

Spiroergometrie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) – atemfunktionelle Phänotypisierung und Schweregradbeurteilung

Cardiopulmonary Exercise Testing in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) – Breath-functional Characterization and Disease Severity Assessment

Autoren

A. Mühle¹, A. Obst², J. Winkler³, R. Ewert²

Institute

¹ Internistisches Facharztzentrum Teuchern

² Klinik für Innere Medizin B, Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

³ Pneumologische Facharztpraxis, Leipzig

eingereicht 18.4.2015
akzeptiert nach Revision
22.6.2015

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1392576>
Online-Publikation: 23.7.2015
Pneumologie 2015; 69: 534–544
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ralf Ewert
Universitätsmedizin Greifswald
Klinik für Innere Medizin B
F.-Sauerbruch-Straße
17475 Greifswald
ewert@uni-greifswald.de

Zusammenfassung



Die COPD ist eine heterogene Erkrankung mit einem breiten Spektrum klinischer Phänotypen und atemfunktioneller Störungen. Mit der Spiroergometrie steht ein kardiopulmonaler Belastungstest zur Verfügung, der es bei COPD-Patienten ermöglicht, alle Teilbereiche der Atmung abzubilden sowie den Umfang und die Mechanismen einer Leistungseinschränkung zu objektivieren.

Es erfolgte bei 64 COPD-Patienten der GOLD-Stadien II bis IV eine Spiroergometrie mit der Frage, ob diese Methode unter Praxisbedingungen im Vergleich zur Standarddiagnostik eine bessere funktionelle Charakterisierung der Erkrankung COPD ermöglicht.

Wir konnten zeigen, dass die Spiroergometrie in einer pneumologischen Praxis bei stabilen COPD-Patienten aller Schweregrade sicher und aussagefähig durchführbar ist. Mit Hilfe dieser Methode kann eine klinische und prognostische Leistungsbewertung aller Patienten erfolgen. Dabei offenbarten sich bedeutsame Differenzen der Spitzensauerstoffaufnahme innerhalb der einzelnen GOLD-Stadien, sodass die Patienten trotz identischem GOLD-Schweregrad nach spirometrischen Kriterien unterschiedlichen Prognosegruppen zuzuordnen waren. Darüber hinaus fanden sich relevante Unterschiede der individuellen Muster von Ventilation und Gasaustausch unter Belastung, welche mit der Lungenfunktionsanalyse in Ruhe nicht zu erfassen, aber auch nicht vorausbestimmen waren.

Die Spiroergometrie ermöglicht somit, neben einer objektiven klinischen und prognostischen Schweregradbeurteilung, auch eine subtile atemfunktionelle Beschreibung des COPD-Patienten. Der mehrdimensionale Aspekt der Erkrankung mit variablen Störungen der Ventilation, des Gasaustausches, der Zirkulation und des Muskelstoffwechsels sowie assoziierten kardiovaskulären

Abstract



COPD is a heterogeneous disease with a wide range of clinical phenotypes and breath-functional dysfunctions. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) allows describing all component parts of breathing and determining exercise capacity and the mechanisms of exercise limitation.

From these aspects 64 COPD patient stages II, III and IV according to the conventional GOLD classification were examined by means of CPET to evaluate whether CPET can provide a better functional characterization of COPD than the standard investigation procedures in pulmonary practice.

We could show that in pulmonary practice CPET is safely and effectively practicable in stable COPD patients of all GOLD stages. This method allowed a clinical and prognostic disease severity assessment of all patients, proving important differences of peak oxygen uptake in each GOLD stage, so that patients in spite of identical GOLD disease severity were to be assigned to different prognostic groups according CPET criteria.

Furthermore, we found relevant differences of individual breath-functional patterns in exercise, which can neither be objectified nor be prognosticated by standard investigation procedures at rest.

Therefore CPET allows, aside from an objective clinical and prognostic disease severity assessment, also a breath-functional evaluation in a subtly way in COPD patients reflecting the multi-dimensional background of the disease with variable dysfunctions in pulmonary ventilation, gas exchange, circulation and muscular function as well as associated cardio vascular comorbidities. The breath-functional phenotyping of the COPD patient seems to be meaningful in particular for an individualised therapy management.

Komorbiditäten konnte detailliert erfasst werden. Die atemfunktionelle Phänotypisierung des COPD-Patienten kann ggf. als Grundlage für ein individualisiertes Therapiemanagement von Wert sein.

Einleitung

Die Komplexität des Zusammenwirkens von genetischer Suszeptibilität, individuellem Risiko, verschiedenen inhalativen Noxen und Umwelteinflüssen sowie systemischen Manifestationen und Komorbiditäten bedingt eine Vielzahl klinischer COPD-Phänotypen [1–4]. Die beiden klassischen Phänotypen „chronisch obstruktive Bronchitis“ und „Lungenemphysem“ sind infolge des dominierenden Atemwegsbaus bzw. der Lungenparenchymdestruktion durch verschiedene Störungen der Ventilation, Atemmechanik, des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses und der Diffusion gekennzeichnet [5–7]. Kombinationen dieser Phänotypen sowie häufige Komorbiditäten (z.B. koronare Herzkrankung, Herzinsuffizienz, obstruktive Schlafapnoe, muskuläre Dysfunktion) bedingen weitere spezifische Modifikationen der o.g. Störungen. Die Belastungsintoleranz des COPD-Patienten resultiert somit aus individuell unterschiedlichen Beeinträchtigungen aller Komponenten der Atmung (Ventilation, Gasaustausch, Zirkulation und Muskelstoffwechsel) [8–11].

Mit einer Spiroergometrie (CPET) können die genannten Teilbereiche der Atmung in Echtzeit erfasst, abgebildet und ausgewertet werden. Mit der Spitzensauerstoffaufnahme (peak $\dot{V}O_2$) liegt zudem ein exzellenter Prognoseparameter vor, der einen höheren prädiktiven Wert bezüglich des Letalitätsrisikos von COPD-Patienten aufweist als die etablierten multifaktoriellen Prognoseindizes BODE, mBODE, ADO und mDOSE [12].

Unter diesem Gesichtspunkt erscheint die diagnostische Anwendung der CPET gerade bei der Evaluation der atemfunktionell so heterogenen Erkrankung COPD sinnvoll, um diese besser charakterisieren zu können. Mit der vorliegenden Untersuchung soll geprüft werden, ob die CPET diesem Anspruch unter Praxisbedingungen gerecht wird und im Vergleich zu den etablierten Diagnostikmethoden zusätzliche klinisch relevante Aspekte der COPD erfasst.

Methodik

Patienten

Es wurden 64 Patienten (55 Männer) mit stabiler COPD der GOLD-Stadien II bis IV aus dem Patientengut einer pneumologischen Gemeinschaftspraxis (Internistisches Facharztzentrum Teuchern, Deutschland) konsekutiv eingeschlossen (Tab. 1). Als Einschlusskriterien galten ein spirometrisch ermitteltes postbronchodilatatorisches FEV_1/VC -Verhältnis $<70\%$, ein FEV_1 -Wert $<80\%$ des Sollwertes sowie eine Raucheranamnese von mindestens 20 Packungsjahren.

Ausschlusskriterien waren koinzidente andere Atemwegs- und Lungenerkrankungen, eine chronisch hyperkapnische respiratorische Insuffizienz mit einem Ruhe- $PaCO_2 > 50$ mmHg, akute COPD-Exazerbationen oder Veränderungen der Dauermedikation in den letzten 6 Wochen, instabile koronare Herzkrankung, Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten, signifikant eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion sowie schwere muskuloskeletale Erkrankungen.

Tab. 1 Demografische und klinische Charakteristika des Untersuchungskollektivs.

Charakteristika	n	Min.	MW (\pm SD)	Max.
Alter	64	47,0	64,0 (\pm 8,6)	83,0
Geschlecht weiblich	9 (14%)			
Geschlecht männlich	55 (86%)			
COPD-Schweregrad	64			
II (FEV_1 50–80% pred.)	18 (28%)			
III (FEV_1 33–49% pred.)	30 (47%)			
IV ($FEV_1 < 33\%$ pred. oder $< 50\%$ pred. + resp. Insuffizienz)	16 (25%)			
Exazerbationen im letzten Jahr	64	0	0,5 (\pm 0,9)	4

Alle Patienten erhielten eine schriftliche Aufklärung zum Inhalt der klinischen Studie und bekundeten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme und zur wissenschaftlichen Auswertung der pseudoanonymisierten Daten. Die Erfassung der vorliegenden Daten erfolgte im Rahmen eines multizentrischen Projektes zur Langzeitbeobachtung von COPD-Patienten, welches eine positive Bewertung durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald erhalten hat (Reg.-Nr. BB 022/13).

