6(1):30-36. DOI: 10.1086/685022. <https://doi.org/10.1086/685022>. Idiopathic
- Pouwels-Fry, S., Pouwels, S., Fournier, C., Duchemin, a, Tillie-Leblond, I., Le Tourneau, T., & Wallaert, B. (2008). Effects of oxygen on exercise-induced increase of pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases : Official Journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*, 25(2), 133–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19382532>
- Raghu, G., Chen, S. Y., Hou, Q., Yeh, W. S., & Collard, H. R. (2016). Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *European Respiratory Journal*, 48(1), 179–186. <https://doi.org/10.1183/13993003.01653-2015>
- Raghu, G., Collard, H. R., Egan, J. J., Martinez, F. J., Behr, J., Brown, K. K., ... Schünemann, H. J. (2011). An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(6), 788–824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- Raghu, G., Lynch, D., Jd, G., Webb, R., Tv, C., Ko, L., ... Jj, E. (2014). Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high - resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing : secondary analysis of a randomised , controlled trial . *Lancet Respir Med*. 2014 Apr;2(4):277-84. Doi: 10.1016/S2213-2600(14)70011-6. Epub 2014 Feb 18. *Diagnosis*, 2(4), 18–19. <https://doi.org/10.1016/S2213>
- Raghu, G., Weycker, D., Edelsberg, J., Bradford, W. Z., & Oster, G. (2006). Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(7), 810–816. <https://doi.org/10.1164/rccm.200602-163OC>

- 
- Rammaert, B., Leroy, S., Cavestri, B., Wallaert, B., & Grosbois, J. M. (2009). [Home-based pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis]. *Rev Mal Respir*.  
<https://doi.org/MDOI-RMR-03-2009-26-3-0761-8425-101019-200902206> [pii]
- Rebuck, B. Y. A. S., Rigg, J. R. A., & Saunders, N. A. (1976). Respiratory Frequency Response to Progressive Isocapnic Hypoxia. *Journal of Physiology*, (258), 19–31.
- Reichmann, W. M., Yu, Y. F., Macaulay, D., Wu, E. Q., & Nathan, S. D. (2015). Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*, 15, 167.  
<https://doi.org/10.1186/s12890-015-0161-5>
- Renzi, G., Milic-Emili, J., & Grassino, A. (1986). Breathing pattern in sarcoidosis and idiopathic pulmonary. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;465:482-90. *Breathing*, 1–2.
- Revill, S. M., Morgan, M. D., Singh, S. J., Williams, J., & Hardman, a E. (1999). The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 54, 213–222.  
<https://doi.org/10.1136/thx.54.3.213>
- Revill, S. M., Noor, M. Z., Butcher, G., & Ward, M. J. (2010). The endurance shuttle walk test : An alternative to the six-minute walk test for the assessment of ambulatory oxygen. *Chronic Respiratory Disease* 7(4) 239–245 DOI: 10.1177/1479972310378311.  
<https://doi.org/10.1177/1479972310378311>
- Revill, S. M., Singh, S. J., & Morgan, M. D. L. (2000). Randomized controlled trial of ambulatory oxygen and an ambulatory ventilator on endurance exercise in COPD. *Respiratory Medicine*, 94(8), 778–783. <https://doi.org/10.1053/rmed.2000.0824>
- Richard Hubbard, Sarah Lewis, Kathie Richards, Ian Johnston, J. B. (1994). Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis.
- Richeldi, L., du Bois, R. M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K. K., Costabel, U., ... Collard, H. R. (2014). Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 370(22), 2071–2082.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
- Rodriguez, P., Lellouche, F., Aboab, J., Buisson, C. B., & Brochard, L. (2006). Transcutaneous arterial carbon dioxide pressure monitoring in critically ill adult patients. *Intensive Care Medicine*, 32(2), 309–312. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-0006-4>
- Ryerson, C. J., Cayou, C., Topp, F., Hilling, L., Camp, P. G., Wilcox, P. G., ... Garvey, C. (2014). Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Respiratory Medicine*, 108(1), 203–210.  
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.11.016>
- Savarino, E., Carbone, R., Marabotto, E., Furnari, M., Sconfienza, L., Ghio, M., ... Savarino, V. (2013). Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *European Respiratory Journal*, 42(5), 1322–1331.

