

**Diplomarbeit**

**Retrospektive Studie zur Prädiktion der peak  
Ventilation im Rahmen einer  
Ausbelastungsuntersuchung bei Patient\*innen mit  
restriktiver Ventilationsstörung**

eingereicht von

**Felix Maximilian Reiner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Innere Medizin  
Klinische Abteilung für Pneumologie**

unter der Anleitung von

**Univ. OA Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Philipp Douschan  
Univ. FA Dr.-medic MSc PhD Vasile Foris**

Graz, 06.03.2026

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 06.03.2026

Felix Maximilian Reiner eh.

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich bei jenen Menschen bedanken, die mich während meiner Studienzeit und des Verfassens dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei Univ.-Prof. Dr. med. Horst Olschewski für die Unterstützung und Geduld bei der Erstellung dieser Diplomarbeit.

Weiters möchte ich mich herzlich bedanken bei Univ. OA Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Philipp Douschan und Univ. FA Dr.-medic MSc PhD. Vasile Foris für die Betreuung und Möglichkeit diese Arbeit an der klinischen Abteilung für Pneumologie verfassen und abschließen zu dürfen.

Zudem möchte ich Frau Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> Daniela Kleinschek meinen aufrichtigen Dank aussprechen, die mir bei organisatorischen Fragen stets beratend zur Seite stand.

Mein Größter Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich während meines Studiums in jeglicher Hinsicht zu jeder Zeit unterstützt und gefördert haben.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis .....	8
Zusammenfassung .....	9
Abstract .....	10
Einleitung .....	11
1.1    Hintergrund und Zielsetzung .....	11
1.2    Grundlagen der Lungenfunktionsuntersuchung.....	12
1.3    Grundlagen der Spiroergometrie.....	14
1.4    Restriktive Ventilationsstörung.....	20
1.5    Trainingsmöglichkeit und Ausblick .....	21
2    Material und Methoden .....	22
2.1    Studienziel.....	22
2.2    Patient*innenkollektiv .....	22
2.3    Ethikantrag.....	23
2.4    Methodik und Statistische Analyse .....	23
2.5    Durchgeführte Untersuchungen und Tests.....	24
3    Resultate .....	26
3.1    Patient*innencharakteristika .....	26
3.2    Ruheparameter .....	27
3.3    Belastungsparameter.....	28
3.4    Formel zur Berechnung der peak VE .....	29
4    Diskussion.....	37
4.1    Methodenkritik.....	37
4.2    Prädiktion der peak VE.....	39
4.3    weitere Parameter .....	43
4.4    Conclusio .....	47
Literaturverzeichnis .....	48

## Abkürzungen und deren Erklärung

resting AaDO <sub>2</sub>	Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz in Ruhe
peak AaDO <sub>2</sub>	Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz unter maximaler Belastung
resting AF	Atemfrequenz in Ruhe
peak AF	Maximale Atemfrequenz
AFpp	Atemfrequenz unter maximaler Belastung in Prozent des errechneten Wertes
resting artBE	Arterieller Base Excess in Ruhe
peak artBE	Arterieller Base Excess unter maximaler Belastung
delta BE	Differenz des arteriellen Base Excess in Ruhe und unter maximaler Belastung
BGA	Blutgasanalyse
CO	Kohlenmonoxid
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
FACO	Alveoläre Fraktion für CO
pACO	Alveolärer CO Partialdruck
resting artpCO <sub>2</sub>	Arterieller CO <sub>2</sub> Partialdruck in Ruhe
peak artpCO <sub>2</sub>	Arterieller CO <sub>2</sub> Partialdruck unter maximaler Belastung
delta pCO <sub>2</sub>	Differenz der arteriellen CO <sub>2</sub> Partialdrücke
BMI	Body Mass Index
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
DLCOcSBpp	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid single-breath, korrigiert auf die Hämoglobinkonzentration, in Prozent des vorhergesagten Wertes
resting EQO <sub>2</sub>	Atemäquivalent in Ruhe
peak EQO <sub>2</sub>	Atemäquivalent unter maximaler Belastung
min EQO <sub>2</sub>	minimales Atemäquivalent bei submaximaler Belastung
FEV <sub>1</sub>	Forcierte Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
resting HF	Herzfrequenz in Ruhe
peak HF	Herzfrequenz unter maximaler Belastung
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose

K	Kontrollgruppe (in Tabellen und Diagrammen)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	pulmonal arterieller Mitteldruck
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
resting artpO <sub>2</sub>	Arterieller O <sub>2</sub> Partialdruck
peak artpO <sub>2</sub>	Arterieller O <sub>2</sub> Partialdruck unter maximaler Belastung
delta pO <sub>2</sub>	Differenz der arteriellen O <sub>2</sub> Partialdrücke zwischen Ruhe und maximaler Belastung
R	Restriktionsgruppe (in Tabellen und Diagrammen)
RV	Residualvolumen
resting RR <sub>dia</sub>	Diastolischer Blutdruck in Ruhe
peak RR <sub>dia</sub>	Diastolischer Blutdruck unter maximaler Belastung
resting RR <sub>sys</sub>	Systolischer Blutdruck in Ruhe
peak RR <sub>sys</sub>	Systolischer Blutdruck unter maximaler Belastung
SD	Standardabweichung
SPAP	Systolischer pulmonal arterieller Druck
TLC	Totale Lungenkapazität
resting VE	Ventilation in Ruhe
peak VE	Ventilation unter maximaler Belastung
PH	Pulmonale Hypertonie
VA	Alveolarvolumen
VEpp	Ventilation unter maximaler Belastung in Prozent des vorhergesagten Wertes
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme
VO <sub>2</sub> max/kgKG	Höchste erreichte Sauerstoffaufnahme pro Minute pro Kilogramm Körpergewicht
resting VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme in Ruhe
peak VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung
V/Q Ratio	Ventilation-Perfusions-Verhältnis
resting VT	Atemzugsvolumen (volume tidal) in Ruhe
peak VT	Atemzugsvolumen (volume tidal) unter maximaler Belastung
/min	Pro Minute

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lungenvolumina.....	12
Abbildung 2: DLCOcSBpp (Boxplot) .....	27
Abbildung 3: peak VE (Boxplot).....	28
Abbildung 4: peak VO2 (Boxplot) .....	28
Abbildung 5: peak EQO2 (Boxplot) .....	29
Abbildung 6: Korrelation predicted peak VE (Kaminsky Formel) zu peak VE (Streudiagramm) .....	30
Abbildung 7: Korrelation predicted peak VE (Jones Formel) zu peak VE (Streudiagramm) .....	30
Abbildung 8: predicted peak VE (Kaminsky Formel) (Bland-Altman-Diagramm).....	31
Abbildung 9: predicted peak VE (Jones Formel) (Bland-Altman-Diagramm).....	31
Abbildung 10: Korrelation FEV1 zu peak VE (Streudiagramm) .....	32
Abbildung 11: Residuen Gruppe R (Histogramm) .....	33
Abbildung 12: Residuen Gruppe K (Histogramm).....	33
Abbildung 13: Regressionsgerade auf Basis der Studienformeln getrennt nach Gruppe (Streudiagramm) .....	34
Abbildung 14: Studienformel und Regressionsgerade (Streudiagramm) .....	35
Abbildung 15: predicted peak VE (Studienformel) (Bland-Altman-Diagramm).....	35
Abbildung 16: predicted peak VE - peak VE (Studienformel) (Boxplot) .....	36

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien Restriktionsgruppe .....	22
Tabelle 2: Ausschlusskriterien Restriktionsgruppe .....	23
Tabelle 3: Einschlusskriterien Kontrollgruppe.....	23
Tabelle 4: Patient*innencharakteristika .....	26
Tabelle 5: Ruheparameter .....	27
Tabelle 6: Belastungsparameter.....	28
Tabelle 7: Spearman-Rho Korrelationskoeffizient peak VE zu predicted peak VE (Kaminsky Formel) und predicted peak VE (Jones Formel) .....	29
Tabelle 8: Differenz von peak VE (Kaminsky Formel) und Differenz von peak VE (Jones Formel).....	30
Tabelle 9: Spearman Rho Korrelationskoeffizient FEV1 zu peak VE .....	32
Tabelle 10: Regressionsanalyse getrennt nach Gruppe.....	33
Tabelle 11: Regressionsanalyse .....	34

## Zusammenfassung

**Hintergrund und Ziele:** Normwerte für spirometrische Parameter wie die unter maximaler Belastung erreichte Ventilation (peak VE) sind wichtig, um diese und vor allem Abweichungen davon interpretieren zu können, da die absoluten Messwerte stark variieren. In dieser Studie wurde der Frage nachgegangen, ob eine für gesunde Personen entwickelte Formel für die Prädiktion der peak VE auch für Patient\*innen mit einer restriktiven Ventilationsstörung bei einer totalen Lungkapazität (TLC) < 70% der Norm anwendbar war. Im Speziellen wurden dabei das Atemäquivalent für Sauerstoff (EQO<sub>2</sub>) und die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) herangezogen.

**Methoden:** Die Werte für das EQO<sub>2</sub> und der Zusammenhang zwischen FEV<sub>1</sub> und peak VE wurden anhand von retrospektiv erhobenen spirometrischen Daten, welche im Rahmen einer Fahrradergometrie erhoben wurden, von 32 Personen mit einer TLC < 70% ausgewertet und mit gleichvielen alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen verglichen. Für die deskriptive Statistik wurde der Median mit Interquartilsabstand und für die normalverteilten Differenzen der vorhergesagten und gemessenen Werte das arithmetische Mittel und die Standardabweichung (SD) angegeben. Mittels des Mann-Whitney-U Tests wurde auf Gruppenunterschiede getestet und der Spearman-Rho Korrelationskoeffizient wurde für den Zusammenhang zwischen FEV<sub>1</sub> und peak VE verwendet.

**Ergebnisse:** Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Restriktions- und Kontrollgruppe hinsichtlich des peak EQO<sub>2</sub> gefunden werden (R: 33,42 (30,27-39,00); K: 33,61 (30,99-42,57); p = 0,914). Zwischen FEV<sub>1</sub> und peak VE konnte für beide Gruppen eine starke positive Korrelation gefunden werden (R:  $\rho = 0,597$ , p < 0,000; K:  $\rho = 0,64$ , p < 0,000) und eine für beide Gruppen gemeinsam aufgestellte Formel wies eine mittlere Abweichung von gemessenem minus vorhergesagtem Wert von -0,02 ( $\pm 13,30$ ) L/min auf.

**Conclusio:** Eine restriktive Ventilationsstörung hatte somit in dieser Studie keinen Einfluss auf das Verhältnis von peak VE zu peak VO<sub>2</sub>. Das lässt den Schluss zu, dass sich für Patient\*innen mit Restriktion die gleichen Regeln zur Beurteilung einer ventilatorischen Limitierung anwenden lassen, wie für Patient\*innen mit normaler Lungenfunktion. Ebenfalls war der Zusammenhang zwischen FEV<sub>1</sub> und peak VE bei Patient\*innen mit Restriktion sehr ähnlich wie bei Kontrollpersonen, weshalb eine einzelne Formel für beide Gruppen aufgestellt werden kann, die zur Schätzung der peak VE anhand der FEV<sub>1</sub> dient.

## Abstract

**Background and aim:** Reference values are important for comparison and assessment in cardiopulmonary exercise testing, especially since absolute measured values vary considerably. Therefore, multiple studies have focused on developing prediction equations for said values based on data from apparently healthy individuals. The aim of this study was to determine whether reference values for the ventilatory equivalent for oxygen (E<sub>VO2</sub>) and equations based on the correlation between forced expiratory volume in one second (FEV1) and peak minute ventilation (peak VE) are applicable for patients with a restrictive lung disease defined as a total lung capacity (TLC) of < 70 % of predicted.

**Methods:** In this retrospective analysis 32 patients with a TLC < 70 % of predicted who underwent exercise on a cycle spirometry, were compared to apparently healthy age and sex-matched controls. The aim of this study was to evaluate the correlation between FEV1 and peak VE as well as the ratio between peak VE and maximal oxygen uptake (peak VO<sub>2</sub>). Values were represented as median and interquartile range, except for the parametric values of predicted peak VE minus peak VE which were represented as mean ± standard deviation. For comparison between the groups Mann-Whitney-U-Test was used as was the Spearman's rank correlation test for FEV1 and peak VE.

**Results:** No significant difference between restriction- and control group for peak E<sub>VO2</sub> was found (33,42 (30,27-39,00) vs. 33,61 (30,99-42,57);  $p = 0,914$ ). But a strong correlation between FEV1 and peak VE could be observed in both groups ( $\rho = 0,597$ ,  $p < 0,000$  vs.  $\rho = 0,64$ ,  $p < 0,000$ ). A newly derived formula from this population showed a mean difference of -0,02 ( $\pm 13,30$ ) l/min for both groups between measured and predicted values for peak VE.

**Conclusion:** In patients with restrictive lung function test, there was no difference in the ratio of peak VE to peak VO<sub>2</sub> as compared to healthy controls. This suggests that the peak VE/peak VO<sub>2</sub> ratio can be used for the interpretation of peak VE in patients with a restrictive lung disease and in healthy individuals. The same applies for the correlation between FEV1 and peak VE. This correlation can be described by a new formula, which was well suited to predict peak VE from FEV1 in both healthy controls and patients with restrictive lung function test.

# Einleitung

## 1.1 Hintergrund und Zielsetzung

Bei einer Ausbelastungsuntersuchung auf dem Fahrradergometer werden unter anderem die höchsten erreichten Werte (peak) von Leistung (W), Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>), Herzfrequenz (HF) etc. dokumentiert und damit die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit beziehungsweise Fitness bestimmt. Für all diese Parameter gibt es Normwerte, die anhand unterschiedlicher Faktoren wie Alter, Geschlecht und Größe vorhergesagt werden können. Diese Normwerte, Referenzwerte oder predicted-Werte sind notwendig, um die individuell erhobenen Messwerte vergleichbar zu machen und werden in Form der Prozent-predicted (pp) relativ zum gemessenen Wert angegeben. Auch zur Interpretation pulmonaler Funktionstests werden die gemessenen Werte mit Referenzwerten einer gesunden Kontrollgruppe verglichen (Pellegrino et al. 2005, S. 949). Die Referenzen dazu werden in großen Studien anhand von gesunden Personen ermittelt. Als Beispiel hierfür dient etwa „Peak Ventilation Reference Standards from Exercise Testing: From the FRIEND Registry“ von Kaminsky et al. (2018), auf die in dieser Studie noch weiter eingegangen wird.

Bei gesunden Proband\*innen wurde ein fixes Verhältnis aus peak Ventilation (VE) und peak VO<sub>2</sub> angenommen, welches durch die Formel

$$\text{peak VE} = \text{peak VO}_2 * 33,$$

abgeleitet anhand der Ergebnisse von Bruce et al. (1973), beschrieben wird. Umgeformt beschreibt diese Formel das Atemäquivalent beziehungsweise die Atemökonomie (EQO<sub>2</sub>) für Sauerstoff (O<sub>2</sub>) bei maximaler Belastung als Verhältnis von peak VE zu peak VO<sub>2</sub>. Das bedeutet, dass gesunde Personen bei Ausbelastung im Schnitt 33 Liter ventilieren, um einen Liter Sauerstoff aufzunehmen. Personen mit restriktiver Ventilationsstörung sind in ihrer totalen Lungenkapazität (TLC) eingeschränkt und deren Atemmuster weicht teilweise gravierend von jenem gesunder Personen ab (O'Donnell et al. 1998). Dadurch drängte sich die Frage auf, ob diese Formel respektive das peak EQO<sub>2</sub> für Patient\*innen mit restriktiver Ventilationsstörung zutrifft, oder ob es sich nicht doch vielmehr durch die mechanischen Limitationen und veränderten Atemmuster verändern und ansteigen würde.

Die spiroergometrisch ermittelte peak VE kann zudem auch anhand der gemessenen forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) vorhergesagt werden. Der in der Literatur von Jones et al. (1985) beschriebene Zusammenhang lautet

$$\text{peak VE} = 30,6 \text{ FEV1} - 29.$$

In einer weiteren, rezenteren Arbeit anhand einer Registerstudie beschreiben Kaminsky et al. (2018) die Formel

$$\text{peak VE} = 27 \text{ FEV1} + 5.$$

Diese Formeln wurden damit für diese Studie ebenfalls herangezogen, um zu prüfen, ob dieser Zusammenhang auch für Patient\*innen mit restriktiver Ventilationsstörung gilt.