Untersuchungsmethoden

Bei allen Patienten wurde nach Inhalation von 400 μ g Salbutamol eine kombinierte spirometrische und bodyplethysmografische Untersuchung, eine Diffusionsmessung und eine arterielle Blutgasanalyse aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entsprechend der aktuellen Empfehlungen durchgeführt [13–15]. Zur Prognosebeurteilung nutzten wir den BODE-Index [16], wobei die Erfassung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) auf der Grundlage der gültigen ATS-Leitlinie erfolgte [17]. Der 6-Minuten-Gehtest und die Spiroergometrie wurden in einem zeitlichen Abstand von 3–5 Tagen durchgeführt.

Die Spiroergometrie wurde in sitzender Position auf dem Fahrrad mit der Ergometrie-Einheit „AT-104“ (Schiller AG, Baar, Schweiz) und dem Ganshorn PowerCube (Ganshorn Medizin Electronic GmbH, Niederlauer, Deutschland) als breath-by-breath-Messung von Gasaustausch und Ventilation durchgeführt. Unter Beachtung der aktuellen CPET-Leitlinien wurde ein Protokoll mit etablierten Normwerten genutzt, welches durch eine Laststeigerung um 16 Watt pro Minute definiert ist [18–20]. Die Anwendbarkeit dieses Protokolls für Patienten mit COPD unterschiedlicher Schweregrade wurde durch unsere Arbeitsgruppe bereits beschrieben [27]. Die Untersuchung erfolgte jeweils bis zur symptomlimitierten Ausbelastung des Patienten (CR-10-Borg-Skala ≥ 8), sofern dem keine objektiven Abbruchkriterien entgegenstanden. Die Messwerte wurden in einem 10-Sekunden-Intervall gemittelt und numerisch registriert. Die grafische Darstellung (9-Felder-Grafik nach Wasserman) erfolgte mit einer 30-Sekunden-Mittelung. Die am höchsten gemessene Sauerstoffaufnahme in den letzten 10 Sekunden vor Belastungsabbruch wurde als Spitzensauerstoffaufnahme (peak $\dot{V}O_2$) dokumentiert. Als Sollwerte verwendeten wir die im System PowerCube LF8.5H SR1 hinterlegten Standard-Sollwerte nach Jones (1988/1997) [21]. Unter Nutzung des sogenannten „Ludwigshafen-Schemas“ wurden die ermittelten peak $\dot{V}O_2$ -Werte in Relation zum alters-, geschlechts-, größen- und gewichtsadjustierten Sollwert als Maß für die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit interpretiert [22].

Lungenfunktionsparameter	p-Wert	COPD II (n=18)	COPD III (n=30)	COPD IV (n=16)
FEV ₁ /FVC (%)	<0,001	59,8 (± 7,0) ¹	53,5 (± 6,1) ¹	48,8 (± 8,8) ¹
FEV ₁ /FVC < 70 Soll %		n = 16 (88,9%)	n = 30 (100%)	n = 16 (100%)
FEV ₁ (Soll %)	<0,001	58,4 (± 5,7) ¹	42,3 (± 5,0) ¹	33,7 (± 8,8) ¹
FEV ₁ < 80 Soll %		n = 18 (100%)	n = 30 (100%)	n = 16 (100%)
RV (Soll %)	0,029	187,7 (± 35,7) ¹	221,1 (± 46,6) ¹	228,7 (± 57,5) ¹
RV > 120 Soll %		n = 18 (100%)	n = 30 (100%)	n = 16 (100%)
TLC (Soll %)	0,376	115,4 (± 15,8) ¹	121,1 (± 14,0) ¹	119,4 (± 21,4) ¹
RV/TLC (Soll %)	<0,001	152,1 (± 15,3) ¹	170,1 (± 17,1) ¹	179,9 (± 20,2) ¹
RV/TLC > 120 Soll %		n = 18 (100%)	n = 30 (100%)	n = 16 (100%)
T _{lco} (Soll %)	0,047	45,5 (± 13,4) ¹	35,5 (± 9,3) ¹	30,6 (± 10,9) ¹

Tab. 2 Lungenfunktionsparameter in Bezug zum GOLD-Schweregrad der COPD.

¹ Mittelwert (± Standardabweichung)

Die maximal mögliche individuelle Ventilation wurde mit dem Faktor 35 berechnet ($MVV_{35} = FEV_1 \times 35$), als ventilatorische Limitation galt eine Atemreserve ($MVV_{35} - \dot{V}_{E_{max}} < 20\%$ des MVV_{35}). Für vergleichende Bewertungen haben wir auch den aus der Literatur bekannten Faktor 41 zur Berechnung des MVV genutzt, welchen wir in unserer Arbeitsgruppe üblicherweise bei der Erstellung von Referenzwerten nutzen [20]. Zur Beurteilung der Atemmechanik erfolgte die Registrierung der maximalen Strömungskurve in Ruhe und der Fluss-Volumen-Kurven unter Belastung, wobei diese im Bereich des aerob-anaeroben Übergangs und der maximalen Last aufgezeichnet wurden. Über die Bestimmung der inspiratorischen Kapazität (IC), des endexpiratorischen und endinspiratorischen Lungenvolumens (EELV, EILV) und den Vergleich der Intra-breath-Kurven mit der maximalen Strömungskurve (Hüllkurve) konnten Aussagen zu Atemflusslimitierungen (expiratorischer und/oder inspiratorischer Schenkel der Fluss-Volumen-Kurve erreichen oder überschreiten die Hüllkurve), kritischer Erniedrigung oder Ausschöpfen der inspiratorischen Volumenreserve ($IRV/TLC < 10\%$ bzw. $< 6\%$) und zur dynamischen Lungenüberblähung (EELV-Anstieg unter Belastung) getroffen werden [18, 23–24].

Ergänzend wurden Blutgasbestimmungen aus dem hyperämisierten Ohrläppchen im Bereich der ventilatorischen anaeroben Schwelle (ventilatory anaerobic threshold, VAT) und zum Zeitpunkt der Maximalbelastung vorgenommen. Es existieren verschiedene Konzepte zur Bestimmung der VAT (ventilatorisch, metabolisch) sowie in diesem Zusammenhang unterschiedliche Bezeichnungen dieses Messwertes. In einem Positionspapier wurde vorgeschlagen, die VAT zukünftig als VT1 (ventilatorische Antwort auf den Beginn des Laktatanstieges) zu benennen [55].

Datenerfassung/Statistik

Die Erfassung der Primärdaten erfolgte mittels Microsoft® Excel® for Mac 2011 (Release 14.1.3). Alle Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Sofern nicht anders ausgewiesen, wurden alle Werte als Mittelwert (± Standardabweichung) angegeben. Nominale Daten wurden in Prozent angegeben. Mittelwertvergleiche erfolgten mittels Wilcoxon-Test. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant erachtet.

Ergebnisse

Alle Patienten konnten komplikationslos bis zum Erreichen ihres maximalen Leistungsvermögens belastet werden, wobei mindestens ein, in der Regel aber zwei oder mehrere definierte objektive

Ausbelastungskriterien registriert wurden [25]. Diese waren in 62 Fällen (97%) sehr starke Luftnot/muskuläre Erschöpfung ($CR-10$ -Borg-Skala ≥ 8), in 54 Fällen (84%) eine erschöpfte Atemreserve ($BR < 20\%$ des MVV_{35}), in 23 Fällen (36%) ein CO_2 -Atemäquivalent > 38 , in 15 Fällen (23%) ein Sauerstoffpulsplateau, in 12 Fällen (19%) eine erschöpfte Herzfrequenzreserve (HRR) und in 8 Fällen (12%) ein Gasaustauschquotient (RER) $\geq 1,11$. Eine Übersicht der erhobenen lungenfunktionellen und spiroergometrischen Parameter wird für die verschiedenen Schweregrade der COPD in den **Tab. 2** und **Tab. 3** gegeben.

Sauerstoffaufnahme und Leistungsfähigkeit

In der Gesamtgruppe der Patienten konnte eine statistisch signifikante Abnahme der Spitzensauerstoffaufnahme mit zunehmendem GOLD-Stadium nachgewiesen werden ($p < 0,001$; **Abb. 1**). Bei Verwendung der Graduierung nach dem „Ludwigshafen-Schema“ zeigten lediglich sieben (11%) Patienten eine normale Leistungsfähigkeit ($peak \dot{V}O_2 \geq 85\%$ des Sollwertes), davon waren fünf dem GOLD-Stadium II und zwei dem Stadium III zuzuordnen. 89% der Untersuchten wiesen dagegen Leistungseinschränkungen unterschiedlichen Ausmaßes auf (s. **Tab. 3**). Innerhalb der jeweiligen GOLD-Stadien zeigten die Patienten deutliche Unterschiede bei der Sauerstoffaufnahme, was auch bei Anwendung der prognosegewichteten Graduierung entsprechend des modifizierten BODE-Index gefunden wurde (**Tab. 4**) [26].

