

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Bestimmung von Pre-Flight Kriterien für erwachsene Patienten mit Cystischer Fibrose zur Beurteilung des individuellen In-Flight Risikos

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Susanne Meyer

aus
München

2015

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rudolf Maria Huber

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Giese

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Rainald Fischer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACP, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 29.01.2015

Meinem Sohn Quirin und meinem verstorbenen Vater in Liebe gewidmet

Danksagung

Als erstes möchte ich mich sehr herzlich bei allen Patienten bedanken, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ohne deren Mut, trotz zum Teil bereits sehr starker pulmonaler Einschränkungen, mit auf das Höhenlabor zu fahren, wäre diese Studie nie entstanden.

Ich habe durch diese Studie nicht nur wissenschaftliche Daten, sondern auch einen sehr intensiven Einblick in das Leben chronisch kranker Menschen mit reduzierter Lebenserwartung erhalten. Dies hat sowohl mein eigenes Leben als auch meine Arbeit als Ärztin stark geprägt.

Herrn Professor R.M. Huber gilt mein ganz besonderer Dank. Nicht nur, dass er mir dieses Thema überlassen hat, sonder ganz besonders dafür, dass er mir trotz einer mehrjährigen verspäteten Verstigstellung es ermöglicht hat, die Dissertationsarbeit fertigzustellen und einzureichen.

Ich bedanke mich auch bei Herrn Professor Rainald Fischer, der mir das wissenschaftliche Arbeiten beigebracht hat und mich während dieser Studie betreut hat.

Zusätzlich gilt mein Dank all den ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeitern der Abteilung von Herrn Professor Huber für ihre tatkräftige Unterstützung in medizinischen, technischen oder organisatorischen Fragen und Belange.

Für statistische Fragestellungen konnte ich mich jederzeit dankenswerterweise an die Mitarbeiter des Instituts für Biomathematik der LMU-München wenden.

Des weiteren bedanke ich mich bei der Forschungsstation Schneefernerhaus für die Möglichkeit, über mehrere Monate deren Räumlichkeiten zu nutzen, sowie bei der Bayerischen Zugspitzbahn, die unsere schweren Geräte unversehrt auf die Forschungsstation gebracht hat und uns finanziell bei den Berg- und Talfahrten entgegen gekommen ist.

Mein größter Dank gilt meinen Mann. Er hat nie an mir gezweifelt, mir immer zur Seite gestanden und mich zu jeder Zeit aufs neue motiviert, diese Arbeit erfolgreich abzuschliessen.

Das gleiche gilt für meine Mutter. Auch sie hat mir zu jeder Zeit den Rücken gestärkt und an mich geglaubt.

Ohne meine Eltern, deren Unterstützung und Glauben an mich hätte ich heute kein abgeschlossenes Medizinstudium und fertiggestellte Dissertation. Lieben Dank.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung der Arbeit.....	V
1 Einleitung und Hintergrund der Studie	1
2 Einführung	5
2.1 DAS KRANKHEITSBILD DER CYSTISCHEN FIBROSE	5
2.1.1 Definition und Geschichte	5
2.1.2 Genetik	5
2.1.3 Veränderungen im Bronchialsystem und der Lunge	6
2.1.4 Typische Veränderungen der Lungenfunktion	7
2.2 PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DES O ₂ -TRANSPORTS IM GESUNDEN UND CHRONISCH HYPOXÄMISCHEN ORGANISMUS	7
2.3 ALLGEMEINE HÖHENPHYSIOLOGIE	9
2.3.1 Physikalische Bedingungen in der Höhe	9
2.3.2 Definition der Höhenhypoxie	10
2.4 EINFLUSS VON HÖHENEXPOSITION AUF DEN GESUNDEN ORGANISMUS	10
2.4.1 Auswirkungen auf die Ventilation	11
2.4.2 Auswirkungen auf die Lungendiffusion	12
2.4.3 Auswirkungen auf die Lungenperfusion.....	13
2.4.4 Auswirkungen auf die Herzarbeit.....	13
2.4.5 Auswirkungen auf die Blutgasanalyse (BGA)	14
2.4.6 Auswirkungen auf die Lungenfunktion.....	14
2.5 FLUGPHYSIOLOGIE	15
3 Stand der Forschung.....	18
3.1 STUDIEN ZU COPD UND HÖHE	18
3.2 STUDIEN ZU CF UND HÖHE	32
4 Hintergrund und Darstellung offiziell anerkannter Flugrichtlinien für Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen.....	36
4.1 GENAUE DARSTELLUNG ANERKANNTER FLUGRICHTLINIEN FÜR PATIENTEN MIT CHRONISCHEN ERKRANKUNGEN DER LUNGE (ATS, AMA UND BTS)	37
4.1.1 Flugrichtlinien der ATS und AMA von 1995 und 1996	37
4.1.2 Flugrichtlinien der BTS 2002 und 2004	38
4.1.3 Flugrichtlinien der BTS von 2011	39
5 Messgeräte und Methodik.....	42
5.1 TRANSKUTANE PULSOXYMETRIE.....	42
5.1.1 Prinzip der Messung	42
5.1.2 Durchführung der Messung	42
5.2 BGA.....	43
5.2.1 Prinzip der Messung	43
5.2.2 Parameter der BGA und deren Interpretation	43
5.2.3 Durchführung der Messung	44
5.3 GANZKÖRPERPLETHYSMOGRAPHIE.....	44
5.3.1 Prinzip der Messung	44
5.3.2 Parameter der Ganzkörperplethysmographie.....	45
5.3.3 Interpretation der Parameter	45
5.3.4 Durchführung der Messung	46
5.4 SPIROMETRIE	46
5.4.1 Prinzip der Messung	46
5.4.2 Parameter der Spirometrie	47
5.4.3 Interpretation der Parameter	48
5.4.4 Durchführung der Messung	48

5.5 IOS	48
5.5.1 Prinzip der Messung	49
5.5.2 Parameter der Impulsoszillometrie und deren Interpretation	50
5.5.3 Graphische Darstellung der Impulsoszillometrie.....	50
5.5.4 Durchführung der Messung.....	50
5.6 HIT	51
5.6.1 Prinzip der Messung	51
5.6.2 Durchführung der Messung.....	51
6 Patientenkollektiv und Studienablauf	52
6.1 PATIENTENKOLLEKTIV	52
6.1.1 Einschlusskriterien	52
6.1.2 Ausschlusskriterien	52
6.2 STUDIENABLAUF	53
6.2.1 Auswahl des Untersuchungsortes	53
6.2.2 Basismessungen.....	53
6.2.3 Höhenmessungen.....	54
7 Statistik	56
7.1 UNTERSUCHUNG AUF SIGNIFIKANZ	56
7.2 UNTERSUCHUNG DER KORRELATION	56
7.3 UNTERSUCHUNG DER REGRESSION	56
7.4 ROC-ANALYSE DER EINZELNEN PARAMETER	57
7.5 BEURTEILUNG VON TESTVERFAHREN	57
8 Ergebnisse	58
8.1 CHARAKTERISTIKA DER STICHPROBEN	58
8.1.1 Verteilung von Geschlecht und Alter	58
8.1.2 Untergruppen im Gesamtkollektiv	58
8.2 SYMPTOMDOKUMENTATION WÄHREND DES HÖHENAUFENTHALTES	58
8.3 VERÄNDERUNGEN UND VERGLEICH DER UNTERSUCHUNGSWERTE IM GESAMTKOLLEKTIV (GK): BASIS ZU HÖHENMESSUNGEN	59
8.3.1 Veränderungen und Vergleich der SaO ₂ und der HF im Gesamtkollektiv	59
8.3.2 Veränderungen und Vergleich der BGA im Gesamtkollektiv.....	59
8.3.3 Veränderungen und Vergleich der Spirometrie im Gesamtkollektiv	59
8.3.4 Veränderungen und Vergleich der Bodyplethysmographie im Gesamtkollektiv .	60
8.3.5 Veränderungen und Vergleich der IOS im Gesamtkollektiv	60
8.3.6 Veränderungen und Vergleich der Ergebnisse beim HIT im Gesamtkollektiv	60
8.4 VERÄNDERUNG DER UNTERSUCHUNGEN IM GESCHLECHTERVERGLEICH	60
8.4.1 SaO ₂ und HF	60
8.4.2 BGA	61
8.4.3 Spirometrie.....	61
8.4.4 Bodyplethysmographie.....	61
8.4.5 IOS	62
8.4.6 HIT	62
8.5 VERÄNDERUNG DER UNTERSUCHUNGEN IN GRUPPE 1: FEV1 > 70%	62
8.5.1 SaO ₂ und HF	62
8.5.2 BGA	62
8.5.3 Spirometrie.....	63
8.5.4 Bodyplethysmographie.....	63
8.5.5 IOS	63
8.6 VERÄNDERUNG DER UNTERSUCHUNGEN IN GRUPPE 2: FEV1 ≤ 70 UND ≥ 50%.....	63
8.6.1 SaO ₂ und HF	63
8.6.2 BGA	64
8.6.3 Spirometrie.....	64
8.6.4 Bodyplethysmographie.....	64

8.6.5 IOS	65
8.7 VERÄNDERUNG DER UNTERSUCHUNGEN IN GRUPPE 3: FEV1 < 50%	65
8.7.1 SaO ₂ und HF	65
8.7.2 BGA	65
8.7.3 Spirometrie	66
8.7.4 Bodyplethysmographie	66
8.7.5 IOS	66
8.8 KORRELATIONEN IM GESAMTKOLLEKTIV	67
8.8.1 Korrelation von SaO ₂ , HF, BGA zum PaO ₂ in der Höhe	67
8.8.2 Korrelation der Basis-Spirometriedaten zum PaO ₂ in der Höhe	67
8.8.3 Korrelation der Bodyplethysmographie zum PaO ₂ in der Höhe	67
8.8.4 Korrelation der IOS zum PaO ₂ in der Höhe	67
8.8.5 Korrelation des HIT zum PaO ₂ in der Höhe	67
8.9 REGRESSIONSANALYSE DER MESSERGEBNISSE IM GESAMTKOLLEKTIV	68
8.10 ROC-ANALYSE ALLER MESSMETHODEN ZUR VORHERSAGE VON PAO ₂ < 50 MMHG BEI DER 1. HÖHENMESSUNG (PAO ₂ _1)	69
8.10.1 SaO ₂ , HF und BGA	69
8.10.2 Spirometrie	70
8.10.3 Bodyplethysmographie	70
8.10.4 Impulsoszillometrie	71
8.10.5 HIT	71
8.11 ROC-ANALYSE ALLER MEßMETHODEN ZUR VORHERSAGE VON PAO ₂ < 50 MMHG BEI 30 WATT BELASTUNG IN DER HÖHE	72
8.11.1 SaO ₂ , HF und BGA	72
8.11.2 Spirometrie	72
8.11.3 Bodyplethysmographie	73
8.11.4 Impulsoszillometrie	73
8.11.5 HIT	74
8.12 ROC-EINZELANALYSEN	75
8.12.1 Vorhersage von PaO ₂ < 50 mmHg bei der 1. Höhenmessung	75
8.12.2 Vorhersage von PaO ₂ < 50 mmHg bei Belastung mit 30 Watt in der Höhe	76
8.12.3 Erarbeitung von mathematischen Formeln zur Vorhersage von Höhen-PaO ₂ -Werten	77
8.12.4 Zusammenhang zwischen Basisdaten und PaO ₂ 1. Messung in der Höhe	78
8.12.5 Zusammenhang zwischen Basisdaten und PaO ₂ 2. Messung in der Höhe	79
8.12.6 Zusammenhang zwischen Basisdaten und der PaO ₂ -Messung unter leichter Belastung in der Höhe	80
8.12.7 Ergebnisse der erarbeiteten Formeln	81
8.13 ÜBERPRÜFUNG EINER AUSWAHL BISLANG VERÖFFENTLICHTER MATHEMATISCHER FORMELN ZU VORHERSAGE VON HÖHEN-PAO ₂ -WERTEN ANHAND DER DATEN DIESER STUDIE	82
8.13.1 Interpretation der Ergebnisse der sechs externen Formeln und Überprüfung auf Sensitivität und Spezifität	84
8.14 ÜBERPRÜFUNG DER GÄNGIGEN FLUGRICHTLINIEN BIS 2011 ANHAND DER DATEN DIESER STUDIE	85
8.14.1 Richtlinien der ATS und AMA von 1995 und 1996	85
8.14.2 Richtlinien der Flugtauglichkeit der BTS von 2002 und 2004	86
8.14.3 Richtlinien der Flugtauglichkeit der BTS von 2011	87
9 Diskussion	89
9.1 REPRÄSENTATIVITÄT DES PROBANDENGUTES	89
9.1.1 Zahl der untersuchten Patienten	89
9.2 DISKUSSION DER METHODIK	89
9.2.1 Studiendesign	89
9.2.2 Statistische Analyse	91
9.3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE IM GESAMTKOLLEKTIV	92

9.3.1	Diskussion der Veränderungen von SaO ₂ und HF	92
9.3.2	Diskussion der Veränderungen der BGA.....	93
9.3.3	Diskussion der Veränderungen der Lungenfunktion	95
9.3.4	Diskussion der Veränderungen beim HIT	97
9.4	DISKUSSION DER ERGEBNISSE IM GESCHLECHTERVERGLEICH	98
9.4.1	Lungenfunktion	98
9.4.2	Inhalativer Hypoxietest.....	100
9.5	DISKUSSION DER ERGEBNISSE IM VERGLEICH DER DREI UNTERGRUPPEN	100
9.5.1	SaO ₂ und HF	100
9.5.2	BGA	101
9.5.3	Lungenfunktion	101
9.6	DISKUSSION DER ÜBERPRÜFUNG DER BISLANG EMPFOHLENEN UND ANGEWENDETEN PARAMETER DURCH KORRELATION, REGRESSION UND ROC-ANALYSE	102
9.6.1	PaO ₂ nach HIT	103
9.6.2	Basis-PaO ₂	103
9.6.3	Basis-SaO ₂	103
9.6.4	Daten aus Lungenfunktionsuntersuchungen	104
9.7	NÄHERE BETRACHTUNG VON BASIS-MEF 50, -MEF 75 UND -TI ABSOLUT IN DER VORHERSAGEKRAFT VON FLUGTAUGLICHKEIT	105
9.8	VERGLEICH DER VORHERSAGEPARAMETER DER VERÖFFENTLICHENEN FLUGRICHTLINIEN VON 1995 BIS 2011 ANHAND DER DATEN DIESER STUDIEN	106
9.9	DISKUSSION EINER AUSWAHL AN BISLANG VERÖFFENTLICHENEN MATHE-MATISCHEN FORMELN NACH BERECHNUNG ANHAND DER DATEN DIESER STUDIE	110
9.10	DISKUSSION DER IN DIESER STUDIE ERARBEITETEN SECHS MATHEMATISCHEN FORMELN ...	113
10	Resümee und Ausblick	115
Literaturverzeichnis	119	
Anhang.....	133	
A.1	LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN	133
A.2	LAKE LOUISE SCORING SYSTEM.....	135
A.3	ERGEBNISTABELLEN.....	135

Kurzfassung der Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde bei 36 erwachsenen Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose, im angloamerikanischen Sprachgebrauch Cystic Fibrosis, CF) die Toleranz niedriger PaO₂-Werte während eines Aufenthaltes in einem Forschungslabor auf 2650 m Höhe in den deutschen Alpen getestet. Diese Höhe entspricht dem Kabineninnendruck in einem Passagierflugzeug während eines Worst-Case Scenario. Der durchgeführte siebenstündige Höhenaufenthalt simuliert die derzeitige Dauer eines mittleren Langstreckenfluges. Mit Hilfe verschiedener Testverfahren sollte die individuelle Flugtauglichkeit dieser CF-Patienten beurteilt, bislang gängige Vorhersagemethoden in ihrer Validität überprüft und neue Möglichkeiten in der Beurteilung des individuellen In-Flight-Risikos von Patienten mit CF erarbeitet werden.

Im Jahr 2011 waren bereits mehr als 50% der CF-Patienten über 18 Jahre alt¹⁸⁴ (Sens und Stern 2011). Zu verdanken ist diese Entwicklung intensiver Forschung und der stetigen Weiterentwicklung von medikamentösen sowie physiotherapeutischen Therapien. Hierzu gehören auch Klimakuren in fernen Ländern, wie zum Beispiel in Israel oder am Toten Meer. Um diese zu erreichen, müssen CF-Patienten Flugzeuge nutzen. Zusätzlich ist die allgemeine Reisetätigkeit dieser Patienten, aufgrund der längeren Lebenserwartung, deutlich gestiegen. Es ist bekannt, dass hierbei ein erhöhtes individuelles gesundheitliches Risiko besteht. Ab welcher Flughöhe oder Flugdauer dieses Risiko zum Tragen kommt und wie stark dieses ausgeprägt ist, war bereits Gegenstand vieler Studien, wobei zumeist Patienten mit COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) untersucht wurden. Anhand einer in dieser Studie durchgeführten umfassenden Literaturrecherche von 1974 bis 2012 wird festgestellt, dass auch bis dato noch viele Unklarheiten, Uneinigkeiten und Unsicherheiten in der Beurteilung von Flugtauglichkeit bei Patienten mit chronisch obstruktiv pulmonalen Erkrankungen im Allgemeinen bestehen. Einigkeit über die daraus erarbeiteten Empfehlungen und Schlüsse besteht jedoch nicht. Gerade die Testverfahren zur Höhensimulation, die Basisparameter, mit deren Grenzwerten die Flugtauglichkeit vorhergesagt werden soll und der Hypoxiegrenzwert, ab dem in der Höhe zusätzlicher Sauerstoff (O₂) verabreicht werden soll, werden in den Studien verschieden beschrieben. Bis dato bestehen daher keine eindeutigen und wirklich einheitlichen Empfehlungen für die Beurteilung von Flugtauglichkeit bei Patienten mit chronisch obstruktiven pulmonalen Erkrankungen. Hierdurch herrscht eine große Unsicherheit seitens der Patienten, der beratenden Ärzte und der Fluggesellschaften.

Hintergrund der vorliegenden Studie ist die Tatsache, dass bis zu diesem Zeitpunkt zwar viele Studien zum Thema Flugtauglichkeit von chronisch pulmonal erkrankten Patienten vorlagen, diese jedoch meist in Druckkammern oder mittels eines inhalativen Hypoxietests (HIT, Hypoxia Inhalation Test; HAST, Hypoxia Altitude Simulation Test) durchgeführt wurden. In Druckkammern konnten maximale Höhenexpositionszeiten von

bis zu drei Stunden erreicht werden. Zusätzlich gibt es bislang nur sehr wenige Studien, die gezielt die Flugtauglichkeit oder das In-Flight-Risiko von Patienten mit CF untersucht haben.

Für die vorliegende Studie wurden folgende Hypothesen aufgestellt und Ziele gesetzt:

Die Hypothesen lauten:

- Der Aufenthalt über sieben Stunden in einer Höhe von 2650 m (entsprechend dem herrschenden Kabineninnendruck während eines Worst-Case Scenario nach IATA-Richtlinien) ist für CF-Patienten mit milder bis mäßig ausgeprägter pulmonaler Obstruktion subjektiv nicht schädlich.
- Der Grenzwert für den Basis-PaO₂, ab dem zusätzlicher O₂ empfohlen wird, ist zu streng gesetzt.
- Die Basisparameter PaO₂ und SaO₂ zur Vorhersage der Flugtauglichkeit sind nicht valide genug.
- Hypoxietest-Ergebnisse sind keine sicheren Vorhersageparameter.
- Bislang vorhandene mathematische Formeln zur Berechnung eines Höhen-PaO₂-Wertes sind ungenau in der Vorhersage.
- Zur Beurteilung der Flugtauglichkeit von CF-Patienten sollten Daten aus der Lungenfunktion mit einbezogen werden.

Die Studienziele sind:

- Überprüfung bislang publizierten Vorhersageverfahren auf Ihre Validität (Basisparameter der Flugrichtlinien von 1995-2011, mathematische Formeln).
- Ermittlung neuer vorhersagekräftiger Basis-Parameter inklusive Grenzwerten nach Untersuchung der Daten mittels Korrelation, Regression und ROC-Analyse.
- Entwicklung von validen Berechnungsformeln zur Vorhersage von Höhen-PaO₂-Werten in Ruhe und bei leichter Belastung.
- Überprüfung bislang veröffentlichter Flugrichtlinien, mit Fokussierung auf die BTS-Richtlinien von 2011¹⁶³.

Um die Hypothesen möglichst präzise bestätigen zu können und die gesetzten Ziele zu erreichen, wurde eine Vielzahl an Parametern mittels verschiedener Untersuchungsmethoden gemessen. Bodyplethysmographie, Spirometrie, Impulsoszillometrie (IOS), Blutgasuntersuchung (BGA), O₂-Sättigung (SaO₂) und Herzfrequenz (HF) wurden sowohl im Tal als auch in der Höhe gemessen. Zusätzlich wurde während des Höhenaufenthaltes eine Ergometrie mit 30 Watt Belastung durchgeführt, was beispielsweise einem Gang zur Flugzeugtoilette entspricht. Direkt im Anschluss daran wurde eine dritte BGA angefertigt. Gegen Ende des Höhenaufenthaltes erfolgte eine standardisierte Befragung über das subjektive Befinden der Patienten

mittels des Lake Louise Scoring System (LLSS). In München wurde bei einem freiwilligen Teil der Patienten zusätzlich ein HIT durchgeführt. Hierbei atmeten die Patienten über eine dichtsitzende Gesichtsmaske ein Luftgemisch mit einem inspiratorischen O₂-Gehalt (FiO₂) von 15% anstelle der physiologischen 21%, wodurch eine normbare Hypoxie geschaffen wurde. Vor und direkt nach dem HIT erfolgten BGA-Untersuchungen. Vor, während und am Ende des HIT wurden die SaO₂, die HF sowie die Befindlichkeit des Patienten kontrolliert und alle fünf Minuten dokumentiert.

SaO₂ und HF wurden auch während der Fahrt auf das Höhenlabor sowie während des Aufenthaltes in der Höhe engmaschig gemessen und dokumentiert. Hierdurch sollten schnelle Anpassungsreaktionen erkannt und eine ausreichende Sicherheit der, zum Teil schwerkranken, Patienten gewährleistet werden.

Die 36 Erwachsene CF-Patienten waren im Mittel 30,5 Jahre alt. Im Vorfeld erfolgte, anhand ihrer erhobenen Basis-FEV1%-Werte, eine Einteilung in drei Gruppen:

- Gruppe 1: FEV1 > 70% vom Soll (milde pulmonale Einschränkung)
- Gruppe 2: FEV1 > 50 und < 70% vom Soll (mäßig pulmonale Einschränkung)
- Gruppe 3: FEV1 < 50% vom Soll (schwere pulmonale Einschränkung)

Die Ergebnisse wurden im Gesamtkollektiv, in den einzelnen Untergruppen sowie geschlechtsspezifisch untersucht, miteinander und mit Messungen gesunder Probanden einer externen Studie verglichen. Hierdurch sollten spezifische Unterschiede im Bereich höhenbedingter Kompensationsmechanismen erkannt und verglichen werden.

Nach Testung auf Signifikanz wurde jeder einzelne Parameter mittels Korrelation, Regression und ROC-Analyse in ihrer individuellen Möglichkeit der Vorhersage höhenbedingter Hypoxämien in Ruhe und bei Belastung untersucht und bewertet.

Zusätzlich erfolgte eine genaue Betrachtung der aktuellen, von der British Thoracic Society (BTS) 2011 herausgegebenen, sowie der bis 2011 gültigen Flugrichtlinien, der American Thoracic Society (ATS) 1995, Aerospace Medical Association (AMA) 1996 und BTS 2002 und 2004^{163,94,95,27,102}. Hierfür wurden die Patienten dieser Studie anhand der veröffentlichten und empfohlenen Parameter und deren Grenzwerte eingeteilt. Daran anschließend erfolgte eine Überprüfung, inwieweit die Patienten richtig oder falsch in ihrer individuellen Flugtauglichkeit vorhergesagt werden.

Diese Analyse wurde ebenso, mit einer Auswahl an bislang veröffentlichten mathematischen Formeln zur Berechnung höhenbedingter PaO₂-Werte durchgeführt, kritisch betrachtet, diskutiert und bewertet.

Des Weiteren wurde versucht einfache und möglichst valide Berechnungsformeln für die drei gemessenen Höhen-PaO₂-Werte zu erarbeiten.

Mit der vorliegenden Arbeit ist es erstmals gelungen, eine Studie durchzuführen, die die Veränderung der Blutgaswerte und der Lungenfunktion, in Ruhe sowie bei leichter Belastung während einer sieben Stunden dauernden Höhenexposition bei erwachsenen

CF-Patienten aufzeigt. Bislang wurden ähnliche Studien lediglich in Druckkammern durchgeführt, wobei die Expositionsdauer maximal drei Stunden betrug. Die wenigen Untersuchungen, die direkt in Flugzeugen durchgeführt wurden, konnten zwar reale Bedingungen bieten, jedoch aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten keine vergleichbar große Datenmenge liefern, wie es in der vorliegenden Studie der Fall ist.

Insgesamt kann diese Studie einige interessante sowie kontroverse Ergebnisse vorweisen.

Im Bereich der Lungenfunktion ergibt sich ein erstes konträren Ergebnis. Im Gegensatz zu anderen Studien zeigt sich in der Spirometrie eine Verbesserung der pulmonalen Obstruktion. Durch die ebenfalls durchgeführte IOS wird jedoch deutlich, dass sehr wohl eine Obstruktion vorhanden ist, welche sich vor allem in den kleinsten, weit peripheren Atemwegen abspielt. Eine mögliche Erklärung kann das langsame Erreichen der Zielhöhe sein, wodurch eine Art Akklimatisation ermöglicht wurde.

Im Vergleich der drei Untergruppen können Unterschiede in den Kompressionsmechanismen für die durch die Höhenexposition bedingte zusätzliche Hypoxämie gezeigt werden. Je schlechter die pulmonale Situation eines CF-Patienten ist, desto eher reagiert dieser zunächst mit Zunahme der HF und erst später mit einer Hyperventilation. Patienten mit milder bis mäßiger pulmonaler Obstruktion reagieren genau umgekehrt.

Eine weitere konträre Aussage ist, dass nach den in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen, bis auf den Basis-PaO₂, keiner der bis dato als potent postulierte Vorhersageparameter überzeugen konnte. In dieser Studie wird die Hypothese aufgestellt, dass der PaO₂ als Parameter an sich potent ist, jedoch der ihm aktuell zugeschriebene Grenzwert nicht adäquat gewählt erscheint. Nach versuchsweiser Erhöhung von 70 auf 79 mmHg konnte eine deutlich bessere Validität erreicht werden. Bestätigt wird, dass der Basis-SaO₂ eine schwache Vorhersagepotenz besitzt. Die von vielen Autoren postulierte schlechte Vorhersagekraft der Basis-FEV1 kann in dieser Studie nicht eindeutig nachvollzogen werden.