## 1.2 Grundlagen der Lungenfunktionsuntersuchung

### Lungenvolumina

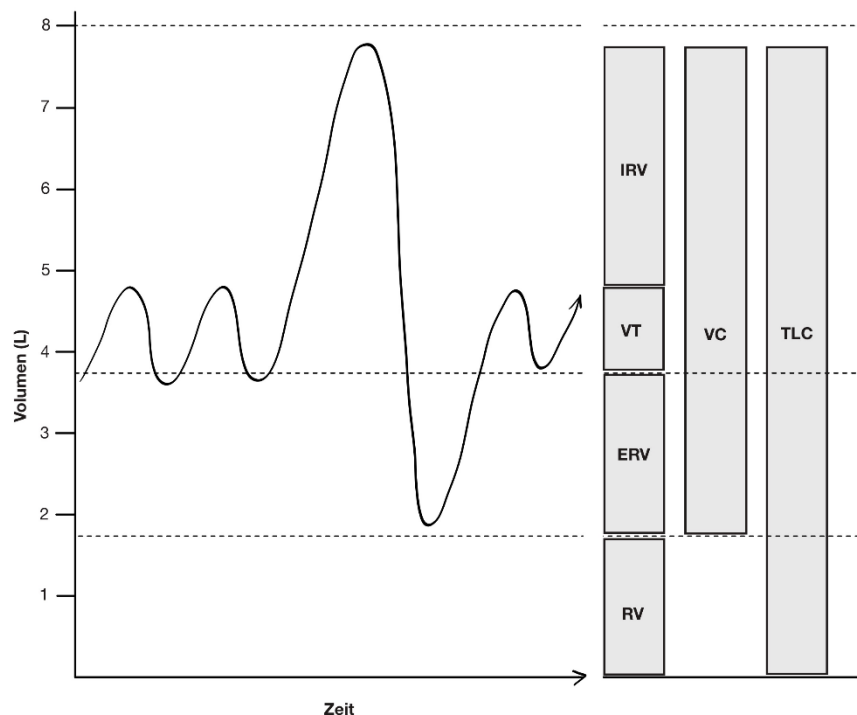


Abbildung 1: Lungenvolumina; IRV: inspiratorisches Reservevolumen; VT: Atemzugsvolumen; ERV: expiratorisches Reservevolumen; RV: Residualvolumen; VC: Vitalkapazität; TLC: totale Lungkapazität; eigene Zeichnung nach Bhakta et al. (2023, S. 3)

In Abbildung 1 ist ein Überblick über die Lungenvolumina dargestellt. Die TLC ist das gesamte Volumen nach maximaler Inspiration und unterscheidet sich von der VC durch das Residualvolumen (RV), welches sich bei Gesunden zu einem großen Teil aus dem luftgefüllten Bronchialsystem zusammensetzt. VT bezeichnet das Atemzugsvolumen,

welches während eines Atemzyklus ventiliert wird, das gemeinsam mit dem inspiratorischen Reservevolumen (IRV) und dem expiratorischen Reservevolumen (ERV) zur VC zusammengefasst werden kann. Alle in Abbildung 1 gezeigten Volumina können mittels Spirometrie ermittelt werden, mit Ausnahme von RV und folglich TLC, für welche eine Bodyplethysmographie, Gasverteilungs- oder Auswaschmethode vonnöten ist (Bhakta et al. 2023, S. 2 ff.).

## **Spirometrie**

Die Spirometrie ist ein wichtiger Bestandteil zur Untersuchung der Lungengesundheit und ermöglicht die Überprüfung auf und Überwachung von etwaigen erkrankungsbedingten Einschränkungen der Lungenfunktion. Hauptaugenmerk liegt dabei auf dem nach maximaler Inspiration mit größtmöglicher Kraft und vollständig ausgeatmeten Volumen, welches als forcierte Vitalkapazität (FVC) bezeichnet wird. Die forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) ist hiervon das Volumen, das innerhalb der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann. Der Tiffeneau-Index ist der aus FEV1 zu FVC gebildete Quotient (Graham et al. 2019). Die Verringerung der FEV1 und damit des Tiffeneau-Indexes unterhalb der 5. Perzentile verglichen mit einer gesunden Population wird als Obstruktion definiert (Stanojevic et al. 2022, S. 16). Mittels Spirometrie kann eine Restriktion gut ausgeschlossen werden und sie kann auch hinweisend auf eine solche sein, allerdings ist ein restriktives spirometrisches Atemmuster nur in weniger als der Hälfte der Fälle auf eine tatsächliche TLC-Reduktion zurückzuführen (Aaron et al. 1999; Torén et al. 2020). Für die tatsächliche Diagnose einer Restriktion ist daher eine Bodyplethysmographie, Gasverteilungs- oder Auswaschmethode notwendig (Stanojevic et al. 2022, S. 20).

## **Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO)**

Anhand der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) können Aussagen über die Fähigkeiten der Lunge zum Gasaustausch getroffen werden. Die Grundlage liefert das Fick'sche Diffusionsgesetz mit

$$V_g = (pA - pa) \times \frac{A}{d} \times D$$

*Fick'sches Diffusionsgesetz;  $V_g$ : transportiertes Gas pro Zeiteinheit;  $pA$ : alveolärer Partialdruck;  $pa$ : arterieller Partialdruck;  $A$ : am Gasaustausch beteiligte Oberfläche;  $d$ : Membrandicke;  $D$ : Diffusionskoeffizient des Gases*

Der Term  $\frac{A}{d} \times D$  wird dabei als Diffusionskapazität bezeichnet. Graham et al. (2017, S. 3) geben die Formel

$$DLCO = (VA \times \Delta FACO / \Delta t) / pACO$$

*DLCO-Formel; VA: Alveolarvolumen; FACO: alveoläre Fraktion für CO; t: Zeit; pACO: alveolärer CO Partialdruck; (Graham et al. 2017, S. 3)*

an, welche einer Umformung des Fick'schen Diffusionsgesetzes entspricht. Der vordere Klammerterm entspricht dabei dem transportierte Gasvolumen pro Zeiteinheit und da der arterielle Partialdruck für CO unter normalen Bedingungen vernachlässigt werden kann, genügt es den pACO anzugeben.

Beeinflusst wird die DLCO damit durch alle Faktoren, die Auswirkungen auf jeglichen Bestandteil der oben genannten Formeln haben. Hierzu zählen unter anderem die TLC, welche Auswirkung auf das Alveolarvolumen hat und Veränderungen der Diffusionsstrecke in Form der alveolo-kapillären Membran (Goldin & Cascella 2024). Ebenso wird die DLCO beeinflusst durch die Hämoglobinkonzentration, dessen Aufnahmefähigkeit für CO im Blut, die absoluten Werte für Ventilation und Perfusion sowie deren Verhältnis zueinander. Aufgrund des starken Einflusses der Hämoglobinkonzentration und unterschiedlicher Werte dieser in der Bevölkerung wird die DLCO häufig auf die Hämoglobinkonzentration korrigiert. Die am häufigsten durchgeführte Methode ist dabei der Single-breath Diffusionstest (Graham et al. 2017). Die in dieser Studie genannte DLCOcSBpp beschreibt die mittels Single-breath-Methode und auf die Hämoglobinkonzentration korrigierte Diffusionskapazität in Prozent des vorhergesagten Wertes eines gesunden Proband\*innen.

## **Bodyplethysmographie**

Wie bereits erwähnt dient die Bodyplethysmographie der Messung von RV und TLC und ist damit geeignet zur Diagnose von restriktiven Ventilationsstörungen. Darüber hinaus kann auch der Atemwegswiderstand ermittelt werden (Sharma & Sankari 2025).

## **1.3 Grundlagen der Spiroergometrie**

Die Spiroergometrie ist eine Kombination aus Spirometrie und Laufband-, oder Fahrradergometrie bei der das kardiovaskuläre, respiratorische und muskuloskelettale System symptomlimitiert (aus)belastet und analysiert wird. Auf die Fahrradergometrie im speziellen wird in dieser Studie eingegangen. Die Spiroergometrie wird nicht nur in der

Leistungsdiagnostik im Sport-, sondern auch im klinischen Bereich eingesetzt (Haber 2013, S. 112 ff.). Da sich Erkrankungen des kardiorespiratorischen Systems oder der Muskulatur oft zuerst in Form einer Belastungseinschränkung bemerkbar machen, kann mithilfe der Spiroergometrie Einblick in die zugrundeliegenden Mechanismen genommen werden. Im Vergleich zu zuvor nach Alter und Geschlecht definierten Referenzwerten lassen die im Rahmen der Ausbelastungsuntersuchung ermittelten Daten Rückschlüsse auf die kardiorespiratorische Fitness und etwaige zugrundeliegende Erkrankungen zu (Brazile et al. 2025).

Stark vereinfacht bedeutet die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit, wieviel O<sub>2</sub> in einer gewissen Zeit eingeatmet, über die Lunge aufgenommen, mit dem Blut zum Muskel transportiert und dort in den Mitochondrien verbraucht werden kann (Brazile et al. 2025). Sie stellt dabei einen wichtigen Prädiktor sowohl der allgemeinen, als auch der krankheitsspezifischen Mortalität dar (Imboden et al. 2018). Typische Indikationen für eine Spiroergometrie abseits der sportlichen Leistungsdiagnostik sind unter anderem Diagnostik bei Dyspnoe oder Belastungsintoleranz unklarer Ätiologie, Überwachung des Verlaufs bei kardialen oder pulmonalen Erkrankungen und Planung und Bestimmung des richtigen Interventionszeitpunktes (Brazile et al. 2025). Sie findet damit weiters in der perioperativen Diagnostik Verwendung (Levett et al. 2018).

Da eine Spiroergometrie eine erhebliche Belastung für das kardiorespiratorische System darstellt, gibt es wichtige Kontraindikationen und Abbruchkriterien, die entsprechend den Guidelines beachtet werden müssen. Zu den absoluten Kontraindikationen zählen unter anderem ein akuter Herzinfarkt, unkontrollierte hämodynamisch wirksame Herzrhythmusstörungen und eine dekompensierte Herzinsuffizienz. Relative Kontraindikationen, wie etwa eine unbehandelte Koronarstenose des linken Hauptstammes oder eine unkontrollierte arterielle Hypertonie, bedürfen einer individuellen Beurteilung und Überwachung durch einen Arzt (ATS/ACCP 2003; Dores et al. 2024, S. 534; Fletcher et al. 2013, S. 876). Zudem ist während der Untersuchung auf Abbruchindikationen zu achten, beispielsweise auf Anzeichen einer Koronarischämie im Elektrokardiogramm und allgemeine Kreislaufprobleme, etwa in Form von Blässe und Zyanose (Fletcher et al. 2013, S. 882).

## **Definition und Erläuterung der erhobenen Parameter**

Um Unterschiede zwischen Ruhe und Ausbelastung kenntlich zu machen, wurden die jeweiligen Parameter zusätzlich mit entweder *\_resting\_* oder *\_peak\_* beschrieben. Weiters wurden manche peak Werte als Prozent des vorhergesagten Wertes (pp) angegeben.

### **Ventilationsparameter**

Die VE beschreibt jenes Volumen, das pro Minute ventiliert wird und stellt sich somit als Produkt aus Atemfrequenz in Atemzüge/min (AF) und VT dar (Haber 2013, S. 127). Bei Gesunden steigt die VE proportional zum Anstieg der Belastung und der bei maximaler Belastung gemessene Wert wird als peak VE bezeichnet (Balady et al. 2010, S. 192).

### **Atem- und Blutgase**

Anhand der gemessenen Atemgase lassen sich Aussagen über die Stoffwechselfvorgänge bei unterschiedlicher Belastung ableiten. Während O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> in der Ausatemluft direkt breath by breath analysiert werden können, ist zur Bestimmung der arteriellen Partialdrücke zu ausgewählten Zeitpunkten eine arterielle oder aus einem hyperämisierten Ohrläppchen stammende Kapillarblutentnahme und Blutgasanalyse (BGA) notwendig. Die erhobenen Daten sind dann der alveoläre und arterielle Partialdruck für O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> sowie deren Differenz, angegeben als delta-Wert.

### ***Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>)***

Anhand der maximal erreichten Sauerstoffaufnahme (peak VO<sub>2</sub>) kann die kardiorespiratorische Fitness oder maximale aerobe Kapazität beschrieben werden. Sie steigt ebenso wie die peak VE proportional zur Leistung an und erreicht ihre höchsten Werte zum Zeitpunkt der maximalen Ausbelastung. Unterschieden wird sie dabei von der VO<sub>2</sub>max, welche meist bezogen auf das Körpergewicht in Kilogramm angegeben und nur als solche bezeichnet wird, wenn es im Laufe der Ausbelastungsuntersuchung zu einer Plateaubildung kommt, also die VO<sub>2</sub> bei einer weiteren Leistungssteigerung nicht weiter ansteigt. Dazu ist eine maximale Anstrengung für eine bestimmte Zeitdauer vonnöten, welche im klinischen Alltag oft nicht erreicht und deshalb hier der peak VO<sub>2</sub> der Vorzug gegeben wird (Balady et al. 2010, S. 196 f.; Fletcher et al. 2013, S. 875; Haber 2013, S. 128 ff.).

### ***Arterieller Sauerstoffpartialdruck (artpO<sub>2</sub>)***

Der artpO<sub>2</sub> gibt an, wieviel O<sub>2</sub> aus der Einatemluft in das Blut diffundieren konnte. Er wird dabei von Ventilation, Diffusion, Perfusion und dem pO<sub>2</sub> der Einatemluft beeinflusst. Mit der Zeit nimmt der Normalwert kontinuierlich bis auf 65mmHg im Alter von 80 Jahren ab. Bei zu niedrigen Werten spricht man von einer arteriellen Hypoxämie (Haber 2013, S. 68). Bei Belastung kann es auch bei gesunden und vor allem bei gut trainierten Personen zu einer belastungsinduzierten Hypoxämie (EIAH) kommen (Constantini et al. 2017; Dempsey et al. 1984).

### ***Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO<sub>2</sub>)***

Die AaDO<sub>2</sub> beschreibt die Differenz aus errechnetem alveolärem pO<sub>2</sub> und mittels BGA bestimmtem artpO<sub>2</sub>. Ein zu geringer artpO<sub>2</sub> kann durch eine gesteigerte Ventilation durch die Verminderung des alveolären pCO<sub>2</sub> kompensiert werden. Dieser als Hyperventilation bezeichnete Vorgang erhöht aber auch den alveolären pO<sub>2</sub>, womit die AaDO<sub>2</sub> vergrößert und auf eine Gasaustauschstörung hinweisend bleibt (Haber 2013, S. 71 ff.).

### ***Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (artpCO<sub>2</sub>)***

Anhand des artpCO<sub>2</sub> kann abgeschätzt werden, wie gut die Alveolen belüftet sind. Da die Diffusionskapazität für CO<sub>2</sub> deutlich höher ist als für O<sub>2</sub> und das CO<sub>2</sub> praktisch frei vom Blut in den Alveolarraum diffundiert, ist der artpCO<sub>2</sub> ausschließlich durch die Ventilation bestimmt. Wenn mehr CO<sub>2</sub> gebildet als abgeatmet wird und der artpCO<sub>2</sub> > 44 mmHg steigt, spricht man von alveolärer Hypoventilation, umgekehrt und ab einem artpCO<sub>2</sub> < 36 mmHg von alveolärer Hyperventilation (Haber 2013, S. 71 ff.)

### ***Atemäquivalent für Sauerstoff (EQO<sub>2</sub>)***

VE dividiert durch VO<sub>2</sub> ergibt das EQO<sub>2</sub>, welches beschreibt, wieviel Liter Luft ventiliert werden müssen, um einen Liter Sauerstoff aufzunehmen. Dadurch wird es auch als Maß für die Atemökonomie für Sauerstoff bezeichnet. Zunächst sinkt das EQO<sub>2</sub> bei körperlicher Belastung. Dabei zeigt der kleinste gemessene Wert die erste ventilatorische oder aerobe Schwelle an (Binder et al. 2008, S. 729 f.). Ab diesem Punkt ist der O<sub>2</sub>-Verbrauch der Muskulatur größer als das Angebot, weshalb zunehmend auf die anaerobe Glykolyse zurückgegriffen wird. Das dabei vermehrt anfallende CO<sub>2</sub>, wird durch eine gesteigerte VE abgeatmet, wodurch die VE stärker ansteigt als die VO<sub>2</sub> (Balady et al. 2010, S. 197; Dores et al. 2024, S. 528 f.; Haber 2013, S. 138 ff.).

## **Kardiovaskuläre Parameter**

Durch die mittels EKG kontinuierlich gemessene Herzfrequenz (HF) und die in regelmäßigen Zeitabständen erfolgenden Messungen des Blutdrucks (RR) können Veränderungen derselben erkannt und interpretiert werden. Im Laufe der Belastungsuntersuchung wird physiologischerweise durch eine Steigerung der Herzfrequenz (HF) und des Schlagvolumens ein Anstieg des Herzzeitvolumens und folgend ein Anstieg des systolischen Blutdruckwertes (RR<sub>sys</sub>) erwartet, während der diastolische Wert (RR<sub>dia</sub>) gleichbleibt oder leicht abfällt. Die HF steigt dabei linear mit VO<sub>2</sub> und Leistung und ist in ihren peak-Werten stark vom Alter abhängig. Sowohl ein inadäquat niedriger als auch ein übermäßiger Anstieg des RR<sub>sys</sub>, wie auch ein Abfall müssen als hinweisend auf kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen werden. Unter Umständen ist aber auch eine Dehydratation oder antihypertensive Therapie als Ursache einer belastungsinduzierten Hypotonie anzudenken (Balady et al. 2010, S. 199 f.; Fletcher et al. 2013, S. 874 f.).

## **Ausbelastungsparameter:**

Ziel spiroergometrischer Ausbelastungsuntersuchungen ist eine symptomlimitierte Ausbelastung. Da die individuelle Motivation bis an seine Leistungsgrenzen zu gehen unterschiedlich sein kann, sind Parameter sinnvoll, die eine adäquate Ausbelastung anzeigen, um eine Vergleichbarkeit der Untersuchungen zu gewährleisten. Das Erreichen eines solchen Kriteriums stellt allerdings keine Indikation zur Beendigung der Belastung dar. Für die drei Systeme, das muskuloskelettale, kardiozirkulatorische und respiratorische, können dabei in gleicher Reihenfolge die peak HF, die peak AF beziehungsweise die EQO<sub>2</sub>, und der respiratorische Quotient oder delta BE herangezogen werden. Eine peak AF > 35 spricht dabei für eine Ausbelastung des respiratorischen Systems ebenso wie eine peak EQO<sub>2</sub> > 30 (Haber 2013, S. 152 ff.).