BODE-Index und 6-MWD

Die Anwendung des BODE-Index bei unseren Patienten zeigte die Existenz unterschiedlicher Prognosegruppen innerhalb der GOLD-Stadien III und IV (**Tab. 5**). Diese ausgeprägte Variabilität der Prognosepunkte resultiert vordergründig aus der unterschiedlichen körperlichen Leistungsfähigkeit (6-MWD) und Wahrnehmung der Dyspnoe (mMRC-Score). Dieses erklärt sich daraus, dass die FEV₁-Bereiche der GOLD-Klassifikation und des BODE-Index sehr ähnlich sind und 92% unserer Patienten bezüglich des BMI (Body-Mass-Index) einen BODE-Punktwert von 0 aufwiesen.

Bei den Patienten zeigte sich eine signifikante Abnahme der 6-MWD mit zunehmenden COPD-Schweregrad ($p = 0,043$; **Abb. 2**). Die 6-MWD korrelierte signifikant ($r = 0,56$, $p < 0,001$) mit der Spitzensauerstoffaufnahme.

CPET-Parameter	p-Wert	COPD II (n=18)	COPD III (n=30)	COPD IV (n=16)
Leistung (Watt)	<0,001	128,7 (±20,2) ¹	92,8 (±20,8) ¹	87,6 (±26,4) ¹
Belastungszeit (s)	<0,001	401,7 (±86,9) ¹	271,7 (±74,3) ¹	274,4 (±139,3) ¹
max. BF (1/min)	0,164	30,9 (±5,0) ¹	30,8 (±5,8) ¹	36,4 (±10,4) ¹
peak $\dot{V}O_2$ (Soll %)	<0,001	79,9 (±14,1) ¹	57,8 (±13,7) ¹	47,8 (±19,1) ¹
peak $\dot{V}O_2 > 85$ Soll %		n=5 (27,8%)	n=2 (6,7%)	–
peak $\dot{V}O_2$ 70 – 84 Soll %		n=8 (44,4%)	n=3 (10,0%)	n=3 (18,8%)
peak $\dot{V}O_2$ 50 – 69 Soll %		n=5 (27,8%)	n=18 (60,0%)	n=4 (25,0%)
peak $\dot{V}O_2 < 50$ Soll %		–	n=7 (23,3%)	n=9 (56,3%)
$\dot{V}O_2$ an VAT (% $\dot{V}O_{2,max,soll}$)	<0,001	51,1 (±8,8) ¹	40,3 (±8,4) ¹	35,2 (±9,3) ¹
$\dot{V}O_2/HR_{max}$ (ml/beat)	<0,001	12,6 (±2,9) ¹	8,9 (±2,3) ¹	7,2 (±3,5) ¹
$\dot{V}E_{max}/MVV_{35}$ (%)	0,122	94,5 (±17,0) ¹	99,6 (±20,2) ¹	108,4 (±25,1) ¹
$\dot{V}E_{max}/MVV_{41}$ (%)	0,122	80,7 (±14,5) ¹	85,0 (±17,2) ¹	92,5 (±21,4) ¹
EELV-Anstieg unter Belastung		n=10 (55,6%)	n=16 (53,3%)	n=11 (68,8%)
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ in Ruhe	0,290	39,5 (±8,6) ¹	41,9 (±7,2) ¹	40,1 (±3,6) ¹
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ an VAT	0,163	32,2 (±6,9) ¹	36,8 (±6,2) ¹	36,9 (±3,9) ¹
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ an VAT > 35		n=6 (33,3%)	n=16 (53,3%)	n=10 (62,5%)
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ in Ruhe – $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ an VAT	0,001	7,3 (±3,1) ¹	5,1 (±3,1) ¹	3,2 (±2,5) ¹
$P_{ET}CO_2$ in Ruhe (mmHg)	0,143	29,0 (±4,4) ¹	28,7 (±4,2) ¹	30,9 (±3,6) ¹
$P_{ET}CO_2$ an VAT (mmHg)	0,165	35,4 (±5,1) ¹	33,0 (±4,5) ¹	33,0 (±3,1) ¹
$P_{ET}CO_2$ -Anstieg bis zur VAT (mmHg)	<0,001	6,3 (±2,1) ¹	4,0 (±1,6) ¹	2,1 (±2,6) ¹
AaDO ₂ (mmHg)	0,002	38,7 (±10,6) ¹	41,5 (±9,1) ¹	52,4 (±11,3) ¹
AaDO ₂ > 35 mmHg		n=12 (66,7%)	n=20 (66,7%)	n=16 (100%)
aADCO ₂ (mmHg)	<0,001	2,7 (±4,0) ¹	6,1 (±4,4) ¹	9,9 (±5,8) ¹
aADCO ₂ > 6 mmHg		n=5 (27,8%)	n=17 (57,6%)	n=12 (75,0%)
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slope	0,015	27,94 (±5,27) ¹	32,44 (±6,90) ¹	34,25 (±5,31) ¹
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slope > 34		n=3 (16,7%)	n=10/29 (34,4%)	n=6/15 (40%)

Tab.3 Spiroergometrische Parameter in Bezug zum GOLD-Schweregrad der COPD.

¹ Mittelwert (± Standardabweichung)

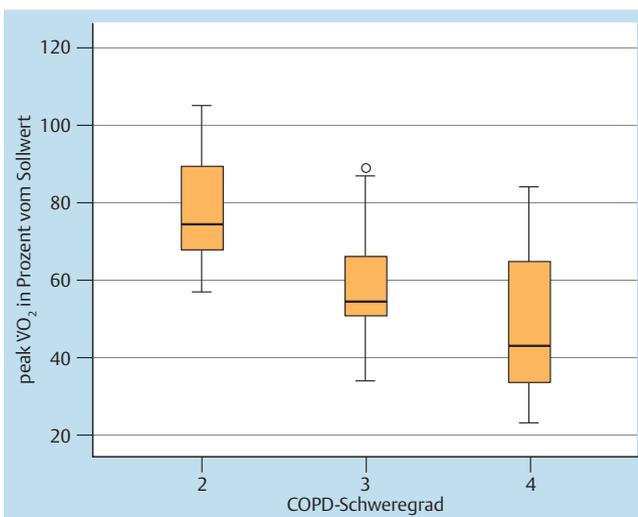


Abb.1 Darstellung der Spitzensauerstoffaufnahme (peak $\dot{V}O_2$) in Bezug zum Schweregrad der COPD.

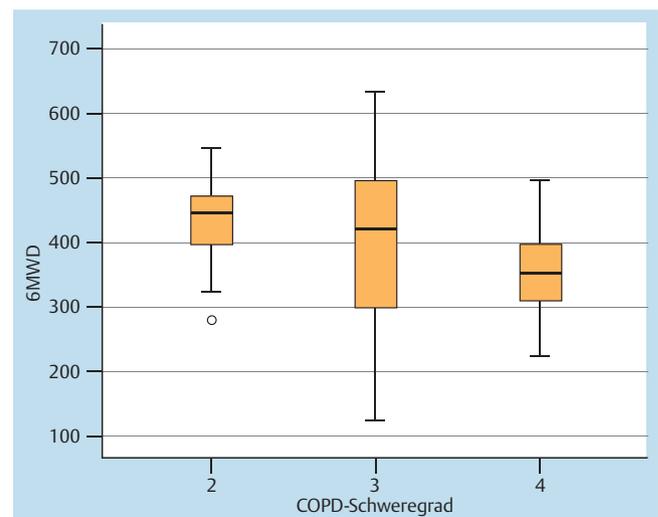


Abb.2 Darstellung der erzielten 6-Minuten-Gehdistanzen (in Metern) in Bezug zum Schweregrad der COPD.

Tab.4 Spitzensauerstoffaufnahme (Prozent des Sollwertes) in den GOLD-Stadien (Graduierung gemäß modifiziertem BODE-Index).

	COPD II (n=18)	COPD III (n=30)	COPD IV (n=16)	p-Wert
peak $\dot{V}O_2$ in Soll %	79,9±14,4 ¹	57,8±13,7 ¹	47,8±19,1 ¹	<0,001
peak $\dot{V}O_2 \geq 70$ Soll %	n=13 (72%)	n=5 (17%)	n=3 (19%)	
peak $\dot{V}O_2$ 60 – 69 Soll %	n=3 (17%)	n=6 (20%)	n=2 (12%)	
peak $\dot{V}O_2$ 40 – 59 Soll %	n=2 (11%)	n=17 (57%)	n=5 (31%)	
peak $\dot{V}O_2 < 40$ Soll %	–	n=2 (7%)	n=6 (38%)	

¹ Mittelwert ± Standardabweichung

Tab.5 Verteilung der Prognosegruppen auf der Grundlage des BODE-Index in den GOLD-Stadien.