Bei der Überprüfung einer Auswahl von bislang veröffentlichten mathematischen Formeln zur Berechnung höhenbedingter PaO₂-Werte können Autoren bestätigt werden, die diesen Formeln ebenfalls eine schlechte Validität und Reproduzierbarkeit zugesprochen haben. Eine Formel fällt durch eine Besonderheit auf. Diese wurde im Jahr 2006 von Kamin et al. anhand Datenerhebungen aus Untersuchungen in Druckkammern und während eines tatsächlichen Fluges erarbeitet ¹⁴⁴. Mit dieser erscheint es möglich, auch Gegebenheiten beziehungsweise Umweltbedingungen, die innerhalb einer Flugzeugkabine herrschen, mit einzubeziehen.

Das Ziel, anhand der Daten und Parameter dieser Studie, eine einfach aufgebaute, anwenderfreundliche und valide mathematische Formel zu erarbeiten, wurde nicht erreicht. Anhand der erarbeiteten Formeln kann jedoch erneut gezeigt werden, dass je mehr Parameter aus verschiedenen Bereichen kombiniert werden, desto näher liegen die berechneten an den tatsächlich gemessenen Höhen-PaO₂-Werten. Zusätzlich kann

gezeigt werden, dass Formeln nicht allein durch Regressionsanalysen, wie es bei vielen Formeln der Fall ist, erarbeitet werden sollten.

Bei der Überprüfung des HIT als Vorhersagetestverfahren zeigt sich, dass dieser in der Beurteilung von Flugtauglichkeit bei den CF-Patienten dieser Studie nicht potent genug ist. Dieses Ergebnis steht konträr zu vielen Autoren, die dem HIT eine sehr gute Vorhersagekraft bestätigen. Jedoch werden drei CF-Studien bestätigt, die ebenfalls den HIT als Vorhersagemöglichkeit nicht empfehlen^{140,92,90} (Luks und Swenson 2007, Buchdahl et al. 2001, Oades et al. 1994).

Anhand der in dieser Studie durchgeföhrten Korrelation, Regression und ROC-Analyse konnten Parameter herausgefiltert werden, die in den bis dato veröffentlichten Studien kaum oder keine Beachtung fanden. In dieser Studie kristallisierten sich, in der Vorhersage eines Höhen-PaO₂-Werten < 50 mmHg, drei Parameter der Spirometrie als besonders geeignet heraus. Diese sind der Tiffeneau Index (TI absolut) sowie die MEF50 und MEF75 (Maximaler mittlerer exspiratorischer Fluss). Diese sind vor allem in der Vorhersage des Höhen-PaO₂-Wertes bei leichter Belastung mit 30 Watt von < 50 mmHg äußerst potent. Zusätzlich wurden in der vorliegenden Studie für die oben genannten Parameter Grenzwerte erarbeitet um im Vorfeld die Patienten herauszufiltern, die in der Höhe bei leichter Belastung einen PaO₂ von < 50 mmHg entwickeln könnten. Mittels dieser Grenzwerte konnten mindestens 86% richtig positiv eingeteilt werden.

Des Weiteren kann in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass Patienten mit einer chronischen pulmonalen Erkrankung durchaus eine höhenbedingte Hypoxämie < 50 mmHg bis zu sieben Stunden ohne Entwicklung subjektiver Symptome tolerieren. Dies bestätigt viele Studien, die ebenfalls unter Laborbedingungen Höhen- oder Flugforschung durchgeführt haben. Trotzdem kann nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es nach den sieben Stunden nicht doch zu pulmonalen oder kardialen Komplikationen kommt. Dieses Risiko erscheint gegeben, da bereits während des siebenstündigen Aufenthaltes auf dem Höhenlabor Daten gemessen werden konnten, die auf mögliche Komplikationen hinweisen. Ob der aktuell gesetzte Höhenhypoxämie-Grenzwert von < 50 mmHg, ab dem zusätzlicher O₂ verabreicht werden soll, adäquat gewählt ist, kann durch die vorliegende Studie nicht eindeutig bestätigt werden. Gezeigt werden kann hingegen, dass die Erarbeitung eines höhenbedingten Hypoxämiegrenzwertes bei leichter Belastung dem Ruhegrenzwert vorzuziehen ist. Basierend auf die Analysen im Rahmen dieser Studie wird empfohlen, das individuelle In-Flight-Risiko eines Patienten mit chronisch obstruktiven pulmonalen Erkrankungen anhand der zu erwartenden PaO₂-Werte während physischer und psychischer Belastungen, die während eines Fluges auftreten können, zu beurteilen.

Nach Bearbeitung der Daten und der Literatur stellte sich eine sehr wichtige und zu beantwortende Frage: wieso zeigt die vorliegende Studie viele Ergebnisse, die zu den meisten Studien zum Thema Flugtauglichkeit bei chronisch obstruktiv pulmonal erkrankten Patienten konträr sind?

Für die Beantwortung dieser Frage werden verschiedene Möglichkeiten, wie die zeitlich unterschiedlich langen Abstände zwischen den Messungen im Tal und am Berg, die Beeinflussbarkeit des PaO₂ sowie die Vergleichbarkeit beispielsweise des HIT mit einer tatsächlichen Höhenexposition aufgezeigt. Des Weiteren besteht der dringende Verdacht, dass Studienergebnisse die an COPD-Patienten erarbeitet wurden, nicht ohne weiteres, auf CF-Patienten übertragbar sind. Die vorliegende Studie bestätigt einige Aussagen, die bereits in den wenigen bis 2012 veröffentlichten CF-Studien zum Thema Flugtauglichkeit dargestellt wurden. Im Gegensatz dazu stehen fast alle wichtigen Ergebnisse dieser Studie konträr zu den vielen COPD-Studien zum Thema Flugtauglichkeit. Diesbezüglich wird empfohlen, erneut spezifische Studien durchzuführen. Optimal wären direkte Vergleichsstudien von Patienten mit CF und COPD.

Für zukünftige Studien ist es wichtig, folgende Aspekte, aufbauend auf dieser Studie, zu berücksichtigen: Hierzu gehört vor allem, dass eine deutlich größere Anzahl an CF Patienten untersucht wird, die Expositionszeit länger als sieben Stunden dauert, die Aufstiegszeit kürzer gewählt wird und die Zeitabstände zwischen den Tal- und Höhenuntersuchungen vordefiniert und kurz gehalten werden. Um jedoch die tatsächliche Auswirkung einer Höhenhypoxie auf CF-Patienten zu messen, muss in Zukunft vermehrt versucht werden, Studien direkt in Flugzeugen während Flügen durchzuführen. Es ist sehr wohl möglich, dass gerade CF-Patienten in einer Flugzeugkabine empfindlicher auf die Trockenheit, auf mögliche Staub- und Allergenbelastungen sowie auf eine, immer in unterschiedlicher Ausprägung, vorhandene Keimbelastung reagieren. Hierdurch kann es zu pulmonalen Reaktionen kommen, die bei Untersuchungen unter Laborbedingungen nicht zu erfassen sind.

Die vorliegende Studie ist nach eingehender Recherche, bislang einzigartig. Sie soll unter anderem einen Anstoß geben, bislang postulierte Parameter, Grenzwerte, Testverfahren und Ergebnisse, im Hinblick auf die zuvor dargestellten Ergebnisse, erneut kritisch zu überdenken. Möglicherweise ist es nötig die Empfehlungen in den Flugrichtlinien, speziell für CF-Patienten, neu zu überarbeiten. Auch muss weiterhin im Allgemeinen sowie speziell für CF-Patienten nach adäquaten Vorhersageparametern, Berechnungsformeln und Algorithmen geforscht werden. Hierfür können, die in dieser Studie erarbeiteten Parameter, als Ansatzpunkt für weitere Studien dienen.

Der Traum vom Fliegen erwachsener CF-Patienten, sollte auf keinen Fall durch offizielle Richtlinien zerstört werden. Es würde ihnen, wahrscheinlich unnötig, ein großes Stück ihrer, bereits stark eingeschränkten Freiheit nehmen.

Die nun folgende ausführliche Darstellung soll dazu einen wissenschaftlichen Beitrag leisten.

„Die Welt ist ein Buch. Wer nie reist, kennt nur eine Seite davon!“

Aurelius Augustus (354-430)

1 Einleitung und Hintergrund der Studie

Frau Christiane Herzog, verstorbene Gattin des ehemaligen Bundespräsidenten und Schirmherrin der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Mukoviszidose e.V. wurde 2000 in einem Geleitwort zitiert:

„Kinder, die beim Küssen salzig schmecken leben nicht lang.“... „Als ich vor über zwölf Jahren mit der Arbeit für Mukoviszidose-Betroffene begann, war diese mittelalterliche Weisheit noch von erschreckender Aktualität. Nur wenige Betroffene erreichten damals das Erwachsenenalter“...¹³⁷ (G. Dockter und H. Lindemann. Thieme Verlag 2000).

Dank intensiver Forschung in der Früherkennung und Therapie ist diese alte Weisheit heute erfreulicherweise nicht mehr gültig. Während in den 60-iger-Jahren die mittlere Lebenserwartung noch unter 10 Jahren lag, ist sie heutzutage auf 40 Jahre gestiegen. Somit betrug der Anteil erwachsener CF-Patienten im Jahr 2011 51%¹⁸⁴ (Sens und Stern 2011). Zu verdanken ist dies, neben einer enormen Weiterentwicklung und Verbesserung der medikamentösen und physiotherapeutischen Therapie, auch der Möglichkeit, spezielle Klimakuren an entfernten Orten, wie zum Beispiel in Israel und am Toten Meer, durchzuführen. Um diese und andere therapeutische, private oder berufliche Reiseziele zu erreichen, nützen immer mehr CF-Patienten das Flugzeug als bevorzugtes Reisemittel.

Diese chronische Erkrankung betrifft hauptsächlich die Lunge. Sie bedingt sowohl obstruktive als auch restriktive pulmonale Veränderungen, sowie im Verlauf eine chronische Hypoxämie.

Da im Inneren eines Flugzeugs ein, im Vergleich zur Meereshöhe, deutlich reduzierter Luftdruck herrscht, kann die dadurch bedingte hypobare Hypoxie bei Patienten mit einer vorbestehenden chronischen Hypoxämie zu gravierenden kardiopulmonalen Belastungen führen und diese gesundheitlich gefährden. Über die Problematik der hypobaren Hypoxie während eines Fluges und die Auswirkungen auf Patienten mit chronisch respiratorischen Erkrankungen wurde bis zum Jahr 2012 eine Vielzahl an Studien veröffentlicht. Sehr viele dieser Studien nutzten als Höhensimulation den sogenannten HIT, bei dem Probanden über maximal 20 Minuten ein Luftgemisch mit reduziertem O₂-Gehalt (meist 15% FiO₂) über eine dichtsitzende Maske ein- und ausatmen. Hierdurch wird eine normobare Hypoxie verwirklicht. Alternativ wurden Patienten in Unterdruckkammern einer hypobaren Hypoxie ausgesetzt, wobei hier die Expositionszeiten zumeist nur wenige Stunden betragen. Untersuchungen mit Messungen direkt während eines Fluges gibt es nur wenige. Aufgrund der eingeschränkten Messmöglichkeiten, wurden lediglich Parameter aus SaO₂ in Ruhe und bei leichter Belastung, BGA-Daten sowie das subjektive Befinden der Probanden erhoben^{78,80,90,160,144} (Dillard et al. 1991; Johnson et al. 1993; Oades et al. 1994; Akerø et al. 2005; Kamin et al. 2006). Die Mehrheit der bislang durchgeführten Studien untersuchten isoliert COPD-Patienten. Aus den Ergebnissen vieler Studien wurde gefolgert, dass Patienten mit

chronisch obstruktiven Erkrankungen akute Hypoxämien gut tolerieren können^{59,61,63,139} (Gong et al. 1991; Gong et al. 1984; Christensen 2002; Martin 2007). Nur selten wird berichtet, dass Patienten respiratorische Symptome oder kardiale Arrhythmien entwickeln^{78,62,80,164} (Dillard et al. 1991; Berg et al. 1993; Johnson et al. 1993; Edvardsen et al. 2011). Die Auswirkung der Kombination aus Hypoxämie und physischer Belastung wurde bislang nur wenig untersucht, unter anderem von Christensen und Akerø et al.^{64,63,160}. Hinzu kommt, dass die meisten COPD-Patienten zusätzlich auch Komorbiditäten, wie beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen vorweisen, die normale physiologische Anpassungsreaktionen bei Hypoxämie limitieren oder sogar verhindern können¹⁶³ (Ahmedzai et al. 2011). Obwohl die Effekte der akuten Hypoxämie auf chronisch pulmonal erkrankte Menschen während eines Fluges nicht genau bekannt sind, halten es viele Autoren für angemessen, einen höhenbedingten Hypoxielevel, gewöhnlich ein PaO₂ von 50 mmHg, zu wählen, ab dem es als riskant gilt, ohne zusätzlichen O₂ zu fliegen. In der Beurteilung wird ein Basis-PaO₂-Wert von 70 mmHg als ausreichend angesehen, dass ein chronisch pulmonal kranker Patient während eines Fluges oberhalb dieses, als kritisch gewerteten Levels bleibt und somit keinen zusätzlichen O₂ während eines Fluges benötigt^{60,153} (Gong et al. 1984; Aerospace Medical Association 1996). Dies scheint in der Praxis zu funktionieren und eine sichere und komfortable Flugreise zu prognostizieren⁶⁵ (Gong et al. 1993). Betrachtet man jedoch die Literatur zu diesem Thema genauer, stellt man fest, dass eigentlich keine eindeutige Einigkeit herrscht, was bei Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen während eines Langstreckenfluges genau geschieht. Unsicherheit besteht vor allem darüber, welche Basis-Parameter und welche Basisgrenzwerte die individuelle Flugtauglichkeit adäquat voraussagen können. Auch die Grenze des Höhen-PaO₂, ab dem tatsächlich eine gesundheitliche Gefährdung dieser Patientengruppe besteht und diesbezüglich eine zusätzliche O₂-Zufuhr zwingend nötig ist, erscheint unklar und willkürlich gesetzt. Somit besteht hier eine sehr große Unsicherheit seitens der beratenden Ärzte¹⁰⁴ (Coker et al. 2000). Wird einem Patient unnötigerweise zusätzlicher O₂ attestiert, bedeutet dies für den Betroffenen unter anderem eine große organisatorische, finanzielle sowie psychische Belastung. Auch kann eine Fluggesellschaft die Mitnahme eines solchen Passagiers ablehnen.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass bislang nur wenige Studien neben der COPD auch weitere Formen chronisch pulmonaler Erkrankungen genauer untersucht haben. Studien über die Problematik eines Langstreckenfluges speziell für CF-Patienten gibt es insgesamt nur wenige^{90,91,92,143,152,142,144,139,140} (Oades et al. 1994; Rose et al. 2000; Buchdahl et al. 2001; Ryujin et al. 2001; Peckham et al. 2002; Thews et al. 2004; Kamin et al. 2006; Martin et al. 2007; Luks und Swenson 2007). Wenn nun diese CF-Studien mit den anderen Studien verglichen werden, weichen die Ergebnisse zum Teil erheblich voneinander ab. Auch die Empfehlungen für die Beurteilung der Flugtauglichkeit unterscheiden sich. Obwohl sich in den Richtlinien der BTS von 2002 bis 2011 einiges im Bereich der Beurteilung der Flugtauglichkeit von Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen verändert hat, hat es noch immer den Anschein, dass auch die Flugrichtlinien von 2011 nicht für alle Patienten mit chronisch pulmonal Erkrankungen adäquat sind. Dies bezieht sich vor allem auf den HIT als

Vorhersagetest höhenbedingter Hypoxämie. Auch der Grenzwert des Höhen-PaO₂ von 50 mmHg, ab dem ein Patient zusätzlichen O₂ zuführen soll, erscheint einigen Autoren als zu streng gesetzt^{61,75,91,64,144,139,145} (Graham und Houston 1978, Schwartz et al. 1984, Rose et al. 2000, Christensen et al. 2000, Kamin et al. 2006, Martin et al. 2007, Kelly et al. 2008).

Basierend auf diesen Unklarheiten, Uneinigkeiten und dadurch bedingte Unsicherheiten für beratende Ärzte und betroffene Patienten, wurde die vorliegende Studie zielgerichtet durchgeführt: Sie untersucht speziell nur erwachsene CF-Patienten und hat als Ziel, die genannten Probleme sowie einige der noch unbefriedigt beantworteten Fragen aufzuklären. Um einen Langstreckenflug von sieben Stunden zu simulieren, wurde diese Studie auf einem festen Höhenlabor (2650 m ü. N.N) in den bayerischen Alpen durchgeführt. Dies ermöglicht die Simulation eines sogenannten Worst-Case Scenario nach IATA-Richtlinien (International Air Transport Association) sowie die Durchführung umfangreicher Untersuchungen der Patienten als dies in Druckkammern oder während eines HIT möglich ist. Es soll untersucht werden, wie CF-Patienten im Allgemeinen und im Speziellen auf diese Höhe mit reduziertem Umgebungsdruck reagieren. Dokumentiert wurden Daten aus der Lungenfunktion, Ergometrie, BGA und Pulsoximetrie. Zusätzlich wurden Fragebögen zu höhenbedingten Symptomen ausgewertet, Vergleichsmessungen im Tal durchgeführt und bei einer Auswahl an freiwilligen Patienten ein HIT im Tal angefertigt. Neben der Analyse der eigens erhoben Daten wurde zusätzlich eine Literaturrecherche von 1974 bis 2012 zum Thema Flugtauglichkeit bei Patienten mit chronisch obstruktiven Erkrankungen angefertigt und alle Ergebnisse miteinander verglichen. Bis zum Jahr 2012 gab es keine vergleichbar durchgeführte Studie. Entsprechend der zuvor dargestellten Hauptproblematiken im Bereich der bislang veröffentlichten Studien und um eine adäquate Beurteilung der Flugtauglichkeit von CF-Patienten zu erreichen, wurden folgende Hypothesen und Ziele aufgestellt.

Die Hypothesen lauten:

- Der Aufenthalt über sieben Stunden in einer Höhe von 2650 m (entsprechend dem herrschenden Kabineninnendruck während eines Worst-Case Scenario nach IATA-Richtlinien) ist für CF-Patienten mit milder bis mäßig ausgeprägter pulmonaler Obstruktion subjektiv nicht schädlich.
- Der Grenzwert für den Basis-PaO₂, ab dem zusätzlicher O₂ empfohlen wird, ist zu streng gesetzt.
- Die Basisparameter PaO₂ und SaO₂ zur Vorhersage der Flugtauglichkeit sind nicht valide genug.
- Hypoxietest-Ergebnisse sind keine sicheren Vorhersageparameter.
- Bislang vorhandene mathematische Formeln zur Berechnung eines Höhen-PaO₂-Wertes sind ungenau in der Vorhersage.
- Zur Beurteilung der Flugtauglichkeit von CF-Patienten sollten Daten aus der Lungenfunktion mit einbezogen werden.

Die Studienziele sind:

- Überprüfung bislang publizierten Vorhersageverfahren auf Ihre Validität (Basisparameter der Flugrichtlinien von 1995-2011, mathematische Formeln).
- Ermittlung neuer vorhersagekräftiger Basis-Parameter inklusive Grenzwerten nach Untersuchung der Daten mittels Korrelation, Regression und ROC-Analyse.
- Entwicklung von validen Berechnungsformeln zur Vorhersage von Höhen-PaO₂-Werten in Ruhe und bei leichter Belastung.
- Überprüfung bislang veröffentlichter Flugrichtlinien, mit Fokussierung auf die BTS-Richtlinien von 2011¹⁶³.

2 Einführung

2.1 Das Krankheitsbild der Cystischen Fibrose

2.1.1 Definition und Geschichte

Die Cystische Fibrose ist in Europa die häufigste autosomal rezessiv vererbte, lebensverkürzende Erkrankung. Die Häufigkeit in Deutschland beträgt ca. 1:3300 bei den Neugeborenen¹⁸³ (WHO 2004). Der Erkrankung liegt eine generalisierte Dysfunktion der exokrinen Drüsen zugrunde mit vermehrter Produktion eines hochviskosen Sekrets. Betroffen sind die Atemorgane, das gastrointestinale System, Schweißdrüsen und die Organe der Reproduktion, wobei jedoch vor allem die Lunge den limitierenden Faktor darstellt² (Welsh et al. 1995).

Berichte über Kinder mit Pankreasinsuffizienz und Steartorrhoe aus dem 17. Jahrhundert liefern die ersten Beschreibungen der CF³ (Home 1813). Im 18. und 19. Jahrhundert berichten volkstümliche Quellen von Kindern die „salzig schmeckten“ und früh verstarben⁴ (Busch 1978).

Als eigenständiges Krankheitsbild wurde die CF in den dreißiger Jahren erkannt⁵ (Hess und Saphir 1935). Man betrachtete die CF jedoch zunächst als eine sonderbare Verlaufsform der Zöliakie. 1938 erhielt das Krankheitsbild dann die Bezeichnung „Cystische Fibrose“⁶ (Anderson 1938).

Störungen des Elektrolythaushaltes wurden erstmals 1953 von Di Sant'Agnese et al. beschrieben. Sie erkannten einen Defekt der Elektrolytsekretion der Schweißdrüsen bei CF-Patienten⁷. Seit 1959 wird dieser diagnostisch in Form des Pilocarpin-Iontophoreseschweißtest genutzt⁸ (Gibson und Cooke 1959).

Anfang der achtziger Jahre stellte sich als dafür verantwortlicher Pathomechanismus eine Permeabilitätsstörung der Zellmembran für Chloridionen heraus⁹ (Quinton 1983).

2.1.2 Genetik

Der für die Erkrankung verantwortliche Gendefekt wurde erstmals 1985 auf dem langen Arm des Chromosoms Nr. 7 entdeckt¹⁰ (Tsui et al. 1985). 1989 gelang es Kerem et al., Riordan et al. und Rommens et al., das CF-Gen zu klonen^{11,12,13}. Neben vielen bekannten Mutationen, kommt mit circa 70% am häufigsten eine Drei-Basen-Paar-Deletion vor. Diese Mutation wird als „ΔF-508“ bezeichnet. In diesem pathologischen Protein fehlt die Aminosäure Phenylalanin auf der Position 508¹⁴ (Kerem et al. 1990).

Das durch diese Mutation entstehende Genprodukt ist ein Membranprotein, bestehend aus 1480 Aminosäuren, das als Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR-) Protein bezeichnet wird¹² (Riordan et al. 1989). Das CFTR-Protein ist unter anderem auch für den Ionentransport durch die Epithel- und Drüsenzellmembran verantwortlich^{12,15,16,17} (Riordan et al. 1989; Rosenstein und Zeitlin 1991; Tsui 1991; Wine 1991). Am respiratorischen Epithel kommt es zu einer Blockierung der Chloridkanäle und zu einer Behinderung der Chloridsekretion in das Bronchiallumen. Das CFTR-Protein verhält sich

wie ein durch zyklisches Adenosin-3` ,5`-Monophosphat (cAMP) regulierter Chloridkanal, mit dem es möglicherweise identisch ist^{18,19} (Bear et al. 1992, Collins 1992). Der gestörte Chloridtransport führt zu dicken und viskosen Sekreten in Lunge, Pankreas, Leber, Gastrointestinaltrakt und in den Reproduktionsorganen. Des Weiteren kommt es zu einem erhöhten Salzgehalt im Schweiß² (Welsh et al. 1995).

2.1.3 Veränderungen im Bronchialsystem und der Lunge

Obwohl bei der Geburt die Lungenarchitektur normal ist, zeigen im Alter von drei Monaten 50% der CF-Patienten bereits respiratorische Symptome in unterschiedlichsten Formen²⁰ (Dinwiddie 2000). Bedingt durch den Gendefekt entsteht ein Ungleichgewicht zwischen der natriumassoziierten Reabsorption und der chloridassoziierten Sekretion von Wasser, wodurch ein hochviskoser Schleim auf den respiratorischen Epithelzellen entsteht. Es kommt frühzeitig zu rezidivierenden Infektionen und zu entzündungsbedingten Ödemen. Dies führt zu einer Veränderung des bronchialen Epithels und schließlich zu einer Verkleinerung des Durchmessers kleiner Bronchien und der Bronchiolen. Die entstehende Obstruktion wird verstärkt, wenn es zu einem schleimbedingten Totalverschluss (Atelektasen) einzelner Bronchiolen kommt. Die nun dauerhafte Besiedelung mit Bakterien führt zu kleinen Abszessen in den distalen Atemwegen. Die Architektur der Atemwege wird weiter gestört bis hin zur Entstehung chronischer Bronchiektasen. Im weiteren Verlauf führen diese Veränderungen zu Hypoxien, die wiederum mit einer arteriellen Vasokonstriktion assoziiert sind. Dies trägt zusätzlich zu einer strukturellen Remodellierung bei, welche im weiteren Verlauf einem pulmonalen Hochdruck bedingt²¹ (Vizza et al. 1998).

Ein weiteres Problem stellt die verminderte Zilienfunktion dar. Hierbei ist die Zilien-Schlag-Frequenz genauso wie die mikroskopische Ultrastruktur normal, wobei der mukoziliäre Mechanismus aufgrund des chronischen Entzündungsprozesses und des stark viskosen, das Epithel bedeckende Sekretes herabgesetzt ist.

Die durch die chronische Entzündung entstehende Bronchiektasenbildung bedingt eine Hypertrophie von Blutgefäßen. Die distalen Pulmonaryarterienzweige und die Bronchialarterien nehmen in ihrer Größe zu, wahrscheinlich ausgelöst durch die zugrunde liegende Entzündung. Daraus resultiert ein stark ausgeprägter vaskulärer Plexus, durch den ein bronchopulmonaler Links-Rechts-Shunt entsteht. Im späteren Leben sind durch die chronische Eiterung vor allem die bronchialen Arterien vergrößert²² (Mansell et al. 1980). Patienten mit fortgeschrittener Lungenveränderung sind somit prädisponiert für Haemoptysen. Des Weiteren entsteht über ein so genanntes „airtrapping“ eine chronische Lungenüberblähung mit der Ausbildung einer Emphysemleiste, die wiederum eine Prädisposition für die Entstehung eines Pneumothorax (Spontan-) darstellt²³ (Spector und Stern 1989).

Zusammenfassend ergeben sich folgende Auswirkungen durch das CFTR-Protein:

- Vermehrtes hochviskoses Sekret/ herabgesetzter mukoziliärer Mechanismus
- Gesteigerte Möglichkeit für bakterielle Besiedlung
- Kombination aus Infektion und Entzündung
- Chronisch progressive Lungenveränderung, Lungenerstörung
- Chronische Hypoxie
- Pulmonaler Hochdruck
- Rechtsherzbelastung
- Chronisches Cor pulmonale

²⁴ (Konstan und Berger 1997).

