

Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie – Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

Exercise Testing in Respiratory Medicine – DGP Recommendations

Autoren

F. J. Meyer^{1*}, M. M. Borst², H.-C. Buschmann³, M. Claussen⁴, D. Dumitrescu⁵, R. Ewert⁶, B. Friedmann-Bette⁷, S. Gläser⁸, R. Glöckl⁹, K. Haring¹, B. Lehnigk¹⁰, U. Ochmann¹¹, A. M. Preisser¹², S. Sorichter¹³, M. Westhoff¹⁴, H. Worth^{15*}

Institute

- 1 Lungenzentrum München (LZM Bogenhausen-Harlaching), Städtisches Klinikum München GmbH
- 2 Medizinische Klinik I, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim
- 3 Klinik für Pneumologie und Allgemeine Innere Medizin, Brüderkrankenhaus St. Josef, Paderborn
- 4 LungenClinic Grosshansdorf, Großhansdorf
- 5 Herzzentrum Uniklinik Köln, Klinik für Innere Medizin III
- 6 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Bereich Pneumologie/Infektiologie, Universitätsmedizin Greifswald
- 7 Abt. Innere Medizin VII, Universitätsklinikum Heidelberg
- 8 Klinik für Innere Medizin – Pneumologie, Vivantes Klinikum Spandau, Berlin
- 9 Schön Klinik Berchtesgadener Land, Schönau am Königssee
- 10 Paracelsus-Harz-Klinik, Abt. Pneumologie OT Bad Suderode, Quedlinburg
- 11 Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Universität München
- 12 Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- 13 St. Josefskrankenhaus, Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Freiburg
- 14 Universität Witten-Herdecke, Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Hemer
- 15 Facharztforum Fürth

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0637-8593> |

Pneumologie 2018; 72: 687–731

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. F. Joachim Meyer, Lungenzentrum München (LZM Bogenhausen-Harlaching), Städtisches Klinikum München GmbH, Sanatoriumsplatz 2, 81545 München
Joachim.meyer@urz.uni-heidelberg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Dieses Dokument der DGP ersetzt die Empfehlungen von 1998 und 2013. Anhand der aktuellen Datenlage und einer Konsensuskonferenz wurden Empfehlungen zu Indikationen, zur Auswahl und Durchführung der geeigneten Belastungsuntersuchungen sowie zu den technischen und personellen Voraussetzungen formuliert. Detaillierte Angaben werden zur Blutgasanalyse unter Belastung, zu Gehtests und Rechtsherzkatheter unter Belastung sowie zur Spiroergometrie und Stressechokardiografie gemacht. Der korrekte Einsatz von Belastungsuntersuchungen bei anstrengungsinduziertem Asthma, bei sport-, arbeits- bzw. rehabilitationsmedizinischen Fragestellungen, bei Adipositas, bei der präoperativen Risikostratifizierung und beim Therapiemonitoring pneumologischer Erkrankungen wird dargestellt.

ABSTRACT

This document replaces the DGP recommendations published in 1998 and 2013. Based on recent studies and a consensus conference, the indications, choice and performance of the adequate exercise testing method and its necessary technical and staffing setting are discussed. Detailed recommendations are provided: for blood gas analysis and right heart catheterization during exercise, walk tests, spirometry, and stress echocardiography. The correct use of different exercise tests is discussed for specific situations in respiratory medicine: exercise induced asthma, obesity, monitoring of rehabilitation or therapeutical interventions, preoperative risk stratification, and evaluation in occupational medicine.

* federführend

Inhaltsverzeichnis	
Einführung	688
Allgemeine methodische Aspekte	688
Indikationen der Belastungsuntersuchungen	688
Komplikationen und Kontraindikationen der Belastungsuntersuchungen	688
Auswahl der Belastungsuntersuchungen	689
Belastungsende und Kriterien der Ausbelastung	691
Borg-Skala	691
Technische und personelle Voraussetzungen für Belastungsuntersuchungen	692
Häufig eingesetzte Belastungsuntersuchungen	693
Gehtests	693
Blutgase unter Belastung	694
Spiroergometrie	694
Stressechokardiografie	708
Rechtsherzkatheter unter Belastung	709
Belastungsuntersuchungen bei speziellen pneumologischen Fragestellungen	711
Anstrengungsinduziertes Asthma, anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion	711
Sporttauglichkeit und Trainingssteuerung	712
Arbeitsmedizin und Begutachtung	713
Adipositas	715
Präoperative Diagnostik	716
Therapiemonitoring	718
Pneumologische Rehabilitation	718
Literatur	720

Einführung

Atemnot unter Belastung und Leistungslimitation führen Patienten häufig zum Arzt. Wenn sich die Beeinträchtigungen nach Anamneserhebung und klinischer Untersuchung weder mittels einer kardiologischen (z. B. EKG, Echokardiografie), noch einer pneumologischen Basisdiagnostik (z. B. Spirometrie, Ganzkörperplethysmografie, Blutgase in Ruhe, CO-Diffusionskapazität) ätiologisch klären lassen, sind Belastungsuntersuchungen sinnvoll.

Im Gegensatz zu Untersuchungen unter Ruhebedingungen erfassen Belastungstests, neben Koordinationsfähigkeit und Motivation des Patienten, Funktionen mehrerer Organsysteme: Lunge, Herz, pulmonaler und systemischer Kreislauf und periphere Muskulatur. Häufig identifizieren geeignete Belastungstests das für die Belastungseinschränkung relevante Organsystem [1–7].

Von zunehmender klinischer Bedeutung sind Belastungsuntersuchungen zur Schweregradevaluation, Prognoseabschätzung (Risikostratifikation) und zum Therapiemonitoring bei Patienten mit Herz- und Lungenerkrankungen.

Letzteres gilt auch für die Evaluation von Rehabilitationsprogrammen, deren Ziel eine Verbesserung der „Dekonditionierung“ der peripheren Muskulatur z. B. bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder COPD ist.

Auch in der Arbeitsmedizin und in der Sportmedizin, z. B. bei der Diagnostik des anstrengungsinduzierten Asthmas oder bei der Trainingssteuerung, sind Belastungstests etabliert.

Diese komplexen Fragestellungen, neuartige Untersuchungsverfahren und die Neubewertung von Testergebnissen machen eine Aktualisierung und Erweiterung der DGP-Empfehlungen von 2013 erforderlich [8].

Allgemeine methodische Aspekte

Indikationen der Belastungsuntersuchungen

Wegen des potenziellen gesundheitlichen Risikos und des erhöhten Aufwandes von Belastungstests muss eine eindeutige Indikation zur Durchführung gegeben sein. In ► **Tab. 1** sind die Indikationen zu Belastungstests für diagnostische und therapeutische Fragestellungen aufgeführt.

Komplikationen und Kontraindikationen der Belastungsuntersuchungen

In großen Kollektiven von Gesunden und Patienten traten je nach Studie 2–5 Komplikationen pro 10 000 Belastungstests auf, davon verliefen 0,5 pro 10 000 tödlich [1, 3, 9].

Angesichts der auftretenden Komplikationen wird eine adäquate Schulung der durchführenden Personen in der Erkennung und Behandlung von Komplikationen gefordert [1, 3, 10]. Die individuellen Risiken des Patienten sind vor der Untersuchung zu klären [11]. Beispiel: Bei der Untersuchung von Patienten mit einem implantierten Kardioverter-Defibrillator sollte die programmierte Interventionsfrequenz bekannt sein, damit die Herzfrequenz während der Belastung nicht über diese ansteigt und eine Entladung des Aggregats (möglicherweise mit Sturz vom Ergometer!) ausgelöst wird [3].

Für die Durchführung von Belastungstests in der Pneumologie sind die absoluten und relativen Kontraindikationen in ► **Tab. 2** aufgeführt.

► **Tab. 1** Indikationen für Belastungsuntersuchungen. Mod. nach [1–7, 153, 433].

- Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit, insbesondere der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit
- differenzialdiagnostische Abklärung der Belastungsdyspnoe
- Analyse von Gasaustauschstörungen und Shuntvitien
- Nachweis einer belastungsinduzierten Bronchokonstriktion
- Prüfung der Indikation und Effizienz einer Sauerstofftherapie unter Belastung bei Belastungshypoxämie
- Beurteilung von Schweregrad und Prognose einer Erkrankung, z. B. COPD, pulmonale Hypertonie, Linksherzinsuffizienz
- Beurteilung von Verlauf und Effekten der medikamentösen Therapie, z. B. bei COPD, zystischer Fibrose, interstitiellen Lungenerkrankungen, pulmonaler Hypertonie
- präoperative Risikoabschätzung, z. B. vor Lungenresektion, Lungentransplantation
- arbeitsmedizinische Leistungsdiagnostik und Begutachtung
- sportmedizinische Beurteilung, z. B. Trainingssteuerung
- Analyse der Effekte von körperlichem Training und anderen nicht medikamentösen Interventionen in der pneumologischen Rehabilitation

► **Tab. 2** Kontraindikation bei Belastungsuntersuchungen.

Absolute Kontraindikationen, mod. nach [1, 3]

- akuter Myokardinfarkt (3 – 5 Tage)
- instabile Angina pectoris und akute Myokardischämie
- unkontrollierte Rhythmusstörungen mit hämodynamischer Beeinträchtigung
- akute bzw. aktive entzündliche Herzerkrankungen (Endo-, Peri-, Myokarditis)
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- V. a. Aortendissektion
- hochgradige und symptomatische Aortenklappenstenose
- akute Lungenembolie
- akute Bein-/Beckenvenenthrombose
- nicht kontrolliertes Asthma
- schwere akute Exazerbation einer COPD
- akute extra-kardiopulmonale Erkrankungen mit der Gefahr der Verschlechterung unter Belastung (z. B. Infektion, Nierenversagen, schwere Hyperthyreose)
- psycho-kognitive Beeinträchtigung mit Unfähigkeit zur Kooperation

Relative Kontraindikationen, mod. nach [1, 3]

- Stenose des Hauptstammes der linken Koronararterie oder der rechten Koronararterie bei sog. Rechtsversorgertyp
- hämodynamisch einschränkende Herzklappenerkrankungen
- unkontrollierte arterielle Hypertonie (in Ruhe systolisch > 200 mmHg, diastolisch > 120 mmHg)
- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie
- höhergradige atrioventrikuläre Überleitungsstörung
- fortgeschrittene oder komplizierte Schwangerschaft
- Elektrolytengleichungen
- Epilepsie, falls Gefahr einer Konvulsion unter Belastung besteht
- orthopädische Beeinträchtigung, die die Durchführung der Belastung einschränkt

Auswahl der Belastungsuntersuchungen

Bei Belastungstests werden (a) die symptomlimitierte maximale Belastbarkeit oder (b) die Ausdauer (engl. *endurance*, wie lange kann eine konstante submaximale Belastung durchgeführt werden?) gemessen (s. ► **Tab. 3** mod. nach [12]).

Für Gehtests, insbesondere den 6-Minuten-Gehtest, sind standardisierte Testbedingungen von entscheidender Bedeutung (s. Kap. zum 6-Minuten-Gehtest).

Die Ergometrie und Spiroergometrie werden meist auf einem elektronisch gebremsten Fahrrad sitzend bzw. halbliegend oder auf einem motorgetriebenen Laufband durchgeführt (► **Tab. 4** mod. nach [13]). In der Sportmedizin sind auch sportartspezifische (Schwimm-, Ruder- etc.) Ergometer sowie Feldtests gebräuchlich.

Obwohl Gehen oder Laufen häufige, alltägliche Bewegungsmuster darstellen, ist der Bewegungsablauf beim „Gehen“ auf dem Laufband damit nur eingeschränkt vergleichbar. Demgegenüber stellt das Fahrradergometer weniger Ansprüche an Koordination und Gleichgewicht der Patienten bei exakter Quantifizierung der Belastungsintensität.

Beim Vergleich der Befunde von Belastungen auf Laufband und Fahrrad ist zu beachten, dass auf dem Laufband mehr Muskelmasse eingesetzt wird. Dadurch erzielen Patienten bei glei-

► **Tab. 3** Vergleich zwischen Tests mit steigender und konstanter Belastung.

Belastungstest	Maximale Belastung	Ausdauer (<i>endurance</i>)
Gehtest	incremental shuttle walk test	6-Minuten-Gehtest endurance shuttle walk test
Fahrrad oder Laufband	zunehmende Belastung nach Rampen- oder Stufenprotokoll, symptomlimitiert, gelegentlich auch herzfrequenzlimitiert (sog. „Ausbelastung“) relevante Parameter bei Belastungsende: Watt, Herzfrequenz, peak $\dot{V}E$, peak $\dot{V}O_2$	konstante Belastung bei 30 – 40% peak $\dot{V}O_2$ bzw. bei 70 – 80% der maximal erreichten Leistung (Watt) relevanter Parameter: Belastungsdauer (in Minuten). Beim 6-Minuten-Gehtest ist die zurückgelegte Strecke relevant.

► **Tab. 4** Vergleich wichtiger Kenngrößen bei Fahrrad- und Laufbandergometrie.

Parameter	Fahrradergometer	Laufbandergometer
Peak $\dot{V}O_2$	↔	↑
Herzfrequenz	↔	↑
EKG beurteilbar	↑	↓
Blutdruckmessung	stufenbezogen	vorher/nachher oder Unterbrechung
Blutentnahme	während Belastung	Unterbrechung
Einsatz Muskelmasse	↔	↑
Übergewicht	geringer Einfluss	größerer Einfluss
erforderliche Koordination	↓	↑
Platzbedarf	↓	↑
Kosten	↔	↑

cher Leistung (Watt) eine höhere Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$). In der Regel beenden Untrainierte die Fahrradergometrie aufgrund von Ermüdung der Beinmuskulatur bei einer $\dot{V}O_2$, die 10 – 20% unterhalb der $\dot{V}O_2$ auf dem Laufband liegt [14 – 18]. Bei einer Untersuchung von Patienten mit COPD konnte kein signifikanter Unterschied der $\dot{V}O_2$ zwischen beiden Belastungsarten festgestellt werden [19].

Das Körpergewicht hat bei der Belastung mittels Laufband einen relevanten Effekt auf die Beziehung zwischen $\dot{V}O_2$ und Leistung (Watt), aber nahezu keinen bei der Belastung auf dem Fahrrad. Die erreichte Leistung (Watt) und peak $\dot{V}O_2$ auf dem Fahrradergometer sind in liegender bzw. halbliegender Position niedriger als im Sitzen. Lediglich eine Studie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung wies gleiche Leistung in sitzender

und halbliegender Fahrradergometrie nach [20]. Die Fahrradergometrie in halbliegender Position hat Vorteile für schwer beeinträchtigte Patienten und ermöglicht die gleichzeitige Durchführung von Echokardiografie oder Rechtsherzkatheter.

Beginn und Steigerung der Belastung nach Rampen- versus Stufenprotokoll

Für Belastungsuntersuchungen auf dem Fahrrad- und Laufbandergometer sind unterschiedliche Protokolle etabliert, die sich nach der Fragestellung an die Untersuchung richten:

- progressives Rampenprotokoll mit gleichmäßiger Steigerung der Belastung bis zum symptomlimitierten Abbruch, d. h. Steigerung der Belastung (Watt) jeweils nach 10 bis <60 s [1, 3]. In der Routine hat sich eine kontinuierliche Steigerung alle 15 bzw. 30 s etabliert. Eine Steigerung nach jeweils >60 s gilt nicht mehr als Rampe im engeren Sinne [21].
- Stufenprotokolle mit Steigerung der Belastung um 25–50 Watt nach jeweils 3–5 min, symptomlimitiert (nach 2–3 min auf jeder Belastungsstufe schwanken hämodynamische Parameter um <5 %, d. h. *steady state* für kardiovaskuläre Parameter) [22]
- Stufenprotokoll mit zwei Belastungsstufen über je 5–6 min zur Analyse des Gasaustausches, da die relevanten Gasaustauschparameter erst in der 5. Belastungsminute einen *steady state* zeigen [23]
- Protokoll mit einer konstanten Belastungsstufe zur Bestimmung der Ausdauer, *endurance*, symptomlimitiert
- hochintensiver Belastungstest (s. Kap. Anstrengungs-induziertes Asthma)

Wenn maximale Leistungsfähigkeit und die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme Hauptziele der Belastungsuntersuchung sind, ist die Rampenbelastung der Stufenbelastung vorzuziehen [24]. Durch zunehmende Steilheit der Rampe bzw. Erhöhung der Wattzahl in Stufen wird die Leistung während eines symptomlimitierten Belastungstests gesteigert, ohne dass signifikante Unterschiede bei den Parametern des Gasaustausches zu beobachten sind [25–28].

Belastung nach Rampenprotokoll

Während traditionell vorwiegend Stufenprotokolle mit 2- bis 5-minütlicher Steigerung um 25 oder 50 Watt (bei Sportlern auch höhere Inkremente) durchgeführt wurden [29], ist mit Verbesserung der zeitnahen Messwertberechnung (*breath by breath*) mittlerweile das **Ergometer-Rampenprotokoll** mit einer fast kontinuierlichen Steigerung der Belastung (alle 10 bis <60 s, meist Steigerung alle 15 oder 30 s) weit verbreitet [1, 3].

Um eine zeitnahe und gleichmäßige Adaptation der Werte $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ an die Belastungsstufe zu ermöglichen, ist eine konstante Steigerung der Belastung erforderlich. Dabei wird empfohlen, die Belastung nicht aus der 3-minütigen Ruhephase heraus, sondern erst nach einer 1- bis 3-minütigen Leerlaufphase (*unloaded pedaling*) zu steigern. Ziel der konstant gesteigerten Belastung nach dem Rampenprotokoll ist das Erreichen der maximalen Belastungsstufe bzw. der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_{2max}$ bzw. *peak* $\dot{V}O_2$) nach einer Belastungsdauer

von 8–12 Minuten [3, 16]. Hierzu wird in Abhängigkeit von der körperlichen Belastbarkeit die Intensität der körperlichen Belastung um 5–25 W pro Minute gesteigert [1].

Erwartet man eine Untersuchungsdauer von >12 min, sollte ein Belastungsprotokoll mit rascherer Leistungssteigerung gewählt werden, z. B. nach Bruce [30]. Ungeachtet dieser etablierten Empfehlungen einer „idealen“ Belastungsdauer von 8–12 min konnte gezeigt werden, dass valide Messungen hinsichtlich der maximalen $\dot{V}O_2$ zwischen 5–26 min möglich sind [31].

Die Steigerung der Belastung in Watt pro Minute (S) kann ermittelt werden nach [1]:

$$S = (\dot{V}O_{2max} \text{ Sollwert} - \dot{V}O_2 \text{ Leerlauf Sollwert}) \times 92,5^{-1}$$

$\dot{V}O_{2max}$ Sollwert errechnet sich aus:

$$\dot{V}O_{2max} (\text{ml} \times \text{min}^{-1}) = [\text{Größe (cm)} - \text{Alter (Jahre)}] \times F$$

F beträgt für Männer 20 und für Frauen 14.

$$\dot{V}O_2 \text{ Leerlauf (unloaded)} = 150 + [(6 \times \text{Körpergewicht (kg)})]$$

Beträgt die $FEV_1 < 80\%$ Soll, so ist die Eingangsstufe entsprechend der Einschränkung der FEV_1 gegenüber dem Sollwert zu reduzieren [32].

In der Nachbelastungsphase erfolgt initial häufig ein unbelastetes Treten (*unloaded pedaling*) über etwa 2–3 min, worauf die eigentliche Ruhephase folgt [32].

Steady-State-Belastung zur Gasaustauschanalyse

Ein *steady state* im engeren Sinne ist bei submaximaler Belastung zuverlässiger zu erreichen. Bei einer Belastungsintensität >50% der maximalen Leistungsfähigkeit kommt es bei deutlich leistungslimitierten Patienten gelegentlich auch nach 6 min auf einer Belastungsstufe nicht zu einem *steady state*.

Um eine frühzeitige Erschöpfung zu vermeiden, sollte bei Patienten mit mäßiger Belastungseinschränkung die Untersuchung mit 2, maximal 3 Stufen, über je 5 Minuten erfolgen. Die initiale Belastungsstufe und die Steigerung zur nächsten Stufe werden in Abhängigkeit von der atemmechanischen Limitation (bzw. Belastungseinschränkung) gewählt. Die Blutgasanalysen sollten jeweils in der letzten Belastungsminute einer jeden Stufe erfolgen, da die Kinetik des Gasaustausches bei Patienten gegenüber Gesunden deutlich verändert ist [33, 34].

Belastung mit konstanter Intensität

Der Belastungstest mit konstanter Belastungsintensität (30–40% der $\dot{V}O_{2max}$ oder 50–70% der W_{max}) kann für die Beurteilung von therapeutischen Interventionen, insbesondere bei Patienten mit COPD, herangezogen werden [4, 7, 35, 36]. Aufgrund einzelner Beobachtungen wird z. Zt. eine *minimal clinically important difference* von 1,35 min [35] bzw. eine Verbesserung der Zeit um >33% zur Ausgangsmessung vorgeschlagen [36].

Belastung auf dem Laufband

Beim Einsatz des Laufbandes wird ähnlich dem Fahrradergometer die Leistung entweder stufenweise oder kontinuierlich (sog. Rampe) gesteigert. Dabei ergeben sich unterschiedliche Möglichkeiten der Belastungssteigerung, entweder über eine Bei-

behaltung der Laufbandgeschwindigkeit und ein Erhöhen der Steigung des Laufbandes (Balke-Protokoll) [37] oder über eine Steigerung der Laufbandgeschwindigkeit bei konstanter oder zunehmender Steigung (Bruce- oder Naughton-Protokoll) [30, 38].

Sollwerte

In der Literatur steht eine Reihe von Referenzwerten für Leistungsparameter zur Verfügung. Diese werden jeweils mit der Methodik der Belastungstests dargestellt. Insbesondere wurden in der deutschen SHIP-Studie an einem großen Kollektiv neue Referenzwerte für die Spiroergometrie erarbeitet, wobei für die praktische Anwendung die daraus entwickelten Normwertformeln zur Anwendung empfohlen werden können, s. Kap. Spiroergometrie.

Belastungsende und Kriterien der Ausbelastung

Bei eingeschränkter Belastbarkeit erfolgt zunächst die Differenzierung zwischen mangelnder Motivation (*könnte, aber will nicht*) und objektiver Organdysfunktion bei vorhandener Motivation (*will, aber kann nicht*) [4]. Bei guter Motivation ist das Ausmaß der eingeschränkten Belastbarkeit valide reproduzierbar [3, 39–43].

Die Ursache für den vorzeitigen Abbruch der Belastung sollte dokumentiert werden, einschließlich einer eingeschränkten Motivation. Häufig ergeben sich Hinweise auf die führende Organdysfunktion: z. B. Dyspnoe (Anämie, kardiopulmonale Ursachen), periphere Erschöpfung (Trainingsmangel oder Dekonditionierung, z. B. COPD), Schmerzen der Beine (z. B. *Claudicatio* bei peripherer Perfusionsstörung) oder Thoraxschmerz (*Angina pectoris* bei koronarer Herzkrankheit).

Die meisten Belastungstests werden symptomlimitiert durchgeführt. Für die Bewertung einer Belastungsuntersuchung als „maximale“ Belastung („Ausbelastung“) werden unterschiedliche Variablen herangezogen. Am umfangreichsten sind die Ausbelastungskriterien für die Spiroergometrie beschrieben: maximale Herzfrequenz, Laktatspiegel, $\dot{V}O_2$ -Plateau, Bikarbonat, pH-Abfall und *respiratory exchange ratio* (RER) [44, 45]. Aktuell fehlt ein Goldstandard zur Beurteilung der „Ausbelastung“ eines Patienten. Vielmehr wird die Motivation und Mitarbeit eines Patienten als „maximal“ angesehen, falls ≥ 1 der nachfolgenden Kriterien erfüllt ist [1]:

- Sollwert oder Plateau für $\dot{V}O_2$ erreicht.
- Sollwert für Leistung erreicht.
- Sollwert für Herzfrequenz erreicht.
- Hinweis auf ventilatorische Limitation, d. h. peak $\dot{V}E$ nähert sich MVV.
- Obwohl kein RER die Ausbelastung präzise definiert, wird ein $RER > 1,15$ allgemein als Hinweis auf nahezu oder vollständige Ausbelastung angesehen.
- Patient erschöpft/Borg-Skala 9 bis 10 von 10 Punkten (s. Kap. Borg-Skala).

Der früher herangezogene Abfall des PaO_2 unter 55 mmHg oder der Sauerstoffsättigung $< 88\%$ sind keine sicheren Zeichen der Ausbelastung, da dieser Abfall z. B. bei interstitiellen Lungen-

► **Tab. 5** CR-10-Skala zur Selbsteinschätzung von Dyspnoe oder Anstrengung durch den Untersuchten, nach Borg, 1982 [47].

0	Anstrengung nicht wahrnehmbar
0,5	kaum wahrnehmbar
1	sehr gering wahrnehmbar
2	gering wahrnehmbar
3	moderat
4	etwas anstrengend
5	anstrengend
6	
7	sehr schwer
8	
9	
10	sehr, sehr schwer, fast maximal

erkrankungen oder pulmonaler Hypertonie bereits bei submaximaler Belastung auftreten kann.

Ebenso wird bei Auftreten von *Angina pectoris*, Ischämie-Zeichen im EKG und Herzfrequenz- oder Blutdruckabfällen der Belastungstest vorzeitig abgebrochen bevor die Ausbelastungsgrenze erreicht wurde.

Borg-Skala

Die Borg Skala dient seit 1962 zur verbalen Beschreibung und Einschätzung einer subjektiv empfundenen Anstrengung. Sie wurde aus der *Borg Rating of Perceived Exertion Scale (RPE)* entwickelt, die auf Basis des linearen Zusammenhangs zwischen Leistung auf dem Fahrradergometer, Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme beruht [46, 47]. Die Anwendungsmöglichkeiten der Borg-Skala umfassen unterschiedliche medizinische Bereiche, u. a. körperliches Training [48–52], Atemmuskeltraining [50, 53], Einschätzung des Sauerstoffbedarfs [54–57], Schweregrad einer Erkrankung z. B. Grad der Obstruktion und Effekte einer antiobstruktiven Therapie bei COPD [58–61] sowie das Therapiemonitoring bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie [46, 61–63].

Die Skalen (Borg-RPE Scale oder CR-10 Scale) stellen Schätzskalen für das rein subjektive Anstrengungsempfinden des Probanden dar. In dieses fließen u. a. die empfundene Leistung, die Ermüdung der Beinmuskulatur, Atemnot, jedoch auch – je nach Patientenkollektiv – Schwitzen und Temperatursteigerung ein. Das Profil für das Anstrengungsempfinden (z. B. Schwerpunkt auf Atemnot oder Ermüdung der Beinmuskulatur) sollte vor Untersuchung je nach Fragestellung festgelegt werden [46].

Aktuell verbreitet ist eine Einteilung der Borg-Skala von 0 bis 10 (CR-10 Scale, *Category Ratio Scale*) (s. ► **Tab. 5**). Diese Skalierung ist zur vereinfachten Anwendung und zum besseren Verständnis für den Probanden mit nicht linearen, verbalen Beschreibungen versehen und kann in verschiedenen medizinischen Teilbereichen eingesetzt werden, u. a. zur Einschätzung von Schmerz, Anstrengung oder Dyspnoe [46, 47, 62].

Der Wert 0 soll eine Belastung darstellen, welche für den Probanden nicht wahrnehmbar ist, der Wert 5 beschreibt ein Anstrengungsempfinden, welches „anstrengend“ ist, jedoch der Proband mit der Belastung noch fortfahren kann.

In Bezug zur Anwendung in der pulmonalen Rehabilitation zeigt sich bei Änderung um ≥ 2 Einheiten auf der Skala der größte klinische Effekt und klinische Nutzen für den Patienten. Größere Effekte (>3 Einheiten) wurden vereinzelt nach Lungenvolumenreduktion beschrieben. Die Ergänzung einer antiobstruktiven Therapie oder einer Sauerstofftherapie bei Belastung scheint einen geringeren Effekt mit Verbesserung um eine Einheit zu besitzen [64].

Vor jeder Belastungsuntersuchung muss der Proband über die Durchführung der Untersuchung und den Einsatz der verwendeten Skala standardisiert und gut informiert werden. Beispiel für Erklärung: „Es soll Ihr Anstrengungsempfinden während der Belastungsuntersuchung bestimmt werden. Sie sollen uns mitteilen, wie anstrengend diese Belastung für Sie ist. Das Empfinden kann von Ihrer Muskulatur, Atemlosigkeit oder Brustschmerzen abhängen.“

Innerhalb der ersten Minute nach Belastungsende (d. h. Beginn der Erholungsphase) wird der Proband standardisiert aufgefordert, auf einer gut lesbaren Borg-Skala (s. ► **Tab. 5**) seine empfundene Anstrengung (oder Dyspnoe, Schmerz etc.) einzuschätzen. Beispiel für Aufforderung: „Bitte geben Sie Ihr Anstrengungsempfinden so spontan wie möglich an – ohne die Anstrengung zu über- oder unterschätzen. Ihre eigene Einschätzung der Anstrengung ist wichtig“ [46].

Vorteile der Borg-Skala bestehen in ihrer guten Reproduzierbarkeit und in der Möglichkeit, sie zur Einzel- und Verlaufsbeobachtung, z. B. bei der Trainingssteuerung [52], heranzuziehen [46].

Technische und personelle Voraussetzungen für Belastungsuntersuchungen

Der für die Untersuchung zuständige Arzt ist dafür verantwortlich, dass vor einer Belastungsuntersuchung adäquate Voruntersuchungen durchgeführt wurden. Dazu gehören Anamnese einschließlich Medikation, körperliche Untersuchung, Überprüfung der Indikationsstellung zur Belastungsuntersuchung und Ausschluss von Kontraindikationen (s. o.).

Der Patient/Proband muss über den Ablauf eines Belastungstest angemessen und verständlich informiert werden. Eine schriftliche Aufklärung ist insbesondere für invasive Untersuchungen unverzichtbar.

Die Untersuchungsbedingungen sollten standardisiert sein. Vor allem bei Verlaufsbeobachtungen sind Einflussfaktoren zu beachten, die den intraindividuellen Vergleich behindern können, z. B. zirkadiane Rhythmik, interferierende Medikation oder Nahrungsaufnahme in den 3 h vor dem Belastungstest.

Das nicht ärztliche Fachpersonal muss über ausreichende Ausbildung und Erfahrungen in der Durchführung der Belastungsuntersuchung verfügen. Bei entsprechender Qualifikation können nicht invasive Belastungsuntersuchungen auch allein durch nicht ärztliches medizinisches Fachpersonal durchgeführt werden. Ein ausreichend qualifizierter und erfahrener Arzt muss jedoch während der Untersuchung und in der

Nachbelastungsphase unmittelbar verfügbar sein [65]. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko ist die Anwesenheit eines qualifizierten Arztes **im Untersuchungszimmer** notwendig [10]. Die durchführende Person muss über fundierte Kenntnisse zu Leistungsphysiologie, Durchführung der Belastungsuntersuchung und Notfallmaßnahmen, einschließlich Reanimation, verfügen [10], weitere Beteiligte mindestens über Basiskenntnisse der Belastungsuntersuchungen und möglichen Komplikationen, einschließlich Reanimation. Die Endverantwortung für Indikationsstellung, Durchführung und Befundung der Untersuchung, einschließlich der Patientensicherheit, liegt beim zuständigen Arzt [10].

Der Untersuchungsraum muss mit einem Telefon, einer Liege und möglichst einer Waschgelegenheit für den Patienten ausgestattet sein. Er sollte eine ausreichende Größe und Frischluftzufuhr haben. Die empfohlene Raumtemperatur liegt bei 22 (20–26)°C, die Luftfeuchtigkeit bei 30–60%. Hinter einem Laufband ist ein freier Sturzraum freizuhalten. Werden Patienten mit gesundheitlichen Einschränkungen oder besonderer Gefährdung im Falle eines Sturzes auf dem Laufband untersucht oder erfolgt der Lauf mit hohen Geschwindigkeiten, so ist eine Fallstoppsicherung empfohlen. Für die apparative Ausstattung zur Durchführung von Belastungsuntersuchungen gelten die sicherheitstechnischen Vorgaben der Hersteller bzw. der deutschen bzw. europäischen Normungsorganisation (EN 957-1 Stationäre Trainingsgeräte, EN 957-5 Tretkurbel, EN 957-6 Laufband).

Dabei ist zu beachten, dass die handelsüblichen Fahrradergometer bauartspezifische Obergrenzen (zwischen 160–200 kg) für das Körpergewicht der Probanden/Patienten haben. Für Personen <300 kg Körpergewicht bietet sich daher ein sog. Liege-Fahrrad (engl. *recumbent ergometer*) an. Auch sog. Handkurbelergometer stellen eine geeignete Alternative u. a. für adipöse Patienten oder Patienten mit orthopädischen Einschränkungen dar. Bei den Laufbandergometern gibt es eine weiterentwickelte Alternative zu den Standardgeräten, das sog. „Anti-Schwerkraft-Laufband“. Es ermöglicht eine stufenweise Gewichtsentlastung bis zu 80% (bei einem Gewicht >145 kg bis zu 65%) und ist für Patienten bis 181 kg geeignet. In den verschiedenen Varianten ist es neben der Rehabilitation auch für ein Training im Leistungssportbereich oder in Verbindung mit einer Spiroergometrie nutzbar.