BODE-Index	COPD II (n=16)	COPD III (n=29)	COPD IV (n=12)
0–2	16 (100%)	2 (7%)	–
3–4	–	18 (62%)	6 (50%)
5–6	–	7 (24%)	2 (17%)
7–10	–	2 (7%)	4 (33%)

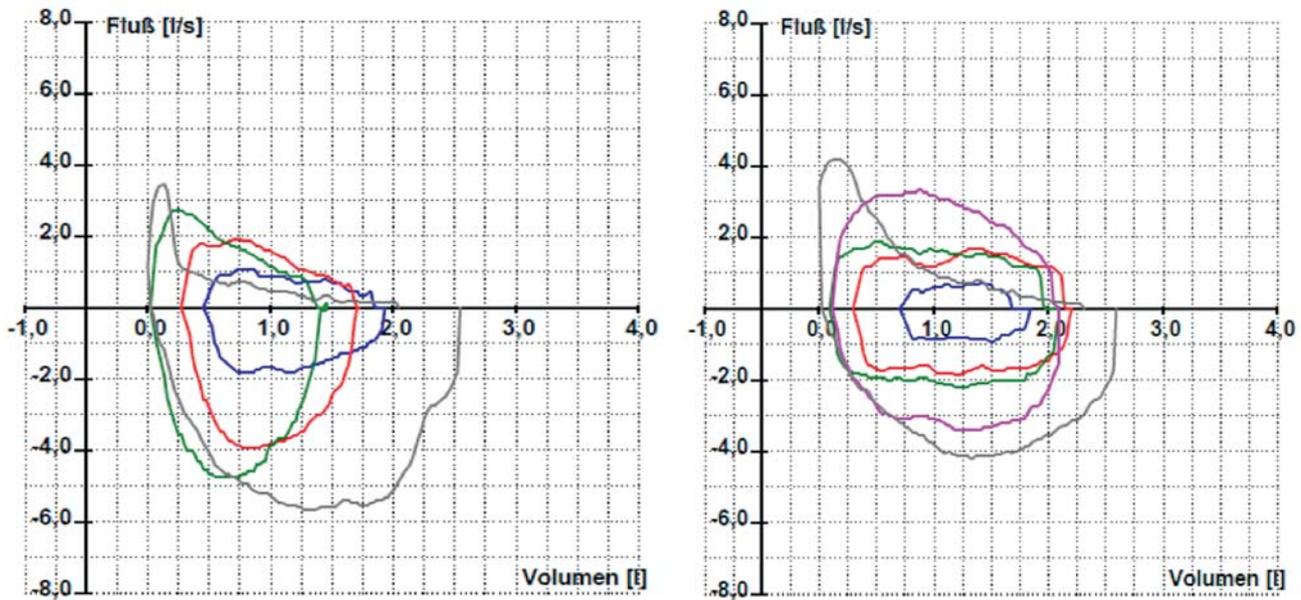


Abb. 3 Erschöpftes inspiratorisches Reservevolumen mit (links) und ohne (rechts) dynamische Lungenüberblähung.

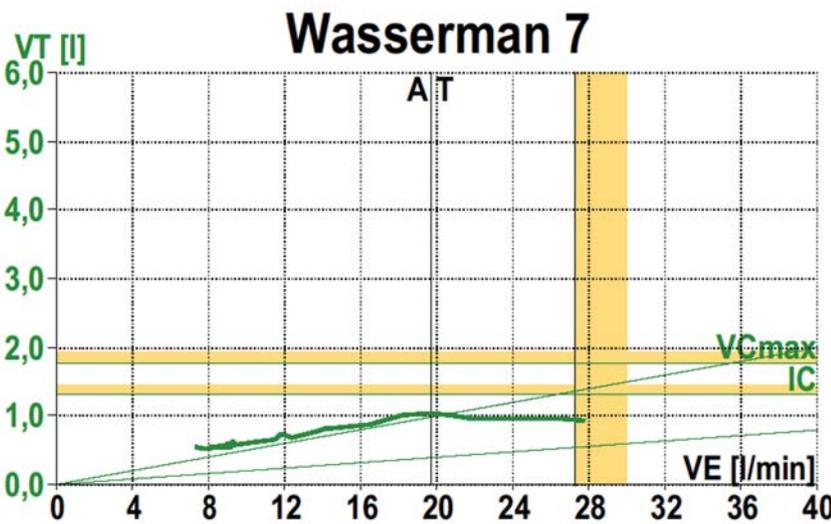


Abb. 4 V_t/\dot{V}_E -Plateau bei kritischer Erniedrigung der inspiratorischen Volumenreserve. Anmerkung: In allen folgenden Abbildungen wird durch die verwendete Software die „VAT“ mit „AT“ gekennzeichnet (siehe auch unter Methodik).

Ventilation und Atemmechanik

Bei allen Patienten zeigte sich eine expiratorische Atemflusslimitierung, welche unabhängig vom Schweregrad der lungenfunktionellen Atemwegsobstruktion in Ruhe war (Daten nicht dargestellt).

Bei Belastungsabbruch wiesen 54 Patienten (84%) eine ventilatorische Limitation (Atemreserve $<20\%$ des MVV_{35}) auf. Auf der Basis eines alternativ mit Faktor 41 berechneten MVV_{41} lag eine ventilatorische Limitation bei 39 (61%) Patienten vor (● Tab. 6).

Eine dynamische Lungenüberblähung in der CPET fand sich bei 76% der Untersuchten, welche unabhängig von den in Ruhe ermittelten lungenfunktionellen Werten der totalen Lungenkapazität (TLC), des Residualvolumens (RV) und des Quotienten RV/TLC (als ein Marker einer statischen Hyperinflation) waren (Daten nicht dargestellt).

Tab. 6 Darstellung ausgewählter ventilatorischer Werte in den verschiedenen GOLD-Stadien.

	GOLD II (n=18)	GOLD III (n=30)	GOLD IV (n=16)
$\dot{V}E_{max}$ [L/min]	57,01 ± 8,77	38,89 ± 9,26	32,88 ± 12,67
$\dot{V}E/MVV_{35}$ [in %]	94,49 ± 17,01	99,60 ± 20,15	108,41 ± 25,10
$\dot{V}E/MVV_{41}$ [in %]	80,66 ± 14,52	85,02 ± 17,20	92,54 ± 25,10

Jeweils Mittelwert ± Standardabweichung

Unabhängig von der Ausbildung einer dynamischen Lungenüberblähung konnte bei 98% der Untersuchten eine kritische Erniedrigung des inspiratorischen Reservevolumens ($IRV/TLC < 10\%$ bzw. $EILV/TLC > 90\%$) gesichert werden (● Abb. 3). Dieser Befund ging typischerweise mit der Ausbildung eines V_t/\dot{V}_E -Plateaus einher und gilt als belastungslimitierendes atemmechanisches Charakteristikum (● Abb. 4).

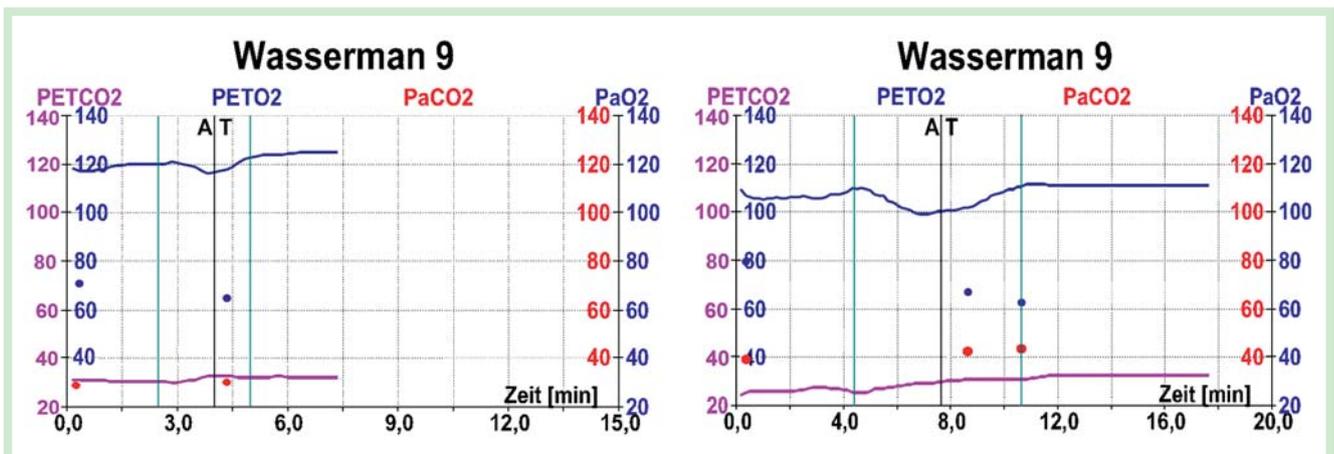


Abb. 5 Isolierte Störung der AaDO₂ unter Belastung (links) und manifeste kombinierte Störung der AaDO₂ und aADCO₂ (rechts). Blaue Punkte: PaO₂-Werte (mmHg). Rote Punkte: PaCO₂-Werte (mmHg). Blaue Linie: P_{ET}O₂-Werte (mmHg). Violette Linie: P_{ET}CO₂-Werte (mmHg).