2.1.4 Typische Veränderungen der Lungenfunktion

Aufgrund der Pathophysiologie der Erkrankung sind bei der Lungenfunktion folgende Veränderungen zu erwarten:

- Vergrößerung des Residualvolumens (RV)
- Vergrößerung des Intrathorakalen Gasvolumens (ITGV)
- Abnahme des arteriellen O₂-Partialdruckes (PaO₂)
- Im Verlauf: Zunahme des arteriellen Kohlendioxid-Partialdruckes (PaCO₂)
- Abnahme des Maximalen Exspiratorischen Flows (MEF) bei 25% bis 150%
- Lineare Abnahme der Totalen Vitalkapazität (TVC)
- Lineare Abnahme der Einsekundenkapazität (FEV1)

²³ (Spector und Stern 1989).

2.2 Physiologische Grundlagen des O₂-Transports im gesunden und chronisch hypoxämischen Organismus

Die menschliche Zelle ist zur Energiegewinnung auf die kontinuierliche Zufuhr von O₂ angewiesen. Wegen der weiten Entfernung zwischen der Umgebungsluft und den Zellen des Körpers sind spezielle Transportsysteme für den An- und Abtransport von O₂ und Kohlendioxid (CO₂) erforderlich. Diese Transportsysteme werden als Gasaustausch bezeichnet. Hierbei gelangt O₂ durch die Atmung (Lungenbelüftung) in den Alveolarraum, dann per Diffusion in das arterielle Blut, um auf diesen Weg an die Körperzellen verteilt zu werden. Auch die peripheren Zellmembranen überwindet O₂ per Diffusion. Der Transport von CO₂ von den Zellen zur Lunge verläuft genauso, jedoch in entgegengesetzter Richtung.

Bis zur Zelle gibt es vier miteinander verknüpfte Transportsysteme:

1. Ventilation
2. Lungendiffusion
3. Transport im Blut, gebunden an Hämoglobin
4. Gewebediffusion.

Diese Transportsysteme unterliegen allgemeinen physikalischen Gesetzmäßigkeiten. Für die Ventilation gilt das Gesetz der Konvektion, wobei die Gesamtdruckdifferenz ausschlaggebend ist.

Die Gesetzmäßigkeiten der Diffusion durch Membranen wird durch das 1.Ficksche-Diffusionsgesetz beschrieben. Danach ist bei der Diffusion der Gasfluss (V) über eine Membran proportional zur Partialdruckdifferenz der Gase über der Membran und zur Diffusionsfläche F, sowie umgekehrt proportional zur Dicke der Membran, d.h. zur Diffusionsstrecke d.

Es gilt die Formel: $V=F \times (P_{alv} - P_{kap})/d \times K$

Die Konstante K wird als Diffusionskonstante bezeichnet und ist abhängig von der Art des diffundierenden Teilchens und dem Diffusionsmedium. K ist für CO₂ 20mal größer als für O₂, was bedeutet, dass bei sonst gleichen äußeren Bedingungen 20mal mehr CO₂ als O₂ über die Membran diffundiert.

Diese Formel verdeutlicht die Problematik einer Verlängerung der Diffusionsstrecke, wie es zum Beispiel bei Lungenödemen im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz oder bei entzündlichen, fibrotischen Veränderungen der Alveolarmembran im Rahmen der CF der Fall ist. Um hier eine gute und ausreichende arterielle Sauerstoff-Sättigung (SaO₂) zu erreichen, muss laut dem Fickschen-Gesetz entweder die Ventilation gesteigert oder die Druckdifferenz für O₂ angehoben werden. Da jedoch unter normalen Bedingungen die Druckdifferenz nicht veränderbar ist, erhöht der Körper die Ventilation durch Steigerung der Atemfrequenz (AF). Eine Steigerung der AF ist jedoch nicht uneingeschränkt möglich.

Dies macht deutlich, wie wichtig eine adäquate O₂-Druckdifferenz für die Versorgung des Körpers mit O₂ ist, vor allem für Menschen mit kardiopulmonalen Erkrankungen und chronischer Hypoxämie.

Kommt es nun zu einer Abnahme dieser Druckdifferenz, wie es in der Höhe der Fall ist, muss die eingeschränkte Diffusion an den Alveolen und der dadurch drohende Abfall der SaO₂ im arteriellen Blut durch geeignete Maßnahmen kompensiert werden. Tabelle 2.1 soll dies verdeutlichen.

Höhe über N.N. (m)	Temp. (°C)	Luft- druck (mmHg)	PO2 inspirat. (mmHg) (Raum bzw. Außenluft)	Gesunder Proband			Hypoxämischer Patient (Bsp.)	
				PO2 alveolär (mmHg)	PO2 arteriell (mmHg)	SaO2 (%)	PO2 arteriell (mmHg)	SaO2 (%)
0	15,0	760	159	103	95	98	68	93
500	11,7	716	150	96	88	97	61	90
1000	8,4	674	141	91	83	96	56	86
1500	5,2	634	133	85	77	95	50	80
2000	1,9	596	125	79	71	94	44	78
2500	-1,4	561	117	74	66	93	39	72
5500	-21,0	380	80	48	40	72	-	-
15000	-56,5	90,6	19	-	-	-	-	-
20000	-56,5	42	9	-	-	-	-	-

Tabelle 2.1 Luftdruck, PO2 und SaO2 in Abhängigkeit von der Höhe für einen gesunden Probanden und (als Beispiel) für einen hypoxämischen Patienten mit einem arteriellen PaO2 von 68 mmHg auf Meereshöhe. Zugrunde gelegt wurden Normoventilation (PaCO2 40 mmHg auf Meereshöhe) und eine konstante alveolo-arterielle PaO2-Differenz von 8 mmHg beim gesunden Probanden und 35 mmHg beim hypoxämischen Beispieldatienten¹²³ (Novak 1998).

2.3 Allgemeine Höhenphysiologie

2.3.1 Physikalische Bedingungen in der Höhe

Unsere Atmosphäre setzt sich aus verschiedenen Gasen zusammen, die in einem bestimmten prozentualen Verhältnis zueinander stehen.

- 78% Stickstoff (N2)
- 21% O2
- 0,9% Argon
- ca. 0,1% Edelgase

Auf Meereshöhe besteht ein Luftdruck von 760,0 mmHg (idealisiert) und ein PO2 von 159,2 mmHg (idealisiert). Mit zunehmender Höhe halbiert sich der Barometerdruck etwa alle 5500 m, wobei sich die Gase der Luft nach dem Boyle-Mariottschén Gesetz umgekehrt proportional zur Druckreduktion verhalten¹²³ (Novak 1998).

Das bedeutet, dass in steigender Höhe der Partialdruck der jeweiligen Gasfraktion abnimmt, da sich die Gase durch den vermindernden auf sie einwirkenden Umgebungsdruck stärker ausdehnen können. Dabei bleibt jedoch nach dem Gesetz von Dalton die prozentuale Zusammensetzung der Gase konstant.

Vergleicht man in Tabelle 2.2 den PO2 in 5000 m Höhe mit dem PO2 auf Meereshöhe, so erkennt man eine Abnahme um etwa die Hälfte, und in einer Höhe von 8500 m beträgt der PO2 sogar nur noch ein Drittel des Wertes auf Meereshöhe.

Höhe (m)	Luftdruck (mmHg)	PO ₂ (mmHg)	Temperatur (°C)	Luftdichte (kg/m ³)
0	760,0	159,2	15	1,225
1000	674,1	141,2	8,5	1,112
2000	596,3	124,9	2	1,007
3000	526,0	110,2	-4,49	0,909
4000	462,5	96,9	-10,94	0,819
5000	405,4	84,9	-17,47	0,736
6000	354,2	74,2	-23,69	0,66
7000	308,3	64,6	-30,45	0,59
8000	267,4	56,0	-36,94	0,526
9000	231,0	48,4	-43,42	0,467

Tabelle 2.2 Standardatmosphäre nach Elterman²⁵ (Elterman 1964)

Da der Luftdruck zusätzlich von der aktuellen Temperatur (Standardatmosphäre: Temperaturabnahme von 6,5°C/1000 m Höhendifferenz) und folglich auch von Breitengrad und Jahreszeit abhängig ist, darf Tabelle 2.2 nur als grobe Orientierung angesehen werden²⁵ (Elterman 1964).

2.3.2 Definition der Höhenhypoxie

Unter Hypoxie versteht man die Abnahme des PO₂ in der Einatmungsluft (inspiratorische PiO₂) in der Regel unter 110 mmHg²⁶ (Konietzko und Matthys 1976).

Nach dem Gesetz von Henry-Dalton gibt es zwei Arten der Hypoxie. Es wird unterschieden, ob die Gasfraktion (FO₂) oder der Gesamtdruck (P_{atm}=Barometerdruck) erniedrigt ist. Man spricht deshalb von normobarer Hypoxie (FO₂↓, P_{atm}=konstant) und hypobarer Hypoxie (FO₂ konstant, P_{atm}↓)¹³⁰ (Bert 1978).

Bei der Höhen-Hypoxie liegt nach dieser Definition eine hypobare Hypoxie vor, da bei konstanter O₂-Fraktion (FO₂=20,93%) der Luft, der Barometerdruck mit steigender Höhe (ausgehend vom Barometerdruck auf Meereshöhe) exponentiell abnimmt²⁶ (Konietzko und Matthys 1976).

2.4 Einfluss von Höhenexposition auf den gesunden Organismus

Die Maßnahmen der akuten Phase bei Höhenexposition sind:

- Steigerung der Ventilation mit Linksverschiebung der O₂-Bindungskurve (Bohr-Effekt).
- Steigerung der Lungenperfusion durch Erhöhung der HF.
- Druckanstieg in der Arteria pulmonalis (Euler-Liljestrand Mechanismus).

Bei längerer Höhenexposition werden zur Akklimatisation längerfristige Adaptationsmechanismen ausgebildet, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird.

2.4.1 Auswirkungen auf die Ventilation

Wie schon in Kapitel 2.3 dargestellt, sinkt mit steigender Höhe nicht nur der Barometerdruck sondern auch der PO₂ in der Umgebung. Anhand der Tabelle 2.3 ist gut zu erkennen, dass hierbei auch der alveolare O₂-Druck (PalvO₂) und der arterielle O₂-Druck (PartO₂; PaO₂) sinken.

Höhe (m): Luftdruck (mmHg):	0 760	2000 596	4000 462	6000 353	8848 251
PIO ₂ (mmHg)	160	125	97	74	53
H ₂ O	10	-10	-10	-10	-10
PCO ₂ (mmHg)	40	-39	-30	-19	-10
PalvO ₂ (mmHg)	110	75	57	45	33
Diffusion	15	-11	-7	-5	-3
PartO ₂	95	63	50	40	30
Differenz: PIO ₂ -PartO ₂	65	-60	-47	-34	-23

Tabelle 2.3 O₂-Partialdrücke in Außenluft, Alveole und Blut in Abhängigkeit von der Höhe ³⁶ (Fischer et al. 2000)

Bereits 1949 konnten Rahn und Otis zeigen, dass bei einer akuten Exposition auf 3000 m Höhe, der PaO₂ auf Werte um 50 mmHg absinkt³⁵. Das paarig an den Carotisgabeln angeordnete Glomus Caroticum reagiert als peripherer Chemorezeptor auf den stark erniedrigten arteriellen PaO₂ und steigert in der Folge das Atemminutenvolumen (AMV)³⁷ (Weil et al. 1970). Hauptsächlich kommt diese Steigerung des AMV durch die Vergrößerung des Atemzugvolumens (AZV) zustande, während die AF erst sekundär erhöht wird.

Durch diesen Mechanismus steigt der arterielle PaO₂ wieder an. Dieser Anstieg ist jedoch nicht linear, da in Folge der Hyperventilation zur Kompensation der Hypoxämie der Organismus vermehrt CO₂ abatmet und eine respiratorische Alkalose entsteht. Dadurch kommt es zu einem Anstieg des PaO₂, einem Abfall des PaCO₂ und entsprechend zu einem pH-Anstieg. Diese Verschiebung des Säure-Basen-Haushaltes in den alkalischen Bereich (respiratorische Alkalose) führt nun zu einer Abschwächung des Atemantriebes.

Verantwortlich für diesen Sachverhalt, der auch als „Hypoxic Ventilatory Decline“ bezeichnet wird, sind wahrscheinlich verschiedene Mechanismen, wie eine Adaptation der peripheren Chemorezeptoren und eine zentrale Atemdepression, die durch inhibitorische zentrale Transmitter bewirkt wird ³⁸ (Bisgard et al. 1986). Des Weiteren wird eine respiratorische Alkalose zusätzlich verstärkt durch eine verringerte CO₂-Sättigung des Blutes. Dieses enthält nun vermehrt reduziertes Hämoglobin, welches eine

schwächere Säure darstellt als Oxyhämoglobin (Haldane-Effekt). Zusätzlich verschiebt sich die O₂-Bindungskurve bei Alkalose nach links. Dies begünstigt die O₂-Aufnahme in der Lunge, wobei jedoch die O₂-Abgabe im Gewebe erschwert wird³⁹ (Klinke und Silbernagel 1996).

Um weiter mit Hilfe der Hyperventilation dem PaO₂-Abfall entgegen wirken zu können, versucht der Körper die respiratorisch bedingte Alkalose wieder abzuschwächen. Dies erfolgt über eine Hemmung der Carboanhydrase in der Niere, die konsekutiv zu einer gesteigerten Ausscheidung von Bikarbonat über den Urin führt.

Außerdem wurde in einer Untersuchung von Severinghaus et al. 1966 festgestellt, dass die Ursache der zunehmenden Ventilationssteigerung bei anhaltender Hypoxie im wechselnden Säure-Basen-Status des Hirnliquors zu suchen ist. Die durch die alveoläre Hyperventilation entstehende Hypokapnie führt zu einer vorübergehenden Alkalose des Liquors, da die Membranpermeabilität für CO₂ im Gegensatz zu der von Ionen praktisch unbegrenzt ist. Diese Alkalose im Liquor senkt nun die Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf den adäquaten H⁺-Ionenreiz. Damit wird der Regler kurzfristig verstellt. Erst über einen aktiven, energieabhängigen Transportmechanismus, der zur Elimination von Bicarbonat aus dem Liquor führt, wird der Status quo ante wieder hergestellt und damit der gleiche efferente Impuls mit einem größeren afferenten beantwortet¹⁷⁵ (Severinghaus et al. 1966).

All diese Mechanismen scheinen mögliche Erklärungen dafür zu sein, dass es manchen Menschen möglich ist, durch maximale Steigerung des AMV ohne Zuhilfenahme von künstlichem O₂ den 8848 m (29029 ft) hohen Mount Everest zu erreichen. Der Bergsteiger Chris Pizzo konnte im Gipfelbereich eine AF von $86 \pm 2,8$ pro Minute (normal auf Meereshöhe: 10-12 pro Minute) bei einem AZV von 1,26 l (normal auf Meereshöhe: ca. 0,5 l) messen, was einem AMV von 107 l/min (normal auf Meereshöhe 5-6 l/min) entspricht⁴⁰ (West 1983).

2.4.2 Auswirkungen auf die Lungendiffusion

Unter Lungendiffusion versteht man den Austausch der Atemgase O₂ und CO₂ zwischen den Alveolen und dem Blut. Dieser Vorgang ist in der Höhe eingeschränkt und somit ein zusätzlicher limitierender Faktor bei der O₂-Versorgung des Organismus. Wagner et al. fanden 1987, bei einer Untersuchung (Operation Everest II) in einer Unterdruckkammer heraus, dass die O₂-Aufnahme in großer Höhe unter Belastung tatsächlich auf eine Diffusionslimitierung zurückzuführen ist. Dabei wurde ein Aufstieg auf den Mount Everest simuliert. Es konnte gezeigt werden, dass die auf Seehöhe auftretende alveolär-arterielle PO₂ Differenz überwiegend durch Perfusions-Ventilations-Ungleichgewichte verursacht wird. In sehr großen Höhen waren Perfusions-Ventilations-Ungleichgewichte bei gesunden Probanden weit weniger stark ausgeprägt als auf Seehöhe. Somit musste der gemessene Anstieg der alveolär-arteriellen PO₂ Differenz durch eine Diffusionslimitierung bedingt sein⁴¹.

2.4.3 Auswirkungen auf die Lungenperfusion

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass mit steigender Höhe der pulmonale Gefäßwiderstand ansteigt^{42,43,44} (Antezana et al. 1982, Dubowitz und Peacock 1999, Welsh et al. 1993). Bei Unterschreitung des alveolären PO₂ von etwa 60-70mmHg entsteht eine deutliche pulmonale Vasokonstriktion. Betrifft diese Vasokonstriktion die gesamte Lunge, führt sie zu einem signifikanten Anstieg des Pulmonalarteriendruckes³⁹ (Klinke und Silbernagel 1996). Welsh et al. konnten im Rahmen der Operation Everest II auf Gipfelhöhe einen Pulmonalarteriendruck von 33 ± 3 mmHg in Ruhe und 48 ± 4 mmHg unter Belastung messen⁴⁴. Der normale mittlere Pulmonalarteriendruck liegt in Abhängigkeit des HZV zwischen 15 und 30 mmHg.

Bei lang anhaltender Hypoxie mit konsekutiver pulmonaler Hypertonie kommt es reaktiv zu einer Verdickung der glatten Muskulatur in den Pulmonalarterien⁴⁵ (Heath und Williams 1977).

Dies wurde damit belegt, dass eine Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes mit Gabe von 100% O₂ bei der akuten Hypoxie möglich ist, jedoch nicht bei chronischer Hypoxie⁴⁶ (Groves et al. 1987). Direkte Folge der Vasokonstriktion ist eine Umverteilung des Blutflusses auf Lungenareale mit höherem alveolären PaO₂. Das heißt, dass der regionale pulmonale Blutfluss auf diese Weise der alveolären Ventilation angepasst wird. Durch diesen Mechanismus vermeidet der Organismus Perfusions-Ventilations-Störungen und ein weiteres Absinken des arteriellen PaO₂.

2.4.4 Auswirkungen auf die Herzarbeit

Durch die sukzessive Abnahme des PaO₂ (siehe Tabelle 2.3) mit steigender Höhe, kommt es bereits in Ruhe zu einer ausgeprägten Hypoxie der Gewebe. Zur Kompensation dieses Missverhältnisses wird durch Erhöhung der HF bei konstantem Schlagvolumen (SV) das HZV gesteigert. Vogel und Harris konnten diese Vergrößerung des HZV in den ersten 40 h bei akuter Höhenexposition (4600 m entsprechend einem PO₂ von 40-45 mmHg in einer Unterdruckkammer) nachweisen⁴⁷. Verantwortlich für den Anstieg der HF, um 40-60% bereits in Ruhe, scheint das autonome Nervensystem zu sein, da bei akuter Höhenexposition erhöhte Plasmaspiegel für Adrenalin und Noradrenalin gefunden wurden^{48,49} (H. Matthys et al. 1974, Richalet et al. 1990). Die Vergrößerung des HZV in der Höhe ist eine Anpassungsreaktion der akuten Phase, da nach einer Aufenthaltsdauer von 2-3 Wochen das HZV und die HF wieder auf das Ausgangsniveau zurückgehen^{50,51} (Klausen 1966, Penazola et al. 1963). Durch die hypoxische Stimulation der renalen Erythropoetinbildung kommt es zu einer Polyglobulie (sekundäre Polyzythämie)³⁹ (Klinke und Silbernagel 1996). Der damit verbundene Anstieg, des für den O₂-Transport zur Verfügung stehenden Hämoglobins wird als Ursache der Anpassung der Herzarbeit nach einer gewissen Höhenexposition verstanden.

Der in der Höhe auftretende Anstieg von HF und Pulmonalarteriendruck bedingt eine Steigerung der Herzleistung.

2.4.5 Auswirkungen auf die Blutgasanalyse (BGA)

Die mit zunehmender Höhe kontinuierliche Abnahme des PaO₂, wurde bereits in Kapitel 2.3 dargestellt. Die dadurch reflektorisch ausgelöste Hyperventilation führt zu einer Senkung des PaCO₂. In der BGA zeigt sich das typische Bild einer respiratorischen Alkalose mit Zunahme des Ph-Wertes, Zunahme des PaO₂ und Abnahme des PaCO₂. Dies wirkt sich jedoch negativ auf die Hyperventilation aus. Damit sind der erhöhten O₂-Anreicherung Grenzen gesetzt.

2.4.6 Auswirkungen auf die Lungenfunktion

Höhenbedingten Veränderungen der Lungenfunktionsparameter, vor allem der Spirometrie und der Ganzkörperplethysmographie, war bereits oft Gegenstand von Studien^{22,44,52,53,54,55,56} (Mansell et al. 1980, Welsh et al. 1993, Fischer et al. 1997, Pollard et al. 1996, Selland et al. 1993, Rupwate et al. 1990, Jaeger et al. 1979).

Hierbei zeigten sich folgende Veränderungen:

1. Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Die FVC sinkt mit steigender Höhe, wobei als mögliche Ursache restriktive Veränderungen angenommen werden, wie der Anstieg des pulmonalen Blutvolumens unter Hypoxie, die Ausbildung eines intersitiellen Ödem sowie die Verminderung der Kraft der Atemmuskulatur^{44,53} (Welsh et al. 1993, Pollard et al. 1996).

Hierbei erscheinen die ersten beiden Möglichkeiten am plausibelsten¹⁷³ (Steiner 2003).

2. Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1)

Über eine Veränderung der FEV1 bei gesunden Probanden bestehen verschiedene Meinungen. Welsh et al. und Pollard et al. konnten keine Veränderung nachweisen, wobei hingegen Mansel et al. und Rupwate et al. einen Abfall der FEV1 zeigten. Die Ursache dieses gemessenen Abfalls wird 1997 von Fischer et al. auf eine durch Kälteexposition bedingte Bronchokonstriktion zurückgeführt^{22,44,52,53,55} (Mansel et al. 1980, Welsh et al. 1993, Fischer et al. 1997, Pollard et al. 1996, Rupwate et al. 1990).

3. Peak Expiratory Flow (PEF)

Die PEF-Werte nehmen mit steigender Höhe zu. Dies versucht man mit der in der Höhe herrschenden verringerten Luftpumpe zu erklären^{44,53} (Welsh et al. 1993, Pollard et al. 1996).

4. Totaler Atemwegswiderstand (Rtot)

Mansell et al. konnten in ihrer Studie einen Abfall des Rtot bei gesunden Probanden mit steigender Höhe feststellen. Auch in diesem Fall wurde die in der Höhe verringerte Luftpumpe als verantwortlich gesehen²².

5. Maximaler Exspiratorischer Fluss (MEF) bei 25%, 50%, 75% der FVC

Welsh et al. zeigten 1993, dass mit steigender Höhe der FEF 25-75 ansteigt. Auch dies wurde mit der abnehmenden Luftdichte in der Höhe erklärt⁴⁴.

6. Totale Lungenkapazität (TLC) und Residualvolumen (RV)

Verschiedene Studien zeigen einen Anstieg von TLC und RV, der auf die Ausbildung eines intersitiellen Lungenödems oder auf die Zunahme des intrathorakalen Blutvolumens zurückgeführt wird, wobei dies nicht unumstritten sind^{56,22,162,173} (Jaeger et al. 1979, Mansell et al. 1980, Dramise et al. 1976, Steiner 2003).

2.5 Flugphysiologie

Die Atmosphäre ist in verschiedenen konzentrischen „Schichten“ rund um die Erde angeordnet. Die innerste Schicht ist die Troposphäre, die sich von Meereshöhe 0 m (0 ft, normaler Luftdruck 759,97 mmHg) bis zu 9144 m (30000 ft) an den Polen und bis zu 18288 m (60000 ft) am Äquator erstreckt. Die Troposphäre besteht aus 21% O₂, 78% Stickstoff (N₂) und einem Prozent anderer Gase. Des Weiteren sinkt die Lufttemperatur um 1,98°C pro 305 m (1000 ft) Höhengewinn. Da die Luft durch die Schwerkraft komprimiert wird, ist der Luftdruck auf Meereshöhe am größten und nimmt mit steigender Höhe logarithmisch ab.

Folglich ist die Abnahme des PaO₂ der Luft in der Höhe für die entstehende Hypoxämie (hypobare Hypoxie) verantwortlich und nicht eine Veränderung der prozentualen Luftpzusammensetzung, da diese immer gleich bleibt²⁷ (BTS 2002).

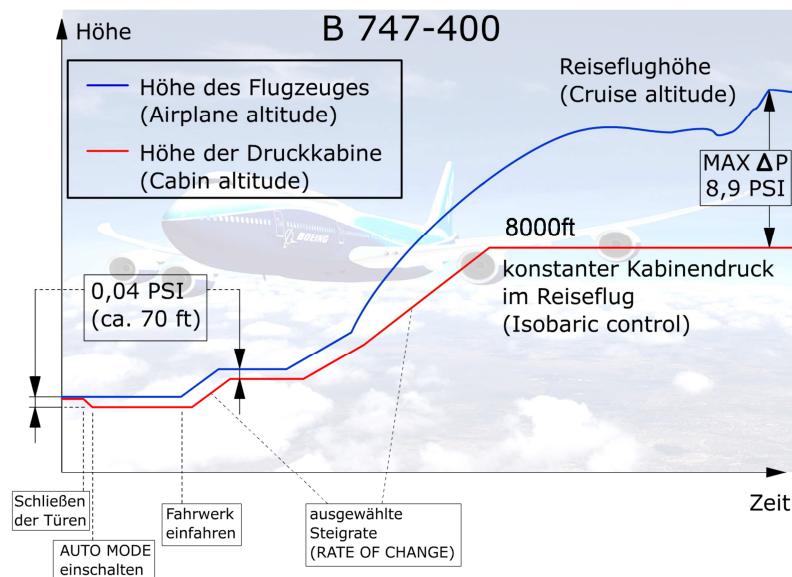


Abbildung 2.1 Innendruck in einer Flugzeugkabine des Typs Boeing 747 in Abhängigkeit der Flugzeit¹⁸². Die Vergleichshöhe von 8000 ft (2438 m) gilt als Maximalwert, der nicht während der kompletten Reiseflughöhe vorherrscht.

Damit Menschen mit Flugzeugen im Bereich der Troposphäre fliegen können, ist es erforderlich, im Inneren des Flugzeugs eine Höhe zu simulieren und somit einen Luftdruck zu erzeugen, in der der menschliche Organismus ungefährdet leben kann. Dies wird unabhängig von der Flughöhe (Flughöhe und Kabinendruck variiert in Abhängigkeit des Flugzeugtyps) durch Kompression von Luft in den Triebwerken und Einleitung in die Kabine erreicht³⁰ (Frank 1999). Diese Druckregulierung in kommerziellen Flugzeugen erlaubt es, bis auf 12192 m (40000 ft) aufzusteigen, ohne eine extreme Höhen- und Druckbelastung für den Passagier zu erzeugen. In dieser Höhe ist der Kraftstoffverbrauch für ein Flugzeug am geringsten²⁷ (BTS 2002). Die internationalen Luftfahrtregelungen schreiben vor, dass die simulierte Kabinenhöhe im Normalfall unter 2438 m (8000 ft) gehalten werden soll³² (ICAO Guidelines 1986), siehe Abbildung 2.1. Kabinenhöhen bis 3048 m (10000 ft) dürfen nur in Ausnahme- sowie in Notfällen, zum Beispiel zur Umgehung von schlechtem Wetter erreicht werden.