## ***Peak HF***

Die nach dem Alter etwa anhand der Formel  $220 - \text{Alter in Jahren}$  geschätzte peak HF kann als grober Anhaltspunkt für die körperliche Anstrengung dienen. Aufgrund großer interindividueller Unterschiede ist das Erreichen von >85 % des vorhergesagten peak HF Wertes als alleiniger Ausbelastungsparameter aber ungeeignet (Arena et al. 2016; Fletcher et al. 2013, S. 875; Pinkstaff et al. 2010).

### ***Basenüberschuss/Base Excess (BE)***

Der BE bildet ebenso wie der respiratorische Quotient die metabolische Belastung ab. Die ab der ersten ventilatorischen Schwelle einsetzende Netto-Laktat-Produktion führt zu einer metabolischen Azidose und damit zu einem Basendefizit respektive negativem BE. Bei einer Differenz aus Ruhe und Belastungswert ( $\Delta BE$ )  $> 6$  kann von einer metabolischen Ausbelastung ausgegangen werden (Haber 2013, S. 149 ff.). Allerdings ist mit einer erheblichen Abhängigkeit von der Muskelmasse und somit vom Alter zu rechnen.

### **Weitere Werte**

#### ***Mittlerer/systolischer pulmonalarterieller Druck (m/sPAP)***

Die Druckverhältnisse im Lungenkreislauf sind aufgrund eines geringeren Strömungswiderstandes deutlich niedriger als im Körperkreislauf. Bei Belastung sinkt der pulmonale vaskuläre Widerstand in aufrechter Haltung um etwa ein Drittel ab, während er in Rückenlage kaum absinkt (Kovacs et al. 2009, 2012). Die Druckwerte in den Lungengefäßen steigen bei Belastung entsprechend mit steigendem Herzvolumen an. Ein Anstieg  $> 3\text{mmHg/L/min}$  ist dabei ein unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Mortalität (Kovacs et al. 2024). Die Druckwerte können mithilfe von Echokardiographie geschätzt oder invasiv mittels Rechtsherzkatheter sowohl in Ruhe als auch unter Belastung gemessen werden (Humbert et al. 2023, S. 26, 32 f.). Bei erhöhten Werten wird von einer pulmonalen Hypertonie (PH) gesprochen, welche sich entsprechend ihrer Ursache in 5 Gruppen einteilen lässt. Diese sind pulmonal arterielle Hypertonie, PH assoziiert mit Linksherzerkrankung, PH assoziiert mit Lungenerkrankung und/oder Hypoxie, PH assoziiert mit pulmonal arteriellen Obstruktionen und PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen. Klinisch äußert sich eine PH mit einer zunehmenden Belastungsdyspnoe, allgemeiner Schwäche und Erschöpfung bei oft noch normalen Lungenfunktionstests und für gewöhnlich leicht erniedrigter DLCO (Humbert et al. 2023, S. 22 ff.).

#### ***Leistung in Watt (W)***

Die auf dem Ergometer gemessene Leistung (W) ist je nach Geschlecht, Alter, Gesundheits- und Trainingszustand stark unterschiedlich. Je nach Protokoll kann die Leistung kontinuierlich (Rampenprotokoll) oder in Stufen (Stufenprotokoll) bis zur Ausbelastung gesteigert werden (Haber 2013, S. 116 ff.).

### ***Totraumvolumen***

Zusätzlich zu den im Abschnitt Lungenvolumina dargestellten Volumen kann auch noch am Gasaustausch beteiligtes und im Gegensatz dazu sogenanntes Totraumvolumen definiert werden. Der Totraum setzt sich dabei aus anatomischem, hierzu zählen die Atemwege von Mund beziehungsweise Nasenöffnung bis auf die Ebene der letzten Bronchiolen, und funktionellem Totraum zusammen. Letzterer lässt sich anhand des Ventilations-Perfusions- (V/Q) Verhältnisses erklären. Ein gegen unendlich strebender V/Q Quotient beschreibt dabei einen ventilierten, aber nicht perfundierten Lungenabschnitt, wie dies bei einer kompletten Okklusion einer Arterie im Rahmen einer Lungenembolie der Fall sein kann (Haber 2013, S. 141 ff.; Petersson & Glennly 2014).

## **1.4 Restriktive Ventilationsstörung**

Restriktive Ventilationsstörungen sind gekennzeichnet durch eine kleine totale Lungenkapazität (TLC) und verminderte Compliance, die Störungen des Gasaustausches und Steigerung der Atemarbeit bedingen (Stanojevic et al. 2022; Tyagi & Sankari 2025). Dabei können sowohl intrinsische und extrinsische Faktoren die Restriktion bedingen. Intrinsische Faktoren sind vor allem interstitielle Lungenerkrankungen (ILDs), die Laveneziana (2010) dabei als „prototypische restriktive Erkrankung“ bezeichnete und welche als Überbegriff für eine Vielzahl an Erkrankungen stehen, die durch Inflammation und Fibrose des pulmonalen Interstitiums charakterisiert sind, welches sich zwischen Alveolarmembran und kapillärem Endothel befindet (Wijsenbeek et al. 2022). ILDs können dabei idiopathischer, autoimmun- oder expositionsassoziierter Genese sein, mit Zystenbildung oder Auffüllung des Alveolarraumes einhergehen, oder auf Basis einer anderen Grunderkrankung wie beispielsweise Sarkoidose auftreten. Zu den wesentlichen Risikofaktoren für die Entstehung von ILDs zählen je nach Erkrankung Rauchen, Luftverschmutzung und Schadstoffexposition, genetische Faktoren, Alter und Geschlecht (Althobiani et al. 2024). Die grundlegende Pathophysiologie ist hierbei trotz der Heterogenität der verschiedenen Erkrankungen ähnlich (Wijsenbeek & Cottin 2020). Beispielsweise können kleine Verletzungen des Alveolarepithels durch eine Dysregulation der körpereigenen Abwehr- und Reparaturmechanismen zu einer überschießenden und unkoordinierten Reparaturantwort führen. Dabei kommt es nach anfänglicher Entzündungsreaktion, direkt nach epithelialer Verletzung, oder in Kombination der beiden zu einer Fibrose des Lungenparenchyms (Wijsenbeek et al. 2022). Mit Zunahme dieser

Fibrose respektive Vernarbung vermindert sich die Compliance der Lunge, was eine maximale Ausdehnung verhindert und die Kräfte, die zur Inspiration nötig sind, erhöht. Diese pathologischen Veränderungen führen dann zu einer Reduktion von TLC, forcierter Vitalkapazität (FVC), Residualvolumen (RV), und FEV1 bei meist erhaltenem normalen Verhältnis aus FEV1 zu FVC (Wijsenbeek & Cottin 2020, S. 964).

Extrinsische Gründe für eine Restriktion können neuromuskuläre Erkrankungen, Brustkorb- und Skelettanomalien wie Kyphoskoliose, Erkrankungen der Pleura, abdominelle Veränderungen und Übergewicht darstellen (Jones & Nzekwu 2006; Stanojevic et al. 2022; Tyagi & Sankari 2025; Widmann et al. 1999). Ebenso führt eine Resektion von Lungengewebe zu einer TLC-Verringerung (Bolliger et al. 1996).

## **1.5 Trainingsmöglichkeit und Ausblick**

Wie bereits erwähnt, ist die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit ein wichtiger prognostischer Faktor für die allgemeine und krankheitsspezifische Mortalität (Harber et al. 2017). Blair et al. (1995) konnten zeigen, dass Männer mit einer niedrigeren kardiorespiratorischen Fitness, die ihre Leistungsfähigkeit bis zu einer zweiten Untersuchung steigerten, ein deutlich niedrigeres allgemeines Mortalitätsrisiko im Vergleich zu den Personen hatten, die diese nicht steigerten. Für Patienten mit respiratorischen Erkrankungen gibt es allgemeine Trainingsempfehlungen unter anderem nach Jenkins et al. (2010), welche von Vainshelboim et al. (2014) in ihrer Studie verwendet wurden. Vainshelboim et al. (2014) konnten dabei zeigen, dass bei Patient\*innen mit einer IPF und einer durchschnittlichen TLC von 68,5 % in der Interventionsgruppe nicht nur eine Steigerung der Lungenfunktionsparameter FEV1 und TLC, sondern auch eine Steigerung der kardiorespiratorischen Fitness im Sinne von signifikant höheren Werten von peak VO<sub>2</sub> und peak VE möglich war. Diese Unterschiede bestanden außerdem nicht nur im Vergleich mit der Kontrollgruppe, sondern auch im direkten Vergleich mit der Voruntersuchung und nach Absolvierung des 12-wöchigen Trainingsprogrammes. Zudem wurde auch eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet. Weitere Studien wie etwa von Dowman et al. (2017) und Ryerson et al. (2014) zeigten ebenfalls positive Effekte auf das Kurz-, wie Langzeit-Outcome bei Patient\*innen mit ILD, was sich auch in den Guidelines der American Thoracic Society widerspiegelt, die eine starke Empfehlung für pulmonale Rehabilitation bei Patient\*innen mit ILD aussprechen (Rochester et al. 2023).

## 2 Material und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden 32 Patient\*innen mit restriktiver Ventilationsstörung und gleich viele alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen eingeschlossen. Aus den Daten der bestehenden internen RDA- (research documentation and analysis) Datenbank der klinischen Abteilung für Pneumologie wurden Patient\*innen gesucht und bei Erfüllen der Einschlusskriterien in die Studie eingeschlossen.

### 2.1 Studienziel

Für gesunde Personen gibt es Normwerte für die bei einer spirometrischen Ausbelastung erreichte peak VE. In dieser Studie wurde untersucht, ob sich anhand von für gesunde Proband\*innen erstellten Formeln auch die peak VE bei Personen mit einer Restriktion bei einer TLC < 70 % der Norm vorhersagen lässt.

### 2.2 Patient\*innenkollektiv

Insgesamt wurden in diese Studie 64 Personen, welche zwischen 25 und 84 Jahren alt waren, eingeschlossen, und welche im Zeitraum von 2005 bis 2023 eine Spirometrie an der klinischen Abteilung für Pneumologie machten und deren Daten in die interne Datenbank überspielt wurden. Zu den 32 Personen der Restriktionsgruppe wurden 32 gesunde alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen ausgewählt.

### Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Restriktions- und Kontrollgruppe sind nachfolgend in Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 angegeben.

<b>Einschlusskriterien Restriktionsgruppe</b>
TLC < 70 pp
Lungenfunktionsuntersuchung und Spirometrie innerhalb eines Monats durchgeführt
Erreichen mindestens eines Ausbelastungskriteriums
peak EQO2 > 30
peak AF > 35 Atemzüge/min
peak artpO2 < resting artpO2 * 0,95

Tabelle 1: Einschlusskriterien Restriktionsgruppe

<b>Ausschlusskriterien Restriktionsgruppe</b>
mPAP > 35 mmHg
SPAP > 55 mmHg
Medikamentöse Therapie einer pulmonalen Hypertonie
Schwere Herzinsuffizienz
Neuromuskuläre Erkrankungen

Tabelle 2: Ausschlusskriterien Restriktionsgruppe

<b>Einschlusskriterien Kontrollgruppe</b>
TLC > 70 pp
peak VO <sub>2</sub> > 80 pp

Tabelle 3: Einschlusskriterien Kontrollgruppe

## 2.3 Ethikantrag

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (Referenznummer: 36-220 ex 23/24).

## 2.4 Methodik und Statistische Analyse

Zu Beginn dieser Arbeit standen zwei Microsoft Excel Dateien mit Daten aus der internen RDA-Datenbank, eines mit Lungenfunktionsparametern von Patient\*innen mit einer TLC < 70% der Norm und eines mit Spiroergometriedaten zur Verfügung. Es wurde überprüft, ob für die jeweiligen Personen mit Restriktion eine Spiroergometrie innerhalb eines Monats nach Messung der TLC vorlag. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die so gefundenen Personen der Restriktionsgruppe zugeteilt und dazu Personen des gleichen Geschlechts und Alters bei Erfüllen der Einschlusskriterien gematcht. Die somit erhaltenen Daten wurden in ein neues Excel Dokument zusammengeführt und verschlüsselt. Die anschließende Statistische Analyse wurde mittels IBM SPSS Statistics durchgeführt.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Beschreibung aller Parameter. Da entsprechend einer Überprüfung mittels Shapiro-Wilk Test nicht alle untersuchten Parameter normalverteilt waren, wurde jeweils der Median und die 25. und 75. Perzentile beziehungsweise das erste sowie dritte Quartil angegeben. Für die aus vorhergesagten Formelwerten und gemessenen

Werten, welche normalverteilt waren, wurde das arithmetische Mittel mit Standardabweichung angegeben. Auf Unterschiede zwischen den Gruppen wurde mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test getestet und als Test auf einen Zusammenhang zwischen zwei Werten wurden Punktdiagramme erstellt und eine Spearman-Rho Korrelationsanalyse durchgeführt.

## **2.5 Durchgeführte Untersuchungen und Tests**

### **Lungenfunktionsuntersuchungen**

Im Rahmen der Spirometrie, der Messung der Diffusionskapazität und der Bodyplethysmographie wurden unter anderem die Lungenfunktionsparameter FEV<sub>1</sub>, FVC, DLCOcSBpp und TLC ermittelt. Die Untersuchungen wurden dabei von erfahrenem und geschultem medizinischem Personal angeleitet und durchgeführt. Zusätzlich zu den bereits genannten Daten wurden auch die Werte für Alter, Größe, Gewicht und BMI erhoben, um Referenzwerte für die Lungenuntersuchung errechnen zu können.

### **Spiroergometrie**

Die Patient\*innen nahmen auf dem Spiroergometer Platz und nach Anbringen von Blutdruckmanschette, Pulsoxymeter, EKG und 2-minütigen Ruhephase wurden die Ruheparameter erhoben, inklusive der BGA in Ruhe aus einem zuvor hyperämisierten Ohr läppchen. Die Proband\*innen trugen während der Untersuchung einen Nasenklipp und atmeten über ein Mundstück, während die spirometrischen Parameter kontinuierlich aufgezeichnet wurden.

In der folgenden Belastungsphase wurde ein Stufenprotokoll angewandt, wobei die Belastung alle 2 Minuten um 25 Watt gesteigert wurde. Die Pedalumdrehungszahl wurde den Patient\*innen angezeigt und musste stets im Bereich 55-65 Umdrehungen/min gehalten werden. Kurz bevor die Patient\*innen subjektiv komplett ausbelastet waren, sollten sie mit der linken Hand ein Zeichen geben woraufhin eine erneute BGA durchgeführt wurde, bevor die Belastung beendet werden durfte. Im Abstand von 3 und 8 Minuten wurden in der anschließenden Ruhephase erneut Werte automatisch übertragen und jeweils eine BGA durchgeführt.

Kontraindikationen und Abbruchkriterien wurden entsprechend den jeweils aktuellen Guidelines angewandt, unter anderem aus dem ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing (2003). Abbruchkriterien waren dabei neben subjektiver Erschöpfung,

objektiverweise auf eine Ischämie hinweisende EKG-Veränderungen, Angina pectoris Beschwerden, ein Abfall des RRsys  $> 20$  mmHg, eine Hypertonie mit einem RRsys  $> 250$  mmHg oder RRdia  $> 120$  mmHg, ein Abfall der O<sub>2</sub>-Sättigung  $< 80$  %, Schockzeichen oder Verwirrung und Bewusstseinsverlust.

Während der Untersuchung wurden unter anderem die in dieser Arbeit genannten Parameter VT, AF, VE, VO<sub>2</sub>, EQO<sub>2</sub>, AaDO<sub>2</sub>, Blutdruck, HF, artpO<sub>2</sub>, artpCO<sub>2</sub> und BE gemessen und errechnet.

### 3 Resultate

Es wurden 18 männliche und 14 weibliche Patient\*innen mit restriktiver Lungenfunktion eingeschlossen. 2005 wurde die erste, 2023 die letzte Untersuchung durchgeführt, deren Daten in diese Studie aufgenommen wurden.

#### 3.1 Patient\*innencharakteristika

		R			K			
		Perzentile			Perzentile			
		Median	25	75	Median	25	75	p-Wert
Alter	[ Jahre ]	57,50	46,00 - 63,75		58,00	45,25 - 63,75		0,819
Größe	[ cm ]	168,00	165,25 - 173,00		171,50	164,00 - 179,25		0,240
Gewicht	[ kg ]	74,50	65,00 - 90,00		70,50	58,25 - 79,50		0,104
BMI	[ kg/m <sup>2</sup> ]	27,47	23,21 - 30,00		23,35	20,81 - 26,13		0,009

Tabelle 4: Patient\*innencharakteristika

Passend zu Alter und Geschlecht wurden 18 männliche und 14 weibliche Kontrollpersonen basierend auf dem Zufallsprinzip aus der Datenbank identifiziert und ebenfalls analysiert. In die Studie wurden somit insgesamt 36 Männer und 28 Frauen eingeschlossen, je zur Hälfte aufgeteilt in Restriktions- und Kontrollgruppe, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung im Durchschnitt 58 Jahre alt waren. Das Medianalter der Restriktionsgruppe liegt bei 57,5 Jahren, da verglichen mit einer Person der Restriktionsgruppe die dazu gematchte Person der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits im nächsten Lebensjahr war. Der Altersunterschied zwischen diesen beiden war zum Zeitpunkt der Untersuchung jedoch kleiner als ein Jahr. Obwohl kein signifikanter Unterschied bei Größe und Gewicht bestand, war ein signifikant unterschiedlicher BMI festzustellen. Eine leicht unterschiedliche Streuung der Werte der Parameter Gewicht und Größe war auch zu beobachten.