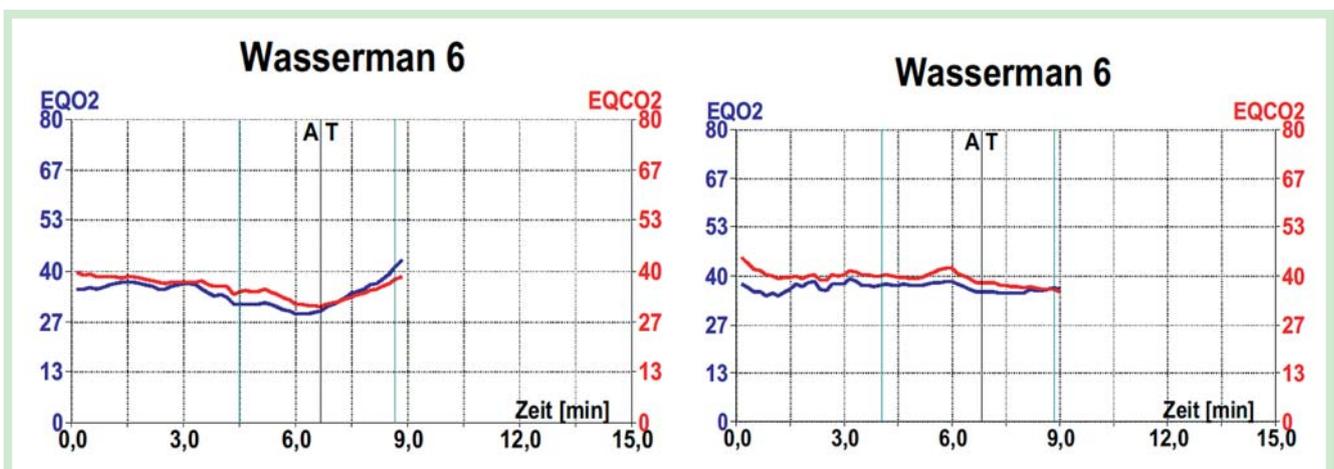


Abb. 6 Normale Atemeffizienz unter Belastung mit Abfall der ventilatorischen Äquivalente für O₂ und CO₂ bis zur VAT (links) und fehlende Atemeffizienzsteigerung (rechts).

Gasaustausch und Atemeffizienz

In Ruhe zeigten alle Patienten eine gestörte CO-Diffusionskapazität (TL_{CO} < 80% der Norm), wobei mit zunehmendem COPD-Schweregrad eine signifikante Abnahme der Werte zu verzeichnen war (p = 0,047; **Tab. 2**).

Unter maximaler Belastung konnte eine signifikante Verschlechterung der alveolär-arteriellen Konzentrations-Differenz für den Sauerstoffpartialdruck (AaDO₂) mit zunehmendem GOLD-Stadium nachgewiesen werden (p = 0,002; **Tab. 3**). In Folge dieser Störung (AaDO₂ > 35 mmHg) resultierte eine hypoxämische respiratorische Insuffizienz (PaO₂ < 60 mmHg) unter Belastung bei 62% der Patienten im GOLD-Stadium IV, bei 23% der Patienten im GOLD-Stadium III und bei 22% der Patienten im GOLD-Stadium II. Während sich die endtidalen Partialdruckwerte für CO₂ (P_{ET}CO₂) in Ruhe und an der VAT nicht signifikant zwischen den COPD-Schweregraden unterschieden, zeigte sich unter maximaler Belastung eine signifikante Verschlechterung der arteriell-alveolären Konzentrations-Differenz für den Kohlendioxidpartialdruck (aADCO₂) mit zunehmendem GOLD-Stadium (p < 0,001; **Tab. 3**). Eine gestörte Atemeffizienz (anhand des Wertes $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2@AT > 35$) wurde mit zunehmendem GOLD-Stadium signifikant häufiger (p < 0,001; **Tab. 3**). Diese Aussage trifft vergleichbar auch bei Anwendung des $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2\text{-Slope} > 34$ zu, welcher eben-

falls mit zunehmendem GOLD-Stadium signifikant häufiger pathologisch wurde (p = 0,015; **Tab. 3**).

Neben Patienten mit regelrechten Gasaustauschverhältnissen unter Belastung fanden sich welche mit isolierter Sauerstoffaufnahme- oder mit kombinierter Sauerstoffaufnahme- und Kohlendioxidabgabestörung (**Abb. 5**). Bezüglich des Atemeffizienzverhaltens war im Untersuchungskollektiv das gesamte mögliche Spektrum zwischen regelrechter Effizienzsteigerung, fehlender Atemökonomisierung und Verschlechterung der Atemeffizienz unter körperlicher Belastung zu erfassen (**Abb. 6**). Bei den Patienten im GOLD-Stadium III konnten alle Muster nachgewiesen werden.

Sauerstoffpuls

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich für den maximalen Sauerstoffpuls eine signifikante Abnahme bei zunehmendem GOLD-Stadium (p < 0,001; **Tab. 3**). Bei der Analyse der Sauerstoffpulskurven fanden sich unterschiedliche Muster: Bei 77% der Untersuchten zeigte sich ein stetiger Anstieg wechselnder Steilheit ohne Erreichen des Sollwertes. Bei knapp einem Viertel (23%) war dagegen die Ausbildung eines Plateaus zu beobachten. Dieses betraf 7/16 (44%) Patienten im GOLD-Stadium IV, 6/30 (20%) Pa-

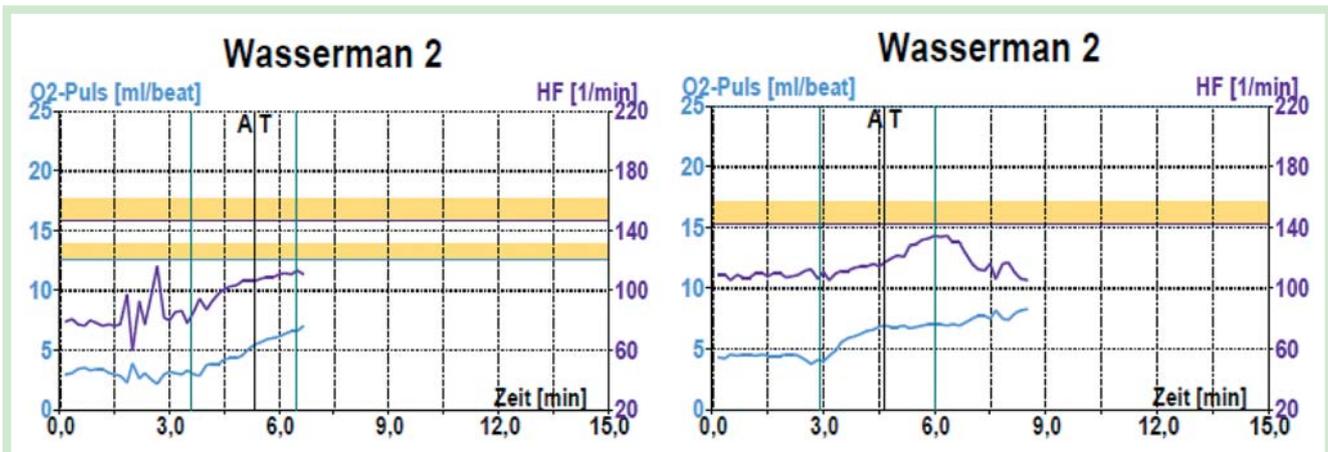


Abb. 7 Sauerstoffpulskurve (hellblau) mit konstantem Anstieg bis zum Belastungsabbruch (nach 6:30 min) ohne Erreichen des Sollwertes (links) und mit Plateaubildung ab der VAT (rechts).

