

Aus dem Krankenhaus Großhansdorf
Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Helgo Magnussen

Untersuchung der Auslösbarkeit von dynamischer Überblähung und Dyspnoe
durch isokapnische Hyperventilation bei Patienten mit schwerer COPD

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

*vorgelegt von
Anna-Kristin Biesewig
aus Hamburg*

Hamburg 2009

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.01.2010**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. H. Magnussen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. J. Braun

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. D. Reuter

INHALTSVERZEICHNIS

Untersuchung der Auslösbarkeit von dynamischer Überblähung und Dyspnoe durch isokapnische Hyperventilation bei Patienten mit schwerer COPD

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	4
2. Einleitung	4
3. Material und Methoden	8
3.1 Patientenauswahl _____	8
3.2 Studiendesign _____	8
3.3 Lungenfunktion _____	9
3.3.1 Statistische und dynamische Lungenfunktionsparameter _____	9
3.3.2 Transferfaktor _____	10
3.3.3 Blutgasanalyse _____	10
3.3.4 Atemmuskelfraft _____	10
3.3.5 Spiroergometrie _____	10
3.4 Isokapnische Hyperventilation _____	12
4. Statistik	12
4.1 ANOVA _____	12
4.2 Multivariate lineare Regressionsanalyse _____	13
5. Ergebnisse	13
5.1 Patientencharakteristika _____	13
5.2 Vergleich der statischen Volumina EELV und IC unter Ruhebedingungen (pretest) _____	16
5.3 Dynamische Überblähung, Dyspnoe und ventilatorische Parameter unter Belastung und isokapnischer Hyperventilation _____	17
5.3.1 Vergleich der Parameter unter isokapnischer Hyperventilation und Exercise _____	18
5.3.2 Vergleich der Parameter unter den differenten Untersuchungsbedingungen bei iskoapnischer Hyperventilation _____	20
5.4 Dynamische Überblähung, Reproduzierbarkeit _____	21
5.5 Korrelation zwischen der dynamischen Überblähung und den Ventilationsparametern _____	23
5.6 Korrelation zwischen der Dyspnoe, dynamischer Überblähung und Ventilationsparametern _____	25
5.7 Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse zu den Einflussfaktoren auf die dynamische Überblähung und Dyspnoe, Daten aller fünf Untersuchungsbedingungen (Exercise und IC-IH) _____	27
Diskussion _____	29
Zusammenfassung _____	37
Literaturverzeichnis _____	38
Anhang	43
Danksagung _____	43
Eidesstattliche Versicherung _____	44
Übersicht der verwendeten Abkürzungen _____	45

1. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Die COPD (chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem) ist eine chronische Erkrankung. Sie ist funktionell gekennzeichnet durch eine wenig reversible Atemwegsobstruktion und eine mit der Dauer der Erkrankung und Schwere der Obstruktion zunehmende Überblähung. Einschränkungen des Gastransfers (respiratorische Partial- und Globalinsuffizienz) und Belastungsintoleranz sind weitere funktionelle Kennzeichen.

Mit zunehmender Schwere der Erkrankung ist die Luftnot (Dyspnoe) insbesondere unter körperlicher Belastung ein Hauptsymptom, das maßgeblich zur Belastungsintoleranz beiträgt [62][63].

Das Ausmaß der Luftnot unter Belastung weist dabei Beziehungen zum Ausmaß der dynamischen Überblähung auf. Mit dynamischer Überblähung wird die Verschiebung der Atemlage zur Einatmung bezeichnet mit dem funktionellen Äquivalent einer Zunahme des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) und konsekutiver Abnahme der inspiratorischen Kapazität (IC) und des inspiratorischen Reservevolumens (IRV). Mit zunehmender Belastung und damit auch zunehmendem Atemvolumen nimmt das Ausmaß der dynamischen Überblähung zu.

Die geplante Studie sollte klären, ob die Entwicklung einer dynamischen Überblähung in Abhängigkeit von der Ventilation auch durch isokapnische Hyperventilation ausgelöst werden kann.

Dabei wurde versucht, die Frage zu beantworten, ob auch unter Ruhebedingungen bei willkürlich gesteigerter Ventilation, z. B. bei Angst, Aufregung und Ärger, eine solche Verschiebung der Atemlage und damit verbundene Luftnot auftritt.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob neben der Steigerung der Ventilation in Relation zur maximal möglichen Ventilation (VE/MVV) das Atemmuster (T_i/T_{tot}) und die Atemfrequenz (BF) Einfluss auf die Entstehung von dynamischer Überblähung und Dyspnoe haben.

2. EINLEITUNG

Die COPD (chronic obstructive pulmonary disease) ist definiert als chronische Lungenkrankheit mit progredienter, nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion. Wesentlicher kausaler Faktor ist das inhalative Zigarettenrauchen, in einigen wenigen Fällen liegt die Ursache in einem Proteasen-Antiproteasen-Ungleichgewicht, verursacht durch einen Alpha-1-Antitrypsinmangel.

Eine chronisch obstruktive Bronchitis liegt laut WHO-Definition vor, wenn in zwei aufeinander folgenden Jahren während mindestens drei aufeinander folgenden Monaten eine Husten-Auswurfssymptomatik besteht [49].

Die Häufigkeit dieser Erkrankung ist in den letzten Jahren stark angestiegen und zu einer der führenden Todesursachen geworden [35], sodass sie geschätzt bis zum Jahr 2020 die fünfthäufigste Todesursache weltweit sein wird (1990 noch auf Rang 12) [34].

Durch zunehmende Prävalenz der Erkrankung rückt sie mehr und mehr in den Focus der Forschung [57][62].

Die COPD führt im Verlauf der Erkrankung zu strukturellen Schädigungen [63]. Im Vordergrund stehen chronisch-entzündliche Prozesse, die über eine Vielzahl an Mediatoren Oxidantien und toxische Peptide freisetzen, welche im Verlauf der Erkrankung in Hypersekretion, Dysfunktion des respiratorischen Epithels, Bronchiolitis und Fibrose der Atemwege resultieren und nicht mehr reversibel sind. Dieser Vorgang wird als Remodelling bezeichnet [62].

Die Veränderungen betreffen insbesondere die peripheren Atemwege, die Abnahme der Lungenelastizität und die Entwicklung eines Emphysems, sowie in einigen Fällen die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie mit Cor pulmonale. Die auftretenden Schädigungsmuster sind individuell unterschiedlich stark ausgeprägt, sodass zwei Phänotypen zu unterscheiden sind:

1. Der emphysematöse Typ (Pink Puffer) mit niedrigem BMI und den dominierenden Leitsymptomen „Belastungsintoleranz und Dyspnoe“, funktionell charakterisiert durch schwergradige Überblähung, niedrigen Transferfaktor und respiratorische Partialinsuffizienz.
2. Der bronchitische Typ (Blue Bloater) mit hohem BMI und den dominierenden Leitsymptomen „Husten und Auswurf“, funktionell charakterisiert durch meist teilreversible Obstruktion, nur gering eingeschränkten Transferfaktor und alveolärer Hypoventilation mit respiratorischer Globalinsuffizienz.

Der Verlauf der COPD ist gekennzeichnet durch einen chronischen Verlauf mit intermittierenden, akuten Exazerbationen mit Zunahme von Symptomen wie Dyspnoe, Belastungsintoleranz, Husten, Auswurf und Obstruktion, welche medizinische Interventionen erforderlich machen [58][67] und die Progredienz der Erkrankung beschleunigen.

Ein wesentliches Behandlungsziel ist es daher, neben der Nikotinkarenz und einer optimalen medikamentösen sowie physikalischen Therapie, akute Exazerbationen mit Klinikaufenthalten zu minimieren und die körperliche Belastbarkeit des Patienten zu verbessern [58].

Obwohl die COPD primär als eine Erkrankung der Lunge und der Atemwege gilt, sind nach neueren Definitionen auch signifikante systemische Auswirkungen und Konsequenzen [13][58][68] diesem Krankheitsbild zugehörig

Die Prognose ist dabei nicht allein vom Ausmaß der Obstruktion abhängig, sondern schließt neben dem Atemstoß, FEV₁, die Belastbarkeit (Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest), den Dyspnoegrad und den Body-Mass-Index ein. Diese Parameter werden im BODE-Index erfasst, wobei sich die Prognose mit abnehmender Belastbarkeit abnehmendem FEV₁ und abnehmendem BMI sowie zunehmender Dyspnoe verschlechtert [12]. Darüber hinaus ist für die physische Aktivität der Patienten auch die Stärke der Entzündungsreaktion und die kardiale linksventrikuläre Dysfunktion maßgeblich [69].

Lungenfunktionell ist die COPD charakterisiert durch die expiratorische Flusslimitierung als Folge der zunehmenden Obstruktion durch Entzündung, Schleim und morphologischen Umbau (Remodelling) sowie durch eine zusätzliche exobronchiale, obstruktive Komponente, bedingt durch herabgesetzte Lungenelastizität und morphologische Veränderungen der Alveolen [10][56][63].

Im Verlauf der Erkrankung kommt es mit zunehmender Obstruktion zu einer Verlagerung der Atemruhelage in Richtung Inspiration und dadurch zu einer Zunahme von ITGV und RV sowie TLC. Dieser funktionelle Zustand wird als Überblähung bezeichnet.

Durch den Anstieg des endexpiratorischen Lungenvolumens EELV (synonym intrathorakales Gas Volumen, ITGV und

funktionelle Residualkapazität, FRC), wird die inspiratorische Kapazität (IC) des Patienten progredient eingeschränkt [16][47].

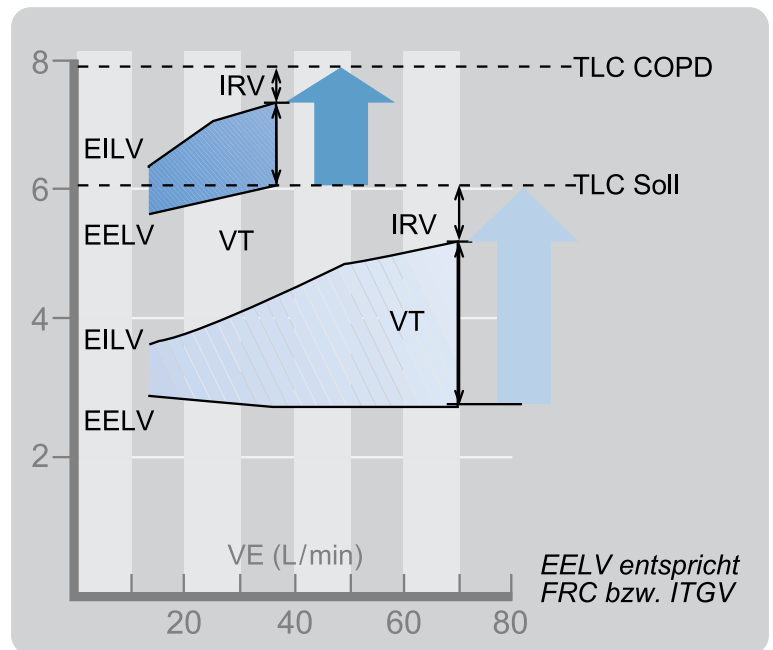
Eine wesentliche Ursache der Luftnot bei körperlicher Anstrengung ist die akute Zunahme des ITGV unter körperlicher Belastung, die als dynamische Überblähung (DH) bezeichnet wird [40][43][47][50]. Beim Lungengesunden führt eine belastungsbedingte Steigerung der Ventilation zu einer Zunahme des Atemzugvolumens (VT) [28].

Diese Zunahme geschieht durch eine leichte Abnahme des endexpiratorischen Lungenvolumens (EELV) bei überwiegender Zunahme des Atemzugvolumens in Richtung Inspiration mit Abnahme des inspiratorischen Reservevolumens (IRV).

Es resultiert eine Zunahme der Inspiratorischen Kapazität unter Belastung (Abbildung 1).

Abbildung 1:
Verhalten statischer Lungenfunktionsparameter in Ruhe und bei Belastung beim Gesunden und Patienten mit schwerer COPD.

EILV endinspiratorisches Lungenvolumen
EELV endexpiratorisches Lungenvolumen
VT Atemzugvolumen
IRV Inspiratorisches Reservevolumen
IC Inspiratorische Kapazität
TLC Totale Lungkapazität
Modifiziert nach O'Donnell, [40]
FRC Funktionelle Residualkapazität
ITGV Intrathorakales Gasvolumen



Bei zunehmender Obstruktion reicht bei gesteigerter Ventilation die Zeitdauer der Expiration nicht aus, um eine vollständige Ausatmung zu gewährleisten. Bei der ohnehin schon überblähten Lunge kommt es zu einem weiteren Anstieg des EELV und einer Abnahme der inspiratorischen Kapazität (IC). Die Zunahme des Atemzugvolumens (VT) erfolgt ausschließlich zu Lasten des inspiratorischen Reservevolumens (IRV), welches in schweren Fällen vollständig aufgebraucht wird. Damit entspricht das Atemzugvolumen der inspiratorischen Kapazität und ist nicht weiter zu steigern. Eine Zunahme der Ventilation ist nur noch über die Atemfrequenz (BF) möglich, was bei der bestehenden Obstruktion zu weiterer Strömungslimitierung und dynamischer Überblähung führt [10] und damit zur Begrenzung der körperlichen Belastbarkeit durch Dyspnoe [17].

Die Veränderungen der IC reflektieren aufgrund der Annahme, dass sich die totale Lungkapazität unter Belastung nicht verändert, den Anstieg des EELV und damit das Ausmaß der dynamischen Überblähung [44][47].

Somit ist die Abnahme der inspiratorischen Kapazität maßgeblich für die Belastungsintoleranz wegen zunehmender Dyspnoe verantwortlich [16][38][39][43][70], ist aber nach Beendigung der Belastung mit abnehmender Ventilation schnell reversibel. Vorangegangene Arbeiten haben gezeigt, dass Messungen der IC reproduzierbar und daher als

Instrument geeignet sind, um Auswirkungen von Tests oder auch neuen Therapieansätzen auf die dynamische Überblähung zu prüfen [19][45].

Das Auftreten von dynamischer Überblähung bei COPD-Patienten kann im Ausmaß individuell unterschiedlich sein [64]. Auch bei einer Atemwegsobstruktion bei Asthma bronchiale tritt eine dynamische Überblähung auf [32]. Das Phänomen ist somit entscheidend abhängig vom Ausmaß der Obstruktion [31].

Kommt es zur Verschlechterung der Ausgangssituation, z. B. in Form einer Zunahme der Obstruktion und des ITGV bei Exazerbation der COPD, tritt die dynamische Überblähung zu einem früheren Zeitpunkt der Belastung bzw. bei geringerem Niveau der Ventilation auf und verringert dadurch die Belastungstoleranz.

Unter Belastung können IC, Dyspnoe und Belastungstoleranz nicht nur nach Schwere der Erkrankung, sondern auch mit individueller Varianz bei einzelnen Patienten zwar differieren [13][43], die fortschreitende Verminderung dieser Parameter ist jedoch miteinander verknüpft. Es bestehen aber zum Teil deutliche subjektive Unterschiede zwischen dem Grad der Überblähung und dem Grad der gleichzeitig empfundenen Dyspnoe [47]. Ein einheitliches Behandlungs- und Trainingskonzept zu erstellen ist daher schwierig, sodass es am sinnvollsten scheint, die Therapie auch den subjektiven Zielen des einzelnen Patienten anzupassen [8].

In diesem Zusammenhang gibt es diverse Studien, die sich mit der dynamischen Überblähung und der Dyspnoe als Hauptfaktoren für Belastungsintoleranz beschäftigt haben und sowohl pharmakologische [7][14][18][21][48], als auch nicht pharmakologische Konzepte [52][54] in ihrer Auswirkung auf die expiratorische Flusslimitierung, die dynamische Überblähung und die damit verbundene Belastungsintoleranz getestet haben.

Das Ausmaß der dynamischen Überblähung [4][5][40][43][59] kann durch medikamentöse Intervention stärker beeinflusst werden als das FEV_1 [11].