Die adäquate medizinisch-technische Ausstattung für die Notfallversorgung (Notfallkoffer z. B. nach DIN 13232, Notfallmedikamente, Defibrillator, Sauerstoffquelle etc.) muss im Untersuchungsraum einsatzbereit vorhanden sein.

Es wird empfohlen, Maßnahmen zur Qualitätssicherung von Belastungsuntersuchungen durchzuführen. Diese umfassen u. a. die technische Betriebssicherheit der verwendeten Geräte nach Medizinproduktegesetz (MPG), Beachtung der Hygiene- und Strahlenschutzvorschriften, die Kalibrierung und Volumeneichung (sowie eine regelmäßige biologische Eichung) von Spiroergometrie-Messplätzen, aber auch die Einhaltung von standardisierten Untersuchungsabläufen sowie eine standardisierte Befunddokumentation (Prozessqualität).

Häufig eingesetzte Belastungsuntersuchungen

Gehstests

Gehstests auf ebenem Untergrund sind sowohl bei Kindern [66] als auch bei Erwachsenen bis ins höhere Alter [67] möglich und werden auch für Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen als sicher angesehen [68]. Sie sind leicht durchführbar und erfordern einen minimalen apparativen, personellen und zeitlichen Aufwand. Die Aussagekraft einzelner Parameter (z. B. peak $\dot{V}O_2$ oder Herzfrequenz) ist dabei vergleichbar mit der (Spiro-)Ergometrie [69].

Neben dem weltweit am häufigsten angewandten Gehstest, dem 6-Minuten-Gehstest (engl. *6-minute walk test*, 6-MWT), findet der *shuttle walk test* nach einem Protokoll mit steigender (*incremental*) oder mit gleichbleibender Gehgeschwindigkeit (*endurance*) Anwendung.

6-Minuten-Gehstest

Indikationen und Durchführung Die Indikationen für den 6-MWT sind in ► **Tab. 1** genannt. Vor der Untersuchung ist körperliche Anstrengung zu vermeiden. Die valide Interpretation des 6-MWT, insbesondere zur Verlaufsbeobachtung, erfordert eine streng standardisierte Untersuchungstechnik [70]. In einem ≥ 30 m langen Korridor ohne Publikumsverkehr oder Hindernisse geht der Patient nach einer ausführlichen, standardisierten Einweisung um 2 gut sichtbare Wendemarken hin und her. Dabei bestimmt der Patient die Gehgeschwindigkeit und damit die Belastungsintensität selbst. Die verbalen Informationen vor und während des Tests sind standardisiert [70] und können das Testergebnis signifikant beeinflussen [71] (s. ► **Tab. 6**). Weitere Rahmenbedingungen (mit/ohne Rollator, Sauerstoffflussrate etc.) werden auf dem Befund dokumentiert.

Der **Untersucher sollte den Patienten/Probanden im Abstand von ca. 1 m hinter ihm begleiten**, ohne ihn zu behindern; er notiert dabei O_2 -Sättigung und Herzfrequenz mittels eines mobilen Pulsoxymeters [72]. Ist die Beurteilung der Oxygenierung nicht relevant, ist das Mitgehen des Untersuchers beim 6-MWT verzichtbar. Dies sollte im Befund vermerkt werden.

Nach Ablauf der 6 Minuten wird die zurückgelegte Wegstrecke mithilfe der Bodenmarkierungen (alle 3–5 m angebracht) dokumentiert, und die empfundene Dyspnoe mittels der Borg-Skala erfragt (s. ► **Tab. 5**).

Offizielle Abbruchkriterien seitens des Untersuchers sind: Brustschmerzen, intolerable Atemnot, Beinkrämpfe, schwankender Gang, Kaltschweißigkeit oder plötzliches Erblassen [70]. Ein Abfall der O_2 -Sättigung während des 6-MWT $< 80\%$ wird zwar als Abbruchgrund diskutiert [70], jedoch konnte bei COPD-Patienten bislang noch kein negativer Zusammenhang zwischen O_2 -Sättigung $< 80\%$ und Auftreten unerwünschter Ereignisse (*adverse events*) gezeigt werden [68]. Das Abbruchkriterium der O_2 -Sättigung muss individuell für den jeweiligen Patienten festgelegt werden.

► **Tab. 6** 6-Minuten-Gehstest (6-MWT) – Standardisierte Kommunikation.

Wichtige Inhalte der Kommunikation mit dem Patienten vor dem 6-MWT sind:

- Der Patient soll in 6 Minuten *so weit wie möglich* gehen (nicht so schnell wie möglich).
- Es handelt sich um einen Belastungstest, der zur Atemnot führen kann/soll.
- Der Patient darf die Gehgeschwindigkeit selbst wählen und variieren.
- Der Patient erhält jede Minute eine Zeitanzeige zur besseren Einschätzung der verbleibenden Belastungsdauer.
- Falls erforderlich dürfen Pausen eingelegt werden (die Testzeit läuft dennoch weiter).

Standardisierte Ermutigung des Untersuchers während des 6-MWT zu jeder vollen Minute:

- „Sie machen das sehr gut. Eine Minute ist geschafft“
- „Machen Sie weiter so. Zwei Minuten sind vorbei“ usw.

Interpretation Normwerte dienen der inter-individuellen Vergleichbarkeit der absolvierten Gehstrecke. Beim 6-MWT hat sich für den deutschsprachigen Raum die Sollwertberechnung nach Troosters bewährt [73, 74].

Sollwert für die 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWT), in m:

Frauen:

$$218 + (5,14 \times \text{Größe, cm}) - (5,32 \times \text{Alter, J}) - (1,80 \times \text{Gewicht, kg})$$

Männer:

$$218 + (5,14 \times \text{Größe, cm}) - (5,32 \times \text{Alter, J}) - (1,80 \times \text{Gewicht, kg}) + 51,31$$

Eine 6-Minuten-Gehstrecke < 300 – 350 m ist mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von der Erkrankung assoziiert: COPD 317 m, Lungenfibrose 254 m und PAH 337 m [75–77].

Die Domäne des 6-MWT ist der intra-individuelle Vergleich im Rahmen von Verlaufsbeobachtungen. Es ist zu beachten, dass bei Testwiederholung am selben oder darauffolgenden Tag bessere Ergebnisse erzielt werden als beim Erstversuch [78]. Als mögliche Gründe für diesen Lerneffekt werden eine bessere Einschätzung der eigenen Leistungsfähigkeit und weniger Angst vor der Belastung diskutiert [77]. Daher wird von der ATS/ERS die Durchführung von **zwei** 6-MWTs zum exakten Therapiemonitoring empfohlen [70]. Andererseits ist ein 6-MWT ausreichend zur einmaligen Evaluation von Schweregrad und Prognose der Erkrankung [70].

Die Ergebnisse des 6-MWT korrelieren bei zahlreichen pneumologischen und kardiologischen Erkrankungen generell gut mit anderen Parametern der Schweregradbeurteilung. Gut dokumentiert ist der Stellenwert dieses Belastungstests bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz oder mit pulmonaler Hypertonie [79–84].

Die *minimal important difference* (MID) eines 6-MWT, also die Differenz zwischen 2 Tests vor und nach einer Intervention, die mit einer für den Patienten spürbaren und klinisch relevanten Veränderung einhergeht, wurde vielfach diskutiert [85]. Mittlerweile erachten ATS/ERS 30 m (95% CI 25–33 m) als MID für

chronische Lungenerkrankungen [70]. Zu beachten ist, dass MIDs generell für Gruppen berechnet werden und streng genommen auch nur für Kohorten angewandt werden dürfen. In diesem Kontext ist wie bei allen MIDs nicht ausgeschlossen, dass der einzelne Patient bei einer Veränderung seiner 6-MWT-Strecke z. B. deutlich unter oder erst über der MID von 30 m einen positiven Effekt verspürt.

Darüber hinaus wurde in einer Analyse von 2112 COPD-Patienten (ECLIPSE-Kohorte) eine jährliche Abnahme der 6-MWT-Strecke von mehr als 30 m als relevanter Schwellenwert identifiziert, der mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht [86].

Shuttle-Walk-Tests

Incremental shuttle walk test (ISWT) Der ISWT wird auf einer Strecke von 10 m (= 1 shuttle) durchgeführt, die durch 2 Pylonen begrenzt ist [87]. Die Gehgeschwindigkeit wird von einem akustischen Signal (i. d. R. Pieptöne von einem CD-Spieler oder einer App) vorgegeben. Die Original ISWT/ESWT-Datei mit Testansagen und Pieptönen ist über die Homepage der Universitätsklinik in Leicester erhältlich: www.leicestershospitals.nhs.uk. Eine deutsche Version ist in Vorbereitung. Die Aufgabe des Patienten ist es, die extern vorgegebene Gehgeschwindigkeit einzuhalten und bei jedem Piepton am Wendepunkt zu sein. Das Gehtempo erhöht sich jede Minute von anfänglich 1,8 km/h auf maximal 8,5 km/h. Die Probanden dürfen dabei nur gehen und nicht rennen. Der Test endet entweder, wenn der Patient die Belastung aufgrund von Dyspnoe bzw. Erschöpfung abbricht oder wenn die Gehgeschwindigkeit nicht mehr gehalten werden kann (definiert als zweimaliges Nichterreichen des Wendepunktes zum Piepton). Hauptergebnis des ISWT ist die maximal zurückgelegte Wegstrecke. Eine Verbesserung >47,5 m gilt als MID [88].

Endurance shuttle walk test (ESWT) Im Anschluss an einen ISWT kann nach frühestens 30 min ein ESWT durchgeführt werden, wobei eine Gehgeschwindigkeit von 85 % des maximalen Wertes des ISWT konstant beibehalten wird [70]. Die externe Steuerung der Gehgeschwindigkeit erfolgt durch o. g. akustische Signale [89]. Testergebnis ist primär die Zeitdauer, die ein Proband die vorgegebene Gehgeschwindigkeit halten kann. Für Verlaufskontrollen wird die MID ab einer Verbesserung von 65–85 s angenommen [90].

Der ESWT zeigt im Vergleich zum 6-MWT oder ISWT eine signifikant höhere Sensitivität bzgl. Leistungsveränderung (z. B. nach körperlichem Training oder nach Inhalation von Bronchodilatoren) [91]. Obwohl der ESWT international vielfach zum Therapiemonitoring bei Patienten mit COPD bzw. in der Rehabilitationsmedizin eingesetzt wird [90, 92] ist dieser Test im deutschsprachigen Raum noch wenig gebräuchlich.

Blutgase unter Belastung

Die Messung des arteriellen Partialdrucks von Sauerstoff (PaO_2), der den Grad der Oxygenierung des Blutes widerspiegelt, und Kohlendioxid (PaCO_2), der sich umgekehrt proportional zur alveolären Ventilation verhält und diese charakterisiert,

in Ruhe und unter Belastung gehören zur Basisdiagnostik in der Pneumologie.

Hauptindikationen für die Bestimmung der Blutgase unter Belastung sind:

- differenzialdiagnostische und pathophysiologische Abklärung einer Ruhehypoxämie oder einer Belastungsdyspnoe
- Analyse der Belastungsdyspnoe bei Patienten mit COPD (Verteilungsstörung oder progrediente Hypoxämie)
- Charakterisierung von Diffusionsstörungen bei interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen (z. B. Sarkoidose, Fibrose)
- Charakterisierung der Belastungslimitierung bei Gefäßkrankheiten der Lunge oder Shuntvitien (z. B. chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, CTEPH, oder pulmonale arterio-venöse Malformationen, PAVM)
- Berechnung wichtiger spiroergometrischer Kenngrößen (z. B. V_D/V_T , $A\text{-aDO}_2$, $a\text{-ADCO}_2$)

Für die Analyse des Gasaustausches sind Belastungsstufen über jeweils 5–6 min zu wählen. Nur dadurch lässt sich ein steady state der Gasaustauschparameter erreichen und die verzögerte Kinetik des Gasaustausches bei Patienten mit Lungenerkrankungen gegenüber Gesunden berücksichtigen [33, 34]. Die Blutgase sollten deshalb erst in der 5. Minute einer Belastungsstufe abgenommen und unmittelbar danach bestimmt werden.

Nach klinischer Erfahrung sind die Messungen aus dem hyperämisierten Ohrfläppchen im Vergleich zur arteriellen, schmerzhafteren Blutabnahme (z. B. A. radialis) in der Regel ausreichend, wenn auch leichte Abweichungen von den Messwerten aus dem arteriellen Blut insbesondere für den PaO_2 auftreten können [93].

Der Sollwert für PaO_2 ist u. a. **altersabhängig**. Der zu erwartende PaO_2 kann mit der sog. Murray-Formel abgeschätzt werden.

$$\text{Soll-PaO}_2 = 100,1 - (0,323 \times \text{Lebensalter})$$

oder als „vereinfachte Faustformel“:

$$\text{Soll-PaO}_2 = 102 - (\text{Lebensalter} \times 0,33)$$

Der Einfluss einer Hypokapnie (z. B. bei **Hyperventilation**) beim spontanatmenden Individuum kann zumindest **in Ruhe** abgeschätzt und korrigiert werden [94, 95].

$$\text{PaO}_2 \text{ korrigiert} = \text{PaO}_2 \text{ gemessen} - 1,66 \times (40 - \text{PaCO}_2 \text{ gemessen})$$

Als pathologisch für den PaO_2 (Sollwerte nach [96]) sind unter Steady-State-Bedingungen ein Abfall um >5 mmHg in den pathologischen Bereich zu werten oder eine Zunahme der Ruhehypoxämie. Ein solches Ergebnis spricht für unter Belastung persistierende oder zunehmende Verteilungsstörungen oder für einen Rechts-Links-Shunt.

Bei Leistungssportlern kann eine Belastungshypoxämie physiologisch auf sehr hoher Belastungsstufe auftreten [97].

Da der PaO_2 von der jeweils vorliegenden Willkürventilation abhängt, sollte der PaCO_2 gleichzeitig analysiert werden. Auswirkungen der Ventilation auf die arteriellen Blutgaspartialdrücke

cke können exakter mit der Bestimmung der endexpiratorisch-arteriellen Partialdruckdifferenzen erfasst werden (Det-aCO₂, siehe Kap. Spiroergometrie), die z. B. bei leichtgradiger COPD frühzeitiger als die Blutgase pathologische Veränderungen zeigen [98].

Aufgrund des sigmoiden Verlaufs der O₂-Bindungskurve von Hämoglobin sollte die periphere O₂-Sättigung nicht zur Analyse von Gasaustauschstörungen unter Belastung eingesetzt werden. Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Auswahl des Belastungsprotokolls die O₂-Sättigung unter Belastung beeinflussen kann [17].

Spiroergometrie

Die Spiroergometrie wird einerseits zur Trainingssteuerung, andererseits zur Identifikation von normalen und pathologischen Reaktionsmustern unter Belastung, zur Differenzierung zwischen kardiovaskulärer oder pulmonaler Ursache der eingeschränkten Belastbarkeit und zur Charakterisierung von Herz-Kreislauffunktion, Atemmechanik, Gasaustausch, Muskelkrankungen oder psychologischen Erkrankungen [3, 5, 6, 8, 12, 24, 99] eingesetzt.

Kenngößen

Direkt gemessen werden: Leistung in Watt, Atem- und Herzfrequenz, Blutdruck, Atemvolumina und -stromstärke, O₂-Sättigung, Partialdrucke von O₂ und CO₂ expiratorisch und arteriell bzw. kapillär, Laktat und Säure-Basenhaushalt im Vollblut, EKG (s. ► **Tab. 8**).

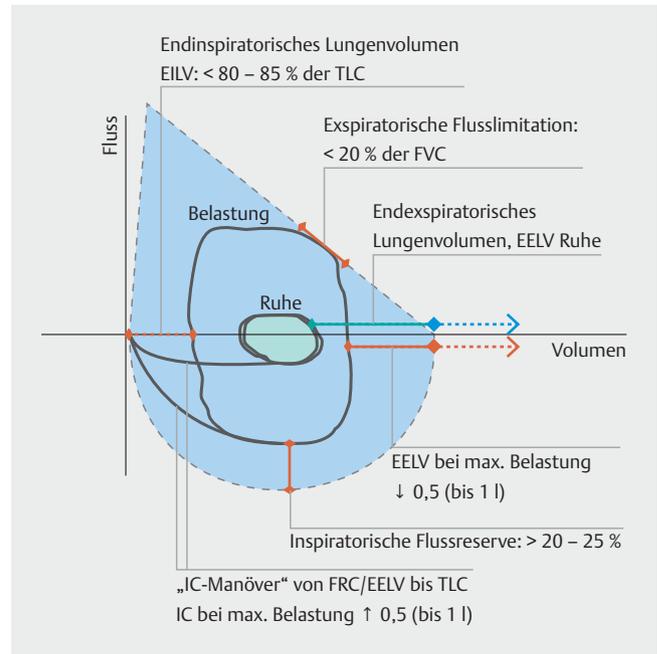
Wichtige errechnete Parameter sind: Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$), Kohlendioxidabgabe ($\dot{V}CO_2$), Sauerstoffpuls, ventilatorische bzw. Atemäquivalente für O₂ und CO₂ (EqO₂ und EqCO₂), Totraumventilation (V_D/V_T), *respiratory exchange ratio* (RER) als Surrogat für den respiratorischen Quotient (RQ), alveoläre (A) bzw. endexpiratorische (ET) *versus* arterielle (a) Partialdruckdifferenzen für O₂ als A-aDO₂ und für CO₂ als a-ADCO₂, genau genommen als P(a-ET)CO₂.

Die Atemäquivalente (EqO₂, EqCO₂) werden häufig den reinen Quotienten $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ und $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, gleichgestellt. Dies ist jedoch ungenau, da die Atemäquivalente auch den externen Totraum (V_Dextern) der Messapparatur (Nasen-Mund-Maske, Mundstück etc.) berücksichtigen. Die Atemäquivalente berechnen sich für O₂ als $EqO_2 = [\dot{V}E - (\text{Atemfrequenz} \times V_{D\text{extern}})] \times \dot{V}O_2^{-1}$, sowie für CO₂ als $EqCO_2 = [\dot{V}E - (\text{Atemfrequenz} \times V_{D\text{extern}})] \times \dot{V}CO_2^{-1}$.

Für die Berechnung der A-aDO₂ und der Totraumventilation ist die Blutgasanalyse aus arteriellem Blut oder arterialisiertem Kapillarblut (hyperämisiertes Ohrläppchen) in Ruhe und während der Belastung unverzichtbar.

Bei Angaben zur $\dot{V}O_2$ bei Abbruch der Belastung wird zwischen peak $\dot{V}O_2$ und $\dot{V}O_{2\text{max}}$ unterschieden:

Die Ermittlung von $\dot{V}O_{2\text{max}}$ erfordert ≥ 2 vollständige Belastungsuntersuchungen. Ein trainierter Proband erreicht bei Ausbelastung ein identisches physiologisches $\dot{V}O_2$ -Plateau unabhängig von den gewählten Belastungsprotokollen. Kürzlich wurde folgende Vereinfachung vorgeschlagen, um ein $\dot{V}O_2$ -Plateau, somit $\dot{V}O_{2\text{max}}$, zu bestimmen: Zunächst symptomlimitierter Test 1 nach Rampen- oder Stufenprotokoll mit Steige-



► **Abb. 1** Beurteilung der Fluss-Volumen-Kurven in Ruhe und unter körperlicher Belastung (Normalbefund). Die valide Diagnose einer Ventilationsstörung unter Belastung (z. B. Obstruktion) erfordert exakte und standardisierte Messmanöver (siehe Text). FRC = Funktionelle Residualkapazität (unter Belastung häufig mit EELV gleichgesetzt), FVC = Forcierte Vitalkapazität, IC = Inspiratorische Kapazität, TLC = Totale Lungenvolumina.

rung um $25 \text{ W} \times \text{min}^{-1}$, nach Erholung (20 min) folgt Test 2 über 5 min mit konstanter Belastung bei 110% der Leistung (in Watt) von Test 1 [100].

Dieses $\dot{V}O_2$ -Plateau (bei gleichzeitigem $\dot{V}CO_2$ -Anstieg) wird nur selten bei Patienten mit kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen beobachtet. Daher bezeichnet man die größte $\dot{V}O_2$ beim Abbruch eines einzelnen Belastungstests (meist ohne $\dot{V}O_2$ -Plateau) als **peak $\dot{V}O_2$** [24, 101].

Fluss-Volumen-Kurven

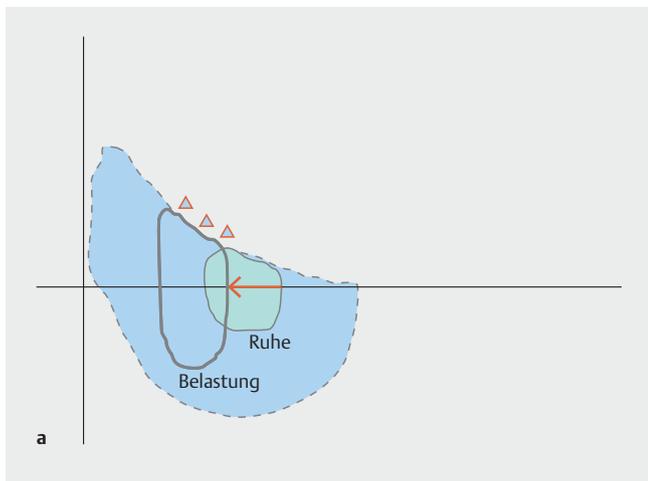
Die Identifikation einer ventilatorischen Limitierung der Leistungsfähigkeit basiert u. a. auf der Bestimmung des Atemgrenzwertes, der Atemreserve und der Analyse von Fluss-Volumen-Kurven vor und während der Belastung (s. ► **Abb. 1**).

Der Atemgrenzwert, häufig *maximum voluntary ventilation*, MVV, kann durch ein unphysiologisches und anstrengendes Atemmanöver vor der Belastung ermittelt werden: 12–15 s möglichst tiefes und rasches Atmen. Insbesondere bei eingeschränkten Patienten wird MVV meist errechnet [102]:

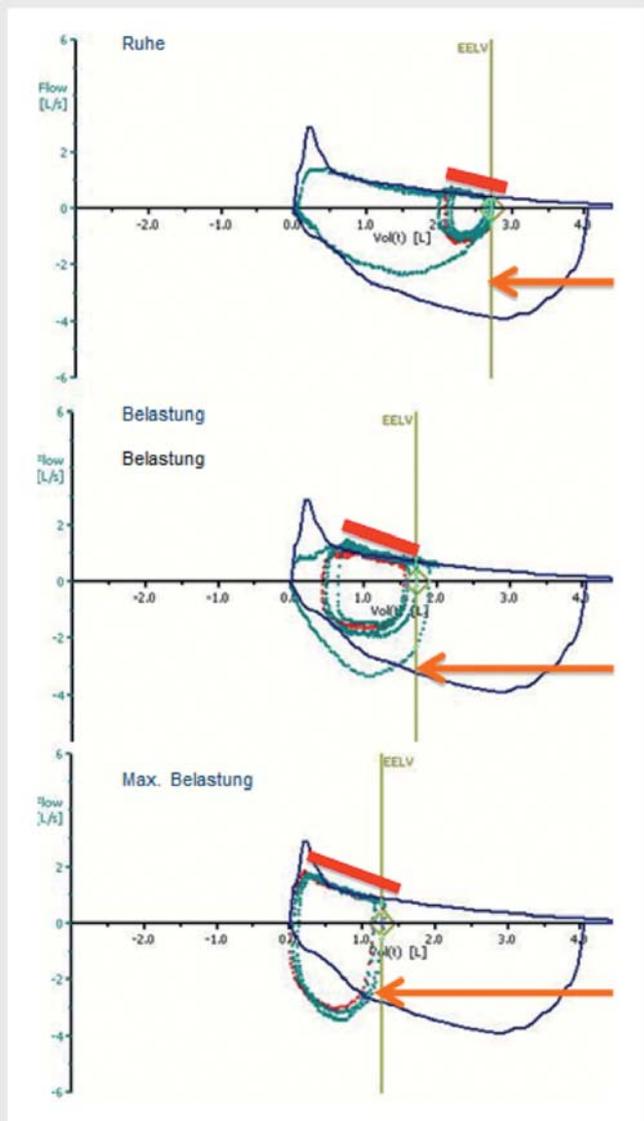
MVV = FEV₁ × 40 (Wichtig: Verwende FEV₁ gemessen, nicht den FEV₁-Sollwert)

In der Literatur findet sich mitunter alternativ Faktor 35 oder 45 [24].

Die Differenz zwischen peak $\dot{V}E$ und MVV, beides in $\text{l} \times \text{min}^{-1}$, wird als Atemreserve, engl. *breathing reserve* (BR), bezeichnet und beträgt normalerweise $\geq 20\%$ [3, 5]. Außerdem steigt V_t unter Belastung an, erreicht aber normalerweise nicht die inspiratorische Kapazität (IC). Eine Atemreserve $< 20\%$ oder V_t nahe-



► **Abb. 2 a** Schematische Fluss-Volumen-Kurven in Ruhe und unter Belastung bei schwerer obstruktiver Ventilationsstörung. Aufgrund der Flusslimitation ($\Delta\Delta\Delta$) entspricht der Fluss bei Expiration in Ruhe (dünne Linie) und noch ausgeprägter unter Belastung (dicke Linie) dem Expirationsfluss des separaten forcierten Manövers (gestrichelte Linie). Beachte unter Belastung die Verlagerung der Fluss-Volumen-Kurve nach links (\leftarrow), d. h. dynamische Überblähung mit Abnahme von inspiratorischer Kapazität (IC) und Zunahme des endexpiratorischen Lungenvolumens (EELV). **b** Spiroergometrischer Befund bei einem Patient mit COPD. Deutliche obstruktive Ventilationsstörung in Ruhe und unter Belastung mit Begrenzung der Expiration (roter Balken) sowie dynamischer Überblähung (Pfeil). Untersucher Dr. C. Heintz.



zu identisch mit IC sind typische Hinweise auf eine atemmechanische Limitierung.

Noch nicht überall verfügbar ist die Bestimmung von Fluss-Volumen-Kurven (F/V-Kurven) in Ruhe und unter Belastung, obwohl bereits 1988 in der klinischen Anwendung beschrieben [103]. F/V-Kurven ermöglichen die spezifische Abklärung einer ventilatorischen Einschränkung (s. ► **Abb. 1**): expiratorische Flusslimitation, inspiratorische Flussreserve, Relation von inspiratorischer Kapazität (IC) und endexpiratorischem Lungenvolumen (EELV) zur totalen Lungkapazität (TLC) als Ausdruck einer dynamischen Überblähung oder Atemmuskelschwäche unter Belastung [3, 6, 104–106].

Es liegt kein international konsentierter Standard für die **Durchführung** der scheinbar simplen – aber störanfälligen (s. u.) – Messung vor. Daher wird empfohlen die F/V-Kurven und die IC folgendermaßen zu bestimmen [105, 107]:

- Für dieses mit arbeitsabhängige Verfahren ist eine adäquate Einweisung vor und eine motivierende Anleitung während der Untersuchung zwingend erforderlich.
- Bestimmung einer forcierten F/V-Kurve in Ruhe im Sitzen (ggf. aus separater Messung übertragen).
- Fortlaufende Darstellung der Volumenkurve während der Untersuchung, um einen „Drift“ rechtzeitig zu identifizieren (Maskenleckage, Temperaturanstieg, Feuchtigkeit etc.).
- Fortlaufende Aufzeichnung von 2 bis 3 F/V-Kurven, die am Ende einer normalen Expiration (= EELV) in eine maximale Inspiration bis zur TLC (= IC-Manöver) übergehen.
- Die Aufzeichnung der F/V-Kurven und das IC-Manöver erfolgen zu definierten Zeitpunkten (mindestens in der Ruhephase, unmittelbar vor Belastungsabbruch, am Ende der Erholungsphase und optional während der Belastung, z. B. an VT1).

- Wichtig! Das IC-Manöver ist nur valide, wenn die maximale Inspiration bei stabilem EELV beginnt (d. h. vorausgehende 4 Atemzüge ohne „drift“). Eine manipuliert zu geringe bzw. zu tiefe Expiration vor Beginn des IC-Manövers führt zu falsch niedriger IC bzw. falsch hoher IC-Einschätzung.

Die **Auswertung** erfolgt nach Beendigung der Belastungsuntersuchung. Die F/V-Kurven aus den unterschiedlichen Phasen der Untersuchung werden anhand der maximalen Inspiration beim IC-Manöver (=TLC) ausgerichtet (s. ► **Abb. 1** und ► **Abb. 2**).

- Da die TLC bei Gesunden und bei COPD-Patienten unter Belastung konstant bleibt [108–110], bedingt eine Änderung von IC die gegenseitige Änderung von EELV. Bei Gesunden nimmt die EELV unter Belastung typischerweise ab (IC nimmt zu) oder bleibt zumindest gleich [107]. Für die Abnahme des EELV rekrutieren Gesunde die expiratorische Muskulatur, was nicht nur VT steigert, sondern die nachfolgende tiefe Inspiration erleichtert.
- Demgegenüber ist eine Verlagerung der Atemmittellage zur TLC (Abnahme der IC und Zunahme des EELV) Hinweis auf eine dynamische Überblähung, die zu Belastungsintoleranz und -dyspnoe beitragen kann und bei Patienten mit COPD und Atemwegsobstruktion beschrieben wurde [111]. Andererseits ist die beobachtete EELV-Zunahme (Abnahme der IC) bei Patienten mit PAH noch beeinflusst durch eine Obstruktion der peripheren Atemwege [112, 113]. Jedoch nimmt die IC unter Belastung bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz ab, v. a. als Folge einer progredienten Dysfunktion/Schwäche der Inspirationsmuskulatur durch verminderte Perfusion der peripheren Muskulatur unter Belastung [114]. Eine dynamische Überblähung und expiratorische Flusslimitation wurde auch bei Patienten mit normaler Atemreserve (d. h. > 15–20%) [105] bzw. ohne expiratorische Flusslimitation unter Belastung [114] nachgewiesen.
- In der weiteren Analyse werden die F/V-Kurven unter Belastung mit einer Kurve aus einem forcierten Manöver verglichen, um die expiratorische oder inspiratorische Flussreserve unter Belastung zu ermitteln [104].
- Üblicherweise spricht man von expiratorischer Flusslimitation, wenn der Expirationsfluss der Tidalatmung über weite Teile der Expiration (d. h. > 30–50% von V_T) den Fluss der forcierten Expiration erreicht oder sogar übersteigt [106]. Der expiratorische Fluss kann bei Patienten mit schwerer COPD bereits in Ruhe limitiert sein und ist typischerweise unter Belastung begrenzt (d. h. er entspricht weitgehend der Expiration des forcierten Manövers) [115, 116].
- Von einer inspiratorischen Limitation spricht man, sobald der Inspirationsfluss der Tidalatmung unter Belastung den Inspirationsfluss im forcierten Manöver erreicht [106]. Ebenso ist von einer ventilatorischen Limitation auszugehen, falls V_t unter Belastung > 70% der IC erreicht bzw. die Differenz zwischen endinspiratorischem Lungenvolumen (EILV) und TLC unter 0,5 (–1) l oder EILV < 80–85% von TLC erreicht [107].
- In einer Vergleichsuntersuchung zur Datenqualität zeigte die regelmäßige ein- bzw. zweiminütige Bestimmung der F/V-Kurven mit IC-Manöver keine Veränderung ventilatorischer bzw. kardiozirkulatorischer Parameter gegenüber einem Belastungstest ohne Atemmanöver [117].

Exercise induced Oscillatory Ventilation (EOV)

Seit der Erstbeschreibung einer oszillierenden Atmung unter Belastung bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Linksherzinsuffizienz [118] wurde dieses Phänomen erst in jüngerer Zeit intensiver untersucht. Es liegen über 75 Studien an über 17000 Patienten vor, deren Aussagekraft durch die stark divergierenden Definitionen für das Vorliegen einer EOV in den einzelnen Patientenkollektiven deutlich eingeschränkt wird [119, 120].

Zusammenfassend wird aktuell folgende Definition empfohlen, die sich eng an der Erstbeschreibung orientiert [3]: **EOV ist das Auftreten einer oszillierenden Atmung (fluktuierend großes Tidalvolumen) während > 60% der Belastung mit einer Amplitude > 15% des durchschnittlichen Atemminutenvolumens in Ruhe** (s. ► **Abb. 3**).