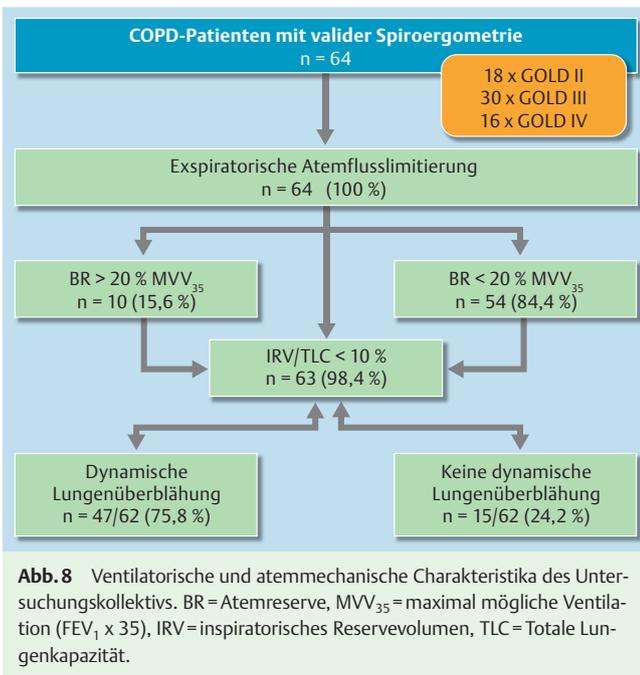


Abb. 8 Ventilatorische und atemmechanische Charakteristika des Untersuchungskollektivs. BR = Atemreserve, MVV_{35} = maximal mögliche Ventilation ($FEV_1 \times 35$), IRV = inspiratorisches Reservevolumen, TLC = Totale Lungkapazität.

tienten Stadium III und 2/18 (11%) Patienten im Stadium II. Dabei setzte die Plateaubildung meist erst nach Erreichen der ventilatorischen anaeroben Schwelle ein (Abb. 7). Interessanterweise wiesen 14/15 (93%) Patienten mit einem Plateau eine dynamische Lungenüberblähung auf. Bei drei Patienten im GOLD-Stadium IV war ein primär horizontaler Verlauf der Sauerstoffpulskurve ohne jegliche Anstiegstendenz zu verzeichnen.

Diskussion

Die CPET als symptomlimitierter, maximaler Belastungstest war im Alltag einer pneumologischen Praxis bei klinisch stabilen COPD-Patienten aller Schweregrade sicher und aussagefähig durchführbar. Das bereits für COPD-Patienten der GOLD-Stadien II bis IV evaluierte Belastungsprotokoll mit Stufen von 16W/min erwies sich als gut praktikabel und wurde von allen Untersuchten toleriert [27]. Bei allen Patienten wurden mindestens ein, in

der Regel aber zwei oder mehrere definierte Ausbelastungskriterien registriert, sodass für alle GOLD-Stadien eine objektive Erhebung der maximalen Leistungsfähigkeit und ihrer limitierenden Mechanismen vorgenommen werden konnte.

Schweregradbeurteilung der COPD

Unter Nutzung bereits validierter leistungs- und prognosekorrelierter Graduierungen (Ludwigshafen-Schema und mBODE-Index) war mit dem Parameter peak $\dot{V}O_2$ eine exakte Beurteilung des klinischen und prognostischen Schweregrades der COPD möglich [22,26]. Als integrativer Messwert reflektiert die peak $\dot{V}O_2$ die Gesamtleistungsfähigkeit von Ventilation, Gasaustausch, Zirkulation und Muskelmetabolismus und reflektiert somit den komplexen pathophysiologischen Hintergrund der Erkrankung COPD [22,26,28].

Der Grad der Atemwegsobstruktion und die darüber definierten klassischen GOLD-Schweregrade können die individuelle Belastbarkeit des COPD-Patienten nicht verlässlich anzeigen oder voraussagen. Aus unserer Sicht erstmalig konnten wir eine heterogene Verteilung von Patienten mit unterschiedlicher (spirometrisch abgeschätzter) Prognose in den GOLD-Stadien II–IV zeigen. Auf ähnlich bedeutsame Variabilitäten der Sauerstoffaufnahme hatten bereits andere Autoren mit kleineren Untersuchungsgruppen von 33 bzw. 43 COPD-Patienten im GOLD-Stadium I–III hingewiesen [29,30].

Atemfunktionelle Charakterisierung („Phänotypisierung“) der COPD

Ventilation und Atemmechanik

Die expiratorische Atemflusslimitierung unter körperlicher Belastung verkörperte unabhängig vom klinischen Phänotyp ein gemeinsames und somit diagnostisches Charakteristikum aller untersuchten COPD-Patienten (Abb. 8).

Der häufig zur Charakterisierung einer atemmechanischen Limitierung verwendete Parameter der „erschöpften Atemreserve“ ($MVV - \dot{V}E_{max} < 20\% MVV$) zeigte klinisch bedeutsame Unterschiede je nach Wahl des Faktors (35 bzw. 41) zur Berechnung der MVV. Jeder vierte Patient (23,5%) wurde beim Vergleich beider üblicher Faktoren hinsichtlich einer bestehenden ventilatori-

schen Limitierung entweder falsch positiv oder negativ bewertet, was einer relevanten diagnostischen Unsicherheit entspricht.

Bei fast allen Patienten (98%) konnte eine atemmechanisch relevante Erhöhung des endinspiratorischen Lungenvolumens bzw. Reduktion des inspiratorischen Reservevolumens (EILV/TLC >90% bzw. IRV/TLC <10%) registriert werden. Die dadurch erheblich gesteigerten elastischen Rückstellkräfte der überdehnten Thoraxwand bedingen ein ausgeprägtes Ungleichgewicht zwischen Atemmuskelanstrengung/zentralem Atemantrieb und erreichbarem Atemzugvolumen [23,31–33]. Dieses ist ein entscheidender Faktor für die Dyspnoe und Belastungsintoleranz bei COPD-Patienten und tritt bereits in frühen Stadien der Erkrankung auf [34]. Die Unfähigkeit der Adaption des Atemzugvolumens (und somit der Ventilation) an die metabolischen Erfordernisse unter Belastung muss daher als wesentlicher gemeinsamer leistungsbegrenzender Mechanismus aufgefasst werden.

Aus unserer Sicht sind weiterführende Untersuchungen erforderlich, um einen für COPD-Patienten repräsentativen Berechnungsfaktor des MVV benennen zu können. Darüber hinaus halten wir den Parameter EILV/TLC >90% bzw. IRV/TLC <10% für eine sinnvolle Ergänzung der Möglichkeiten der Beschreibung einer ventilatorischen Limitierung der kardiopulmonalen Leistung.

Gasaustausch und Atemeffizienz

Gasaustauschstörungen stellen ein wesentliches und frühzeitiges pathophysiologisches Moment der COPD dar, wobei die Effizienz der O₂-Aufnahme und der CO₂-Elimination mit zunehmendem Schweregrad der COPD signifikant abnimmt. Die Diffusionswerte sowie die Befunde der kapillären Blutgasanalyse unter Ruhebedingungen waren im untersuchten Kollektiv keine verlässlichen Indikatoren für die Ausbildung und das Ausmaß einer arteriellen Hypoxämie unter Belastung. Der Nachweis eines relevanten belastungskorrelierten PaO₂-Abfalls <60 mmHg bei einem gleichen Prozentsatz von COPD II- und COPD III-Patienten (22% bzw. 23%) unterstreicht dies in besonderer Weise. Aus klinischer Sicht ist hervorzuheben, dass die belastungsinduzierte Hypoxämie bei COPD schon früh beschrieben wurde [35] und als ein eigenständiger Prognosefaktor bei COPD-Patienten gilt [36].

Dass sich die endtidalen Partialdruckwerte für CO₂ (P_{ET}CO₂) in Ruhe und an der VAT in unserem Patientengut nicht signifikant zwischen den COPD-Schweregraden unterschieden, ist sicher u. a. dem Ausschluss von hyperkapnischen Patienten geschuldet. Eine gestörte Atemeffizienz (anhand eines pathologischen Wertes $\dot{V}E/\dot{V}CO_2@AT$ bzw. $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slope) ist ebenso bei COPD-Patienten als prognostischer Parameter etabliert [37–39]. Somit liefert die CPET ganz wesentliche prognostische Aussagen, wie sie bei Ruheuntersuchungen nicht zu erfassen sind.