Cottrell zeigte im Jahr 1988, dass die durchschnittlich simulierte Höhe während eines kommerziellen Fluges im Schnitt 1894 m (6214 ft) beträgt. Es besteht hier eine Varianz, die sich von Meereshöhe (beim Start) bis zu 2717 m (8915 ft) erstreckt. Hierbei fällt der PaO₂ der Luft von 159 mmHg (Meereshöhe) auf Werte von 127 mmHg in 1890 m (6200 ft) und 113 mmHg in 2743 m (9000 ft) Höhe³¹.

Kelly et al. führten weitere Studien bei Flügen mit dem Flugzeugtyp Boeing 747-400 von 2004-2006 durch (insgesamt 45 Flüge). In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass im Mittel die Flughöhe bei ca. 10400 m (34200 ft) und der Kabineninnendruck zu 75% der Flugzeit über 615 mmHg (820 hPa) liegt (entspr. einer Höhe von ca. 1800 m / 6000 ft). Kabineninnendrücke unter 600 mmHg (800 hPa, entspr. einer Höhe von über 1980 m / 6500 ft) lagen nur bei 2% der Flugzeit vor¹⁸⁵. Siehe dazu Abbildung 2.2.

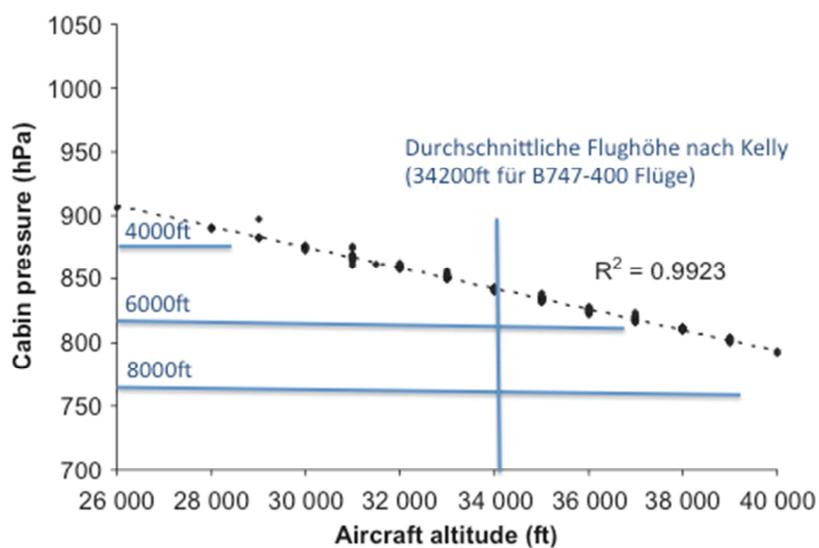


Abbildung 2.2. Flughöhen und Kabinendrücke nach Kelly et al.¹⁸⁵

Neueste Daten von Hampson et al. von 2013 zeigten hingegen, dass der mittlere Kabinendruck über die Jahre angestiegen ist. Bei 207 Flügen mit 17 verschiedenen Flugzeugtypen lag der mittlere Kabineninnendruck bei einer Vergleichshöhe von 1933 m (6341 ft) mit einer Varianz von 553 m (1813 ft). Insbesondere bei Langstreckenflügen (>1200 km) lag die Vergleichshöhe bei 2160 ± 244 m (7085 ± 801 ft), wohingegen bei kürzeren Flügen die Vergleichshöhe deutlich niedriger lag, diese jedoch mit großen Schwankungen behaftet war (1573 ± 698 m / 5160 ± 2290 ft). Temporäre Vergleichshöhen über 2438 m (8000 ft) lagen bei ca. 10% aller Flüge vor¹⁸⁶.

Die Effekte bei Höhenexposition werden durch zwei der idealen Gasgesetze vorgegeben:

1. Das Gesetz von Dalton, siehe dazu Abschnitt 2.3.2:

Mit zunehmender Höhe nimmt der Partialdruck eines Gases ab.

2. Das Gesetz von Boyle:

Ein eingeschlossenes Gas breitet sich bei Druckabnahme aus.

Dieses Ausbreiten von eingeschlossenen Gasen bei Druckabnahme ist auch im menschlichen Körper der Fall, unter anderem in den Nasennebenhöhlen, in den abdominalen Gefäßen und im Pleuraspalt

Folglich resultieren die Risiken der hypobaren Exposition bei kommerziellen Flugreisen durch die oben beschriebenen Gegebenheiten. Die Atemluft in einer Höhe von 1524 m (5000 ft) bzw. 2438 m (8000 ft) entspricht einem O₂-Gehalt der Luft von 17% bzw. 15% auf Meereshöhe. Auf Meereshöhe beträgt er 21% unter Normbedingungen. Bei gesunden Menschen bedingen diese Veränderungen, trotz Beeinflussung durch Alter und Veränderung des AMV, einen Abfall des PaO₂ im arteriellen Blut auf Werte zwischen 53 – 64 mmHg und einer SaO₂ zwischen 85 – 91%³³ (Liebmann et al. 1976). Diese milde Hypoxie versucht der Organismus, über Steigerung der Herz- und Atemfrequenz auszugleichen. Gleichzeitig steigt der Druck im pulmonalarteriellen Kreislauf mit einer Mehrbelastung des rechten Herzens. All dies stellt bis zu einem bestimmten Grad für einen gesunden Menschen kein Problem dar. Bei kranken Menschen, vor allem solche die kardial, pulmonal oder kardiopulmonal belastet sind, kann es jedoch zu gravierenden Problemen führen³⁰ (Frank 1999).

Obwohl Flugzeugreisende überwiegend sitzen, ist bei über 80% der Reisenden mit chronisch pulmonalen Erkrankungen eine moderate Belastung bereits assoziiert mit einer signifikanten Hypoxämie und PaO₂-Werten von weniger als 50 mmHg³⁴ (Knutson et al. 1994).

3 Stand der Forschung

In der vorliegenden Arbeit werden relevante wissenschaftliche Untersuchungen zum Thema Flug- und Höhentauglichkeit bei Lungenerkrankungen aus den Jahren 1974 bis 2012 chronologisch dargestellt.

3.1 Studien zu COPD und Höhe

1974 untersuchte Matthys et al. an zehn Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (zum Teil reversibel, mittlerer FEV₁ 1,2 l; mittlerer PaO₂ 69 mmHg) die Auswirkung einer simulierten Höhenbelastung von 2500 m in einer Unterdruckkammer über eine Dauer von 2,5 h. Hierbei zeigte sich im Mittel eine Abnahme des PaO₂ auf Werte um 54 mmHg und eine Verringerung des PaCO₂ auf etwa 33 mmHg. AF und Gesamtventilation nahmen zu, bei gleichzeitiger kontinuierlicher Abnahme von FEV₁ und der Vitalkapazität (VC) von etwa 0,2 l. Dies auch noch nach Versuchsende. Weitere respiratorische Messungen erfolgten nicht. Bei dieser Studie wurde auch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Hier zeigte der arterielle Mitteldruck in der Arteria pulmonalis einen Anstieg von etwa 20 mmHg auf Werte um 25 mmHg. Dieser Studienteil enthält jedoch große Standartabweichungen und es liegen keine exakten Angaben über die Anzahl der Katheteruntersuchungen vor. Klinisch folgerten Matthys et al. aus den Ergebnissen, dass Patienten mit oben genannter pulmonaler Einschränkung nur mit O₂ verreisen sollten. Dies würde auch für Patienten mit ausgeprägten subjektiven Symptomen wie starke Müdigkeit, Dyspnoe und Tachykardie gelten⁷⁴.

Im Gegensatz dazu fanden Graham und Houston 1978 heraus, dass bei einem Aufenthalt von COPD-Patienten, ohne pulmonalarterieller Hypertonie, einem FEV₁ von 1,2 l und einem mittleren PaO₂ von 66 mmHg auf einer Höhe von 1920 m (6299 ft) subjektive Symptome trotz der Hypoxämie (im Mittel PaO₂ 51 mmHg) nur gering ausgeprägt und nach mehreren Tagen Höhenaufenthalt und Höhenadaptation wieder verschwunden waren⁶¹.

Schwartz et al. zeigten 1984, dass Patienten mit COPD vorübergehend extrem niedrige PaO₂-Werte tolerieren. Sie exponierten COPD-Patienten in einer Druckkammer auf Höhen von 1650 m (6397 ft) und 2250 m (7381 ft). Die PaO₂-Werte fielen von 68.2 mmHg in Meereshöhe auf 51 mmHg in 1650 m (6397 ft) und auf 44.7 mmHg in 2250 m (7381 ft) Höhe. Trotz dieser Werte wurde über keine subjektive Beschwerden berichtet. Die Dauer der Exposition betrug jedoch nur wenige Minuten. Schwartz et al. stellten zudem fest, dass zwischen den Basis-PaO₂-Werten wenige Wochen vor der Höhenexposition und den PaO₂-Werten in der Druckkammer keine Korrelation bestand.

Jedoch zeigten die PaO₂-Werte zwei Stunden vor Exposition in der Unterdruckkammer eine gute Korrelation mit den dann in der Druckkammer gemessenen PaO₂-Werten⁷⁵.

1984 entwickelten Gong et al. den so genannten Hypoxia-Altitude-Simulation-Test (HAST; Hypoxia Inhalation Test, HIT) und untersuchten 22 Patienten mit einem mittleren FEV₁ von 1,1 l (44% vom Soll) mit Hilfe verschiedener O₂-Fraktionen in der Einatemluft (FiO₂, normal 21%) von 17%, 15% und 13,9%. Dabei kam es bei einem mittleren PaO₂ von 69 mmHg auf Seehöhe zu einem Abfall auf 48 mmHg bei einem FiO₂ von 15%. Zusätzlich entwickelten sie eine Formel auf der Basis des PaO₂ in Seehöhe zur Vorhersage des PaO₂ in der Höhe.

$$\text{PaO}_2 \text{ (Alt)} \text{ (mmHg)} = 22.8 - (2,74 \times \text{altitude in thousands of feet}) + 0.68 \times \text{PaO}_2 \text{ (ground)} \text{ (mmHg)}^{60}$$

1989 untersuchte Dillard et al. 18 im Ruhestand lebende Servicemänner, die alle an einer schweren COPD erkrankt waren. Sie wurden in einer Unterdruckkammer, einer Höhe von 2438 m exponiert. Nach 45 Minuten in der Kammer sank der mittlere PaO₂ von 72 mmHg auf 47 mmHg. Hierbei zeigte sich eine Korrelation der Basis-PaO₂ (vor Exposition) mit dem Höhen-PaO₂ ($r = 0.587$ und $P < 0.01$). Eine multiple Regressionsanalyse deckte jedoch auf, dass eine Kombination aus Basis-PaO₂ und Basis-FEV₁ die Vorhersagekraft des Höhen-PaO₂-Wertes deutlich verbessert ($r = 0.765$ und $P < 0.001$) und Schwankungen des vorhergesagten Höhen-PaO₂ limitiert. Dillard et al. empfohlen, auch Parameter aus der Lungenfunktion zur Vorhersage miteinzubeziehen. Folgende Formeln wurden 1989 von Dillard et al. entwickelt:

$$\text{PaO}_2 \text{ (Alt)} \text{ (mmHg)} = 0.410 \times \text{PaO}_2 \text{ (ground)} \text{ (mmHg)} + 17.652$$

$$\text{PaO}_2 \text{ (Alt)} \text{ (mmHg)} = 0.519 \times \text{PaO}_2 \text{ (ground)} \text{ (mmHg)} + 11.855 \times \text{FEV}_1 \text{ (l)} - 1.760$$

$$\text{PaO}_2 \text{ (Alt)} \text{ (mmHg)} = 0.543 \times \text{PaO}_2 \text{ (ground)} \text{ (mmHg)} + 0.386 \times \text{FEV}_1 \text{ (\%)} + 2.44^{83}$$

1990 veröffentlichten Apte und Karnad eine kritische Betrachtung der Studien und Formeln von Gong et al.⁶⁰ und Dillard et al.⁸³ aus den Jahren 1984 und 1989. Apte und Karnad verglichen die gemessenen und die berechneten Ergebnisse aus der Studie von Dillard et al.⁸³. Es zeigte sich lediglich eine sehr geringe Differenz. Anschließend berechneten sie alles mit der Formel von Gong et al.⁶⁰. Hier ergab sich eine größere Differenz zwischen den gemessenen und den berechneten Werten. Apte und Karnad kritisierten, dass Dillard et al.⁸³ die Formel erst nach Erhalt der Messergebnisse und mit deren Hilfe entwickelten. Dementsprechend favorisierten Apte und Karnad die Formel von Gong et al.⁶⁰. Zusätzlich postulierten Apte und Karnad, dass es ausreichend ist, lediglich Basis-BGA-Daten zur Vorhersage des Höhen-PaO₂ heranzuziehen. In der Durchführung einer Basis-Lungenfunktionsuntersuchung sahen sie keinen zusätzlichen Benefit⁷⁷.

1991 wurde von Dillard et al. eine Studie an 100 COPD-Patienten veröffentlicht. Von diesen Patienten sind 44 innerhalb der Beobachtungszeit von 28 Monaten geflogen. Die 56 Patienten, die nicht geflogen sind, hatten eine schlechtere FEV1 und eine höhere Rate ambulanter O₂-Therapie als die erstgenannten. Vor Abflug hatten zwölf Patienten ärztlichen Rat eingeholt. Die mittlere Flugdauer betrug drei Stunden. 56,8% der Patienten bewegten sich während des Fluges. Acht Patienten berichteten über vorübergehende klinische Symptome während des Fluges, wobei über die genaue Art der Symptome keine Angaben gemacht wurden. Dillard et al. folgerten daraus, dass viele Patienten mit einer ausgeprägten COPD Flugreisen antreten, wobei nur selten im Vorfeld ein ärztlicher Rat eingeholt wird. Diese entwickeln dann in einigen Fällen auch hypoxiebedingte Symptome ⁷⁸.

In einer Arbeit von Gong et al. 1992 über die Akutreaktion auf Höhenexposition von kardiopulmonal erkrankten Patienten wurde die Mitnahme von O₂ während eines Fluges empfohlen, wenn der PaO₂-Wert bei Atmung von 15% O₂ weniger als 50 mmHg beträgt. Gong et al. nahmen in dieser Studie an, dass die bislang bestehenden Vorhersageformeln den Höhen-PaO₂ nicht genau berechnen können und favorisierten deshalb den HIT ⁷⁹.

1993 veröffentlichten Dillard et al. eine Metaanalyse über Hypoxämie bei COPD-Patienten während Höhenexposition. Sie zeigten, dass die Abnahme des PaO₂ mit steigender Höhe negativ mit der FEV1 korreliert. Je niedriger die Basis-FEV1, desto ausgeprägter die Abnahme des PaO₂ in der Höhe. Dillard et al. folgerten dass dieses Ergebnis den FEV1 als Vorhersageparameter für den PaO₂ in der Höhe unterstütze ⁸⁴.

1994 veröffentlichten Johnson et al. eine ähnlich aufgebaute Studie wie die von Dillard et al.⁷⁸ aus dem Jahr 1991 mit vergleichbaren Ergebnissen. Sie untersuchten 97 Patienten mit COPD, davon reisten 34 Patienten innerhalb 24 Monate mit einem Flugzeug. Insgesamt entwickelten von den 34 Patienten neun passager respiratorische Symptome während des Fluges, wobei alle Patienten überlebten und sicher ankamen ⁸⁰.

1995 erschien von Dillard et al. die Fortsetzung einer Studie aus dem Jahre 1989, in der sie ebenfalls den HIT mit den Daten aus der Exposition in einer Unterdruckkammer verglichen ⁸³. Dabei wurden zwei Gruppen COPD-Patienten (FEV1 von 1,2 l und von 0,97 l im Mittel) mit gesunden Personen verglichen. Jede Gruppe wurde entweder mit dem HAST oder in der Unterdruckkammer untersucht. Es konnte eine ausreichende Ähnlichkeit zwischen den Ergebnissen aus der Unterdruckkammer und dem HAST bestätigt werden ⁸¹.

Etwa zeitgleich mit Dillard et al.⁸¹ veröffentlichten Naughton et al. 1995 einen Vergleich des HIT auf Seehöhe mit der Simulation von 8000 ft (2438 m) in einer Unterdruckkammer bei Normalpersonen und Patienten mit chronischer

Atemwegsobstruktion (mittlerer FEV₁ 43% vom Soll). Im Gegensatz zu Dillard et al.⁸¹, wurden alle Probanden beiden Prozeduren unterzogen. Naughton et al. zeigten, dass der HIT mit einem FiO₂ von 15% das BGA-Verhalten in der ersten Stunde eines Höhenaufenthaltes auf 2438 m gut widerspiegelt und ein Gleichgewicht bereits nach fünf Minuten eintritt. Weiterhin wurde beobachtet, dass bereits eine leichte körperliche Anstrengung (Stufentest über zwei Minuten) bei den Patienten zu einer zusätzlichen Verschlechterung der Oxygenierung führt (mittlere PaO₂-Werte: 75,8 mmHg auf Seehöhe, 50 mmHg auf 2438 m, 38 mmHg unter leichter körperlicher Belastung auf 2438 m). Auffällig war, dass die Patientengruppe trotz der schlechteren Oxygenierung kaum stärker hyperventilierte. Im Rahmen dieser Studie wurde mittels einer Gleichung aus Parametern der Lungenfunktion versucht, den zu erwartenden PaO₂ in der Höhe zu berechnen. Dabei ergab sich nur für den PaO₂ auf Seehöhe eine gute Korrelation zum PaO₂ in der Höhe. Der Transferfaktor TLCO [% vom Soll] konnte zur Verbesserung der Voraussage für den PaO₂ in der Höhe unter Belastung beitragen. Die Gleichungen von Gong et al.⁶⁰ und Dillard et al.⁸¹ konnten nicht bestätigt werden⁸².

1998 erschien eine Studie von Chi-Lem und Perez-Padilla. Sie untersuchten Patienten mit COPD und ILD (Interstitial Lung Disease) sowie gesunde Probanden im National Institute of Respiratory Disease (Mexico City), gelegen auf 2240 m (7349 ft) Höhe mit dem HIT. Alle Probanden atmeten vor dem Test mindestens 20 Minuten normal bei Raumluft (FiO₂ 21%) in einer Höhe von 2240 m. Danach wurde eine Höhe von 3100 m (10170 ft) mit einem hypoxischen Luftgemisch mit 18% O₂ simuliert. Zum Schluss atmeten die Probanden ein hyperoxisches Luftgemisch mit 28% O₂, so dass Meereshöhe simuliert wurde. Am Ende der jeweiligen Testabschnitte wurden die SaO₂ und die arteriellen Blutgase gemessen. Bei dieser Testreihe blieben der PaCO₂ und der pH-Wert in allen Gruppen konstant. Die gemessenen PaO₂-Werte hingegen änderten sich um 9 mmHg pro 1000 m. Die SaO₂ veränderte sich im Gegensatz zum PaO₂ nicht linear und war bei Patienten mit starker Hypoxie sehr ausgeprägt⁷⁶.

1998 zeigten Dillard et al. in einer Studie mit 27 Probanden, dass während einer Höhenexposition in einer Druckkammer (2438 m) bei sechs COPD Patienten und drei gesunden Probanden trotz einer Verschlechterung der spirometrischen (u.a. FVC) Parameter keine gleichzeitige Verschlechterung der Hypoxämie zu messen war. Die FVC dieser Probanden sank signifikant ab, das RV stieg signifikant an und die arteriellen BGA-Parameter blieben gleich¹⁵⁸.

In einer Studie von Christensen et al. 2000 wurden die Flugrichtlinien der AMA und der ATS sowie deren vorgegebenen Grenzwerte kritisch betrachtet. Christensen et al. wollten zeigen, dass die Grenzwerte, speziell für Patienten mit COPD offenbar nicht korrekt sind. Diese Richtlinien gehen davon aus, dass bei Patienten mit einem Ausgangs-PaO₂ von über 70 mmHg auf Seehöhe der PaO₂ in einer Höhe von 2438 m (7998 ft) nicht unter 50 mmHg fällt. Dies erscheint jedoch für stark obstruktive Patienten

nicht zuzutreffen. Christensen et al. untersuchten ein Kollektiv von 15 Patienten mit COPD, einer mittleren FEV1 von 0,98 l = 30% vom Soll und einem mittleren PaO₂ von 89 mmHg. Mit Hilfe einer Druckkammer wurden Höhen von 2438 m und 3048 m (entsprechend 10000 ft als maximal erlaubtem Kabinendruck) simuliert. Die Patienten wurden diesen Höhen über eine Gesamtdauer von ca. einer Stunde exponiert. Da Flugpassagiere angehalten sind, während längerer Flüge etwas umherzugehen, um venöse thromboembolische Komplikationen zu vermeiden wurde auch eine Belastung von 30 Watt über drei Minuten vorgenommen⁸⁵ (Mercer und Brown 1998). Eine Belastung mit 20 – 30 Watt auf einem Ergometer entspricht etwa einem Spaziergang im Flugzeug oder auch einem Gang zur Toilette. Bereits in einer Höhe von 2438 m (7998 ft) entwickelten 33% der Patienten einen PaO₂ von unter 50 mmHg. In 3048 m (10000 ft) Höhe hatten dann 66% der Patienten einen Wert unter 50 mmHg. Bei leichter Belastung von 20-30 Watt kam es zu einer weiteren Zunahme der Hypoxämie. Bei Belastung mit 20-30 Watt auf Meereshöhe sank der PaO₂ von $90 \pm 9,4$ mmHg auf 74 ± 10 mmHg. Auf 2438 m fiel der PaO₂ unter Belastung bei 13 Patienten (86%) unter 50 mmHg. In 3048 m waren alle Patienten unter 50 mmHg. Anhand der Ergebnisse waren Christensen et al. der Meinung, dass konträr zu den bestehenden Richtlinien ein Basis-PaO₂-Wert über 70 mmHg keine Garantie darstellt, dass ein Patient mit COPD keine ernsthafte Hypoxämie während eines Fluges entwickelt. In dieser Studie wurden keine subjektiven Beschwerden während der Hypoxämien beklagt. Christensen et al. beschrieben zudem, dass keine Korrelation zwischen den auf 2438 m (7998 ft) gemessenen PaO₂-Werten zum Basis-PaO₂, zur Basis-VC, Basis-FEV-1 oder zum TLCO besteht und dass die auf Seehöhe ergospirometrisch bestimmte aerobe Kapazität (bei einem Wert von > 12 ml/min/kg KG) ein guter prädiktiver Wert in Bezug auf den zu erwartenden Höhen-PaO₂ zu sein scheint. Hier lag eine signifikante Korrelation ($r = 0.65$; $p < 0,02$) vor. Zudem besteht eine negative Korrelation ($r = 0.52$; $p < 0,05$) zwischen den PaO₂ in 2438 m (7998 ft) und dem Basis-PaCO₂-Werten auf Seehöhe⁶⁴.

Im selben Jahr wurde von Lebzelter et al. an 48 freiwilligen Patienten erneut versucht die Vorhersagekraft des HIT aussagekräftig zu testen. Positiv (d.h. O₂-mitnahmepflichtig) getestet waren Patienten mit einer SaO₂ < 85% bzw. einem PaO₂ < 50 mmHg. Acht Patienten wurden positiv getestet, davon hatten fünf eine COPD und drei eine kardiovaskuläre oder eine Kombination aus pulmonaler und kardialer Erkrankung. Daraufhin wurde für diese Patienten der zu erwartenden PaO₂ in der Höhe errechnet und mit den Ergebnissen des HIT verglichen. Hierbei fielen die berechneten PaO₂-Werte immer etwas höher aus als die durch den HIT bedingten. Lebzelter et al. sahen den HIT als einen praktikablen und gut geeigneten Test an, Flugtauglichkeit bei Risikopatienten einzuschätzen, wobei jeder Arzt bedenken sollte, dass allein dieser Test keinesfalls alle Risikopatienten erkennen und vorhersagen kann⁸⁶.

Anmerkung: Der Originaltext ist in hebräischer Sprache verfasst. Die angewandten Formeln und Daten sind aus dem Abstract nicht ersichtlich.

Auch Robson et al. veröffentlichten 2000 eine Studie über den HIT und dessen Vorhersagemöglichkeit. Sie führten eine Spirometrie sowie Basismessungen der SaO₂ und der Blutgase durch. Alle 28 Patienten tolerierten den HIT mit einem FiO₂ von 15% gut, ohne signifikante Entwicklung einer ausgeprägten Dysnoe. Von ihnen wurden 22 als flugtauglich, zwei als O₂-pflichtig und vier als nicht flugtauglich deklariert. Einer dieser vier trat trotz alledem einen Flug über sechs Stunden an, bei unbekannter Kabineninnenhöhe. Er benötigte keine O₂-Gabe und war subjektiv beschwerdefrei. Robson et al. folgerten anhand ihrer Ergebnisse, dass weder spirometrische Daten, noch der direkt vor dem HIT gemessene SaO₂-Wert in der Lage sei, die durch die normobare Hypoxie entstanden Hypoxämie korrekt vorherzusagen. Robson et al. postulierten, dass eine genaue Vorhersage generell schwierig ist, ein HIT jedoch eine Hilfestellung geben kann⁸⁷.

2000 veröffentlichten Coker et al. eine Studie mit Pneumologen aus England und Wales, in der sie die große Unsicherheit betreuender und beratender Ärzte darstellen konnten. In dieser Untersuchung ergab sich eine enorme Bandbreite bei der Empfehlung zur O₂-Mitnahme für Patienten mit pulmonalen Erkrankungen. Von den befragten Ärzten hätten 25% zur O₂-Mitnahme ab einem PaO₂ unter 55 mmHg geraten. 50% der Ärzte hätten dies bereits bei einem PaO₂ zwischen 55 und 60 mmHg getan. Bei der SaO₂ wurde von der Hälfte der befragten Ärzte eine O₂-Mitnahme ab einem SaO₂-Wert von < 90% empfohlen. 33% der Ärzte hätten dies allerdings schon bei Werten zwischen 90 und 94% getan. Weniger als 10% der Ärzte aus Kreiskrankenhäusern verwendeten aktuell vorhandene Vorhersageformeln. Über 50% der Fachspezialisten, jedoch weniger als 10% der Ärzte aus „District Hospital“ nahmen den HIT zur Hilfe. Coker et al. postulierten, dass die meisten Ärzte über die Gefahr einer höhenbedingten Hypoxämie Bescheid wissen, die angewandten Methoden zur Einschätzung der Patienten und die Grenzen, ab wann genau zur Mitnahme von O₂ geraten werden soll, jedoch sehr variabel und teils unsicher sind. Coker et al. forderten dringend Evidenz-basierte Richtlinien¹⁰⁴.