Die relative Änderung des EELV (bzw. des reziproken Wertes IC) stellt somit einen empfindlichen Parameter für die Wirksamkeit einer Therapie dar und wurde in zahlreichen Studien als Zielparameter verwendet [5][7][9][18][21][23][33][37][47][48][51][65].

Die zugrunde liegenden Faktoren der dynamischen Überblähung bei COPD-Patienten sind nicht vollständig geklärt. Es spielen sowohl die Ausschöpfung der maximal möglichen Ventilation (MVV) bzw. der Atemreserve (= maximal erreichte Ventilation in Prozent zur maximal möglichen Ventilation: VE/MVV) eine Rolle, als auch der Grad der Obstruktion [31], welcher ggf. durch adäquate antiobstruktive Medikation gemindert werden kann [41][46].

Neben der Ausschöpfung der Atemreserve haben vermutlich auch das Atemmuster (T_i/T_{tot}), die Inspirationszeit (T_i) [37], die Atemfrequenz (BF) und das Atemzugvolumen (VT/VC) einen Einfluss auf das Ausmaß und den Zeitpunkt des Auftretens von Dyspnoe und Entwicklung einer dynamischen Überblähung.

Eine dynamische Überblähung bei Patienten mit schwerer COPD tritt nicht nur bei gesteigerter Ventilation unter kör-

perlicher Belastung auf, sondern ist auch bei vergleichbarer Ventilation unter Ruhe auszulösen [25][29]. Das hierfür verwendete Modell einer metromgesteuerten Erhöhung der Atemfrequenz [23] ist jedoch artifiziell und spiegelt daher nicht die individuellen Bedingungen des Patienten für eine gesteigerte Ventilation wider.

Die vorliegende Studie sollte daher klären, ob auch unter Ruhebedingungen bei gesteigerter Ventilation bei freier Wahl der Atemfrequenz eine DH auszulösen ist und ob Dyspnoe und DH bei vergleichbarer Ventilation unter Belastung und Ruhe identisch sind.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 PATIENTENAUSWAHL

Es wurden insgesamt 17 Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD (GOLD II bis III) in die Studie eingeschlossen.

Weitere Einschlusskriterien waren:

Alter: 50-75 Jahre

Geschlecht: männlich und weiblich

BMI < 35

Belastbarkeit: mindestens ein Stockwerk, stabile Lungenfunktion unter optimierter antiobstruktiver Therapie.

Die Diagnose der COPD war durch vorausgegangene stationäre Aufenthalte im Krankenhaus Großhansdorf klinisch und funktionell gesichert worden.

Alle Patienten wiesen eine Raucheranamnese auf.

Es wurden 3 weibliche und 14 männliche Patienten untersucht.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie akuten Infekten oder Exazerbation der COPD zum Zeitpunkt der Untersuchungen.

Für die ergometrische Untersuchung galten die absoluten Kontraindikationen der deutschen Gesellschaft für Pneumologie [26].

Vor Beginn der Studie wurde der Antrag auf Durchführung offiziell von Seiten der Ethikkommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein genehmigt. Die Patienten wurden über die Untersuchungen ausführlich aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis eingeholt.

3.2 STUDIENDESIGN

Die Untersuchungen wurden an drei Tagen durchgeführt. Am ersten Tag wurde die Lungenfunktion und die Spiroergometrie sowie das Ausmaß der Dyspnoe vor und nach körperlicher Belastung gemessen.

An den Tagen 2 und 3 erfolgte die isokapnische Hyperventilation mit Erfassung der Ventilation, Messung der dynamischen Überblähung und Erhebung des Ausmaßes der Dyspnoe als Doppelbestimmung, um die Reproduzierbarkeit der Effekte zu prüfen. Im Einzelnen handelte es sich dabei um folgende Untersuchungen:

Tag 1:

Bestimmung der Lungenfunktion: Spirometrie und Bodyplethysmographie, Atemmuskulaturkraft, Diffusionskapazität und Blutgasanalyse sowie Spiroergometrie mit Erfassung der ventilatorischen Basisparameter (BF, VT, VE) sowie abgeleiteten Parameter und Erfassung der Dyspnoe mit der Borg-Skala.

Tag 2:

Spirometrie sowie Ruheventilation und willkürliche isokapnische Hyperventilation unter zwei experimentellen Bedingungen in sitzender Position unter Verwendung des Spiroergometriesystems.

Es erfolgte die Bestimmung ventilatorischer Parameter und des Dyspnoescores analog der Spiroergometrie.

Tag 3:

Die Untersuchungen an Tag 3 entsprachen denen an Tag 2 und wurden zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse durchgeführt.

3.3 LUNGENFUNKTION

Zur Charakterisierung der Patienten wurden die statischen (VC, TLC, ITGV, RV) und die dynamischen Lungenfunktionsparameter (R_{eff} , $FEV_{1,}$, PF, MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25}) bestimmt und es erfolgte die Bestimmung des Transferfaktors der Lunge, TLco (Diffusionskapazität) mit Hilfe der Single-Breath-Methode. Die Untersuchungen und die Bewertung erfolgten entsprechend den Empfehlungen und den Referenzwerten der ATS/ERS [3].

3.3.1 STATISCHE UND DYNAMISCHE LUNGENFUNKTIONSPARAMETER

Die Bestimmung erfolgte mit einem volumenkonstanten Bodyplethysmographen (Masterlab, Viasys Healthcare, Jaeger, Würzburg).

Die Kalibrierung des Pneumotachographen erfolgte morgens und vor jedem Wechsel des Pneumotachographensiebes mit einer 2L-Eichpumpe.

Die Kabineneichung wurde morgens und dann in zweistündigem Abstand durchgeführt, um insbesondere den Einfluss von Temperaturschwankungen der Umgebung auf die Messwerte auszuschließen.

Die spirometrischen Parameter VC, ERV, $FEV_{1,}$, MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} , wurden mit dem Pneumotachographen des Masterlab bestimmt. Von jeweils drei Versuchen für $FEV_{1,}$ wurde der nach ATS/ERS-Kriterien [2] beste Versuch in die Auswertung übernommen.

Die Bestimmung der VC erfolgte als inspiratorische VC. Zur Kalkulation des Tiffeneau-Quotienten $FEV_{1,}/VC$ wurde die größte Vitalkapazität (VC_{max}) aus den 3 VC- und 3 FVC-Manövern verwendet.

Die bodyplethysmographische Bestimmung der Resistance und des ITGV erfolgte ebenfalls als Dreifachbestimmung.

Die Abweichung des ITGV der drei Versuche sollte nicht mehr als 5% betragen.

Es wurde das ITGV-Manöver ausgewählt, welches die geringste Abweichung vom Mittelwert der drei Versuche aufwies. Zur Berechnung des RV wurde das zum ausgewählten ITGV-Manöver gehörende ERV verwendet. Die TLC wurde aus der Addition von RV und VC kalkuliert.

Die Bestimmung der spirometrischen Parameter VC, FEV₁, PF, MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅ vor der Spiroergometrie und vor der isokapnischen Hyperventilation erfolgte mit dem Ultraleichtlaufrad (Triple V) des Spiroergometrie-Messplatzes „Oxycon Pro“ der Firma Viasys Health Care.

Es galten dabei dieselben Kriterien wie bei der Untersuchung zum Einschluss der Patienten.

Als Referenzwerte wurden ebenfalls die der ATS/ERS [3] verwendet.

Ergänzend erfolgten die Blutgasanalyse unter Ruhe und Belastung sowie die Bestimmung der Atemmuskulaturkraft.

3.3.2 TRANSFERFAKTOR

Die Bestimmung des Transferfaktors (Diffusionskapazität) erfolgt mit der Diffusionsmeseinheit des Masterlab der Firma Viasys Health Care entsprechend den Empfehlungen der ATS/ERS [3]. Nach der Normalatmung atmete der Patient direkt aus der Gasflasche ein Gasgemisch mit 0,3% CO, ca. 9-10% He und 18% O₂ über ein Bedarfsventil ein. Es erfolgte eine Korrektur des Hämoglobinwerts nach den ATS/ERS Guidelines [2].

3.3.3 BLUTGASANALYSE

Die Blutgas- und Säure-Basen-Analyse mit Bestimmung des PaO₂, PaCO₂, pH und BE erfolgte in Ruhe und während der Spiroergometrie aus dem hyperämisierten kapillären Blut des Ohrläppchens mit Finalgon®. Die Hyperämisierungszeit betrug mindestens zehn Minuten. Es wurde der Blutgasautomat ABL 700 der Firma Radiometer zur Analyse verwendet. Die Bewertung erfolgte anhand der Referenzwerte von Ulmer [61].

3.3.4 LUNGENFUNKTION

Die Bestimmung der ventilationsabhängigen Last der Atemmuskulatur ($P_{0,1}$), des maximalen statischen Inspirationsdrucks $P_{i_{max}}$ als Parameter der Kapazität der Atemmuskulatur und die Kalkulation des Quotienten $P_{0,1}/P_{i_{max}}$ als Parameter der Beanspruchung der Atemmuskulatur sowie die Bewertung erfolgten entsprechend den Empfehlungen und Referenzwerten der Deutschen Atemwegsliga [15].

Die Untersuchung wurde mit dem Masterlab der Firma Viasys Health Care durchgeführt.

3.3.5 SPIROERGOMETRIE

Die Spiroergometrie wurde als symptomlimitierte, maximale Rampenbelastung [30] (Incremental Test) in sitzender Position auf dem drehzahlunabhängigen Fahrradergometer (Firma Ergoline) unter Verwendung des Oxycon Pro der Firma Viasys Health Care durchgeführt. Die Steigerung der Belastung erfolgte minütlich. Für die Untersuchung galten die allgemein üblichen Kontraindikationen und Abbruchkriterien [26].

In üblicher Weise wurden Blutdruck (manuell diskontinuierlich), EKG und Herzfrequenz (kontinuierlich) erfasst.

Die Bestimmung der Ventilation und Gaskonzentrationen erfolgte atemzugabhängig über eine Mund-Nasenmaske der

Firma Hans Rudolph mit bekanntem Totraum.

Neben Herzfrequenz und Blutdruck wurden die Primärparameter Atemfrequenz (BF), Atemzugvolumen (VT) und die O₂ - und CO₂-Konzentration in der Atemluft bestimmt.

Es wurden das Atemminutenvolumen (VE), die In- (T_i) und Expirationsdauer (T_{ex}) sowie der Anteil der Inspiration am Atemzyklus (T_i/T_{tot}) berechnet. Ebenso erfolgte die Berechnung der Sauerstoffaufnahme (V'O₂) und Kohlendioxidabgabe (V'CO₂).

Die Blutgasanalyse erfolgte zunächst in Ruhe und anschließend im Abstand von drei Minuten und unter maximaler Belastung.

Das Dyspnoeempfinden wurde vor Belastung und im Abstand von zwei Minuten während der Belastung mit einer zehnstufigen Borg-Skala erfasst [6].

Die inspiratorische Kapazität wurde als Ausgangswert in Ruhe als Doppelbestimmung gemessen. Während der Belastungsuntersuchung wurde sie alle zwei Minuten, sowie unmittelbar vor Abbruch der Belastung, bestimmt.

Dazu wurde der Patient aufgefordert, nach einer normalen Ausatmung so tief wie möglich einzuatmen, dann nicht forciert wieder auszuatmen (Abbildung 2) und anschließend normal weiterzuatmen [4][5][40].

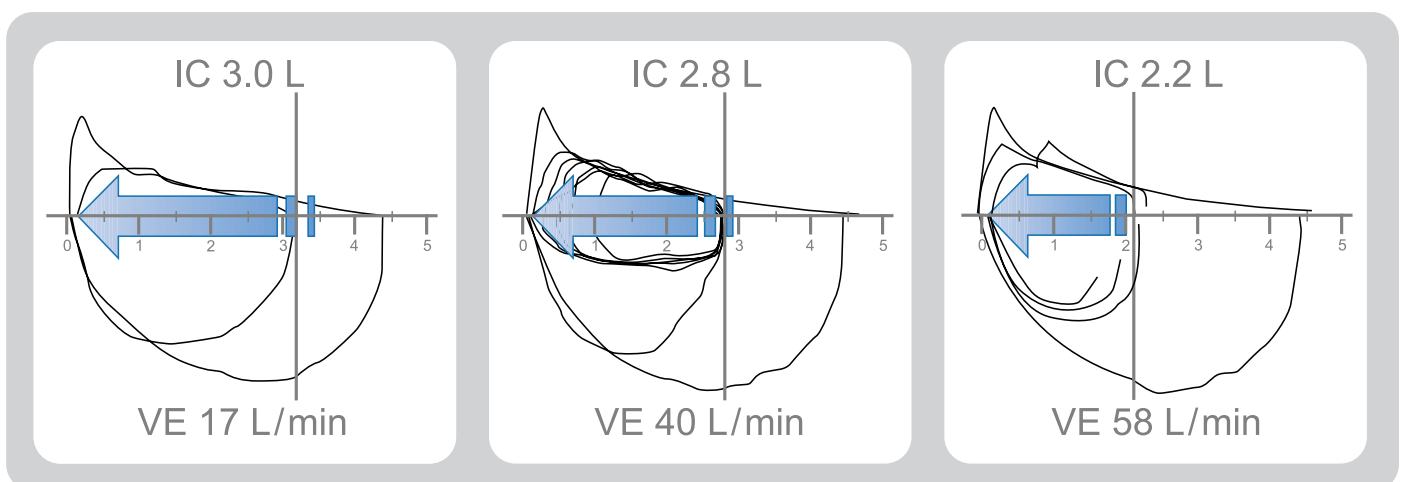


Abbildung 2:

Beispiel einer dynamischen Überblähung bei COPD. Mit Zunahme der Ventilation (VE) nimmt die IC ab und entspricht bei VE = 58L dem Atemzugvolumen.

Die Änderung der IC unter Belastung wurde aus dem Mittelwert der IC in Ruhe und den jeweiligen IC-Werten unter Belastung kalkuliert: $\Delta IC (L) = IC \text{ Ruhe} (L) - IC \text{ Belastung} (L)$

Zusätzlich erfolgte die Berechnung der relativen Änderung der IC in Prozent des Ausgangswertes:

$$\Delta IC (\%) = (\Delta IC (L) / IC \text{ Ruhe}(L))$$

3.4 ISOKAPNISCHE HYPERVENTILATION

Für die isokapnische Hyperventilation wurde das gleiche Equipment wie für die Belastungsuntersuchung verwendet. Die Bestimmung der IC und des Borg-Scores erfolgte ebenfalls identisch zur Spiroergometrie in Ruhe und alle zwei Minuten. Um eine Hypokapnie zu vermeiden wurden, in Abhängigkeit von der Ventilation, 0,5 bis 2,0L/min CO₂ über die Gesichtsmaske zugeführt.

Die Durchführung erfolgte unter zwei experimentellen Bedingungen:

1. Bei vorgegebenem VE und frei wählbarer BF: die willkürliche Ventilation wurde mit der Zielgröße 50% und 100% der maximal in der Spiroergometrie erreichten Ventilation vorgegeben.
2. Bei vorgegebener BF und frei wählbarem VE: die Zielgröße der Atemfrequenz wurde mit 30 und 40/min vorgegeben.

Die IC-Manöver erfolgten jeweils vor dem Test als Doppelbestimmung und nach einer sowie zwei Minute(n) bei jeder Teststufe.

Zeitgleich zur Bestimmung der IC erfolgte die Bestimmung des Dyspnoeempfindens anhand der Borg-Skala.

Die Kalkulation der IC-Änderung in Liter und Prozent des Ausgangswertes wurde in gleicher Weise wie bei der Spiroergometrie durchgeführt. Bei den n = 14 Patienten mit einer Doppelbestimmung wurden die Mittelwerte der Tage 2 und 3 für die weitere statistische Bearbeitung verwendet.

4. STATISTIK

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm „Statistica®“ durchgeführt und umfasst neben der beschreibenden Statistik bivariate lineare Regressions- und Korrelationsanalysen und für die Untersuchung der Reproduzierbarkeit die vergleichende Statistik mit dem t-Test.