Unter klinischen Aspekten ist jedoch anzumerken, dass die Störungen des Gasaustausches und der Atemeffizienz häufig auch Zeichen einer relevanten kardiovaskulären Komorbidität sein können. Der Effekt solcher Komorbiditäten auf den PaO₂ ist jedoch schlecht kalkulierbar, da intrapulmonale Einflüsse (Perfusions-Ventilation-Verhältnis; Eröffnung intrapulmonaler Shunts, Diffusionsstörungen) sowie extrapulmonale Einflüsse (Herzzeitvolumen, Ventilation und O₂-Verbrauch) dabei eine Rolle spielen [40]. So kann mittels spiroergometrischer Daten auch nicht valide zwischen COPD-Patienten mit/ohne pulmonale Hypertonie unterschieden werden [41–42].

Sauerstoffpuls bei COPD

Der Sauerstoffpuls ist neben dem kardialen Schlagvolumen von der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz (a-v-DO₂) abhängig, welche insbesondere bei COPD-Patienten Berücksichtigung finden muss. Hintergrund ist, dass ihre Determinanten (arterieller Sauerstoffgehalt des Blutes und die periphere muskuläre Sauerstoffextraktion) durchaus relevant verändert sein können [43–45].

Vorzeitige Verminderungen des Schlagvolumens unter Belastung (mit assoziierten Plateaubildungen der Sauerstoffpulskurve) können bei COPD-Patienten sowohl primär kardial (koinzidente koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz), aber auch pulmonal bzw. pulmonalvaskulär (Reduktion des Kapillargefäßbettes, intrathorakale Drucksteigerung bei Lungenüberblähung, Hypoxie) bedingt sein [46–52].

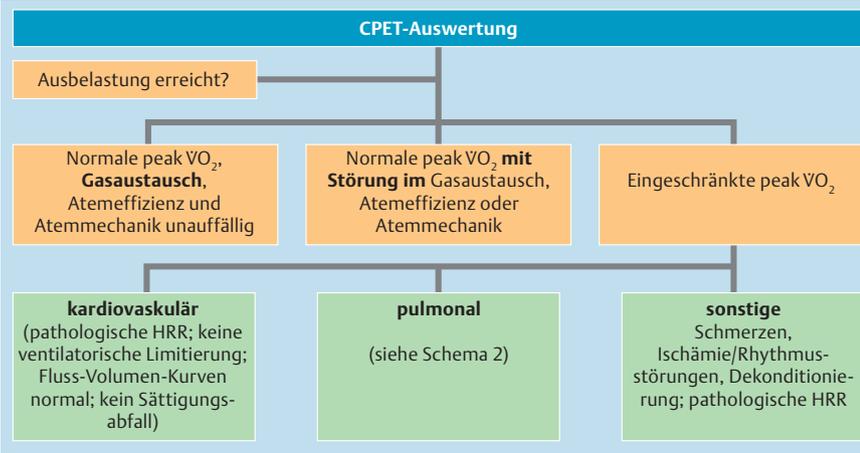
Wie auch bei den Störungen der Atemeffizienz gilt, dass durch die CPET der zugrundeliegende Pathomechanismus von Sauerstoffpulserniedrigung und -plateau nicht zu differenzieren ist. Angesichts häufig bestehender kardiovaskulärer Komorbiditäten ergibt sich daraus die Notwendigkeit einer weiterführenden kardialen Differentialdiagnostik. Bei unseren Patienten fanden wir in Übereinstimmung mit der Literatur bei zunehmender Hyperinflation (ohne begleitende kardiovaskuläre Störung) eine Abnahme des Sauerstoffpulses [45]. Die bedeutsame Rolle der dynamischen Lungenüberblähung auf das Sauerstoffpulsverhalten bei COPD-Patienten wird dadurch untermauert, dass durch eine Lungenvolumenreduktion ein pathologischer Sauerstoffpuls normalisiert werden kann [53].

CPET-Auswertung bei COPD und atemfunktionelle Phänotypen

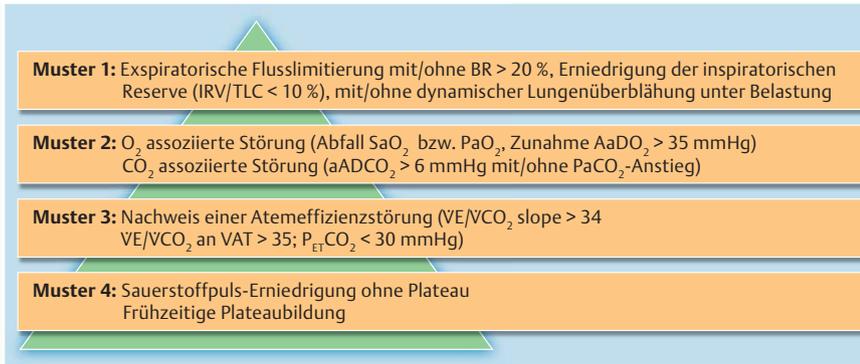


Mit den erhobenen spiroergometrischen Kenndaten war eine subtile funktionelle Beschreibung der Erkrankung COPD möglich, wobei in Anlehnung an die Literatur [37–38] der primäre Schritt im diagnostischen Algorithmus die Überprüfung des Erreichens objektiver Ausbelastungskriterien darstellt. Erst dann kann der Umfang der kardiopulmonalen Belastbarkeit festgestellt werden. An dieser Stelle ist es uns wichtig festzuhalten, dass auch eine normale Leistung ggf. nur mit erhöhten Anforderungen (also unphysiologisch) erbracht werden kann, wie bei unseren sieben Patienten mit normaler Spitzensauerstoffaufnahme, aber ventilatorischer Limitierung. Davon abzugrenzen sind alle Zustände, bei denen keine normale Leistungsfähigkeit erreicht wird. Hierbei gilt es, in einem ersten Schritt die pulmonalen von kardiovaskulären bzw. sonstigen Ursachen der Leistungslimitierung abzugrenzen (☉ **Schema 1**). In einem weiteren Schritt werden dann die pulmonalen Störungsmuster unterschieden (☉ **Schema 2**), wobei die gestörte Atemeffizienz sowie die dynamische Lungenüberblähung eine bedeutsame Rolle spielen [54]. In der ☉ **Abb. 9** werden die untersuchten Patienten nach den Schweregraden entsprechend der Einschränkung der Spitzensauerstoffaufnahme eingeteilt und dann anhand ausgewählter Störungsmuster aufgegliedert.

Diese verschiedenen spiroergometrischen Muster repräsentieren nicht nur die atemfunktionelle Heterogenität der Erkrankung COPD, sondern beeinflussen unserer Erfahrung nach auch die klinische Präsentation sowie die Prognose der Patienten. In Anlehnung an die Definition des „klinischen Phänotyps“ [6] kann somit vom Vorliegen verschiedener „atemfunktioneller COPD-Phänotypen“ ausgegangen werden. Die spiroergometrische Erfassung dieser Phänotypen bietet zukünftig unserer Ansicht nach die



Schema 1 Algorithmus zur Beurteilung der CPET.



Schema 2 Verschiedene Störungsmuster der CPET bei COPD-Patienten.