Bei Patienten mit EOV führt die fluktuierende Ventilation zu periodischen Schwankungen der \dot{V}_E und der expiratorischen Gasaustauschparameter [121].

Klinisch ist die Differenzierung von anderen Formen der periodischen Atmung relevant, insbesondere von der Cheyne-Stokes-Atmung, die tags und nachts beobachtet werden kann und durch das Auftreten von regelmäßigen Apnoephasen abgegrenzt wird, die bei der EOV definitionsgemäß fehlen [121].

Das Auftreten von EOV wurde wiederholt in Kollektiven mit chronischer Linksherzinsuffizienz v. a. bei höherem Lebensalter bzw. bei fortgeschrittener Erkrankung und als Indikator einer ungünstigen Prognose charakterisiert [118, 122–124].

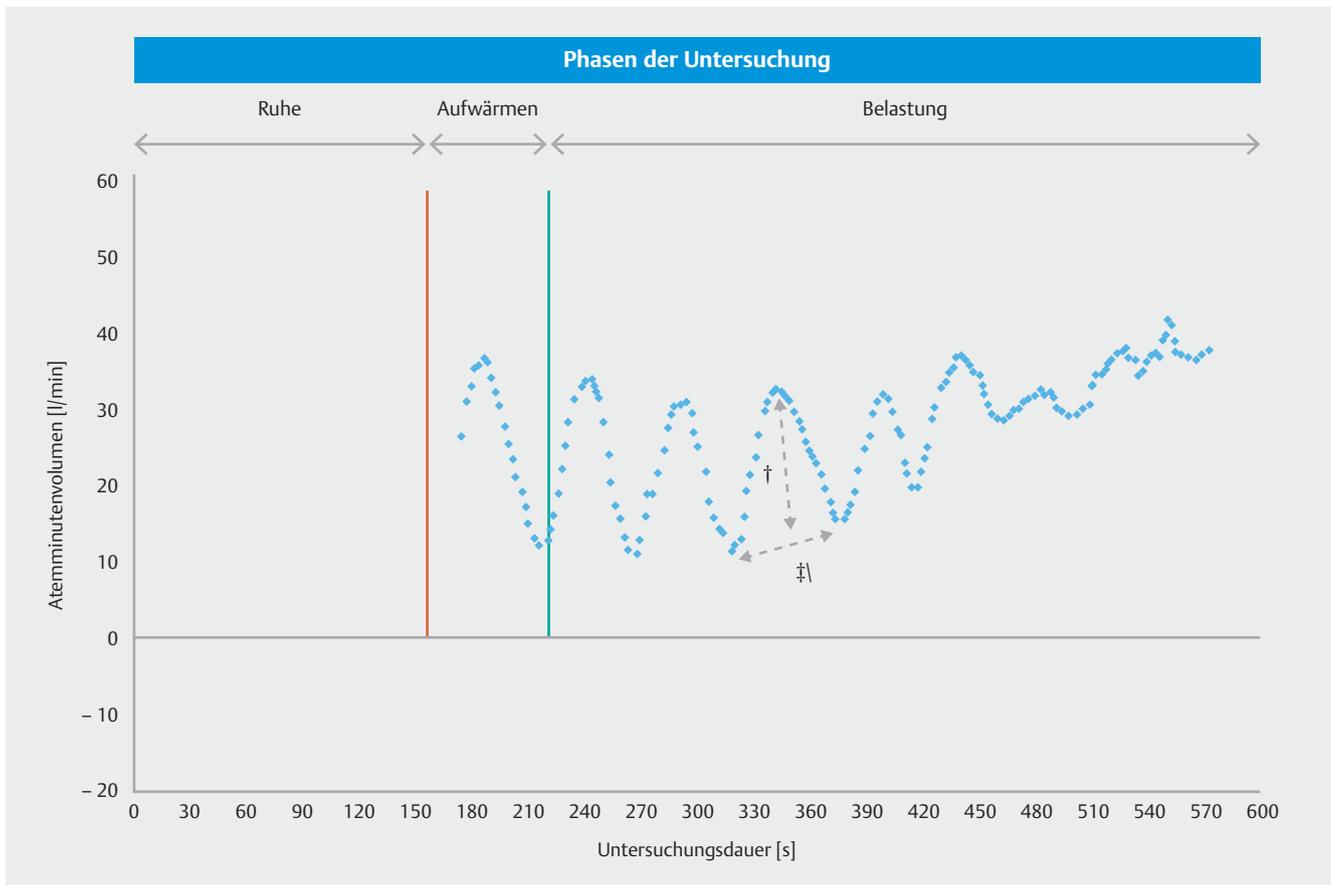
Auch bei Patienten mit prä- und postkapillärer PH wurde die EOV beobachtet [125, 126]. Offenbar spielt die Ätiologie der PH dabei eine Rolle. Die Spiroergometrie bei diesen 60 Patienten mit entweder präkapillärer PH, kombiniert prä- mit postkapillärer PH, oder postkapillärer PH zeigte einerseits eine abnehmende belastungsinduzierte Hyperventilation zwischen diesen Entitäten und andererseits eine zunehmende Inzidenz von EOV [125].

Kürzlich wurde EOV in einem großen Kollektiv von Personen ohne Symptome einer Herzinsuffizienz beobachtet, v. a. bei Frauen mit Diabetes mellitus mit zunehmendem Lebensalter [127]. Dies legt nahe, dass gestörte Chemoreflexe eine pathophysiologische Rolle spielen könnten [127].

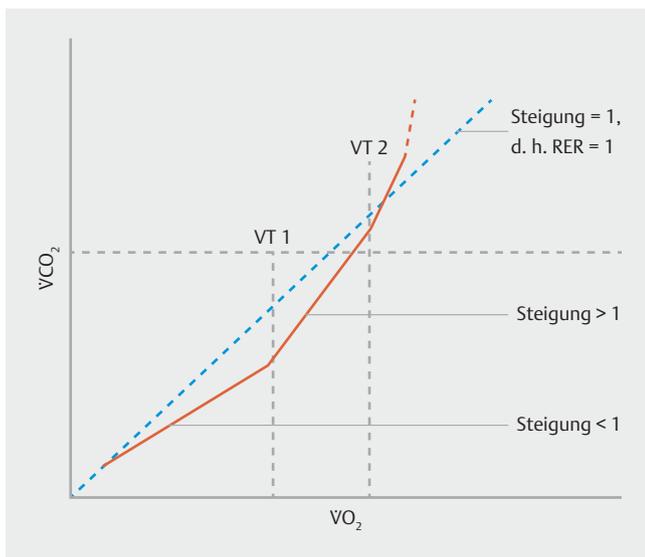
Eine automatisierte Analyse zur Identifikation von EOV unter Belastung ist in Entwicklung [128].

Neue Parameter der Spiroergometrie

Circulatory Power (CP) Im Gegensatz zum invasiven Parameter cardiac power, dem Produkt aus Herzzeitvolumen und mittlerem systemarteriellem Blutdruck, basiert die circulatory power auf dem Produkt der nicht invasiv bestimmten Messwerte peak $\dot{V}O_2$ und systolischer Blutdruck (RRsystol). In Patientenkollektiven mit chronischer Herzinsuffizienz war die circulatory power den herkömmlichen Risikoprädiktoren überlegen bzw. ermöglichte eine präzise Schweregradbeurteilung und valides nicht invasives Therapiemonitoring [129, 130]



► **Abb. 3** Beispiel für Exercise induced oscillatory ventilation (EOV). Beachte die zyklischen Fluktuationen des Atemminutenvolumens ohne Apnoephasen während eines Großteils der Belastung. † = Amplitude und ‡ = Dauer einer einzelnen EOV. [Corrà-U, *Int J Cardiol* 2016; 206: S13–S15].



► **Abb. 4** V-slope-Methode zur Schwellenbestimmung (Details s. Text). VT: Ventilatorische Schwelle.

Exercise Ventilatory Power (EVP) Die exercise ventilatory power (EVP) entspricht dem Quotient aus systolischem Blutdruck bei maximaler Belastung (peak RR_{systol}) und \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope [131]. Die exercise ventilatory power charakterisiert die komplexe Interaktion zwischen pathologischer Alveolarperfusion und -ventilation sowie Chemoreflex-Steuerung der peripheren Skelettmuskelperfusion (\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope), bezogen auf die systemische Hämodynamik (RR_{systol}) [6]. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen EVP und linksventrikulärer Ejektionsfraktion, peak \dot{V}_{O_2} und Herzzeitvolumen unter Belastung [132].

Bei 879 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz war die exercise ventilatory power in einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren sowohl den etablierten CPET-Prognosemarkern, als auch der circulatory power in der Risikostratifikation überlegen: Befunde $\leq 3,5$ mmHg prognostizierten ein hohes Mortalitätsrisiko in der multivariaten Analyse [131].

Schwellenkonzepte Die spiroergometrische Bestimmung der Schwellen ist für die Leistungsbemessung, zur Trainingssteuerung, in der Transplantationsplanung, der Operabilitätsbeurteilung und der arbeitsmedizinischen Begutachtung von großer Bedeutung.

Konzeptionell werden aus der Leistungsphysiologie 2 ventilatorische Schwellenmodelle (engl. *ventilatory threshold*, VT1 und VT2, s. ► **Abb. 4**) und 2 metabolische Schwellen (engl. *lactate threshold*, sog. Laktatschwellen, LT1 und LT2) unterschieden [133]. Beide Schwellenkonzepte kennzeichnen den Beginn und das Ende des aerob-anaeroben Übergangs. Die Laktatschwellen zeigen direkt die metabolischen Änderungen. Der erste Anstieg der Laktatkonzentration sollte als Laktatschwelle LT1 und der zweite Anstieg als Ausdruck des Endes des aerob-anaeroben Übergangs als Laktatschwelle LT2 bezeichnet werden. Demgegenüber beschreiben die ventilatorischen Schwellen die Veränderung des Gasaustausches als Antwort auf diese metabolischen Anpassungen [134]. So kennzeichnet die VT1, die infolge des Laktatanstiegs und der erforderlichen Laktatpufferung notwendige Steigerung der $\dot{V}CO_2$ und/oder Ventilation im Verhältnis zur $\dot{V}O_2$. Der VT2 liegt ein Überschreiten des Laktat-*Steady-State* mit konsekutivem Laktatexzess, Auftreten einer metabolischen Azidose und daraus resultierender überproportionaler Steigerung der Ventilation zugrunde [134]. Im Befund wird die Methode angegeben, mit der die jeweilige Laktat- und ventilatorische Schwelle bestimmt wird.

Bei sog. „fixen“ Laktatschwellen bleibt eine individuelle personenbezogene Laktatkinetik unberücksichtigt. D.h. hier wird die LT1 als fixe „aerobe Schwelle“ bei 2 mmol/l festgelegt [135] und die LT2 mit einem fixen Laktatwert von 4 mmol/l [136] gekoppelt und ihr wird ein entsprechendes Leistungsniveau (Watt bzw. km/h) zugeordnet.

Für die Bestimmung einer individuellen Laktatschwelle sind mehrere Methoden beschrieben. In Deutschland wird derzeit meistens das Dickhuth-Modell angewandt. Hierbei wird die anaerobe Schwelle (LT2) durch einen Anstieg des Laktats von 1,5 mmol über das minimale Laktatäquivalent definiert, d.h. geringste Laktatkonzentration in Relation zur Leistung (entspricht LT1).

Für die Schwellenbestimmung werden nachfolgende Methoden empfohlen, wobei häufig die Gesamtschau die Schwellenbestimmung erleichtert [133]:

Die 1. ventilatorische Schwelle, VT1

- wird vorzugsweise über die V-slope-Methode, die $\dot{V}E$ -/ $\dot{V}O_2$ -Kurve und die $PetO_2$ -Kurve, d. h. nach der Wasserman 9-Felder-Tafel (Anordnung alt: Felder 5, 6 und 9 bzw. Anordnung neu: Felder 3, 4, 7) bestimmt [133, 137]. Bei Anwendung der V-slope-Methode ist darauf zu achten, dass an der VT1 ein Wechsel der Kurvensteigung von <1 auf >1 stattfindet, der die Abgabe von Exzess- CO_2 aus der Laktatpufferung beschreibt. Da zu Beginn der Belastung die RER im Normalfall <1 ist und unter der Belastung zunächst abfällt, liegt die VT1 immer bei einer $RER < 1$. Die RER selbst ist nicht zur Bestimmung der VT1 geeignet.
- ist bei Ermittlung über die Atemäquivalente am Nadir (tiefster Punkt vor dem endgültigen Anstieg) oder beim Anstieg der $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ gegenüber der Belastungsstufe ohne gleichzeitigen Anstieg von $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ [133, 137].

- kann über den Nadir oder ersten Anstieg des endexpiratorischen O_2 -Partialdrucks ($PetO_2$) ermittelt werden [133, 137]. Hierbei ist VT1 als absolut mit der zugehörigen $\dot{V}O_2$ anzugeben.

Die 2. ventilatorische Schwelle, VT2

- entspricht dem respiratorischen Kompensationspunkt (RCP), der gekennzeichnet ist durch eine überproportionale Ventilation infolge einer zunehmenden metabolische Azidose [134]. Die Analyse erfolgt in der 9-Felder-Tafel nach Wasserman (Anordnung alt: 4, 6, 9 zusätzlich 1, 5 bzw. Anordnung neu: 4, 6, 7 zusätzlich 1, 3) [133].
- wird über das Verhältnis von $\dot{V}E$ zu $\dot{V}CO_2$ (i. e. $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope), das Atemäquivalent für CO_2 und/oder $PetCO_2$ bestimmt [133].
- entspricht dem Nadir bzw. Anstieg von $EqCO_2$, dem Abfall von $PetCO_2$, dem Anstieg von $\dot{V}E$ gegenüber $\dot{V}CO_2$
- oder in der Analyse des V-slope ($\dot{V}CO_2$ vs. $\dot{V}O_2$) einem nochmaligen Knick der Kurvensteigung auf deutlich > 1 .

Sollwerte Bei der klinischen Interpretation von spiroergometrischen Messparametern hat sich die Anwendung von Relativwerten gegenüber der Nutzung von Absolutwerten als überlegen gezeigt [138, 139]. Somit kommt der Auswahl adäquater Sollwerte oder Normalwerte ein hoher Stellenwert zu.

Grundsätzlich ist zu unterscheiden, inwieweit ein Messparameter dem Einfluss einer Belastungsart bzw. der Auswahl des Belastungsprotokolls unterliegt. Qualitativ hochwertige Normwertmodule liegen für Belastungsuntersuchungen in aufrechter Probandenposition auf Laufband und Fahrradergometer vor, während Belastungen in liegender oder halbliegender Position nicht mit ausreichender Evidenz in Relation zu Normalwerten interpretiert werden können. Gleiches gilt für Belastungsarten wie Handkurbelergometer, Handkrafteergometer etc.

Zur Berechnung der Sollwerte zentraler sauerstoffassoziierter Messparameter ($\dot{V}O_2$ an VT1 und bei maximaler Belastung), der Atemmechanik sowie der Atemeffizienz liegen verschiedene Formeln, basierend auf großen Kollektiven, vor [42, 140, 141]. Hansen und Wasserman stellten Formeln zur Verfügung, die kontinuierlich verschiedene internationale Normwertpublikationen einschließen [24]. Diese Normwertformeln berücksichtigen ein großes Altersspektrum und stimmen in hohem Maße mit regionalen Normwerten überein [142].

Für Deutschland können die Normwerte der Study of Health in Pomerania (SHIP) herangezogen werden [96]. Diese Normwerte basieren auf Erwachsenen im Alter von 25–85 Jahren, basieren auf Fahrradergometrien im Sitzen und sind auch für die Blutgasparameter verfügbar und differenzieren nach Raucherstatus bzw. Betablockertherapie. Ferner wird eine Graduierung der Funktionseinschränkung ermöglicht, da neben Mittelwerten auch Perzentilen publiziert wurden [96].

Die verfügbaren Normwerte weisen Schwächen bei Personen in sehr hohem Alter sowie mit großem (BMI $> 32 \text{ kg/m}^2$) oder kleinem Gewicht auf.

Für die Sollwertberechnung der $\dot{V}O_2$ max bei Normalgewichtigen ist die Formel nach Hansen und Wasserman [140] weit verbreitet:

- Männer: $[\text{Größe}-\text{Alter}] \times 20$
- Frauen: $[\text{Größe}-\text{Alter}] \times 14$

Sollwert für $\dot{V}O_2$ bei adipösen Patienten [24, 101]:

- $\dot{V}O_2$ max (Normgewicht) + 6 ml O_2 /kg Übergewicht

Für die Sollwertberechnung der gewichtsbezogenen $\dot{V}O_2$ max (in ml/kg/min) eignet sich die Formel nach Cooper [143]:

- Männer: $50,02 - (0,394 \times \text{Alter})$ ml/kg/min
- Frauen: $42,83 - (0,371 \times \text{Alter})$ ml/kg/min

Bei Untergewicht wird empfohlen, einen Mittelwert aus dem Sollwert für Normalgewicht und dem aktuellen Gewicht zu verwenden [24].

Die $\dot{V}O_2$ beim Treten im Leerlauf (*unloaded pedaling*) kann nach der Formel berechnet werden [24]:

- $\dot{V}O_2$ „Leerlauf“ (ml/min) = $150 + (6 \times \text{Körpergewicht [in kg]})$.

Die heranzuziehenden Normwerte beziehen sich in der Regel auf die absolute, nicht körperrgewichtskorrigierte $\dot{V}O_2$, da die Berechnung der Normwerte neben Körpergewicht auch Größe, Alter und Geschlecht bereits berücksichtigt und so eine doppelte Korrektur vermieden werden muss.

Bezüglich der Interpretation der $\dot{V}O_2$ liegen lediglich valide Normwerte für die VT1, nicht jedoch für die VT2, vor. Während einzelne Normwertmodule eine Interpretation der VT1 in Relation zur maximalen $\dot{V}O_2$ bzw. dem Normwert derselben empfehlen [24], liegen auch Normwerte für die Absolutwerte vor [96]. Beide methodischen Ansätze können als valide betrachtet werden.

Bezüglich der maximal erreichten Wattleistung kann keine generelle Normwertempfehlung gegeben werden, da eine ausgeprägte Abhängigkeit vom Belastungsprotokoll vorliegt [28]. Bei der Anwendung einzelner Normwerte zur Beurteilung der Wattleistung ist somit zwingend auf das zugrunde liegende Protokoll zu achten. Legt man als primäre Zielgröße die maximal zu erreichende $\dot{V}O_2$ zugrunde, kann aufgrund der relativ konstanten Beziehung von $\Delta\dot{V}O_2$ zu ΔWatt (~ 10 ml pro Watt) die zur Erzielung der $\dot{V}O_2$ max erforderliche Wattzahl ($[(\dot{V}O_2\text{max} - \dot{V}O_2\text{Ruhe}) \times 10^{-1}]$) zur Testung der Plausibilität genutzt werden [1].

Ebenso liegen Normwerte zur Beurteilung der maximal erreichten Herzfrequenz sowie des Blutdruckes vor [144].

Der Sollwert der maximalen **Herzfrequenz** unter Belastung wird nach der Faustformel $220 - \text{Lebensalter}$ (Jahre) errechnet und weist mit ± 20 Schläge/min eine große Standardabweichung auf [2, 45, 145, 146].

Insbesondere für ältere Patienten wurde alternativ die maximale Herzfrequenz nach modifizierten Formeln berechnet: $(210 - 0,65 \times [\text{Alter}])$ [140, 147] oder $(202 - (0,72 \times [\text{Alter}]))$ [141].

Der Einfluss von Nikotinkonsum sowie Betablockern auf einzelne spiroergometrische Parameter ist bei der Befundung zu berücksichtigen und die entsprechenden Normwertekalkulationen zu benutzen [142, 148].

Plausibilitätsprüfung und Eichung Bei der Spiroergometrie sollten die technisch komplexen Messergebnisse auf Plausibilität überprüft werden. Sobald größere Abweichungen von den erwarteten Sollwerten gemessen werden, muss zwischen „wahrhaft“ pathologischem Befund und einem Messfehler unterschieden werden. Bspw. ist bei einer Steigung $\dot{V}O_2$ /Leistung $< 10 \text{ ml} \times \text{Watt}^{-1}$ an einen Defekt des O_2 -Sensors oder an einen reduzierten Wirkungsgrad der Muskulatur bzw. ein vermindertes Herzminutenvolumen zu denken. Andererseits können eine Fehlbestimmung sowohl der $\dot{V}E$ (Volumensensor, Turbine), als auch der CO_2 -Bestimmung durch ein defektes Ultrarot-Absorptions-Spektrometer (URAS) ebenfalls zu einem fehlerhaften $\dot{V}CO_2$ führen.

Plausibilitätskontrollen können mithilfe eines aufwendigen Gasaustausch-Simulators durchgeführt werden [149].

Weit verbreitet ist die sog. Bio-Eichung mit regelmäßiger Spiroergometrie derselben gesunden Person bei submaximaler Belastung alle 1–4 Monate [3, 150]. Toleriert werden Abweichungen von weniger als $\pm 5\%$ ($\dot{V}O_2$), $\pm 6\%$ ($\dot{V}CO_2$), $\pm 5,5\%$ ($\dot{V}E$) und $\pm 3\%$ (RER) [150–152]. Eine größere Abweichung von den Ausgangswerten sollte zu einer intensiven Fehlersuche führen (z. B. Drift der Gasanalysatoren).

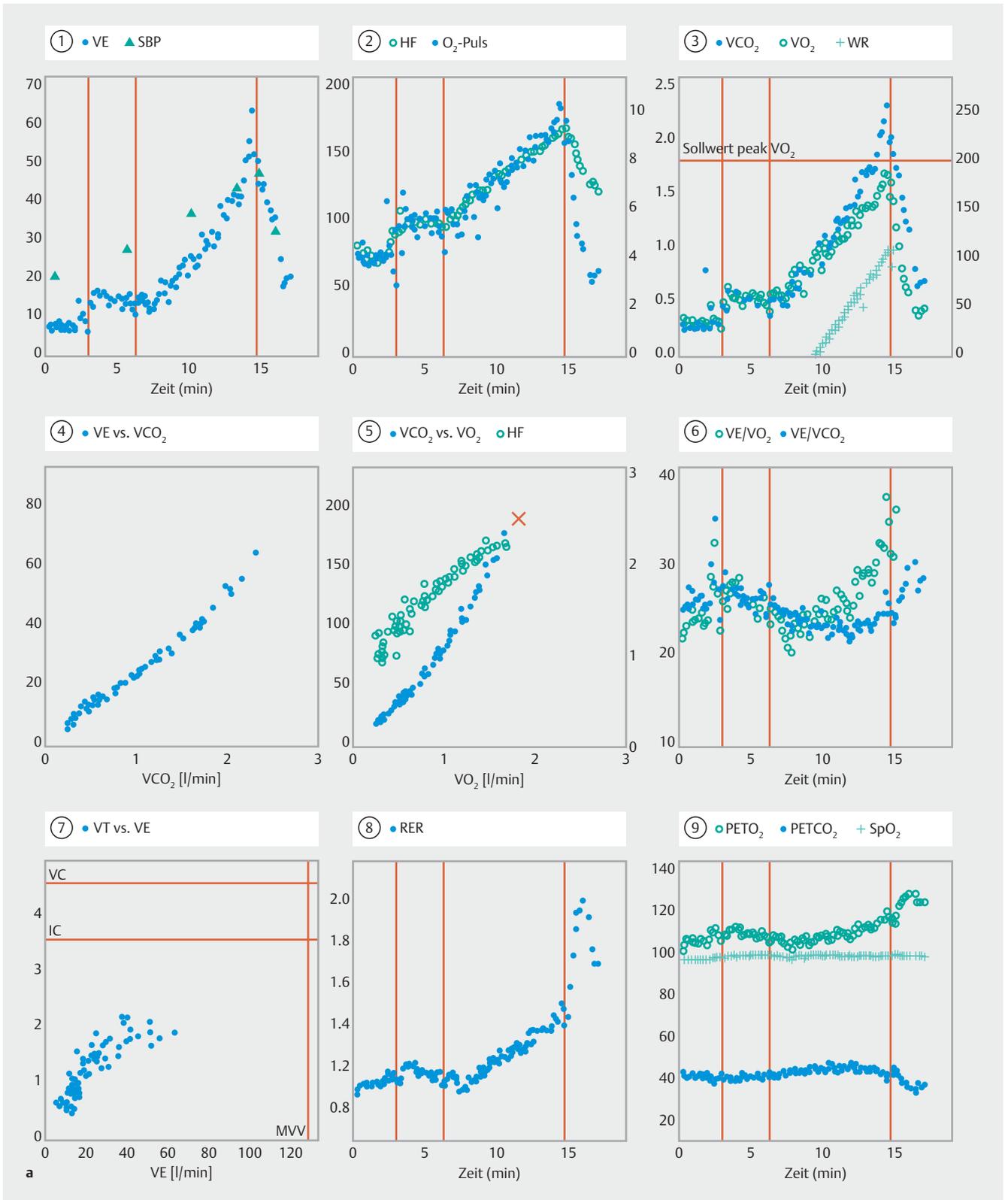
In der Regel sollte vor einer Spiroergometrie eine Eichung durchgeführt werden, wobei diesbezüglich die Herstellerangaben variieren. Bei der Kalibration ist auf die Verwendung von standardisierten Gasen, auf jegliche unerwünschte Verzögerung zwischen Mundstück/Maske und Gasanalyse sowie auf präzises Gasvolumen zu achten. Detaillierte Sollwerte sind beim Hersteller oder bei Balady et al. [3] zu finden.

Darstellung/9-Felder-Grafik *Merke: Die Spiroergometrie ist eine dynamische Untersuchung!*

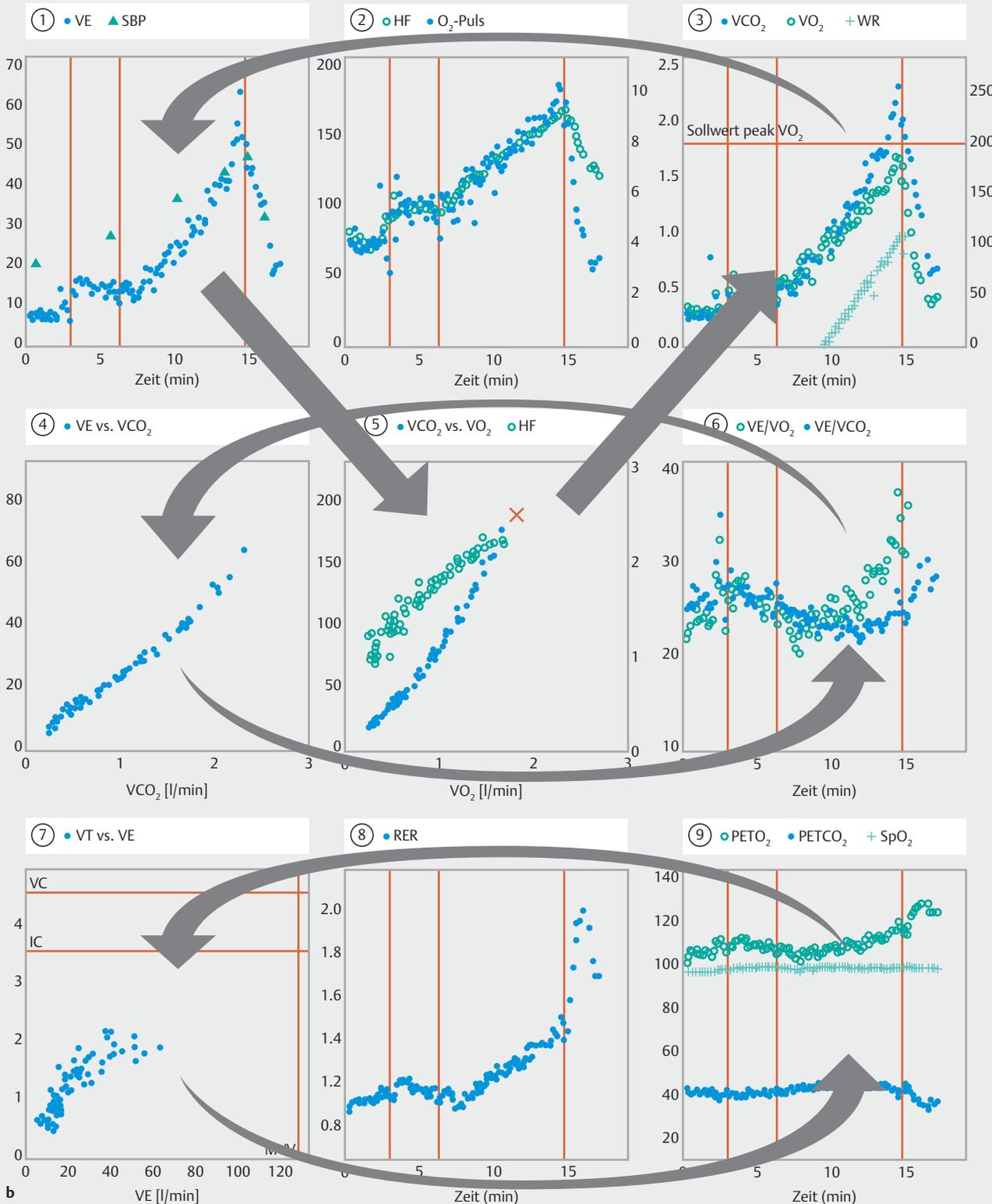
Eine sinnvolle Auswertung der Spiroergometrie betrachtet sowohl einzelne Messwerte als auch die Dynamik der Messwerte im Verlauf der Untersuchung [153]. Dies gelingt mithilfe einer geeigneten grafischen Aufbereitung, aus der Trends der Schlüsselparameter und die typischen Reaktionsmuster einzelner Ätiologien unter Belastung hervorgehen [1, 154].

Eine adäquate grafische Darstellung der spiroergometrischen Untersuchung sollte folgende Kriterien erfüllen:

- Die klinische Fragestellung sollte beantwortet werden können.
- Die Darstellung sollte gut lesbar sein (optimierte Skalierung, Darstellung der gesamten Untersuchung auf einer einzigen Druckseite).
- Die Darstellung sollte standardisiert sein.
- Die Befunde sollten ohne Informationsverlust weitergegeben werden können (auch als Schwarz-Weiß-Kopie, d. h. Abgrenzung der Parameter/Messwerte durch Symbole und nicht allein durch farbbezogene Zuordnung).

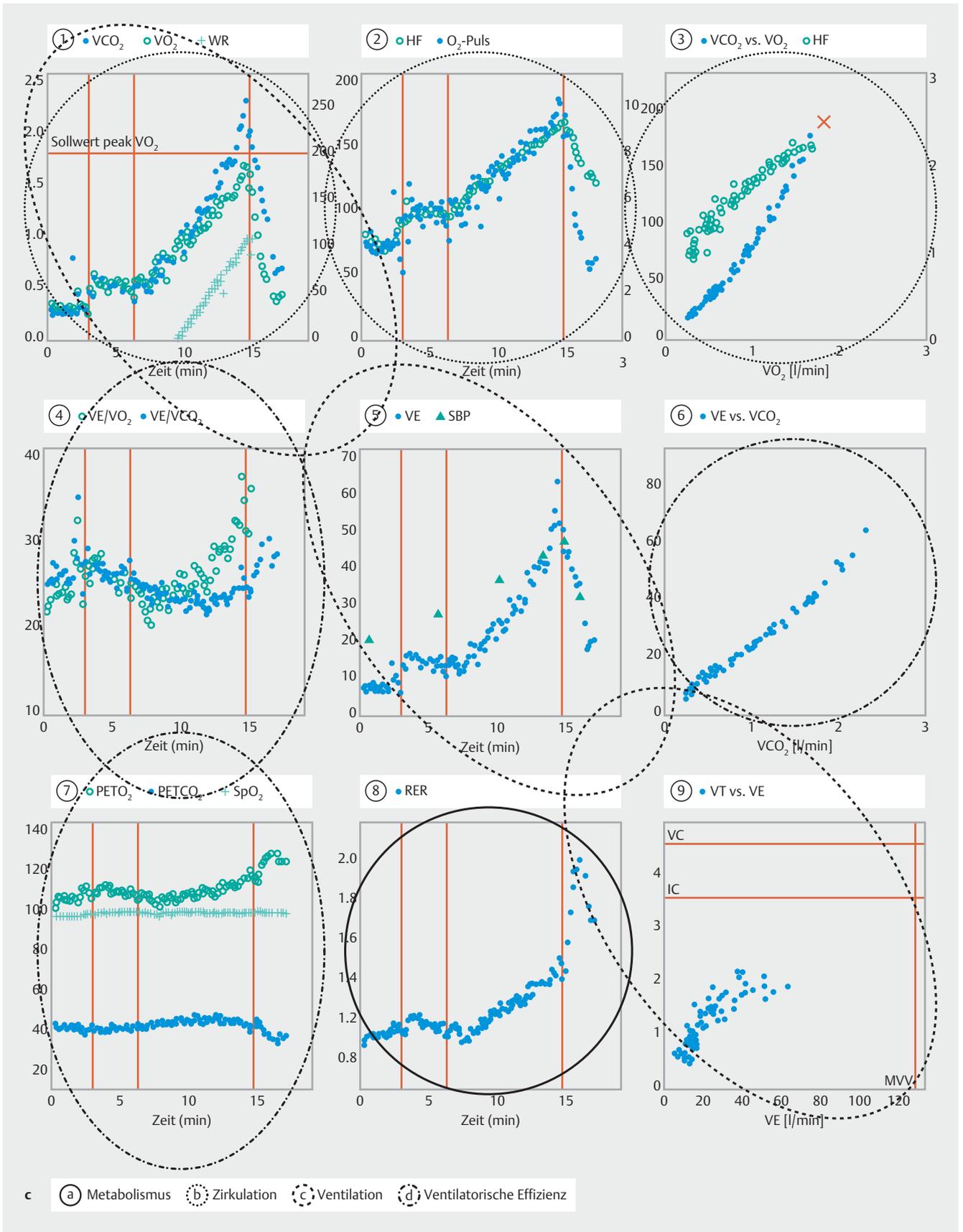


► **Abb. 5** 9-Felder-Grafik in der ursprünglichen (a) und modifizierten (b und c) Anordnung nach Wasserman. Modifikationen (b): Feld 3 wurde zu Feld 1, Feld 1 wurde zu Feld 5, Feld 5 wurde zu Feld 3, Feld 4 wurde zu Feld 6 und Feld 6 wurde zu Feld 4, Feld 7 wurde zu Feld 9 und Feld 9 wurde zu Feld 7. Die konzeptionell-didaktischen Überlegungen ordnen (c) in den linken beiden Spalten alle Felder mit Zeitangabe auf der x-Achse, insbesondere $\dot{V}O_2$ in Feld 1 oben links. Die farblich gekennzeichneten Ringe heben Zusammenhänge zwischen den Feldern hervor. Feld 8 zeigt generelle metabolische Veränderungen (schwarz). Feld 1 hat eine zentrale Rolle. Die Felder 2 und 3 zeigen zirkulatorische Parameter (rot). (Fortsetzung s. folgende Seite)



Die Felder 5 und 9 der neuen Anordnung zeigen ventilatorische Parameter (blau). Die Felder 4, 6 und 7 der neuen Anordnung zeigen Parameter der ventilatorischen Effizienz (grün). Die sequenzielle Beurteilung der verschiedenen Systeme kann eine strukturierte Interpretation erleichtern.