## 3.2 Ruheparameter

Ruheparameter		R				K				p - Wert
		Mittelwert	Median	Perzentile		Mittelwert	Median	Perzentile		
				25	75			25	75	
FEV1	[L]	1,71	1,75	1,29	2,04	3,22	3,22	2,62	3,79	0,000
AF	[/min]	20,71	19,46	17,05	26,20	16,26	15,82	14,63	18,36	0,001
VE	[L/min]	10,86	11,00	8,25	13,00	10,01	9,00	7,13	11,00	0,074
VT	[L]	0,54	0,53	0,43	0,64	0,64	0,57	0,45	0,68	0,289
VO2	[L/min]	0,33	0,32	0,27	0,38	0,30	0,29	0,25	0,34	0,131
AaDO2	[mmHg]	28,23	27,34	19,29	36,25	22,93	20,38	13,56	30,47	0,072
artpO2	[mmHg]	76,49	73,40	69,45	86,20	83,09	83,55	74,53	92,73	0,016
artpCO2	[mmHg]	37,47	36,20	33,28	40,58	36,15	35,20	33,05	39,28	0,546
artBE	[mmol/L]	0,07	0,00	-1,40	1,88	-0,25	-0,30	-1,50	1,00	0,554
RRsys	[mmHg]	122,16	121,50	107,00	137,25	118,97	120,00	105,25	128,25	0,629
RRdia	[mmHg]	81,59	80,50	75,00	90,50	78,63	80,00	73,25	82,75	0,378
HF	[/min]	85,34	84,50	69,75	96,00	71,53	71,00	65,00	78,75	0,002
DLCOcSBpp	[%]	54,771	55,450	43,125	64,975	81,441	81,300	66,150	99,950	0,000
EQO2		33,36	32,26	28,92	36,60	32,91	32,40	28,78	36,93	0,819

Tabelle 5: Ruheparameter

In Tabelle 5 sind die in Ruhe gemessenen Parameter dargestellt. Der p-Wert wurde mittels Mann-Whitney-U Test ermittelt.

Die FEV1 war in der Kontrollgruppe im Mittel signifikant höher, ebenso wie der resting artpO2. Die resting AF und resting HF waren in der Kontrollgruppe signifikant niedriger. Keine signifikanten Unterschiede konnten zwischen Patient\*innen mit Restriktion und den Kontrollen bei resting VE, resting VT, resting VO2, resting AaDO2, resting artpCO2, resting artBE, resting RRsys, resting RRdia und resting EQO2 gefunden werden. Zusätzlich wurde die DLCOcSBpp ausgewertet, wobei sich eine deutliche Reduktion in der Restriktionsgruppe zeigte. In der Kontrollgruppe lagen signifikant höhere Werte vor, wobei aufgrund fehlender Daten für die DLCOcSBpp für diese Analyse nur 17 Personen der Kontrollgruppe und 28 der Restriktionsgruppe ausgewertet werden konnten.

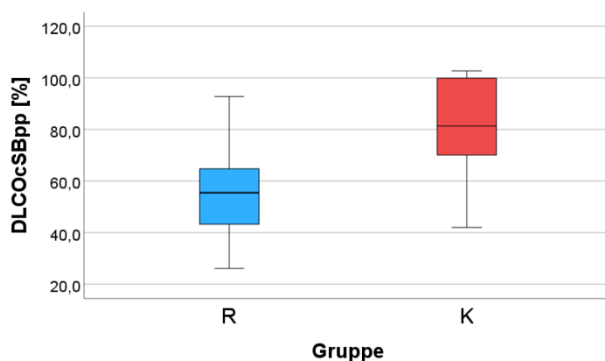


Abbildung 2: DLCOcSBpp (Boxplot)

### 3.3 Belastungsparameter

Belastungsparameter		R				K				p - Wert
		Median		Perzentile		Median		Perzentile		
		Mittelwert	Median	25	75	Mittelwert	Median	25	75	
Leistung	[W]	82,81	75,00	50,00	100,00	142,19	137,50	100,00	175,00	0,000
AF	[/min]	38,48	38,10	33,56	41,55	33,53	32,86	29,06	37,00	0,010
AFpp	[%]	134,20	113,52	88,35	136,47	89,88	83,62	66,85	104,54	0,013
VE	[L/min]	43,40	40,00	33,00	51,53	66,53	66,00	51,08	84,50	0,000
VEpp	[%]	83,17	72,06	54,56	104,12	119,00	109,91	91,07	128,73	0,000
VT	[L]	1,15	1,10	0,98	1,30	2,00	2,04	1,64	2,33	0,000
VO2	[L/min]	1,16	1,12	0,96	1,26	1,85	1,77	1,39	2,19	0,000
AaDO2	[mmHg]	44,67	42,09	37,22	55,61	31,04	26,79	18,71	40,05	0,000
artpO2	[mmHg]	64,43	64,15	53,88	73,93	80,02	82,05	70,33	91,60	0,000
delta pO2	[mmHg]	-12,06	-11,20	-18,53	-5,80	-3,08	-2,45	-8,32	4,53	0,000
artpCO2	[mmHg]	39,06	37,10	34,63	42,63	35,04	34,30	31,83	38,20	0,021
delta pCO2	[mmHg]	1,59	1,35	-0,80	3,63	-1,12	-0,70	-3,88	0,78	0,002
artBE	[mmol/L]	-1,96	-1,85	-4,80	0,90	-4,68	-5,20	-6,40	-3,60	0,002
delta BE	[mmol/L]	-3,76	-3,65	-5,28	-1,43	-6,68	-6,40	-8,90	-4,80	0,000
RRsys	[mmHg]	165,48	160,00	145,00	191,00	183,25	182,50	163,25	205,50	0,042
RRdia	[mmHg]	90,06	91,00	72,00	108,00	84,06	86,50	75,00	95,00	0,550
HF	[/min]	132,78	130,00	111,25	153,75	146,13	146,00	132,25	164,75	0,023
VO2max/kgKG	[mL/min/kgKG]	15,33	15,67	11,78	17,76	26,15	24,99	20,30	31,26	0,000
minEQO2		26,21	24,10	22,20	29,45	22,29	21,35	19,20	25,15	0,003
EQO2		39,00	33,92	30,27	41,88	37,29	33,61	30,99	42,57	0,914

Tabelle 6: Belastungsparameter

In Tabelle 6 sind die durchschnittlichen unter maximaler Belastung gemessenen Werte und die Differenzen aus peak- und resting-Wert angegeben. Der p-Wert wurde mittels des Mann-Whitney-U-Tests ermittelt.

Die Patient\*innen mit Restriktion erreichten eine signifikant niedrigere peak VE und VEpp, peak VT, peak VO2, maximale Leistung und VO2max/kgKG. Die peak AF und AFpp war in der Restriktionsgruppe hingegen signifikant höher. Ebenfalls größer unter Belastung waren AaDO2, artpO2, delta pO2, artpCO2 und delta pCO2 in der Restriktionsgruppe. In der Kontrollgruppe waren unter maximaler Belastung artBE, delta BE, und die HF signifikant größer als in der Restriktionsgruppe. Der peak RRsys war in der Kontrollgruppe höher, wobei sich beim peak RRdia kein signifikanter Unterschied zeigte. Die Kontrollgruppe erreichte im Schnitt eine signifikant niedrigere min EQO2 als die Restriktionsgruppe, die peak EQO2 unterschied sich hingegen nicht signifikant.

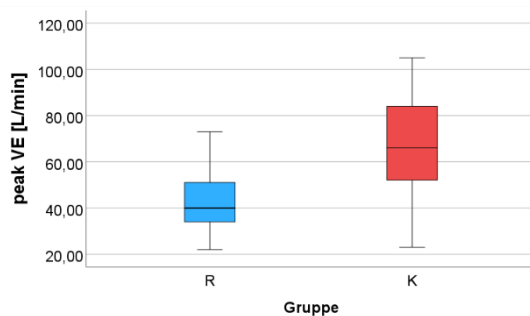


Abbildung 3: peak VE (Boxplot)

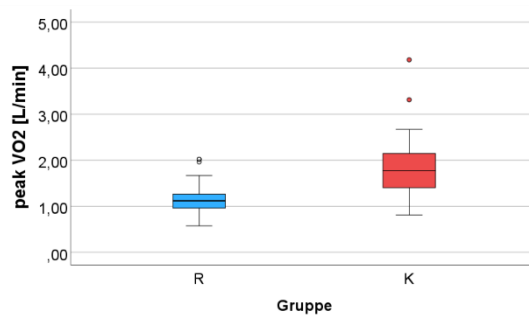


Abbildung 4: peak VO2 (Boxplot)

Trotz der in der Kontrollgruppe höheren peak VE (Abbildung 3) und peak VO2 (Abbildung 4) zeigte sich kein Unterschied in deren Verhältnis (Abbildung 5). Das min EQO2 unterschied sich allerdings wie in Tabelle 6 ersichtlich signifikant.

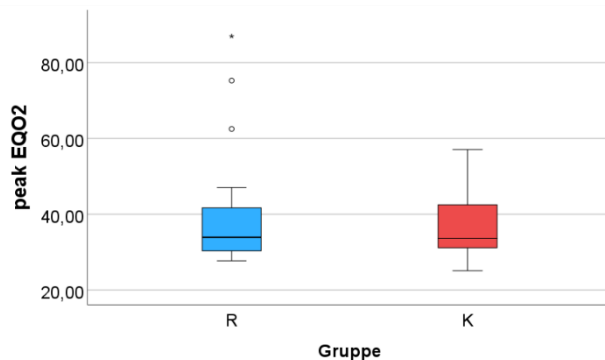


Abbildung 5: peak EQO2 (Boxplot)

### 3.4 Formel zur Berechnung der peak VE

#### Korrelation zwischen Formelwerten und gemessenen Werten

Die gemessenen Werte wurden mit den vorhergesagten Werten anhand der Formel von Kaminsky et al. (2018)

$$\text{peak VE} = 27 \text{ FEV1} + 5$$

und der Formel von Jones et al. (1985)

$$\text{peak VE} = 30,6 \text{ FEV1} - 29$$

verglichen.

Spearman-Rho		predicted peak VE (Kaminsky Formel)		predicted peak VE (Jones Formel)	
		R	K	R	K
peak VE	Korrelationskoeffizient	0,597	0,640	0,597	0,640
	p - Wert	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabelle 7: Spearman-Rho Korrelationskoeffizient peak VE zu predicted peak VE (Kaminsky Formel) und predicted peak VE (Jones Formel)

In Tabelle 7 ist anhand der Spearman-Rho Korrelationsanalyse eine signifikante Korrelation zwischen den vorhergesagten Werten der jeweiligen Formel und der gemessenen peak VE gegeben. In Abbildung 6 ist dieser Zusammenhang für die Formel von (Kaminsky et al. 2018) und in Abbildung 7 für die Formel von (Jones et al. 1985) graphisch dargestellt. In beiden Fällen besteht ein positiver linearer Zusammenhang.

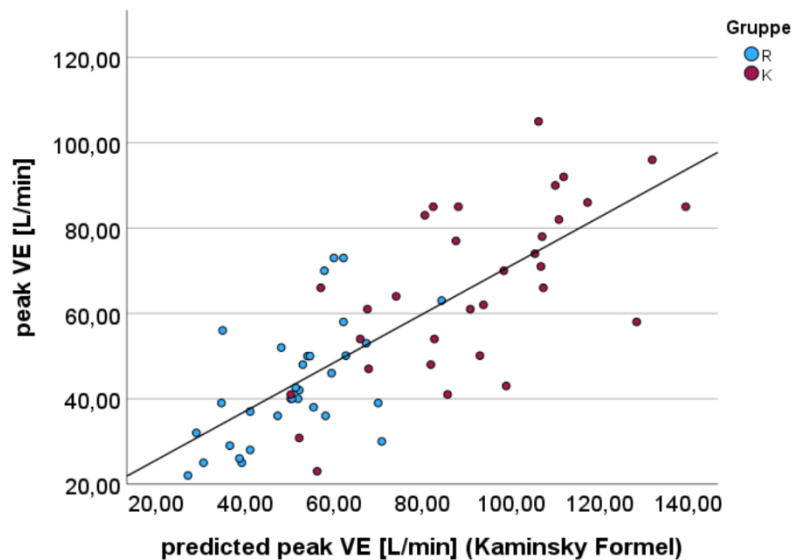


Abbildung 6: Korrelation predicted peak VE (Kaminsky Formel) zu peak VE (Streudiagramm)

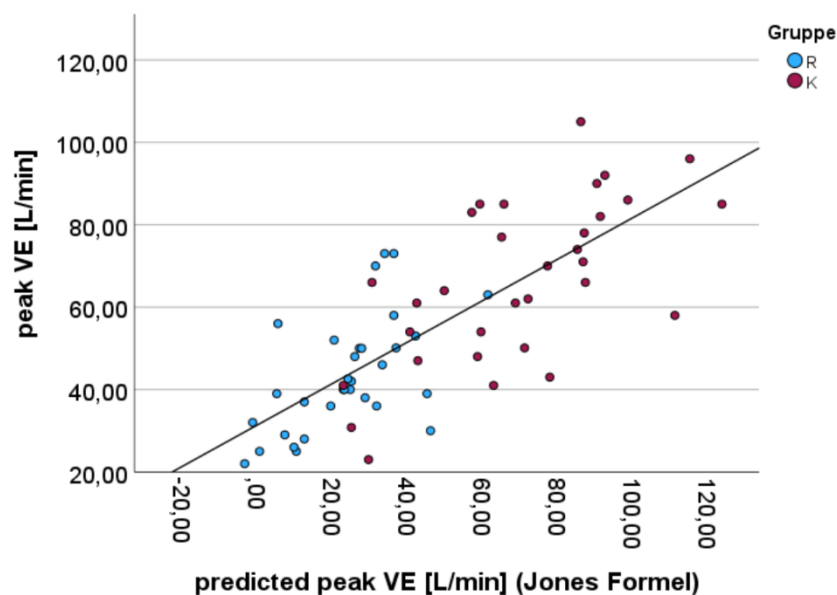


Abbildung 7: Korrelation predicted peak VE (Jones Formel) zu peak VE (Streudiagramm)

## Vergleich Formelwert mit gemessenem Wert

		Mittelwert	SD	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
predicted peak VE - peak VE (Kaminsky Formel)	[L/min]	16,56	17,88	12,72	4,78	29,66
predicted peak VE - peak VE (Jones Formel)	[L/min]	-8,57	20,54	-14,25	-22,45	7,20

Tabelle 8: Differenz von peak VE (Kaminsky Formel) und Differenz von peak VE (Jones Formel)

Um die vorhergesagten Werte mit den tatsächlich gemessenen Werten zu vergleichen, wurden Letztere von den errechneten Werten subtrahiert und die durchschnittlichen Differenzen angegeben. Die Differenzen waren dabei für beide Formeln normalverteilt,

weshalb folgend Mittelwert und SD angegeben werden. Wie in Tabelle 8 dargestellt, unterschieden sich die durchschnittlichen predicted Werte der verglichenen Formeln im Mittel von den gemessenen Werten.

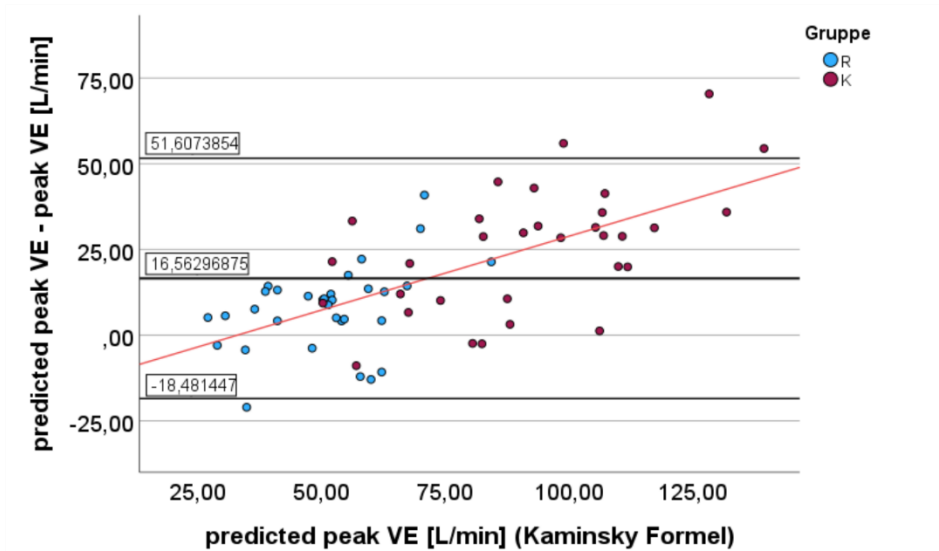


Abbildung 8: predicted peak VE (Kaminsky Formel) (Bland-Altman-Diagramm)

Die predicted peak VE Werte anhand der Formel von Kaminsky et al. (2018) überschätzten die gemessenen Werte um durchschnittlich  $16,56 (\pm 17,88)$  L/min (Tabelle 8). Dabei zeigt sich im Bland-Altman-Diagramm in Abbildung 8, dass die Differenz mit steigender FEV1 größer wurde.