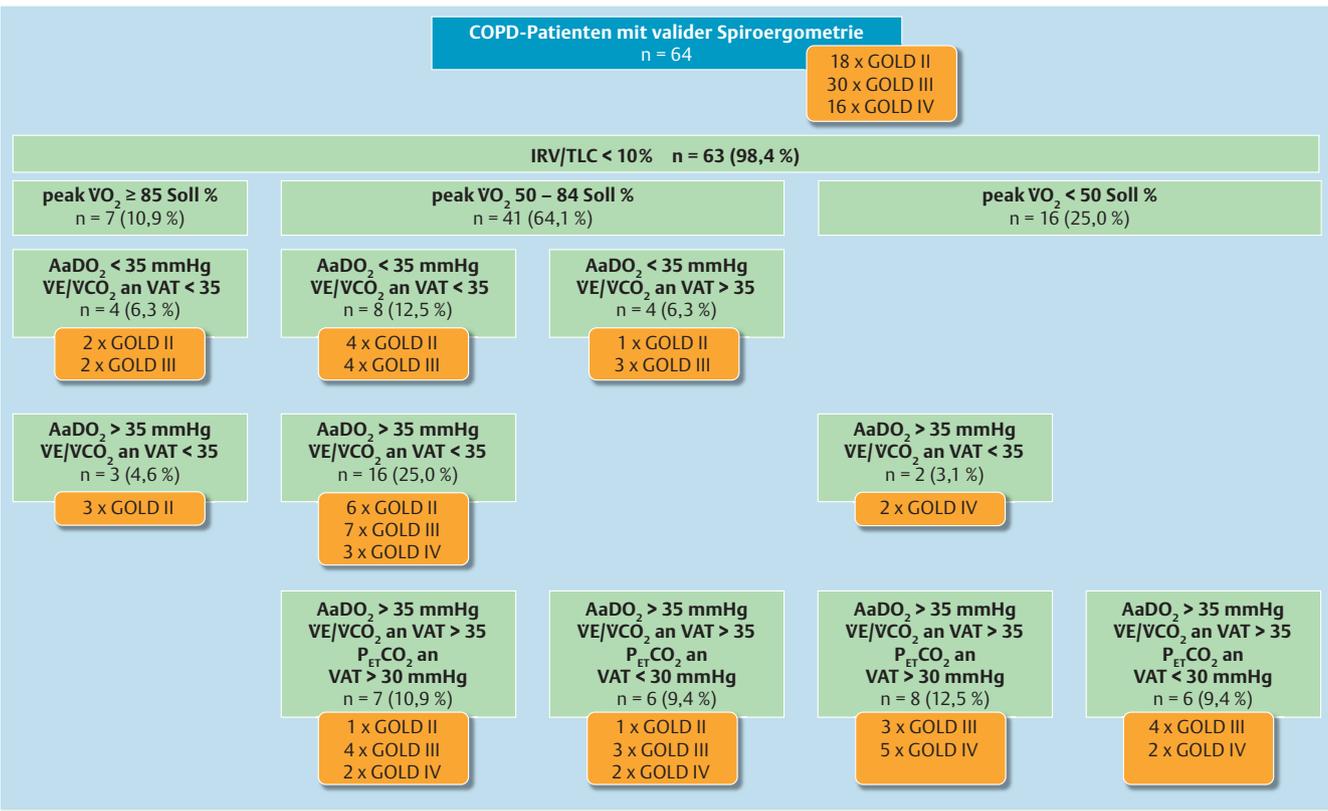


Abb. 9 Gasaustauschparameter AaDO₂, VE/VCO₂ und P_{ET}CO₂ an ventilatorischer anaerober Schwelle (VAT) in Bezug zum GOLD-Schweregrad der COPD und der ermittelten Spitzensauerstoffaufnahme (peak VO₂).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Möglichkeit eines optimierten und stärker individualisierten Managements der Erkrankung COPD im Vergleich zur aktuell etablierten Lungenfunktionsdiagnostik. Angesichts der Untersuchungsergebnisse und unserer Erfahrungen bei der systematischen Anwendung der Spiroergometrie bei COPD-Patienten ist deren Einsatz zur atemfunktionellen und prognostischen Evaluation sowie zur Verlaufsbeurteilung von COPD-Patienten aller Schweregrade geeignet.

Mit der zunehmenden Anwendung der Spiroergometrie bei COPD-Patienten sollte zukünftig eine Neubewertung der Methode in den COPD-Leitlinien geprüft werden.

Hinweis: Die vorliegende Erhebung ist integraler Bestandteil der Promotionsschrift des Erstautors. Die Datenauswertung wurde im Rahmen einer Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (COSYCONET; BMBF Bewilligungsbescheid 01GI0883) sowie im Rahmen von GANI_MED (Greifswald Approach to Individualized Medicine) unterstützt (Bundesministerium für Bildung und Forschung und Kultusministerium Mecklenburg-Vorpommern, FKZ 03IS2061A).

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Agusti A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 507–513
- Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012; 379: 1341–1351
- Rabe KF, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011; 378: 1038–1047
- Soler AM, Wain LV, Repapi E et al. Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive pulmonary disease, an their joint effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 786–795
- Gosselink JV, Hayashi S, Elliot WM et al. Differential expression of tissue repair genes in the pathogenesis of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1329–1335
- Han MK, Augusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598–604
- Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JS. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 86–98
- Mahler DA, Harver A. A factor analysis of dyspnea ratings, respiratory muscle strength, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 467–470
- Montes de Oca M, Rassulo J, Celli BR. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1284–1289
- O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1351–1357
- Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al. Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years. *Chest* 2005; 128: 62–69
- Oga T, Tsukino M, Hajiro T et al. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2011; 6: 521–526
- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH et al. Standardization of the measurement of Transfer Factor (Diffusing Capacity). *Eur Respir J* 1993; 16: 41–52
- Crièe CP, Berdel D, Heise D et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). München; Orlando: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle; 2009
- Crièe C-P, Berdel D, Heise D et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie. München; Orlando: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle; 2006
- Celli BR, Cote C, Marin JM et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise performance (BODE) index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012
- American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117
- Balady G, Arena R, Sietsema K et al. Clinicians Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 191–225
- Jones NL, Makrides L, Hitchcock C et al. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 700–708
- Koch B, Schäper C, Ittermann T et al. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study. *Eur Respir J* 2009; 33: 389–397
- Gebrauchsanweisung für Schiller Ergo-Spirometrie-Geräte mit Ganshorn PowerCube Gasanalysator. Ausgabedatum: 21.11.2007
- Gitt AK. Ergospirometrie. In: Löllgen H, Erdmann E, Gitt AK, Hrsg. Ergometrie. 3. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010
- Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J* 2012; 40: 322–329
- O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770–777
- ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211–277
- Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM et al. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1269–1274
- Ewert R, Gläser S, Winkler J et al. Spiroergometrie bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung – multizentrischer Vergleich von zwei Belastungsprotokollen. *Pneumologie* 2012; 66: 402–407
- Casanova C, Cote C, Marin JM et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008; 134: 746–752
- Ong KC, Ong YY. Cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29: 648–652
- Ganju AA, Fuladi AB, Tayade BO et al. Cardiopulmonary exercise testing in evaluation of patients of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2011; 53: 87–91
- O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M et al. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 663–668
- O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* 2006; 101: 1025–1035
- Sinderby C, Spahija J, Beck J et al. Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1637–1641
- Guenette JA, Chin RC, Cheng S et al. Mechanisms of exercise intolerance in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grade 1 COPD. *Eur Respir J* 2014; 44: 1177–1187
- Dantzker DR, D'Alonzo GE. The effect of exercise on pulmonary gas exchange in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1135–1139
- Hiraga T, Maekura R, Okuda Y et al. Prognostic predictors for survival in patients with COPD using cardiopulmonary exercise testing. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003; 23: 324–331
- Guazzi M, Adams V, Conraads V et al. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J* 2012; 33: 2917–2927
- Stickland MK, Butcher SJ, Marciniuk DD et al. Assessing exercise limitation using cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Med* 2012; 2012: 824091
- Ferrazza AM, Martolini D, Valli G et al. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration* 2009; 77: 3–17

- 40 Agusti AGN, Rodriguez-Roisin R. Effect of pulmonary hypertension on gas exchange. *Eur Respir J* 1993; 6: 1371–1377
- 41 Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H et al. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration* 2008; 76: 160–167
- 42 Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010; 104: 121–126
- 43 Oelberg DA, Kacmarek RM, Pappagianopoulos PP et al. Ventilatory and cardiovascular responses to inspired He-O₂ during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1876–1882
- 44 Sala E, Roca J, Marrades RM et al. Effects on endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1726–1734
- 45 Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1275–1282
- 46 Boerrigter B, Trip P, Bogaard HJ et al. Right Atrial Pressure Affects the Interaction between Lung Mechanics and Right Ventricular Function in Spontaneously Breathing COPD Patients. *PLoS ONE* 2012; 7: e30208
- 47 Bogaard HJ, Dekker BM, Arntzen BW et al. The haemodynamic response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease: assessment by impedance cardiography. *Eur Respir J* 1998; 12: 374–379
- 48 Butler J, Schrijen F, Henriquez A et al. Cause of the raised wedge pressure on exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 350–354
- 49 Jörgensen K, Houtz E, Westfelt U et al. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular filling and dimensions in patients with severe emphysema. *Chest* 2003; 124: 1863–1870
- 50 Jörgensen K, Müller MF, Nel J et al. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema. *Chest* 2007; 131: 1050–1057
- 51 Matthay RA, Berger HJ, Davies RA et al. Right and left ventricular exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: radionuclide assessment. *Ann Intern Med* 1980; 93: 234–239
- 52 Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; 31: 759–764
- 53 Lammi MR, Ciccolella D, Marchetti N et al. Increased oxygen pulse after lung volume reduction surgery is associated with reduced dynamic hyperinflation. *Eur Respir J* 2012; 40: 837–843
- 54 Caviedes IR, Delgado I, Soto R. Ventilatory inefficiency as a limiting factor for exercise in patients with COPD. *Respir Care* 2012; 57: 583–589
- 55 Westhoff M, Rühle KH, Greiwing A et al. Ventilatorische und metabolische (Laktat-) Schwellen. Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Spiroergometrie. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 275–280