Spiroergometrische Untersuchung einer gesunden 32-jährigen Probandin (165 cm, 55 kg). 10-Sekunden-Mittelung der Daten. Die vertikalen Linien in den Feldern mit der Zeit als x-Achse zeigen den Beginn der Aufwärmphase, den Beginn der Rampenbelastung sowie den Beginn der Erholungsphase. Das „X“ in Feld 5 (a) bzw. in Feld 3 (c) markiert den Schnittpunkt der Sollwerte für die Sauerstoffaufnahme und für die Herzfrequenz. (Fortsetzung s. folgende Seite)



VE: Atemminutenvolumen, SBP: systolischer Blutdruck, HF: Herzfrequenz, VCO_2 : Kohlendioxidabgabe, VO_2 : Sauerstoffaufnahme, WR: Last, V_T : Tidalvolumen, VC: Vitalkapazität, IC: inspiratorische Kapazität, MVV: Atemgrenzwert, RER: Gasaustauschrate, $P_{ET}O_2$: endtidaler O_2 -Partialdruck, $P_{ET}CO_2$: endtidaler CO_2 -Partialdruck.

► **Tab. 7** Empfohlene Mindestangaben bei einer Spiroergometrie: Patientenidentifikation und technische Spezifikation.

Name, Vorname, Geburtsdatum
Datum der Untersuchung
Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht
klinische Fragestellung, Indikation für die Spiroergometrie
Belastungsart (Laufband vs. Fahrradergometer sitzend oder halb-liegend)
Belastungsprotokoll
Art der Datenmittelung
verwendeter Normwertdatensatz
Ruhe-spirometrie: inspiratorische Kapazität (IC), Vitalkapazität (VC), forcierte Einsekundenkapazität (FEV ₁), Atemgrenzwert (MVV)
Totraum des Mundstücks/der Maske (externer Totraum)

Aufgrund der Fülle an spiroergometrischen Parametern und unterschiedlicher klinischer Anwendungsgebiete der Spiroergometrie ist es nicht möglich, jede Fragestellung mit einer grafischen Darstellung abzubilden. Folgerichtig werden unterschiedliche Empfehlungen diskutiert [154]. Durch die grafische Aufarbeitung eines definierten Datensatzes essenzieller spiroergometrischer Parameter nach den o.g. Kriterien werden die Interpretation der Messwerte und das Erkennen pathologischer Befundmuster erleichtert. Hier ist aus pneumologischer Sicht die international verbreitete 9-Felder-Grafik nach Wasserman hervorzuheben, die auf einer Seite wichtige zirkulatorische, ventilatorische und metabolische Parameter und deren Verlauf während des Belastungstests darstellt [24] (s. ► **Abb. 5 a – c**).

Die 9-Felder-Grafik kann in diesem Zusammenhang als „kleinste gemeinsame Datenmenge“ interpretiert werden, die bei jeder Untersuchung strukturiert evaluiert werden sollte. Dies vermindert die „Inter-Observer-Variabilität“ und kann als Ausgangspunkt für weiterführende Darstellungsformen dienen, z. B.:

- dynamische Fluss-Volumen-Kurven zur Detektion von Atemwegobstruktion und dynamischer Überblähung,
- geringere Datenmittelung zur Detektion oszillatorischer Atemmuster unter Belastung,
- spezielle Darstellung der ventilatorischen Effizienz für O₂ und CO₂ zur besseren Beurteilung einer Herzinsuffizienz [155],
- Darstellung neuer Parameter zu wissenschaftlichen Analysen.

Einheitliche Weitergabe von Befunden Die Standardisierung der Befunddarstellung und -interpretation ist zur Erzielung zuverlässiger Ergebnisse unverzichtbar. Bislang existieren keine Empfehlungen zur standardisierten Datenweitergabe. Daher wird nachfolgend die Definition eines einheitlichen Datensatzes als Hilfestellung zur Generierung eines standardisierten Exportformats vorgeschlagen, der eine Mindestanforderung an

► **Tab. 8** Wichtige Kenngrößen einer Spiroergometrie.

generell	Grund für den Abbruch der Belastung, Symptome
	Borg-Skala
	maximale Belastung
metabolische Parameter	periphere O ₂ -Sättigung bei max. Belastung
	maximale Sauerstoffaufnahme (peak $\dot{V}O_2$)
	anaerobe Schwelle (VT1, ggf. LT1)
zirkulatorische Parameter	respiratorische Gasaustauschrates (RER) bei max. Belastung
	maximale Herzfrequenz, Herzfrequenzreserve
	maximaler O ₂ -Puls
ventilatorische Parameter	maximaler systolischer / diastolischer Blutdruck
	maximales Atemminutenvolumen
	Atemreserve
Parameter der Atemeffizienz	maximale Atemfrequenz
	$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope
	kleinster EqO ₂ - und EqCO ₂ -Wert, alternativ EqO ₂ und EqCO ₂ bei VT1
Parameter der Blutgasanalyse	höchster P _{ET} CO ₂ -Wert, alternativ P _{ET} CO ₂ -Wert bei VT1
	maximale Laktatkonzentration
	maximale alveolär-arterielle O ₂ -Partialdruckdifferenz (AaDO ₂)
	maximale arteriell-alveoläre CO ₂ -Partialdruckdifferenz P(a-ET)CO ₂ , oder auch aADCO ₂
	physiologischer Totraum (VD/VT) in Ruhe und Maximalwert

Parametern und Darstellung umfasst und durch individuelle Informationen ergänzt werden kann:

- Daten zur Patientenidentifikation und Charakterisierung der Untersuchung (einschließlich Fragestellung, Symptome bei Abbruch des Belastungstests), (s. ► **Tab. 7**).
- Wichtige Kenngrößen der Untersuchung (s. ► **Tab. 8**)
- Die 9-Felder-Grafik, die auch als Schwarz-Weiß-Ausdruck keinen Informationsverlust aufweist (Parameter in ► **Tab. 9**, vgl. ► **Abb. 5 a – c**).
- Fluss-Volumen-Kurven (s. ► **Abb. 1** und ► **Abb. 2 a – b**)
- Der tabellarische Ausdruck der „Roh“-Daten („Breath-By-Breath“), alternativ der bereits gemittelten Daten (Parameter in ► **Tab. 10**). Beachte: Die Mittelung der Messwerte über 8 – 12 Atemzüge ist für Bildschirm, 9-Felder-Grafik und Report zu bevorzugen. Bei der früher häufig angewendeten Mittelung über 30 s gehen Details der Messung verloren.
- Weitere individuelle Daten/Darstellungen, sofern sie die Interpretation und die klinische Aussage der Untersuchung stützen.

► **Tab. 9** Standardisierte grafische Darstellung spiroergometrischer Befunde – Aufbau der aktualisierten 9-Felder-Grafik nach Wasserman.

Feld	X-Achse	Y ₁ -Achse	Y ₂ -Achse	Zur Beurteilung von
1	Zeit	$\dot{V}O_2, \dot{V}CO_2$	Leistung [Watt]	Zirkulation, Ventilation
2	Zeit	Herzfrequenz	O ₂ -Puls ($\dot{V}O_2$ /HF)	Zirkulation
3	$\dot{V}O_2$	Herzfrequenz	$\dot{V}CO_2$	anaerobe Schwelle, Zirkulation
4	Zeit	EqO ₂ oder $\dot{V}E/\dot{V}O_2$	EqCO ₂ oder $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	ventilatorische Effizienz
5	Zeit	$\dot{V}E$	systolischer Blutdruck	Ventilation, Zirkulation
6	$\dot{V}CO_2$	$\dot{V}E$		ventilatorische Effizienz
7	Zeit	P _{ET} O ₂ , P _{ET} CO ₂	SpO ₂	ventilatorische Effizienz
8	Zeit	RER		Metabolismus
9	$\dot{V}E$	Vt		Ventilation

$\dot{V}O_2$: Sauerstoffaufnahme, $\dot{V}CO_2$: CO₂-Abgabe, HF: Herzfrequenz, EqO₂: Ventilatorisches Äquivalent für die Sauerstoffaufnahme, EqCO₂: Ventilatorisches Äquivalent für die CO₂-Abgabe, $\dot{V}E$: Minutenventilation, P_{ET}O₂: Endexpiratorischer O₂-Partialdruck, P_{ET}CO₂: Endexpiratorischer CO₂-Partialdruck, SpO₂: Periphere Sauerstoffsättigung, RER: Gasaustauschquotient („Respiratory Exchange Ratio“), Vt: Tidalvolumen.

► **Tab. 10** Wichtige Parameter für den „Rohdaten-Export“ in tabellarischer Form.

Primär gemessene Parameter	Sekundär berechnete Parameter
Zeit [Minuten oder Sekunden]	Sauerstoffpuls ($\dot{V}O_2$ /HF) [ml/Schlag]
Leistung (engl. <i>work rate</i>) [Watt]	Atemäquivalent für Sauerstoff (EqO ₂) [keine Einheit]
Trittfrequenz [Umdrehungen/min]	Atemäquivalent für Kohlendioxid (EqCO ₂) [keine Einheit]
Atemminutenvolumen ($\dot{V}E$) [l/min oder ml/min]	Gasaustauschrate (RER) [keine Einheit]
Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$) [l/min oder ml/min]	Herzfrequenzreserve (Schläge/min)
Kohlendioxidabgabe ($\dot{V}CO_2$) [l/min oder ml/min]	Atemreserve (l/min oder ml/min)
Herzfrequenz (HF) [Schläge/min]	
Tidalvolumen (V _T) [l oder ml]	
Atemfrequenz [Atemzüge/min]	
endtidaler O ₂ -Partialdruck (P _{ET} O ₂) [mmHg oder kPa]	
endtidaler O ₂ -Partialdruck (P _{ET} O ₂) [mmHg oder kPa]	
systolischer Blutdruck [mmHg]	
diastolischer Blutdruck [mmHg]	
periphere Sauerstoffsättigung (SpO ₂) [%]	
PaO ₂ , PaCO ₂ [mmHg], Laktat [mmol/l]	

Die 9-Felder-Grafik ist international die meistverbreitete standardisierte grafische Darstellungsform und sollte daher fester Bestandteil des grafischen Befundexportes sein. Die jeweils aktuellste Version der 9-Felder-Grafik sollte verwendet werden [24].

Interpretation, typische Reaktionsmuster unter Belastung

Eine spiroergometrische Untersuchung dient in der klinischen Anwendung dazu, objektive und quantitative Aussagen zur metabolischen Anpassung auf eine kontinuierlich steigende Belastungsintensität zu treffen. Hierzu zählen:

- die maximale Sauerstoffaufnahme
- das Einsetzen des anaeroben Stoffwechsels
- die Effizienz des Kreislaufs unter Belastung
- die Effizienz der Ventilation unter Belastung

Eine dynamische Betrachtung der Untersuchung und das Erkennen typischer Reaktionsmuster der Kenngrößen unter Belastung kann dazu genutzt werden, differenzialdiagnostische Überlegungen zur Ursache einer unklaren Leistungslimitierung zu entwickeln (s. ► **Tab. 11**). Die vorgeschlagenen Verfahren zu „automatisierten Befunden“ mithilfe von Algorithmen können

► **Tab. 11** Typische Reaktionsmuster unter Belastung als Hinweis auf die Ätiologie der eingeschränkten Belastbarkeit.

	Chronische Links- herzinsuffizienz	COPD	Interstitielle Lungen- erkrankung	PAH/CTEPH	Adipositas	Trainingsmangel
peak $\dot{V}O_2$	↓	↓	↓	↓	↓	↓
ventilatorische Schwelle (VT1)	↓	normal – ↓	normal – ↓	↓	normal	normal – leicht ↓
Herzfrequenz- anstieg	↑ ggf. ↓ bei Beta- blocker-Therapie	normal	normal – ↑	↑	normal – ↑	normal
max. O ₂ -Puls	↓	normal – ↓	normal – ↓	↓	normal – ↓	normal
Atemreserve	normal	↓	↓	↑	normal	normal
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slope	↑	↑	↑	↑	normal – ↓	normal
V_D/V_T	↑	↑	↑	↑	normal	normal
P(A-a)O ₂	(normal)	(↑)	↑	↑	normal	normal

hilfreich sein [24, 156, 157], sind jedoch für eine diagnostische Zuordnung nicht ausreichend validiert und können eine ärztliche Befundung nicht ersetzen. Ebenso ist die Spiroergometrie in den wenigsten Fällen als Verfahren zur exakten Diagnosestellung zu verstehen, sondern eher als Instrument zur Evaluation des primären leistungslimitierenden Mechanismus, zur Einordnung der pathophysiologischen Muster in den klinischen Kontext und zur Bestimmung von Schweregrad sowie Prognose verschiedener Erkrankungen [6, 158–160].

Weitere wichtige Einsatzgebiete der Spiroergometrie sind die Verlaufsbeurteilung sowie die Abschätzung der Wirksamkeit einer therapeutischen Intervention. Auf dem Gebiet der Pneumologie ist die Spiroergometrie auch bez. klinischer Endpunkte in Studien ein validiertes Verfahren [7]. Auch die Risikostratifizierung und prognostische Einschätzung im zeitlichen Verlauf ist ein weiteres wichtiges Ziel einer klinischen spirometrischen Untersuchung und für zahlreiche kardiopulmonale Erkrankungen mit Evidenz belegt [158].

Nachfolgend sollen spezielle Aspekte der Spiroergometrie zu relevanten Krankheitsbildern detaillierter beleuchtet werden.

COPD Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD ist die körperliche Belastbarkeit (peak $\dot{V}O_2$, Watt) durch multiple Faktoren eingeschränkt, und oftmals beenden COPD-Patienten die Spiroergometrie aufgrund von Erschöpfung oder Schmerzen der Beinmuskulatur, insbesondere auf dem Fahrradergometer [161].

Die Lungenfunktion in Ruhe erlaubt zwar keine Vorhersage der maximalen körperlichen Belastbarkeit [162], aber die F/V-Kurven unter Belastung zeigen typischerweise eine progrediente expiratorische Flusslimitation und Zunahme des EELV unter Belastung infolge einer dynamischen Überblähung. Die Reduktion von IC, TLC – EELV = IC [163] unter Belastung geht häufig mit einer Reduktion von Tidalvolumen und Atemreserve bzw. einem erhöhten PaCO₂ einher [164].

Bei Patienten mit COPD kann eine Hypoxämie bereits in Ruhe vorliegen. Diese kann sich unter Belastung passager normalisieren, oder insbesondere bei Patienten mit überwiegendem Lungenemphysem durch weitere Zunahme von P(a-ET) CO₂, Ventilation-Perfusions-Verteilungsstörung und gemischtvenösen Sättigungsabfall verstärken [165]. Beim PaO₂-Abfall unter Belastung trägt auch der PaCO₂-Anstieg infolge zunehmender Hypoventilation bei. Eine Differenzierung beider Mechanismen ist mittels P(A-a)O₂ möglich [21].

Interstitielle Lungenerkrankungen Infolge der Restriktion werden unter Belastung beobachtet: verminderter Atemgrenzwert (= MVV) mit aufgebrauchter Atemreserve (meist geringer, als COPD), hohe Atemfrequenz bei niedrigem Tidalvolumen (VT) auf jedem Niveau von $\dot{V}E$. Diese ineffiziente Ventilation ist an einem erhöhten $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope erkennbar. Ein gestörter Gasaustausch unter Belastung mit Abfall des PaO₂ wurde bei allen Schweregraden einer interstitiellen Lungenerkrankung beschrieben, mitunter bevor eine signifikante Restriktion in Ruhe nachweisbar ist [166–168].

Obwohl primär eine Lungenparenchymerkrankung vorliegt, sind bei diesen Patienten unter Belastung häufig die Herzfrequenz erhöht und das Schlagvolumen vermindert [169, 170], insbesondere beim Vorliegen einer PH mit Rechtsherzbelastung sind typische Hinweise: $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope > 36 bzw. 45 oder PetCO₂ < 33 mmHg in Ruhe und Anstieg < 3 mmHg unter Belastung oder bei kardialer Beteiligung im Rahmen einer Sarkoidose [6, 171, 172].

Chronische Linksherzinsuffizienz Die akute dekompensierte Herzinsuffizienz ist verständlicherweise eine absolute Kontraindikation zur Durchführung einer Spiroergometrie. Bei chronischer Linksherzinsuffizienz spielt die Spiroergometrie jedoch eine bedeutende Rolle in der Differenzialdiagnostik [173], zur Beurteilung von Schweregrad und Prognose, einschließlich Indikationsstellung zur Herztransplantation und bei der Planung eines körperlichen Trainings [153].

Die Pathophysiologie der Leistungseinschränkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz resultiert aus einer reduzierten Steigerung des Herzzeitvolumens und möglicherweise auch einer chronisch dekonditionierten Muskulatur, was zu einer frühzeitigen Aktivierung des anaeroben Metabolismus beiträgt. Das führt unter Belastung zu einem verlangsamten $\dot{V}O_2$ -Anstieg sowie frühzeitigem Erreichen der VT_1 [174]. Eine reduzierte Herzfrequenzreserve sowie ein geringerer Anstieg oder sogar eine Abflachung („Plateau“) des O_2 -Pulses unter Belastung kann insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz, aber ohne Therapie mit Beta-Blocker, beobachtet werden [153]. Auch bei primär zirkulatorischer Limitierung werden Veränderungen der Ventilation, insbesondere ineffiziente Ventilation durch erhöhte EqO_2 und $EqCO_2$ sowie verminderte $P_{ET}CO_2$ unter Belastung beschrieben [158]. $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope ist als weiterer Hinweis auf eine ineffiziente Ventilation bei manifester Herzinsuffizienz ebenfalls erhöht und reflektiert das Ausmaß der erhöhten Totraumventilation unter Belastung [175]. Unabhängig von der Raucheranamnese findet man unter Belastung bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz eine expiratorische Flussbehinderung, mitunter bronchiale Hyperreagibilität und eine dynamische Überblähung [108]. In fortgeschrittenen Stadien sind bei einem Teil der Patienten oszillatorische Atemmuster sichtbar, mit Fluktuation von $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ und $\dot{V}CO_2$ in Ruhe und typischerweise unter Belastung. Allein das Vorliegen dieser Atemmuster ist ein unabhängiger Prädiktor einer ungünstigen Prognose [122, 176, 177]. Die Parameter $peak \dot{V}O_2$ und $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope sind zur Schweregradeinteilung und als unabhängige Prognosemarker bei chronischer Linksherzinsuffizienz etabliert [158, 178, 179]. Neuere Arbeiten favorisieren jedoch einen multivariaten Ansatz zur Prognosebestimmung, der spiroergometrische Befunde in den klinischen Kontext integriert [180–182].

Bei den Kriterien der „International Society of Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT) zur Indikationsstellung zur Herztransplantation ist die Spiroergometrie fester Bestandteil [183]. D.h. bei valider Ausbelastung wird als Leistungskriterium $peak \dot{V}O_2 \leq 14$ ml/kg/min (12 ml/kg/min bei Einnahme von Beta-Blockern) oder niedriger definiert. Basierend auf diesen Empfehlungen, jedoch mit niedrigerem Evidenzgrad, werden alternativ die mögliche Verwendung des relativen $peak \dot{V}O_2$ ($\leq 50\%$ Soll) bei jüngeren Patienten oder – im Fall einer unklaren Ausbelastung ($RER < 1,05$) – ein $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope von mehr als 35 genannt [183].

Pulmonale Hypertonie Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH), d. h. pathologische Druckerhöhung in der pulmonalen Zirkulation unterschiedlicher Genese [184], ist die Spiroergometrie ein etabliertes Verfahren für initiale Diagnostik, Differenzialdiagnostik, Therapiemonitoring und Prognoseeinschätzung [184, 185].

Bei PAH und chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) ist $peak \dot{V}O_2$ vermindert und andererseits nimmt die Totraumventilation aufgrund Ventilation-Perfusions-Inhomogenitäten unter Belastung zu. Der Übergang zum anaeroben Stoffwechsel (VT_1) findet sich bereits in der frühen Belastungsphase [185–188]. Analog zur chronischen Links-

herzinsuffizienz kann es zu einem verzögerten Anstieg des O_2 -Pulses bis zur Abflachung/Plateaubildung des O_2 -Pulses kommen. Infolge der Ventilations-/Perfusions-Verteilungsstörung sind die Atemäquivalente (EqO_2 , $EqCO_2$) und der $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope deutlich erhöht, der endexpiratorische CO_2 -Partialdruck ($P_{ET}CO_2$) ist vermindert [189] und sinkt bei präkapillärer PH häufig unter Belastung noch weiter ab [190]. Eine Hypoxämie in Ruhe kann unter Belastung zunehmen, insbesondere bei Auftreten eines Rechts-Links-Shunts bei steigendem rechtsatrialem Druck und offenem Foramen ovale [189, 191]. Diese charakteristischen Befundmuster können bei einem Teil symptomatischer Sklerodermiepatienten auch mit unauffälligen echokardiografischen Befunden gesehen werden [192], sodass spiroergometrische Parameter der Leistungsfähigkeit ($peak \dot{V}O_2$) und der Atemeffizienz (Nadir $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) relevante Aussagen zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer PAH bei symptomatischen Sklerodermiepatienten treffen können [193].

Der in Ruhe und unter Belastung gemessene kapillär-endtidale CO_2 -Gradient, $P(a-ET)CO_2$, ist bei Patienten mit CTEPH signifikant höher als bei Gesunden oder auch bei Patienten mit idiopathischer PAH [194], sodass dieser Parameter möglicherweise zur früheren Detektion einer CTEPH beitragen kann, auch bei Patienten ohne pathologische Auffälligkeiten in der Echokardiografie [195]. Patienten mit chronisch-thromboembolischer Erkrankung, jedoch ohne eine relevante PH in der Rechtsherzkatheteruntersuchung, zeigen ähnliche spiroergometrische Befundmuster wie Patienten mit einer manifesten CTEPH [196]. Differenzialdiagnostisch können die charakteristischen spiroergometrischen Befundmuster einer pulmonalzirkulatorischen Limitierung (verminderte Leistungsfähigkeit, ausreichende Atemreserve, ausgeprägte Verminderung der Atemeffizienz) zur Beurteilung der Relevanz einer PH bei interstitiellen Lungenerkrankungen und bei COPD eingesetzt werden [168, 197–200].

In den aktuellen europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der PH [184] wird die Spiroergometrie im diagnostischen Algorithmus nicht erwähnt. In der deutschen Kommentierung der europäischen Leitlinien durch die Kölner Konsensuskonferenz 2016 wurde die Spiroergometrie als ergänzendes Verfahren bei Patienten mit einer Anamnese bzw. charakteristischen Symptomen für PAH oder CTEPH, jedoch unklaren Befunden, in den diagnostischen Algorithmus integriert [201, 202].

Mehrere Studien und die europäischen bzw. deutschen Empfehlungen belegen den Stellenwert von $peak \dot{V}O_2$ und $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope zur Abschätzung der Prognose und der klinischen Stabilität bei PAH-Patienten [184, 203–208]. Als prognostisch günstig werden $peak \dot{V}O_2 > 15$ ml/min/kg bzw. $> 65\%$ Soll und/oder ein $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope < 36 genannt. Als prognostisch ungünstig gelten $peak \dot{V}O_2 < 11$ ml/min/kg bzw. $< 35\%$ des berechneten Sollwerts sowie ein $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope ≥ 45 .

Obwohl sich in größeren Studien keine signifikante Gefährdung der PH-Patienten durch die Spiroergometrie zeigte, sollte bei PH-Patienten nach kürzlich stattgehabter Synkope oder bei einer deutlichen akuten Rechtsherzdekompensation von einer Belastungsuntersuchung abgesehen werden.

Dekonditionierung/Trainingsmangel Der Trainingsmangel bzw. die muskuläre Dekonditionierung als leistungslimitierender Mechanismus bildet ein breites und heterogenes Spektrum ab. Die quantitative funktionelle Betrachtung der Skelettmuskulatur ist mit nicht invasiven Methoden im klinischen Kontext nicht ausreichend möglich, sodass mithilfe der Spiroergometrie nur eine Abschätzung gelingen kann. Insofern bleibt die „Dekonditionierung“ eine Ausschlussdiagnose. Die Datenlage ist hier nicht einheitlich. Frühe Arbeiten haben gezeigt, dass das frühzeitige Einsetzen des anaeroben Stoffwechsels ein wichtiges differenzialdiagnostisches Kriterium sein kann, welches eher auf einen limitierten O₂-Transport hindeutet [174]. Bei Dekonditionierung der peripheren Muskulatur finden sich typischerweise peak $\dot{V}O_2$ leicht erniedrigt, eine frühzeitige metabolische Azidose und eine überschießende Herzfrequenzsteigerung bei niedriger Belastung und Normalisierung bei höherer Belastung [1]. Eine sorgfältige Anamnese sowie das Ansprechen auf körperliches Training können wertvolle differenzialdiagnostische Hinweise liefern. Aktuelle Arbeiten verfolgen einen integrativen Ansatz und charakterisieren eine Dekonditionierung anhand einer leichtgradig verminderten peak $\dot{V}O_2$, ohne Hinweise auf eine zirkulatorische Insuffizienz bzw. verminderte ventilatorische Effizienz [209]. Das Einbeziehen eines Quotienten aus $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope und peak $\dot{V}O_2$ wird ebenfalls vorgeschlagen, wobei Wert <2,7 eher für eine Dekonditionierung spricht und höhere Werte eher hinweisend auf eine zirkulatorische Limitierung sind [210].

Die muskuläre Dekonditionierung beschränkt sich jedoch nicht nur auf differenzialdiagnostische Überlegungen bei vermeintlich Gesunden, sondern ist auch ein möglicherweise unterschätztes Phänomen bei Patienten mit chronischen kardiopulmonalen Erkrankungen [211–213]. Die Evaluation der zusätzlichen Leistungslimitierung durch Dekonditionierung gestaltet sich jedoch in dieser Patientengruppe komplex und erfordert möglicherweise neue diagnostische Konzepte.

Stressechokardiografie

Die Stressechokardiografie gestattet eine Beurteilung der myokardialen Pump- und der Herzklappenfunktion unter Belastung und ist komplementär und synergistisch zur Analyse spiroergometrischer Untersuchungsparameter [132, 214, 215].

Durchführung

Vor Beginn der Stressechokardiografie sollte eine umfassende echokardiografische Untersuchung des gesamten Herzens erfolgen. Die Stressechokardiografie wird meist bei Patienten auf einem Liegendergometer oder mittels pharmakologischer Stimulation (Dobutamin, Adenosin, Dipyridamol i. v.) durchgeführt [216, 217]. Angestrebt werden sollte eine dynamische (physiologische) Stressechokardiografie [218], da sie im Vergleich zur pharmakologischen Stimulation bei gleicher Herzfrequenz zur größeren Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und koronaren Blutflusses führt. Ansonsten wird vorrangig eine Dobutamin-Stressechokardiografie empfohlen. Die intravenöse Applikation von Kontrastmittel während der Stressechokardiografie erleichtert die Beurteilung regionaler Kontraktionsstörungen des linken Ventrikels [219, 220] und

die Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks durch bessere Darstellung des Regurgitationsjets über der Trikuspidalklappe [221, 222].

Die Stressechokardiografie ermöglicht u. a.:

- die Detektion und Schweregradeinschätzung hämodynamisch relevanter Koronarstenosen.
- die hämodynamische Evaluation von Klappenvitien [223–227].
- den Nachweis einer in Ruhe nicht identifizierbaren systolischen und/oder diastolischen RV/LV-Dysfunktion [228–230] bei gleichzeitiger Thoraxsonografie evtl. mit sog. *lung comet sign* als Zeichen eines Lungenödems [231].
- die Abschätzung der kontraktiven Reserve von RV und LV [215, 222, 232–235].

Indikationen für die Stressechokardiografie in der Pneumologie sind:

- die differenzialdiagnostische Abklärung einer Belastungsdyspnoe [6, 218, 230, 236].
- die präoperative kardiale Risikoabschätzung vor lungenresezierenden Eingriffen [218, 237].
- die Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion [215, 218, 222, 233, 234].
- die Frühdiagnostik der pulmonalen Hypertonie [222, 235, 238–242].

Pulmonale Hypertonie

Die Stressechokardiografie kann dazu beitragen, Angehörige von Patienten mit hereditärer PAH [238] oder mit Sklerodermie [241] zu identifizieren, die ein Risiko haben, eine PH zu entwickeln. Auf Basis der vorhandenen Literatur lässt sich allerdings bisher kein eindeutiger Grenzwert für die pulmonale Belastungshypertonie definieren [243]. Außerdem spiegelt nicht der Druckanstieg allein, sondern v. a. dessen Beziehung zur Steigerung des Herzminutenvolumens den pathophysiologischen Prozess wider [244], der echokardiografisch nicht valide erfasst wird. Die Stressechokardiografie wird daher z. Zt. nicht zur Frühdiagnostik der PH in der klinischen Routine empfohlen [184, 201]. Dennoch spielt die Stressechokardiografie eine Rolle im Stufenplan zur Detektion einer PH [235].

Stressechokardiografie – spezielle pneumologische Aspekte

Für die exakte Beurteilung der Stressechokardiografie ist eine hinreichende Qualität der standardisierten Schnittebenen des Herzens in Ruhe und unter Belastung erforderlich. Diese kann bei Patienten mit Lungenerkrankungen, insbesondere bei Lungenüberblähung, ausgeprägter Verlagerung der Herzachse oder Pleuraschwelen deutlich eingeschränkt sein. Starke Thoraxwandexkursionen, eine Tachypnoe oder eine dynamische Überblähung unter Ergometerbelastung können die echokardiografische Darstellung unmöglich machen. In diesen Fällen ist der pharmakologischen Stimulation den Vorzug zu geben. Diese ist unabhängig von der Mitarbeit des Patienten und kann auch erfolgen, wenn eine Ergometerbelastung nicht möglich ist (z. B. bei orthopädischen Einschränkungen) [99].

Rechtsherzkatheter unter Belastung

Einleitung

Zu den Indikationen eines Rechtsherzkatheters (RHK) in Ruhe liegen Empfehlungen mit unterschiedlicher Verbindlichkeit vor (z. B. im Rahmen der Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie [245, 246], der Diagnostik bei akuter oder chronischer Herzinsuffizienz [173]). Aktuell wird der RHK mit körperlicher Belastung weder in den europäischen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz [173] noch in den europäischen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der PH empfohlen [184].

Was ist der Hintergrund?