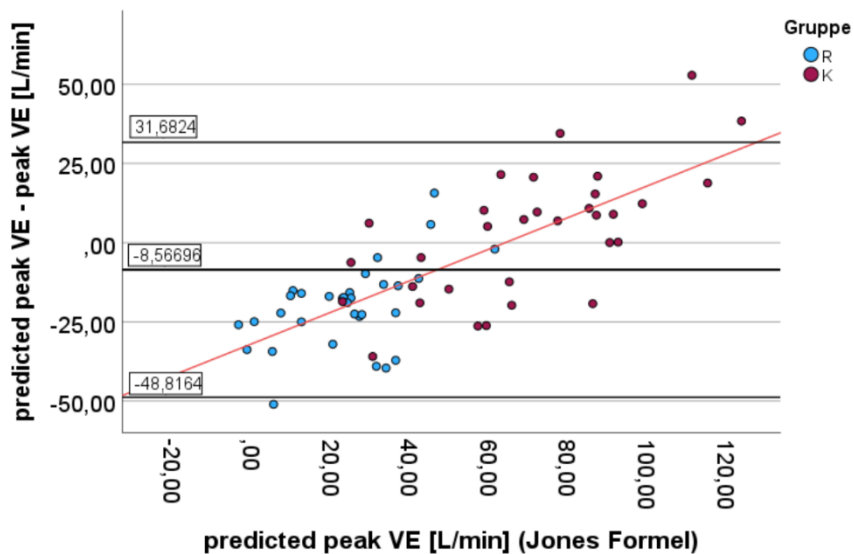


Abbildung 9: predicted peak VE (Jones Formel) (Bland-Altman-Diagramm)

Die predicted peak VE der Formel von Jones et al. (1985) unterschätzten im Schnitt den gemessenen Wert um  $8,57 (\pm 20,54)$  L/min (Tabelle 8). In Abbildung 9 ist zu erkennen, dass die Formel die gemessenen Werte bei kleiner FEV1 und damit predicted peak VE unterschätzte und mit steigender FEV1 schließlich die gemessenen Werte überschätzte.

### Neue Formel anhand der Studienpopulation

Aufgrund der Abweichungen der predicted Werte der Formel von Kaminsky et al. (2018) und Jones et al. (1985) wurde auf Basis der Studiendaten eine neue Formel zur Prädiktion der peak VE aus der FEV1 ermittelt.

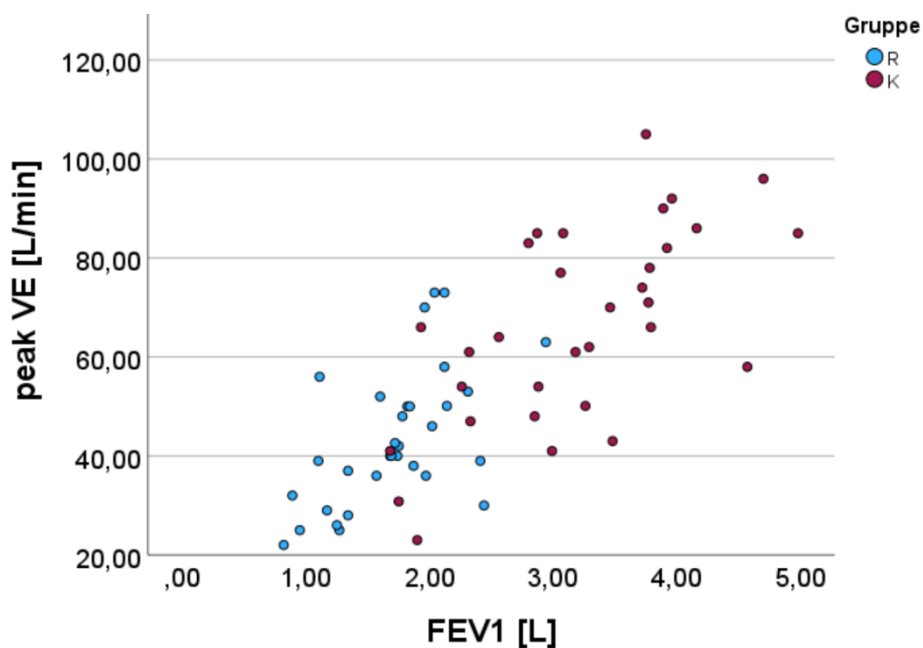


Abbildung 10: Korrelation FEV1 zu peak VE (Streudiagramm)

Spearman-Rho		peak VE	
		R	K
FEV1	Korrelationskoeffizient	0,597	0,640
	p - Wert	0,000	0,000

Tabelle 9: Spearman Rho Korrelationskoeffizient FEV1 zu peak VE

Zur Überprüfung auf einen linearen Zusammenhang zwischen der FEV1 und der peak VE, wurde eine Korrelationsanalyse mittels Spearman Rho Test durchgeführt (Tabelle 9).

Dabei war ein signifikanter positiver Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,597 für die Restriktionsgruppe und 0,640 für die Kontrollgruppe zu beobachten.

Dieser Zusammenhang wurde auch in Abbildung 10 graphisch dargestellt.

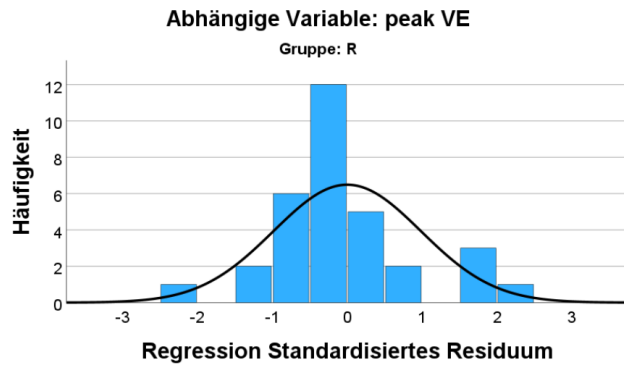


Abbildung 11: Residuen Gruppe R (Histogramm)

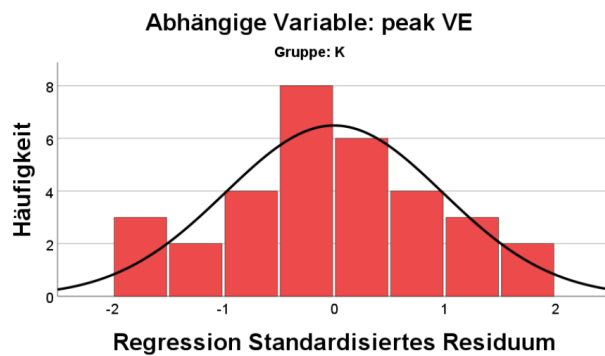


Abbildung 12: Residuen Gruppe K (Histogramm)

Eine Normalverteilung der Residuen als Voraussetzung für die Regressionsanalyse war, wie in Abbildung 11 und Abbildung 12 zu sehen, für beide Gruppen gegeben.

Gruppe	Koeffizienten					
	Regressionskoeffizient B		Std.-Fehler		p-Wert	
	K	R	K	R	K	R
(Konstante)	18,162	15,466	10,803	7,428	0,103	0,046
FEV1	15,038	16,319	3,250	4,174	0,000	0,000

Tabelle 10: Regressionsanalyse getrennt nach Gruppe

Aus den in der Regressionsanalyse ermittelten Konstanten und Regressionskoeffizienten konnten die Formeln für die Restriktionsgruppe und die Kontrollgruppe aufgestellt werden. Die Formel für die Restriktionsgruppe lautet:

$$\text{peak VE} = 16,319 \text{ FEV1} + 15,466$$

Und die Formel für die Kontrollgruppe lautet:

$$\text{peak VE} = 15,038 \text{ FEV1} + 18,162$$

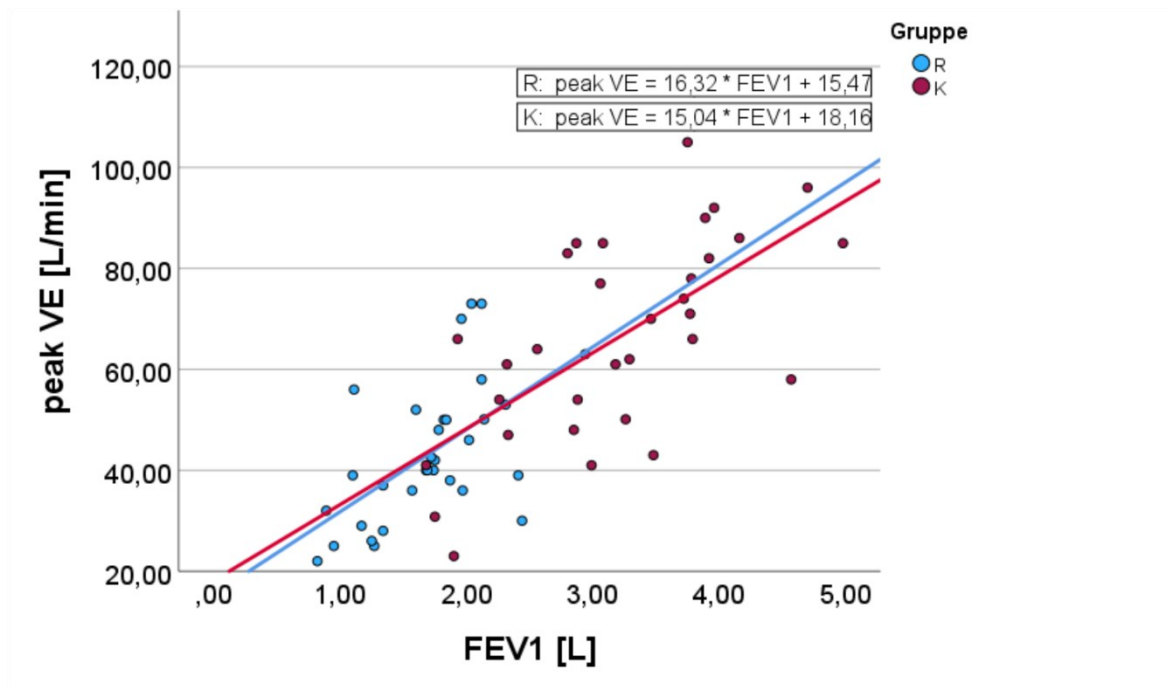


Abbildung 13: Regressionsgerade auf Basis der Studienformeln getrennt nach Gruppe (Streudiagramm)

Graphisch dargestellt war festzustellen, dass die beiden gebildeten Regressionsgeraden im gegebenen Wertebereich sehr ähnlich waren. Daher wurde eine gemeinsame Formel auf Basis der Daten der Restriktionsgruppe und der Kontrollgruppe zur Prädiktion der peak VE aus der FEV1 erstellt.

	Koeffizienten		
	RegressionskoeffizientB	Std.-Fehler	p-Wert
(Konstante)	17,100	4,386	0,000
FEV1	15,367	1,645	0,000

Tabelle 11: Regressionsanalyse

Bei Betrachtung beider Gruppen gemeinsam ergab sich aus der mittels Regressionsanalyse ermittelten Konstante und dem Regressionskoeffizienten die Studienformel

$$\text{peak VE} = 15,367 \text{ FEV1} + 17,1$$

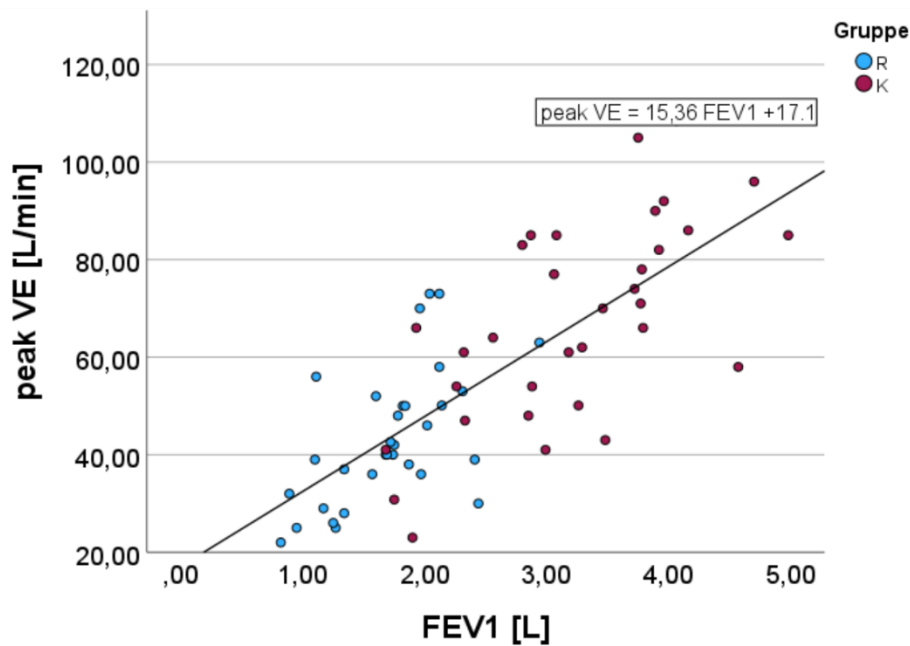


Abbildung 14: Studienformel und Regressionsgerade (Streudiagramm)

In Abbildung 14 ist die durch die neue Formel beschriebene Regressionsgerade zu erkennen.

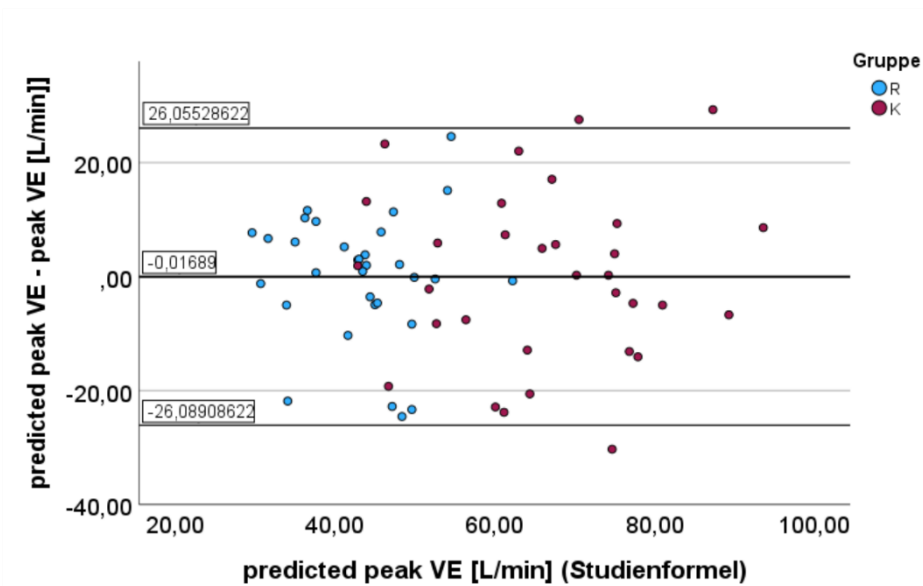


Abbildung 15: predicted peak VE (Studienformel) (Bland-Altman-Diagramm)

Die mittlere Abweichung der peak VE - Werte der erstellten Formel war wie zu erwarten mit  $-0,02 (\pm 13,30)$  L/min klein und zeigte im gesamten dargestellten Bereich in Abbildung 15 keinen erkennbaren Unterschied in der Streuung um die mittlere Abweichung, insbesondere keine Trichterbildung.

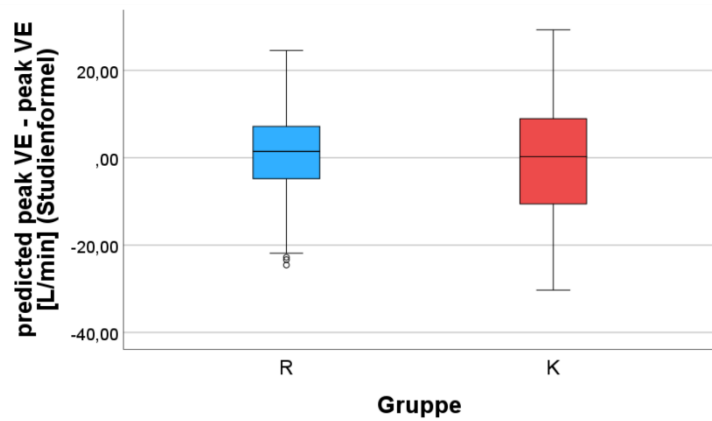


Abbildung 16: predicted peak VE - peak VE (Studienformel) (Boxplot)

In Abbildung 16 ist zu sehen, dass die Differenz aus anhand der Studienformel vorhergesagtem Wert minus dem gemessenen Wert zwischen den Gruppen mit sehr ähnlich war.