---

<https://doi.org/10.1183/09031936.00101212>

- Schertel, A., Funke-chambour, M., Geiser, T., & Brill, A. (2017). Novel insights in cough and breathing patterns of patients with idiopathic pulmonary fibrosis performing repeated 24-hour-respiratory polygraphies. *Respiratory Research* (2017) 18:190 DOI 10.1186/S12931-017-0674-Y, 1–5. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0674-y>
- Selman, M., Carrillo, G., Estrada, A., Mejia, M., Becerril, C., Navarro, C., ... Kaminski, N. (2007). Accelerated Variant of Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Clinical Behavior and Gene Expression Pattern. *PLoS ONE* 2(5): E482. Doi:10.1371/Journal.Pone.0000482, (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000482>
- Selman, M., & Pardo, A. (2014). Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis: An integral model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189(10), 1161–1172. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2221PP>
- Severinghaus, J. W. (1958). Electrodes for Blood PO<sub>2</sub> and pCO<sub>2</sub>, Determination1. *J. Appl. Physiol.*, 13, 515–520.
- Severinghaus, J. W. (1998). The Current Status of Transcutaneous Blood Gas Analysis Y AND THEORY THEOR Y OF TRANS- CUT THEORY. *Blood*, 7(2), 4–9.
- Singh, S. J., Morgan, M. D., Scott, S., Walters, D., & Hardman, A. E. (1992). Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*, 47, 1019–24. <https://doi.org/10.1136/thx.47.12.1019>
- Singh, S. J., Puhan, M. A., Andrianopoulos, V., Hernandez, N. A., Mitchell, K. E., Hill, C. J., ... Holland, A. E. (2014). An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: Measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*, 44(6), 1447–1478. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150414>
- Singh, S., Moiz, J. A., Ali, M. S., & Talwar, D. (2018). Reliability, Validity, and Responsiveness of the Incremental Shuttle Walk Test in Patients With Interstitial Lung Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 29757823. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000327>
- Song, J. W., Koh, Y., & Kim, D. S. (2011). Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356–363 DOI: 10.1183/09031936.00159709, 37(2), 356–363. <https://doi.org/10.1183/09031936.00159709>
- Stege, G., van den Elshout, F. J., Heijdra, Y. F., van de Ven, M. J., Dekhuijzen, P. N., & Vos, P. J. (2009). Accuracy of transcutaneous carbon dioxide tension measurements during cardiopulmonary exercise testing. *Respiration*, 78(2), 147–153. <https://doi.org/000187631> [pii]r10.1159/000187631
- Stephan, S., de Castro Pereira, C. A., Coletta, E. M., Ferreira, R. G., Otta, J. S., & Nery, L. E.

- 
- (2007). Oxygen desaturation during a 4-minute step test: predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases : Official Journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*, 24(1), 70–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18069422>
- Strongman, H., Kausar, I., & Maher, T. M. (2018). Incidence, Prevalence, and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Advances in Therapy*, 35(5), 724–736. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0693-1>
- Sturani, C., Papiris, S., Galavotti, V., & Gunella, G. (1986). Pulmonary vascular responsiveness at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis: Effects of oxygen and nifedipine. *Respiration*, 50(2), 117–129. <https://doi.org/10.1159/000194918>
- Talbot, N. P., Balanos, G. M., Dorrington, K. L., & Robbins, P. A. (2005). Two temporal components within the human pulmonary vascular response to ~2 h of isocapnic hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 98(3), 1125–1139. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00903.2004>
- TALMADGE E. KING, JR., M.D., Chair ULRICH COSTABEL, M.D. JEAN-FRANÇOIS CORDIER, M.D. GUILLERMO A. DOPICO, M.D. ROLAND M. DU BOIS, M.D. DAVID LYNCH, M.B. JOSEPH P. LYNCH, III, M.D. JEFFREY MYERS, M.D. RALPH PANOS, M.D. GANESH RAGHU, M.D. DAVID SCHWARTZ, M., D. O., & References. (2000). American Thoracic Society Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Diagnosis and Treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161, 646–664. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00>
- Tang, Y., Johnson, J. E., Browning, P. J., Cruz-gervis, R. A., Davis, A., Graham, B. S., ... Stecenko, A. A. (2003). Herpesvirus DNA Is Consistently Detected in Lungs of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, 41(6), 2633–2640. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.6.2633>
- Thabut, G., Mal, H., Castier, Y., Groussard, O., Brugière, O., Marrash-Chahla, R., ... Fournier, M. (2003). Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 126(2), 469–475. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(03\)00600-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(03)00600-7)
- Thomas Hewson, Tricia M McKeever, Jack E Gibson, Vidya Navaratnam, Richard B Hubbard, J. P. H., & Division. (2017). Timing of onset of symptoms in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2018;73:683–685. *Doi:10.1136/Thoraxjnl-2017-210177*, 73(7), 683–685. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210177>
- Tobin, R. W., Pope II, C. E., Pellegrini, C. A., Emond, M. J., Sillery, J., & Raghu, G. (1998). Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158(6), 1804–1808. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L29008>