Im Jahre 2002 veröffentlichten Christensen et al. eine ähnliche Studie wie im Jahr 2000⁶⁴. Diesmal untersuchten sie jedoch speziell die Hypoxieauswirkung bei Höhenexposition auf Patienten mit rein restriktiven Lungenerkrankungen. Hierbei zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zu seiner Studie vom Jahr 2000. Ein Hauptergebnis war auch diesmal, dass die Patienten trotz ausgeprägter Hypoxämien keine subjektiven Beschwerden angaben. Christensen et al. stellten sich die Frage, ob die bislang geltenden Grenzwerte für die als kritisch geltenden In-flight-PaO₂-Werte nochmals überdacht und gegebenenfalls auch geändert werden sollten⁶³.

2003 untersuchten Mortazavi et al. in einer Studie die bislang bestehenden unterschiedlichen Vorhersagemöglichkeiten der Flugtauglichkeit kardiopulmonal kranker Menschen. Nach ihren Recherchen erschien die Verwendung von Vorhersageformeln,

die neben den Blutgasparametern auch Daten aus der Spirometrie berücksichtigen, annehmbar. Jedoch sei die Verwendung eines HIT wesentlich präziser. Goldstandart sei ihrer Meinung nach die Höhensimulation in einer Unterdruckkammer. Diese aufwendige Untersuchung ist jedoch nur in wenigen Zentren möglich und wurde bislang meist nur für Studienzwecke eingesetzt. Sie empfahlen ab einem PaO₂ von <50 mmHg in einer Höhe von 2438 m (8000 ft) O₂ zu verabreichen. Mortazavi et al. kritisierten vor allem, dass es zwar schon viele Studien und Veröffentlichungen über dieses Thema gebe, diese jedoch meist auf geringen Fallzahlen basieren¹⁵⁶.

2004 erschienen zwei Studien von Muhm⁸⁸ und Seccombe et al.⁸⁹ mit gegensätzlichen Aussagen über die Vorhersagekraft von Basis PaO₂-Werten. Muhm verglich in seiner Studie Alter, Blutgasparameter und Gesundheitszustand. Er konnte die bekannte Tatsache der Abhängigkeit des PaO₂ vom Alter und die Altersunabhängigkeit des PaCO₂ (auf Meereshöhe) bestätigen. Jedoch war dies nur in der Gruppe mit gesunden Probanden der Fall. Bei Patienten mit COPD zeigte sich weder bei den PaCO₂- noch bei den PaO₂-Werten (auf Meereshöhe) eine Korrelation zum Alter. Daraus folgerten sie, dass es auf Grund der Altersunabhängigkeit des PaO₂ bei COPD-Patienten möglich ist, aus der Höhe eines Basis-PaO₂-Wertes (auf Meereshöhe) den PaO₂-Wert in der Höhe mit einer akzeptablen Präzision vorherzusagen.

Eine gegensätzliche Aussage lieferten im gleichen Jahr Seccombe et al. in einer Untersuchung von 15 COPD- und 10 ILD-Patienten. Auch in dieser Studie wurde eine Höhe von 2438 m (8000 ft) mittels eines HIT (FiO₂ 15%) simuliert. Vor, während und nach leichter Belastung (Gehen) wurden die Blutgasparameter gemessen sowie über die gesamte Expositionsdauer die SaO₂ überwacht und dokumentiert. Es zeigte sich ein signifikanter Abfall der SaO₂- und PaO₂-Werte bei Raumluft zu den Ruhe-SaO₂- und Ruhe-PaO₂ Werten nach 20 Minuten dauernder normobarer Hypoxie mit einem FiO₂ von 15%. Auch zwischen den Ruhe-PaO₂-Werten nach 20 Minuten normbare Hypoxie und den Belastungs-PaO₂-Werten während der Hypoxie bestanden signifikante Unterschiede. Auch in dieser Studie waren die Mittelwerte der Ergebnisse des HIT unter denen von den Flugrichtlinien empfohlenen Grenzwerten. Es zeigte sich deutlich, dass obwohl die Basis Blutgasparameter in akzeptablen Bereichen lagen, die Patienten beider Gruppen trotzdem die empfohlenen Grenzen der aktuell geltenden Richtlinien unterschritten. Seccombe et al. folgerten aus dieser Studie, dass ein Basis-PaO₂ Wert nicht in der Lage ist, eine Vorhersage über den PaO₂ Wert in der Höhe zu treffen⁸⁹.

2005 beurteilten Akerø et al. 18 COPD-Patienten während eines fünf Stunden und 40 Minuten dauernden Fluges. Die durchschnittliche Kabineninnenhöhe betrug 1829 m (6000 ft). Die Patienten hatten alle eine Basis-SaO₂ ≥ 94% und konnten, nach eigenen Angaben, im Alltag 50 m ohne ausgeprägte Dyspnoe gehen. Bis zum Erreichen der durchschnittlichen Flughöhe zeigte sich ein Abfall der PaO₂-Werte von 77.3 ± 9.0 mmHg auf 64.5 ± 6.0 mmHg. Diese Werte blieben dann über den weiteren Flug bei allen

Patienten, bis auf einen, konstant. Während körperlicher Aktivität durch Gehen im Flugzeuggang ergab sich ein weiterer Abfall der SaO₂-Werte von $90 \pm 4\%$ auf $87 \pm 4\%$. Nach vier Stunden konnte eine leichte Abnahme des PaCO₂ von 37.5 ± 3.0 mmHg auf 36.0 ± 3.0 mmHg sowie eine Zunahme der HF von 87 ± 13 auf 95 ± 13 S/min festgestellt werden. Akerø et al. postulierten, dass eine Basis-PaO₂ von > 70 mmHg keine eindeutige Sicherheit bietet, dass der PaO₂ während eines Fluges in den akzeptablen Bereichen bleibt. Die höchste Korrelation mit dem PaO₂ während des Fluges zeigte in dieser Studie die körperliche Belastbarkeit eines Patienten. Akerø et al. waren der Meinung, dass COPD-Patienten in einer stabilen Krankheitsphase im Stande sind, während eines Fluges mit mittlerer Flugdauer einen stabilen PaO₂ aufrechtzuhalten. Jedoch gilt dies nur für den Ruhezustand und nicht für körperliche Belastung während eines Fluges. Akerø et al. bemerkten zusätzlich, dass die festgestellte Abnahme des PaCO₂ nach vier Stunden Flugdauer auf eine beginnende Hyperventilation zur Aufrechterhaltung der Oxygenierung hinweist, was bei längeren Flugzeiten zu respiratorischem Versagen führen könnte¹⁶⁰.

2006 veröffentlichte Seccombe und Peters eine kritische Beurteilung bestehender Studien über die O₂-Gabe für COPD Patienten während eines Fluges. Zusätzlich diskutierten sie die aktuell bestehenden Flugrichtlinien, vor allem die bestehenden Grenzwerte. Hintergrund war eine Prognose, dass im Jahr 2008 mehr als zwei Billionen Menschen mit dem Flugzeug reisen würden, wobei unter anderem durch den medizinischen Fortschritt die Anzahl älterer und pulmonal kranker Reisender zunehmen würde. Die zu diesem Zeitpunkt bestehenden Flugrichtlinien basierten auf wenigen Studien, welche zumeist unter Laborbedingungen durchgeführt wurden. Werden diese Studien genauer betrachtet besteht keine eindeutige Einigkeit darüber, wann die Gabe von O₂ tatsächlich empfohlen werden soll. Insgesamt erschien es jedoch für COPD-Patienten mit stabilem Krankheitszustand sicher zu sein, in einem normalen Passagierflugzeug zu reisen. Um eine genauere Risikoeinschätzung vornehmen zu können empfahlen Seccombe und Peters weitere Studien in Flugzeugen während eines tatsächlichen Fluges durchzuführen¹³⁸.

Im Jahr 2007 veröffentlichten Martin et al. eine Studie, in der der HIT in seiner Aussagekraft, eine flugbedingte Hypoxie vorherzusagen, untersucht wurde. Sie erhoben an 15 COPD-, 15 ILD- und 15 CF-Patienten Daten aus Spirometrie, SaO₂ und dem HIT. Zusätzlich verglichen und beurteilten sie kritisch die gemessenen Ergebnisse mit Ergebnissen aus Berechnungen mit Hilfe vier gängiger Formeln (drei von Dillard 1989 und eine von Gong 1984). Die Ergebnisse aus HIT und Vorhersageformeln wurde dann mit den Empfehlungen der BTS 2002²⁷ interpretiert. Alle Patienten zeigten einen signifikanten Abfall des PaO₂ nach dem HIT. Hierbei klagte kein Patient über subjektive Beschwerden. Im direkten Vergleich der gemessenen mit den berechneten Ergebnissen zeigten Martin et al., dass die berechneten immer niedriger ausfielen als die nach dem HIT gemessenen PaO₂-Werte. Martin et al. folgerten aus ihrer Studie, dass die

Anwendung von Vorhersageformeln ein erstes einfaches und günstiges Screening erlaubt. Patienten die anhand der Berechnung als flugtauglich deklariert werden, benötigen keine weitere Untersuchung. Alle anderen sollten, bevor sie als nicht flugtauglich oder O₂-pflichtig eingestuft werden, weiterführende Untersuchungen wie beispielsweise einen HIT oder eine Exposition in einer Unterdruckkammer erhalten. Auch Martin et al. sind der Meinung, dass chronisch pulmonal kranke Patienten deutlich niedrigere PaO₂-Werte tolerieren als die Grenzwerte der Flugrichtlinien vorgeben¹³⁹.

2007 führten Luks und Swenson ein Review über bislang durchgeführte Studien von Patienten mit unterschiedlichen chronischen pulmonalen Erkrankungen durch. Anhand der Datenlage versuchten sie herauszufinden, ob für diese während eines Höhenaufenthaltes ein erhöhtes Risiko besteht eine akute oder chronische Höhenkrankheit zu entwickeln und ob es zu einer Verschlechterung der bestehenden pulmonalen Erkrankung durch Höhenexposition kommt. Für COPD-Patienten kamen sie zu folgenden Ergebnissen: ab einem FEV1 < 1,5 L sollten Untersuchungen zur Höhentauglichkeit durchgeführt werden. Zunächst mittels Berechnung einer Vorhersageformel. Hier schnitt eine von Dillard et al. 1989 entwickelte Formel am besten ab. Diese bezieht auch die aktuell bestehende FEV1 (L) des Patienten mit ein.

$$\text{PaO}_2 (\text{Alt}) = 0.519 \times \text{PaO}_2 (\text{Sea Level}) (\text{mmHg}) + 11.855 \times \text{FEV1} (\text{l}) - 1.760^{\text{83}} \text{ (Dillard et al. 1989).}$$

Dies steht konträr zu Aussagen von Christensen 2000 et al. sowie von Apte und Karnad. Diese sehen eine Basis-PaO₂-Messung als ausreichend an, den PaO₂ in der Höhe vorherzusagen. Eine Lungenfunktionsuntersuchung im Vorfeld einer Höhenexposition wäre zu aufwendig und unnötig^{64,77}. Luks und Swenson postulierten jedoch, dass die Studienlage deutlich macht, dass allein die Einbeziehung des Basis PaO₂ in eine Vorhersageformel nicht ausreichend erscheint den PaO₂ in der Höhe vorherzusagen. Sie empfahlen, ab einem berechneten PaO₂ < 50-55 mmHg für den Aufenthalt in der Höhe O₂ zu verschreiben. Eine Untersuchung in einer Unterdruckkammer, sahen Luks und Swenson ebenfalls als eine gute Vorhersagemethode an. Bei Gebrauch von O₂ in der Höhe sollte bei leichter Belastung die Zufuhr um zwei Liter pro Minute erhöht werden. Falls ein Aufenthalt auf über 3048 m (9999 ft) geplant ist, gilt es in der Beratung sehr vorsichtig zu sein, da hierfür weder aussagekräftige Studien noch Erfahrungen vorliegen. COPD-Patienten mit vorbestehenden pulmonalarteriellen Hochdruck sollte ein Höhenaufenthalt abgeraten werden, da speziell bei diesen Patienten das Risiko ein High Altitude Pulmonary Oedema (HAPE) zu entwickeln deutlich erhöht ist. Falls eine Höhenexposition nicht abwendbar ist, empfahlen Luks und Swenson, dem Patient für die Dauer der Höhenexposition Nifedipin zu verabreichen. Studien hatten gezeigt, dass Nifedipin bei Patienten mit COPD die Entwicklung einer HAPE in Ruhe als auch unter Belastung verhindern kann^{154,155} (Burghuber 1987, Kennedy et al. 1984). Ein vorbestehendes Lungenemphysem wird von Luks und Swenson nicht als Kontraindikation für einen Höhenaufenthalt angesehen. Nach einem Spontanpneumothorax sollte jedoch erst zwei

Wochen nach kompletter Heilung eine Höhenexposition erfolgen. Wichtig ist, dass Patienten mit COPD ihre Dauermedikation auch während des Höhenaufenthaltes weiterführen und für den Fall einer Exazerbation mit weiteren Medikamenten ausgestattet werden. Luks und Swenson betonten auch, dass gerade COPD-Patienten in den meisten Fällen zusätzliche chronische Erkrankungen, wie zum Beispiel eine Koronare Herzkrankheit (KHK) vorweisen. Diese habe ebenfalls ein deutlich erhöhtes Potential während einer Höhenexposition Probleme zu bereiten¹⁴⁰.

2007 wurde die „UK Flight Outcome“ Studie von Coker et al. veröffentlicht. Hierbei handelt es sich um eine prospektive empirische Multicenter-Studie, die das Outcome von Patienten mit pulmonalen Erkrankungen nach einer Flugreise untersuchte. Innerhalb zwei Wochen nach der Flugreise beantworteten die Patienten einen Fragebogen über Symptome während des Fluges, Bedarf von O₂ während des Fluges und ob ein ungeplanter Arztbesuch durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 616 Patienten dokumentiert. 243 (39%) hatten eine COPD (mild 2%, moderat 29%, ausgeprägt 43%, sehr ausgeprägt 26%: Einteilung nach GOLD Kriterien¹⁶¹). Die Untersuchungen vor der Flugreise beinhalteten SaO₂ (96%), Spirometrie (95%), HIT (45%) und einen Gehtest (10%). 11% der Patienten traten keine Flugreise an. 500 (81%) beantworteten den Fragebogen. Es kam zu keinem Todesfall während der Flüge. Jedoch starb ein Patient innerhalb vier Wochen nach Ankunft. Während des Fluges berichteten 18% der Patienten über leichte Atembeschwerden. Auffällig war, dass innerhalb eines Monats nach Ankunft die Einnahme von Antibiotika wegen respiratorischer Infekte etwas erhöht war. Insgesamt postulierten Coker et al., dass Reisen in Passagierflugzeugen für Patienten, die in professioneller medizinischer Betreuung stehen, generell als sicher einzustufen sind¹⁶².

Chetta et al. veröffentlichten 2007 eine Studie, in der sie die Vorhersagekraft des „Six-Minute-Walking-Test“ (6MWT) für eine Hypoxämie unter normobarer Hypoxie mittels dem HIT testeten. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der SaO₂ nach sechs Minuten Gehen und der mittleren SaO₂ nach Durchführung eines HIT¹⁵⁹.

2008 veröffentlichten Kelly et al. eine Studie, in der die tatsächlich gemessenen PaO₂-Werte während eines Fluges mit den Ergebnissen eines HIT bei 13 Patienten mit COPD und einem FEV1/FVC (= TI) von 44 ± 17 [% pred] verglichen wurden. Vor dem Flug erfolgte eine Lungenfunktionsuntersuchung. Während des Fluges wurden die SaO₂, der Kabineninnendruck und das subjektive Befinden der Patienten dokumentiert. Ein HIT sowie ein 6MWT erfolgten im Anschluss an den Flug. Die Kabinenhöhe betrug im Mittel 2165 m (1892 – 2365 m). Die SaO₂ in dieser Höhe zeigte einen signifikanten Abfall von $95 \pm 1\%$ auf $86 \pm 4\%$ in Ruhe, sowie einen weiteren Abfall auf $78 \pm 6\%$ bei leichter Belastung. Kein Patient benötigte zusätzlichen O₂. Kelly et al. zeigten, dass der PaO₂ während des Fluges signifikant höher ausfiel als der beim HIT gemessene (113 ± 3 mmHg gegenüber 107 ± 1 mmHg) und somit der HIT den PaO₂-Abfall überschätzt. Die

SaO₂ nach HIT ergab die größte Korrelation mit der SaO₂ während des Fluges. Zwischen der SaO₂ nach dem 6MWT und der SaO₂ während des Fluges zeigte sich keine Korrelation. Kelly et al. bestätigten, dass bei Patienten mit COPD eine signifikante Entsättigung während einer Höhenexposition erwartet werden muss. Sie postulierten, dass der HIT einen sehr guten Test zur Vorhersage von höhenbedingter Hypoxämie darstelle. Des Weiteren bestätigten Kelly et al., dass die bestehenden Flugrichtlinien nicht korrekt und willkürlich erscheinen. Von den 13 Patienten hatten elf den von den Flugrichtlinien als sicher angesehen Basis-PaO₂-Wert > 70 mmHg. Alle entwickelten jedoch beim HIT einen Abfall auf < 55 mmHg und wären somit laut Richtlinien als O₂-pflichtig deklariert worden. Keiner dieser Patienten klagte über Dyspnoe. Kelly et al. stimmten der Hypothese zu, dass der von den Richtlinien gesetzte PaO₂-Grenzwert von 70 mmHg keine Sicherheit biete, dass ein Patient in der Höhe über einem PaO₂ von 55 mmHg bleibe. Sie postulierten, dass ein PaO₂-Abfall auf 55 mmHg nach dem HIT nicht automatisch eine Indikation für O₂-Gabe sein sollte. Zusätzlich zeigte sich in der Studie eine gute Korrelation zwischen dem TLCO % pred und der durchschnittlichen SaO₂ während des Fluges. Somit sind sie der Meinung, dass eine Einschränkung der pulmonalen Diffusion einen entscheidenden Faktor darstellt, eine höhenbedingte Hypoxämie zu entwickeln¹⁴⁵.

Auch Robson et al. untersuchten 2008 118 Patienten mit COPD mittels eines HIT, und beurteilten die Richtlinien der BTS aus dem Jahr 2002²⁷ kritisch. Sie bestätigten die Aussage, dass bei einer Basis-SaO₂ > 95% kein Abfall unter 90% in der Höhe zu erwarten sei. Robson et al. zeigten jedoch, dass gerade für die Gruppe mit einem Basis-SaO₂ von 92-95% (ohne zusätzliche Risikofaktoren) Schwierigkeiten in der Vorhersage auftreten. Ein Drittel dieser Patienten entsättigten unter 90%. Robson et al. erschienen die BTS-Richtlinien von 2002 für Patienten mit einer Basis-SaO₂ > 95% adäquat. Für alle anderen Gruppen sahen sie dringend Verbesserungsbedarf nötig. Auch waren sie der Meinung, dass weder die Basis-SaO₂ noch Daten aus der Spirometrie in der Lage sind, tatsächlich die Patienten zu detektieren, die ein Risiko haben, unter 90% zu entsättigen. Hiermit wurde erneut die eigene Aussage von 2000⁸⁷ bestätigt¹⁴⁶.

Des Weiteren bestätigte auch Mohr 2008 dem HIT eine sehr gute Vorhersagekraft. Auch ein 50-m-Gehtest erschien ihm als gut geeignet zu sein, über die O₂-pflichtigkeit in der Höhe eine Aussage zu machen. Mohr empfahl ab einem Basis-PaO₂ von < 70 mmHg oder einer Basis-SaO₂ < 92% zusätzlichen O₂ während einer Flugreise zu verschreiben. Patienten in einer instabilen Krankheitsphase, einer akuten Exazerbation oder eines akuten Pneumothorax sollten nicht fliegen¹⁴⁷.

Akerø et al. 2008 untersuchten inwieweit die BTS-Algorithmen tatsächlich die Patienten mit COPD herausfiltern können, die während eines Fluges einen PaO₂ von < 49.5 mmHg entwickeln und somit zusätzlichen O₂ benötigen würden. Sie untersuchten 100 COPD-Patienten. Es erfolgte eine Einteilung in die von der BTS²⁷

vorgegebenen Gruppen. Daten wurden erhoben aus Pulsoxymetrie, BGA und HIT, der eine Höhe von 2438 m (8000 ft) simulieren sollte. Akerø et al. konnten zeigen, dass der von der BTS²⁷ als sicherer Grenzwert gesetzte Basis-SaO₂ von 95% keine eindeutige Sicherheit bietet, dass während einer Höhenexposition ein PaO₂ über 49.5 mmHg bestehen bleibt. In der Studie von Akerø et al. zeigten 30% der Patienten aus der Gruppe mit einer Basis-SaO₂ > 95% einen PaO₂-Abfall unter 49.5 mmHg. In der Gruppe mit einer Basis-SaO₂ von 92-95% waren dies bereits 67% und bei den Patienten mit einer Basis-SaO₂ < 92% waren es letztendlich 83%. Sie schlossen aus diesen Ergebnissen und anhand der bis 2008 durchgeföhrten Arbeiten, dass es nicht möglich ist, lediglich anhand der Basis-SaO₂ eine eindeutige Risikoabschätzung von COPD-Patienten und deren Höhentauglichkeit durchzuführen. Es besteht ein ausgeprägtes Risiko Patienten falsch einzuschätzen und somit nicht ordentlich zu beraten. Akerø et al. empfahlen, dass bei Patienten mit einer Basis-SaO₂ von 92-95% und bei Patienten, die bereits im Vorfeld über subjektive Beschwerden während eines Fluges berichten, Tests zur Flugtauglichkeit durchgeführt werden sollten. Insgesamt postulieren sie in zukünftigen Studien den Fokus darauf zu legen, einfach durchführbare Testverfahren zu finden, um die aufwendigen und nicht überall möglichen Untersuchungen, wie zum Beispiel den HIT, zu ersetzen. Auch sollte die in den Flugrichtlinien willkürlich gesetzte Grenze des Höhen-PaO₂ < 49.5 mmHg, ab der in der Höhe O₂ verabreicht werden soll, weiterhin kritisch betrachtet, neu überdacht und überarbeitet werden¹⁴⁸.

2009 veröffentlichte Luks eine Übersichtsarbeit um die Frage zu klären, ob pulmonal kranke Patienten zusätzlichen O₂ während einer Höhenexposition benötigen. Luks empfahl Patienten mit vorbestehender O₂-Therapie, diese während einer Höhenexposition zu erhöhen. Alle anderen schwer pulmonal erkrankten Patienten sollten vor einer geplanten Höhenexposition Flugtauglichkeitstests durchführen. Hier favorisierte er den HIT, wobei er nicht Messdaten für die Beurteilung heranzog, sondern nach der individuellen Klinik der Patienten während und nach dem HIT eine Entscheidung traf. Entwickelt ein Patient durch den HIT eine symptomatische Hypoxämie, sollte eine O₂-Gabe während der Höhenexposition erfolgen. Patienten ohne klinische Symptome oder mit adäquat bleibender Oxygenierung benötigen primär keinen zusätzlichen O₂ in der Höhe. Diese sollten sich jedoch selbst beobachten, hypoxiebedingte Symptome kennen, ihre SaO₂ messen und falls notwendig die Möglichkeit eine O₂-Therapie erhalten. Das COPD Patienten während einer Höhenexposition vereinzelt zusätzlich O₂ benötigen, haben viele Studien gezeigt. Wie viel nötig ist, um bei diesen eine adäquate Oxygenierung zu erreichen, ohne eine CO₂-Retension zu provozieren, war bislang nur selten direkter Gegenstand von Studien. Nach Luks sollte dies dringend mehr Bedeutung finden¹⁴⁹.

Noch im selben Jahr veröffentlichten Kelly et al. eine Studie über den Effekt der O₂-Gabe bei Patienten mit COPD während einer Höhenexposition. Dass O₂-Gabe eine höhenbedingte Hypoxie mildern kann, war bereits bekannt. Jedoch ist das individuelle

Ansprechen der Patienten hierauf variabel und schwierig vorherzusagen. Kelly et al. wollten die Effektivität einer O₂-Gabe für COPD-Patienten während eines Barometerdrucks, der dem eines Passagierflugzeuges entspricht, beurteilen. Hierfür wurden 18 Patienten mit COPD per KFZ auf eine reale Höhe von 2086 m gebracht. Es erfolgten neben Ruhe-BGA-Messungen auf Seehöhe auch Höhen-BGA-Messungen in Ruhe ohne und mit O₂-Gabe. Als Ergebnis bestätigten Kelly et al. die bekannte Hypoxämie durch Höhenexposition (PaO_2 -Seehöhe 75 ± 9 vs. PaO_2 -Höhe 51 ± 6 mmHg) und dass diese durch O₂-Gabe von zwei l/min über 23 Minuten teils aufgehoben werden kann (64 ± 9 mmHg). Hierbei ergab sich keine signifikante Veränderung des PaCO₂. Patienten mit einer eingeschränkten Diffusionskapazität zeigten den stärksten SaO₂-Abfall, profitieren jedoch auch am meisten von der O₂-Gabe. Zusätzlich ergab die Studie eine signifikante Korrelation von Basis-SaO₂ und Höhen-SaO₂ ($r = 0,66$; $p < 0,01$), jedoch keine Korrelationen von Basis-PaO₂ und Höhen-PaO₂¹⁵⁰.