## 4 Diskussion

In dieser Studie wurde untersucht, ob sich das Atemäquivalent unter maximaler Belastung zwischen Patient\*innen mit Restriktion und gesunden Kontrollen unterscheidet. Zudem wurde überprüft, ob die im Rahmen einer Ausbelastungsuntersuchung gemessene peak VE sich auch bei Patient\*innen mit Restriktion anhand der in der Literatur gefundenen Formeln von Kaminsky et al. (2018) und Jones et al. (1985) vorhersagen lässt. Das relativ fixe Verhältnis von 33 zwischen peakVO<sub>2</sub> und peak VE, abgeleitet aus den Ergebnissen von Bruce et al. (1973), konnte in dieser Studie auch bei Patient\*innen mit Restriktion gut nachvollzogen werden. Um das zu erreichen, kam es zu einer deutlichen Steigerung der AF in der Restriktionsgruppe, trotz derer die peak VE und peak VO<sub>2</sub> signifikant niedriger blieben und es zu einer arteriellen Hypoxämie kam. Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich jedoch beim min EQO<sub>2</sub>, welches bei Personen mit Restriktion größer war und damit eine verringerte Atemökonomie an der ersten ventilatorischen Schwelle anzeigte. Zudem wurde ein sehr ähnlicher Zusammenhang zwischen FEV<sub>1</sub> und peak VE in beiden Gruppen gefunden, welcher anhand der Formeln von Kaminsky et al. (2018) und Jones et al. (1985) für diese Studienpopulation nicht ideal beschrieben wurde. Deshalb und zur Verdeutlichung der Ähnlichkeit des Zusammenhangs wurde die neue Formel

$$\text{peak VE} = 15,367 \text{ FEV}_1 + 17,1$$

zur Prädiktion der peak VE aufgestellt.

Im peak EQO<sub>2</sub> zeigte sich kein Gruppenunterschied, wodurch die Formel zur Schätzung der peak VE anhand der peak VO<sub>2</sub> in dieser Studienpopulation gut geeignet war.

Bezüglich der zweiten untersuchten Methode der Prädiktion zeigten Peak VE und FEV<sub>1</sub> in beiden Gruppen eine starke Korrelation und die in dieser Studie aufgestellte Formel zur Prädiktion der peak VE aus der FEV<sub>1</sub> war sowohl für Patient\*innen mit Restriktion als auch für die Kontrollgruppe gut anwendbar.

Zusammenfassend war besonders interessant, dass die Methoden zur Prädiktion der peak VE bei Gesunden auch für die Patient\*innen der Restriktionsgruppe gut geeignet waren, sowohl bei Heranziehen der FEV<sub>1</sub>, als auch mittels der EQO<sub>2</sub>.

### 4.1 Methodenkritik

Zu Beginn der Studie stand die Frage, ob sich das Verhältnis von peak VE zu peak VO<sub>2</sub> von 33 zwischen den Gruppen unterscheiden würde. Da allerdings kein Gruppenunterschied zwischen Kontroll- und Restriktionsgruppe festgestellt werden

konnte, rückte die Frage in den Fokus, ob sich anhand spirometrischer Parameter wie der FEV1 Vorhersagen bezüglich der spiroergometrisch ermittelten peak VE anstellen ließen. Insofern wurde die ursprüngliche Fragestellung damit erweitert.

## **Patient\*innen**

Aufgrund der kleinen Studienpopulation konnten bei gewissen Parametern, wie zum Beispiel dem Gewicht, keine Signifikanzen gezeigt werden. Diese Nicht-Signifikanzen können sich unter anderem auch durch die kleine Studienpopulation erklären lassen. Die maßgeblich untersuchten Parameter peak VE (p-Wert < 0,001) und peak O<sub>2</sub> (p-Wert < 0,001) zeigten dabei in dieser Studie aber eine sehr hohe Signifikanz, wobei deren Verhältnis ausgedrückt im EQO<sub>2</sub> (p-Wert > 0,9) darauf hinwies, dass es keinen relevanten Gruppenunterschied gab. Ein Einschlusskriterium dieser Studie war eine Restriktion mit einer TLC < 70% der Norm, wobei die zugrundeliegende Ursache der Restriktion nicht berücksichtigt wurde. Nebendiagnosen wurden ebenso nicht berücksichtigt, allerdings anhand der Ausschlusskriterien im Voraus schon versucht, derartige Verzerrungen zu minimieren. Unterschiedliche Ergebnisse in Studienpopulationen mit anders verteilten Ursachen einer Restriktion wären aber möglich. Eine weitere Limitation dieser Studie war, dass Patient\*innen mit Borderline- und leichter PH nicht ausgeschlossen wurden, was die kardiorespiratorische Fitness der Restriktionsgruppe negativ und damit auch die Studienergebnisse beeinflussen könnte (Nemoto et al. 2019). Umgekehrt ist zu vermuten, dass Patient\*innen mit schwerer Restriktion unterrepräsentiert sind, denn solche Patient\*innen werden im Rahmen der klinischen Routine nicht mittels Spiroergometrie untersucht.

## **Versuchsablauf**

Durch das standardisierte Verfahren und die geeichten Geräte wurde davon ausgegangen, dass weder der lange Zeitraum von 18 Jahren zwischen der ersten und letzten eingeschlossenen Person noch unterschiedliche Untersucher\*innen Einfluss auf die Ergebnisse nahmen, wodurch eine gute Vergleichbarkeit der Daten erwartet wurde. Zudem wären selbst bei unterschiedlichen Spiroergometrieprotokollen mit einer leichten Variation der Stufendauer keine signifikanten Unterschiede zu erwarten gewesen (Windhaber et al. 2021).

## **Dokumentation und Daten**

DLCOcSBpp Werte lagen nicht für alle Personen vor, wodurch dieser Parameter nur anhand der Daten von 17 Personen der Kontroll- und 28 Personen der Restriktionsgruppe ausgewertet werden konnte. Es wäre auch möglich, Personen mit vorliegenden Ausschlusskriterien aufgrund fehlender Daten nicht erkannt oder übersehen zu haben, wobei grundsätzlich alle Patient\*innenhistorien sorgfältig auf Ausschlusskriterien durchsucht wurde. Ansonsten wirkten sich fehlende oder nicht in die Datenbank übertragene Daten auf die Studie lediglich in einer geringeren Anzahl eingeschlossener Patient\*innen aus.

## **Statistik**

Da es sich um eine retrospektive Studie handelte, war ein Informationsbias möglich. Für die Kontrollgruppe konnten, wie erwähnt, nur bei 17 von 32 Personen Daten der DLCOcSBpp gefunden werden. Die DLCOcSBpp der Kontrollgruppe könnte damit durch die kleinere Anzahl der ausgewerteten Personen verzerrt worden sein.

Weiters wurde als Formel zur Prädiktion der peak VE aus der FEV1 von Kaminsky et al. (2018) nur die vereinfachte Formel verwendet und nicht jene Formeln, die auch Alter, Geschlecht und Größe miteinbeziehen. Auch wurde eine nach Geschlechtern getrennte Analyse nicht durchgeführt und die aufgestellte Formel stellt somit ebenfalls nur eine vereinfachte Formel dar. Aufgrund der kleinen Populationsgröße wurde zudem keine nach Altersklassen getrennte Analyse durchgeführt. Da es sich bei dieser Arbeit um eine Single-Center-Studie mit wenigen Teilnehmer\*innen handelte, müsste zur Validierung der aufgestellten Formel zur Prädiktion der peak VE anhand der FEV1 diese an anderen und vor allem größeren Studienpopulationen getestet werden.

## **4.2 Prädiktion der peak VE**

### **Prädiktion aus der peak VO2 mittels Atemäquivalent (EQO2)**

Die anhand der aus den Ergebnissen von Bruce et al. (1973) abgeleitete Formel des an diesem Institut verwendeten Protokolls gibt das bei Gesunden erwartete peak EQO2 mit einem Wert von 33 an und lautet:

$$peak\ VE = peak\ VO2 \times 33$$

Dieses Verhältnis konnte in dieser Studie mit einem peak EQO<sub>2</sub> von 33,92 (30,27 – 41,88) in der Restriktions- und 33,61 (30,99 – 42,57) in der Kontrollgruppe bestätigt werden (Tabelle 6).

Zur Steigerung des bei Belastung erforderlichen erhöhten Ventilationsvolumens benötigten die Patient\*innen mit Restriktion, bei im Vergleich eingeschränkter Steigerung des Atemzugvolumens, eine kompensatorisch höhere peak AF um durchschnittlich 5 Atemzüge/min (Tabelle 6) ähnlich zu Faisal et al. (2016, S. 302 f.).

Bei Gesunden kommt es bei Belastung durch eine Steigerung des VT zu einer deutlichen Verringerung des physiologischen Totraumanteils (Wasserman et al. 1967). Durch das in der Restriktionsgruppe kleinere VT und damit anteilsmäßig höhere physiologische Totraumvolumen wurde in der Restriktionsgruppe eine Erhöhung des peak EQO<sub>2</sub> erwartet, was einer Verringerung der Atemökonomie entspräche. In dieser Studie zeigte sich aber, dass sich das peak EQO<sub>2</sub>, trotz einer signifikant höheren peak VE und peak VO<sub>2</sub> in der Kontrollgruppe, zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied, wengleich es in der Restriktionsgruppe deutliche Ausreißer gab (Abbildung 5).

Bei Javaheri & Sicilian (1992) zeigte sich, wie auch in dieser Studie eine erhöhte resting AF bei Personen mit Restriktion, wobei ein verringertes resting VT nicht nachvollzogen werden konnte. Das daraus errechnete resting EQO<sub>2</sub> unterschied sich zwischen den Gruppen nicht, wohingegen das minimale Atemäquivalent, welches das Erreichen der aeroben Schwelle anzeigt (Balady et al. 2010, S. 197; Binder et al. 2008), signifikant unterschiedlich war (Tabelle 6). Das bedeutet, dass die Personen der Restriktionsgruppe bei submaximaler Belastung ihre Atemökonomie nicht im gleichen Maße steigern konnten, wie die Personen der Kontrollgruppe. Einfluss auf die höhere min EQO<sub>2</sub> könnten der angesprochene größere Totraumanteil bei kleinerem VT und auch die verminderte DLCOcSBpp auf Basis der Restriktion und parenchymatöser oder pulmonalvaskulärer Veränderungen darstellen, auf die weiter unten eingegangen wird.

Interessanterweise glichen sich die EQO<sub>2</sub>-Werte bei Ausbelastung wieder an und es kam zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Während bei dem resting VT kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen war, lag das peak VT in der Kontrollgruppe aber mit durchschnittlich 2,04 (1,64 – 2,33) L signifikant über den 1,10 (0,98 – 1,30) L der Restriktionsgruppe und der Unterschied zeigte sich auch in der VEpp (Tabelle 6). Auch war die peak VO<sub>2</sub> der Restriktionsgruppe, wie erwartet, deutlich niedriger, wohingegen sich die resting VO<sub>2</sub> nicht unterschied. Unter Belastung zeigte das

Verhältnis der beiden Werte zueinander allerdings wie oben erwähnt nicht nur keinen signifikanten Unterschied, sondern war im Gruppenvergleich sogar fast gleich (Abbildung 5). Insgesamt zeigte sich kohärent zu anderen Studienergebnissen bei Personen mit Restriktion eine flachere Atmung mit erhöhter AF sowohl in Ruhe (Javaheri & Sicilian 1992) als auch unter Belastung (Faisal et al. 2016; O'Donnell et al. 1998). Generell waren die Werte VE, VT und AF sowohl in Ruhe als auch unter Belastung gut mit jenen von O'Donnell et al. (1998) und Faisal et al. (2016) vergleichbar, die bedingt durch eineILD eine TLC von durchschnittlich 70% beziehungsweise 64% ( $\pm 10$ ) aufwiesen.

Der nicht vorhandene Unterschied der peak EQO<sub>2</sub> Werte könnte auch dadurch erklärt werden, dass die Verminderung der DLCOcSBpp der Restriktionsgruppe vorrangig durch die pulmonale Restriktion bedingt sein könnte (siehe Partialdrücke und deren Differenzen) und damit die verringerte TLC die peak VO<sub>2</sub> wie auch die peak VE in gleichem Maße beeinflussen würde.

Zusammenfassend wurde der oben vermutete Mechanismus hinter dem zuvor erwarteten höheren peak EQO<sub>2</sub> in der Restriktionsgruppe als mögliche Erklärung des signifikanten Unterschieds im min EQO<sub>2</sub> bei submaximalen Belastungen angesehen. Eine TLC < 70% der Norm scheint somit keinen Einfluss auf die EQO<sub>2</sub> in Ruhe und auch nicht unter maximaler Belastung zu haben, wohl aber im Bereich der aeroben beziehungsweise ersten ventilatorischen Schwelle und damit auf die angesprochene min EQO<sub>2</sub>. Bezogen auf die nach Bruce et al. (1973) abgeleitete Formel eignete sich diese gut für die Prädiktion der peak VE der in dieser Studie untersuchten Kontroll- und Restriktionsgruppe.

### **Prädiktion aus der spirometrischen FEV1**

Die in dieser Studie erhobenen Daten zeigten trotz einer signifikant höheren peak AF aufgrund einer verringerten peak VT eine deutlich niedrigere peak VE in der Restriktionsgruppe (Abbildung 3).

Die zugrundeliegende Studienpopulation der verglichenen Formel von (Kaminsky et al. 2018) mit 3043 eingeschlossenen Männern und 2189 eingeschlossenen Frauen wurde auf Basis einer größeren Population erstellt. Dabei war die peak VO<sub>2</sub> bei Männern 34.0 ( $\pm 9,6$ ) mL/min/kgKG und bei Frauen 26.5 ( $\pm 7,9$ ) mL/min/kgKG. Im Vergleich dazu lag der geschlechterübergreifende Wert der VO<sub>2</sub>max/kgKG der Kontrollgruppe dieser Studie nur bei 24,99 (20,30 – 31,26) mL/min/kgKG und der der Restriktionsgruppe noch deutlich niedriger bei 15,67 (11,78 – 17,76) ml/min/kgKG (Tabelle 6). Ein Unterschied in der

VO<sub>2</sub>max/kgKG als Parameter der kardiorespiratorischen Fitness (Ross et al. 2016, S. e664) könnte erklärend für das Überschätzen der peak VE um durchschnittlich 16,56 ( $\pm$  17,88) L/min (Tabelle 8) durch die Formel von Kaminsky et al. (2018) sein, deren Abweichung mit steigender FEV1 beziehungsweise errechneter peak VE größer wurde (Abbildung 8). Damit wurden insbesondere die peak VE-Werte der Personen der Kontrollgruppe überschätzt. Allerdings wurden die Daten von Kaminsky et al. (2018) im Rahmen einer Laufbandergometrie erhoben, bei welcher im Vergleich zur Fahrradergometrie eine höhere VO<sub>2</sub>max und peak VE beobachtet werden kann (Myers et al. 1991). Im Hinblick auf diesen Unterschied ließe sich das Überschätzen der peak VE durch die Formel von Kaminsky et al. (2017) in erster Linie durch diese unterschiedliche Testmodalität erklären. Bei Betrachtung einer anderen Studie von Kaminsky et al. (2022, S. 289) in welcher die mittels Fahrradergometrie ermittelte peak VO<sub>2</sub> in mL/kgKG/min bei Männern 28,5 ( $\pm$  12,5) und bei Frauen 19,6 ( $\pm$  7,8) war, was aufgrund der in dieser Studie nicht nach Geschlechtern getrennt erfolgten Analyse nur unter Vorbehalt vergleichbar war, zeigte sich ein für die gesamte Kontrollgruppe im Schnitt ähnlicher Wert von 24,99 (20,30 – 31,26) ml/kgKG/min (Tabelle 6). Eine verringerte kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit der Kontrollgruppe als Ursache des Überschätzens der peak VE erschien damit unwahrscheinlich.

Die Formel von Jones et al. (1985), welche anhand von mittels Fahrradergometrie erhobenen Daten erstellt wurde, unterschätzte die gemessene peak VE um durchschnittlich 8,57 ( $\pm$  20,54) L/min, wobei die gemessenen Werte bei kleiner FEV1 unter- und bei großer FEV1 überschätzt wurden (Abbildung 9). Eine abschließende Erklärung für die Unterschied zwischen tatsächlichem und Formelwert konnte nicht gefunden werden, wengleich es Unterschiede im Testprotokoll vor allem bezüglich der Steigerung der Belastungsintensität gab.

Aufgrund der Abweichungen der gemessenen Daten der Studienpopulation von den Formelwerten wurde auf Basis der Studiendaten eine eigene Formel aufgestellt. Da für die errechneten Werte der beiden verwendeten Formeln die gemessenen FEV1 Werte eingesetzt und damit alle mit einem gleichbleibenden Faktor multipliziert wurden, ist die Korrelation der FEV1 zu peak VE ident zu den Korrelationen von predicted peak VE (Kaminsky Formula) zu peak VE und predicted peak VE (Jones Formula) zu peak VE (Tabelle 7, Tabelle 9).

Nachdem die zuerst nach Gruppen getrennten Formeln annähernd deckungsgleich waren (Abbildung 13), wurde die gemeinsame Formel ermittelt, die mit einer durchschnittlichen Differenz von  $-0,02 (\pm 13,30)$  L/min eine kleine durchschnittliche Abweichung von den gemessenen Werten aufwies (Abbildung 14). Diese Beobachtung legte den Schluss nahe, dass der Zusammenhang zwischen FEV1 und peak VE bei Restriktion gleichbliebe. Zudem war diese neue Formel zur Prädiktion der peak VE aus der FEV1 für diese Studienpopulation gut geeignet.

Zusammenfassend konnte kein Unterschied zwischen Restriktions- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Prädiktion der peak VE aus der FEV1 gezeigt werden und die in dieser Studie aufgestellte Formel eignete sich gut für die Vorhersage der peak VE beider Gruppen. Zur Interpretation der peak VE im klinischen Gebrauch im Rahmen einer Fahrradergometrie könnte sie somit herangezogen werden, müsste aber wie erwähnt an einer größeren Studienpopulation getestet und überprüft werden.