Für die n = 14 Patienten, bei denen eine Wiederholung der isokapnischen Hyperventilation erfolgte, wurden die Mittelwerte aus beiden Versuchen für die weiteren Analysen (Korrelationsanalyse, ANOVA, multivariate lineare Regressionsanalyse) verwendet.

4.1 ANOVA

Die Untersuchung auf Differenzen der Zielparameter und der Ventilationsparameter unter den fünf Untersuchungssituationen erfolgte mit der ANOVA für Testungen mit Messwiederholung. Der post-hoc-Vergleich der einzelnen Parameter erfolgte mit Hilfe des Newman-Keuls-Tests.

4.2 MULTIVARIATE LINEARE REGRESSIONSANALYSE

Die Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Änderung der IC und der Dyspnoe als abhängige Variable (Outcome) erfolgte mit der multivariaten linearen Regressionsanalyse.

Als Ausgangsdaten wurden die Ergebnisse der bivariaten Regressions- und Korrelationsanalyse verwendet. In die Auswertung mit der multivariaten Regressions- und Korrelationsanalyse wurden die Variablen einbezogen, die ein Signifikanzniveau von $< 0,05$ in der bivariaten Regressions- und Korrelationsanalyse aufwiesen. Anschließend erfolgte die stufenweise Eliminierung von Variablen, die im multivariaten Modell nicht mehr signifikant waren. Die signifikanten Variablen sind unabhängige Prädiktoren für die outcome-Variablen.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen statistischen Tests auf $p < 0,05$ festgelegt.

5. ERGEBNISSE

5.1 PATIENTENCHARAKTERISTIK

Die anthropometrischen und lungenfunktionsdiagnostischen Daten zur Charakterisierung der Probanden sind *Tabelle 1* zu entnehmen.

Lungenfunktion

Bei den untersuchten Probanden differierte FEV_1 von 0,95 bis 1,91L (41 +/- 13% vom Soll); damit wurden 14 Patienten dem COPD-Stadium GOLD II und 3 Patienten dem GOLD III-Stadium zugeordnet.

Das bodyplethysmographisch ermittelte intrathorakale Gasvolumen (ITGV) lag im Mittel bei 5,66 +/- 1,24L, was einem Sollwert von 163,6 +/- 26,6% entspricht. Bei einem Minimum von 150% und Maximum von 208% des Sollwertes wiesen damit alle Patienten eine Lungenüberblähung in Ruhe auf.

Die FEV_1 -Werte unmittelbar vor der Spiroergometrie (FEV_1 R), die zur Berechnungsgrundlage für MVV dienten, lagen mit 1,35L um 0,14L signifikant höher als mit 1,2L bei Einschluss ($p < 0,05$). Zwischen dem FEV_1 R vor der Spiroergometrie an Tag 1 und isokapnischer Hyperventilation an Tag 2(3) bestand bei einem FEV_1 von 1,36L keine signifikante Differenz.

PARAMETER	MITTEL	(SD)	[MIN./MAX.]
Alter (J)	64,5	(7,1)	[52/76]
KH (cm)	173	(7,9)	[156/185]
KG (kg)	76,2	(21,2)	[47/119]
BMI	25,2	(5,6)	[17,1/34,8]
VC (L)	3,3	(0,7)	[2,3/4,8]
VC (%Soll)	84,9	(16,4)	[52,0/111,3]
FEV ₁ (L)	1,2	(0,4)	[0,51/1,84]
FEV ₁ (%Soll)	41,3	(13,4)	[15,5/64,1]
TLC (L)	7,9	(1,4)	[4,61/9,95]
TLC (%Soll)	120,3	(14,3)	[94,4/138]
ITGV (L)	5,7	(1,2)	[3,4/7,58]
ITGV (%Soll)	163,6	(26,7)	[129,9/207,9]
RV (L)	4,6	(1,3)	[2,13/6,75]
RV (%Soll)	190	(43,8)	[119,3/276,6]
BorgR	0,9	(0,9)	[0/2]
TL _{CO} (mmol/min/kPa)	4,4	(1,6)	[2,23/7,26]
TL _{CO} (%Soll)	48,7	(16,7)	[29,2/83,2]
P _{0.1} (kPa)	0,3	(0,1)	[0,14/0,61]
Pi _{max} (kPa)	7,1	(2,2)	[4,62/12,2]
P _{0.1} /Pi _{max}	0,1	(0,03)	[0,012/0,11]
Watt (MAX)	64,8	(24,3)	[25/106]
FEV ₁ R (L)	1,35	(0,3)	[0,72/1,91]
VO ₂ /kg KG (mL)	16,6	(3,6)	[9,7/16,6]
VE/MVV (%)	92,5	(17,4)	[59,98/130,95]
BF (1/min)	31,4	(4,9)	[24/39]
PaO ₂ Ruhe (mmHg)	63,9	(5,5)	[51,1/71]
PaO ₂ Belastung	61,8	(8,9)	[45,4/81,8]
PaCO ₂ Ruhe (mmHg)	39,2	(4,6)	[32,6/48,1]
PaCO ₂ Belastung	43,5	(5,7)	[34,6/55,7]

Tabelle 1:
 Patientencharakteristika
 (arithmetische Mittel;
 Standardabweichung;
 min-max)

Atemmuskelkraft

Der $P_{0,1}$ -Wert als Parameter der Last der Atemmuskulatur lag im Mittel mit 0,33 kPa noch im Normbereich, war aber bei $n = 5$ Patienten mit $\leq 0,4$ kPa erhöht.

Der $P_{i_{max}}$ als Parameter der Kapazität der Atemmuskulatur war mit 7.1 kPa im Mittel im Normbereich, bei $n = 5$ Patienten im sicher pathologischen Bereich ($<5,5$ kPa).

Der $P_{0,1}/P_{i_{max}}$ als Parameter für die Beanspruchung der Atemmuskulatur zeigte mit 0.05 kPa im Mittel einen leicht erhöhten Wert und lag bei 6 Patienten im sicher pathologisch erhöhten Bereich ($>0,05$).

Gasaustausch

a) Diffusionskapazität

Der Transferfaktor war mit 48,8% in Bezug auf den Referenzwert im Mittel mittelgradig eingeschränkt. Die Spannweite reichte von sehr schwerer Einschränkung (29,9% Referenzwert) bis zu noch normalen Werten (82,2% Referenzwert).

b) Blutgasanalyse

Mittelwert und Standardabweichung sind der *Tabelle 1* zu entnehmen. In Ruhe hatten 10 Patienten eine respiratorische Partial- und 3 Patienten eine respiratorische Globalinsuffizienz. Unter maximal erreichter Belastung hatten 7 Patienten eine Partialinsuffizienz und 6 Patienten eine Globalinsuffizienz.

Spiroergometrie

Im Mittel erreichten die Patienten 65 Watt und eine maximale $\dot{V}O_2$ von 1,23L. Bezogen auf das Körpergewicht variierte die $\dot{V}O_2$ von minimal 9,7ml/kg bis 24,5ml/kg bei einem Mittelwert von 16,6ml/kg.

Damit waren die Patienten auch unter Berücksichtigung des Lebensalters überwiegend schwergradig kardiopulmonal limitiert.

14 Patienten brachen die Belastung wegen Dyspnoe ab, bei 3 Patienten war eine muskuläre Erschöpfung ursächlich für den Abbruch der Belastung. Im Mittel wurde MVV bei maximaler Belastung zu 92% ausgeschöpft.

Die BF bei maximaler Belastung zeigte eine große Varianz von minimal 24/min bis maximal 39/min und lag im Mittel bei 31/min.

Dyspnoe und atemmechanische Parameter in der Spiroergometrie

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die individuellen Daten zur Dyspnoe und dynamischen Überblähung in Ruhe und während der maximalen Belastung in der Spiroergometrie.

Bei Abbruch der Belastung variierte die Angabe der Dyspnoe von 3 (mäßig) bis 7 (Stark 2).

VE/MVV zeigt, dass die Patienten ihre maximal mögliche Ventilation, MVV, überwiegend zu 80 - 100% ausschöpfen. Ein Wert <80% lag bei 3 Patienten vor, ein Wert >100% ebenfalls bei 3 Patienten. Damit lag bei 14 Patienten eine Ausschöpfung der Atemreserve (VE%MVV >80%) vor. Ein Vergleich der inspiratorischen Kapazität in Ruhe und unter Belastung zeigte, dass alle 17 Patienten bei Abbruch der Belastung eine Abnahme der IC aufwiesen. VT/IC zeigte bei 6 Patienten einen Wert von <0,8 (atemmechanische Begrenzung).

FEV_1 (L)	FEV_1 (% SOLL)	BORGR	BORGB	ICR (L)	ICB (L)	VE/ MVV (%)	BF (1/MIN)	VE (L/MIN)	VT/IC	VO_2 max (mL/ MIN) /KG	T_i / T_{tot} (%)
1,57	51,2	2	7	2,2	1,5	59,98	29	38	0,87	17,49	37,0
1,29	42,8	1	3	3,1	2,6	125,8	27	59	0,84	16,34	36,0
1,29	40	0	3	2,5	2,1	100,72	28	49	0,83	16,68	37,0
1,81	48,1	1	5	3,2	2,6	88,26	27	59	0,84	17,27	35,0
0,87	29,2	2	5	1,8	1,3	96,24	34	32	0,72	17,98	38,0
1,12	35,1	2	5	2,35	1,45	91,13	32	37	0,79	13,11	42,0
1,22	33	1	6	2,3	1,9	96,5	32	51	0,83	14,71	40,0
0,95	31,8	2	7	2,3	1,8	74,24	29	33	0,63	12,1	35,0
0,64	19	0	5	2,0	1,5	94,36	38	36	0,63	9,71	38,0
0,93	36,8	0	3	2,6	2	69,43	39	26	0,33	12,5	40,0
1,25	52,3	0	3	1,5	1,25	91,01	37	43	0,92	18,18	43,0
1,84	61,4	0,5	3	3,1	2,6	92,17	35	60	0,65	22,79	40,0
1,01	44,7	2	5	1,7	1,3	82,04	25	29	0,89	14,25	38,0
1,31	64,1	0	7	2,15	1,7	86,13	27	41	0,89	24,45	33,0
0,51	15,5	2	5	2,3	1,4	130,95	24	33	0,98	18,41	32,0
1,62	53,3	0	5	2,6	1,9	97,07	39	53	0,71	18,84	43,0
1,41	43,4	0	4	3,05	2,2	95,81	31	56	0,82	18,11	37,0

Tabelle 2:
Atemmechanische Parameter und Dyspnoe-Score, individuelle Daten.

5.2 VERGLEICH DER STATISCHEN VOLUMINA EELV UND IC UNTER RUHEBEDINGUNGEN (PRETEST)

Das Verhalten der statischen Volumina EELV und IC in Ruhe vor ergometrischer Belastung und vor isokapnischer Hyperventilation ist in *Abbildung 3* zusammenfassend dargestellt und mit den Ergebnissen der Bodyplethysmographie verglichen.

Das bodyplethysmographisch ermittelte ITGV (Mittelwert (+/-SD) 5,66L +/- 1,24L) war damit nicht signifikant different zum kalkulierten EELV vor Belastung (5,51L +/- 1,22L) und dem EELV vor isokapnischer Hyperventilation IH-VE mit 5,63L +/- 1,2L und IH-BF mit 5,69L +/-1,16L.

Ebenso sind die Differenzen des EELV zwischen den einzelnen Untersuchungsbedingungen nicht signifikant different.

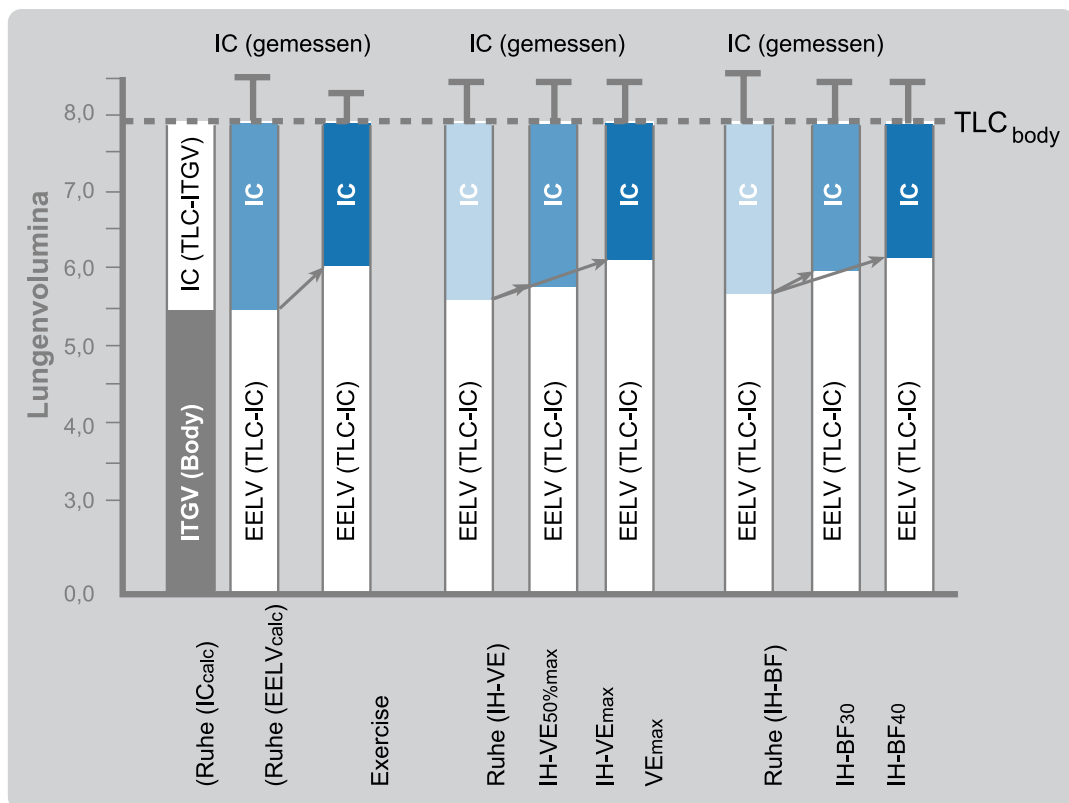


Abbildung 3:

Zusammenfassende Darstellung der statischen Volumina der Bodyplethysmographie (TLC, ITGV und IC) im Vergleich zu den vor und während Belastung sowie isokapnischer Hyperventilation gemessenen IC dargestellt. Unter Bezug auf die bodyplethysmographisch ermittelte TLC ergibt sich rechnerisch das endexpiratorische Lungenvolumen (EELV), das dem ITGV entspricht.

Die in der Bodyplethysmographie ermittelte IC betrug $2,5\text{L} \pm 0,58\text{L}$ und war damit nicht signifikant different zur gemessenen IC vor Belastung mit $2,4\text{L} \pm 0,51\text{L}$, sowie zu der IC vor isokapnischer Hyperventilation IH-VE mit $2,28\text{L} \pm 0,47\text{L}$ und IH-BF mit $2,21\text{L} \pm 0,55\text{L}$.

Auch die Werte der IC vor den drei Untersuchungsbedingungen waren statistisch nicht signifikant.

5.3. DYNAMISCHE ÜBERBLÄHUNG, DYSPNOE UND VENTILATORISCHE PARAMETER UNTER BELASTUNG UND ISOKAPNISCHER HYPERVENTILATION

In der *Tabelle 3* sind die Mittelwerte der Zielparameter IC und die Änderung der IC im Vergleich zum Ausgangswert (ΔIC) und als relative Änderung ($\Delta\text{IC}\%$ pretest) sowie der Borg-Score für die maximale Belastung (Exercise) und für die vier Untersuchungsbedingungen der isokapnischen Hyperventilation (IH-VE_{max}, IH-VE_{50%}, IH-BF₃₀ und IH-BF₄₀) dargestellt.

Des Weiteren sind auch die Hauptcharakteristika der Ventilation VE, BF, VE %MVV und die Parameter zur Charakteristik des Atemmusters zu entnehmen.