---

818%5Cnhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/sfxtul?sid=EMBASE&issn=1073449X&id=doi:&atitle=Increased+prevalence+of+gastroesophageal+reflux+in+patients+with+idiopathic+pulmonary+f

- Tokgoz Akyil, F. (2016). The predictors of mortality in IPF - Does emphysema change the prognosis? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016 Oct 7;33(3):267-274. *The*, 33(3), 7-8.
- Troy, L. K., Young, I. H., Lau, E. M. T., & Corte, T. J. (2015). Exercise pathophysiology and the role of oxygen therapy in idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/resp.12650>
- Tyuma, I. (1984). The Bohr Effect and the Haldane Effect in Human Hemoglobin. *Jpn J Physiol*, 34(2), 205-216. <https://doi.org/10.3109/00365517309082411>
- Tzanakis, N., Samiou, M., Lambiri, I., Antoniou, K., Siafakas, N., & Bouros, D. (2005). Evaluation of health-related quality-of-life and dyspnea scales in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Correlation with pulmonary function tests. *European Journal of Internal Medicine*, 16(2), 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2004.09.013>
- Vainshelboim, B., Kramer, M. R., Izhakian, S., Lima, R. M., & Oliveira, J. (2016). Physical Activity and Exertional Desaturation Are Associated with Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med.* 2016 Aug; 5(8): 73, 5(8). <https://doi.org/10.3390/jcm5080073>
- Vainshelboim, B., Oliveira, J., Yehoshua, L., Weiss, I., Fox, B. D., Fruchter, O., & Kramer, M. R. (2014). Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*, 88(5), 378-388. <https://doi.org/10.1159/000367899>
- Verma, G., Marras, T., Chowdhury, N., & Singer, L. (2011). Health-related quality of life and 6 min walk distance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Canadian Respiratory Journal*, 18(5), 283-287.
- Visca, D., Montgomery, A., De Lauretis, A., Sestini, P., Soteriou, H., Maher, T. M., ... Renzoni, E. A. (2011). Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*, 38(4), 985-987. <https://doi.org/10.1183/09031936.00155310>
- Visca, D., Mori, L., Tspouri, V., Fleming, S., Firouzi, A., Bonini, M., ... Renzoni, E. A. (2018). Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(10), 759-770. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30289-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30289-3)
- Visscher, D. W. (2006). Histologic Spectrum of Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(4), 322-329. <https://doi.org/10.1513/pats.200602-019TK>
- Wagner, P. (1982). Influence of mixed venous PO<sub>2</sub> on diffusion of O<sub>2</sub> across the pulmonary