### **4.3 weitere Parameter**

#### **BMI**

Ein auffallender Unterschied der Patient\*innen Charakteristika war der signifikante Unterschied des BMI zwischen den Gruppen mit einem im Schnitt höheren Wert in der Restriktionsgruppe bei gleichzeitig nicht signifikanten Unterschieden in Größe und Gewicht. Bei genauerer Betrachtung könnte dieser durch eine größere Streuung der Größe der Kontrollgruppe erklärbar sein, die quadriert in die BMI-Formel einfließt. Passend zu den Ergebnissen dieser Studie konnten Schaeffer et al. (2022) bei Patient\*innen mit ILD eine Assoziation zwischen höher werdendem BMI und negativem Einfluss auf Lungenvolumina, insbesondere TLC und Residualvolumen (RV) beobachten. Sie vermuteten weiters, dass ein höherer BMI, ähnlich wie bei Gesunden (Jones & Nzekwu 2006), eine Verstärkung der Restriktion verursachen könnte. Als Ursache für den höheren BMI könnte die verminderte Leistungsfähigkeit der Restriktionsgruppe in Kombination mit Dyspnoe, wie sie charakteristischerweise bei Personen mit restriktiver Funktionsstörung auftritt (Laveneziana 2010), spekuliert werden. In weiterer Folge könnte diese zu geringerer körperlicher Aktivität und sodann zu einer Gewichtszunahme geführt haben. Einschränkend zu diesen Überlegungen ist festzuhalten, dass unter den Patient\*innen mit Restriktion keine Fälle mit krankhafter Adipositas vorhanden waren.

## Blutdruck und Herzfrequenz

In Ruhe unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich des Blutdrucks nicht, sehr wohl allerdings hinsichtlich der Herzfrequenz. Dabei war die resting HF mit 71 (65,00-78,75) Schlägen/min in der Kontrollgruppe signifikant niedriger als in der Restriktionsgruppe mit 84,50 (69,75-96) Schlägen/min. Die resting HF ist einer von mehreren unabhängigen Parametern zur groben Schätzung der peak VO<sub>2</sub> (Jurca et al. 2005; Nes et al. 2011) und ist hier, wie auch die oben angeführte peak VE, hinweisend auf die niedrigere kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit der Restriktionsgruppe. Unter Belastung zeigte sich ein signifikanter Unterschied im RRsys bei einem mit 182,50 (163,25-205,50) mmHg höheren Wert in der Kontrollgruppe als in der Restriktionsgruppe mit 160,00 (145,00-191,00) mmHg. Der Anstieg des RRsys wie auch das Gleichbleiben- oder geringe Abfallen des RRdia unter Belastung ist eine physiologische Reaktion, wobei die systolische Steigerung durch ein gesteigertes Herzzeitvolumen und der diastolische Wert durch eine Vasodilatation zu erklären sind (Balady et al. 2010, S. 200; Fletcher et al. 2013, S. 875). Dem in der Restriktionsgruppe beobachteten Anstieg des RRdia auf 91,00 (72,00-108,00) mmHg wäre trotz einer Assoziation mit Komorbiditäten wie Adipositas, Diabetes mellitus, oder arterieller Hypertonie entsprechend Sydó et al. (2018, S. 979) kein prognostischer Faktor zuzuschreiben.

Die niedrigeren Werte der peak HF und des RRsys der Restriktionsgruppe würden sich durch die Annahme der schweren restriktiven Ventilationsstörung als limitierender Faktor erklären lassen, der, passend zur Literatur, zu einer respiratorischen Limitierung führt, bevor eine kardiovaskuläre Limitierung vorhanden ist (Balady et al. 2010, S. 204). Auch Gille & Laveneziana (2021, S. 5) gehen bei Patient\*innen mit ILD oder COPD von einer „wahrscheinlich reduzierten“ peak HR im Rahmen eines kardiopulmonalen Belastungstests aus. Caruso et al. (2023, S. 99) sehen bei ihren Patient\*innen, diese haben als respiratorische Grunderkrankung allerdings eine schwere COPD, ebenfalls die respiratorische Komponente als limitierenden Faktor und Ursache einer vergrößerten Herzfrequenzreserve an. Weiteres zeigten sich passend dazu bei Personen mit ILD und TLC von durchschnittlich 64 (± 10) % bei Faisal et al. (2016) eine peak HF mit im Schnitt 127 (99 – 155) Schlägen/min im Vergleich zu im Schnitt 130,00 (111,25 – 153,75) Schlägen/min in dieser Studie. Im Gegensatz dazu ist mit Ausnahme von Hochleistungssportler\*innen und wie hier genannten schwer lungenkranken Personen in der Regel die kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit limitierend (Balady et al. 2010, S. 199).

Die niedrigere peak HF ist demnach gut mit den angesprochenen Studiendaten vergleichbar und wahrscheinlich auf die respiratorische Grunderkrankung zurückzuführen. Als möglicherweise zusätzlich hinweisend auf eine ventilatorische Limitation wird folgend die belastungsinduzierte arterielle Hypoxämie angeführt.

## **Partialdrücke und deren Differenzen**

In der Restriktionsgruppe kam es unter Belastung zu einem Abfall des bereits in Ruhe mit im Schnitt 73,40 (69,45 – 86,20) mmHg signifikant niedrigeren  $artpO_2$  auf 64,15 (53,88 – 73,93) mmHg (Tabelle 5) und damit zu einer belastungsinduzierten arteriellen Hypoxämie. Die  $AaDO_2$ , welche in Ruhe statistisch noch nicht signifikant unterschiedlich war, vergrößerte sich in der Restriktionsgruppe unter Belastung dadurch deutlich. Selbst ein geringer Abfall der  $paO_2$  unter Belastung führte bei sonst gesunden Patient\*innen zu einem negativen Effekt auf die  $VO_{2max}$  (Harms et al. 2000). Harris-Eze et al. (1994) vermuteten bei ihren Personen mit ILD eine signifikante Einschränkung der erbrachten Leistung unter Belastung durch die arterielle Hypoxämie. Miki et al. (2013, S. 655) konnten bei Personen mit durch eine idiopathische pulmonale Fibrose eingeschränkter Vitalkapazität und DLCO ähnlich dazu eine verlängerte Belastungsdauer bei  $O_2$ -Supplementation zeigen, nahmen allerdings die Hypoxämie nicht als direkte Ursache der Belastungseinschränkung an, was auch bei den Patient\*innen dieser Studie angenommen werden kann.

Die in dieser Gruppe ebenfalls verringerte  $DLCOcSBpp$  kann als Prädiktor für eine arterielle Hypoxämie unter Belastung gelten (Kelley et al. 1986) und ist auch mit einer vergrößerten  $AaDO_2$  assoziiert (Risk et al. 1984), denn eine verringerte Diffusionsleistung führt bei einem hohen pulmonalen Blutfluss zu einer mangelhaften Oxygenierung des Blutes (Petersson & Glenn 2014, S. 1025). Die angesprochene verringerte  $DLCOcSBpp$  war erwartet worden, da die einer Restriktion zugrundeliegenden Erkrankungen wie etwa ILD's (Martinez-Pitre et al. 2025) mit einer verringerten DLCO assoziiert sind (Goldin & Cascella 2024; Guenther et al. 2018, S. 6; Veit et al. 2020, S. 4), die wie auch die TLC als Prädiktor eines ILD-Krankheitsausmaßes angesehen werden kann (Hansen & Wasserman 1996, S. 1569 f.; Hoffmann et al. 2025). Javaheri & Sicilian (1992) konnten bei ihren Patient\*innen mit einer schweren Restriktion durch eine ILD auch eine deutliche Reduktion der DLCO beobachten und diese war, wie der  $artpO_2$  in Ruhe, gut mit jenen Werten der Restriktionsgruppe vergleichbar.

Erklärend dazu führt eine Verminderung des Alveolarvolumens sowohl bei Gesunden als auch bei Personen mit ILD oder extrapulmonaler Restriktion zu einer Einschränkung der DLCO, womit die tatsächliche Diffusionskapazität wie hier bei Personen mit Restriktion unterschätzt würde (Goldin & Cascella 2024; Graham et al. 2017, S. 23; Johnson 2000). Tatsächlich lag die DLCOcSBpp der Restriktionsgruppe korrigiert auf das Alveolarvolumen durchschnittlich bei 90,80 (72,63 – 99,15) %<sup>1</sup>, es blieben also ca. 10 % die durch andere Faktoren zu erklären wären. Folglich wäre die verminderte DLCOcSBpp vor allem auf die restriktive Ventilationsstörung zurückzuführen und diese dadurch vorrangig für die belastungsinduzierte arterielle Hypoxämie verantwortlich. Der sich wenig verändernde artpCO<sub>2</sub> wies auf eine inadäquate Hyperventilation hin, die gemeinsam mit der AaDO<sub>2</sub> die belastungsinduzierte Hypoxämie beeinflusst (Dempsey & Wagner 1999). Umgekehrt erschien eine alveoläre Hypoventilation aufgrund des nur geringfügig veränderten artpCO<sub>2</sub> unter Belastung ebenfalls unwahrscheinlich und die isolierte belastungsinduzierte Hypoxämie wies „eher auf pulmonal-parenchymatöse oder vaskuläre Prozesse hin“ (Held et al. 2018, S. 18). Marciniuk et al. (1994) schlugen vor, dass bei ihren Personen mit eingeschränkter TLC nicht „respiratory mechanics“ der primäre Grund für die Belastungslimitierung sei. Ähnlich dazu wurden von Hansen & Wassermann (1996) bei unselektierten Personen mit ILD und durchschnittlicher TLC von 78 (± 18,9) % pulmonalvaskuläre Erkrankungen, im speziellen eine PH, eher für die verringerte peak VO<sub>2</sub> verantwortlich gehalten als eine ventilatorische Einschränkung. Einer PH würden bei unzureichender kardialer Kompensation durch eine zu geringe pulmonale Perfusion ein vergrößerter funktioneller Totraum und damit ein V/Q Missverhältnis folgen (Sabbahi et al. 2020, S. 3).

Die schon angesprochenen ILDs gehen definitionsgemäß mit einer Veränderung des Lungenparenchyms einher und sind auch mit einer PH, klassifiziert als Gruppe 3, assoziiert (Humbert et al. 2023; Shorr et al. 2007, S. 716). Gläser et al. (2009, S. 321) konnten zeigen, dass eine signifikant niedrigere Belastungsfähigkeit bei Patient\*innen mit schwerer im Vergleich zu moderater PH auftrat. Boutou et al. (2011) zeigten, dass bei Personen mit IPF und einer durchschnittlichen TLC von 54,30 (± 12,2) % die peak VO<sub>2</sub> als Parameter für die Belastungsfähigkeit negativ mit dem sPAP korrelierte, allerdings nicht mit den Lungenfunktionswerten wie peak VE und peak VT. Patient\*innen mit schwerer PH wurden in dieser Studie zwar ausgeschlossen, allerdings wiesen andere Studienergebnisse

---

<sup>1</sup> Daten tabellarisch nicht dargestellt

darauf hin, dass bereits eine Borderline-PH mit einer Einschränkung der Wegstrecke im Rahmen eines 6-MWD Test einhergeht (Nemoto et al. 2019). Einschränkungen der Leistungsfähigkeit von Personen dieser Studie durch eine Borderline oder moderate PH sind daher möglich, wobei ein Einfluss auf die peak VE nach den Ergebnissen von Boutou et al. (2011) unwahrscheinlich ist.

Zudem waren bei Brewis et al. (2015, S. 1385) Patient\*innen mit schwerer PH im Rahmen von Lungenerkrankungen trotz ähnlicher Hämodynamik in ihrer Belastungsfähigkeit, verglichen anhand 6MWD und funktioneller NYHA Klassifikation, stärker eingeschränkt im Vergleich zu Personen mit einer idiopathischen PH, was auch die Bedeutung der ventilatorischen Komponente unterstreicht. Chebib et al. (2018, S. 7) vermuteten die Kombination aus parenchymatöser und pulmonalvaskulärer Erkrankung als Ursache einer höhergradig eingeschränkten Belastungsfähigkeit und niedrigerer Überlebensrate von Gruppe 3 PH Patient\*innen, im speziellen derer mit geringerer TLC und kleinerem Transferkoeffizienten für Kohlenmonoxid. Damit dürften die angesprochenen Partialdrücke und deren Differenzen auch bei den Personen der Restriktionsgruppe dieser Studie vorrangig durch parenchymatöse und ventilatorisch-mechanische Limitationen, aber auch durch begleitende pulmonalvaskuläre Veränderungen beeinflusst werden.

Zusammenfassend tragen bei Restriktion im Rahmen einer ILD mehrere Faktoren zur Verminderung der DLCO bei: Reduktion der Gasaustauschfläche bei kleinerer TLC, Verdickung der Kapillarmembran, Ventilations- Perfusionsmissverhältnis und Rarifikation des pulmonalen Kapillarnetzes (Gille & Laveneziana 2021, S. 3). Als primäre Ursache der belastungsinduzierten Hypoxämie in der Restriktionsgruppe könnte somit die durch die kleinere Gasaustauschfläche bei eingeschränkter TLC verringerte DLCOcSBpp in Kombination mit der unzureichenden Erhöhung der VE bei Belastung vermutet werden.

#### **4.4 Conclusio**

Trotz eingeschränkter kardiorespiratorischer Fitness und niedrigeren peak VE Werten in der Restriktionsgruppe hatten die pathologischen Veränderungen im Rahmen der restriktiven Ventilationsstörung weder einen Einfluss auf die resting EQO<sub>2</sub> und peak EQO<sub>2</sub>, noch auf den Zusammenhang zwischen FEV<sub>1</sub> und peak VE. Daraus abgeleitete Formeln ließen sich demnach für gesunde, wie auch für Personen mit Restriktion anwenden.

## Literaturverzeichnis

**Aaron, Shawn D./Dales, Robert E./Cardinal, Pierre (1999):**

How Accurate Is Spirometry at Predicting Restrictive Pulmonary Impairment? In: *Chest*, 1999, 115 (3), S. 869–873.

**Althobiani, Malik A./Russell, Anne-Marie/Jacob, Joseph/Ranjan, Yatharth/Folarin, Amos A./Hurst, John R. et al. (2024):**

Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. In: *Frontiers in Medicine*, 2024, 11, S. 1296890.

**Arena, Ross/Myers, Jonathan/Kaminsky, Leonard A. (2016):**

Revisiting age-predicted maximal heart rate: Can it be used as a valid measure of effort? In: *American Heart Journal*, 2016, 173, S. 49–56.

**ATS/ACCP (2003):**

ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 167 (2), S. 211–277.

**Balady, Gary J./Arena, Ross/Sietsema, Kathy/Myers, Jonathan/Coke, Lola/Fletcher, Gerald F. et al. (2010):**

Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation*, 2010, 122 (2), S. 191–225.

**Bhakta, Nirav R./McGowan, Aisling/Ramsey, Kathryn A./Borg, Brigitte/Kivastik, Jana/Knight, Shandra Lee et al. (2023):**

European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. In: *European Respiratory Journal*, 2023, 62 (4).

**Binder, Ronald K./Wonisch, Manfred/Corra, Ugo/Cohen-Solal, Alain/Vanhees, Luc/Saner, Hugo et al. (2008):**

Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. In: *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 2008, 15 (6), S. 726–734.

**Blair, Steven N./Kohl, Harold W., III/Barlow, Carolyn E./Paffenbarger, Ralph S., Jr/Gibbons, Larry W./Macera, Caroline A. (1995):**

Changes in Physical Fitness and All-Cause Mortality: A Prospective Study of Healthy and Unhealthy Men. In: *JAMA*, 1995, 273 (14), S. 1093–1098.

**Bolliger, Ct/Jordan, P/Soler, M/Stulz, P/Tamm, M/Wyser, C et al. (1996):**

Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. In: *European Respiratory Journal*, 1996, 9 (3), S. 415–421.

**Boutou, Afroditi K/Pitsiou, Georgia G./Trigonis, Ioannis/Papakosta, Despina/Kontou, Paschalina K./Chavouzis, Nikolaos et al. (2011):**

Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: The effect of pulmonary hypertension. In: *Respirology*, 2011, 16 (3), S. 451–458.

**Brazile, Tiffany L./Levine, Benjamin D./Shafer, Keri M. (2025):**  
Cardiopulmonary Exercise Testing. In: *NEJM Evidence*. J.S. Guseh, A. Baggish & C.C. Hardin, Hrsg., 2025, 4 (2).

**Brewis, Melanie J./Church, Alistair C./Johnson, Martin K./Peacock, Andrew J. (2015):**  
Severe pulmonary hypertension in lung disease: phenotypes and response to treatment. In: *European Respiratory Journal*, 2015, 46 (5), S. 1378–1389.

**Bruce, R. A./Kusumi, F./Hosmer, D. (1973):**  
Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. In: *American Heart Journal*, 1973, 85 (4), S. 546–562.

**Caruso, Flávia Rossi/Goulart, Cássia Da Luz/Jr, José Carlos Bonjorno/De Oliveira, Claudio Ricardo/Mendes, Renata Gonçalves/Arena, Ross et al. (2023):**  
Predictors of cardiopulmonary exercise testing in COPD patients according to the Weber classification. In: *Heart & Lung*, 2023, 62, S. 95–100.