	EXER- CISE (+/-STD)	IH-VE_{50%} (+/-STD)	IH-VE_{MAX} (+/-STD)	IH-BF₃₀ (+/-STD)	IH-BF₄₀ (+/-STD)	SIGNIFI- KANZ ZU EXERCISE
IC (L)	1,83 (0,47)	2,05 (0,46)	1,73 (0,44)	1,89 (0,55)	1,69 (0,52)	#
IC (L)	-0,57 (0,19)	-0,23 (0,1)	-0,55 (0,22)	-0,32 (0,18)	-0,57 (0,19)	● #
IC (%, pre- test)	-24,0 (7,3)	-10,2 (4,4)	-24,2 (8,6)	-15,9 (8,8)	-24,0 (7,3)	● #
BORG	4,8 (1,44)	2,3 (4,34)	3,8 (1,08)	2,7 (1,09)	4,03 (9,46)	* ● + #
BF(/min)	31,4 (4,9)	27,1 (6,3)	38,2 (9,0)	31,8 (3,5)	40,9 (4,8)	* +
VE(L)	43,2 (11,43)	25,6 (0,79)	39,9 (9,36)	29,1 (7,02)	35,0 (1,1)	* ● + #
VE/MVV (%)	92,5 (17,35)	56,8 (15,83)	86,1 (17,23)	65 (23,02)	77,2 (24,28)	# ●
VT/IC (%)	0,78 (0,15)	0,49 (0,13)	0,65 (0,19)	0,52 (0,18)	0,56 (0,18)	● + #
VT (L)	1,4 (0,42)	0,99 (0,26)	1,08 (0,32)	0,93 (0,28)	0,89 (0,28)	* ● + #
IRV (L)	0,42 (0,32)	1,06 (0,44)	0,64 (0,43)	0,95 (0,53)	0,79 (0,48)	* ● + #
T_i /T_{tot} (%)	37,9 (3,2)	40,4 (4,21)	39,06 (4,60)	39,41 (1,97)	40,29 (3,57)	● +
T_{ex} (s)	1,27 (0,28)	1,39 (0,83)	1,01 (0,29)	1,16 (0,13)	0,89 (0,14)	+ #
IF (l/s)	1,88 (0,6)	1,07 (0,21)	1,71 (0,40)	1,25 (0,34)	1,51 (0,47)	● +

Tabelle 3:

Parameter (Mittelwert(SD)) der dynamischen Überblähung, der Dyspnoe und atemmechanische Parameter unter spiroergometrischer Belastung (E) und isokapnischer Hyperventilation (IH).

Legende:

p < 0,05 für

Ex. vs. IH-VE_{max} = *

Ex. vs. IH-BF₃₀ = ●

Ex. vs. IH-BF₄₀ = +

Ex. vs. IH-VE_{50%} = #

Für alle dargestellten Parameter zeigt die ANOVA signifikante Differenzen zwischen den Parametern unter Exercise und den vier unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen der Isokapnischen Hyperventilation.

Im Post-Hoc-Test wurden die Differenzen zwischen den fünf Testbedingungen untersucht.

5.3.1 VERGLEICH DER PARAMETER UNTER ISOKAPNISCHER HYPERVENTILATION UND EXERCISE

Der Atemstoß unter den Bedingungen der isokapnischen Hyperventilation war mit 1,37L um 0,15L höher als vor Exercise (1,21L). Die Differenz betrug damit 12% und war statistisch signifikant, $p < 0,05$. Für die Berechnung des MVV ergab sich damit ein im Mittel um 5L höherer Wert für die Untersuchungsbedingungen unter IH im Vergleich zu Exercise.

a) Zielparameter

Die IC unter isokapnischer Hyperventilation zeigte den größten Wert unter $IH-VE_{50\%}$ (2,05L) und war damit signifikant größer als unter Exercise (1,83L), während die Werte unter $IH-VE_{max}$ (1,73L) und BF_{40} (1,69L) im Vergleich zu Exercise kleiner waren (n.s).

Die Änderung der IC ($\Delta IC\%$) sowohl in Absolutwerten (ΔIC L), als auch in der relativen Abnahme als Prozentänderung vom Ausgangswert ($\Delta IC\%_{pretest}$) zeigte im Vergleich zu Exercise unter isokapnischer Hyperventilation bei $IH-VE_{50\%}$ (-0,23) und bei $IH-BF_{30}$ (-0,32) signifikant kleinere Werte, während unter den Untersuchungsbedingungen $IH-VE_{max}$ (-0,55) und $IH-BF_{40}$ (-0,52) keine signifikanten Differenzen zu den Werten unter Exercise festzustellen waren.

Der Borg-Score als Ausdruck des Dyspnoe-Empfindens zeigte unter allen vier Untersuchungsbedingungen der isokapnischen Hyperventilation signifikant kleinere Werte gegenüber Exercise.

b) Ventilationsparameter

Unter $IH-VE_{max}$ war die Atemfrequenz mit 38,2/min signifikant höher als unter Exercise 31,4/min, während die kleinere BF unter $IH-VE_{50\%}$ statistisch nicht signifikant war. Der signifikant höhere Wert unter $IH-BF_{40}$ und der zur Belastung identische Wert bei $IH-BF_{30}$ entsprachen den Zielvorgaben der Untersuchungsbedingungen.

Das Atemminutenvolumen war unter $IH-VE_{max}$ (39,9L) gegenüber Exercise (43,4) signifikant kleiner, die Differenz betrug jedoch nur -3,5L bzw. -8%. Auch unter den anderen Untersuchungsbedingungen war VE signifikant kleiner als unter Exercise.

Die Ausschöpfung der Atemreserve VE/MVV war unter $IH-VE_{max}$ (86,1%) und $IH-BF_{40}$ (77,2%) im Vergleich zu Exercise (92,5%) geringer, die Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant.

Unter $IH-VE_{50\%}$ (56,8%) und $IH-BF_{30}$ (65%) war die Ausschöpfung der Atemreserve signifikant geringer als unter Exercise.

c) Parameter des Atemmusters

Sowohl das Atemzugvolumen VT , als auch VT/IC waren unter Exercise signifikant größer als unter allen vier Untersuchungsbedingungen der isokapnischen Hyperventilation. Das inspiratorische Reservevolumen IRV war unter der maximalen Belastung signifikant kleiner als unter allen vier Untersuchungsbedingungen der isokapnischen Hyperventilation.

Der inspiratorische Zeitanteil T_i/T_{tot} zeigte unter Exercise den kleinsten Wert. Die Differenz gegenüber $IH-BF_{30}$ und $IH-$

BF_{40} war statistisch signifikant.

Der Zeitanteil der Expiration T_{ex} war unter Exercise signifikant größer als unter $IH-VE_{max}$ und $IH-BF_{40}$.

Zu den Untersuchungsbedingungen $IH-VE_{50\%}$ und $IH-BF_{30}$ zeigte sich keine signifikante Differenz.

Der mittlere inspiratorische Flow zeigte unter Exercise ebenfalls den höchsten Wert; die Differenz zu $IH-BF_{30}$ und $IH-BF_{40}$ ließ sich statistisch sichern.

5.3.2 VERGLEICH DER PARAMETER UNTER DEN DIFFERENTEN UNTERSUCHUNGSBEDINGUNGEN BEI ISOKAPNISCHER HYPERVENTILATION

Die signifikanten Differenzen der Zielparameter zwischen den vier Untersuchungsbedingungen bei isokapnischer Hyperventilation sind in der *Tabelle 4* dargestellt.

Eine zusammenfassende graphische Übersicht zu dynamischer Überblähung, ausgedrückt als relative Abnahme der IC, und Dyspnoe gibt *Abbildung 4*. Das Ausmaß der IC-Abnahme ist spiegelbildlich als Zunahme des Dyspnoe-Scores zu sehen.

Während zwischen der ΔIC bei Belastung und $IH-VE_{max}$ sowie $IH-BF_{40}$ keine signifikante Differenz besteht, ist der Grad der Dyspnoe unter Belastung signifikant höher als bei allen vier Untersuchungsbedingungen der isokapnischen Hyperventilation.

1. IC
$IH-VE_{50\%} > IH-VE_{max}$ $> IH-BF_{40}$ $> IH-BF_{30}$
$IC-BF_{30} > IH-BF_{40}$ $> IH-VE_{MAX}$

2. ΔIC
$IH-VE_{50\%} < IH-VE_{max}$ $< IH-BF_{40}$ $< IH-BF_{30}$
$IC-BF_{30} < IH-VE_{MAX}$ $< IH-BF_{40}$

3. Borg-Score
$IH-VE_{50\%} < IH-VE_{max}$ $> IH-BF_{40}$
$IC-BF_{30} < IH-VE_{max}$ $< IH-BF_{40}$

Tabelle 4: Signifikante Differenzen der Zielparameter innerhalb der vier Versuchsbedingungen unter isokapnischer Hyperventilation.

Eine zusammenfassende graphische Übersicht zu dynamischer Überblähung, ausgedrückt als relative Abnahme der IC, und Dyspnoe gibt *Abbildung 4*.

Das Ausmaß der IC-Abnahme ist spiegelbildlich als Zunahme des Dyspnoe-Scores zu sehen.

Während zwischen der ΔIC bei Belastung und $IH-VE_{max}$ sowie $IH-BF_{40}$ keine signifikante Differenz besteht, ist der Grad der Dyspnoe unter Belastung signifikant höher als bei allen vier Untersuchungsbedingungen der isokapnischen Hyperventilation.

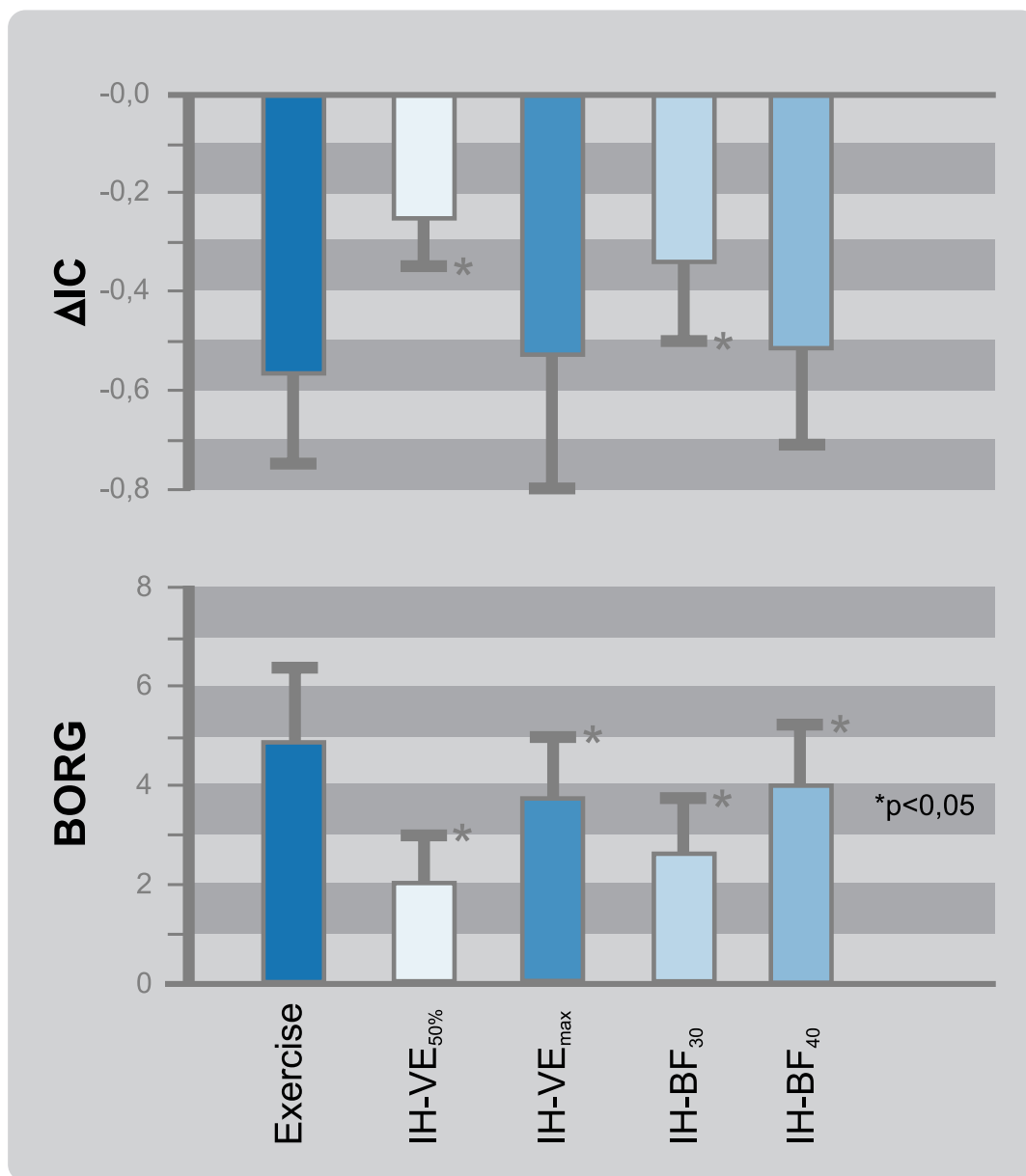


Abbildung 4: Zusammenfassende Darstellung der IC-Verminde- rung als Ausdruck der dynamischen Überblähung und der Dyspnoe (BORG).

5.4. DYNAMISCHE ÜBERBLÄHUNG, REPRODUZIERBARKEIT

Bei 14 der 17 Patienten erfolgte eine Wiederholung der isokapnischen Hyperventilation (Tag 3).

Die Ergebnisse sind graphisch für die isokapnische Hyperventilation mit der Zielvorgabe VE_{max} , *Abbildung 5a*, und der Zielvorgabe BF_{40} , *Abbildung 5b*, dargestellt.

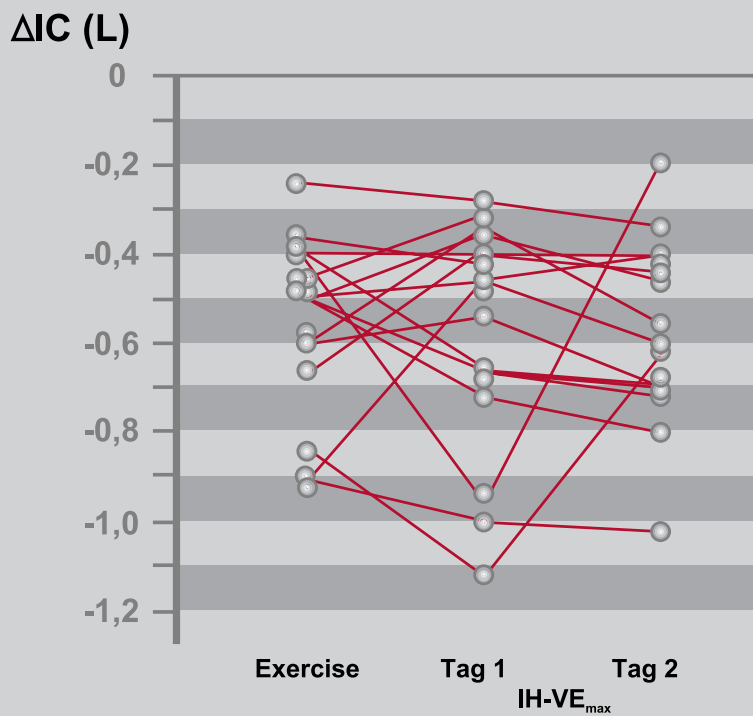


Abbildung 5a:
Individuelle Werte für ΔIC Exercise und ΔIC IH-VE_{max}
Tag 1 und Tag 2.