- 
- blood : gas barrier . *Clin Physiol*. 1982 Apr;2(2):105-15., 2(2), 7200848.
- Wallaert, B., Monge, E., O, L. R., Salleron, J., & Jm, G. (2013). Physical activity in daily life of patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia . *Chest*. 2013 Nov;144(5):1652-1658. Doi: 10.1378/Chest.13-0806, 144(5). <https://doi.org/10.1378/chest.13-0806>
- Widimsky, J., Riedel, M., & Stanek, V. (1977). Central haemodynamics during exercise in patients with restrictive pulmonary disease . *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1977 May-Jun;13(3):369-79. *Central*, 13(3), 880398.
- Yan, W., Peng, L.-Y., Ban, C.-J., Xu, X.-F., Zhu, M., Liu, Y., ... Dai, H.-P. (2015). Incidence and clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chinese Medical Journal*, 128(7), 896–901. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604369441%5Cnhttp://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.154284%5Cnhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/sfxutl?sid=EMBASE&issn=03666999&id=doi:10.4103%2F0366-6999.154284&atitle=Incidence+and+>
- Yazawa, R. (2008). [ Are transcutaneous blood gas measurement monitors ( SenTec Digital Monitor system ) useful for the respiratory management of chronic respiratory failure ?]., 57(4).
- Zamo A, Poletti V, R. D. et al. H.-8. (2005). HHV - 8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 123–128 45.
- Zhang, L., Zhang, C., Dong, F., Song, Q., Chi, F., Liu, L., ... Che, C. (2016). Combined pulmonary fibrosis and emphysema : a retrospective analysis of clinical characteristics , treatment and prognosis. *BMC Pulmonary Medicine* (2016) 16:137, 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0300-7>

---

## 10 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Bartsch, Basler, Baum, Becker, Berger, Bien, Bolm, Brehm, Bücking, Carl, Cetin, Czubayko, Daut, Del Rey, Dettmeyer, Dodel, Donner-Banzhoff, Efe, Ellenrieder, Fendrich, Feuser, Fisseni, Frink, Geks, Graz, Gress, Grundmann, Grzeschik, Hertl, Heverhagen, Hilt, Hofer, Höffken, Hofmann, Höglinger, Hoyer, Hundt, Jerrentrup, Kann, Kenn, Kill, Kinscherf, Kircher, Klose, Knipper, Koch, Koczulla, König, Konrad, Krones, Kruse, Kubo, Kühnert, Kyvernitakis, Lill, Lingenfelder, Löffler, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisch, Mandapathil, Moll, Möller, Moosdorf, Mueller, Müller, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Peterlein, Preisig-Müller, Pressel, Reese, Richter, Riße, Roelcke, Rohlf, Röh, Ruchholtz, Schäfer, Schieffer, Schmidt, Schneider, Schofer, Schu, Schulze, Schütt, Schütz, Schwarting, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Steininger, Steinkamp, Sommer, Swaid, Thum, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wiegand, Wiesmann, Wrocklage, Wulf, Zemlin.

---

## 11 Danksagung

Ich bedanke mich herzlichst bei Herrn Prof. Dr. med. Klaus Kenn für das Ermöglichen dieser Arbeit und die fachliche Beratung im ständigen Austausch während ihrer Fertigstellung.

Ich danke Dr. Rainer Glöckl, Dr. Inga Jarosch und Tessa Schneeberger für die großartige Betreuung während der Datenerhebung an der Schön Klinik BGL. Danke für Eure Unterstützung in jeder Lebenslage, für die schnellen Lösungen und Hilfestellungen während der Datenerhebung und die hilfreichen Anregungen während des Schreibens. Ich könnte mir keine bessere Betreuung vorstellen. Insbesondere ein Dank an Inga Jarosch für das kritische Gegenlesen meiner Ergebnisse.

Weiterhin möchte ich Herr Prof. Dr. Koczulla danken, für die Betreuung und Ermöglichung meiner Arbeit an der Universität Marburg.

Ich danke Nikolaus Roos für das Gegenlesen meiner Arbeit und viele kleine und große Verbesserungen.

Unbedingt möchte ich mich bei meinen lieben Eltern bedanken, die immer für mich da sind und die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr unterstützt haben.

Nicht zuletzt danke ich Magdalena, die mich inhaltlich und moralisch immer unterstützt hat. Danke für deine Anstöße, deine Kritik, deine Motivationshilfen.