Erfahrungen mit der Methode liegen bereits seit der klinischen Einführung des RHK vor [247, 248]. Die zusammenfassende Betrachtung der Anfang der 70er-Jahre [249] zeigte, dass

- in liegender Position in Ruhe der pulmonalarterielle Mitteldruck (PAPm) 20 mmHg und der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAOP, syn. für pulmonalkapillärer Verschlussdruck, PCWP) 12 mmHg unabhängig vom Alter bei Gesunden nicht überschreiten, sowie
- unter Belastung bis zu einem Herzzeitvolumen (HZV) $< 20 \text{ l/min}$ PAPm $< 30 \text{ mmHg}$ und pulmonalarterieller Okklusionsdruck (PAOP) $< 20 \text{ mmHg}$ bleibt. Allerdings werden bei Athleten PAPm-Werte bis 38 mmHg und bei ältere Personen PAPm-Werte $> 50 \text{ mmHg}$ gemessen. Der transpulmonale Gradient (TPG = PAPm – PAOP) wird unter Belastung größer [249].

In einer Metaanalyse der Studien zur pulmonalen Hämodynamik bei Gesunden wurde jedoch dokumentiert, dass die genannten Daten von der Art (Fahrrad, Laufband), dem Umfang (leichte, maximale) der Belastung und vom Alter der untersuchten Personen abhängig sind [243]. Es konnte gezeigt werden, dass ein Wert für den PAPm von 30 mmHg von 20% der jüngeren Gesunde (< 50 . Lebensjahr) bei maximaler Belastung und bei 47% der älteren Gesunden (> 50 . LJ) schon bei geringer Belastung überschritten wird. Vergleichbar stellt sich die Situation bei Betrachtung des PAOP dar, welcher in Abhängigkeit von der Körperposition schon bei geringer Belastung bei über 50-jährigen Gesunden im Mittel bei $16,8 \pm 6,5 \text{ mmHg}$ liegt. Somit wird deutlich, warum die bis 2008 gültige Definition der „latenten“ pulmonalen Hypertonie (d. h. **invasiv gemessener** PAPm über 30 mmHg unter körperlicher Belastung) nicht mehr empfohlen wird [250].

Neuere Parameter zur Beschreibung der pulmonalen Hämodynamik

Schon in der historischen Analyse der Daten [250] wurde darauf aufmerksam gemacht, dass bei Gesunden der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) unter Belastung leicht abfällt. Eine Metaanalyse der Daten zur Belastungshämodynamik bei Gesunden konnte bestätigen, dass der PVR im Alter < 50 Jahre unter Belastung leicht abfällt und in höheren Altersgruppen unter Belastung weitgehend konstant bleibt [251]. Aus pathophysiologischer Sicht gilt anzumerken, dass der PVR den präkapillären Wi-

derstand der Lunge charakterisiert. Die Berechnung des PVR erfordert die Messung des PAOP unter Belastung (als Surrogat des linksatrialen Druckes), wobei störende Einflussfaktoren zu berücksichtigen sind [252].

Der totale pulmonale Widerstand (TPR), der neben der präkapillären Komponente zusätzlich den linksventrikulären Füllungswiderstand einschließt, fällt im Alter < 50 Jahre unter Belastung ab. In höheren Altersgruppen steigt er zu Beginn der Belastung an, um dann bei weiterer Belastung unter das Ausgangsniveau abzufallen.

Die Beziehung zwischen Anstieg des PAPm und Anstieg des HZV ($\Delta \text{PAPm} / \Delta \text{HZV}$) unter Belastung zeigt bei Gesunden, dass pro Liter HZV-Anstieg der PAPm zwischen 0,5 – 3,0 mmHg ansteigt. Diese Beziehung ist jedoch altersabhängig und kann bis 3,94 mmHg pro L/min HZV bei über 70-jährigen betragen.

Zusätzlich zu den genannten Werten werden der transpulmonalen Gradienten (TPG) und der diastolischen pulmonalen Gradienten (DPG) zur Differenzierung der prä- bzw. postkapillären Genese einer PH genutzt (Übersichten in [251, 253]).

Basierend auf diesen Befunden wird heute eine normale pulmonale Belastungshämodynamik wie folgt definiert:

PAPm $< 30 \text{ mmHg}$; PAOP $< 15 \text{ mmHg}$; sowie PVR $< 3 \text{ WU}$ bei maximaler Belastung mit „adäquatem HZV“
[243, 254, 255, 434]

Dagegen wird die gestörte Belastungshämodynamik in der Literatur nicht einheitlich definiert, jedoch lassen sich 2 wesentliche Kategorien unterscheiden:

Typ 1 (belastungsinduzierte P(A)H):

PAPm $> 30 \text{ mmHg}$; PAOP $< 15 \text{ mmHg}$, sowie PVR $> 3 \text{ WU}$ bzw. PVR $> 1,5 \text{ WU}$ [256]

Typ 2: (belastungsinduzierte linksventrikuläre Relaxationsstörungen)

PAPm $> 30 \text{ mmHg}$; PAOP $\geq 25 \text{ mmHg}$ [257] bzw. **$> 15 \text{ mmHg}$** [258] bzw. **$> 20 \text{ mmHg}$ und PVR $< 1,5 \text{ WU}$** [256]

Klinische Bedeutung einer gestörten pulmonalen Belastungshämodynamik

Aus Sicht der Autoren sprechen folgende Aspekte dafür, den Begriff einer „belastungs-induzierten PH“ wieder einzuführen.

1. Pathophysiologisch liegt der PH eine frühe pulmonale Vasculopathie (PV) zugrunde, die sich zu einer manifesten PH entwickeln kann. Ein solcher Verlauf wurde u. a. für Patienten mit COPD [259] gezeigt. Wenn man die Entstehung einer manifesten PH als einen kontinuierlichen Prozess ansieht, von einer isolierten belastungsinduzierten PH über eine Phase der PV mit/ohne Borderline-PH (PAPm zwischen 21 – 24 mmHg) bis zur manifesten PH, macht eine frühe Diagnostik Sinn [260, 434].
2. Bei der Entstehung einer kardiopulmonalen Leistungseinschränkung spielt die PV bei verschiedenen Lungenkrankheiten eine wesentliche Rolle, was u. a. für verschiedene pneumologisch relevante Erkrankungen gezeigt werden

konnte: Sklerodermie [261], COPD [200], interstitielle Lungenkrankheiten [168].

3. Ungeachtet der modernen nicht invasiven kardiovaskulären Funktionsdiagnostik mittels Echokardiografie, Magnetresonanztomografie (MRT), nuklearmedizinischer Methoden mit/ohne Belastung sowie der Spiroergometrie bedürfen einige klinische Fragen weiterhin einer invasiven hämodynamischen Beurteilung. So ist es ohne invasive Messung häufig schwierig, den meist echokardiografisch abgeschätzten Anstieg des PAP in Ruhe oder unter Belastung ursächlich zuzuordnen. Mögliche Ursachen sind: a) eine Erhöhung des PVR (als Ausdruck einer PV), b) der Anstieg des linksatrialen Drucks bzw. linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) als Ausdruck der Relaxationsstörung des linken Ventrikels oder c) die Zunahme des intrathorakalen Drucks infolge einer Lungenüberblähung. Auch mit den modernen echokardiografischen Methoden (Gewebedoppler) zeigt die Detektion des linksatrialen Druckanstieges als Folge der gestörten linksventrikulären Relaxationsstörung nur eine mäßige Korrelation zur invasiven Messung [262].
4. Ein zusätzliches klinisches Interesse an der frühzeitigen Erfassung einer PV ergibt sich in den letzten Jahren bei Patienten nach einer Lungenarterienembolie (LAE) [263].

Aktueller Stand der klinischen Anwendung des RHK unter Belastung

Ungeachtet des, in den letzten Jahren zunehmenden, Verständnisses der pulmonalen Hämodynamik bei Gesunden und Patienten sind die methodischen Einflüsse der Durchführung der Untersuchung weiterhin unzureichend bekannt. Dieser Sachverhalt in Kombination mit den unterschiedlichen verwendeten Normalwerten wird aktuell als limitierender Faktor zur generellen Empfehlung der Durchführung von Belastungsuntersuchungen angesehen, und es wird übereinstimmend die Notwendigkeit der Schaffung einheitlicher Standards auf diesem Gebiet betont [201, 245].

Mittlerweile existieren eine Reihe von Daten dafür, dass auch für Patienten mit verschiedenen Lungenerkrankungen eine „Belastungs-PH“ als $PAP_m > 30 \text{ mmHg}$ bei einem $HZV < 10 \text{ l/min}$ definiert werden könnte, siehe Übersicht in [244]. Damit würde der berechnete pulmonale Gesamtwiderstand ($TPR = mPAP/HZV$) $> 3 \text{ WU}$ betragen und wäre als Kriterium weitgehend unabhängig vom Geschlecht, der Art der zugrunde liegenden Erkrankung und dem Alter [244]. Auch bei Patienten mit einem $BMI > 30$ hatte die Kombination dieser beiden Werte eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Diskriminierung von Gesunden und Erkrankten. Kritisch bleibt jedoch noch anzumerken, dass in dieser Arbeit ältere Patienten unterrepräsentiert waren und Patienten mit Lungenüberblähung ausgeschlossen wurden.

Aus unserer Sicht kann, abgesehen von wissenschaftlichen Fragestellungen, bei folgenden Indikationen ein RHK mit Belastung durchgeführt werden:

- Erfassung der pulmonalen Hämodynamik unter Belastung zur Differenzierung prä- bzw. postkapillärer Störungen bei Patienten, welche mittels nicht invasiver Diagnostik nicht ausreichend abgeklärt werden können (z. B. COPD, Patienten mit höhergradiger Mitralklappeninsuffizienz),

- Erfassung einer frühen Vaskulopathie als Ursache einer gestörten Belastungsfähigkeit bzw. unklarer Dyspnoe und
- Bestätigung eines Verdachtes auf eine links- bzw. rechtsventrikuläre diastolische Dysfunktion (bei klinischem Verdacht und Hinweisen in der Echokardiografie bzw. MRT).

Durchführung des RHK unter Belastung

Es existiert ein breites Spektrum der Methoden zur Durchführung der genannten Untersuchung.

Körperposition Die Messung kann liegend oder in stehender Position auf dem Laufband erfolgen. In Analogie zur Belastungsechokardiografie wird die Untersuchung von vielen Untersuchern auf einem Fahrradergometer in halbliegender 45°-Position durchgeführt.

Belastungsformen In Abhängigkeit von der Körperposition wird das Laufband, ein Fahrradergometer oder im Sitzen ein Handkurbelergometer genutzt. Aber auch Belastungen über Armbewegungen mit Gewichten oder mittels *handgrip* sind publiziert.

Protokolle Je nach Fragestellung werden mehr oder weniger standardisierte submaximale Belastungen oder maximale Ausbelastungen durchgeführt, wobei unterschiedliche Stufen- oder Rampenprotokolle verwendet werden. Steady-State-Protokolle (in der Regel mit einer Last, die unterhalb des aeroben-anaeroben Überganges liegt, welche im Rahmen einer früheren Untersuchung ermittelt wurde) werden zunehmend zur Bewertung von Interventionen (Rehabilitationsprogramme, medikamentöse Behandlung, operative Eingriffe) empfohlen. Solche Daten stammen bisher jedoch überwiegend aus Untersuchungen von COPD-Patienten [199].

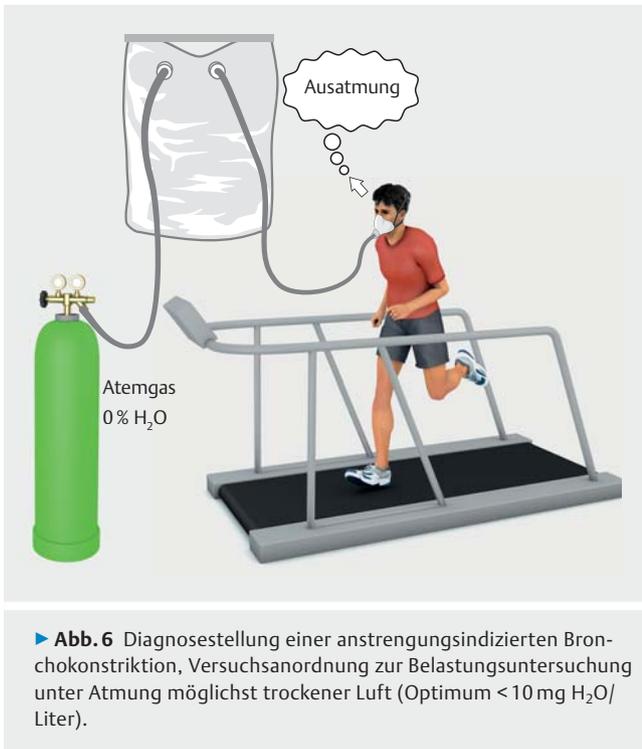
Nullpunktbestimmung Sowohl im Ruhe-RHK als auch bei der Belastung soll die Nullreferenzlinie (Position des Druckaufnehmers) beim liegenden Patienten auf Höhe der Thoraxmitte sein [264].

Messzeitpunkt In körperlicher Ruhe erfolgt die Erfassung der pulmonalen Druckwerte während kontinuierlicher Atmung endexpiratorisch oder durch Mittelung der Werte über 3–4 respiratorische Zyklen [201]. Letztere Methode scheint auch unter körperlicher Belastung am besten geeignet [265]. Bei COPD-Patienten kann es unter belastungsinduzierter Hyperventilation zur Überblähung kommen, wodurch sich die intrathorakalen Druckverhältnisse ändern. Durch die simultane Messung des ösophagealen und pulmonalvaskulären Druckes kann dieses pathophysiologische Phänomen korrigiert werden [266, 267].

RHK unter Belastung und zusätzliche nicht invasive Methoden

Der RHK kann simultan mit Echokardiografie und/oder Spiroergometrie (cardiopulmonary exercise test, CPET) als sog. invasive CPET durchgeführt werden und unterstützt z. B. bei der Diagnostik von Patienten mit Belastungsdyspnoe [268] oder bei Sklerodermie [193].

Zusammenfassend wird deutlich, dass erst über die Kombination klinischer Befunde, der nicht invasiven Funktionsdiagnostik (Echokardiografie, Lungenfunktionsanalyse, Blutgasanalyse) sowie in bestimmten Fällen auch weiterführender Metho-



► **Abb. 6** Diagnosestellung einer anstrengungsinduzierten Bronchokonstriktion, Versuchsanordnung zur Belastungsuntersuchung unter Atmung möglichst trockener Luft (Optimum < 10 mg H₂O/Liter).

den, eine diagnostische Zuordnung der Befunde zu einem bestimmten Krankheitsbild erfolgen kann.

Interpretation der Befunde

Ausgewählte Normwerte der pulmonalen Hämodynamik liegen aus einer Metaanalyse vor [243]. Diese wurden mit Daten zum Verhältnis zwischen PA-Druck und HZV unter Belastung und auch zu Widerständen unter Belastung bei Gesunden ergänzt [251]. Jüngst ist auch an über 500 gesunden Probanden das maximale Herzzeitvolumen (peak HZV) unter Belastung anhand der Inert-Gas-Methode beschrieben worden [254]. Peak HZV betrug $13,2 \pm 3,5$ l/min (Männer: $15,3 \pm 3,3$ l/min; Frauen: $11,0 \pm 2,0$ l/min). Mithilfe von peak $\dot{V}O_2$ wurde peak Q berechnet ($4,3 \times \text{peak } \dot{V}O_2$) + 4,5 bei Männern und ($4,9 \times \text{peak } \dot{V}O_2$) + 3,6 bei Frauen.

In einer jüngst publizierten Übersicht werden die methodischen Grundlagen sowie Anleitungen zur Erhebung und Bewertung der Daten aus dem RHK mit Belastung zusammenfassend dargestellt [269, 434].

Belastungsuntersuchungen bei speziellen pneumologischen Fragestellungen

Anstrengungsinduziertes Asthma, anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion

Hochintensiver Belastungstest

Durch körperliche Belastung kann eine anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion ausgelöst werden. Dieses Phänomen wird bei 80–90% der Patienten mit Asthma bronchiale beobachtet, kann aber auch bei gesunden Personen ohne Asthma bronchiale auftreten, bei Leistungssportlern, insbesondere im Aus-

dauersport, bis zu 3–5-mal häufiger als in der Gesamtbevölkerung [270].

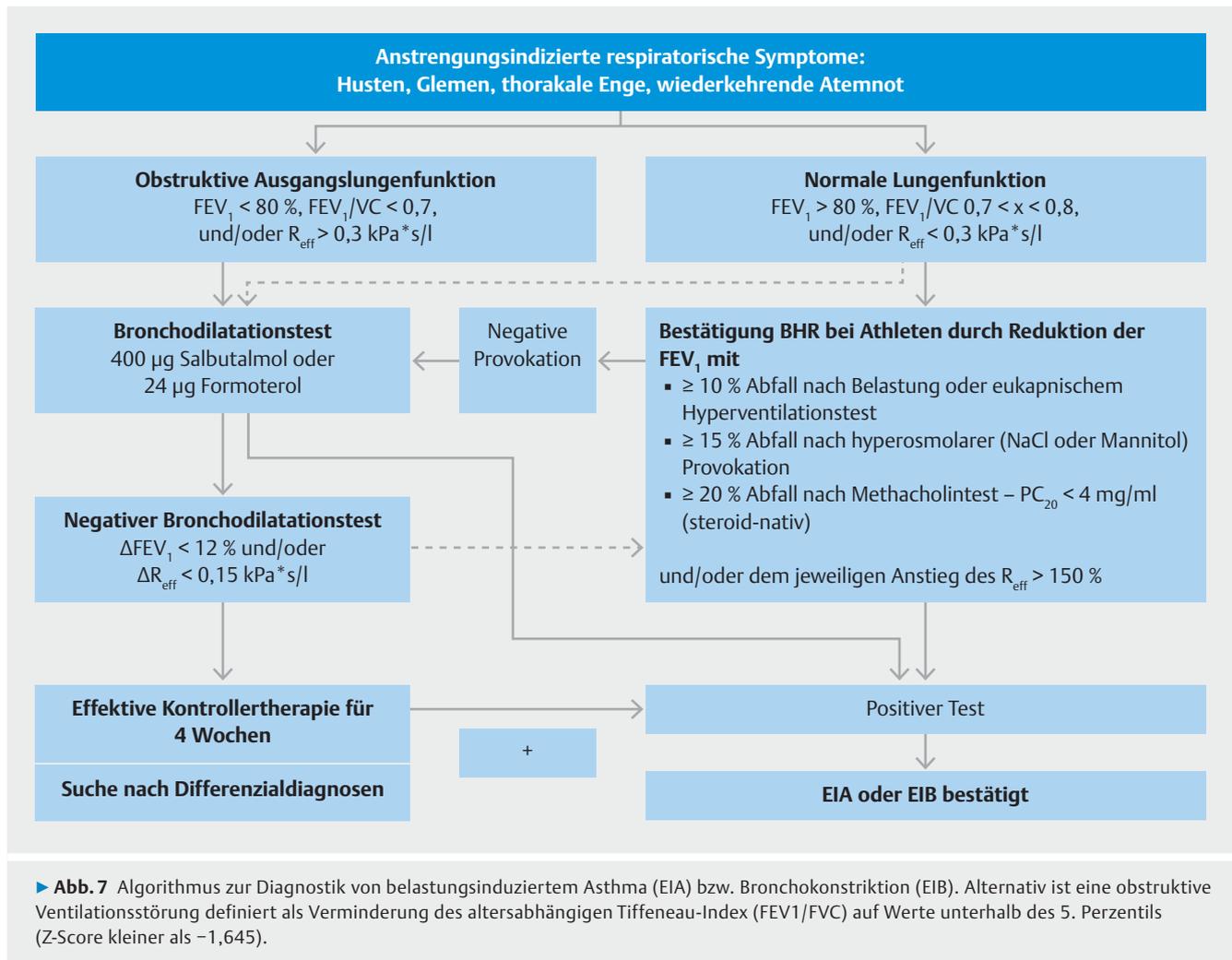
Ein Großteil der Patienten mit belastungsinduzierter Atemwegsobstruktion entwickelt typischerweise erst im Zeitraum von einigen bis 30 Minuten nach Belastungsende eine Bronchokonstriktion [271]. Dieser zeitliche Verlauf, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, ist auch eines der Hauptkriterien zur Unterscheidung der wichtigsten Differenzialdiagnosen wie muskuläre Dekonditionierung, belastungsinduzierte Vocal Cord Dysfunction oder dysfunktionale Atmung, bei der die Symptome meist während der Belastung auftreten und mit Belastungsende bzw. -reduktion besser werden [272].

Studien identifizieren als Ursache für die belastungsinduzierte Bronchoobstruktion insbesondere einen Flüssigkeitsverlust infolge Verdunstung von der Bronchialoberfläche bei hohen Atemminutenvolumina. Darauf basiert das Testdesign zur Diagnosestellung einer anstrengungsinduzierten Bronchokonstriktion [273]. Bei einem Belastungstest sollte die Ventilation über ≥ 4 min auf ≥ 40 –60% der maximalen willkürlichen Ventilation (*maximal voluntary ventilation*, MVV, oder Atemgrenzwert n. Knipping) unter Atmung möglichst trockener Luft (Optimum < 10 mg H₂O/Liter) angehoben werden [274] (Versuchsanordnung s. ► **Abb. 6**).

Generell ist hierfür eine Laufbandbelastung, auch bei Kindern, gut geeignet [275]. Bei Leistungssportlern sollte die Belastung möglichst sportartspezifisch, gegebenenfalls auch als sog. Feldtest, erfolgen. Anstelle einer angestrebten Ventilation wird bei den Belastungstests oft die Herzfrequenz zur Bestimmung der Intensität herangezogen und mit 80–90% der kalkulierten maximalen Herzfrequenz (220–Lebensalter; mind. > 160) angegeben. Aufgrund hoher interindividueller Variabilität in der Beziehung zwischen Herzfrequenz und Ventilation, ist die ventilationsbezogene Intensitätssteuerung zu bevorzugen [274].

Die Diagnosestellung einer anstrengungsinduzierten Bronchokonstriktion erfordert eine Messung des FEV₁ vor sowie 5, 10, 15 und 30 min nach Belastung. Bei einem Abfall des FEV₁ $\geq 10\%$ gegenüber dem (vor Belastung bestimmten) Ausgangswert gilt eine anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion als gesichert [274], wobei für Kinder auch größere Abnahmen des FEV₁ bis 15% des Ausgangswertes diskutiert werden [273]. Die Klassifizierung der anstrengungsinduzierten Bronchokonstriktion erfolgt je nach FEV₁-Abfall in leichtgradig ($\geq 10\%$ bis < 25%), mittelgradig ($\geq 25\%$ bis < 50%) und schwer ($\geq 50\%$ gegenüber Ausgangswert vor Belastung) [274].

Da nicht alle Atemwegsobstruktionen mit der FEV₁ erfasst werden, sollte möglichst aufgrund der hohen Sensitivität und Mitarbeitsunabhängigkeit ergänzend auch die Ganzkörperplethysmografie (2 Versuche) eingesetzt werden [276, 277]. Kenngrößen der belastungsinduzierten Bronchoobstruktion sind hier R_{aw}, R_{eff} und ITGV, gemessen vor sowie mehrfach nach körperlicher Belastung [277]. Bei einer Zunahme des Atemwegswiderstandes (R_{aw} bzw. R_{eff}) um > 150% gegenüber dem Ausgangswert bzw. 60% im Kindesalter gilt ein Anstrengungsasthma als nachgewiesen [278].



Inhalative Provokation

Der Nachweis einer belastungsinduzierten Bronchokonstriktion ist aufgrund der technischen und räumlichen Anforderungen nicht immer unter Labor- oder Feldtestbedingungen im Rahmen eines hochintensiven Belastungstest möglich. Alternativ hierzu können belastungsunabhängige Provokationsteste durchgeführt werden. Hier wird die bronchiale Hyperreagibilität (BHR) durch die inhalative Provokation mittels Mannitol, 4,5% Salzlösung, Histamin oder 0,33% Methacholinlösung in Stufentests nachgewiesen [278, 279] (s. ► **Abb. 7**, entnommen aus [279]).

Sollten für Leistungssportler mit einer belastungsinduzierten Bronchokonstriktion andere Inhalativa, als die laut Anti-Doping-Bestimmungen der World Anti-Doping Agency erlaubten (Salbutamol, Salmeterol und Formoterol) verordnet werden, sind die o. g. Tests die Grundlage für eventuell notwendige Ausnahmegenehmigungen (Stand 2017) [280]. Weitere Informationen: <https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption-tue/medical-information-to-support-the-decisions-of-tuecs-asthma>.

Eine Sonderrolle spielt der eukapnische Hyperventilationstest, der durch willkürliche hohe Atemvolumina die belastungsinduzierte Hyperventilation simuliert [273]. Eine ausführliche

Darstellung der Methode findet sich unter: <http://bjsm.bmj.com/content/bjsports/35/5/344.full.pdf> (frei zugänglich).

Sporttauglichkeit und Trainingssteuerung

Standardisierte Belastungsuntersuchungen erlauben nicht nur eine Beurteilung der Sporttauglichkeit, sondern auch die Ableitung konkreter Trainingshinweise sowohl für Freizeit- und Leistungssportler als auch für Patienten.

Tauglichkeit für Sportgruppen, Training und Wettkampf

Eine Voraussetzung für die Teilnahme an Herz- und Lungen-Sportgruppen ist eine ärztliche Untersuchung mit Objektivierung der Leistungsfähigkeit. Das Belastungs-EKG dient dem Nachweis einer kardialen Gefährdung. Eine Mindestbelastbarkeit von >25 Watt über 3 min oder eine Gehstrecke >200 m innerhalb von 6 min wird für Lungensportgruppen gefordert [281]. Bei den Herzsportgruppen erfolgt je nach Leistungsfähigkeit eine Unterscheidung zwischen Trainingsgruppen (>1 Watt/kg Körpergewicht) und Übungsgruppen (<1 Watt/kg Körpergewicht). Im Freizeit- und Breitensport wird für die Wettkampfteilnahme, z. B. für die Teilnahme an einem Stadtmarathon, eine Tauglichkeitsuntersuchung einschl. Belastungs-EKG häufig nur empfohlen. Nur für die Bescheinigung der Tauglich-

keit für Sporttaucher ist ab dem 40. Lebensjahr die Durchführung eines Belastungs-EKGs verpflichtend [282].

Trainingssteuerung

Die Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit durch regelmäßiges ausdauerbetontes Training, idealerweise dreimal wöchentlich, ist im Präventivsport und für Patienten belegt [281]. Im Präventivsport und bei Patienten mit Herzkreislauferkrankungen und/oder metabolischem Syndrom kann die Trainingsintensität über die Herzfrequenz gesteuert werden. Bei einem moderaten ausdauerbetonten Training sollte sie entweder 50–80% der gemessenen maximalen Herzfrequenz (HFmax) bzw. 40–60% der Herzfrequenzreserve (d.h. Differenz zwischen gemessener maximaler Herzfrequenz und Herzfrequenz in Ruhe) liegen oder sich an der Herzfrequenz der spiroergometrisch ermittelten anaeroben Schwelle (VT1) orientieren [283,284]. Für den Herzsport wird die Herzfrequenzobergrenze für eine risikoarme Belastung häufig mit 85% der in einer (Spiro-)Ergometrie erreichten HFmax angegeben, unter der Voraussetzung, dass eine Ausbelastung erreicht wurde [284].

Seit einigen Jahren wird als Alternative zum moderaten Ausdauertraining auch im Präventiv- und Rehabilitationssport ein hochintensives Intervalltraining (HIIT) empfohlen. Laut einer Metaanalyse (10 kontrollierte Studien) können signifikant größere Verbesserungen der Fitness nach einem HIIT mit Intensitäten entsprechend 85–95% der HFmax gegenüber einem moderaten Ausdauertraining (60–75% HFmax) bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, metabolischem Syndrom und Adipositas erreicht werden [285]. Demgegenüber zeigte eine kürzlich veröffentlichte Studie keine Überlegenheit eines HIIT (4×4 min Intervalle mit 90–95% HFmax, 3 min Pause) im Vergleich zu moderatem kontinuierlichem Ausdauertraining (47 min mit 60–70% HFmax) und warf Fragen zur Durchführbarkeit dieser Trainingsform bei Herzinsuffizienten (NYHA II-III) auf [286]. Ein HIIT sollte generell bei Patienten nur mit adäquatem Monitoring erfolgen.

Bei Patienten mit Lungenerkrankungen kann das Training nicht allein über die Herzfrequenz gesteuert werden, denn die Beziehung zwischen % $\dot{V}O_2$ max und %HFmax verläuft häufig nicht linear [287,288]. COPD-Patienten sollten ein ausdauerbetontes Training mit einer Intensität von 60–80% der maximalen Leistungsfähigkeit über mindestens 20 bis 60 min, am besten als Gehtraining, absolvieren.

Da aufgrund von Dyspnoe und Muskelschwäche für viele COPD-Patienten ein Dauertraining nicht möglich ist, kann das Training auch intervallförmig erfolgen [289]. Effektivität und Sicherheit beider Trainingsmethoden werden gleich beurteilt. Zur Stärkung der Skelettmuskulatur wird darüber hinaus ein Krafttraining angeraten [290]. Für andere chronische Lungenerkrankungen (z.B. interstitielle Lungenerkrankungen) lauten die Empfehlungen ähnlich. Das Training sollte aber unter Kontrolle der peripheren O_2 -Sättigung und mit der Möglichkeit einer O_2 -Substitution erfolgen [291].

Positive Effekte eines körperlichen Trainings wurden auch bei Patienten mit schwerer PH beobachtet, wobei ein kontrolliertes Ausdauertraining empfohlen wird [184]. Gute Erfahrun-

gen wurden mit 10–25 min Ergometer-Intervalltraining unter Monitoring der O_2 -Sättigung (>85%) berichtet, bei dem die Patienten wechselweise 30 s mit sehr niedriger Intensität und 1 min mit höherer Intensität (z.B. 20–35 Watt) trainierten. Hierbei wurde die Belastungsintensität durch HFmax (Ziel 60–80%) gesteuert und das Training durch Spaziergänge, eingelenkiges Krafttraining und Atemtraining ergänzt [292,293].

Das Training von Freizeit- und Leistungssportlern orientiert sich häufig an der individuell ermittelten HFmax, wobei für ein Lauftraining folgende Trainingsbereiche definiert wurden: Regenerationsbereich (<60–65% MP), ruhiges (65–75% des MP), mittleres (75–85% HFmax), intensives (85–90% HFmax) Ausdauertraining sowie hochintensive Intervallbelastung (>90% HFmax). Zur genaueren Trainingssteuerung wird im Leistungssport und im ambitionierten Freizeitsport meistens in stufenweise ansteigenden Ergometrien die Laktatleistungskurve ermittelt [294].

Der Trainingserfolg sollte nach >6–8 Wochen eines regelmäßigen ausdauerbetonten Trainings unter standardisierten Bedingungen (z.B. Tageszeit, Ernährung) erstmals überprüft werden. Eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit ist an einer Steigerung der Maximalleistung bzw. der $\dot{V}O_2$ max und/oder einer Rechtsverschiebung der Laktatleistungskurve mit größerer $\dot{V}O_2$ und Intensität im Bereich der Laktatschwelle ersichtlich [295].

Arbeitsmedizin und Begutachtung

Belastungstests sind in der Arbeitsmedizin indiziert:

- zur Bestimmung der Maximalleistung nach ArbmedVV (Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge) im Rahmen der Pflichtvorsorge bei Tätigkeiten, die das Tragen von Atemschutzgeräten der Gruppen 2 und 3 erfordern (schwerer Atemschutz) [296].
- zur Begutachtung der beruflichen Leistungsfähigkeit (Dauerleistungsfähigkeit–Dauerleistungsgrenze).
- im Rahmen der Begutachtung von Berufskrankheiten, zur Beurteilung von Zusammenhangsfragen und zur Bemessung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE).