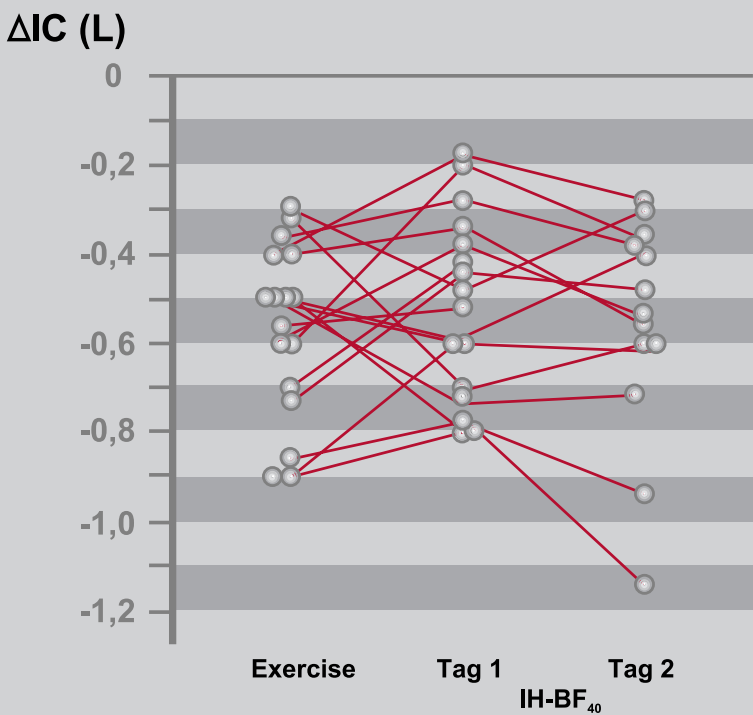


Abbildung 5b:
Individuelle Werte für ΔIC Exercise und ΔIC IH-BF₄₀
Tag 1 und Tag 2.

Der Mittelwert von ΔIC bei der isokapnischen Hyperventilation mit IH-VE_{max} ist zwischen Tag 1 mit -0,60 (0,26) und Tag 2 mit -0,57 (0,22) nicht signifikant different. Der Variabilitätskoeffizient beträgt 5,8%.

Die individuellen Daten (Abbildung 5a) zeigen jedoch bei einzelnen Patienten eine größere Varianz.

Der Mittelwert bei IH-BF₄₀ Tag 1 und Tag 2 ist mit -0,50 (0,197) und -0,58 (0,252) ebenfalls nicht signifikant different, aber Einzelwerte zeigen eine starke individuelle Varianz. Der Variabilitätskoeffizient beträgt 15,8%.

5.5. KORRELATIONEN ZWISCHEN DER DYNAMISCHEN ÜBERBLÄHUNG UND VENTILATIONSPARAMETERN

Parameter	r	Signifikanz
VE (L)	- 0,255	p<0,019
VE/MVV (%)	- 0,621	p<0,0001
BF (1/min)	- 0,366	p<0,001
VT (L)	- 0,025	p<0,822, n.s.
VT/IC	- 0,484	p<0,0001
T _i /T _{tot} (%)	0,07	p<0,526, n.s
T _i (s)	0,371	p<0,0001
T _{ex} (s)	0,306	p<0,004
IF (L/min)	- 0,272	p<0,012

Tabelle 5:

Korrelation der IC-Abnahme (Δ IC%pretest) mit ausgewählten Ventilationsparametern.

Daten aller fünf Untersuchungsbedingungen (Exercise, IH-VE_{max}, IH-VE_{50%}, IH-BF₃₀, IH-BF₄₀)

Die Abnahme der IC ($\Delta IC\%$ pretest) unter den fünf Untersuchungsbedingungen ist am engsten mit der Ausschöpfung der Atemreserve korreliert, d.h. mit zunehmender Ausschöpfung der Atemreserve wird der IC-Abfall größer, *Abbildung 6b*. Ebenfalls signifikante und relevante Korrelationen bestehen zur Atemfrequenz. Auch hier wird die IC-Abnahme mit zunehmender BF größer (*Abbildung 6a*). Die Beziehungen der IC zum Atemmuster zeigen Korrelationen zu T_i und T_{ex} . Je kürzer die Inspirationszeit, desto größer die Abnahme von IC; Gleiches gilt für T_{ex} . Ebenfalls besteht eine signifikante Korrelation zum mittleren inspiratorischen Flow. Mit Zunahme von IF wird der Abfall von IC größer.

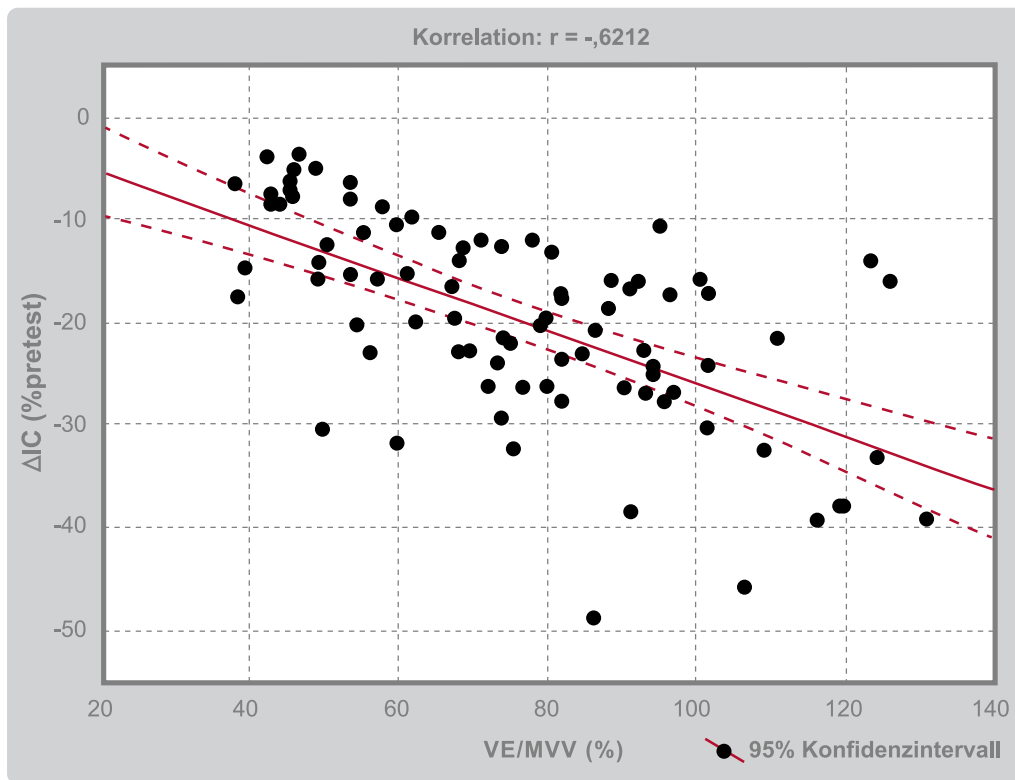


Abbildung 6a:
 ΔIC (%pretest) vs. BF (1/min)

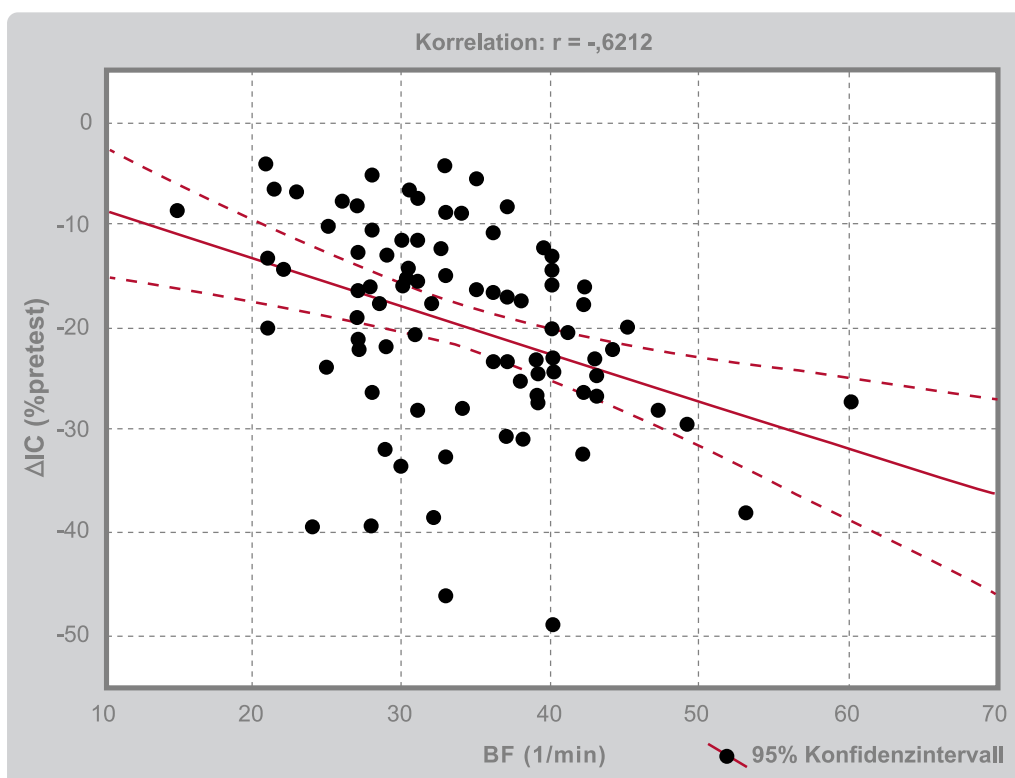


Abbildung 6b:
 ΔIC (%pretest) vs. VE/MVV (%)

5.6. KORRELATIONEN ZWISCHEN DYSPNOE, DYNAMISCHER ÜBERBLÄHUNG UND VENTILATIONSPARAMETERN

Parameter	r	Signifikanz
ΔIC (L)	-0,347	p<0,001
ΔIC (%pretest)	-0,462	p<0,0001
IC/TLC (%)	-0,35	p<0,001
IRV (L)	-0,565	p<0,0001
VT/IC (%)	0,483	p<0,0001
VE (L)	0,189	p<0,083 n.s.
VE/MVV (%)	0,34	p<0,0001
BF (1/min)	0,082	p<0,458 n.s.
VT (L)	0,163	p<0,136 n.s.
T_i / T_{tot} (%)	-0,251	p<0,21 n.s.
T_i (s)	0,195	p<0,074 n.s.
T_{ex} (s)	0,025	p<0,82 n.s.
IF (L/min)	0,26	p<0,016

Tabelle 6:

Korrelation der Dyspnoe (Borg-Score) zur Abnahme der IC und zu Ventilationsparametern, Daten aller fünf Untersuchungsbedingungen (Exercise und IH-VE_{max}, IH-VE_{50%}, IH-BF₃₀, IH-BF₄₀).

Die Korrelationsanalyse zeigt eine hochsignifikante Korrelation der Dyspnoe mit der Abnahme der IC und der Abnahme von IRV sowie dem Verhältnis der IC zur TLC und dem Verhältnis VT/IC. Dabei weisen VT/IC und IRV eine Autokorrelation von $r = 0,9$ auf, sodass die multiple Korrelations- und Regressionsanalyse getrennt mit beiden Parametern durchgeführt wurde.

Weiterhin besteht eine signifikante Korrelation zu Ausschöpfung der Atemreserve.

Die wesentlichen Beziehungen in den Abbildungen sind in den Abbildungen 8a bis c dargestellt.

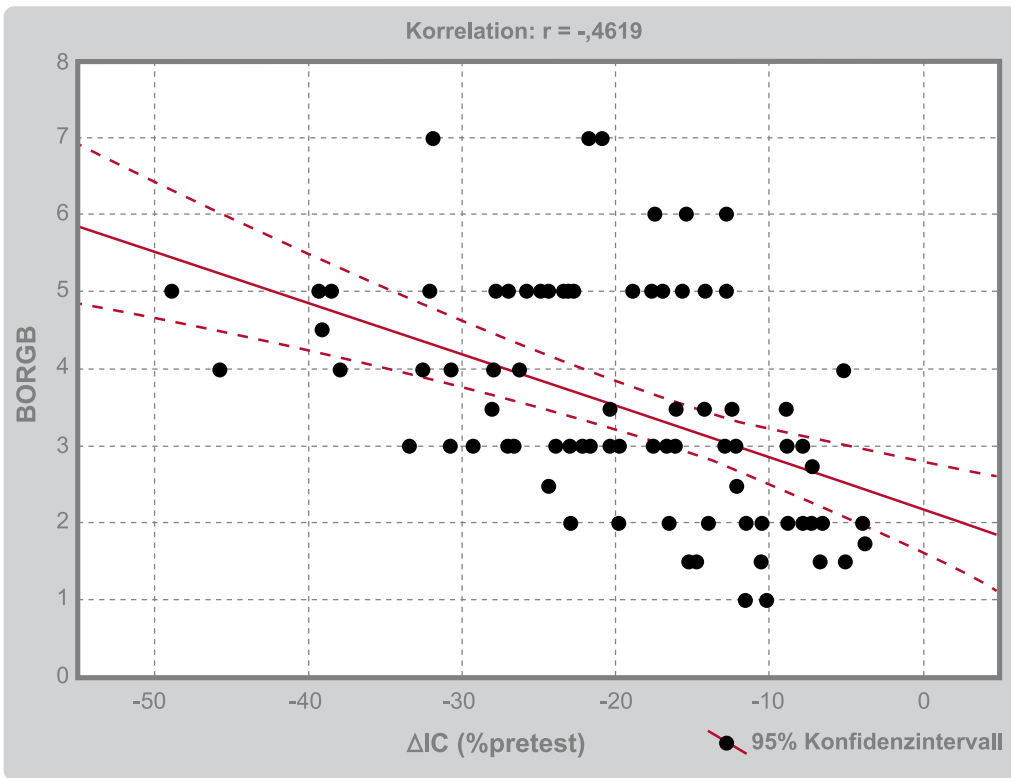


Abbildung 7a:
Borg vs. ΔIC (%pretest)

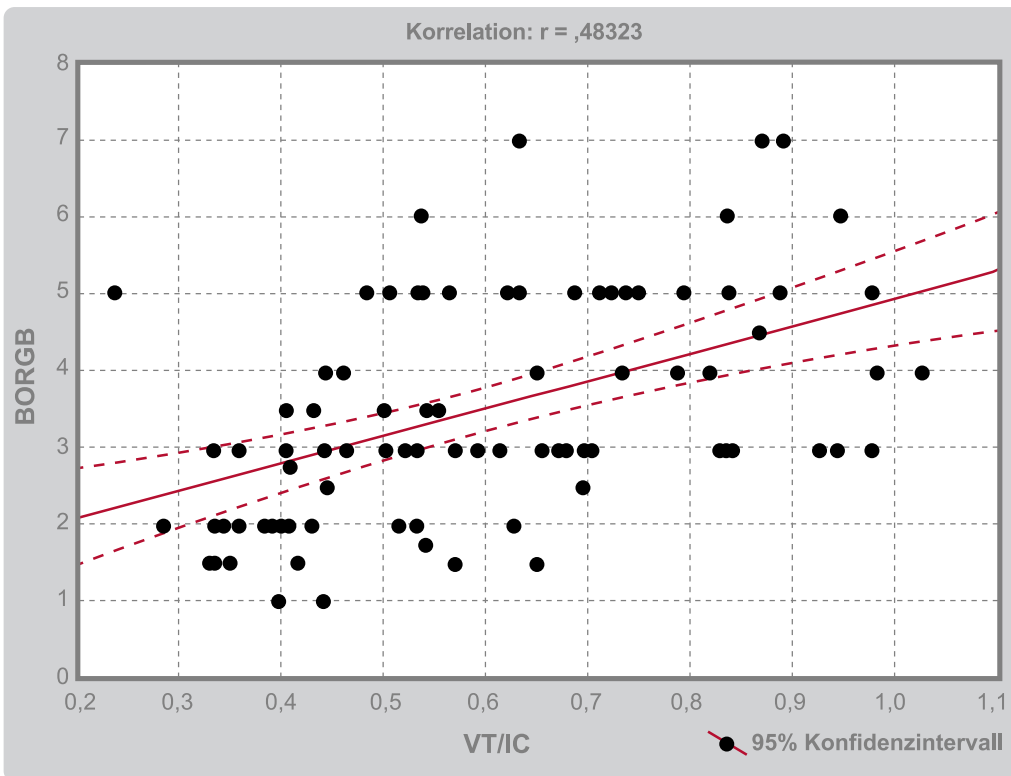


Abbildung 7b:
Borg vs. VT/IC(%)