2009 wurde von Bradi et al. eine Untersuchung veröffentlicht, in der 16 bislang veröffentlichte Berechnungsformeln auf ihre Sensitivität und Spezifität in der Vorhersage von PaO₂-Ergebnissen aus einem HIT von 27 Patienten untersucht wurden. Im Anschluss entwickelten sie selbst zwei Vorhersageformeln. Alle 27 Patienten hatten eine typische chronische pulmonale Erkrankung von moderater Ausprägung. Drei hatten eine CF, 22 eine COPD und zwei Patienten litt unter CF mit COPD. Bradi et al. postulierten anhand der Studie, dass die aktuell bestehenden Richtlinien über die Einschätzung von Flugtauglichkeit von Patienten mit chronisch obstruktiven pulmonalen Erkrankungen dringend überarbeitet werden sollten. Durch ROC-Analysen zeigten Bradi et al., dass die Vorhersagekraft der Basis-PaO₂- und der Basis-SaO₂-Werte zur Vorhersage von HIT-Ergebnissen sehr schwach ist. Auch bestätigten Bradi et al. die Aussage von Christensen et al., dass, wenn die bestehenden Grenzwerte (cut-offs) genutzt werden um Flugtauglichkeit abzuschätzen, bis zu einem Drittel der Patienten, die in der Höhe auf PaO₂-Werte < 50 mmHg abfallen, nicht aufgedeckt werden⁶⁴. Die aktuellen Richtlinien variieren stark und in der Praxis werden sie verschieden gehandhabt¹⁰⁴ (Coker 2000). Als Beispiel führten Bradi et al. den Grenzwert des Höhen-PaO₂ von 50 mmHg auf, ab dem O₂ verabreicht werden sollte. Dieser Wert wurde in einer Studie von Gong et al. vorgebracht, in der der HAST (HIT) erstmals vorstellt wurde⁶⁰. Dieser Wert wurde anschließend weiter in Dokumenten und Richtlinien eingebroacht^{27,81,167,168} (BTS 2002, Dillard et al. 1995, Johnson 2003, Gong 1989). Im Gegensatz zu Kelly et al.¹⁴⁵ und Fischer et al.¹⁴¹ sahen Bradi et al. diesen Grenzwert als zu niedrig gesetzt und waren der Meinung, dass Patienten mit COPD oder CF bereits ab einem HIT-PaO₂ von 55 mmHg während eines Fluges O₂ erhalten sollten. Von der Anwendung der bislang veröffentlichten Vorhersageformeln zur Berechnung von Höhen-PaO₂-Werten rieten Bradi et al. ab. Keine der Formeln konnte durchgehend richtig Patienten in O₂-pflichtig oder nicht O₂-pflichtig einteilen. Die Verwendung von Vorhersageformel zur Entscheidung ob ein HIT angehängt werden soll sahen Bradi et al. ebenfalls sehr

kritisch. Sie empfahlen, dass alle Patienten mit einem gewissen Risiko für Höhenhypoxämien primär gleich einen HIT erhalten sollten. In der Untersuchung der Formeln zeigte sich deutlich, dass bei Testung der eigenen Daten bessere Ergebnisse erzielt werden als wenn die in der Studie erhobenen Daten zur Berechnung eingesetzt wurden. Bei den spirometrischen Daten zeigte der TLCO sowie der FEV1 bessere Vorhersagekraft für den HIT-PaO₂ als der Basis-PaO₂-Wert. Auch der 50 Meter Gehtest wurde von Bradi et al. als unzuverlässig eingestuft. Bradi et al. warfen zusätzlich die Frage auf, inwieweit die HIT-Ergebnisse verallgemeinerbar sind. Da die Testdauer meist nur 20 Minuten beträgt sei es nicht aus zu schließen, dass der PaO₂ bei längeren Höhenexpositionszeiten noch weiter abfallen kann. Bradi et al. postulierten, dass es dringend nötig sei, evidenzbasierte Richtlinien zu erarbeiten. Zudem sei es wichtig, Studien mit einer deutlich höheren Anzahl an Patienten durchzuführen. Abschließend bemerkten sie, dass auch wenn der HIT aktuell als Goldstandard angesehen wird, dieser weder zusätzliche Stressoren noch körperliche Aktivität repräsentieren kann.

Die Formeln von Bradi et al. lauten wie folgt:

$$\text{PaO}_2 \text{ (alt)} = 0.41 \text{ (PaO}_2 \text{ ground)} + 0.54 \text{ (TLCO)} + 22.08$$

$$\text{PaO}_2 \text{ (alt)} = 0.34 \text{ (PaO}_2 \text{ ground)} - 0.05 \text{ (FEV1\%)} + 24.22^{166}$$

2010 widmeten sich auch Akerø et al. dem Thema, wie viel O₂ während einer O₂-bedürftigen Höhenhypoxie benötigt wird und wieviel sinnvoll ist. Sie untersuchten 16 COPD Patienten mittels HIT (FiO₂ 15.1%) sowie in einer Unterdruckkammer mit einer simulierten Höhe von 2438 m (8000 ft). Zusätzlich verglichen Akerø et al. die verschiedenen Möglichkeiten der O₂-Gabe, die in Passagierflugzeugen erlaubt sind. Hierzu gehörten:

- Nasal Cannula (NC) mit kontinuierlichem Fluss
- Oxygen Conserving Device (OCD)
- Portable Oxygen Concentrator (POC)

Akerø et al. konnten zeigen, dass die O₂-Gabe per OCD vergleichbar gut zu sein scheint, wie eine kontinuierliche Gabe per NC. Die OCD sollte jedoch, im Hinblick auf den geringeren O₂-Verbrauch favorisiert werden. Akerø et al. empfahlen bei der OCD ein Setting von 2 einzustellen bzw. bei der NC eine Gabe von zwei l/min zu wählen. Mit dieser Dosierung konnte bei den meisten Patienten eine SaO₂ von > 90% erreicht werden, ohne Anzeichen einer CO₂-Retention. Auch mit einem POC ließen sich akzeptable SaO₂-Werte erreichen, wobei jedoch deutlich höhere O₂-Dosierungen eingestellt werden mussten¹⁵¹.

2012 veröffentlichten Edvardsen et al. eine Studie in der sie versuchten, einen Algorithmus zur Beurteilung der Risiken für COPD-Patienten vor Antritt einer Flugreise zu erarbeiten. Hierfür wurden Daten von 50 COPD-Patienten berücksichtigt aus Messungen von Basis-SaO₂, SaO₂ nach einem 6MWT und dem PaO₂ nach

Durchführung eines HIT. Die Basis-SaO₂ wurde anschließend eingeteilt in drei Gruppen (> 95%, 92-95% und < 92%). Beim 6MWT wurde der untere SaO₂-Grenzwert mit 84% und beim PaO₂ nach HIT wurde der untere Grenzwert bei < 49.5 mmHg festgelegt. Folgende Empfehlung wurden ausgesprochen:

- Basis-SaO₂ < 95% und ein 6MWT-SaO₂ ≥ 84%
→ kein zusätzlicher O₂ während Flugreise nötig
- Basis-SaO₂ 92-95% und 6MWT-SaO₂ < 84% **oder** Basis-SaO₂ < 92%
→ zusätzlicher O₂ während Flugreise empfohlen

Bei Unsicherheit oder unklaren Befunden sollte ein HIT durchgeführt werden. Ein PaO₂ < 49.5 mmHg nach HIT wurde als Kriterium für zusätzlichen O₂ während eines Fluges postuliert. Der erarbeitete Algorithmus ergab bei den 50 untersuchten COPD-Patienten eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 80%. Insgesamt sahen Edvardsen et al. diesen Algorithmus als eine einfache Methode an, COPD-Patienten in ihrem individuellen Risiko eine höhenbedingte Hypoxämie zu entwickeln, vor Flugreisen zuverlässig einzuschätzen¹⁶⁴.

3.2 Studien zu CF und Höhe

Über CF-Patienten wurden bis 2012, im Gegensatz zu den vielen COPD-Studien, deutlich weniger Arbeiten zum Thema Flugtauglichkeit publiziert.

1994 versuchten Oades et al. mittels Pulsoxymetrie und dem HIT (FiO₂ 15%) bei Kindern mit CF (FEV1 64% vom Soll, Alter 11 – 16 Jahre) die SaO₂ während eines Fluges und während eines Bergaufenthalts vorherzusagen. Die Flughöhe sowie der Kabineninnendruck wurden in der Studie nicht angegeben. Der Bergaufenthalt erfolgte auf einer Höhe von 1800 m über N.N.. Hierbei zeigte der HIT mit den im Flugzeug gemessenen Werten eine gute Korrelation ($r = 0,76$), nicht jedoch mit den Bergwerten in 1800 m Höhe ($r = 0,47$). Die mit dem HIT gemessene SaO₂ identifizierte die Kinder, die im Flugzeug schließlich eine SaO₂ < 90% hatten. Die Basis-SaO₂-Werte sowie die gemessenen Lungenfunktionsparameter korrelierten hingegen nicht mit den gemessenen SaO₂-Werten in der Höhe⁹⁰.

Im Jahr 2000 konnten Rose et al. zeigen, dass bei mäßig schwer erkrankten CF-Patienten (n = 10, mittlerer FEV1 2,1 l, mittlerer PaO₂ 75 mmHg) in einer Höhe von 3000 m (simuliert in einer Unterdruckkammer, Dauer etwa eine Stunde) PaO₂-Werte von bis zu 40 mmHg erreicht werden. Diese Werte wurden von den Patienten subjektiv gut toleriert. Während des darauf folgenden Fluges waren die gemessenen Hypoxämien geringer ausgeprägt. Dies wurde mit dem Kabineninnendruck, der lediglich einer Höhe von 1855 m entsprach, erklärt. Zusätzlich zeigte sich in der Druckkammer eine Abnahme von FEV1 und FVC, was einer Zunahme der pulmonalen Obstruktion entspreche⁹¹.

2001 veröffentlichten Buchdahl et al. eine Studie mit 87 an CF erkrankten Kindern. Sie untersuchten die Möglichkeiten, mittels Basismessdaten aus SaO₂, HIT und Spirometrie die SaO₂ während eines darauf folgenden Fluges vorherzusagen. Während des Fluges entwickelten zehn der 87 Kinder SaO₂-Werte < 90%. Der zuvor durchgeführte HIT hatte von diesen zehn drei Kinder richtig vorhergesagt. Im Gegensatz dazu konnten die Daten aus der Spirometrie sieben der zehn vorhersagen und war somit in der Vorhersagekraft innerhalb dieses Patientenkollektivs dem HIT überlegen. Das Ergebnis war jedoch konträr zu der, von Oades und Buchdahl et al. 1994 durchgeföhrten Originalstudie ⁹⁰. Buchdahl et al. erklärten dies 2001 durch die unterschiedlichen Studienaufbauten und wiesen darauf hin, dass andere Autoren, wie Dillard et al. und Miles und Ayres, spirometrische Daten als gut geeignet zur Vorhersage von Hypoxämien während eines Fluges halten ^{84,93} (Dillard et al. 1993, Miles und Ayres 1990). Auch wurde angemerkt, dass die Studie 1994 von Oades und Buchdahl et al.⁹⁰ nicht mit CF-, sondern mit COPD-Patienten durchgeführt wurde ⁹².

In einer Studie von Ryujin et al. aus dem Jahr 2001 wurde anhand 50 CF-Patienten gezeigt, dass bei maximaler körperlicher Belastung in einer Höhe von 1500 m die mittlere SaO₂ von 93% auf 87% abfällt. Ryujin et al. zeigten auch, dass das Ausmaß der Entstättigung stark mit der aktuell bestehenden FEV1 und dem TI des Patienten korreliert. Je obstruktiver ein CF-Patient ist, desto grösser erscheint das Risiko einer Entstättigung bei körperlicher Belastung während eines Höhenaufenthaltes zu sein. Eine begleitende BGA wurde nicht durchgeführt ¹⁴³.

2002 versuchten Peckham et al. in einer prospektiven Studie Parameter aus klinischen Routineuntersuchungen zu finden, die die Ergebnisse eines HIT adäquat vorhersagen können. 6MWT, Lungenfunktion, Body Mass Index (BMI), Northern (N)- und Shwachman-Kulczycki (SK)-Score wurden mit den Ergebnissen eines, an 69 Patienten durchgeföhrten HIT verglichen. Es bestanden signifikante Korrelationen zwischen dem PaO₂ nach HIT und N-Score, SK-Score, FVC% pred, FEV1% pred, Basis-Ruhe-SaO₂-Wert, 6MWT und dem Basis-PaO₂-Wert. Jedoch war keiner dieser Parameter isoliert betrachtet in der Lage, all die Patienten, die während des Tests signifikant entstättigten, vorherzusagen. Peckham et al. folgerten, dass keiner der erhobenen klinischen Parameter zu 100% vorhersagen kann, ab wann ein Patient während einer Höhenexposition wirklich O₂ benötigt. Sie konnten jedoch zeigen, dass die größte Hypoxiegefahr solche Patienten hatten, die entweder eine niedrige FEV1 (< 60% pred), einen hohen N-Score (> 13) oder einen niedrigen Basis-PaO₂ von < 78.8 mmHg vorwiesen ¹⁵².

Thews et al. untersuchten in einer Studie von 2004 wie sich Lungenfunktions- und Blutgasparameter von CF-Patienten in einer Höhe von 2000 m und 3000 m verhalten. Sie exponierten 10 CF-Patienten und 27 gesunde Probanden in einer Druckkammer.

Hierbei zeigten die VC und die FEV1 keine signifikanten Veränderungen. Ein weiteres Ergebnis von Thews et al. war, dass während einer Höhenexposition der PaO₂ signifikant abfällt. Zusätzlich zeigten sie, dass CF-Patienten mit einer noch moderat ausgeprägten pulmonalen Obstruktion in einer Höhe von 2500 m, entsprechend der Kabineninnenhöhe eines Passagierflugzeuges, zumeist einen PaO₂ oberhalb der Toleranzgrenze von 50 mmHg beibehalten. Jedoch führte eine weitere Druckreduktion, wie es auf 3000 m der Fall ist, zu ernsthaften Hypoxämien ⁴².

2005 gaben Fischer et al. eine Teilveröffentlichung der vorliegenden Arbeit heraus ¹⁴¹.

2006 veröffentlichten Kamin et al. eine Studie, in der sie versuchten Vorhersageformeln zur Berechnung von Höhen-PaO₂-Werten und Höhen-SaO₂-Werten zu entwickeln. Zusätzlich sollte die Vorhersagekraft der Höhensimulation in einer Druckkammer untersucht werden. Es wurden bei zwölf CF-Patienten mit milder bis mittlerer pulmonaler Obstruktion Basis-BGA-Daten mit BGA-Ergebnissen in einer simulierten Höhe von 2000 m bis 3000 m sowie zweimalig während eines 3.5 h dauernden Fluges mit Kabineninnenhöhen von 1700 m und 1855 m erhoben. Kamin et al. zeigten, dass 90% der Patienten während eines Worst-Case Scenario mit einer simulierten Höhe von 3000 m niedrigere PaO₂-Werte als die empfohlenen 50mmHg gut tolerierten. Auch Kamin et al. gingen davon aus, dass dies aufgrund einer Anpassung an die lang vorbestehende und langsam entstandene chronische Hypoxämie dieser Patienten bedingt ist. Die Ergebnisse von Kamin et al. zeigten für den SaO₂-Verlauf eine gute Übereinstimmung zwischen Höhensimulation in der Druckkammer und Flugbedingungen. Der PaO₂ fiel in der Druckkammer um 0.99 mmHg pro 100 Höhenmeter und im Flugzeug um 1.33 mmHg pro 100 Höhenmeter. Anhand der Studienergebnisse wurden zwei Formeln zur Vorhersage des zu erwartenden PaO₂- und SaO₂-Wertes während eines Fluges mit einer Dauer von 3.5 h entwickelt. Hierbei wird die Zielhöhe mit einem Faktor, der in der Studie herausgefiltert wurde, multipliziert. Anschließend wurde dieser Wert vom gemessenen Basis-SaO₂- bzw. Basis-PaO₂-Wert des Patienten abgezogen.

- $\text{PaO}_2(\text{Alt}) \text{ (mmHg)} = \text{PaO}_2(\text{ground}) \text{ (mmHg)} - 1.33 \times \text{Alt} \text{ (mmHg)}$
- $\text{SaO}_2(\text{Alt}) \text{ (%) } = \text{SaO}_2(\text{ground}) \text{ (%) } - 0,33 \times \text{Alt} \text{ (%) } \text{ mit Alt = Höhe (m/100)}$ ¹⁴⁴

Eine Studie von Martin et al. aus dem Jahr 2007 wurde bereits im Kapitel 4.1 ausführlich dargestellt. Martin et al. untersuchten in der Studie neben COPD- und ILD-Patienten auch 15 CF-Patienten. Speziell für diese fanden sie heraus, dass Ergebnisse aus HIT-Messungen nicht von Basis-PaO₂-Werten, spirometrische Basismessungen oder klinische Testergebnisse vorhergesagt werden können ¹³⁹.

In der, ebenfalls bereits im Kapitel 3.1 dargestellten Übersichtsarbeit von Luks und Swenson aus dem Jahr 2007 wurde neben COPD ebenfalls die vorhandene Studienlage über CF-Patienten und Höhenexposition bis 2007 untersucht. Hierbei stellten sie unter anderem fest, dass in den verschiedenen Studien Uneinigkeit darüber besteht, wie sich

die Lungenfunktionsparameter während einer Höhenexposition verändern. Einigkeit herrscht darüber, dass eine Exposition auf moderater Höhe von 2000-3000 m einen PaO₂-Abfall bis ≤ 50 mmHg bedingt ^{91,142} (Rose et al. 2000, Thews et al. 2004). Ryujin et al. zeigten zusätzlich, dass bereits geringe körperliche Anstrengung während einer Höhenexposition die Hypoxämie zusätzlich verschlechtert ¹⁴³. Ob die zum Teil sehr ausgeprägten Hypoxämien für CF-Patienten klinische Bedeutung hat war bis 2007 nicht genau geklärt. Rose et al. und Kamin et al. berichteten, dass ihre Patienten weder in der Druckkammer noch während realer Höhenexpositionen über Dyspnoesymptome klagten ^{91,144}. Anhand dieser Beobachtungen erschien es, dass genauso wie COPD-Patienten auch CF-Patienten aufgrund der chronisch bestehenden Hypoxie bereits „vorakklimatisiert“ sind und so eine deutlich höhere Toleranz für PaO₂-Abfälle unterhalb der von den Richtlinien empfohlenen Grenzwerte vorweisen. Nach Zusammenschau der Studien diskutierten Luks und Swenson verschiedene Punkte. Als kritisch erachteten sie die kurzen Expositionszeiten. Hierdurch bestehe die Möglichkeit, dass das Auftreten einer Acute Mountain Sickness (AMS) oder einer anderen höhenbedingten Problematik unterschätzt wird, da diese zumeist erst nach einer siebenstündigen Exposition klinisch in Erscheinung tritt.

Den HIT zur Vorhersage des arteriellen PaO₂-Wertes in der Höhe sahen sie im Gegensatz zur COPD bei CF-Patienten als ungeeignet an. Angelehnt an die Aussagen der von Luks und Swenson betrachteten Studien wurde von diesen empfohlen, dass zur Evaluation vor Höhenaufenthalten zunächst ein HIT durchgeführt werden sollte. Fällt hierbei der PaO₂ auf < 50 mmHg sollte O₂ verschrieben werden. Bleibt der PaO₂ über 50 mmHg sollte eine spirometrische Untersuchung angehängt werden. Zeigt sich hier ein FEV1 < 50% muss die Verschreibung von O₂ in Erwägung gezogen werden, vor allem dann, wenn ein längerer Aufenthalt in der Höhe geplant ist. Wie bei der COPD postulierten Luks und Swenson auch im Fall der CF dringend vorbestehende spezifische Therapien während des Höhenaufenthaltes beizubehalten sowie gegebenenfalls zu intensivieren ¹⁴⁰.

4 Hintergrund und Darstellung offiziell anerkannter Flugrichtlinien für Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen

In den Empfehlungen der ATS und AMA aus den Jahren 1995 und 1996 und den offiziellen Flugrichtlinien der BTS 2002, mit einem Web-update 2004, wurden als Basis-Parameter zur Einschätzung der Flugtauglichkeit von Patienten mit chronisch pulmonal obstruktiven Erkrankungen die PaO₂, SaO₂, VC, FEV1 und der TLCO genutzt ^{94, 95, 27, 102}. Seither wurde in vielen Studien gezeigt, dass hier vor allem die Basis-PaO₂, die Basis-SaO₂ sowie die Basis-FEV1 in ihrer Vorhersagekraft nicht zuverlässig zu sein scheinen ^{64, 87, 161, 148, 150} (Christesen et al. 2000, Robson et al. 2000, Coker et al. 2007, Akerø et al. 2008, Kelly et al. 2009). Hierdurch besteht eine sehr große Unsicherheit seitens der beratenden Ärzte und die Nachfrage nach Richtlinien, Testverfahren und Algorithmen bleibt bestehen. Sie ist sogar stärker nötig als je zuvor, da, wie bereits einleitend dargestellt, immer mehr Menschen Flugreisen antreten. Hinzu kommt, dass aufgrund neuer Flugzeugtypen, wie beispielsweise der Airbus 380, die Flugdauer zum Teil deutlich zugenommen und die Kabineninnenhöhen immer häufiger auf 8000 ft (2438 m) geregelt werden ¹⁰² (BTS 2004). Nach Angaben des Airport Council International (ACI) benutzen mehr als fünf Milliarden Menschen, um an ihr Reiseziel zu kommen, jährlich ein Flugzeug. Jede Sekunde besteigen 158 Menschen ein Flugzeug ¹⁸⁰ (ACI 2010). Auch das Alter der Passagiere nimmt zu und somit steigt auch die Inzidenz chronischer Erkrankungen an. Bereits vor über 30 Jahren wurde angenommen, dass 5% der Flugpassagiere vorbestehende chronische Erkrankungen hätten ¹⁷⁷ (Iglesias et al. 1974). Durch Weiterentwicklung der Flugzeuge, mit der Möglichkeit sehr langer Flugzeiten, sind Passagiere teilweise einer Kabineninnenhöhe von über 8000 ft (2438 m) für bis zu 20 h ausgesetzt. Durch diese Konstellation ist es nicht verwunderlich, dass die Gefahr medizinischer Zwischenfälle erhöht ist. Inwieweit physiologische Störungen assoziiert sind mit einer länger bestehenden Hypoxämie, einer längeren Immobilität und längeren Exposition innerhalb eines reduzierten Umgebungsdrucks ist jedoch nicht genau bekannt. Lange Flugreisen können die Inzidenz von O₂-Entsättigungen erhöhen, wobei dies möglicherweise den langsamen Abfall des Barometerdrucks reflektiert ¹⁷⁸ (Lee et al. 2002). Es bestehen keine etablierten Methoden zur Quantifizierung medizinischer Notfälle während eines Fluges ¹⁷⁹ (Sand et al. 2009). Insgesamt stellen respiratorische Notfälle den zweithäufigsten Notfall, nach kardialen und vor neurologischen Ereignissen dar. Demnach könnten unbemerkte Hypoxämien auch für anderweitige, nicht genau zu klassifizierende Ereignisse verantwortlich sein. Hier sind die sogenannten „vasovagalen“ Probleme zu benennen, als auch die nicht spezifischen Ereignisse, welche alleinig durch O₂-Gabe gebessert werden können.

Eine Befragung englischer Pneumologen 1997 ergab, dass sehr viele von ihnen es begrüßen würden, wenn es einheitliche und sichere Empfehlungen zur Beurteilung von Flugtauglichkeit von Patienten geben würde ¹⁰⁴ (Coker et al. 2000). Für die Beurteilung von

Flugtauglichkeit gibt es zwar verschiedene Informationsquellen wie zum Beispiel das britische „Aviation Medicine Textbook“ sowie die „COPD-Guidelines“ aus Großbritannien, Europa, Nordamerika und Kanada jedoch sind diese nicht immer ohne weiteres zu erhalten. Auch sind nicht alle Informationen einheitlich, praktisch oder gleich umfangreich^{94, 114, 117} (ATS 1995, BTS 1997, Lien und Turner 1998).

Wie in den Jahren 2002 und 2004, basieren die BTS-Richtlinien 2011 ebenfalls auf einer, von ausgesuchten Experten durchgeführten Literaturprüfung. Auch 2011 ist das Hauptziel, beratenden Ärzten praktische Empfehlungen für die Einschätzung der Flugtauglichkeit von Patienten an die Hand zu geben¹⁶³.

Diese Richtlinien beziehen sich nur auf die Beurteilung von Flugtauglichkeit im Vorfeld einer Flugreise und nicht auf die Therapie medizinischer Notfälle während eines Fluges. Die BTS hat sich unter anderem zum Ziel gesetzt:

- ⇒ Die Sicherheit von Passagieren mit chronischen pulmonalen Erkrankungen zu verbessern und so respiratorische Notfälle während Passagierflugreisen zu reduzieren.
- ⇒ Ärzte sollen besser verstehen, dass Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen vor Flugreisen teils Beurteilungen und Empfehlungen benötigen.
- ⇒ Es soll eine von Experten begutachtete aktuelle Literaturdarstellung angeboten werden.
- ⇒ Es sollen konsistente, praktikable und vergleichbare Empfehlungen für Ärzte herausgegeben werden, so dass diese chronisch pulmonal kranke Patienten beraten können.
- ⇒ Es sollen weitere Fragen formuliert werden, die in zukünftigen Studien Gegenstand der Forschung sein sollen. Dies soll die Entwicklung zukünftiger evidenzbasierter Richtlinien ermöglichen¹⁶³.

4.1 Genaue Darstellung anerkannter Flugrichtlinien für Patienten mit chronischen Erkrankungen der Lunge (ATS, AMA und BTS)

Im Folgenden werden die seit 1995 bis 2011 gängigen und offiziell anerkannten Flugrichtlinien im Detail dargestellt.

4.1.1 Flugrichtlinien der ATS und AMA von 1995 und 1996

Nach den Richtlinien der ATS und AMA aus den Jahren 1995 und 1996, sollen die PaO₂-Werte während eines Fluges konstant über 55 mmHg oder 50 mmHg bleiben, um negative Einflüsse der Hypoxämie zu vermeiden. Eine O₂-Mitnahme soll erfolgen, wenn bei einem Patienten ein Abfall des PaO₂ unter diese Grenzwerte zu erwarten ist^{29,95,96} (AMA 1982, Medical Guidelines for Airtravel (AMA) 1996, Coates et al. 1980). Überdies wird empfohlen bei Patienten mit stark reduzierter Lungenfunktion (VC, FEV1 oder TLCO < 50% vom Soll), einer Hyperkapnie, einer ausgeprägten Dyspnoe beim Gehen von 50 Yards (45,72 m) oder Treppensteigen von 10-12 Stufen einen Basis-PaO₂ zu messen. Hierdurch soll das Risiko, eine schwere Hypoxämie während eines Fluges zu entwickeln,

besser abgeschätzt werden können^{29,84, 94-101} (AMA 1982, Dillard et al. 1993, ATS 1995, Medical Guidelines for Airtravel 1996, Coates et al. 1980, Gong 1990, Mills und Harding 1983, Vohra und Klocke 1993, Butland et al. 1982, McGavin et al. 1976). Ein Basis-PaO₂-Wert (Pre-Flight-Level) von über 70 mmHg wird als ausreichend angesehen, ohne zusätzlichen O₂ fliegen zu können^{60,95} (Gong et al. 1984, Medical Guidelines for Airtravel 1996).

4.1.2 Flugrichtlinien der BTS 2002 und 2004

2002 und 2004 gab es eine Auflistung chronisch pulmonaler Erkrankungen welche einer Beurteilung auf Flugtauglichkeit unterzogen werden sollten.