Arbeitsmedizinische Vorsorge

Die ArbmedVV gibt vor, im Falle welcher Expositionen bzw. bei welchen beruflichen Tätigkeiten dem Mitarbeiter eine arbeitsmedizinische Beratung mit Untersuchung anzubieten ist bzw. wann zumindest die Beratung im Sinne der Vorsorge verpflichtend wahrgenommen werden muss. An diese können sich medizinische Untersuchungen anschließen [296]. Die ArbMedVV gibt jedoch keine Untersuchungsinhalte im Detail vor. Hierzu können neben den aktuellen medizinischen Leitlinien für Prävention und Diagnostik die arbeitsmedizinischen Regeln des AfAMed oder für weitere Details die DGUV-Grundsätze für arbeitsmedizinische Untersuchungen herangezogen werden. In letzteren wird bislang aus Gründen der Praktikabilität und der Ökonomie eine Ergometrie als Leistungs- und Screeninguntersuchung vorgegeben [297]. Empfohlen wird eine Ergometrie im Sitzen mit stufenweiser Steigerung der Belastung um 25 Watt alle 2 Minuten über ≥ 3 Stufen mit einer Gesamtdauer < 12 min, bis die dem Sollwert entsprechende Leistung (Watt)

erreicht worden ist [297]. In der aktuell gültigen Fassung werden noch ältere Sollwerte nach Reiterer [298] zugrunde gelegt; ein neuer Entwurf [299] stützt sich auf eine Metaanalyse internationaler Studien [300]. Die Heranziehung der in Deutschland erhobenen Sollwerte des SHIP-Kollektivs [96,301] ist anzustreben. Nach den berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen für die Interpretation der Untersuchungsergebnisse wird aus dem Watt- und Herzfrequenzverlauf die *physical work capacity* (PWC) bestimmt. Die PWC bezeichnet die Leistung in Watt pro kg Körpergewicht bei einer Herzfrequenz von 150 oder 170 pro min und wird auch als W_{150} bzw. W_{170} bezeichnet. Das Arbeiten mit sog. schweren Atemschutz fordert Leistung von:

- bis zum 39. Lebensjahr: Sollwert (W_{150}) von 3,0 Watt/kg KG für Männer, 2,5 Watt/kg KG für Frauen
- ab dem 40. Lebensjahr: Sollwert (W_{150}) von 2,1 Watt/kg KG für Männer, 1,8 Watt/kg KG für Frauen

Die Heranziehung der W_{150} bzw. W_{170} alleine zur Darstellung der Leistungsfähigkeit erscheint nicht ausreichend, da diese keine ausreichende Validierung aufweist und im Individualfall die Leistungsfähigkeit nicht korrekt abbildet. Die maximale Leistungsfähigkeit, optimal dargestellt als $\dot{V}O_2\text{max}$, zumindest als peak $\dot{V}O_2$ oder die maximal erreichte Wattleistung, sollte daher immer in der Beurteilung berücksichtigt werden. Minderungen >20% des entsprechenden Sollwertes werden als pathologisch eingestuft.

Zumindest bei Untersuchungen nach ArbmedVV für schweren Atemschutz (bzw. G 26.3 nach DGUV) und bei Untersuchungen nach Druckluftverordnung für Taucher und Arbeiten im Überdruck (G 31 nach DGUV) ist eine Spiroergometrie zur Beurteilung der maximalen Leistungsfähigkeit empfohlen [302]. Bei stufenförmiger oder nahezu kontinuierlicher Belastungssteigerung („Rampe“) war in einem arbeitsmedizinischen Kollektiv peak $\dot{V}O_2$ gleich [435].

Im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge werden bei Exposition gegenüber potenziell kardiotoxischen Noxen zur Erkennung einer latenten Erkrankung noch häufig Belastungsuntersuchungen durchgeführt. Sie werden entsprechend den Empfehlungen der DGUV [DGUV, 2014] bei bestimmten Gefahrstoff-Expositionen bzw. Tätigkeiten (Glycerintrinitrat und Glycoldinitrat (G5), Kohlenstoffdisulfid (G6) Kohlenmonoxid (G7), Schwefelwasserstoff (G11), Hitzearbeiten (G30), Überdruck (G31), Arbeiten mit Absturzgefahr (G41)) vorgeschlagen; nach der nationalen Versorgungsleitlinie KHK ist die Ergometrie nicht mehr generell, sondern nur bei Patienten mit „mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit“ empfohlen. Die Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit orientiert sich an den Beschwerden (Angina pectoris, nicht anginöser Brustschmerz) sowie an Geschlecht und Lebensalter des Probanden [303]. Die mittlere Vortestwahrscheinlichkeit entspricht einer Wahrscheinlichkeit/Risiko von 15–65% für das Vorliegen einer KHK.

Berufliche Leistungsfähigkeit – Bestimmung der Dauerleistungsgrenze

Entsprechend der Leitlinie der Deutschen Rentenversicherung zur sozialmedizinischen Begutachtung der Leistungsfähigkeit bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Asth-

ma bronchiale (2010) wird die körperliche Arbeitsschwere, die einem pneumologisch eingeschränkten Arbeitnehmer zuzumuten ist, durch seine maximale Leistung in der Ergometrie bestimmt [304]. Schwere Arbeit entspricht einer Leistung von über 125 Watt, mittelschwere Arbeit liegt zwischen 75 und 125 Watt, bis 75 Watt wird die Arbeit als körperlich leicht bezeichnet. Dieses Vorgehen berücksichtigt jedoch weder statische Leistungsanforderungen noch weitere für die Tätigkeit erforderliche Fähigkeiten wie Koordinationsvermögen und spezifische Körperhaltungen. Außerdem sind die tatsächlichen über den ganzen Arbeitstag zu erbringenden körperlichen Leistungen für einzelne Berufsbilder kaum bekannt. Eine orientierende Bestimmung der Arbeitsschwere ist auch über den Energieverbrauch möglich. Im Compendium of Physical Activities werden für verschiedene Berufe „Metabolische Einheiten“ (MET) als Vielfaches des energetischen Grundumsatzes angegeben [305], auch hierüber ist jedoch eine realistische Bestimmung der Leistungsanforderung für konkrete Arbeitsplätze nur annähernd möglich.

Zur Beurteilung der konkreten Arbeitsbelastung im Beruf mit Bestimmung der $\dot{V}O_2$ ist die mobile Spiroergometrie geeignet. So kann die kardiopulmonale Belastung während der Arbeit hierüber detailliert erfasst werden [306].

Es ist festzuhalten, dass eine Dauerleistung deutlich unterhalb der individuellen VT1 liegen muss. Nach bisherigen Studien und Vorgaben wird empfohlen, dass der O_2 -Verbrauch 30–35% der $\dot{V}O_2\text{max}$ bei einem Arbeitsumfang von 480 Minuten nicht überschreiten sollte [307–309]. Neuere Daten zeigen, dass auch Dauerbelastungen von 35–50% der individuellen $\dot{V}O_2$ toleriert werden [160, 306,310]. Bei ausreichenden Pausen oder kürzeren Arbeitszeiten kann ein Grenzwert von 45% der $\dot{V}O_2\text{max}$ toleriert werden [311].

Zur Abschätzung einer erfolgreichen betrieblichen Wiedereingliederung oder vorzeitigen Berentung hat die spiroergometrische Messung der $\dot{V}O_2\text{max}$ und des $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope am Ende einer Rehabilitationsmaßnahme eine signifikante Aussagekraft, auch wenn für den $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope bisher kein Grenzwert festgelegt wurde [312]. Eine Leistungsfähigkeit <48 Watt lässt das Scheitern der beruflichen Wiedereingliederung erwarten [312]. Detaillierte Diagnosen von Herzerkrankungen zeigen hingegen wenig Vorhersagewert [312].

Begutachtung – MdE-Bemessung

In der Bearbeitung von Berufskrankheitenverfahren mit pneumologischen Fragestellungen sind Belastungsuntersuchungen und insbesondere die Spiroergometrie mit Rampenprotokoll im Rahmen der Kausalitätsprüfung zur Diagnosesicherung und zur Abgrenzung von möglicherweise parallel vorliegenden Erkrankungen zu empfehlen.

Weiterhin können durch Belastungsuntersuchungen im Rahmen der Ermittlung der MdE die BK-bedingten Funktionseinschränkungen quantifiziert und von BK-unabhängigen Einschränkungen abgegrenzt werden. Die Minderung der Erwerbsfähigkeit im Berufskrankheitenrecht entspricht der BK-bedingten Einschränkung der Einsatzmöglichkeit auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt.

Grundlage für die Bewertung eines Funktionsschadens mithilfe einer Belastungsuntersuchung ist die Belastungsintensität, bei der Insuffizienzzeichen auftreten. Bei der Spiroergometrie wird für die Bemessung die $\dot{V}O_2$ in Prozent des individuellen Sollwertes gewählt. In der Arbeitsmedizin werden für $\dot{V}O_{2max}$ die Sollwerte nach Wasserman [24, 140] zugrunde gelegt, entsprechend den Empfehlungen der ATS/ACCP von 2003 [1]. Die Bewertung nach den Sollwerten aus dem SHIP-Kollektiv [96] wird angestrebt.

Die MdE für primär atemwegsobstruktive Berufskrankheiten (1315, 4301, 4302, 4111) wird nach der MdE-Tabelle zur Reichenhaller Empfehlung bewertet [313]. Für die Berufskrankheit Silikose (BK 4101) gilt die Bochumer Empfehlung [314]. Die asbestbedingten gutartigen Lungenveränderungen sind mit Asbestose (BK 4103) anhand der Falkensteiner Empfehlung zu bewerten [436]. Sie werden von der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung herausgegeben. In allen 3 Empfehlungen sind die Bewertungen der Belastungsblutgase und der spirometrischen Daten vergleichbar.

In Ermangelung spezifischer Empfehlungen für andere interstitielle pneumologische Berufskrankheiten (z. B. exogen-allergische Alveolitis, Aluminose, Berylliose, Hartmetalllunge) sollte die Bewertung bei diesen Erkrankungen in Anlehnung an die obigen Empfehlungen erfolgen.

Für die longitudinale Bewertung der MdE im Rahmen von BK-Nachbegutachtungen sind für einen intraindividuellen Vergleich möglichst identische, reproduzierbare Durchführungsprotokolle sinnvoll. Der normale Altersgang ist bei der Interpretation zu berücksichtigen.

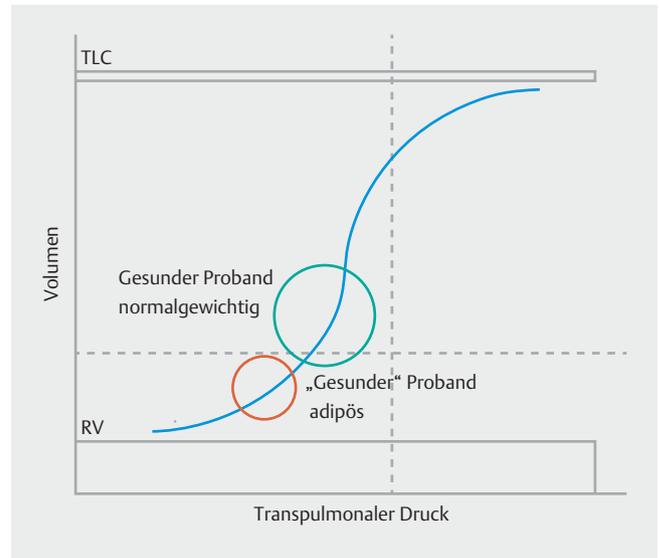
Adipositas

Laut WHO-Definition liegt eine Adipositas bei Body-Mass-Index (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$ vor, wobei Grad I: BMI 30–34,9, Grad II: BMI 35–39,9 und Grad III: BMI >40 [315]. Der Anteil adipöser Einwohner hat sich in Europa verdreifacht [316] und nahm auch in einer norddeutschen Bevölkerungsstudie zu, wobei Männer 1997 mit BMI 27,1 und 2008 mit BMI 27,8, Frauen 1997 mit BMI 26,0 und 2008 mit BMI 27,0 (jeweils $p < 0,05$) im Mittel charakterisiert waren [317].

Einfluss der Adipositas auf lungenfunktionelle Parameter und Gasaustausch

Bei Personen mit Adipositas ist die Lungenfunktion typischerweise bereits in Ruhe verändert, v. a. Reduktion aller Volumenparameter und insbesondere der funktionellen Residualkapazität (FRC) [318–321]. Die Veränderungen bewegen sich überwiegend im Normalbereich und unterschreiten diesen lediglich durch den exponentiellen Abfall der FVC mit zunehmendem BMI [322]. Die Ruheatmung erfolgt mehr im Bereich des Residualvolumens, was u. a. zum geringeren Tidalvolumen [323] und zum erhöhten Atemwegwiderstand beiträgt [321], wie in Experimenten bei Normalgewichtigen gut zu reproduzieren [324].

Bei Personen mit Adipositas zeigt die Diffusion (Dlco) einen geringen, jedoch signifikanten Anstieg mit zunehmendem BMI in mehreren [325, 326], aber nicht allen Arbeiten [327, 328]. In Ruhe ist PaO_2 bei Adipositas meist normal bis gering erniedrigt



► **Abb. 8** Statische Compliancekurve bei Person mit Normalgewicht (blau) und mit Übergewicht (rot). Bereits in Ruhe atmet der Adipöse ungünstiger bei reduzierter funktioneller Residualkapazität, d. h. Volumenänderung erfordert höhere Druckdifferenz. RV = Residualvolumen, TLC = Totale Lungenkapazität.

[318, 319], bei deutlich erhöhter AaDO_2 aufgrund von Ventilations-Perfusions-Inhomogenitäten [329].

Auch Studien, welche Adipositas nicht durch BMI, sondern durch die abdominale oder thorakale Fettverteilung mittels MRT [330], Computertomografie [331], anthropometrischer Daten [332] bzw. Ultraschall [333] detektieren, zeigen vergleichbare lungenfunktionelle Veränderungen.

Mehrfach wurde bei Adipösen eine Dysfunktion der Atemmuskulatur beschrieben [334–336].

Durch Gewichtsreduktion sind die o. g. Veränderungen von Lungenfunktion und Gasaustausch rückläufig [326, 335, 337], aggravieren jedoch bei weiterer Gewichtszunahme [338].

Einfluss der Adipositas auf die körperliche Leistungsfähigkeit

Bei Belastungstests von adipösen Personen sind diese o. g. Veränderungen von Lungenfunktion und Gasaustausch ebenso zu beachten, wie die gehäuft auftretenden Komorbiditäten, z. B. koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz oder schlafbezogene Atemstörungen und pulmonale Hypertonie [339, 340].

Interessanterweise treten bei adipösen Patienten unter körperlicher Belastung eine Reihe von „Normalisierungen“ der in Ruhe gestörten Funktionen auf. So wird unter Belastung durch die alveoläre Rekrutierung das Perfusion-Ventilations-Verhältnis und somit der Gasaustausch verbessert [329]. Durch den Anstieg der FVC unter Belastung („Pseudonormalisierung“) verschiebt sich die Atmung in einen optimaleren Abschnitt der Druck-Volumen-Kurve (s. ► **Abb. 8**).

Zudem ist durch die geringen Atemzugvolumina (jedoch höhere Atemfrequenz) eine geringere Atemarbeit notwendig [341].

Durch den erhöhten Energiebedarf zur mechanischen Bewegung des Körper- (bzw. Extremitäten)Gewichtes und insbesondere durch die vermehrte Atemarbeit, sind bei adipösen Patienten $\dot{V}O_2$ in Ruhe [342] und die Relation zwischen $\dot{V}O_2$ und Leistung pathologisch erhöht, d. h. >10 ml/min/Watt. Adipöse Patienten zeigen im Vergleich zu Patienten mit Normgewicht bzw. geringer Atemwegobstruktion eine meist erhaltene bzw. sogar leicht erhöhte $\dot{V}O_2$ am Ende der Belastung [343, 344].

Dies gilt nur für ausreichend trainierte Personen mit geringgradiger Adipositas. Diese zeigen bessere Leistungsfähigkeit (peak $\dot{V}O_2$) und Atemeffizienz ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope) bei vergleichbarer Atemmechanik unter maximaler Belastung [345]. Demgegenüber resultiert hochgradige Adipositas (Grad III) mit geringer körperlicher Aktivität im Alltag in verminderter Muskelmasse und somit erniedrigter $\dot{V}O_2$ in Ruhe und unter Belastung [346].

Somit stellt sich die Frage nach der geeigneten Bewertung der kardiorespiratorischen Fitness bei adipösen Patienten. Da traditionelle Methoden, z. B. peak $\dot{V}O_2$ bezogen auf das tatsächliche Körpergewicht, wenig geeignet sind, wurden Korrekturformeln entwickelt, die $\dot{V}O_2$ auf das fettfreie Körpergewicht beziehen [345]. Denn die aerobe Leistungsfähigkeit wird weniger durch den Körperfettanteil, sondern vielmehr durch die Muskelmasse beeinflusst [347]. Eine Metaanalyse bei 12–18-Jährigen zeigte jedoch, dass bei vergleichbarer peak $\dot{V}O_2$ die eingeschlossenen Probanden mit Adipositas (Grad I–III) gegenüber normalgewichtigen Kontrollen einen geringeren Quotienten der $\dot{V}O_2$ /fettfreien Körpergewicht aufwiesen [348].

Bei der Evaluation der körperlichen Belastbarkeit von adipösen Patienten ist die **Auswahl des Belastungstests** sehr bedeutsam [349–351]. Beim Vergleich von jeweils 108 COPD-Patienten ohne *versus* mit Adipositas (Grad I/II), zeigten Patienten mit Adipositas eine signifikant kürzere Gehstrecke (6-MWT), aber eine höhere peak $\dot{V}O_2$ (Fahrradergometer) bei vergleichbarem Grad der Dyspnoe (Borg) am Belastungsende [352].

Bei einer vergleichenden Untersuchung (Fahrrad- vs. Laufbandergometer) bei COPD-Patienten mit Adipositas (Grad I–III) wurde auf dem Laufband (bezogen auf die Leistung gegenüber dem Fahrrad) eine höhere peak $\dot{V}O_2$, geringere $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ - bzw. $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Quotienten sowie eine deutlichere Entsättigung beobachtet [353]. Die ventilatorischen Parameter und die Dyspnoe-Wahrnehmung in Bezug auf Ventilation bzw. Leistung waren vergleichbar.

Im randomisierten Vergleich zwischen 6-MWT, inkrementalem Shuttle-Walk-Test (ICSWT) bzw. inkrementalem Laufbandtest (ITMT) waren bei adipösen Patienten (Grad I–III) mit behandelter obstruktiver Schlafapnoe bei den inkrementalen Tests der Anstieg von $\dot{V}O_2$ während der Belastung linear und peak $\dot{V}O_2$ höher als beim 6-MWT [354, 355].

Die Reproduzierbarkeit der ISWT-Gehstrecke bei adipösen Frauen (Grad III) war mit mittlerer Differenz von 9,2 Metern gegeben [356]. In einem Vergleich von 6-MWT auf dem Laufband und einem symptomlimitierten Ausbelastungstest auf dem Laufband bei adipösen (Grad I–III) und normalgewichtigen Frau-

en, zeigten in beiden Testkonditionen die adipösen Frauen signifikant höhere peak $\dot{V}O_2$, wobei nach Korrektur auf das Gewicht normalgewichtige Frauen höhere peak $\dot{V}O_2$ aufwiesen [357]. Es korrelierte peak $\dot{V}O_2$ (ebenso Ventilation, Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg) zwischen beiden Testkonditionen signifikant.

Die Aussagekraft etablierter spiroergometrischer Prognosemarker bei Herzinsuffizienz ist bei adipösen Patienten eingeschränkt [358]. Bei 2324 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz war lediglich bei Patienten mit Adipositas Grad III der Quotient peak $\dot{V}O_2$ bezogen auf Körpergewicht gegenüber Normalgewichtigen reduziert, wobei mit zunehmendem BMI die $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Ratio abnahm [359]. In einer Studie zur Herzinsuffizienz waren die ventilatorischen Äquivalente bei adipösen Patienten (im Gegensatz zu normalgewichtigen Patienten) nicht verändert [360].

Eine umfangreiche Literatur existiert zu Belastungsuntersuchungen bei adipösen Patienten **mit COPD** [352, 361, 362]. Bei COPD-Patienten mit vergleichbaren lungenfunktionellen Einschränkungen hatten die adipösen (Grad I–III) gegenüber normalgewichtigen Patienten eine signifikant höhere peak $\dot{V}O_2$ **und** einen höheren Quotienten $\dot{V}O_2$ /fettfreies Körpergewicht [362]. Andererseits erzielten COPD-Patienten mit Adipositas Grad I im Vergleich zu normgewichtigen Patienten eine vergleichbare Leistung (peak $\dot{V}O_2$ und Belastungszeit) [361]. Bei männlichen COPD-Patienten (84 mit normalem BMI, 130 mit Übergewicht und 64 mit Adipositas Grad I) war peak $\dot{V}O_2$ bei übergewichtigen und adipösen Patienten höher [363]. Bemerkenswert war, dass bei konstanter Belastung (75% der maximalen Leistung) die Belastungszeit, das Dyspnoe-Empfinden und die Veränderung der Lungenvolumina unter Last in allen 3 Gruppen vergleichbar waren [363].

Präoperative Diagnostik

Extrathorakale Eingriffe

Für elektive, große abdominal- und gefäßchirurgische Eingriffe ist das perioperative Risiko bzw. der Risikopatient, der einer weiteren Abklärung mittels eines Belastungstest (Spiroergometrie) bedarf, anhand der ESC-Guideline für nicht kardiochirurgische Eingriffe festzulegen [364]. Als grobe Orientierung kann vorab die Zuordnung nach dem *ASA Physical Status Classification System* erfolgen. Außerdem empfiehlt sich die Abschätzung des Risikos einer postoperativen respiratorischen Insuffizienz, z. B. anhand des Respiratory Failure Risk Index [365].

Für die genauere Erfassung des operativen Risikos wird – sofern die Durchführbarkeit gegeben ist – die Spiroergometrie empfohlen. Trotz ihrer nachgewiesenen Bedeutung, auch bei submaximaler Belastungsintensität, wird sie bisher nur begrenzt in der klinischen Routine eingesetzt [366, 367]. Liegt die $\dot{V}O_2$ an der $VT1 >11$ ml/min/kg zeigen Patienten mit $\dot{V}E/\dot{V}CO_2 >35$ schon ein mittleres perioperatives Risiko, das weiter ansteigt, wenn die $VT1$ unter 11 ml/kg/min sinkt oder nicht erreicht wird [368–375]. Demnach kann eine Kombination aus der jeweiligen Veränderung des $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope, peak $\dot{V}O_2$ und $\dot{V}O_2$ an der $VT1$ eine Einschätzung für das Mortalitätsrisiko eines Eingriffs ermöglichen [6]. Für Patienten mit einer Kombina-

tion aus $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope ≥ 45 und peak $\dot{V}O_2 < 10$ ml/kg/min, die gleichzeitig $\dot{V}O_2$ an der VT1 < 11 ml/kg/min zeigen, besteht ein sehr hohes operatives Risiko.

Lungenresezierende Eingriffe

Bei der Einschätzung der funktionellen Operabilität sind neben der Belastungsuntersuchung auch die Begleiterkrankungen zu erfassen. Bei Patienten mit einer Belastungslimitation, d. h. peak $\dot{V}O_2 < 50 - 60\%$ Soll, steigt das Mortalitätsrisiko durch den lungenresezierenden Eingriff deutlich an, siehe unten [376–380].

6-Minuten-Gehtest

Für den 6-MWT oder die konventionelle Ergometrie fehlen einheitliche Daten, die eine Risikostratifizierung in Hinblick auf die funktionelle Operabilität erlauben [381–383].

Treppentest

Der sog. Treppentest, bei dem überprüft wird, wie viele Treppenstufen (ggf. in welcher Zeit) erklommen werden können, zeigt bei einer erreichten Höhe von > 22 m eine gute Korrelation mit der peak $\dot{V}O_2$, die in 98% der Fälle > 15 ml/kg/Watt liegt [384–386]. Für eine Höhe < 14 m besteht bei 56% der Patienten eine peak $\dot{V}O_2 < 15$ ml/kg/min. Patienten, die < 12 m Höhe erklimmen, zeigen bei Operationen 2,5-fach höhere Komplikationsraten und ein 13-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko, verglichen mit Patienten, die > 22 m absolvieren. Mittels Pulsoxymetrie während des Treppensteigens werden Patienten mit Entsättigung $< 4\%$, Komplikationsrate 36% und Mortalität 8% differenziert von Patienten mit Entsättigung $< 4\%$, Komplikationsrate 22% und Mortalität 3% [386].

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, eine Spiroergometrie durchzuführen, stellt der Treppentest eine Alternative dar.

Spiroergometrie

Der durch die Lungenresektion zu erwartende Funktionsverlust kann mittels Spirometrie, Diffusionsmessung und Spiroergometrie mithilfe der Algorithmen der ERS bzw. DGP abgeschätzt werden [387–389].

Initial sind relevante kardiovaskuläre Erkrankungen, d. h. erhöhtes kardiales Risiko, zu berücksichtigen [364, 387, 388]. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass für Patienten mit lungenresezierenden Eingriffen das peri- und postoperative Risiko (für kardiovaskuläre Todesfälle und Myokardinfarkte innerhalb 30 d) in Abhängigkeit von der Größe des Eingriffs als intermediär (1–5%) und – für Lobektomie und Pneumektomie – als hoch ($> 5\%$) eingeschätzt wird. Hilfreich kann dabei die Erhebung des RCRI [387] oder des „Thoracic revised cardiac index [ThRCRI]“ [388] sein. Während der RCRI-Parameter wie Lobektomie oder Pneumektomie, ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, vorausgegangener Schlaganfall oder TIA einschließt [390], umfasst der ThRCRI die Parameter geplante Pneumektomie (1,5 Punkte), vorausgegangene ischämische Herzerkrankung (1,5 Punkte), vorausgegangener Schlaganfall oder TIA (1,5 Punkte) sowie ein Kreatinin > 2 mg/dl (1 Punkt). Bei einem ThRCRI ≥ 2 , kardialer Erkrankung mit Medikation, neu aufgetretener kardialer Erkrankung oder Unfähigkeit

mehr als 2 Treppen zu steigen, wird zunächst eine weitere kardiale Abklärung empfohlen. Sofern diese Patienten keiner invasiven kardiologischen Diagnostik bedürfen, gehören Spirometrie, Diffusionsmessung und Spiroergometrie zur präoperativen Abklärung [388].

Sofern kein erkennbares kardiales Risiko besteht, erfolgt die Spiroergometrie bei Patienten mit Einschränkungen von FEV₁ und/oder CO-Diffusion $< 80\%$ Soll [388, 391].

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms empfiehlt die Durchführung der Spiroergometrie, wenn FEV₁ < 2 l oder $< 80\%$ Soll, die TLCO $< 60\%$ Soll sind und die mithilfe der Perfusionsszintigrafie berechneten postoperativen Erwartungswerte [ppo-Wert] eine ppoFEV₁ < 800 ml bzw. $< 30\%$ -Soll und eine ppoTLCO $< 30\%$ -Soll ergibt [389].

Hier wird die peak $\dot{V}O_2$ auf das Körpergewicht bezogen, wobei bei Patienten mit Adipositas das Sollgewicht und nicht das Ist-Gewicht zur Berechnung bzw. die absolute $\dot{V}O_2$ oder der prozentuale Anteil der Soll- $\dot{V}O_2$ herangezogen werden sollte [387].

Nach der aktuellen deutschen Leitlinie werden Patienten mit zu erwartenden postoperativen peak $\dot{V}O_2 < 10$ ml/min/kg bzw. $< 35\%$ Soll in der Regel aufgrund eines inakzeptabel hohen perioperativen Mortalitätsrisikos als inoperabel eingeschätzt [389].

Dies entspricht auch den Empfehlungen der ACCP [388], wo anhand der peak $\dot{V}O_2$ zwischen niedrigem, mittlerem und hohem Risiko für Patienten beschrieben wird. Patienten mit peak $\dot{V}O_2 > 20$ ml/kg/min bzw. $> 75\%$ Soll, im Treppentest > 22 m oder im 6-MWT > 400 m haben ein niedriges Mortalitätsrisiko $< 1\%$ und sind bis zur Pneumektomie operabel. Bei Patienten mit peak $\dot{V}O_2 10 - 20$ ml/kg/min oder 35–75% Soll und einem ppo-peak $\dot{V}O_2 \geq 10$ ml/kg/min oder $\geq 35\%$ ist der geplante Eingriff vertretbar.

Insofern kann es insbesondere im Grenzbereich der funktionellen Operabilität hilfreich sein, neben der peak $\dot{V}O_2$ weitere zur Risikoabschätzung heranzuziehen. Die ATS empfiehlt zur präoperativen Risikostratifizierung neben peak $\dot{V}O_2$, $\dot{V}O_2$ an VT1 und $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope [6]. Im thoraxchirurgischen Kollektiv zeigten Patienten mit $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope > 35 mehr respiratorische Komplikationen (22% vs 7,6%, $p = 0,004$) und eine höhere Mortalität (7,2% vs. 0,6%, $p = 0,01$) [392]. Dies ist umso relevanter, als dieselben Autoren in ihrer Arbeit, die 225 Patienten mit formalen Inoperabilitätskriterien (peak $\dot{V}O_2 < 10$ ml/kg/min mit ppo-FEV₁ und ppo-TLCO $< 30\%$) untersuchte, zeigen konnten, dass die $\dot{V}O_2$ im Vergleich zur Atemeffizienz (also $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope) nicht mit respiratorischen Komplikationen assoziiert ist. In diesem Risikokollektiv betrug die Mortalitätsrate 2,2% ($n = 5$) und die kardiopulmonale Morbidität 23% ($n = 51$). D. h. die „Grenze der Inoperabilität“ ist nur eine Orientierungshilfe, bei der individuellen Bewertung jedes Patienten unter Berücksichtigung des Patientenwunsches.

Zudem kann die AaDO₂ bzw. der AaDO₂-Anstieg unter Belastung helfen, das Risiko für postoperative respiratorische Insuffizienz zu erkennen [393, 394].

In selektierten Patienten mit schwerem Lungenemphysem ist bei onkologisch indizierten Oberlappenresektionen der mögliche Nutzen dieser Lungenvolumenreduktion zu berücksichtigen [389, 395].

Im Rahmen einer neoadjuvanten Therapiesituation sollte nach systemischer und/oder Strahlentherapie eine erneute Evaluation der funktionellen Operabilität erfolgen, um eventuelle Folgen der potenziell lungentoxischen Therapien und einer muskulären Dekonditionierung zu erfassen [387].

Therapiemonitoring

Wiederholt vorgenommene Belastungsuntersuchungen ermöglichen es, den Einfluss therapeutischer Interventionen zu erfassen. Dies soll im Folgenden an ausgewählten Krankheitsbildern verdeutlicht werden.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Stellenwert 6-Minuten-Gehtest Der 6-MWT kann den Erfolg einer bronchodilatatorischen Therapie nur eingeschränkt beurteilen, da die geringen Veränderungen der Gehstrecke häufig unter den minimal clinically important difference (MCID)-Werten liegen. Studien mit kurzwirksamen Betamimetika zeigen eine Zunahme der Gehstrecke von 20–42 m [396], unter kurzwirksamen anticholinergenen Substanzen erhöhte sich die Gehstrecke um 6–39 m [397], unter lang wirksamen Betamimetika um 21–54 m [398–400] und unter langwirksamen Anticholinergika um ca. 10 m [401]. Offenbar korreliert die Zunahme im 6-MWT mit der Steigerung der Muskelmasse des M. quadriceps femoris [402].

Stellenwert constant work rate exercise test Im Gegensatz dazu sind Testverfahren mit konstanter Arbeitsleistung sehr gut geeignet, Therapieeffekte zu erfassen. Denn die „Zeit bis zur Belastungsgrenze“ (*time to limit of tolerance*, tLIM) wurde durch pneumologische Rehabilitation, Helioxatmung, O₂-Langzeittherapie, nicht invasive Beatmung sowie Lungenvolumenreduktion um 100 s bzw. 33 % signifikant verlängert [7, 403, 404].

Durch hochintensive CWRET konnten bei COPD-Patienten unterschiedliche Effekte von kurz- gegenüber langwirksamen Bronchodilatoren nachgewiesen werden. Allerdings wurde nur in der Hälfte der Studien eine Zunahme oberhalb der tLIM oder oberhalb der MCID nachgewiesen [404].

Stellenwert Spiroergometrie Nach Rehabilitation (beinbetontes Muskeltraining) bei Patienten mit COPD in den GOLD-Schweregrad 2–4 stieg peak $\dot{V}O_2$ [405–407] um 0,1–0,5 l/min bzw. 10–40 % der Ausgangswerte [408] und bei COPD-Patienten mit Belastungshypoxämie nach Sauerstofflangtherapie [404]. Verbesserungen von peak $\dot{V}O_2$ unter Bronchodilatoren sind gering (Zunahme 0,04–0,18 l/min) oder fehlen gänzlich [396, 409].

Pulmonale Hypertonie (PH)

Stellenwert 6-MWT In einem systematischen Review von 26 randomisierten Studien mit >3500 Patienten erhöhte sich die Gehstrecke im 6-MWT unter Prostacyclinanaloga um 35 m (9 Studien), unter Endothelinrezeptorantagonisten um 46 m

(8 Studien) und unter PDE-5-Hemmer um 34 m (6 Studien) [410]. Im Mittel nahm die Gehstrecke um 38 m zu [410]. Der 6-MWT identifizierte Therapieeffekte durch Sildenafil bei Patient mit PAH präziser, als der *endurance shuttle walk test* (ESWT) oder der *constant work-rate endurance test* (CRWET) [411].

Stellenwert CWRET Hierzu liegen nur wenige Daten vor. Es wurde in 2 Studien eine Verlängerung der tLIM um >100 % bei Patienten mit PAH unter Rehabilitation erzielt [412, 413].