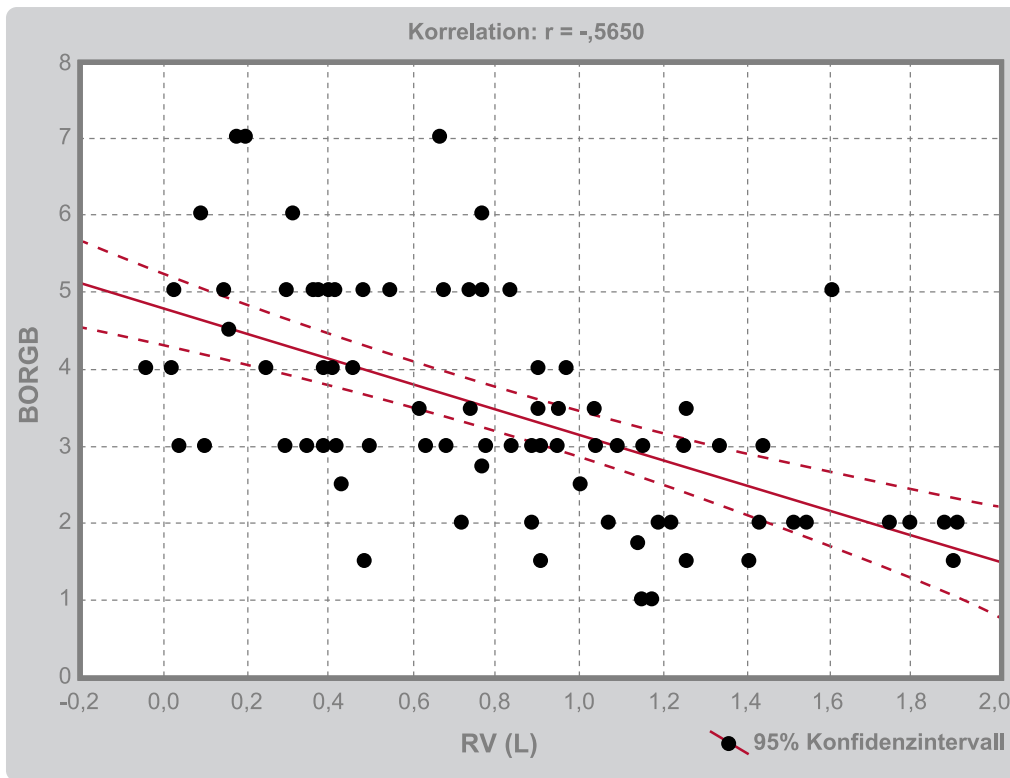


Abbildung 7c:
BORGB versus IRV(L)

5.7. ERGEBNISSE DER MULTIPLEN REGRESSIONSANALYSE ZU DEN EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE DYNAMISCHE ÜBERBLÄHUNG UND DYSYPNOE, DATEN ALLER FÜNF UNTERSUCHUNGSBEDINGUNGEN (EXERCISE UND IH)

Unter Einbeziehung der Parameter aus der *Tabelle 5*, die eine Korrelation $p < 0,02$ aufwiesen wurde der Einfluss von Ventilationsparametern auf die abhängige Variable $\Delta IC\%pretest$ mittels multipler Regressionsanalyse untersucht, indem schrittweise die Parameter mit dem geringsten Signifikanzniveau eliminiert wurden.

Das Ergebnis ist in *Tabelle 7* dargestellt.

In gleicher Weise wurden die Haupteinflussfaktoren auf die abhängige Variable Borg Score unter Bezug auf die Daten der *Tabelle 6* untersucht. Hierbei wurden 2 Modelle unter Einbeziehung von VT/IC und unter Einbeziehung von IRV erstellt. Die Ergebnisse sind in der *Tabelle 8* dargestellt.

Parameter	Beta	Signifikanz
VE/MVV(%)	-0,738	$p < 0,000000$
BF (1/min)	-0,272	$p < 0,0014$
IF (l/s)	0,268	$p < 0,0129$

$R = 0,697$, $R^2 = 0,485$ korrigiertes $R^2 = 0,466$

Tabelle 7:
Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse für die abhängige Variable ΔIC (%pretest).

Das Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse für die abhängige Variable ΔIC (%pretest) zeigt, dass der Grad der Ausschöpfung der Atemreserve, VE%MVV, die Höhe der Atemfrequenz und die Höhe des mittleren inspiratorischen Flow, IF, zu 46,7% den Abfall der IC unter den gewählten Untersuchungsbedingungen erklären, wobei die Ausschöpfung der Atemreserve mit einem Beta von -0,74 den entscheidenden Einfluss hat.

Parameter	Beta	Signifikanz
ΔIC (%pretest)	-0,35	p<0,00385
VT/IC(%)	0,401	p<0,00146

R = 0,557, R² = 0,285

Tabelle 8a: (Modell A).

Parameter	Beta	Signifikanz
ΔIC (%pretest)	-0,249	p<0,042
IRV	-0,484	p<0,0001

R = 0,594, R² = 0,329

Tabelle 8b: (Modell B).

Das Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse für die abhängige Variable Borg- Score im Modell A zeigt, dass die Höhe des Atemzugvolumens VT in Relation zur IC (VT/IC) und der Abfall der IC zu etwa 28% die Schwere der Dyspnoe erklären, wobei der Anteil beider Faktoren etwa gleich groß ist.

Im Modell B unter Verwendung des IRV erklären der Abfall der IC und das IRV zu 33% die Dyspnoe, wobei in diesem Modell das IRV als Einflussfaktor überwiegt.

DISKUSSION

Wir konnten in dieser Arbeit nachgewiesen, dass die willkürliche Hyperventilation ebenso zur dynamischen Lungenüberblähung führen kann, wie die körperliche Belastung. Daher sind alle Einflüsse, die die Ventilation steigern können (z.B. psychische Faktoren, metabolische oder pharmakologische Einflüsse) zu berücksichtigen, sofern das Ausmaß der Lufnot verstanden werden soll und deren therapeutische Verminderung angestrebt wird.

Die COPD hat als Ursache für Erkrankung und Sterblichkeit in der Bevölkerung in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen. Schätzungen zufolge wird dieser Verlauf auch weiterhin anhalten.

Eine der größten Belastungen für Patienten mit fortgeschrittener COPD ist die Lufnot unter Belastung und die mit ihr verbundene Belastungsintoleranz. Ursache dafür ist die mit steigender Ventilation auftretende dynamische Überblähung.

Die Annahme, dass ein erhöhtes Atemminutenvolumen bei Patienten mit schwerer COPD bedingt durch psychische Faktoren in Ruhe ebenfalls eine Änderung der Atemmechanik mit dynamischer Überblähung nach sich zieht, sollte in der vorliegenden Studie unter isokapnischer Hyperventilation untersucht werden.

Dabei wurden folgende primäre Arbeitshypothesen geprüft:

1. Eine Steigerung des Atemminutenvolumens unter Ruhe in eine dynamische Überblähung mit Abnahme der IC.
2. Die Abnahme der IC ist bei vergleichbarem Atemminutenvolumen in Ruhe und unter körperlicher Belastung identisch.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, welche Faktoren das Ausmaß von dynamischer Überblähung und Dyspnoe maßgeblich verursachen.

Dabei sollten im Besonderen atemmechanisch relevante Parameter untersucht und auf die Qualität ihres Einflusses überprüft werden.

Zu den untersuchten Parametern gehören die Ventilation (VE), die Relation der Ventilation zur maximal möglichen Ventilation (VE/MVV) und die Atemfrequenz (BF).

Darüber hinaus wurde untersucht, ob die Relation von Dyspnoe und dynamischer Überblähung bei Steigerung der Ventilation unter Belastung und unter isokapnischer Hyperventilation gleichwertig ist.

METHODE

Die Fragestellung wurde mit einem Design untersucht, das an Tag 1 die Lungenfunktion und Spiroergometrie vorsah, an Tag zwei die Hyperventilation.

Wie das Ergebnis der Spirometrie zeigt, besteht zwischen dem FEV₁ an Tag 1 bei Einschluss und unmittelbar vor Spiroergometrie eine kleine, aber statistisch signifikante Differenz von 0,14L. Diese kann durch die unterschiedlichen Messprinzipien (Pneumotachograph versus Turbine) bedingt sein, denkbar ist auch ein Trainingseffekt. Die Differenz des FEV₁ zwischen den Werten vor Spiroergometrie und vor isokapnischer Hyperventilation ist nicht relevant, sodass hier kein Einfluss auf das Ergebnis vorliegt.

Bei der Wahl des Testprotokolls für die isokapnische Hyperventilation wurde auf eine metronomgesteuerte Ventilation verzichtet, da die Versuchsbedingungen mit der Situation unter Belastung möglichst identisch gestaltet werden sollten. Die Steuerung der Atemfrequenz bzw. des Ventilationsvolumens über die Rückkopplung des Patienten über die aktuellen Werte im Vergleich zu den Zielwerten wurde von allen Patienten beherrscht

Trotzdem gelang es nicht immer punktgenau, die vorgegebenen Volumina und Frequenzen zu erreichen. Daher liegt die maximale Ventilation unter isokapnischer Hyperventilation im Mittel etwa 3L unter dem Maximalwert der Belastung. Die Zeitdauer von zwei Minuten für jeden Test war ausreichend für die Entwicklung der dynamischen Überblähung. Meist war die Verringerung der IC nach einer Minute bereits auf dem Niveau der IC-Verringerung nach zwei Minuten Testdauer.

Diese Beobachtung stimmt mit dem Ergebnis der Entwicklung der IC in constant work tests überein [4][16].

Durch die Zielvorgabe von zwei differenten Volumina ohne Atemfrequenzvorgabe und von zwei differenten Atemfrequenzen ohne Volumenvorgabe wurde ein breites Spektrum an Ventilationsdaten erreicht, das mit der Änderung der IC korreliert werden konnte.

Generell zeigte sich jedoch, dass, obwohl im Gegensatz zur Metronomsteuerung [24][25] das Atemmuster freigestellt wurde, zwischen willkürlicher Hyperventilation und Belastung das Atemmuster (VT, BF, T_i/T_{tot}) different war.

Unter isokapnischer Hyperventilation zeigten die Patienten eine durchgängig flachere Atmung mit einem höherem T_i/T_{tot}, welches nicht dem typischen obstruktiven Atemmuster mit hohem VT und niedrigem T_i/T_{tot} [30] entspricht, das unter Belastung vorherrschte (*Tabelle 3*).

Diese methodischen Einflüsse müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

KÖRPERLICHE BELASTUNG VS. WILLKÜRLICHE HYPERVENTILATION

Das zentrale Ergebnis der Studie liegt in dem Nachweis, dass bei Patienten mit mittel-/schwergradiger COPD eine dynamische Überblähung auch in Ruhe durch Hyperventilation auslösbar ist.

Bei annähernd identischer Ventilation zwischen maximaler Belastung (43L/min) und Hyperventilation (39,9L/min) war die Abnahme der IC mit -0,57L und -0,55L identisch (*Tabelle 3*).

Sowohl unter Belastung, als auch unter willkürlicher Hyperventilation betrug die Abnahme der IC mit 24,0% und 24,2% etwa ein Viertel des Ausgangswertes. Diese Abnahme der IC entspricht bei Annahme einer konstanten TLC [9][39][47][59] einer Zunahme der Überblähung (EELV) um den gleichen numerischen Betrag (*Abbildung 3*).

Dabei waren sowohl die absolute Ventilation, als auch die Ausschöpfung der Atemreserve (VE/MVV) unter Belastung etwas höher als unter der willkürlichen Hyperventilation.

Die dynamische Überblähung trat bei allen 17 Patienten nicht nur unter Belastung, sondern auch bei willkürlicher Hyperventilation auf, obwohl das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung von einem COPD-Stadium II bis III reichte.

Die Erhöhung des ITGV als Ausmaß der Überblähung in Ruhe zeigte mit Werten von 130% bis 209% ebenfalls eine Differenzierung von leichtgradiger bis schwerer Störung. Sowohl der Grad der Obstruktion als auch der Überblähung hat einen Einfluss auf das Ausmaß der dynamischen Überblähung [39][40][44].

Um den Einfluss der anthropometrischen Daten und den unterschiedlichen Grad der Überblähung auf die Abnahme der IC zu eliminieren wurde die IC-Abnahme als relativer Wert zur Ruhe-IC kalkuliert ($\Delta IC\%_{\text{pretest}}$).

Im Ergebnis zeigt der relative Wert der IC-Abnahme dabei ein ähnliches Verhalten wie der Absolutwert (*Tabelle 3*), weist aber engere Korrelationen zu den Ventilationsparametern auf und wurde deshalb als Zielparameter für die Regressions- und Korrelationsanalyse verwendet.

Reduziert man das vorgegebene Atemminutenvolumen auf 50% des Maximalwertes unter Belastung ($IH-VE_{50\%}$), so wird auch die Abnahme der IC mit -0,23L deutlich geringer und beträgt damit nur etwa die Hälfte des Wertes unter Exercise bzw. $IH-VE_{\text{max}}$.

Wird bei der willkürlichen Hyperventilation nicht das Atemminutenvolumen sondern die Atemfrequenz als Einflussfaktor untersucht, zeigt sich, dass eine identische Atemfrequenz wie beim Exercise-Test unter willkürlicher Hyperventilation zu einer signifikant geringeren Abnahme der IC führt (*Tabelle 3*).

Dieses Ergebnis ist durch das geänderte Atemmuster zu erklären.

Während bei der Zielvorgabe $IH-VE_{\text{max}}$ in der willkürlichen Hyperventilation die BF signifikant höher als der mittlere inspiratorische Flow (IF), aber nicht signifikant kleiner als unter Belastung war, ist bei der Zielvorgabe $IH-BF_{30}$ das Atemminutenvolumen und auch IF signifikant kleiner als unter Belastung.

Kalkuliert man aus VE und BF das Atemzugvolumen VT, so zeigt sich hier ein deutlich höheres VT unter Belastung (1,4L) im Vergleich zu $IH-BF_{30}$ (0,93L).

Damit sind die vorliegenden Ergebnisse nicht mit den Untersuchungen von Gelb et al [25][26] zu vergleichen, die ebenfalls die dynamische Überblähung unter Ruhe und Hyperventilation verglichen. Hier erfolgte die willkürliche Hyperven-

tilation ebenfalls mit einer BF von 30 identisch zur Belastung, allerdings unter Taktvorgabe durch ein Metronom. Damit wurde willkürlich ein T_i/T_{tot} von 50% vorgegeben und damit die Expirationszeit verkürzt auf einen kalkulierten Wert von 1s.

Bezogen auf die eigenen Ergebnisse mit einem T_i/T_{tot} von 39,4 bei einer BF von 31,8 min., ergibt sich eine mittlere Expirationzeit von 1,16 Sekunden und für die IH-BF₃₀ und unter Belastung ein Wert von 1,27 Sekunden.

Eine willkürliche Erhöhung der Atemfrequenz auf 40/min führt zu einer Abnahme der IC, die mit -0,52 nur geringfügig und nicht signifikant kleiner als unter maximaler Belastung und IH-VE_{max} ist, obwohl das Atemminutenvolumen mit 35L signifikant kleiner ist als unter Belastung. Die Expirationszeit, T_{ex} von 0,89 Sekunden, liegt hier noch unter dem Wert der maximalen Belastung von 0,93.

REPRODUZIERBARKEIT

Die dynamische Überblähung unter Belastung bei Patienten mit COPD führt zu einer Abnahme der IC, die gut reproduzierbar ist [19]. Der Variabilitätskoeffizient für die Bestimmung der IC liegt nach Untersuchungen von Tantucci et al [60] bei älteren Patienten bei unter 200mL und unter 9%.