Es wurde anhand der Basis-SaO₂ folgende Einteilung der Flugtauglichkeit vorgegeben:

Patient:	Empfehlung:
Meereshöhe SaO ₂ > 95%	Kein O ₂ während Fluges nötig
Meereshöhe SaO ₂ 92 – 95% , ohne Risikofaktor	Kein O ₂ während Fluges nötig
Meereshöhe SaO ₂ 92 – 95% , mit Risikofaktor	Zusätzlich HIT mit Messung arterieller oder kapillärer Blutgase
Meereshöhe SaO ₂ < 92%	O ₂ -Gabe während Fluges nötig
Dauertherapie mit O ₂	O ₂ -Gabe während des Fluges erhöhen

Tabelle 4.1 Einteilung der Flugtauglichkeit nach der BTS 2002²⁷

Wenn zusätzlich ein HIT durchgeführt wurde, ergaben sich folgende Empfehlungen:

Ergebnis nach HIT	Empfehlung
PaO ₂ > 55 mmHg (> 7.4 kPa)	Kein O ₂ während des Fluges nötig
PaO ₂ 50 – 55 mmHg (6.6 – 7.4 kPa)	Grenzfall; einen Gehtest anschließen
PaO ₂ < 50 mmHg (< 6.6 kPa)	O ₂ -Gabe während des Fluges nötig (2 l/min)

Tabelle 4.2 Einteilung der Flugtauglichkeit nach der BTS 2002²⁷

Bei dem empfohlenen Gehtest handelte es sich um einen fest definierten 50 Meter Gehtest.

Beratenden Ärzten wurde als Testverfahren zur Beurteilung der individuellen Flugtauglichkeit drei Methoden vorgestellt^{27,102}.

1. 50 Meter Gehtest

Die Untersuchung, ob ein Patient 50 Meter zurücklegen kann ohne hierbei Stress zu entwickeln wird von vielen Fluggesellschaften aufgrund der Einfachheit in der Durchführung favorisiert. Er ist oft der einzige durchgeführte Test, wobei er nicht validiert ist. Eingesetzt werden soll der Gehtest, wenn der sogenannte Grenzfall (siehe oben) eintritt. Wenn nun der Patient respiratorischen Stress entwickelt, sollte O₂ während einer

Flugreise empfohlen werden. Nicht geeignet ist dieser Test für Patienten mit ausgeprägter Hüft- und Beinarthrosen sowie bei neuromuskulärer Schwäche.

2. Vorhersage durch Berechnung mittels Formeln

Die Formeln basieren auf Untersuchungen in Druckkammern oder Höhensimulation durch normobare Hypoxie mittels eines HIT. Wenn die FEV1 mit einbezogen ist, dann erscheint die Vorhersagekraft größer zu sein^{84,83} (Dillard et al. 1993 und 1989). Bei einem berechneten SaO₂ > 95% wird keine O₂-Gabe empfohlen. Bei SaO₂ < 92% soll O₂ empfohlen werden.

3. HIT

Der HIT wird als Ersatz für die Untersuchung in einer Unterdruckkammer zur Beurteilung der Flugtauglichkeit angesehen. Die Untersuchung in einer solchen Kammer wird als idealer Test angesehen, ist jedoch nur in wenigen spezialisierten Zentren möglich. Beim HIT soll durch Reduktion des FiO₂ von normal 21% auf 15% eine normobare Hypoxie provoziert werden. Diese soll der hypobaren Hypoxie auf einer Höhe von 2438 m (8000 ft) entsprechen und somit eine Höhenexposition simulieren. Die O₂-Mitnahme wird empfohlen wenn nach dem HIT der PaO₂ < 50 mmHg oder die SaO₂ < 85% betragen¹⁰³ (Cramer et al. 1996). Auch wenn dieser Test und die Interpretation noch nicht Evidenz-basiert untersucht ist, wird er von vielen beratenden Ärzten als einen guten Kompromiss zur Unterdruckkammer anerkannt. Bei Patienten mit bestehender Hyperkapnie wird er als Mittel der Wahl angesehen.

Es wird darauf hingewiesen, dass keiner der drei vorgestellten Testverfahren die Flugdauer oder die Gegebenheiten innerhalb einer Flugzeugkabine berücksichtigen. In dem „Web-update“ 2004 waren oben genannte Vorgaben gleich bestehend. Die Hauptänderung zu 2002 war die Aufnahme des Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) als eigenen Punkt in die Flugrichtlinien¹⁰².

4.1.3 Flugrichtlinien der BTS von 2011

2011 wurden die aktuellsten Flugrichtlinien der BTS herausgegeben¹⁶³, basierend auf denen von 2002 und 2004. Auch 2011 entstanden die Richtlinien durch Begutachtung vorhandener Studien von einem ausgewählten Spezialistenkomitee.

Generell postulieren die BTS-Richtlinien, dass beratende Ärzte eine Anamnese bezüglich der Flugerfahrung des Patienten, die längste Flugdauer, Flugziele und den Zeitpunkt der letzten Exazerbation der Erkrankung erheben sollen. Patienten mit erhöhten Flugrisiken oder Patienten, die als unsicher eingestuft werden, sollten weiteren Untersuchungen unterzogen werden. Antiobstruktive Medikamente sollen vor einer Flugreise optimiert werden. Bei Verwendung eines Hypoxietests zur Evaluation muss der Patient aufgeklärt werden, dass dieser keine Garantie für Flugtauglichkeit darstellt, er jedoch eine eventuell bestehende O₂-Mitnahmeempfehlung aufdecken kann.

Komplexen Patienten kann eine Untersuchung in einer Druckkammer empfohlen werden. Jedoch sollte die Kosten-Nutzen-Frage im Vorfeld kritisch geklärt werden. Die endgültige Entscheidung, ob eine Flugreise angetreten wird, liegt noch immer beim Patienten selbst. Fluggesellschaften dürfen jedoch die Mitnahme eines Passagiers ablehnen, wenn dessen Sicherheit in Frage steht.

Falls O₂ während eines Fluges genutzt wird, sollte dies auch am Zielort, wenn dieser auf einer Höhe über 2438 m (8000 ft) liegt, fortgeführt werden.

Wenn bei einem Patient die Flugtauglichkeit in Frage gestellt wird oder wenn ein Patient zusätzliche Erkrankungen hat, die die Flugtauglichkeit beeinflussen können, wie zum Beispiel kardiovaskuläre Erkrankungen oder auch immunsuppressive Therapien, wird eine individuelle Risikoeinschätzung empfohlen. Generell sollte vor Antritt einer Flugreise die Erkrankung stabil sein und eine Exazerbation komplett abgeheilt sein.

Folgend aufgelistete Patienten sollten mindestens mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung beurteilt werden.

„Pre-flight assessment for adults“

Anamnestische Probleme während einer Flugreise mit respiratorischen Symptomen (Dyspnoe, Thoraxschmerz, Verwirrtheit oder Synkope)

- Schwere COPD (FEV1 < 30% predicted) oder Asthma bronchiale
- Lungenemphysem
- Schwere restriktive Lungenerkrankungen (VC <1 Liter) (inklusive Erkrankungen der Thoraxwand und der Atemmuskeln), speziell wenn eine Hypoxämie und/oder Hyperkapnie besteht
- Patienten mit CF
- Begleiterkrankungen die sich bei Hypoxie verschlechtern (Cerebrovaskuläre Erkrankungen, KHK, pulmonal-arterieller Hochdruck)
- Pulmonale Tuberkulose
- Entlassung innerhalb sechs Wochen aus einer Klinik nach respiratorischer Erkrankung
- Ein vor kurzen stattgefunder Pneumothorax
- Durchgemachte oder erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen
- Vorbestehender Bedarf an O₂, Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) oder atemunterstützende Therapie

Für folgenden Patienten sind Flugreisen kontraindiziert:

- Infektiöse Tuberkulose
- Andauernd bestehender Pneumothorax mit persistierendem Luftleck
- Ausgeprägte Hämoptyse
- O₂-Bedarf auf Meereshöhe von über 4 Liter pro Minute ¹⁶³

Eine neue sowie gravierende Veränderung in den 2011 veröffentlichten BTS-Richtlinien ist unter anderem die Aussage, dass weder der Basis-SaO₂-Wert noch der Basis-FEV1-Wert im Stande zu sein scheinen, Hypoxämien oder Komplikationen während einer Flugreise akkurat vorherzusagen. Dies basiert auf Studien von Schwartz et al., Christensen et al., Robson et al., Coker et al. und Akerø et al.^{75,64,87,161,148}. Sie dienen lediglich zur Einschätzung des klinischen Schweregrads einer chronisch pulmonalen Erkrankung¹⁶³ (BTS 2011). Dementsprechend wurde die Empfehlung von 2002, primär eine Risikoabschätzung mittels des Basis-SaO₂-Wertes (siehe oberer Abschnitt) herausgenommen. Übrig blieb die Einschätzung mittels HIT, Berechnungsformeln, 50-m-Gehtest oder die aufwendige Druckkammeruntersuchung. Wobei hier die Empfehlungen nach der Durchführung eines HIT, wie in Tabelle 4.3 gezeigt, abgeändert wurden. Zusätzlich hat man die Empfehlung herausgenommen, bei Grenzfallpatienten nach einer HIT-Untersuchung einen 50-m-Gehtest durchzuführen. Hintergrund hierfür war die „UK Flight Outcome“-Studie 2007 von Coker et al.¹⁶¹, die gezeigt hatte, dass der von den Richtlinien empfohlene 50m-Gehtest als ergänzende Möglichkeit, die Flugtauglichkeit eines Patienten zu beurteilen, selbst von Spezialisten bei weniger als 10% der Patienten durchgeführt wird. Neu ist 2011, die Miteinbeziehung der SaO₂ nach HIT. Die Grenzwerte für die Empfehlungen stammen von Cramer et al.¹⁰³. Auch wie O₂ während des Fluges verabreicht werden soll wird 2011 vorgegeben.

Somit sehen die neuen Empfehlungen anhand der HIT-Ergebnisse wie folgt aus:

Ergebnis nach HIT	Empfehlung
PaO ₂ ≥ 50 mmHg ($\geq 6.6 \text{ kPa}$) oder SaO ₂ ≥ 85%	Kein O ₂ während des Fluges nötig
PaO ₂ < 50% mmHg ($< 6.6 \text{ kPa}$) oder SaO ₂ < 85%	O ₂ -Gabe während des Fluges nötig (2/min) via Nasensonde

Tabelle 4.3 Einteilung der Flugtauglichkeit nach der BTS 2011¹⁶³

Bei der Durchführung eines HIT wird eine normale Körpertemperatur sowie ein, im Normbereich liegender PaCO₂ des Patienten vorausgesetzt. Wenn der Patient während des Tests hyperventiliert, müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Bei Unsicherheit in der Beurteilung sollte im Zweifel immer O₂ während einer Flugreise empfohlen werden. Auch 2011 wird dargestellt, dass noch immer kein eindeutiger Parameter gefunden wurde, der es beratenden Ärzten ermöglicht, akkurat das individuelle Flugrisiko sowie O₂-Pflichtigkeit von Patienten mit chronischen pulmonalen Erkrankungen vorherzusagen. Im Vergleich zu Untersuchungen in einer Druckkammer hat der HIT gezeigt, dass er zuverlässig die Patienten identifiziert, die O₂ benötigen¹⁵¹ (Akerø et al. 2010). Folglich gilt der HIT aktuell in den BTS-Richtlinien von 2011 als Methode der Wahl. Die BTS sieht es 2011 jedoch als dringend nötig an, die Rollen von Gehtests oder symptombasierten Näherungen wie zum Beispiel der Einsatz des „MRC Dyspnoe Scale“ (Medical Research Council) weiter zu untersuchen.

5 Messgeräte und Methodik

In dieser Arbeit wurden Daten aus den dargestellten Untersuchungsmethoden erhoben und ausgewertet:

- Transkutane Pulsoxymetrie
- BGA
- Ganzkörperplethysmographie
- Spirometrie
- IOS
- HIT mit 15% FiO₂

5.1 Transkutane Pulsoxymetrie

Mit Hilfe der Pulsoxymetrie lässt sich die SaO₂ nichtinvasiv bestimmen. Der Pulsoximetrie sind durch den sigmoidalen Verlauf der O₂-Bindungskurve enge Grenzen gesetzt. Im Bereich der SaO₂ von 80 bis 90% schwankt der PaO₂ von 40 bis 50 mmHg erheblich. Somit ist es möglich, dass trotz einer bestehenden schweren Hypoxämie noch eine verhältnismäßig gute SaO₂ angezeigt wird, so dass ein falsch positiver Wert angezeigt wird.

Laut Hersteller ist folgende Messgenauigkeit garantiert:

SaO ₂ über 85%	± 1.5%-Punkte
SaO ₂ zwischen 75% und 85%	± 2.0%-Punkte
SaO ₂ zwischen 50% und 75%	± 3.0%-Punkte
SaO ₂ unter 50%	nicht spezifiziert

In dieser Studie lagen die medianen SaO₂-Werte zwischen 85 und 95%. Somit ist kein systematischer Fehler zu erwarten.

5.1.1 Prinzip der Messung

Die Messung wird zumeist am Ohr oder wie auch in dieser Studie am Finger durchgeführt¹¹⁹ (Mengelkoch et al. 1994).

Die Messsonde besteht aus zwei Leuchtdioden und einem gegenüberliegenden Photodetektor. Durch Transmissionsspektometrie bei 2 Wellenlängen (660 nm und 940 nm) wird die pulssynchrone Absorptionsänderung durch oxygeniertes Hämoglobin gegenüber dem deoxygeniertem Hämoglobin der Venen gemessen^{120,121} (Council on Scientific 1993, Hanning und Alexander-Williams 1995).

5.1.2 Durchführung der Messung

Die Pulsoximetrie wurde am sitzenden Probanden durchgeführt, wobei der Proband kurz vor der Messung keine körperliche Anstrengung unternehmen durfte. Auch wurde darauf geachtet, dass die Finger gut durchblutet waren und sich kein Nagellack auf den

Fingernägeln befand, da beides zu Messfehlern führen kann, zumeist zu falsch niedrigen Werten^{121, 122} (Hanning und Alexander-Williams 1995; Grace 1994).

5.2 BGA

Mit der Analyse der Blutgase erhält man Informationen über die Versorgung des Blutes mit O₂ und die Elimination von CO₂.

5.2.1 Prinzip der Messung

Der PaO₂ und PaCO₂ sowie der pH-Wert werden im heparinisierten Vollblut in einer Meßkammer des Blutgasanalysators bei 37°C bestimmt. Der pH-Wert wird mit einer Ionen-sensitiven Elektrode, der PaCO₂ mit einer Glaselektrode und der PaO₂ mit einer Platinelektrode gemessen. Hierbei sind die Glaselektrode mit einer CO₂-permeablen Membran und die Platinelektrode mit einer O₂-permeablen Membran überzogen. Der PaCO₂ und der pH-Wert werden voltametrisch und der PaO₂ polarographisch analysiert. Alle anderen Werte wie Plasma-Bikarbonat, Base Excess (BE) und SaO₂ werden berechnet.

5.2.2 Parameter der BGA und deren Interpretation

Der PaO₂ ist abhängig von Lebensalter, Körpergewicht und Geschlecht. Zusätzlich muss die Höhe des Untersuchungsortes berücksichtigt werden. Pro 100 m steigender Höhendifferenz ab Meeresspiegel sinkt der PaO₂ um knapp 2 mmHg (siehe Tabelle 2.1). Entsprechend niedriger liegen die Sollwerte¹²³ (Novak 1998). Als Richtwert gilt ein PaO₂ über 70 mmHg als klinisch unbedeutend, aber altersabhängig zu bewerten. PaO₂-Werte unter 60 mmHg führen auf Dauer zu einem Cor Pulmonale und Werte unter 30 mmHg bedeuten Lebensgefahr.

Der PaCO₂ ist altersunabhängig und liegt normal bei Werten zwischen 36 und 44 mmHg.

Je nach Veränderung der gemessenen Parameter wird unterschieden in:

- Partialinsuffizienz: Hypoxämie PaO₂↓ bei Normo-/Hypokapnie
- Globalinsuffizienz: Hypoxämie PaO₂↓ bei zusätzlicher Hyperkapnie PaCO₂↑
- Hypoventilation: PaO₂↓ und PaCO₂↑
- Hyperventilation: PaO₂↑ und PaCO₂↓

Plasma-Bikarbonat, Base Excess und der **pH-Wert** geben zusätzlich Auskunft über den Säure-Basen-Zustand im Blut.

5.2.3 Durchführung der Messung

Zur arteriellen Blutentnahme wurde unter Routinebedingungen Blut kapillar aus einem hyperämisierten Ohrläppchen gewonnen. Dabei muss gewährleistet sein, dass frei fließendes Blut in einer heparinisierten Mikrokapillare aufgesaugt werden kann. Jegliches Quetschen des Ohrläppchens sollte, zur Vermeidung venöser Blutbeimengungen vermieden werden, da dies zu falsch niedrigen PaO₂-Werten führen kann. Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass das Blut im Abnahmesystem frei von Luftblasen gewonnen wird, da es sonst zu falsch hohen PaO₂-Werten kommt¹²⁴ (Müller-Plathe 1992).

In der vorliegenden Studie wurde das, auf dem Schneefernerhaus befindliche, BGA-Gerät am Morgen des Messtages jeweils neu auf den aktuell herrschenden Luftdruck geeicht.

5.3 Ganzkörperplethysmographie

Die Ganzkörperplethysmographie ist ein Verfahren zur Quantifizierung des Atemwegswiderstands (Raw) sowie des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) unter Ruhebedingungen¹²⁵ (Merak et al. 1995). Diese Untersuchung ist weitgehend von der Mitarbeit des Patienten unabhängig.

5.3.1 Prinzip der Messung

Der Proband sitzt aufrecht in einer ca. 1 m³ großen geschlossenen Kammer. Er atmet in seiner normalen Atemruhelage Luft unter Körperbedingungen (d.h. wasserdampfgesättigt und auf 37°C erwärmt) über ein Mundstück mit angeschlossenem Pneumotachographen. Dieser kann die Gasströmungsgeschwindigkeit über die Zeit messen und graphisch darstellen. Die, bei den Atemexkursionen entstehenden Alveolardruckänderungen expandieren bzw. komprimieren das Gasvolumen in der Lunge. Dadurch ändert sich das Volumen- oder Druckverhältnis von Lunge und Kammer und es entstehen gegenläufige Druck- oder Volumenänderungen in beiden Gasräumen. Diese Veränderungen werden von empfindlichen Messrezeptoren registriert.

Messung des Atemwegswiderstands mit Hilfe des Ohmschen-Gesetz

Nach dem Ohmschen Gesetz entspricht der Strömungswiderstand derjenigen Druckdifferenz, die eine definierte Strömungsgeschwindigkeit erlaubt ($R = dp/dv$). Mit Hilfe des Pneumotachographen wird die Strömungsgeschwindigkeit dv (l/s) gemessen. Die thorakalen Atemexkursionen führen in der volumenkonstanten Kammer zu Druckänderungen (pk). Diese Druckdifferenz entspricht der Druckdifferenz zwischen Mund und Alveole. Aufgezeichnet wird die Strömungsgeschwindigkeit (dv , l/s) auf der Y-Achse und die Kammerdruckänderungen (pk) auf der X-Achse. Das Verhältnis beider Messgrößen zueinander wird durch den Tangens des Winkels β ($\tan \beta = dv/dpk$) dargestellt. Durch die fortlaufende Messung der beiden Größen während eines Atemzyklus, entsteht eine Schleife, deren Steigung den Raw repräsentiert.

Messung des intrathorakalen Gasvolumens mit Hilfe des Boyle-Mariotte-Gesetzes

Nach dem Boyle-Mariotte-Gesetz ist bei Isothermie das Produkt aus Druck (p) und Volumen (V) konstant ($p \times V = \text{konstant}$). Hierdurch sind die Druckänderungen in der Kammer umgekehrt proportional zu denen im Alveolarraum. Zur Messung erfolgt in der endexspiratorischen Atemlage (FRC) ein Verschluss des Atemrohrs durch ein Ventil. Da der Proband angeleitet wird normal gegen den bestehenden Widerstand weiterzuatmen, kommt es zu einer Fortführung der atembedingten alveolären Druckschwankungen. Auch hier werden die Druckänderungen in der Kammer auf die X-Achse gegen die Druckänderungen im Mundraum auf der Y-Achse aufgetragen und als Verschlussdruckkurve dargestellt. Ohne Atemgasströmung entsprechen die Druckänderungen im Mund denen des Alveolarraums (dPa). Das Verhältnis der Druckänderung der Kammer (dPb) zur Alveolardruckänderung (dPa) wird nun durch den Winkel α ($\tan \alpha = dPa/dPb$) angegeben.

5.3.2 Parameter der Ganzkörperplethysmographie

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die gemessenen Parameter:

Totale Resistance (Rtot)	Atemwegswiderstand: Druckdifferenz zwischen Mund und Alveole bei einer Atemstromstärke von 1 l/s [kPa x s/l]
Effektive Resistance (Reff)	Effektiver Atemwegswiderstand: Äußere geleistete Atemarbeit während eines Atemzykluses [kPa x s]
Intrathorakales Gasvolumen (ITGV, IGV oder TGV)	Volumen, das sich nach normaler Exspiration in der Lunge befindet. Enthält auch die gasgefüllten, aber nicht ventilierten intrathorakalen Räume [l]
Residualvolumen (RV)	Nichtmobilisierbares Volumen, das sich nach maximaler Exspiration noch in der Lunge befindet [l]
Funktionelle Residualkapazität (FRC)	Vergleichbar dem ITGV. Mithilfe der Heliummethode ermittelt. Enthält nur die ventilierten intrathorakalen Räume [l]
Total Lungenkapazität (TLC)	Gesamtes Lungenvolumen (RV + VC) [l]

Tabelle 5.1 Parameter der Ganzkörperplethysmographie

5.3.3 Interpretation der Parameter

Die Resistance (R) ist ein Maß für denjenigen intrathorakalen Druck (in kPa), der aufgewendet werden muss, um im Mund, bei verschlossener Nase, eine Atemströmung von 1 l Luft pro Sekunde zu bewirken. Die obere Normgrenze der Rtot beträgt 0.35 kPa/l/s. Sie weist einen zirkadianen Rhythmus am frühen Nachmittag und in den frühen Morgenstunden, ca. gegen fünf Uhr, auf. Bei der bodyplethysmographischen Messung von R wird eine Druck-Strömungskurve aufgezeichnet. Da nach dem Ohmschen Gesetz $R = U/I$ gilt, kann R errechnen werden. Durch Aufzeichnung der

Messwerte mittels eines x-y-Schreibers erhält man eine Schleife, die mit zunehmender Obstruktion flacher verläuft. Eine Differenz zwischen Ein- und Ausatmungsdruck weist auf gefesselte Luft hin, hierbei geht die Schleife nicht mehr durch den Nullpunkt.

Das ITGV beschreibt das Gasvolumen in der Lunge am Ende eines normalen Atemzuges. Dieses kann durch den Bodyplethysmograph direkt gemessen werden. Eine Erhöhung des ITGV findet sich bei obstruktiven Lungenerkrankungen, hierbei vergrößert sich der Winkel α in der graphisch dargestellten Verschlussdruckkurve. Dem gegenüber ist das ITGV bei restriktiven Lungenerkrankungen verkleinert und der Winkel α nimmt ab.

5.3.4 Durchführung der Messung

Am Morgen eines jeden Studentages erfolgte die Einstellung des herrschenden Barometerdruckes am Computer des Bodyplethysmographen. Vor den Messungen wurden Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht des Probanden eingegeben. Der Proband sollte eine aufrecht sitzende, bequeme Position einnehmen. Nach Verschluss der Tür atmete der Proband etwa eine Minute ruhig in das Mundstück. In dieser Zeit konnte sich, die, durch das Mundstück, eventuell veränderte Atemmittellage sowie die neue Wärmebedingung stabilisieren. Die Messungen erfolgten erst, wenn ein stabiler Temperaturausgleich zwischen Kammer und Umgebung erreicht war. Jeder Proband trug eine Nasenklemme und wurde mit standardisierten Kommandos angeleitet. Es wurden mindestens drei vergleichbare, in sich geschlossene Druck-Strömungs-Diagramme registriert. Auch die Verschlussdruckkurve wurde mehrfach unabhängig von der Druck-Strömungs-Beziehung aufgezeichnet. Hierfür mussten Atembewegungen gegen den Verschluss ausgeführt und geschlossene Kurven geschrieben werden.

5.4 Spirometrie

Die Spirometrie stellt eine kostengünstige und relativ einfach durchführbare Methode zur Beurteilung der Ventilation dar. Qualität und Aussagekraft sind jedoch sehr stark von der Anleitung und vor allem von der Mitarbeit des Patienten abhängig.

5.4.1 Prinzip der Messung

Das Messprinzip beruht auf dem Hagen-Poiseuille-Gesetz. Dieses besagt, dass Strömungsgeschwindigkeit in einem starren Rohr bei einer laminaren Strömung proportional der Druckdifferenz pro Längeneinheit ist. Die zugehörigen Volumina können durch elektronische Integration fortlaufend gemessen und berechnet werden.

Größen, die von zeitlichen Abläufen abhängig sind, stellen dynamische Lungenvolumina dar. Von diesen unterscheiden sich die statischen Lungenvolumina, die nicht von der Atemstromstärke abhängig sind.

Die wichtigsten spirometrische Parameter sind:

- Vitalkapazität (VC \triangleq FVC \triangleq IVC)
- Einsekundenkapazität (FEV1)

Als Kapazitäten werden Atemvolumina bezeichnet, die aus abgrenzbaren Teilvolumina bestehen.

5.4.2 Parameter der Spirometrie

Tabelle 5.2 gibt einen Überblick über die gemessenen Parameter.

Graphisch werden die spirometrischen Parameter mit Hilfe einer Fluss-Volumen-Kurve dargestellt, wobei das Volumen auf der X-Achse gegen den Fluss auf der Y-Achse aufgetragen wird. Je nach Art der Ventilationsstörung beschreibt diese Kurve charakteristische Formen.