Stellenwert Spiroergometrie Hier liegen Daten für den Einfluss von Ausdauertraining und medikamentöser Interventionen bei Patienten mit PAH vor. Ausdauertraining führt zu einem Anstieg der peak $\dot{V}O_2$ von 1–1,5 ml/min/kg bei Patienten mit PAH und anderer Formen der pulmonalen Hypertonie [414, 415]. Auch unter medikamentöser Therapie kommt es zu einem Anstieg des peak $\dot{V}O_2$. Dabei liegt der Zuwachs im Bereich von 1,5–2 ml/min/kg oder 9–14 % [186]. Die *exercise ventilatory power* (EVP, siehe Kap. Spiroergometrie) war neben der CP als valider Parameter zum Monitoring einer neu initiierten zielgerichteten, sequenziellen Kombinationstherapie bei 30 erstdiagnostizierten PAH-Patienten geeignet [416].

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)

Stellenwert 6-MWT Eine Metaanalyse bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) konnte unter körperlichem Training eine statistisch relevante Verbesserung des 6-MWT von 39 m nachweisen [417]. Ein Cochrane-Review wies bei Studien zum Effekt von Rehabilitation bei interstitiellen Lungenerkrankungen eine mittlere Verbesserung von 44 m bzw. 36 m nach [418].

Betrachtet man die Ergebnisse der CAPACITY-Studien, so zeigt sich bei einer gemeinsamen Analyse der beiden Substudien nach 72 Wochen Therapie mit Pirfenidon ein statistisch signifikanter Anstieg der Gehstrecke im 6-MWT, der allerdings knapp unterhalb der MCID liegt [419].

Stellenwert CRWET Die tLIM im CRWET verbessert sich bei Patienten mit IPF auf rehabilitative Maßnahmen deutlicher, als peak $\dot{V}O_2$ oder 6-MWT [420, 421].

Stellenwert Spiroergometrie Auch in dieser Patientengruppe zeigen Daten aus einer Trainingsstudie, dass es zu einem Anstieg der peak $\dot{V}O_2$ kommt. Der Anstieg lag bei 2,6 ml/kg/min. Die gleiche Studie zeigte auch ein gutes Ansprechen der Gehstrecke des 6-MWT (81 m, $p < 0,001$), der Wattleistung (22 W, $p < 0,001$) sowie der AT um 3.1 ml/kg/min ($p < 0,001$) [422].

Pneumologische Rehabilitation

Die generellen positiven Effekte einer pneumologischen Rehabilitation (PR) auf die körperliche Leistungsfähigkeit, Atemnot und Lebensqualität sind für Patienten mit chronischen Atemwegs- und Lungenkrankheiten umfangreich auf höchstem Evidenzniveau belegt [423, 424].

► **Tab. 12** Übersicht über mögliche Belastungstests im Rahmen einer pneumologischen Rehabilitation.

Belastungstest	Outcome	Ziel/Fragestellung
6-Minuten-Gehtest	Wegstrecke	funktioneeller Leistungstest, Einsatz zur Trainingssteuerung
Spiroergometrie (Stufentest)	$\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, AF (u. a.)	komplexe Leistungsdiagnostik, Einsatz zur Trainingssteuerung
Fahrradergometrie (Rampentest)	W_{max} , HF, SpO_2	einfache Leistungsdiagnostik, Einsatz zur Trainingssteuerung
Constant Work Rate Cycling Test (z. B. bei 75 % W_{max})	Zeit	Ausdauerleistungstest
Endurance-Shuttle-Walk-Test (80 % des ISWT Tempos)	Zeit/Wegstrecke	Ausdauerleistungstest
1-Minuten Sit-to-Stand-Test	Anzahl Wiederholungen	funktioneeller Leistungstest

$\dot{V}E$ = Atemminutenvolumen, $\dot{V}O_2$ = Sauerstoffaufnahme, $\dot{V}CO_2$ = Kohlendioxidabgabe, AF = Atemfrequenz, W_{max} = maximale Wattleistung, HF = Herzfrequenz, SpO_2 = Sauerstoffsättigung, ISWT = Incremental Shuttle Walk Test.

Die PR ist bei der COPD zudem mit einer deutlichen Reduktion von Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten verbunden [425]. Verglichen mit anderen Therapiekomponenten sind die Kosten einer Rehabilitation zum Teil deutlich günstiger [426].

Im Rahmen einer PR dient ein umfangreiches Assessment der körperlichen Leistungsfähigkeit nicht nur der aktuellen Statuserhebung, sondern auch der Evaluierung des individuellen PR-Erfolges. Darüber hinaus können die Ergebnisse verschiedener Belastungstests zu Beginn einer PR auch zur Optimierung der Trainingssteuerung herangezogen werden [427]. V. a. bei stark dekonditionierten Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung hat sich z. B. ein intensives Intervalltraining bei 100% der maximalen Leistung mit kurzen Belastungsphasen von 30 Sek. im Vergleich zu moderatem Ausdauertraining als günstiger erwiesen, da es bei gleicher Effektivität während des Trainings weniger Dyspnoe verursacht [428].

Belastungstests während pneumologischer Rehabilitation

Im Rahmen dieser Empfehlungen werden v. a. Belastungstests mit dem Schwerpunkt der unteren Extremität beleuchtet, da hier die krankheitsbedingte Muskelatrophie und die damit verbundenen Einschränkungen im Alltag am deutlichsten ausgeprägt sind. Zu den gängigsten Belastungstests im Rahmen eines Reha-Assessments gehören v. a. die Ergometrie sowie Geh-tests. Diese Testverfahren wurden an anderer Stelle in diesen Empfehlungen bereits diskutiert und werden daher hier nicht näher erläutert. Darüber hinaus haben sich in den letzten Jahren simple funktionelle Belastungstests wie z. B. *Sit-to-Stand-Tests* (STST) als Assessment während PR als ebenso geeignet erwiesen.

Die Autoren empfehlen, zu Beginn und am Ende einer PR zumindest den 6-Minuten-Gehtest als Belastungstest durchzuführen. Weitere Tests können je nach Fragestellung ergänzend angewandt werden (s. ► **Tab. 12**).

Sit-to-StandTests (STST)

Durchführung Zur Umsetzung werden lediglich ein Stuhl mit einer Standardsitzhöhe (in der Regel 46–48 cm) sowie eine Stoppuhr benötigt. Der Proband wird gebeten, mit vor der Brust verschränkten Armen von einem Stuhl aufzustehen und sich wieder hinzusetzen (je nach Testverfahren mit unterschiedlicher Zielsetzung, wie unten beschrieben). Der Test beginnt und endet dabei jeweils in sitzender Position.

Varianten und Interpretation Für STSTs gibt es verschiedene Ausführungen. V. a. die folgenden 2 Formen haben sich etabliert: der 5-Wiederholungs-STST und der 1-Minuten-STST. Bei der ersten Variante geht es darum, 5-mal hintereinander nach den oben genannten Kriterien so schnell wie möglich aufzustehen und sich wieder hinzusetzen. Als Ergebnis wird die Zeit gewertet, die hierfür benötigt wird. Eine Verbesserung um 1,7 Sek. wird aktuell als MID-Schwelle diskutiert [429]. Zudem bietet dieser Test eine gute Einschätzung eines potenziellen Sturzrisikos [430].

Beim 1-Minuten-STST hat der Proband 1 Minute Zeit, um bei einem selbstgewählten Tempo so viele Aufsteh- und Hinsetzbewegungen wie möglich durchzuführen [431]. Ergebnis dieses Tests ist die Anzahl der in 1 min komplett durchgeführten Aufsteh- und Hinsetzbewegungen. Dieser Wert stellt bei COPD Patienten einen starken Prädiktor für die Mortalität dar (area under curve 0.78) [425]. Als Schwellenwerte für eine schlechte 2-Jahresprognose wurden weniger als 11 mögliche Wiederholungen, für eine gute Prognose mehr als 20 durchgeführte Wiederholungen beschrieben (hazard ratio pro einer mehr durchgeführten Wiederholung: 0.90) [425]. Im Rahmen einer PR wird ab einer Verbesserung von 3 Wiederholungen von einer klinischen Relevanz gesprochen [432].

Die Vorteile der STSTs sind vielfältig: Zum einen ermöglichen sie eine wichtige und relativ genaue Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie der Prognose. Des Weiteren sind diese Belastungstests schnell und ohne besondere technische Ausrüstung oder räumliche Voraussetzungen (z. B. gerade auch in Praxen) gut durchführbar. Für COPD-Patienten wird die Durchführung des 1-Minuten-STST empfohlen.

Widmung und Danksagung

Die Autoren widmen diese Empfehlung dem Andenken an Professor Neil B. Pride (1931 – 2016), London, und seinen wissenschaftlichen Arbeiten zur Pathophysiologie der Lunge.

Dank an Dr. Hubert Trötschler, Freiburg, für Abbildungen und Mitarbeit im Kapitel Adipositas.

Dank an Dr. Hermann Eschenbacher, Reichenberg, für seinen Leserbrief zur bisherigen DGP-Empfehlung und die Anregung zu Abb. 4.

Dank an Frau Sandra Weigmann-Faßbender, Heidelberg, für Gestaltung der Abb. 6.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] ATS/ACCP. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211 – 277
- [2] Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 873 – 934
- [3] Balady GJ, Arena R, Sietsema K et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 191 – 225
- [4] Palange P, Ward SA, Carlsen KH et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29: 185 – 209
- [5] 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
- [6] Guazzi M, Arena R, Halle M et al. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation* 2016; 133: e694 – 711
- [7] Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *The European respiratory journal* 2016; 47: 429 – 460
- [8] Meyer FJ, Borst MM, Buschmann HC et al. [Exercise testing in respiratory medicine]. *Pneumologie* 2013; 67: 16 – 34
- [9] Keteyian SJ, Isaac D, Thadani U et al. Safety of symptom-limited cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure due to severe left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2009; 158: S72 – S77
- [10] Myers J, Forman DE, Balady GJ et al. Supervision of exercise testing by nonphysicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 130: 1014 – 1027
- [11] Skalski J, Allison TG, Miller TD. The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation* 2012; 126: 2465 – 2472
- [12] Hughes JMB. Physiology and practice of pulmonary function. West Midlands: Association for respiratory technology and physiology (ARTP); 2009
- [13] Meyer FJ, Pressler A. Belastungsuntersuchungen/Spiroergometrie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2017
- [14] Miyamura M, Honda Y. Oxygen intake and cardiac output during maximal treadmill and bicycle exercise. *J Appl Physiol* 1972; 32: 185 – 188
- [15] Christensen CC, Ryg MS, Edvardsen A et al. Effect of exercise mode on oxygen uptake and blood gases in COPD patients. *Respir Med* 2004; 98: 656 – 660
- [16] Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE et al. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1558 – 1564
- [17] Hsia D, Casaburi R, Pradhan A et al. Physiological responses to linear treadmill and cycle ergometer exercise in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 605 – 615
- [18] Edvardsen E, Hansen BH, Holme IM et al. Reference values for cardiorespiratory response and fitness on the treadmill in a 20- to 85-year-old population. *Chest* 2013; 144: 241 – 248
- [19] Mathur RS, Revill SM, Vara DD et al. Comparison of peak oxygen consumption during cycle and treadmill exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 829 – 833
- [20] Bonzheim SC, Franklin BA, DeWitt C et al. Physiologic responses to recumbent versus upright cycle ergometry, and implications for exercise prescription in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 40 – 44
- [21] Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B et al. Kursbuch Spiroergometrie. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2015
- [22] Löllgen H, Erdmann E, Gitt A. Ergometrie. 3. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2009
- [23] Servera E, Gimenez M. $\dot{V}O_2\max$ during progressive and constant bicycle exercise in patients with chronic obstructive lung disease. *Respiration* 1984; 45: 197 – 206
- [24] Wasserman K, Hansen JE, Sietsema K et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications. 5th revised Aufl. Wolters Kluwer Health; 2015
- [25] Debigare R, Maltais F, Mallet M et al. Influence of work rate incremental rate on the exercise responses in patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 1365 – 1368
- [26] Revill SM, Beck KE, Morgan MD. Comparison of the peak exercise response measured by the ramp and 1-min step cycle exercise protocols in patients with exertional dyspnea. *Chest* 2002; 121: 1099 – 1105
- [27] Benzo RP, Paramesh S, Patel SA et al. Optimal protocol selection for cardiopulmonary exercise testing in severe COPD. *Chest* 2007; 132: 1500 – 1505
- [28] Glaser S, Lodziewski S, Koch B et al. Influence of the incremental step size in work rate on exercise response and gas exchange in patients with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 3
- [29] Naughton JP, Balke B, Nagle FJ. Refinements in methods of evaluation and physical conditioning before and after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1964; 14: 837 – 843
- [30] Bruce RA, McDonough JR. Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull N Y Acad Med* 1969; 45: 1288 – 1305
- [31] Midgley AW, Bentley DJ, Luttkholt H et al. Challenging a dogma of exercise physiology: does an incremental exercise test for valid $\dot{V}O_2\max$ determination really need to last between 8 and 12 minutes? *Sports Med* 2008; 38: 441 – 447
- [32] ATS. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111 – 117
- [33] Whipp BJ. Rate constant for the kinetics of oxygen uptake during light exercise. *J Appl Physiol* 1971; 30: 261 – 263
- [34] Nery LE, Wasserman K, Andrews JD et al. Ventilatory and gas exchange kinetics during exercise in chronic airways obstruction. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1594 – 1602
- [35] Casaburi R, Porszasz J. Constant work rate exercise testing: a tricky measure of exercise tolerance. *COPD* 2009; 6: 317 – 319

- [36] Puente-Maestu L, Villar F, de Miguel J et al. Clinical relevance of constant power exercise duration changes in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 340–345
- [37] Nagle FJ, Balke B, Naughton JP. Gradational step tests for assessing work capacity. *J Appl Physiol* 1965; 20: 745–748
- [38] Naughton JP, Hellerstein HK, Haider R. *Methods of exercise testing. In Exercise testing and exercise training in coronary heart disease.* New York: Academic Press; 1973
- [39] Brown SE, Fischer CE, Stansbury DW et al. Reproducibility of $\dot{V}O_2\max$ in patients with chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 435–438
- [40] Marciniuk DD, Watts RE, Gallagher CG. Reproducibility of incremental maximal cycle ergometer testing in patients with restrictive lung disease. *Thorax* 1993; 48: 894–898
- [41] O'Donnell DE, Travers J, Webb KA et al. Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 866–874
- [42] Hansen JE, Sun XG, Yasunobu Y et al. Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 816–824
- [43] Barron A, Dhutia N, Mayet J et al. Test-retest repeatability of cardiopulmonary exercise test variables in patients with cardiac or respiratory disease. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 445–453
- [44] Shephard RJ. Tests of maximum oxygen intake. A critical review. *Sports Med* 1984; 1: 99–124
- [45] Trappe HJ, Lollgen H. [Guidelines for ergometry. German Society of Cardiology–Heart and Cardiovascular Research]. *Z Kardiol* 2000; 89: 821–831
- [46] Borg G. Anstrengungsempfinden. *Dt Aerztebl* 2004; 101: A1026–A1021
- [47] Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377–381
- [48] Gigliotti F, Coli C, Bianchi R et al. Exercise training improves exertional dyspnea in patients with COPD: evidence of the role of mechanical factors. *Chest* 2003; 123: 1794–1802
- [49] Tomioka H, Mamesaya N, Yamashita S et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: effect of pulmonary rehabilitation in comparison with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res* 2016; 3: e000099
- [50] Yilmaz Yelvar GD, Cirak Y, Demir YP et al. Immediate effect of manual therapy on respiratory functions and inspiratory muscle strength in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1353–1357
- [51] LeGear T, LeGear M, Preradovic D et al. Does a Nintendo Wii exercise program provide similar exercise demands as a traditional pulmonary rehabilitation program in adults with COPD? *Clin Respir J* 2016; 10: 303–310
- [52] [Anonym] *Handbuch Lungensport. Ein Leitfaden für Übungsleiter, Therapeuten und Ärzte* Paderborn: Verlag Martin Schiefel; 2018
- [53] Koppers RJ, Vos PJ, Boot CR et al. Exercise performance improves in patients with COPD due to respiratory muscle endurance training. *Chest* 2006; 129: 886–892
- [54] Chatila W, Nugent T, Vance G et al. The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease. *Chest* 2004; 126: 1108–1115
- [55] Schwabbauer N, Berg B, Blumenstock G et al. Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV). *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 66
- [56] Nasilowski J, Przybylowski T, Zielinski J et al. Comparing supplementary oxygen benefits from a portable oxygen concentrator and a liquid oxygen portable device during a walk test in COPD patients on long-term oxygen therapy. *Respir Med* 2008; 102: 1021–1025
- [57] Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y et al. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; doi:10.1002/14651858.CD005372.pub2
- [58] O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832–840
- [59] Borel B, Wilkinson-Maitland CA, Hamilton A et al. Three-minute constant rate step test for detecting exertional dyspnea relief after bronchodilation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 2991–3000
- [60] Beeh KM, Wagner F, Khindri S et al. Effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. *COPD* 2011; 8: 340–345
- [61] Soumagne T, Laveneziana P, Veil-Picard M et al. Asymptomatic subjects with airway obstruction have significant impairment at exercise. *Thorax* 2016; 71: 804–811
- [62] Kendrick KR, Baxi SC, Smith RM. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *J Emerg Nurs* 2000; 26: 216–222
- [63] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903
- [64] Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *COPD* 2005; 2: 105–110
- [65] Sauer G, Andresen D, Cierpka R et al. [Position paper to the taking of quality controls for resting, exercise, and long-term-ECG]. *Z Kardiol* 2005; 94: 844–857
- [66] Cacau LA, Santana-Filho VJ, Maynard LG et al. Reference Values for the Six-Minute Walk Test in Healthy Children and Adolescents: a Systematic Review. *Braz J Cardiovasc Surg* 2016; 31: 381–388
- [67] Enright PL, McBurnie MA, Bittner V et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003; 123: 387–398
- [68] Roberts MM, Cho JG, Sandoz JS et al. Oxygen desaturation and adverse events during 6-min walk testing in patients with COPD. *Respirology* 2015; 20: 419–425
- [69] Hill K, Dolmage TE, Woon L et al. Comparing peak and submaximal cardiorespiratory responses during field walking tests with incremental cycle ergometry in COPD. *Respirology* 2012; 17: 278–284
- [70] Holland AE, Spruit MA, Troosters T et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *The European respiratory journal* 2014; 44: 1428–1446
- [71] Weir NA, Brown AW, Shlobin OA et al. The influence of alternative instruction on 6-min walk test distance. *Chest* 2013; 144: 1900–1905
- [72] Chuang ML, Lin IF, Chen SP. Kinetics of changes in oxyhemoglobin saturation during walking and cycling tests in COPD. *Respiratory care* 2014; 59: 353–362
- [73] Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *The European respiratory journal* 1999; 14: 270–274
- [74] Andrianopoulos V, Holland AE, Singh SJ et al. Six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Which reference equations should we use? *Chron Respir Dis* 2015; 12: 111–119
- [75] Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *The European respiratory journal* 2004; 23: 28–33
- [76] Casanova C, Cote CG, Marin JM et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 535–540

- [77] Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *The European respiratory journal* 2014; 44: 1447–1478
- [78] Hernandez NA, Wouters EF, Meijer K et al. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *The European respiratory journal* 2010. doi:10.1183/09031936.00142010
- [79] Demers C, McKelvie RS, Negassa A et al. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: 698–703
- [80] Olsson LG, Swedberg K, Clark AL et al. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2005; 26: 778–793
- [81] Oki Y, Kaneko M, Fujimoto Y et al. Usefulness of the 6-minute walk test as a screening test for pulmonary arterial enlargement in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2016; 11: 2869–2875
- [82] Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487–492
- [83] Lee WT, Peacock AJ, Johnson MK. The role of per cent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 1294–1301
- [84] Reichenberger F, Voswinkel R, Enke B et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2007; 30: 922–927
- [85] Dolmage TE, Hill K, Evans RA et al. Has my patient responded? Interpreting clinical measurements such as the 6-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 642–646
- [86] Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 382–386
- [87] Singh SJ, Morgan MD, Scott S et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47: 1019–1024
- [88] Singh SJ, Jones PW, Evans R et al. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax* 2008; 63: 775–777
- [89] Revill SM, Morgan MD, Singh SJ et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 213–222
- [90] Pepin V, Laviolette L, Brouillard C et al. Significance of changes in endurance shuttle walking performance. *Thorax* 2011; 66: 115–120
- [91] Borel B, Provencher S, Saey D et al. Responsiveness of Various Exercise-Testing Protocols to Therapeutic Interventions in COPD. *Pulm Med* 2013; 2013. doi:10.1155/2013/410748
- [92] Brouillard C, Pepin V, Milot J et al. Endurance shuttle walking test: responsiveness to salmeterol in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 579–584
- [93] Fajac I, Texereau J, Rivoal V et al. Blood gas measurement during exercise: a comparative study between arterialized earlobe sampling and direct arterial puncture in adults. *Eur Respir J* 1998; 11: 712–715
- [94] Diekmann M, Smidt U. Berechnung eines Standard-PaO₂ in Analogie zum Standard-Bikarbonat. *Atemw Lungenkr* 1984; 10: 248–260
- [95] Preisser AM, Seeber M, Harth V. Diffusion limitations of the lung – comparison of different measurement methods. *Adv Exp Med Biol* 2015; 849: 65–73
- [96] Glaser S, Ittermann T, Schaper C et al. [The Study of Health in Pomerania (SHIP) reference values for cardiopulmonary exercise testing]. *Pneumologie* 2013; 67: 58–63
- [97] Hollmann W, Hettinger T. *Sportmedizin. Grundlagen für Arbeit, Training und Präventivmedizin*. 4. Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer; 2000
- [98] Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1384–1394
- [99] Meyer-Erkelenz JD, Mosges RW, Sieverts H. [Spiroergometry (cardiopulmonary function under load). Report of the results of the 1979 colloquium in Aachen]. *Prax Klin Pneumol* 1980; 34: 585–600
- [100] Poole DC, Jones AM. Measurement of the maximum oxygen uptake Vo₂max: Vo₂peak is no longer acceptable. *J Appl Physiol* (1985) 2017; 122: 997–1002
- [101] Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B et al. *Kursbuch Spiroergometrie*. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014
- [102] Campbell SC. A comparison of the maximum voluntary ventilation with the forced expiratory volume in one second: an assessment of subject cooperation. *J Occup Med* 1982; 24: 531–533
- [103] Babb T, Viggiano R, Hurley B et al. Effect of mild to moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol* 1991; 70: 223–230
- [104] Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ et al. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 1999; 116: 488–503
- [105] Babb TG, Viggiano R, Hurley B et al. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol* (1985) 1991; 70: 223–230
- [106] Babb TG. Exercise ventilatory limitation: the role of expiratory flow limitation. *Exerc Sport Sci Rev* 2013; 41: 11–18
- [107] Guenette JA, Chin RC, Cory JM et al. Inspiratory Capacity during Exercise: Measurement, Analysis, and Interpretation. *Pulm Med* 2013; 2013. doi:10.1155/2013/956081
- [108] Agostoni P, Pellegrino R, Conca C et al. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1409–1416
- [109] Stubbings DG, Pengelly LD, Morse JL et al. Pulmonary mechanics during exercise in normal males. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1980; 49: 506–510
- [110] Stubbings DG, Pengelly LD, Morse JL et al. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1980; 49: 511–515
- [111] O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 145–168
- [112] Richter MJ, Tiede H, Morty RE et al. The prognostic significance of inspiratory capacity in pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 2014; 88: 24–30
- [113] Meyer FJ, Ewert R, Hoepfer MM et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57: 473–476
- [114] Chiari S, Torregiani C, Boni E et al. Dynamic pulmonary hyperinflation occurs without expiratory flow limitation in chronic heart failure during exercise. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189: 34–41
- [115] Koulouris NG, Hardavella G. Physiological techniques for detecting expiratory flow limitation during tidal breathing. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 147–155
- [116] Pride NB, Permutt S, Riley RL et al. Determinants of maximal expiratory flow from the lungs. *J Appl Physiol* 1967; 23: 646–662
- [117] Bussotti M, Agostoni P, Durigato A et al. Do maximum flow-volume loops collected during maximum exercise test alter the main cardiopulmonary parameters? *Chest* 2009; 135: 425–433
- [118] Kremser CB, O'Toole MF, Leff AR. Oscillatory hyperventilation in severe congestive heart failure secondary to idiopathic dilated

- cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 900–905
- [119] Corra U. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Int J Cardiol* 2016; 206: S13–15
- [120] Cornelis J, Beckers P, Vanroy C et al. An overview of the applied definitions and diagnostic methods to assess exercise oscillatory ventilation – a systematic review. *Int J Cardiol* 2015; 190: 161–169
- [121] Dhakal BP, Lewis GD. Exercise oscillatory ventilation: Mechanisms and prognostic significance. *World J Cardiol* 2016; 8: 258–266
- [122] Corra U, Giordano A, Bosimini E et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest* 2002; 121: 1572–1580
- [123] Scardovi AB, De Maria R, Ferraironi A et al. A case for assessment of oscillatory breathing during cardiopulmonary exercise test in risk stratification of elderly patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012; 155: 115–119
- [124] Kisaka T, Rossiter HB, Wasserman K et al. Exercise oscillatory ventilation: ventilation-perfusion abnormality in heart failure. *Int J Cardiol* 2015; 185: 55
- [125] Caravita S, Faini A, Deboeck G et al. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: Role of the pre-capillary component. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 754–762
- [126] Vicenzi M, Deboeck G, Faoro V et al. Exercise oscillatory ventilation in heart failure and in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2016; 202: 736–740
- [127] Guazzi M, Arena R, Pellegrino M et al. Prevalence and characterization of exercise oscillatory ventilation in apparently healthy individuals at variable risk for cardiovascular disease: A subanalysis of the EURO-EX trial. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 328–334
- [128] Cornelis J, Vrints C, Vissers D et al. The effect of exercise training on exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 1283–1284
- [129] Jaussaud J, Blanc P, Derval N et al. Ventilatory response and peak circulatory power: new functional markers of response after cardiac resynchronization therapy. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 184–191
- [130] Williams SG, Cooke GA, Wright DJ et al. Peak exercise cardiac power output; a direct indicator of cardiac function strongly predictive of prognosis in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1496–1503
- [131] Forman DE, Guazzi M, Myers J et al. Ventilatory power: a novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 621–626
- [132] Borghi-Silva A, Labate V, Arena R et al. Exercise ventilatory power in heart failure patients: functional phenotypes definition by combining cardiopulmonary exercise testing with stress echocardiography. *Int J Cardiol* 2014; 176: 1348–1349
- [133] Westhoff M, Ruhle KH, Greiving A et al. [Positional paper of the German working group “cardiopulmonary exercise testing” to ventilatory and metabolic (lactate) thresholds]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 275–280
- [134] Whipp BJ, Ward SA, Lamarra N et al. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982; 52: 1506–1513
- [135] Kindermann W, Simon G, Keul J. The significance of the aerobic-anaerobic transition for the determination of work load intensities during endurance training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1979; 42: 25–34
- [136] Mader AL, Heck HH et al. Zur Beurteilung der sportartspezifischen Ausdauerleistungsfähigkeit im Labor. *Dtsch Z Sportmed* 1976; 32: 9
- [137] Binder RK, Wonisch M, Corra U et al. Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 726–734
- [138] Stelken AM, Younis LT, Jennison SH et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345–352
- [139] Glaser S, Obst A, Koch B et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis – the predictive value of exercise capacity and gas exchange efficiency. *PLoS One* 2013; 8: e65643
- [140] Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: S49–S55
- [141] 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
- [142] Glaser S, Koch B, Ittermann T et al. Influence of age, sex, body size, smoking, and beta blockade on key gas exchange exercise parameters in an adult population. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 469–476
- [143] Cooper B, Storer W. Exercise testing and interpretation. Cambridge: University Press; 2001
- [144] Glaser S, Friedrich N, Koch B et al. Exercise blood pressure and heart rate reference values. *Heart Lung Circ* 2013; 22: 661–667
- [145] Froehlicher VF, Myers J, Follanbee WP et al. Exercise and the heart. St. Louis: Mosby; 1993
- [146] Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106: 1883–1892
- [147] Andersen KL, Shepard RJ, Denolin H et al. Fundamentals of exercise testing. Geneva: World Health Organisation; 1971: 138
- [148] Glaser S, Ittermann T, Koch B et al. Influence of smoking and obesity on alveolar-arterial gas pressure differences and dead space ventilation at rest and peak exercise in healthy men and women. *Respir Med* 2013; 107: 919–926
- [149] Huszczuk A, Whipp BJ, Wasserman K. A respiratory gas exchange simulator for routine calibration in metabolic studies. *Eur Respir J* 1990; 3: 465–468
- [150] Revill SM, Morgan MD. Biological quality control for exercise testing. *Thorax* 2000; 55: 63–66
- [151] Jones NL. Clinical exercise testing. 4. Aufl. Saunders; 1997
- [152] Wilmore JH, Stanforth PR, Turley KR et al. Reproducibility of cardiovascular, respiratory, and metabolic responses to submaximal exercise: the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 259–265
- [153] Guazzi M, Bandera F, Ozemek C et al. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is Its Value? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1618–1636
- [154] Dumitrescu DRS. Graphical Data Display for Clinical Cardiopulmonary Exercise Testing. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14 (Suppl. 01): 10
- [155] Hansen JE, Sun XG, Stringer WW. A simple new visualization of exercise data discloses pathophysiology and severity of heart failure. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e001883
- [156] Schmid A, Schilter D, Fengels I et al. Design and validation of an interpretative strategy for cardiopulmonary exercise tests. *Respirology* 2007; 12: 916–923
- [157] Eschenbacher WL, Mannina A. An algorithm for the interpretation of cardiopulmonary exercise tests. *Chest* 1990; 97: 263–267
- [158] Guazzi M, Adams V, Conraads V et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2012; 126: 2261–2274
- [159] Nichols S, Taylor C, Lee Ingle L. A clinician’s guide to cardiopulmonary exercise testing 2: test interpretation. *British Journal of Hospital Medicine* 2015; 76: 281–289

- [160] Taylor C, Nichols S, Lee Ingle L. A clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing 1: an introduction. *British Journal of Hospital Medicine* 2015; 76: 192–195
- [161] Killian KJ, Leblanc P, Martin DH et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 935–940
- [162] Cotes JE, Zejda J, King B. Lung function impairment as a guide to exercise limitation in work-related lung disorders. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1089–1093
- [163] O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Mechanisms and management. *Chest* 1994; 106: 904–912
- [164] 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
- [165] Spiro SG, Hahn HL, Edwards RH et al. An analysis of the physiological strain of submaximal exercise in patients with chronic obstructive bronchitis. *Thorax* 1975; 30: 415–425
- [166] Lee YC, Singh B, Pang SC et al. Radiographic (ILO) readings predict arterial oxygen desaturation during exercise in subjects with asbestosis. *Occup Environ Med* 2003; 60: 201–206
- [167] Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin Chest Med* 2004; 25: 435–453, v
- [168] Glaser S, Noga O, Koch B et al. Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 317–324
- [169] Bush A, Busst CM. Cardiovascular function at rest and on exercise in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1988; 43: 276–283
- [170] Spiro SG, Dowdeswell IR, Clark TJ. An analysis of submaximal exercise responses in patients with sarcoidosis and fibrosing alveolitis. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 169–180
- [171] Weitzenblum E, Ehrhart M, Rasaholjanahary J et al. Pulmonary hemodynamics in idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pulmonary diseases. *Respiration* 1983; 44: 118–127
- [172] Gibbons WJ, Levy RD, Nava S et al. Subclinical cardiac dysfunction in sarcoidosis. *Chest* 1991; 100: 44–50
- [173] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200
- [174] Wasserman K. Coupling of external to cellular respiration during exercise: the wisdom of the body revisited. *Am J Physiol* 1994; 266: E519–E539
- [175] Gargiulo P, Apostolo A, Perrone-Filardi P et al. A non invasive estimate of dead space ventilation from exercise measurements. *PLoS One* 2014; 9: e87395
- [176] Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2175–2181
- [177] Sun XG, Hansen JE, Beshai JF et al. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1814–1823
- [178] Arena R, Myers J, Aslam SS et al. Peak $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J* 2004; 147: 354–360
- [179] Arena R, Myers J, Hsu L et al. The minute ventilation/carbon dioxide production slope is prognostically superior to the oxygen uptake efficiency slope. *J Card Fail* 2007; 13: 462–469
- [180] Cahalin LP, Chase P, Arena R et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 79–94
- [181] Agostoni P, Corra U, Cattadori G et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2710–2718
- [182] Corra U, Agostoni P, Giordano A et al. The metabolic exercise test data combined with Cardiac And Kidney Indexes (MECKI) score and prognosis in heart failure. A validation study. *Int J Cardiol* 2016; 203: 1067–1072
- [183] Mehra MR, Canter CE, Hannan MM et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1–23
- [184] Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The European respiratory journal* 2015; 46: 903–975
- [185] Rosenkranz S, Ghofrani HA, Grunig E et al. [Pulmonary Hypertension: Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 1778–1782
- [186] Arena R, Lavie CJ, Milani RV et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 159–173
- [187] Janicki JS, Weber KT, Likoff MJ et al. Exercise testing to evaluate patients with pulmonary vascular disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: S93–S95
- [188] Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429–435
- [189] Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG et al. End-tidal PCO_2 abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127: 1637–1646
- [190] Hansen JE, Ulubay G, Chow BF et al. Mixed-expired and end-tidal CO_2 distinguish between ventilation and perfusion defects during exercise testing in patients with lung and heart diseases. *Chest* 2007; 132: 977–983
- [191] Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ et al. Gas exchange detection of exercise-induced right-to-left shunt in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105: 54–60
- [192] Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzas G et al. Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. *PLoS One* 2010; 5: e14293
- [193] Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* 2017; 103: 774–782
- [194] Scheidl SJ, Englisch C, Kovacs G et al. Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. *Eur Respir J* 2012; 39: 119–124
- [195] Held M, Grun M, Holl R et al. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration* 2014; 87: 379–387
- [196] Held M, Kolb P, Grun M et al. Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease. *Respiration* 2016; 91: 503–509
- [197] Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1996; 109: 1566–1576