Im Gegensatz zu den Bedingungen unter Belastung liegen keine Daten zur Reproduzierbarkeit der IC bei Patienten mit COPD unter willkürlicher Hyperventilation vor. Daher wurde bei 14 Patienten die willkürliche Hyperventilation an einem zweiten Tag erneut durchgeführt unter den Bedingungen IH-VE_{max} und IH-BF₄₀. Dabei zeigt der Variabilitätskoeffizient bei IH-VE_{max} von 5,8% eine deutlich bessere Reproduzierbarkeit als bei IH-BF₄₀ mit 15,8%.

Die individuellen Daten der Abbildung 5a und b verdeutlichen jedoch, dass es eine erhebliche Varianz zwischen den einzelnen Individuen hinsichtlich der Reproduzierbarkeit gibt. Eine mögliche Erklärung könnte die metabolisch bedingte Notwendigkeit zur gesteigerten Ventilation unter körperlicher Belastung sein, die unter der Hyperventilation mit willkürlicher externer Vorgabe nicht besteht. Dabei ist die Möglichkeit der individuellen Atemstrategie durch die Untersuchungsbedingungen vorgegeben. Das führt zu einem differenten Atemmuster (siehe Tabelle 3). Die wesentlichen Differenzen liegen in dem typisch obstruktiven Muster unter Belastung mit hohem VT und niedriger BF, während unter allen Untersuchungsbedingungen der Hyperventilation die Patienten ein signifikant kleineres Atemzugvolumen gegenüber der Belastung generieren.

Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen dynamischer Überblähung und den Ventilationsparametern sowie dem Atemmuster in der Regressions- und Korrelationsanalyse zeigt signifikante Korrelationen sowohl zur Ausschöpfung der Atemreserve, als auch zur Atemfrequenz, zur Inspirationszeit T_i und zum mittleren inspiratorischen Flow, während das Atemzugvolumen keine Korrelation zur Abnahme der IC aufweist. Die Korrelation zu VT/IC ist über die IC wahrscheinlich durch eine Autokorrelation bedingt (Tabelle 8).

In der multiplen Regressionsanalyse sind die Haupteinflussfaktoren Ausschöpfung der Atemreserve (VE/MVV), sowie Atemfrequenz und der mittlere inspiratorische Flow zu identifizieren, die mit etwa 48% die Abnahme der IC erklären.

Dabei ist die Ausschöpfung der Atemreserve der Haupteinflussfaktor (Tabelle 7).

In der Literatur werden vorrangig statische und dynamische Lungenfunktionsparameter in Ihrer Korrelation zur dynamischen Überblähung unter körperlicher Belastung untersucht [27][41][46][50][53][64], wobei insbesondere der Grad der Obstruktion [10][22][31][56] und die Überblähung in Ruhe als relevante Einflussfaktoren beschrieben sind. In der vorliegenden Studie wurden diese Beziehungen nicht gesondert untersucht, da der Zielpunkt nicht die Untersuchung der dynamischen Überblähung unter Belastung war.

Anders als das Ausmaß der dynamischen Überblähung, die auch unter willkürlicher Hyperventilation bei vergleichbarem VE auslösbar ist, zeigt das Ausmaß der angegebenen Luftnot unter Belastung signifikante Differenzen zwischen der Belastung und allen vier Untersuchungsbedingungen der willkürlichen Hyperventilation (Tabelle 3).

Bereits in vorangegangenen Studien konnte beobachtet werden, dass die Wahrnehmung der Dyspnoe nicht linear mit der ansteigenden Belastung des Ergometers zunimmt [52].

Das individuelle Dyspnoeempfinden setzt sich aus der Intensität der empfundenen Dyspnoe und des Ausmaßes des

dabei empfundenen Unwohlseins zusammen.

Das stärkere Ausmaß des Dyspnoeempfindens spricht also für zusätzliche Faktoren die neben der dynamischen Überblähung unter körperlicher Belastung zur Atemnot beitragen. Zudem wurde bei $n = 3$ Patienten die Belastung wegen muskulärer Erschöpfung beendet. Für die Begrenzung der körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit COPD sind neben der dynamischen Überblähung [38][40][43] [44][47][65] weitere Faktoren maßgeblich, insbesondere die energetische Mangelversorgung der peripheren Muskulatur und der Atemmuskulatur sowie die Muskeldysfunktion der Beine [1][51].

Darüber hinaus kann das Ausmaß der körperlichen Aktivität auch durch kardiozirkulatorische Faktoren (low cardiac output) beeinträchtigt sein [65].

Neben diesen Faktoren sind der z. T. relevante PaO_2 -Abfall bis auf 45mmHg und der relevante PaCO_2 -Anstieg auf 55mmHg unter Belastung als Einflussfaktoren zu berücksichtigen [39].

Des Weiteren unterliegt das Dyspnoeempfinden analog dem Schmerz einer komplexen, modulierenden, zentralnervösen Bewertung und ist zwischen den verschiedenen krankheitsspezifischen Ursachen different [20].

Besonders für die Therapie der COPD ist es von Bedeutung, dass das Ausmaß des empfundenen Unwohlseins durch die Dyspnoe (z.B. durch Kombination mit anderen sensorischen Reizen) positiv beeinflusst werden kann[66].

In der Regressions- und Korrelationsanalyse wurden die Korrelationen der Dyspnoe mit der dynamischen Überblähung, Ventilationsparametern und dem Atemmuster untersucht. Die engsten Korrelationen zeigte der Borg-Score zu den statischen Funktionsparametern unter den Testbedingungen IRV, VT/IC sowie zur Abnahme der IC.

Die Beziehung der Dyspnoe zur Ausschöpfung der Atemreserve und dem inspiratorischen Flow war weniger ausgeprägt (Tabelle 6). Die Parameter des Atemmusters zeigten keine signifikanten Korrelationen. Das mag darin begründet sein, dass das Atemmuster während der Hyperventilation nicht stark variierte, aber insgesamt different zu der Belastungsuntersuchung war.

Das IRV ($r = 0,57$) und das Verhältnis VT/IC ($r = 0,48$) wiesen die stärkste Korrelation zur Dyspnoe auf. Da sowohl dem IRV ($\text{IC} - \text{VT}$), als auch dem Quotienten VT/IC die gleichen Primärparameter zugrunde liegen, besteht eine Autokorrelation mit $r = 0,9$. Es wurde daher die multiple Regressions- und Korrelationsanalyse zusätzlich getrennt mit je einem der beiden Parameter durchgeführt. Dabei erwies sich das Modell unter Einbeziehung von IRV als aussagekräftiger. Nach Elimination aller weiteren signifikanten Einflussfaktoren ist die Dyspnoe zu ca. 33% durch das IRV und die dynamische Überblähung (relative IC Abnahme) erklärt, wobei das IRV als Einflussfaktor überwiegt.

Dieses Ergebnis stimmt gut mit bisherigen Untersuchungen zur Dyspnoe bei Patienten mit COPD überein, bei denen ein Missverhältnis, sog. effort displacement (viel Aufwand, wenig Ergebnis) [40], zwischen der Atemarbeit Last/Kapazität ($P_{\text{es}}/P_{i_{\text{max}}}$) und dem Verhältnis VT/VCpred. besteht.

O'Donnell et al [42] zeigten während eines „constant work tests“, dass Dyspnoe bei einer Abnahme des inspiratorischen Reservevolumens auf einen Wert $<0,5\text{L}$ zu starker Dyspnoe führt, verbunden mit einem starken Anstieg des Verhältnisses ($P_{\text{es}}/P_{i_{\text{max}}}$)/(VT/VCpred.).

Da das IRV während Belastung mit 0,42 (+/-0,34L) im Mittel unter dem Wert von 0,5L lag, während der Hyperventilation jedoch deutlich oberhalb, kann auch hier eine Ursache der stärkeren Dyspnoe unter Belastung vermutet werden. Ein analoger Zusammenhang ergibt sich aus dem Quotienten VT/IC.

Es gilt dabei ein Verhältnis $>0,8$ als Hinweis auf eine atemmechanische Limitierung [30]. Auch hier weisen die Patienten unter Belastung mit einem VT/IC von 0,78 (0,15) einen Wert auf, der im Mittel in diesem Bereich liegt, während bei der willkürlichen Hyperventilation dieser Wert deutlich unterschritten wird.

Eine Korrelation der Dyspnoe zum Atemmuster (T_i/T_{tot} , T_i , T_{ex}) wurde von Nield et al [36] bei obstruktiven Störungen unter Belastung gefunden, in den vorliegenden Daten jedoch nicht bestätigt.

Bei dieser Betrachtung muss berücksichtigt werden, dass in die Regressions- und Korrelationsanalyse alle unter Belastung und den vier Hyperventilationsbedingungen erhobenen Daten eingingen. Dadurch besteht eine stärkere Gewichtung der Ergebnisse der Hyperventilations-Tests gegenüber der Belastung. Dadurch repräsentieren die Ergebnisse der Regressions- und Korrelationsanalyse in stärkerem Maße die willkürliche Hyperventilation. Dieser Umstand könnte den geringeren Einfluss des Atemmusters erklären.

Eine getrennte Untersuchung der Ergebnisse unter Belastung und während willkürlicher Hyperventilation ergab für die $n = 17$ Patienten unter Belastung keine signifikante Korrelation der Dyspnoe zu den Einflussparametern. Es wurde daher auf eine getrennte Analyse in der multiplen Regressions- und Korrelationsanalyse verzichtet.

Im Ergebnis der Untersuchungen sind folgende Schlussfolgerungen zu ziehen:

1. Eine dynamische Überblähung ist bei Patienten mit COPD durch willkürliche isokapnische Hyperventilation auszulösen.
2. Das Ausmaß der dynamischen Überblähung ist bei vergleichbarem Atemminutenvolumen nicht signifikant different.
3. Bei vergleichbarer Atemfrequenz aber niedrigerem Atemminutenvolumen ist das Ausmaß der dynamischen Überblähung unter willkürlicher Hyperventilation signifikant geringer als unter Belastung, bei erhöhter Atemfrequenz ($IH-BF_{40}$) jedoch vergleichbar.
4. Die Reproduzierbarkeit der dynamischen Überblähung ist bei Vorgabe des zu erreichenden Atemminutenvolumens bei einem Variationskoeffizienten von 5,8% gut.
5. Die dynamische Überblähung ist vorrangig durch das Ausmaß der Ausschöpfung der Atemreserve und in geringerem Umfang durch den mittleren inspiratorischen Flow und Atemfrequenz beeinflusst. Diese Faktoren erklären die Abnahme der IC zu 47%.
6. Das Ausmaß der Dyspnoe ist bei vergleichbarer dynamischer Überblähung unter willkürlicher Hyperventilation geringer.

7. Als Haupteinflussfaktoren für die Dyspnoe konnten das IRV bzw. das Verhältnis VT/IC und die Abnahme der IC (% zum Ausgangswert) identifiziert werden.
Diese Faktoren erklären die Dyspnoe zu ca. 30%.
8. Die Ergebnisse erklären das Auftreten von Dyspnoe bei Patienten mit schwerer COPD in Ruhe unter situativer Steigerung der Ventilation.

ZUSAMMENFASSUNG

Diese Studie beschäftigt sich mit den Auslösern für dynamische Überblähung und ihren Auswirkungen auf die Luftnot und die Belastungstoleranz der Patienten. Zu diesem Zweck wurden 17 Patienten (3 weibliche) mit mittelschwerer bis schwerer COPD untersucht.

Die Untersuchung gliederte sich in drei verschiedene Untersuchungsstage:

An **Tag 1** erfolgte der Einschluss in die Studie mit Erfassung der Spirometrie, Atemmuskulaturkraft, Diffusionskapazität und Blutgasanalyse. Ebenso erfolgte die Durchführung der Lungenfunktionsprüfung und spiroergometrischer Belastungsuntersuchung auf dem Fahrradergometer. Die unter maximal möglicher Belastung ermittelten Werte dienten als Richtwerte für die isokapnische Hyperventilation.

An **Tag 2** erfolgte die isokapnische Hyperventilation für die Atemparameter VE_{max} , $VE_{50\%}$, BF_{40} und BF_{30} .

Die Probanden konnten so willkürlich die in der erreichten Parameter atemtechnisch imitieren.

An **Tag 3** erfolgten die Reproduktionsmessungen, die in der Durchführung mit denen an Tag 2 identisch waren.

Insgesamt ergab sich für die Pat. ein FEV_1 zwischen 0,95L bis 1,91L. Im Rahmen des Vergleichs der Atemparameter unter Belastung (Exercise) und isokapnischer Hyperventilation (IH) wurden als Zielparameter die IC, die Ventilationsparameter VE, BF, VE/MVV, das Atemmuster T_i/T_{tot} sowie VT und VT/IC untersucht. Die IC zeigte sowohl als Absolutwert in L, als auch als relative Abnahme ($\Delta IC\%$) bei IH- $VE_{50\%}$ mit 2,05L gegenüber 1,8L unter Exercise einen signifikant höheren Wert. Die $\Delta IC(L)$ und auch $\Delta IC\%$ waren unter IH- $VE_{50\%}$ und IH- BF_{30} signifikant niedriger während unter IH- VE_{max} und IH- BF_{40} keine signifikante Differenz feststellbar war. Bei den Ventilationsparametern zeigte sich für BF unter IH- VE_{max} mit 38,2L ein signifikant höherer Wert als unter Belastung. Das Atemzugvolumen VE war unter Belastung gegenüber allen Testuntersuchungen signifikant größer. Ebenso war die Ausschöpfung der Atemreserve VE/MVV gegenüber fast allen Tests (außer IH- BF_{40}) während der Spiroergometrie signifikant größer. Bei Untersuchung des Atemmusters fiel auf, dass VT und VT/IC unter Belastung gegenüber allen Tests unter IH statistisch relevant größer war. IRV nahm hierbei gegenüber der isokapnischen Hyperventilation einen signifikant kleineren Wert bei Belastung an. Das Verhältnis T_i/T_{tot} war unter Belastung am kleinsten, wobei die Dyspnoe genau entgegengesetzt bei allen 4 Untersuchungsbedingungen signifikant kleiner als unter Belastung war. Bei der Korrelation zwischen Dyspnoe, dynamischer Überblähung und den Ventilationsparametern zeigte sich die engste Korrelation zwischen ΔIC und VE/MVV sowie signifikante Korrelationen zwischen ΔIC und BF, T_i und T_{tot} . Die Dyspnoe korrelierte bei den Analysen am stärksten mit ΔIC , IRV sowie IC/TLC und VE/MVV. Im Hinblick auf die Dyspnoe und die dynamische Überblähung erbrachten die Untersuchungen für VE/MVV, BF und IF mit insgesamt 46,7% den größten Einfluß auf die ΔIC . Bei der getrennten Untersuchung für den Einfluß auf die Dyspnoe ergaben sich für VT/IC und IC insgesamt 28%, für IRV und IC insgesamt 33%, wobei der Anteil des IRV überwog. Die Frage nach den Haupteinflussfaktoren der dynamischen Überblähung konnte durch multiple Regressionsanalysen herausgefiltert werden und zeigt, dass VE/MVV, IF und BF die Abnahme der IC zu insgesamt 47% bedingen. Als Haupteinflussfaktoren für die Dyspnoe konnten das IRV bzw. VT/IC und $\Delta IC\%$ herausgefiltert werden. Obwohl das Ausmaß der Dyspnoe unter isokapnischer Hyperventilation insgesamt geringer ausfällt als unter Belastung, kann durch die Ergebnisse dieser Studie das Auftreten von Dyspnoe bei Patienten mit COPD unter situativer Erregung und psychischer Belastung gut erklärt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Aliverti A, Macklem PT (2008). The major limitation to exercise performance in COPD is inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles. *J Appl Physiol* 105:749-757
- [2] American Thoracic Society ATS (1987). Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 136:1299–1307
- [3] ATS/ERS task force (2005). Standardization of Lung function testing. *Eur Resp J* 26: 319-968
- [4] Bauerle O, Chrusch CA, Younes M (1998). Mechanisms by which COPD affects exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 157:57-68
- [5] Belman MJ, Botnick WC, Shin JW (1996). Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 153:967-975
- [6] Borg G (1998). Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 14:377-381
- [7] Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, Overend T, Della Cioppa G, Siafakas N (2004). Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV1 reversibility. *Curr Med Res Opin.* 20:581-586
- [8] Butcher SJ, Jones RL (2006). The impact of exercise training intensity on change in physiological function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sports Med* 36:307-325
- [9] Calverley PMA (2006). Dynamic hyperinflation. Is it worth measuring? *Proc Am Thorac Soc* 3:239-244
- [10] Calverley PMA, Koulouris NG (2005). Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 25:186-199
- [11] Casaburi R, Proszasz J (2006). Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proc Am Thorac Soc* 3:185-189
- [12] Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ (2004). The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350:1005-1012
- [13] Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force (2004). Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 23:932-946
- [14] Celli BR, Zu Wallack R, Wang S, Kesten S (2003). Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 124:1743-1748