**Chebib, Nader/Mornex, Jean-François/Traclet, Julie/Philit, François/Khouatra, Chahera/Zeghmar, Sabrina et al. (2018):**  
Pulmonary hypertension in chronic lung diseases: comparison to other pulmonary hypertension groups. In: *Pulmonary Circulation*, 2018, 8 (2), S. 1–10.

**Constantini, Keren/Tanner, David A./Gavin, Timothy P./Harms, Craig A./Stager, Joel M./Chapman, Robert F. (2017):**  
Prevalence of Exercise-Induced Arterial Hypoxemia in Distance Runners at Sea Level. In: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2017, 49 (5).

**Dempsey, J A/Hanson, P G/Henderson, K S (1984):**  
Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. In: *The Journal of Physiology*, 1984, 355 (1), S. 161–175.

**Dempsey, Jerome A./Wagner, Peter D. (1999):**  
Exercise-induced arterial hypoxemia. In: *Journal of Applied Physiology*, 1999, 87 (6), S. 1997–2006.

**Dores, Hélder/Mendes, Miguel/Abreu, Ana/Durazzo, Aná/Rodrigues, Cidália/Vilela, Eduardo et al. (2024):**  
Cardiopulmonary exercise testing in clinical practice: Principles, applications, and basic interpretation. In: *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2024, 43 (9), S. 525–536.

**Dowman, Leona M./McDonald, Christine F./Hill, Catherine J./Lee, Annemarie L./Barker, Kathryn/Boote, Claire et al. (2017):**  
The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. In: *Thorax*, 2017, 72 (7), S. 610–619.

**Faisal, Azmy/Alghamdi, Bader J./Ciavaglia, Casey E./Elbehairy, Amany F./Webb,**

**Katherine A./Ora, Josuel et al. (2016):**

Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2016, 193 (3), S. 299–309.

**Fletcher, Gerald F./Ades, Philip A./Kligfield, Paul/Arena, Ross/Balady, Gary J./Bittner, Vera A. et al. (2013):**

Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. In: Circulation, 2013, 128 (8), S. 873–934.

**Gille, Thomas/Laveneziana, Pierantonio (2021):**

Cardiopulmonary exercise testing in interstitial lung diseases and the value of ventilatory efficiency. In: European Respiratory Review, 2021, 30 (162).

**Gläser, Sven/Noga, Oliver/Koch, Beate/Opitz, Christian F./Schmidt, Bernd/Temmesfeld, Bettina et al. (2009):**

Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. In: Respiratory Medicine, 2009, 103 (2), S. 317–324.

**Goldin, Jennifer/Cascella, Marco (2024):**

Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide [06.10.2024], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556149/> [19.11.2025].

**Graham, Brian L./Brusasco, Vito/Burgos, Felip/Cooper, Brendan G./Jensen, Robert/Kendrick, Adrian et al. (2017):**

2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. In: European Respiratory Journal, 2017, 49 (1).

**Graham, Brian L./Steenbruggen, Irene/Miller, Martin R./Barjaktarevic, Igor Z./Cooper, Brendan G./Hall, Graham L. et al. (2019):**

Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2019, 200 (8), S. e70–e88.

**Guenther, Andreas/Krauss, Ekaterina/Tello, Silke/Wagner, Jasmin/Paul, Bettina/Kuhn, Stefan et al. (2018):**

The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: Respiratory Research, 2018, 19 (1), S. 141.

**Haber, Paul (2013):**

*Lungenfunktion und Spiroergometrie: Interpretation und Befunderstellung unter Einschluss der arteriellen Blutgasanalyse*, Wien: Springer.

**Hansen, James E./Wasserman, Karlman (1996):**

Pathophysiology of Activity Limitation in Patients With Interstitial Lung Disease. In: Chest, 1996, 109 (6), S. 1566–1576.

**Harber, Matthew P./Kaminsky, Leonard A./Arena, Ross/Blair, Steven N./Franklin, Barry A./Myers, Jonathan et al. (2017):**

Impact of Cardiorespiratory Fitness on All-Cause and Disease-Specific Mortality: Advances Since 2009. In: *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2017, 60 (1), S. 11–20.

**Harms, Craig A./McCLARAN, Steven R./Nickele, Glenn A./Pegelow, David F./Nelson, William B./Dempsey, Jerome A. (2000):**

Effect of exercise-induced arterial O<sub>2</sub> desaturation on  $\dot{V}O_{2\max}$  in women. In: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2000, 32 (6), S. 1101.

**Harris-Eze, A. O./Sridhar, G./Clemens, R. E./Gallagher, C. G./Marciniuk, D. D. (1994):**

Oxygen improves maximal exercise performance in interstitial lung disease. In: *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1994, 150 (6 Pt 1), S. 1616–22.

**Held, M./Baron, S./Jany, B. (2018):**

Funktionsdiagnostik in der Pneumologie. In: *Der Internist*, 2018, 59 (1), S. 15–24.

**Hoffmann, Tobias/Teichgräber, Ulf/Lassen-Schmidt, Bianca/Renz, Diane/Brüheim, Luis Benedict/Weise, Tobias et al. (2025):**

AI-based HRCT quantification reveals DLCO and TLC as key determinants of ILD severity in connective tissue diseases. In: *RMD Open*, 2025, 11 (4), S. e005963.

**Humbert, Marc/Kovacs, Gabor/Hoepfer, Marius M./Badagliacca, Roberto/Berger, Rolf M. F./Brida, Margarita et al. (2023):**

2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal*, 2023, 61 (1).

**Imboden, Mary T./Harber, Matthew P./Whaley, Mitchell H./Finch, W.**

**Holmes/Bishop, Derron L./Kaminsky, Leonard A. (2018):**

Cardiorespiratory Fitness and Mortality in Healthy Men and Women. In: *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 72 (19), S. 2283–2292.

**Javaheri, S/Sicilian, L (1992):**

Lung function, breathing pattern, and gas exchange in interstitial lung disease. In: *Thorax*, 1992, 47 (2), S. 93–97.

**Jenkins, Sue/Hill, Kylie/Cecins, Nola M. (2010):**

State of the art: How to set up a pulmonary rehabilitation program. In: *Respirology*, 2010, 15 (8), S. 1157–1173.

**Johnson, D.C (2000):**

Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (K<sub>CO</sub>) for alveolar volume. In: *Respiratory Medicine*, 2000, 94 (1), S. 28–37.

**Jones, N. L./Makrides, L./Hitchcock, C./Chypchar, T./McCartney, N. (1985):**

Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. In: *The American Review of Respiratory Disease*, 1985, 131 (5), S. 700–708.

**Jones, Richard L./Nzekwu, Mary-Magdalene U. (2006):**

The Effects of Body Mass Index on Lung Volumes. In: *Chest*, 2006, 130 (3), S. 827–833.

**Jurca, Radim/Jackson, Andrew S./LaMonte, Michael J./Morrow, James R./Blair, Steven N./Wareham, Nicholas J. et al. (2005):**  
Assessing Cardiorespiratory Fitness Without Performing Exercise Testing. In: American Journal of Preventive Medicine, 2005, 29 (3), S. 185–193.

**Kaminsky, Leonard A./Arena, Ross/Myers, Jonathan/Peterman, James E./Bonikowske, Amanda R./Harber, Matthew P. et al. (2022):**  
Updated Reference Standards for Cardiorespiratory Fitness Measured with Cardiopulmonary Exercise Testing. In: Mayo Clinic Proceedings, 2022, 97 (2), S. 285–293.

**Kaminsky, Leonard A./Harber, Matthew P./Imboden, Mary T./Arena, Ross/Myers, Jonathan (2018):**  
Peak Ventilation Reference Standards from Exercise Testing: From the FRIEND Registry. In: Medicine & Science in Sports & Exercise, 2018, 50 (12), S. 2603.

**Kaminsky, Leonard A./Imboden, Mary T./Arena, Ross/Myers, Jonathan (2017):**  
Reference Standards for Cardiorespiratory Fitness Measured With Cardiopulmonary Exercise Testing Using Cycle Ergometry: Data From the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND) Registry. In: Mayo Clinic Proceedings, 2017, 92 (2), S. 228–233.

**Kelley, Mark A./Panettieri, Reynold A./Krupinski, Ann V. (1986):**  
Resting single-breath diffusing capacity as a screening test for exercise-induced hypoxemia. In: The American Journal of Medicine, 1986, 80 (5), S. 807–812.

**Kovacs, Gabor/Humbert, Marc/Avian, Alexander/Lewis, Gregory D./Ulrich, Silvia/Vonk Noordegraaf, Anton et al. (2024):**  
Prognostic relevance of exercise pulmonary hypertension: results of the multicentre PEX-NET Clinical Research Collaboration. In: The European Respiratory Journal, 2024, 64 (6), S. 2400698.

**Kovacs, G./Berghold, A./Scheidl, S./Olschewski, H. (2009):**  
Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. In: European Respiratory Journal, 2009, 34 (4), S. 888–894.

**Kovacs, G./Olschewski, A./Berghold, A./Olschewski, H. (2012):**  
Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. In: European Respiratory Journal, 2012, 39 (2), S. 319–328.

**Laveneziana, Pierantonio (2010):**  
Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with restrictive lung disease. In: Multidisciplinary Respiratory Medicine, 2010, 5 (3), S. 211–215.

**Levett, D.Z.H./Jack, S./Swart, M./Carlisle, J./Wilson, J./Snowden, C. et al. (2018):**  
Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. In: British Journal of Anaesthesia, 2018, 120 (3), S. 484–500.

**Marciniuk, D. D./Sridhar, G./Clemens, R. E./Zintel, T. A./Gallagher, C. G. (1994):** Lung volumes and expiratory flow limitation during exercise in interstitial lung disease. In: *Journal of Applied Physiology*, 1994, 77 (2), S. 963–973.

**Martinez-Pitre, Pedro J./Sabbula, Bhanusivakumar R./Casella, Marco (2025):** Restrictive Lung Disease [2025], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560880/> [26.02.2025]., Treasure Island (FL).

**Miki, Keisuke/Maekura, Ryoji/Miki, Mari/Kitada, Seigo/Yoshimura, Kenji/Tateishi, Yoshitaka et al. (2013):** Exertional acidotic responses in idiopathic pulmonary fibrosis: The mechanisms of exertional dyspnea. In: *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2013, 185 (3), S. 653–658.

**Myers, Jonathan/Buchanan, Nancy/Walsh, Doug/Kraemer, Mark/McAuley, Paul/Hamilton-Wessler, Mariantha et al. (1991):** Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. In: *Journal of the American College of Cardiology*, 1991, 17 (6), S. 1334–1342.

**Nemoto, Kenji/Oh-ishi, Shuji/Akiyama, Tatsuya/Yabuuchi, Yuki/Goto, Hitomi/Nonaka, Mizu et al. (2019):** Borderline pulmonary hypertension is associated with exercise intolerance and increased risk for acute exacerbation in patients with interstitial lung disease. In: *BMC Pulmonary Medicine*, 2019, 19, S. 167.

**Nes, Bjarne Martens/Janszky, Imre/Vatten, Lars Johan/Nilsen, Tom Ivar Lund/Aspenes, Stian Thoresen/Wisløff, Ulrik (2011):** Estimating  $\dot{V}O_2$  peak from a Nonexercise Prediction Model: The HUNT Study, Norway. In: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2011, 43 (11), S. 2024.

**O'Donnell, Denis E./Chau, Laurence K. L./Webb, Katherine A. (1998):** Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease. In: *Journal of Applied Physiology*, 1998, 84 (6), S. 2000–2009.

**Pellegrino, R./Viegi, G./Brusasco, V./Crapo, R. O./Burgos, F./Casaburi, R. et al. (2005):** Interpretative strategies for lung function tests. In: *European Respiratory Journal*, 2005, 26 (5), S. 948–968.

**Petersson, Johan/Glenny, Robb W. (2014):** Gas exchange and ventilation–perfusion relationships in the lung. In: *European Respiratory Journal*, 2014, 44 (4), S. 1023–1041.

**Pinkstaff, Sherry/Peberdy, Mary Ann/Kontos, Michael C./Finucane, Sheryl/Arena, Ross (2010):** Quantifying Exertion Level During Exercise Stress Testing Using Percentage of Age-Predicted Maximal Heart Rate, Rate Pressure Product, and Perceived Exertion. In: *Mayo Clinic Proceedings*, 2010, 85 (12), S. 1095.

**Risk, Clifford/Epler, Gary R./Gaensler, E.A. (1984):**

Exercise Alveolar-Arterial Oxygen Pressure Difference in Interstitial Lung Disease. In: *Chest*, 1984, 85 (1), S. 69–74.

**Rochester, Carolyn L./Alison, Jennifer A./Carlin, Brian/Jenkins, Alex R./Cox, Narelle S./Bauldoff, Gerene et al. (2023):**

Pulmonary Rehabilitation for Adults with Chronic Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2023, 208 (4), S. e7–e26.

**Ross, Robert/Blair, Steven N./Arena, Ross/Church, Timothy S./Després, Jean-Pierre/Franklin, Barry A. et al. (2016):**

Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. In: *Circulation*, 2016, 134 (24), S. 653–699.

**Ryerson, Christopher J./Cayou, Cindy/Topp, Fiona/Hilling, Lana/Camp, Pat G./Wilcox, Pearce G. et al. (2014):**

Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: A prospective cohort study. In: *Respiratory Medicine*, 2014, 108 (1), S. 203–210.

**Sabbahi, Ahmad/Severin, Richard/Ozemek, Cemal/Phillips, Shane A./Arena, Ross (2020):**

The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing and Training in Patients with Pulmonary Hypertension – Making the Case for This Assessment and Intervention to be Considered a Standard of Care. In: *Expert review of respiratory medicine*, 2020, 14 (3), S. 317.

**Schaeffer, Michele R./Kumar, Divjot S./Assayag, Deborah/Fisher, Jolene H./Johansson, Kerri A./Khalil, Nasreen et al. (2022):**

Association of BMI with pulmonary function, functional capacity, symptoms, and quality of life in ILD. In: *Respiratory Medicine*, 2022, 195, S. 106792.

**Sharma, Priya/Sankari, Abdulghani (2025):**

Body Plethysmography [02.06.2025], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK615301/> [22.01.2026].

**Shorr, A. F./Wainright, J. L./Cors, C. S./Lettieri, C. J./Nathan, S. D. (2007):**

Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. In: *European Respiratory Journal*, 2007, 30 (4), S. 715–721.

**Stanojevic, Sanja/Kaminsky, David A./Miller, Martin R./Thompson, Bruce/Aliverti, Andrea/Barjaktarevic, Igor et al. (2022):**

ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. In: *European Respiratory Journal*, 2022, 60 (1).

**Sydó, Nóra/Sydó, Tibor/Gonzalez Carta, Karina A/Hussain, Nasir/Merkely, Béla/Murphy, Joseph G et al. (2018):**

Significance of an Increase in Diastolic Blood Pressure During a Stress Test in Terms of

Comorbidities and Long-Term Total and CV Mortality. In: American Journal of Hypertension, 2018, 31 (9), S. 976–980.

**Torén, Kjell/Schiöler, Linus/Brisman, Jonas/Malinovschi, Andrei/Olin, Anna-Carin/Bergström, Göran et al. (2020):**

Restrictive spirometric pattern and true pulmonary restriction in a general population sample aged 50 - 64 years. In: BMC Pulmonary Medicine, 2020, 20 (1), S. 55.

**Tyagi, Richa/Sankari, Abdulghani (2025):**

Restrictive Lung Disease [08.11.2025], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560880/> [20.01.2026]., Treasure Island (FL).

**Vainshelboim, Baruch/Oliveira, Jose/Yehoshua, Liora/Weiss, Israella/Fox, Benjamin Daniel/Fruchter, Oren et al. (2014):**

Exercise Training-Based Pulmonary Rehabilitation Program Is Clinically Beneficial for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Respiration, 2014, 88 (5), S. 378–388.

**Veit, Tobias/Barnikel, Michaela/Crispin, Alexander/Kneidinger, Nikolaus/Ceelen, Felix/Arnold, Paola et al. (2020):**

Variability of forced vital capacity in progressive interstitial lung disease: a prospective observational study. In: Respiratory Research, 2020, 21 (1), S. 270.

**Wasserman, Karlman/Van Kessel, Antonius L/Burton, George G (1967):**

Interaction of physiological mechanisms during exercise. In: Journal of Applied Physiology, 1967, 22 (1), S. 71–85.

**Widmann, Roger F./Bitan, Fabien D./Laplaza, F. Javier/Burke, Stephen W./DiMaio, Mary F./Schneider, Robert (1999):**

Spinal Deformity, Pulmonary Compromise, and Quality of Life in Osteogenesis Imperfecta. In: Spine, 1999, 24 (16).

**Wijzenbeek, Marlies/Cottin, Vincent (2020):**

Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. In: New England Journal of Medicine. J.M. Drazen, Hrsg., 2020, 383 (10), S. 958–968.

**Wijzenbeek, Marlies/Suzuki, Atsushi/Maher, Toby M (2022):**

Interstitial lung diseases. In: The Lancet, 2022, 400 (10354), S. 769–786.

**Windhaber, Jana/Steinbauer, Monica/Holter, Magdalena/Wieland, Annemarie/Kogler, Kristina/Riedl, Regina et al. (2021):**

Bicycle spiroergometry: comparison of standardized examination protocols for adolescents: is it necessary to define own standard values for each protocol? In: European Journal of Applied Physiology, 2021, 121 (6), S. 1783–1794.