- [198] Vonbank K, Funk GC, Marzluft B et al. Abnormal pulmonary arterial pressure limits exercise capacity in patients with COPD. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 749–755
- [199] 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
- [200] Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1166–1174
- [201] Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A et al. [Clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: S10–S18
- [202] Wilkens H, Konstantinides S, Lang I et al. [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: S62–S69
- [203] Wensel R, Opitz CF, Anker SD et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319–324
- [204] Wensel R, Francis DP, Meyer FJ et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1193–1198
- [205] Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A et al. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 1725–1732
- [206] Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 97: 123–126
- [207] Deboeck G, Scoditti C, Huez S et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2012; 40: 1410–1419
- [208] Leuchte HH, Ten Freyhaus H, Gall H et al. [Risk stratification and follow-up assessment of patients with pulmonary arterial hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: S19–S25
- [209] Nusair S. Interpreting the Incremental Cardiopulmonary Exercise Test. *Am J Cardiol* 2017; 119: 497–500
- [210] Rozenbaum Z, Khoury S, Aviram G et al. Discriminating Circulatory Problems From Deconditioning: Echocardiographic and Cardiopulmonary Exercise Test Analysis. *Chest* 2017; 151: 431–440
- [211] Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB et al. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989; 80: 769–781
- [212] Sullivan MJ, Hawthorne MH. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 1–22
- [213] Rehn TA, Munkvik M, Lunde PK et al. Intrinsic skeletal muscle alterations in chronic heart failure patients: a disease-specific myopathy or a result of deconditioning? *Heart Fail Rev* 2012; 17: 421–436
- [214] Bandera F, Generati G, Pellegrino M et al. Role of right ventricle and dynamic pulmonary hypertension on determining DeltaVO₂/Delta-Work Rate flattening: insights from cardiopulmonary exercise test combined with exercise echocardiography. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 782–790
- [215] Guazzi M, Villani S, Generati G et al. Right Ventricular Contractile Reserve and Pulmonary Circulation Uncoupling During Exercise Challenge in Heart Failure: Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 625–635
- [216] Pelliikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1021–1041
- [217] Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009; 30: 278–289
- [218] Sicari R, Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2017; 15: 7
- [219] Nagy AI, Sahlen A, Manouras A et al. Combination of contrast-enhanced wall motion analysis and myocardial deformation imaging during dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 88–95
- [220] Vamvakidou A, Karogiannis N, Tzalamouras V et al. Prognostic usefulness of contemporary stress echocardiography in patients with left bundle branch block and impact of contrast use in improving prediction of outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 415–421
- [221] Himelman RB, Stulbarg M, Kircher B et al. Noninvasive evaluation of pulmonary artery pressure during exercise by saline-enhanced Doppler echocardiography in chronic pulmonary disease. *Circulation* 1989; 79: 863–871
- [222] Rudski LG, Gargani L, Armstrong WF et al. Stressing the Cardiopulmonary Vascular System: The Role of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2018; 31: 527–550 e511
- [223] Naji P, Griffin BP, Asfahan F et al. Predictors of long-term outcomes in patients with significant myxomatous mitral regurgitation undergoing exercise echocardiography. *Circulation* 2014; 129: 1310–1319
- [224] Garbi M, Chambers J, Vannan MA et al. Valve Stress Echocardiography: A Practical Guide for Referral, Procedure, Reporting, and Clinical Implementation of Results From the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 724–736
- [225] Chambers JB. The echocardiography of replacement heart valves. *Echo Res Pract* 2016; 3: R35–R43
- [226] Clavel MA. Echocardiographic Assessment of Aortic Stenosis Severity: Do Not Rely on a Single Parameter. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: doi:10.1161/JAHA.116.004680
- [227] Liu B, Edwards NC, Ray S et al. Timing surgery in mitral regurgitation: defining risk and optimising intervention using stress echocardiography. *Echo Res Pract* 2016; 3: R45–R55
- [228] Yildirim A, Sedef TF, Pinarli FG et al. Early diagnosis of anthracycline toxicity in asymptomatic long-term survivors: dobutamine stress echocardiography and tissue Doppler velocities in normal and abnormal myocardial wall motion. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 814–822
- [229] Chan AK, Govindarajan G, Del Rosario ML et al. Dobutamine stress echocardiography Doppler estimation of cardiac diastolic function: a simultaneous catheterization correlation study. *Echocardiography* 2011; 28: 442–447
- [230] Takagi T. Diastolic stress echocardiography. *J Echocardiogr* 2017: doi:10.1007/s12574-017-0335-7
- [231] Agricola E, Picano E, Oppizzi M et al. Assessment of stress-induced pulmonary interstitial edema by chest ultrasound during exercise echocardiography and its correlation with left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 457–463
- [232] Wijeyundera DN, Beattie WS, Austin PC et al. Non-invasive cardiac stress testing before elective major non-cardiac surgery: population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: b5526
- [233] Grunig E, Henn P, D'Andrea A et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 117–124

- [234] Sharma T, Lau EM, Choudhary P et al. Dobutamine stress for evaluation of right ventricular reserve in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2015; 45: 700–708
- [235] Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 1–14
- [236] Singhal S, Yousuf MA, Weintraub NL et al. Use of bicycle exercise echocardiography for unexplained exertional dyspnea. *Clin Cardiol* 2009; 32: 302–306
- [237] Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 2769–2812
- [238] Grunig E, Weissmann S, Ehlken N et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009; 119: 1747–1757
- [239] Kusunose K, Yamada H, Hotchi J et al. Prediction of Future Overt Pulmonary Hypertension by 6-Min Walk Stress Echocardiography in Patients With Connective Tissue Disease. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 376–384
- [240] Kusunose K, Yamada H. Rest and exercise echocardiography for early detection of pulmonary hypertension. *J Echocardiogr* 2016; 14: 2–12
- [241] Codullo V, Caporali R, Cuomo G et al. Stress Doppler echocardiography in systemic sclerosis: evidence for a role in the prediction of pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2403–2411
- [242] Lau EM, Manes A, Celermajer DS et al. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J* 2011; 32: 2489–2498
- [243] Kovacs G, Berghold A, Scheidl S et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894
- [244] Herve P, Lau EM, Sitbon O et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2015; 46: 728–737
- [245] Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42–D50
- [246] Rosenkranz S, Behr J, Ewert R et al. [Right heart catheterization in pulmonary hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 2601–2616
- [247] Hickam JB, Cargill WH. Effect of Exercise on Cardiac Output and Pulmonary Arterial Pressure in Normal Persons and in Patients with Cardiovascular Disease and Pulmonary Emphysema. *J Clin Invest* 1948; 27: 10–23
- [248] Riley RL, Himmelstein A et al. Studies of the pulmonary circulation at rest and during exercise in normal individuals and in patients with chronic pulmonary disease. *Am J Physiol* 1948; 152: 372–382
- [249] Hatano SST. Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO meeting Geneva: 1973
- [250] Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55–S66
- [251] Kovacs G, Olschewski A, Berghold A et al. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *The European respiratory journal* 2012; 39: 319–328
- [252] LeVarge BL, Pomerantsev E, Channick RN. Reliance on end-expiratory wedge pressure leads to misclassification of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2014; 44: 425–434
- [253] Naeije R, Chesler N. Pulmonary circulation at exercise. *Compr Physiol* 2012; 2: 711–741
- [254] Agostoni P, Vignati C, Gentile P et al. Reference Values for Peak Exercise Cardiac Output in Healthy Individuals. *Chest* 2017; 151: 1329–1337
- [255] Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 576–583
- [256] Maron BA, Cockrill BA, Waxman AB et al. The invasive cardiopulmonary exercise test. *Circulation* 2013; 127: 1157–1164
- [257] Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 588–595
- [258] Huis In 't Veld AE, de Man FS, van Rossum AC et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the value of invasive stress testing. *Neth Heart J* 2016; 24: 244–251
- [259] Kessler R, Faller M, Weitzenblum E et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 219–224
- [260] Ewert R, Olschewski H, Ghofrani HA et al. [Early diagnosis and therapy in pulmonary hypertension—aspects of a vision]. *Pneumologie* 2013; 67: 376–387
- [261] Kovacs G, Maier R, Aberer E et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 881–886
- [262] Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE et al. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1891–1900
- [263] Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: doi:10.1183/16000617.0108-2016
- [264] Kovacs G, Avian A, Olschewski A et al. Zero reference level for right heart catheterisation. *The European respiratory journal* 2013; 42: 1586–1594
- [265] Kovacs G, Avian A, Pienn M et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 252–257
- [266] Naeije R, Boerrigter BG. Pulmonary hypertension at exercise in COPD: does it matter? *The European respiratory journal* 2013; 41: 1002–1004
- [267] Boerrigter BG, Waxman AB, Westerhof N et al. Measuring central pulmonary pressures during exercise in COPD: how to cope with respiratory effects. *The European respiratory journal* 2014; 43: 1316–1325
- [268] Berry NC, Manyoo A, Oldham WM et al. Protocol for exercise hemodynamic assessment: performing an invasive cardiopulmonary exercise test in clinical practice. *Pulm Circ* 2015; 5: 610–618
- [269] Kovacs G, Herve P, Barbera JA et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J* 2017; 50: doi:10.1183/13993003.00578-2017 [corrected article online]
- [270] Burnett DM, Burns S, Merritt S et al. Prevalence of Exercise-Induced Bronchoconstriction Measured by Standardized Testing in Healthy College Athletes. *Respir Care* 2016; 61: 571–576
- [271] Weiler JM, Bonini S, Coifman R et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1349–1358
- [272] Depiazzi J, Everard ML. Dysfunctional breathing and reaching one's physiological limit as causes of exercise-induced dyspnoea. *Breathe (Sheff)* 2016; 12: 120–129
- [273] Anderson SD. 'Indirect' challenges from science to clinical practice. *Eur Clin Respir J* 2016; 3: 31096

- [274] Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1016–1027
- [275] Randolph C. Pediatric exercise-induced bronchoconstriction: contemporary developments in epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 662–671
- [276] Criege CP, Baur X, Berdel D et al. [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie* 2015; 69: 147–164
- [277] Beatmungsmedizin DAuDGfPu. Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). Dustri Verlag; 2009
- [278] Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2) LEN. *Allergy* 2008; 63: 492–505
- [279] Sorichter S. Athleten, Asthma und Anstrengung. *Pneumologie* 2013; 10: 400–408
- [280] Carlsen KH. The breathless adolescent asthmatic athlete. *The European respiratory journal* 2011; 38: 713–720
- [281] Worth H, Meyer A, Folgering H et al. [Recommendations of the German Respiratory League on sports and physical training for patients with obstructive respiratory tract diseases]. *Pneumologie* 2000; 54: 61–67
- [282] Tetzlaff K, Klingmann C, Muth CM et al. Checkliste Tauchtauglichkeit. Stuttgart: Gentner; 2009
- [283] Balady GJ, Berra KA, Golding LA et al. Exercise prescription for cardiac patients. In: Frankling BA, Whaley MH, Howley ET, Hrsg. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000: 165–169
- [284] Stilgenbauer F, Reißnecker S, Steinacker JM. Herzfrequenzvorgaben für Ausdauertraining von Herzpatienten. *Dtsch Z Sportmed* 2003; 53: 228–229
- [285] Weston KS, Wisloff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2014; 48: 1227–1234
- [286] Ellingsen O, Halle M, Conraads V et al. High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2017; 135: 839–849
- [287] Simmons DN, Berry MJ, Hayes SI et al. The relationship between %HRpeak and %VO₂peak in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 881–886
- [288] Berry MJ, Woodard CM. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Ehrmann JK, Gordon PM, Visich PS et al., Hrsg. *Clinical Exercise Physiology: Human Kinetics*. 2003: 339–366
- [289] Garvey C, Bayles MP, Hamm LF et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: AN OFFICIAL STATEMENT FROM THE AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION. *J Cardiopulm Rehabil* 2016; 36: 75–83
- [290] Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; 68 (Suppl. 02): ii1–30
- [291] Holland AE, Dowman LM, Hill CJ. Principles of rehabilitation and reactivation: interstitial lung disease, sarcoidosis and rheumatoid disease with respiratory involvement. *Respiration* 2015; 89: 89–99
- [292] Ehlken N, Lichtblau M, Klose H et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 35–44
- [293] Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482–1489
- [294] Friedmann-Bette B. Die Spiroergometrie in der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik. *Deutsch Z Sportmed* 2011; 62: 10–15
- [295] Friedmann-Bette B. Leistungsdiagnostik und Trainingssteuerung. *Therapeutische Umschau* 1998; 55: 246–250
- [296] ArbMedVV. 2016: www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/arb-medvv/gesamt.pdf
- [297] Unfallversicherung DG. DGUV Grundsätze für arbeitsmedizinische Untersuchungen. Stuttgart: Gentner; 2014
- [298] Reiterer W. Kriterien der körperlichen Leistungsfähigkeit. *Wien Med Wschr* 1977; 127 (Suppl. 42): 1–19
- [299] Chatterjee MSG. Zur Diskussion gestellt: Aktualisierter Leitfaden für die Ergometrie im Rahmen arbeitsmedizinischer Untersuchungen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2017; 52: 913–921
- [300] Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 153–156
- [301] Koch B, Schaper C, Ittermann T et al. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study. *Eur Respir J* 2009; 33: 389–397
- [302] Preisser AM, Ochmann U. [Cardiopulmonary exercise testing in occupational medical fitness examination and assessment]. *Pneumologie* 2011; 65: 662–670
- [303] Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315
- [304] Rentenversicherung D. Leitlinie zur sozialmedizinischen Beurteilung der Leistungsfähigkeit bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Asthma bronchiale. 2010: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/Allgemein/de/Inhalt/3_Infos_fuer_Experten/01_sozialmedizin_forschung/downloads/sozmed/begutachtung/leitlinie_leistungsfahigkeit_lunge_langfassung_pdf.pdf?__blob=publicationFile&v=6
- [305] Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 1575–1581
- [306] Preisser AM, Zhou L, Velasco Garrido M et al. Measured by the oxygen uptake in the field, the work of refuse collectors is particularly hard work: Are the limit values for physical endurance workload too low? *Int Arch Occup Environ Health* 2016; 89: 211–220
- [307] Rutenfranz JHT, Ilmarinen J, Klimmer F. Beurteilung der Eignung zu schwerer körperlicher Arbeit. In: Drasche HEH, Florian HJ et al., Hrsg. *Ökologischer Kurs: Teil Arbeitsmedizin*. Stuttgart: Enke; 1976: 12–24
- [308] Jorgensen K. Permissible loads based on energy expenditure measurements. *Ergonomics* 1985; 28: 365–369
- [309] Ilmarinen J, Louhevaara V, Korhonen O et al. Changes in maximal cardiorespiratory capacity among aging municipal employees. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17: (Suppl. 01): 99–109
- [310] Dube PA, Imbeau D, Dubeau D et al. Prediction of work metabolism from heart rate measurements in forest work: some practical methodological issues. *Ergonomics* 2015; 58: 2040–2056
- [311] Wu HC, Wang MJ. Relationship between maximum acceptable work time and physical workload. *Ergonomics* 2002; 45: 280–289

- [312] Salzwedel A, Reibis R, Wegscheider K et al. Cardiopulmonary exercise testing is predictive of return to work in cardiac patients after multicomponent rehabilitation. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 257–267
- [313] Unfallversicherung DG. Reichenhaller Empfehlung. Empfehlung für die Begutachtung der Berufskrankheiten der Nrn. 1315 (ohne Alveolitis), 4301 und 4302 der Anlage zur BKV 2012: <http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/reichenhallneu.pdf>
- [314] Unfallversicherung DG. Bochumer Empfehlung. Empfehlung für die Begutachtung von Quarzstaublungenerkrankungen (Silikosen) 2011: http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/bochum_neu.pdf
- [315] James PT, Leach R, Kalamara E et al. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 2001; 9 (Suppl. 04): 2285–2335
- [316] McClean KM, Kee F, Young IS et al. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax* 2008; 63: 649–654
- [317] Volzke H, Ittermann T, Schmidt CO et al. Prevalence trends in lifestyle-related risk factors. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 185–192
- [318] Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology* 2012; 17: 43–49
- [319] Brazzale DJ, Pretto JJ, Schachter LM. Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. *Respirology* 2015; 20: 715–721
- [320] Melo LC, Silva MA, Calles AC. Obesity and lung function: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo)* 2014; 12: 120–125
- [321] Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* (1985) 2010; 108: 206–211
- [322] Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006; 130: 827–833
- [323] Sampson MG, Grassino AE. Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983; 55: 1269–1276
- [324] Wang LY, Cerny FJ, Kufel TJ et al. Simulated obesity-related changes in lung volume increases airway responsiveness in lean, nonasthmatic subjects. *Chest* 2006; 130: 834–840
- [325] Saydain G, Beck KC, Decker PA et al. Clinical significance of elevated diffusing capacity. *Chest* 2004; 125: 446–452
- [326] Oppenheimer BW, Berger KI, Rennett DA et al. Effect of circulatory congestion on the components of pulmonary diffusing capacity in morbid obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1172–1180
- [327] Biring MS, Lewis MI, Liu JT et al. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999; 318: 293–297
- [328] Sutherland TJ, McLachlan CR, Sears MR et al. The relationship between body fat and respiratory function in young adults. *The European respiratory journal* 2016; 48: 734–747
- [329] Zavorsky GS, Hoffman SL. Pulmonary gas exchange in the morbidly obese. *Obes Rev* 2008; 9: 326–339
- [330] Babb TG, Wyrick BL, DeLorey DS et al. Fat distribution and end-expiratory lung volume in lean and obese men and women. *Chest* 2008; 134: 704–711
- [331] Hickson DA, Liu J, Bidulescu A et al. Pericardial fat is associated with impaired lung function and a restrictive lung pattern in adults: the Jackson Heart Study. *Chest* 2011; 140: 1567–1573
- [332] Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. *Chest* 1997; 111: 891–898
- [333] Rasslan Z, Stirbulov R, Junior RS et al. The impact of abdominal adiposity measured by sonography on the pulmonary function of premenopausal females. *Multidiscip Respir Med* 2015; 10: 23
- [334] Mafort TT, Rufino R, Costa CH et al. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med* 2016; 11: 28
- [335] Held M, Mittnacht M, Kolb M et al. Pulmonary and cardiac function in asymptomatic obese subjects and changes following a structured weight reduction program: a prospective observational study. *PLoS One* 2014; 9: e107480
- [336] Lin CK, Lin CC. Work of breathing and respiratory drive in obesity. *Respirology* 2012; 17: 402–411
- [337] Rivas E, Arismendi E, Agusti A et al. Ventilation/Perfusion distribution abnormalities in morbidly obese subjects before and after bariatric surgery. *Chest* 2015; 147: 1127–1134
- [338] Fenger RV, Gonzalez-Quintela A, Vidal C et al. The longitudinal relationship of changes of adiposity to changes in pulmonary function and risk of asthma in a general adult population. *BMC pulmonary medicine* 2014; 14: 208
- [339] Lavie CJ, McAuley PA, Church TS et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1345–1354
- [340] Friedman SE, Andrus BW. Obesity and pulmonary hypertension: a review of pathophysiologic mechanisms. *J Obes* 2012; 2012: 505274
- [341] Babb TG, Ranasinghe KG, Comeau LA et al. Dyspnea on exertion in obese women: association with an increased oxygen cost of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 116–123
- [342] Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J et al. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO₂RESP) at rest. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 883–886
- [343] Ora J, Laveneziana P, Ofir D et al. Combined effects of obesity and chronic obstructive pulmonary disease on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 964–971
- [344] O'Donnell DE, Ciavaglia CE, Neder JA. When obesity and chronic obstructive pulmonary disease collide. Physiological and clinical consequences. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 635–644
- [345] Lorenzo S, Babb TG. Ventilatory responses at peak exercise in endurance-trained obese adults. *Chest* 2013; 144: 1330–1339
- [346] Miller WM, Spring TJ, Zalesin KC et al. Lower than predicted resting metabolic rate is associated with severely impaired cardiorespiratory fitness in obese individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 505–511
- [347] Maciejczyk M, Wiecek M, Szymura J et al. The influence of increased body fat or lean body mass on aerobic performance. *PLoS One* 2014; 9: e95797
- [348] Hansen D, Marinus N, Remans M et al. Exercise tolerance in obese vs. lean adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2014; 15: 894–904
- [349] Dreher M, Kabitz HJ. Impact of obesity on exercise performance and pulmonary rehabilitation. *Respirology* 2012; 17: 899–907
- [350] Bernhardt V, Babb TG. Exertional dyspnoea in obesity. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 487–495
- [351] Arena R, Cahalin LP. Evaluation of cardiorespiratory fitness and respiratory muscle function in the obese population. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56: 457–464
- [352] Maatman RC, Spruit MA, van Melick PP et al. Effects of obesity on weight-bearing versus weight-supported exercise testing in patients with COPD. *Respirology* 2016; 21: 483–488
- [353] Ciavaglia CE, Guenette JA, Ora J et al. Does exercise test modality influence dyspnoea perception in obese patients with COPD? *The European respiratory journal* 2014; 43: 1621–1630
- [354] Evans RA, Dolmage TE, Robles PG et al. Do field walking tests produce similar cardiopulmonary demands to an incremental treadmill test in obese individuals with treated OSA? *Chest* 2014; 146: 81–87
- [355] Oliver N, Onofre T, Carlos R et al. Ventilatory and Metabolic Response in the Incremental Shuttle and 6-Min Walking Tests Measured by Telemetry in Obese Patients Prior to Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2015; 25: 1658–1665

- [356] Jurgensen SP, Trimer R, Dourado VZ et al. Shuttle walking test in obese women: test-retest reliability and concurrent validity with peak oxygen uptake. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015; 35: 120–126
- [357] Di Thommazo-Luporini L, Jurgensen SP, Castello-Simoes V et al. Metabolic and clinical comparative analysis of treadmill six-minute walking test and cardiopulmonary exercise testing in obese and eutrophic women. *Rev Bras Fisioter* 2012; 16: 469–478
- [358] Hothi SS, Tan DK, Partridge G et al. Is low VO₂max/kg in obese heart failure patients indicative of cardiac dysfunction? *Int J Cardiol* 2015; 184: 755–762
- [359] Horwich TB, Leifer ES, Brawner CA et al. The relationship between body mass index and cardiopulmonary exercise testing in chronic systolic heart failure. *Am Heart J* 2009; 158: S31–36
- [360] Gallagher MJ, Franklin BA, Ehrman JK et al. Comparative impact of morbid obesity vs heart failure on cardiorespiratory fitness. *Chest* 2005; 127: 2197–2203
- [361] Ora J, Laveneziana P, Wadell K et al. Effect of obesity on respiratory mechanics during rest and exercise in COPD. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 111: 10–19
- [362] Aiello M, Teopompi E, Tzani P et al. Maximal exercise in obese patients with COPD: the role of fat free mass. *BMC pulmonary medicine* 2014; 14: 96
- [363] Laviolette L, Sava F, O'Donnell DE et al. Effect of obesity on constant workrate exercise in hyperinflated men with COPD. *BMC pulmonary medicine* 2010; 10: 33
- [364] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 517–573
- [365] Arozullah AM, Daley J, Henderson WG et al. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg* 2000; 232: 242–253
- [366] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116: e418–e499
- [367] Schaefer P, Meyer-Erkelenz JD, Effert S. [Pulmonary function and operability]. *Dtsch Med Wochenschr* 1978; 103: 123–129
- [368] Older P, Smith R, Courtney P et al. Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest* 1993; 104: 701–704
- [369] Older P, Hall A. Clinical review: how to identify high-risk surgical patients. *Crit Care* 2004; 8: 369–372
- [370] Snowden CP, Prentis JM, Anderson HL et al. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts complications and hospital length of stay in patients undergoing major elective surgery. *Ann Surg* 2010; 251: 535–541
- [371] Moran J, Wilson F, Guinan E et al. Role of cardiopulmonary exercise testing as a risk-assessment method in patients undergoing intra-abdominal surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2016; 116: 177–191
- [372] Goodyear SJ, Yow H, Saedon M et al. Risk stratification by pre-operative cardiopulmonary exercise testing improves outcomes following elective abdominal aortic aneurysm surgery: a cohort study. *Perioper Med (Lond)* 2013; 2: 10
- [373] Hartley RA, Pichel AC, Grant SW et al. Preoperative cardiopulmonary exercise testing and risk of early mortality following abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2012; 99: 1539–1546
- [374] Grant SW, Hickey GL, Wisely NA et al. Cardiopulmonary exercise testing and survival after elective abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Anaesth* 2015; 114: 430–436
- [375] West MA, Parry MG, Lythgoe D et al. Cardiopulmonary exercise testing for the prediction of morbidity risk after rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2014; 101: 1166–1172
- [376] Brutsche MH, Spiliopoulos A, Bolliger CT et al. Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J* 2000; 15: 828–832
- [377] Win T, Jackson A, Sharples L et al. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest* 2005; 127: 1159–1165
- [378] Loewen GM, Watson D, Kohman L et al. Preoperative exercise Vo₂ measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 619–625
- [379] Benzo R, Kelley GA, Recchi L et al. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med* 2007; 101: 1790–1797
- [380] Brunelli A, Belardinelli R, Refai M et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest* 2009; 135: 1260–1267
- [381] Holden DA, Rice TW, Stelmach K et al. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest* 1992; 102: 1774–1779
- [382] Markos J, Mullan BP, Hillman DR et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 902–910
- [383] Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K et al. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 947–955
- [384] Brunelli A, Refai M, Xiume F et al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 240–247
- [385] Koegelenberg CF, Diacon AH, Irani S et al. Stair climbing in the functional assessment of lung resection candidates. *Respiration* 2008; 75: 374–379
- [386] Brunelli A, Salati M. Preoperative evaluation of lung cancer: predicting the impact of surgery on physiology and quality of life. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 275–281
- [387] Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17–41
- [388] Brunelli A, Kim AW, Berger KI et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e1665–e1905
- [389] Ukena Dea. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 2018: www.awmf.org
- [390] Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043–1049
- [391] Lim E, Beckles M, Warburton C et al. Cardiopulmonary exercise testing for the selection of patients undergoing surgery for lung cancer: friend or foe? *Thorax* 2010; 65: 847–849

- [392] Brunelli A, Pompili C, Berardi R et al. Performance at preoperative stair-climbing test is associated with prognosis after pulmonary resection in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1796–1800
- [393] Ribas J, Diaz O, Barbera JA et al. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. *The European respiratory journal* 1998; 12: 1429–1435
- [394] Matsuoka H, Nishio W, Sakamoto T et al. Prediction of morbidity after lung resection with risk factors using treadmill exercise test. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 480–482
- [395] Choong CK, Meyers BF, Battafarano RJ et al. Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1323–1331
- [396] Liesker JJ, Wijkstra PJ, Ten Hacken NH et al. A systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 597–608
- [397] Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al. The effects of oxitropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of three different exercise tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1897–1901
- [398] Weiner P, Magadle R, Berar-Yanay N et al. The cumulative effect of long-acting bronchodilators, exercise, and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with advanced COPD. *Chest* 2000; 118: 672–678
- [399] Boyd G, Morice AH, Pounsford JC et al. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The European respiratory journal* 1997; 10: 815–821
- [400] Cazzola M, Biscione GL, Pasqua F et al. Use of 6-min and 12-min walking test for assessing the efficacy of formoterol in COPD. *Respir Med* 2008; 102: 1425–1430
- [401] Okudan N, Gok M, Gokbel H et al. Single dose of tiotropium improves the 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2006; 184: 201–204
- [402] Boeselt T, Nell C, Lutteken L et al. Benefits of High-Intensity Exercise Training to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Controlled Study. *Respiration* 2017; 93: 301–310
- [403] Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 453–460
- [404] Bradley JM, Lasserson T, Elborn S et al. A systematic review of randomized controlled trials examining the short-term benefit of ambulatory oxygen in COPD. *Chest* 2007; 131: 278–285
- [405] Puente-Maestu L, Sanz ML, Sanz P et al. Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal* 2000; 15: 517–525
- [406] Casaburi R, Porszasz J, Burns MR et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1541–1551
- [407] Maltais F, LeBlanc P, Jobin J et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 555–561
- [408] Troosters T, Casaburi R, Gosselink R et al. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 19–38
- [409] Aguilaniu B. Impact of bronchodilator therapy on exercise tolerance in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 57–71
- [410] Macchia A, Marchioli R, Tognoni G et al. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. *Am Heart J* 2010; 159: 245–257
- [411] Mainguy V, Malenfant S, Neyron AS et al. Repeatability and responsiveness of exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2013; 42: 425–434
- [412] de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2009; 34: 669–675
- [413] Mainguy V, Maltais F, Saey D et al. Effects of a rehabilitation program on skeletal muscle function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010; 30: 319–323
- [414] Chan L, Chin LMK, Kennedy M et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 333–343
- [415] Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2012; 40: 84–92
- [416] Hirashiki A, Adachi S, Nakano Y et al. Circulatory power and ventilatory power over time under goal-oriented sequential combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2017; 7: 448–454
- [417] Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; doi:10.1002/14651858.CD006322.pub3
- [418] Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; doi:10.1002/14651858.CD006322.pub2
- [419] Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–1769
- [420] Arizono S, Taniguchi H, Sakamoto K et al. Endurance time is the most responsive exercise measurement in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2014; 59: 1108–1115
- [421] Jackson RM, Gomez-Marin OW, Ramos CF et al. Exercise limitation in IPF patients: a randomized trial of pulmonary rehabilitation. *Lung* 2014; 192: 367–376
- [422] Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L et al. Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2014; 88: 378–388
- [423] McCarthy B, Casey D, Devane D et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; doi:10.1002/14651858.CD003793.pub3
- [424] Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13–64
- [425] Puhan MA, Siebeling L, Zoller M et al. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *The European respiratory journal* 2013; 42: 956–963
- [426] Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015; 192: 1373–1386
- [427] Gloeckl R, Marinov B, Pitta F. Practical recommendations for exercise training in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 178–186
- [428] Gloeckl R, Halle M, Kenn K. Interval versus continuous training in lung transplant candidates: a randomized trial. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2012; 31: 934–941
- [429] Jones SE, Kon SS, Canavan JL et al. The five-repetition sit-to-stand test as a functional outcome measure in COPD. *Thorax* 2013; 68: 1015–1020

- [430] Bohannon RW. Reference values for the five-repetition sit-to-stand test: a descriptive meta-analysis of data from elders. *Percept Mot Skills* 2006; 103: 215 – 222
- [431] Strassmann A, Steurer-Stey C, Lana KD et al. Population-based reference values for the 1-min sit-to-stand test. *Int J Public Health* 2013; 58: 949 – 953
- [432] Vaidya T, de Bisschop C, Beaumont M et al. Is the 1-minute sit-to-stand test a good tool for the evaluation of the impact of pulmonary rehabilitation? Determination of the minimal important difference in COPD *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2016; 11: 2609 – 2616
- [433] Magnussen H, Kirsten AM, Kohler D et al. [Guidelines for long-term oxygen therapy. German Society for Pneumology and Respiratory Medicine]. *Pneumologie* 2008; 62: 748 – 756
- [434] Naeije R, Saggar R, Badesch D et al. Exercise-induced pulmonary hypertension. *Chest* 2018; 154: 10 – 15
- [435] Preisser AM, Velasco GM, Bittner C et al. Gradual versus continuous increase of load in ergometric tests: Are the results comparable? *Adv Exp Med Biol.* 2015; 840: 51 – 58
- [436] Unfallversicherung DG. Falkensteiner Empfehlung. Empfehlung für die Begutachtung asbestbedingter Berufskrankheiten. 2011: <http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/falkensteinerempfehlung.pdf>