- [15] Criece CP, German airway league (2003). Recommendations of the german airway league (deutsche Atemweg sliga) for the determination of inspiratory muscle. *Pneumologie* 57:98-100
- [16] Diaz O, Villafranca C, Ghezzeo H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, Lisboa C (2000). Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 16:269-275
- [17] Diaz O, Villafranca C, Ghezzeo H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, Lisboa C (2001). Breathing patterns and gas exchange at peak exercise in COPD patients with and without tidal flow limitation at rest. *Eur Respir J* 17:1120-1127
- [18] Di Marco F, Milic-Emili J, Boveri B, Carlucci P, Santus P, Casanova F, Cazzola M, Centanni S (2003). Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur Respir J* 21:86-94
- [19] Dolmage TD, Goldstein RS (2002). Repeatability of inspiratory capacity during incremental exercise in patients with severe COPD. *Chest* 121:708-714
- [20] Elliot MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A (1991). The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 144:826-832
- [21] Eves ND, Petersen SR, Haykowsky MJ, Wong EY, Jones RL (2006). Helium-hyperoxia, exercise, and respiratory mechanics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 174:763-771
- [22] Ferguson GT (2006). Why does the lung hyperinflate. *Proc Am Thorac Soc* 3:176-179
- [23] Fujimoto K, Yoshiike F, Yasuo M, Kitaguchi Y, Urushihata K, Kubo K, Honda T (2007). Effects of bronchodilators an dynamic hyperinflation following hyperventilation in patients with COPD. *Respirology* 12:93-99
- [24] Gelb AF, Flynn Taylor C, McClean P, Shinar CM, Rodrigues MT, Gutierrez CA, Chapman KR, Zamel N (2007). Tiotropium and simplified detection of dynamic hyperinflation. *Chest* 131: 690-695
- [25] Gelb A, Gutierrez C, Weismann I, Newsom R, Flynn Taylor C, Zamel N (2004). Simplified detection of dynamic hyperinflation. *Chest* 126:1855-1860
- [26] German Society of pneumology (1998). Recommendations for carrying out and evaluation stress tests in pneumology. Cardiorespiratory interaction section of the german society of pneumology. *Pneumologie* 52:225-231
- [27] Gowda K, Zintel T, McParland C, Orchard R, Gallagher CG (1990). Diagnostic value of maximal exercise tidal volume. *Chest* 98:1351-1354
- [28] Henke KG, Sharrat M, Pegelow D, Dempsey JA (1988). Regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *J Appl Physiol* 64:135-146
- [29] Koulouris NG, Dimopoulou I, Valta P, Finkelstein R, Cosio MG, Milic-Emili J (1997). Detection of expiratory flow limitation during excercise in COPD patients. *J Appl Physiol* 82:723-731

- [30] Kroidl RF, Schwarz St, Lehnigk B (2007). Kursbuch Spiroergometrie. *Thieme Verlag, Stuttgart*
- [31] Lehnigk B, Taube C, Behnke M, Jörres RA, Magnussen H (2001). Relationship between baseline lung function, maximum inspiratory pressure, dynamic hyperinflation, exercise induced increase in PaCO₂ and dyspnea in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 163:A75
- [32] Lougheed MD, Fisher T, O'Donnell DE (2006). Dynamic hyperinflation during bronchoconstriction in asthma: implications for symptom perception. *Chest* 130:1072-1081
- [33] Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, Hernandez P, Sciruba FC, Richter K, Kesten S, O'Donnell DE (2005). Improvements in symptom-limited exercise performance over 8h with once daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 128:1168-1178
- [34] Murray CJL, Lopez AD (1996). Evidence-based health policy-lessons from the global burden of disease study. *Science* 274:740-743
- [35] Murray CJL, Lopez AD (1997). Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. *Lancet* 349:1269-1276
- [36] Nield M, Arora A, Dracup K, Hoo GW, Cooper CB (2003). Comparison of breathing patterns during exercise in patients with obstructive and restrictive ventilatory abnormalities. *J Rehabil Res Dev* 40: 407-414
- [37] Nosedá A, Carpiaux JP, Schmerber J, Yernault JC (1993). Dyspnea and inspiratory capacity in COPD. *Rev Mal Respir* 10:537-543
- [38] O'Donnell DE (2001). Ventilatory limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 33:647-655
- [39] O'Donnell DE, Bain DJ, Webb KA (2000). Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 155:530-535
- [40] O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LKL, Webb KA (1997). Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation. Pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 155:109-115
- [41] O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, Make B, Magnussen H (2004). Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 23:832-840
- [42] O'Donnell D, Hamilton AL, Webb KA (2006). Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl. Physiol* 101:1025-1035
- [43] O'Donnell DE, Lam M, Webb KA (1998). Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 158(5Pt1): 1557-65
- [44] O'Donnell DE, Reville SM, Webb KA (2001). Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164:770-777

- [45] O'Donnell DE, Travis J, Webb KA, He Z, Lam YM, Hamilton A, Kesten S, Maltais F, Magnusson H (2009). Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD. *Eur Respir J*, Mar 12 Epub ahead of print
- [46] O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA (2004). Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in COPD. *Eur Respir J* 24:86-94
- [47] O'Donnell DE, Webb KA (1993). Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 148:1351-1357
- [48] Palange P, Valli G, Onorati P, Antonucci R, Paoletti P, Rosato A, Manfredi F, Serra P (2004). Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance in COPD patients. *J Appl Physiol* 97:1637-1642
- [49] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific committee: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2001). Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1256-1276
- [50] Pellegrino R, Brusasco V (1997). Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 10:543-549
- [51] Point: Counterpoint (2008). The major limitation to exercise performance in COPD is: 1) inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles, 2) lower limb muscle dysfunction, 3) dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* 105:749-762
- [52] Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp B J, Casaburi R (2005). Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation intensities in patients with COPD. *Chest* 128:2025-2034
- [53] Puente-Maestu L, Garcia de Pedro J, Martinez-Abad Y, Ruiz de Ona J M, Llorente D, Cubillo J M (2005). Dyspnea, ventilatory pattern, and changes in dynamic hyperinflation related to the intensity of constant work rate exercise in COPD. *Chest* 128:651-656
- [54] Puente-Maestu L, Martinez Abad Y, Pedraza F, Sánchez G, Stringer WW (2006). A controlled trial of the effects of leg training in breathing pattern and dynamic hyperinflation in severe COPD. *Lung* 184:159-167
- [55] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Fabbri LM, Matthys H, Pedersen OF, Peslin R, Roca J, Sterk PJ, Ulmer WT, et al (1993). Symbols, abbreviations and units. Working parta standardization of lung function tests, European community for steel and coal. *Eur Resp.J* 16:85-100
- [56] Rabe KF (2006). Improving dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: optimal treatment strategies. *Proc Am Thorac Soc* 3:270-275
- [57] Rabe KF (2006). Guidelines for chronic obstructive pulmonary disease treatment and issues of implementation. *Proc Am Thorac Soc* 3(7): 641-4

- [58]** Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J, Global Initiative for chronic obstructive lung disease (2007). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 176(6): 532-55
- [59]** Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL (1980). Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 49:511-515
- [60]** Tantucci C, Pinelli V, Cossi S, Guerini M, Donato F, Grassi V, The SARA Study Group (2006). Reference values and repeatability of inspiratory capacity for men and women aged 65-85. *Respir Med* 100:871-877
- [61]** Ulmer WT, Gillissen A, Reichel G, Schmidt EW (1993). Lung function and normal values. *Pneumologie* 47:403-408
- [62]** Vogelmeier C, Koczulla R, Fehrenbach H, Bals R (2006). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Der Internist (Berl)* 47(9): 885-6, 888-90, 892-4
- [63]** Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H (2007). Leitlinie der deutschen Atemwegsliga und der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 61: e1-e40
- [64]** Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, Aliverti A, Kosmas E, Kastanakis E, Geladas N, Koutsoukou A, Nanas S, Zakynthinos S, Roussos C (2005). Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60:723-729
- [65]** Vogiatzis I, Nanas S, Kastanakis E, Georgiadou O, Papazahou O, Roussos Ch (2004). Dynamic hyperinflation and tolerance to interval exercise in patients with advanced COPD. *Eur Respir J* 24:385-390
- [66]** von Leupholdt A, Taube K, Schubert-Heukeshoven S, Magnussen H, Dahme B (2007). Distractive auditory stimuli reduce the unpleasantness of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Chest* 132(1): 1506-12
- [67]** Wirtz HR (2005). Chronic bronchitis, COPD. *Der Internist (Berl)* 46(2): 175-91
- [68]** Watz H, Magnusson H (2006). Komorbiditäten bei COPD. *Der Internist (Berl)* 47(9): 895-900
- [69]** Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H (2008). Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 177:743-751
- [70]** Yan S, Kaminski D, Sliwinski P (1997). Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 156:55-59

ANHANG

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. H. Magnussen danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit, meine Promotion in der Lungenfunktionsdiagnostik am Krankenhaus Großhansdorf vorbereiten zu können.

Meinem Betreuer Herrn Dr. Burghart Lehnigk möchte ich meinen aufrichtigen Dank aussprechen, da er mich in jeder Phase der Arbeit sachkundig und richtungsweisend begleitete, mich stets ermunterte und mir viele wertvolle Anregungen für meine theoretische und praktische Arbeit vermittelte.

Ebenfalls danken möchte ich den Mitarbeiterinnen der Lungenfunktionsdiagnostik im Krankenhaus Großhansdorf, die mir besonders bei der praktischen Arbeit und bei technischen Fragen jederzeit behilflich waren.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich zu jeder Zeit unterstützt und mir über viele kritische Phasen während der Erstellung der Arbeit hinweg geholfen hat.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift
Anna-Kristin Biesewig

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANOVA		Analysis of variance (= Varianzanalyse; Instrument zum Aufspüren der Faktoren in einem multivariaten Modell, die das Modell am stärksten beeinflussen)
ATS		American Thoracic Society
BE	mmol/L	Base-Exces
BF	1/min	Atemfrequenz
BMI		Body-Mass-Index; $BMI = x \text{ KG} / (y \text{ M} * y \text{ M})$, wobei: x = Körpergewicht in KG und y = Größe in M
BODE Index		BODE-Index (B: Bodymassindex, O: obstruction, D: Dyspnoea, E: Exercise capacity)
BORGB		BORG Score unter Belastung
BORGR		BORG Score unter Ruhebedingungen
COPD		Chronic obstructive pulmonary disease (= chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
ΔIC	L	Änderung der inspiratorischen Kapazität zwischen Ruhe und Belastung
$\Delta IC\%$	%	Relative Änderung der inspiratorischen Kapazität zwischen Ruhe und Belastung
$\Delta IC\%$ pretest		
DH	L	Dynamic Hyperinflation (dynamische Überblähung)
E		Exercise
EELV	L	Endexpiratorisches Lungenvolumen
EILV	L	Endinspiratorische Lungenvolumen
EKG		Elektrokardiogramm (Registrierung der Summe der elektrischen Aktivitäten aller Herzmuskelfasern)
ERS		European Respiratory Society
ERV	L	Expiratorisches Reservevolumen, Volumen welches nach normaler Expiration noch zusätzlich ausgeatmet werden kann.
FEV_1	L/s	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 sec
$FEV_1\%$	%	Relative Einsekundenkapazität
FEV_1/VC	%	Verhältnis der rel. Einsekundenkapazität zur Vitalkapazität auch Tiffeneau-Index genannt.
$FEV1_R$		Forciertes expiratorisches Volumen in 1 sec im Ruhezustand
FRC	L	Funktionelle Residualkapazität, setzt sich zusammen aus expiratorischem Reservevolumen und Residualvolumen. Die Menge Luft, die nach einer normalen Ausatmung in der Lunge verbleibt.
FVC	L	Forcierte Vitalkapazität
IC	L	Inspiratorische Kapazität
IF	L/sec	Mittlerer inspiratorischer Fluss

IH		Isokapnische Hyperventilation
IH-BF	1/min	Isokapnische Hyperventilation mit dem vorgegebenem Parameter BF
IH-VE	L/min	Isokapnische Hyperventilation mit dem vorgegebenem Parameter VE
IRV	l	Inspiratorisches Reservevolumen, Volumen welches nach normaler Inspiration noch zusätzlich eingeatmet werden kann.
ITGV	L	Intrathorakales Gasvolumen
KG	kg	Körpergewicht
KH	cm	Körperhöhe
MEF75/50/25	L/sec	Maximaler expiratorischer Fluss bei 75% (entsprechend 50% und 25%) der forcierten Vitalkapazität.
MVV	L/min	Maximal voluntary ventilation; aus FEV ₁ x35 gewonnener "individueller Sollwert"; nicht in den Tabellen enthalten.
P₀₁	kPa	Inspiratorischer Mundverschlussdruck 0,1 sec nach Beginn der Inspiration bei Ruheatmung.
P₀₁/P_i_{max}		Mundverschlussdruck unter Ruheatmung im Verhältnis zu forciertem Mundverschlussdruck.
PaCO₂	mmHg	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO₂	mmHg	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEF	L/sec	Expiratorischer Spitzenfluss (Peak Flow)
P_{es}/P_i_{max}	%	Verhältnis zwischen max. expiratorischem Mundverschlussdruck und maximalem inspiratorischen Mundverschlussdruck
PF	L/min	Peak Flow, max. Geschwindigkeit, mit welcher Luft aus der Lunge ausgeatmet werden kann
pH		Der pH-Wert ist ein Maß für die Stärke der sauren bzw. basischen Wirkung einer wässrigen Lösung (Normwert in arteriellem Blut: 7,35-7,45).
P_i_{max}	kPa	Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck bei forcierter Inspiration nach vorheriger maximaler Expiration bis hin zum RV
Reff	kPa/l x s	Effektive Resistance
RV	L	Reservevolumen
SD		Standardabweichung
T_{ex}	s	Expirationszeit
T_i	s	Inspirationszeit
T_i/T_{tot}	%	Anteil der Inspirationszeit an der Gesamtzeit eines Atemzyklus

TLC	L	Totale Lungenkapazität beschreibt jenes Volumen, das sich nach maximaler Inspiration in der Lunge befindet. Setzt sich zusammen aus Vitalkapazität + Residualvolumen.
TLCO	mmol/min/ kPa	Transferfaktor Gasmenge an Kohlenmonoxid (CO), die vom Alveolarraum ins Blut aufgenommen wurde (entspricht der Diffusionskapazität).
VC	L	Vitalkapazität, Lungenvolumen, welches sich max. ein- und ausgeatmet werden kann.
VCO₂		CO ₂ -Abgabe
VE	L/min	Minutenvolumen (erreicht); Volumen expir. gemessen
VE pred	L/min	Nach Sollwerttabellen zu erwartende VE
VE%MVV	%	Max. erreichte Ventilation bezogen auf das MVV
VO₂	l/min	Sauerstoffaufnahme
VO₂/kg KG		Sauerstoffaufnahme pro KG Körpergewicht
VT	L	Atemzugvolumen (tidal volume) beschreibt jenes Volumen, das bei einer normalen Einatmung eingeatmet wird
VT/IC		Anteil des Atemzugvolumens an der inspiratorischen Kapazität.
VT/VC	%	Anteil des Ruheatemzugvolumens an der Vitalkapazität