Statische Volumina	
Tidalvolumen (VT) = Atemzugvolumen (AZV)	Volumen, das bei Ruheatmung ein- oder ausgeatmet wird (l)
Vitalkapazität (VCmax)	Volumen zwischen maximaler Ein- und Ausatmung (l)
Forcierte Vitalkapazität (FVC)	Volumen, das von maximaler Einatmung bis zu maximaler Ausatmung forciert ausgeatmet wird (l)
Exspiratorische Reservevolumen (ERV)	Volumen, das nach normaler Ausatmung noch zusätzlich ausgeatmet werden kann (l)
Inspiratorisches Reservevolumen (IRV)	Volumen, das nach normaler Inspiration noch zusätzlich eingeatmet werden kann (l)
Dynamische Volumina	
Einsekundenkapazität (FEV1)	Volumen, das innerhalb der ersten Sekunde einer forcierten Expiration ausgeatmet wird (l)
Relative Einsekundenkapazität (FEV1/VC) = Tiffeneau-Index (TI)	Volumen, das innerhalb der ersten Sekunde einer forcierten Expiration ausgeatmet wird, bezogen auf die inspiratorische Vitalkapazität (%)
Exspiratorische Spitzenstromstärke (PEF) = Peak Expiratory Flow)	maximale Atemstromstärke bei forciertter Ausatmung (l/s)
Maximaler mittlerer exspiratorischer Fluss (MEF 25-75)	mittlere Atemstromstärke zwischen 25, 50 und 75% der erreichten forcierten Vitalkapazität (FVC) (l/s)

Tabelle 5.2 Parameter der Spirometrie

5.4.3 Interpretation der Parameter

Die mittels der Spirometrie gewonnenen Daten ermöglichen eine Einteilung von Ventilationsstörungen in drei Gruppen:

- 1) Bei der **restriktiven** Ventilationsstörung sind VC und FEV1 zu einem gleichen Prozentsatz eingeschränkt. Der TI bleibt dadurch im Normbereich. Zusätzlich ist das RV verringert.
- 2) Die **obstruktive** Ventilationsstörung zeigt eine Abnahme von FEV1, FEV1/VC, PEF und MEF 25-75, während die VC meist normal ist. Die VC kann jedoch auch, als Folge von Airtrapping, vermindert sein. Diese Gegebenheit stellt ein Problem in der sonst einfachen spirometrischen Diagnostik dar. Liegt eine erniedrigte VC vor, können eine zusätzlich durchgeführte Ganzkörperplethysmographie und Impulsoszillometrie (IOS) helfen, die Ursache herauszufinden.
- 3) Eine **kombinierte** Ventilationsstörung liegt vor, wenn sowohl IVC, FVC, FEV1 als auch der TI unterhalb des Normbereichs liegen.

5.4.4 Durchführung der Messung

Da die Messergebnisse stark von der Mitarbeit des Patienten abhängig sind, ist es nötig, den Ablauf genau zu erklären und eine bis mehrere Probemessungen durchzuführen. Bei der Untersuchung saßen die Probanden in aufrechter Position und die Nase war durch eine Klemme verschlossen. Das austauschbare Mundstück musste genau auf Dichtigkeit überprüft werden. Um die Abweichungen der Messwerte vom Soll berechnen zu können, mussten Größe, Alter und Geschlecht dem Computer bekannt sein.

Der Patient sollte ruhig und gleichmäßig atmen. Dies wurde beibehalten bis zur Einstellung der Atemmittellage und Gewöhnung an das Gerät. Nach mindestens einem Probemanöver begann die eigentliche Messung damit, dass der Patient aus der Atemruhelage heraus langsam und entspannt maximal ausatmete. Danach folgte eine langsame maximale Inspiration zur Ermittlung der IVC. Nach einer kurzen Phase des Atemanhalts folgte eine maximal forcierte Expiration zur Ermittlung der FEV1 sowie des PEF. Das Atemmanöver wurde mit einer maximal forcierten Inspiration beendet.

Es wurden mindestens drei akzeptable FVC-Manöver durchgeführt wie von der ATS gefordert¹¹³ (American Thoracic Society 1995).

5.5 IOS

Die oszillometrische Bestimmung des Atemwiderstandes bietet eine einfache und weitgehend von der Mitarbeit des Probanden unabhängige Methode zur Untersuchung der Strömungsverhältnisse in den Atemwegen¹²⁶ (Vogel und Smidt 1994). Des Weiteren ist mit der IOS, im Gegensatz zu anderen Messmethoden, die Unterscheidung zwischen peripherer oder zentraler Obstruktion möglich.

5.5.1 Prinzip der Messung

Bei der IOS wird das Druck-Fluss (Flow) Signal von einem externen Generator erzeugt und die Reaktion des Respirationstrakts auf die applizierten Schallwellen gemessen.

Als Impulsgenerator dient ein Lautsprecher, dessen elektronische Membranauslenkung eine periodisch an- und abschwellende Gasströmung erzeugt. Dieser Gasströmung wird ein bekannter Referenzwiderstand als auch der zu untersuchende Widerstand der Atemwege des Patienten aufgeprägt. Wird nun der Referenzwiderstand durchströmt ist es möglich, die Druck-Strömungs-Verhältnisse dieses Widerstands zu bestimmen. Bei zusätzlicher Durchströmung der Atemwege des Patienten ändern sich die Druck-Strömungs-Beziehungen. Diese können dann auf die des Referenzwiderstands bezogen werden. Der Atemwiderstand des Patienten kann im Vergleich zum Referenzwiderstand elektronisch ermittelt werden. Damit wird je nach Widerstand der Atemwege die entstehende Druckamplitude unterschiedlich moduliert. Ein niedriger Atemwegswiderstand wird einen niedrigen Druck sowie eine starke Strömung hervorrufen und umgekehrt.

Der so ermittelte Gesamtwiderstand des pulmonalen Systems wird in der IOS als Impedanz (Z) dargestellt. Die ermittelte Impedanz setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen.

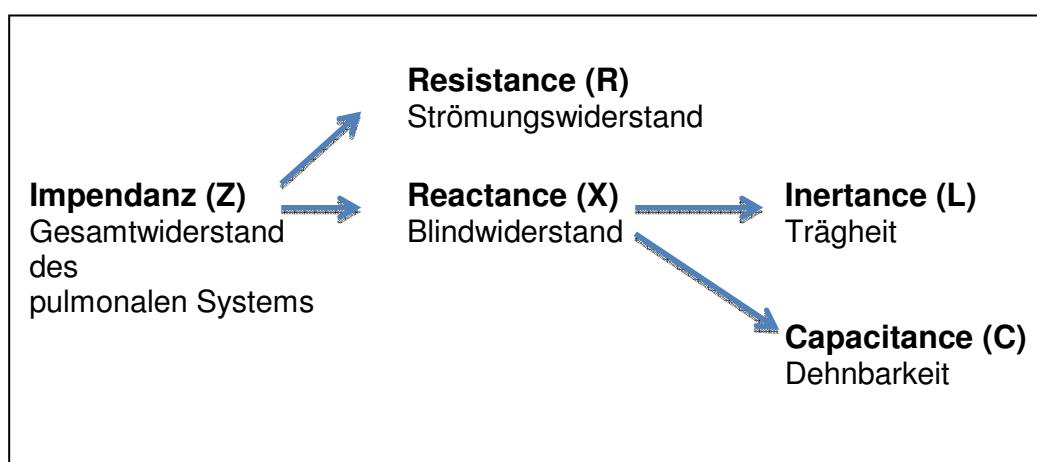


Abbildung 5.1 Komponenten der Gesamtmpedanz (Z)¹⁷³ (Steiner 2003)

Mit dem Begriff der Impedanz (Z) wird demnach ein komplexer Atemwiderstand beschrieben, der im Zusammenspiel eines reellen Strömungswiderstandes (Resistance R) und eines imaginären Blindwiderstandes (Reactance X) wirkt.

R stellt den Strömungswiderstand in den Atemwegen und den viskosen Widerständen in Lunge und Thorax dar und entspricht somit dem realen Anteil von Z . X hingegen ist ein nicht sicher messbarer Wert und muss daher aus der Summe aus L und C berechnet werden. Er entspricht somit dem imaginären Anteil von Z . L ist ein Maß für die Massenträgheit der sich bewegenden Luftsäule in den oberen Luftwegen (Trachea). Dem gegenüber stellt C vor allem die Widerstände, die durch Dehnung von Bronchialsystem, Lunge und Thoraxwand entstehen dar.

5.5.2 Parameter der Impulsoszillometrie und deren Interpretation

Die IOS bietet eine Menge an wichtigen und einfach zu interpretierenden Daten. Für die klinische Auswertung hat es sich bewährt, Messdaten bei bestimmten Frequenzen (5 und 20 Hz) zu betrachten¹²⁷ (Smith und Vogel 1998).

Resistance	
R5	Totaler Atemwegswiderstand oder respiratorische Impedanz (Zrespir) (kPa/l/s) normal, wenn kleiner 150% von R5soll
R20	Zentraler Atemwegswiderstand (kPa/l/s) normal, wenn kleiner 150% von R20soll
Reactance	
X5	Periphere Capacitance (kPa/l/s) normal, wenn oberhalb -0,2 kPa/l/s
Resonanzfrequenz	
Fres	Schnittpunkt des Reactanceverlaufs mit der Nullachse (Erhöht bei peripherer Obstruktion)

Tabelle 5.3 Parameter der Impulsozillometrie

5.5.3 Graphische Darstellung der Impulsoszillometrie

Die Messung wird als sogenanntes Impedanzspektrum dargestellt. Hierbei werden die R und die X auf der Y-Achse gegen einen definierten Frequenzbereich von 5 - 35 Hz aufgetragen. Dieses Impedanzspektrum erfasst weder den Anteil der Spontanatmung (0,2 - 5 Hz) noch Frequenzbereiche über 35 Hz. In diesem Bereich schwindet die diagnostische Auswertbarkeit zunehmend. Dies ist auf einen Energieabfall der IOS-Druck-Strömungssignale zurückzuführen¹²⁸ (Vogel et al. 1995).

5.5.4 Durchführung der Messung

Der Proband saß aufrecht in einer angenehmen Position vor dem Gerät. Gewicht, Größe, Alter und Geschlecht mussten dem Computer bekannt sein. Der Proband sollte normal und ruhig atmen. Der Mund musste das austauschbare Mundstück dicht abschließen. Zur Vermeidung von Schwingungen im Mundraum wurde der Proband angeleitet, mit jeweils drei Fingern beide Backen leicht zu drücken. Zusätzlich musste die Zunge unter dem Mundstück liegen, die Nase durch eine Klemme verschlossen und beengende Kleidung gelockert sein. Insgesamt wurde die Messung über 2 Minuten durchgeführt.

5.6 HIT

Dieser Test ist relativ einfach durchführbar, da der Proband lediglich 20 Minuten lang still sitzen und über eine dicht aufgesetzte Maske ruhig ein- und ausatmen muss. Es besteht jedoch die Gefahr plötzlicher schwerer Hypoxämien, so dass eine ärztliche Überwachung über die gesamte Testdauer nötig ist⁶⁰ (Gong et al. 1984).

5.6.1 Prinzip der Messung

Der Test kann unterschiedlich durchgeführt werden. Gong et al. verwendeten ein Nichtrückatemsystem (offenes System; non-rebreathing-circuit) mit einer festsitzenden Gesichtsmaske, um das Gasgemisch, bestehend aus 15% O₂ und 85% N₂, zu verabreichen⁶⁰ (Gong et al. 1984). Als weitere Möglichkeit kann ein Bodyplethysmograph mit 15% O₂ gefüllt werden, in dem der Patient sitzend das Gasgemisch einatmet¹⁰³ (Cramer et al. 1996). Eine eher selten durchgeführte Methode ist es, dem Patienten eine Art Haube über den Kopf zu ziehen, welche dann kontinuierlich mit 15% O₂ gefüllt wird. Des Weiteren gibt es noch die Möglichkeit, eine 35%ige Venturi Maske, die N₂ als treibendes Gas enthält, zu verwenden. Hierbei wird dieses soweit verdünnt, dass sich ein O₂-Gehalt von 15-16% einstellt^{87,99} (Robson et al. 2000, Vohra und Klocke 1993).

Während des gesamten Tests muss die SaO₂ des Probanden kontinuierlich überwacht werden, direkt vor und nach dem Test wird der PaO₂ mittels BGA gemessen. Gong et al. empfahlen zusätzlich, eine EKG-Überwachung durchzuführen, um asymptomatische Arrhythmien erfassen zu können⁶⁰.

5.6.2 Durchführung der Messung

In dieser Studie atmete der Proband während des HIT ein Atemgasgemisch bestehend aus 15% O₂ und 85% N₂ aus einem Reservoirballon mit 10 Liter Volumen. Es wurde eine eng sitzende CPAP-Maske mit Nichtrückatemventil eingesetzt. Die Dauer des Tests betrug 15 Minuten, in denen der Patient angehalten war ruhig zu sitzen und ruhig zu atmen. Direkt vor dem Test, sowie in der letzten Testminute, wurde eine arterielle BGA durch Blutentnahme am hyperämisierten Ohrläppchen durchgeführt. Über die gesamte Versuchsdauer wurden die SaO₂ und die HF beobachtet, sowie bei Minute 0, 5, 10 und 15 dokumentiert. Über die gesamte Testdauer war ein Arzt anwesend, um im Notfall eingreifen zu können. Das Befinden des Patienten wurde mit vordefinierten Handzeichen abgefragt.

6 Patientenkollektiv und Studienablauf

6.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 36 erwachsenen CF-Patienten (21 Männer und 15 Frauen) im Alter von 19 bis 47 Jahre (mittel 30,5 Jahre). Bei allen Patienten war eine CF-Erkrankung klinisch und genetisch bestätigt. Jeder Patient war in den Ambulanzen für erwachsene CF-Patienten an den Universitätskliniken der Ludwigs-Maximilian-Universität München (LMU, Medizinische Klinik Ziemenstrasse der Innenstadt und Von Haunersches Kinderspital) bekannt und teilweise dort auch fest therapeutisch angebunden.

6.1.1 Einschlusskriterien

Die Patienten mussten sich über mindestens vier Wochen in einem klinisch stabilen kardiopulmonalen Zustand befinden. Einschlusskriterien war ein $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ oder eine $\text{SaO}_2 > 88\%$ in Ruhe während einer stabilen Phase der Krankheit. Die Anwesenheit einer sekundären pathologischen Glukosetoleranz oder eines Diabetes Mellitus wurde akzeptiert.

Anhand vorhandener Lungenfunktionsdaten wurden die Patienten im Vorfeld in drei Gruppen eingeteilt.

- Gruppe 1: Milde pulmonale Einschränkung, $\text{FEV}_1 > 70\%$
- Gruppe 2: Mäßig pulmonale Einschränkung, $\text{FEV}_1 \leq 70\%$ und $\geq 50\%$
- Gruppe 3: Schwere pulmonale Einschränkung, $\text{FEV}_1 < 50\%$

6.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten mit einer der folgenden Gegebenheiten:

- $\text{FEV}_1 < 30\%$
- PaO_2 in Ruhe $< 55 \text{ mmHg}$
- PaCO_2 in Ruhe $> 50 \text{ mmHg}$
- Klinische oder echokardiographische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz (Cor Pulmonale)
- Pulmonale Exacerbation
- Akuter Pneumothorax
- Schwere Begleiterkrankungen (insbesondere gastrointestinal)
- Manifeste allergische Aspergillose
- CO_2 -Retention unter O₂-Gabe

Der letzte Punkt wurde vor der Höhenexposition getestet, um sicher zu gehen, dass eine eventuell nötige O₂-Therapie möglich ist.

6.2 Studienablauf

6.2.1 Auswahl des Untersuchungsortes

Das Schneefernerhaus auf der Zugspitze bei Garmisch-Partenkirchen bietet für eine Untersuchung von Flugtauglichkeit ideale Bedingungen. Es ist in einer Höhe von 2650 m (8694 ft) und liegt somit etwas über der in einer Flugzeugkabine maximal eingestellten Höhe von 2438 m (8000 ft) während eines Worse-Case-Scenarios. Das Schneefernerhaus wurde ursprünglich im Dritten Reich als Hotel der gehobenen Klasse erbaut und genutzt. Es besitzt eine direkte Bergbahnverbindung mit eigener Haltestation zum Ein- und Aussteigen. Heute ist es eine moderne Forschungseinrichtung mit Sitz des Deutschen Wetterdienstes und des Umweltbundesamts. Daneben steht es auch Wechselseiternutzern zu Verfügung. Es bietet eine ideale Infrastruktur mit großen Laborräumen, moderner Telekommunikationstechnik zur Datenübertragung und einer schwellenfreien Anfahrt auch für schwere Untersuchungsgeräte. Durch die Höhenlage entfällt das bei Untersuchungen in Unterdruckkammern notwendige und komplizierte Verfahren der Ein- und Ausschleusung. Außerdem kann, bedingt durch die Größe des Raumes und der Umgebung, eine achtstündige Exposition den Patienten zugemutet werden. Ein Aufenthalt, über einen vergleichbar langen Zeitraum, in einer engen Unterdruckkammer ist wiederum nicht vertretbar.



Abbildung 6.1 Schneefernerhaus unterhalb des Zugspitzgipfels, Foto: Vladimir Mares¹⁷⁶

6.2.2 Basismessungen

Zur Erhebung der Basisdaten wurden bei allen Probanden folgende Messungen in München durchgeführt:

- Transkutane Pulsoxymetrie (bei allen Patienten durchgeführt)
- BGA (bei 26 (72%) der Patienten durchgeführt)
- Lungenfunktion (Jaeger Master Lab, Viasys Healthcare, Würzburg. Durchgeführt von medizinisch technischen Assistenten, nach den ATS-Kriterien von 1995¹¹³)
 - Bodyplethysmographie (bei allen Patienten durchgeführt)
 - Spirometrie (bei allen Patienten durchgeführt)
 - IOS (bei allen Patienten durchgeführt)
- HIT (bei 23 (64%) freiwilligen Patienten durchgeführt)

6.2.3 Höhenmessungen

Das Forschungslabor auf dem Schneefernerhaus ist ausgestattet mit einem Lungenfunktionslabor, bestehend aus Spirometer, Bodyplethysmograph, Impulsoszillometer, mehreren Pulsoximetern, einem Spiro-Ergometer in Form eines Fahrradergometers (Oxycon alpha, viasys Healthcare, Würzburg) und einem BGA-Gerät (ABL5, Radiometer, Würzburg). Der MasterLab, ABL5 und Oxygen alpha wurden am Morgen jedes Messtages manuell auf den an diesem Tag herrschenden Barometerdruck geeicht.

Die Patienten erreichten den Ausgangsort Eibsee (900 m) in der Nähe von Garmisch-Partenkirchen entweder per Bahn oder mit dem Auto am Morgen des Messtages. Mit der Zahnradbahn wurden die Patienten innerhalb von 50 Minuten auf die Bergstation „Sonnalpin“ in einer Höhe von 2500 m gebracht. Von dort ging es mit einer privaten Seilbahn der Forschungsstation Schneefernerhaus auf eine Endhöhe von 2650 m. Insgesamt dauerte das Erreichen des Forschungslabors im Mittel 65 Minuten. Die gesamte Expositionsdauer in der Höhe variierte zwischen sechs und acht Stunden.

Während dieser Zeit wurden folgende Messungen durchgeführt:

1. Transkutane Pulsoximetrie

(ab Talstation Eibsee alle 60 Minuten; bei klinischer Indikation dauernd)

2. BGA

- 1) sofort nach Ankunft
- 2) nach 4-5 h Höhenexposition
- 3) während Belastung mit 30 Watt über 5 Minuten.

(Die körperliche Belastung erfolgte nach ca. 5-6 h Höhenexposition)

3. Lungenfunktion

- 1) sofort nach Ankunft
- 2) nach 5-6 h Höhenexposition (vor der Belastungsuntersuchung durchgeführt)

Während der gesamten Aufenthaltsdauer waren die Patienten angehalten zu sitzen. Lediglich sehr langsames Umhergehen war erlaubt. Stärkere physische Belastungen wie zum Beispiel Treppensteigen waren untersagt. Subjektive Symptome wurden mit Hilfe des Lake Louise Scoring System (LLSS) dokumentiert. Dieser Score ist heute international gebräuchlich und bewertet auf einfacher Weise den Grad einer AMS und eines HACE. Es dient nicht nur der Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Ergebnisse, sondern ist auch für die höhenmedizinische Praxis von großer Bedeutung. Es können individuelle Krankheitsverläufe gut definiert und dokumentiert werden. In dieser Studie schätzten die Patienten ihr subjektives Befinden während des Höhenaufenthaltes selbst ein. Entscheidend war hierbei immer das obligate Symptom Kopfschmerz. Kopfschmerz, plus mindestens ein weiteres Symptom, ist für die Diagnose AMS eine unverzichtbare Voraussetzung. Der Abschnitt „Schlafstörungen“ ist hingegen in Hinblick auf eine allfällige Kurzzeiterhebung nur fakultativ und war in dieser Studie nicht relevant. Ab einem Score von 3 kann von einer beginnenden AMS gesprochen werden, siehe Tabelle im Anhang A.2¹⁸¹ (Berghold und Schaffert 2009).

7 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistiksoftware SPSS (release 10.0 und 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Unterstützt und überprüft wurde sie von Mitarbeitern des Institutes für Biomathematik und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität.

7.1 Untersuchung auf Signifikanz

Zur Auswahl des statistisch korrekten Tests wurde das ermittelte Datenmaterial mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Test auf seine Normalverteilung geprüft. Da die Normalverteilung nicht für alle Variablen gegeben war, kam zum Vergleich von zwei abhängigen Stichproben der Wilcoxon-Test zur Anwendung und es entstanden vier Signifikanzniveaus:

Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung	Symbolisierung
$p > 0,05$	nicht signifikant	ns
$p \leq 0,05$	Signifikant	*
$p \leq 0,01$	sehr signifikant	**
$p \leq 0,001$	höchst signifikant	***

Tabelle 7.1 Darstellung der vier Signifikanzniveaus

7.2 Untersuchung der Korrelation

Für die Darstellung der Zusammenhänge zwischen den Basis-, Höhen- und HIT-Daten wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman und Kendall eingesetzt. Hierbei kamen fünf Korrelationsniveaus zur Anwendung:

Wert (r)	Interpretation
Bis 0,2	Sehr geringe Korrelation
0,2 bis 0,5	Geringe Korrelation
0,5 bis 0,7	Mittlere Korrelation
0,7 bis 0,9	Hohe Korrelation
Über 0,9	Sehr hohe Korrelation

Tabelle 7.2 Darstellung der fünf Korrelationsniveaus

7.3 Untersuchung der Regression

Regressionsanalysen sind statistische Analyseverfahren mit dem Ziel, Beziehungen zwischen einer abhängigen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen festzustellen. Sie wird insbesondere verwendet, wenn Zusammenhänge quantitativ zu beschreiben oder Werte der abhängigen Variablen zu prognostizieren sind¹⁵² (Backhaus 2006).

7.4 ROC-Analyse der einzelnen Parameter

Die Receiver Operating Characteristic (ROC) – Kurve bzw. Grenzwertoptimierungskurve wird zur Bewertung und Optimierung von Analyse-Strategien angewendet. Mit der ROC-Kurve kann visuell die Abhängigkeit der Effizienz mit der Fehlerrate für verschiedene Parameterwerte dargestellt werden. Bei der ROC-Kurve wird die Sensitivität gegen den Komplementärwert der Spezifität zu 1 aufgetragen. Ein diagnostischer Wert ohne jede Vorhersagekraft würde eine 45-Grad-Linie (Diagonale) ergeben. Je bauchiger die ROC-Kurve ist, desto größer ist die Vorhersagekraft des Tests. Ein Maß dafür ist die Fläche unterhalb der ROC-Kurve, die bei einem Test ohne jede Vorhersagekraft bei 0,5 und im Maximalfall bei 1 liegt. Diese Fläche unterhalb der ROC-Kurve wird Area Under the Curve (AUC) bezeichnet.

Mit dieser Analyse wurde in der vorliegenden Studie die Vorhersagekraft aller gemessener Basisparameter in ihrer Eigenschaft getestet, die Patienten herauszufiltern, die in der Höhe einen $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ in Ruhe oder bei leichter Belastung (30 Watt) entwickelten. Je größer hierbei die AUC eines Parameters ausfällt, desto mehr Vorhersagekraft besitzt dieser. Um eine große Zahl von falsch positiven Ergebnissen und eine dadurch bedingte Abnahme der Sensitivität zu vermeiden, wurde ein Cut-off-value von $\geq 75\%$ und bei der Spezifität ein Cut-off-value von $\geq 85\%$ gewählt¹³¹ (Zweig und Campbell 1993). Als signifikant wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ angesehen, siehe Tab.7.1.

Falsch positiv bedeutet:

Die Anzahl an Patienten, die von einem Test oder von einem Basisparameter fälschlicherweise als O2-pflichtig deklariert werden.

7.5 Beurteilung von Testverfahren

Mit dieser Beurteilung soll untersucht werden, inwieweit Parameter und spezielle Berechnungsformeln in der Lage sind, eine O2-Pflichtigkeit in der Höhe korrekt vorherzusagen und wie valide sie somit sind.

Validität bedeutet Güte eines Testverfahrens und wird bestimmt durch den Anteil richtig klassifizierter Befunde. In dieser Studie wird diese bestimmt durch die richtige Zuordnung eines Patienten im Hinblick auf die O2-Pflichtigkeit. Je größer dieser Anteil, bzw. je näher er an 1 (100%) herankommt, desto treffsicherer ist der verwendete diagnostische Test. Bestandteile der Validität sind die Sensitivität und die Spezifität eines Tests. Wichtig ist die Tatsache, dass die Sensitivität und die Spezifität eng zusammenhängen.

Sensitivität: Maß dafür, wie viel tatsächlich nichtflugtaugliche Patienten ein Test im Vergleich zur Anzahl aller Nichtflugtauglichen vorhersagt.

=> Anzahl der Richtig-Positiven an der Gesamtzahl der Probanden.

Spezifität: Maß dafür, wie viele tatsächlich flugtaugliche Patienten vom Test als richtig flugtauglich erkannt werden.

=> Anteil der Richtig-Negativen an der Gesamtzahl der Probanden

8 Ergebnisse

8.1 Charakteristika der Stichproben

8.1.1 Verteilung von Geschlecht und Alter

Das Gesamtkollektiv besteht aus 36 Erwachsenen CF-Patienten. Nicht immer konnten alle der 36 Patienten in die Datenauswertung aufgenommen werden, da zum Teil bei den Testdurchführungen Probleme aufgetreten sind, die jedoch erst bei der Datenausarbeitung erkennbar waren.

Wenn nicht anders beschrieben, handelt es sich bei allen Daten um Medianwerte.

Die folgende Tabelle gibt Aufschluss über die Geschlechts- und Altersverteilung im gesamten Kollektiv.

Gruppe	N	%	Median (Alter)	Min (Alter)	Max (Alter)	SA
Gesamt	36	100	30,50	19	47	6,759
Männer	21	58	31,52	19	47	6,787
Frauen	15	42	29,07	21	40	6,681

Tabelle 8.1 Geschlechts- und Altersverteilung des Gesamtkollektivs

Der Anteil der Männer ist etwas höher am Gesamtkollektiv als der der Frauen. Das mittlere Alter der Männer und Frauen unterscheidet sich nur geringfügig.

8.1.2 Untergruppen im Gesamtkollektiv

Die Bildung von Untergruppen erfolgte zum einen in eine Einteilung nach dem Geschlecht, um mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede nicht zu übersehen. Zum anderen wurden die Patienten nach ihrem aktuellen Grad der pulmonalen Obstruktion mittels der FEV1% in drei Gruppen eingeteilt. (siehe hierzu Kapitel 6.1.1)

- 14 Probanden in Gruppe 1 ($FEV1 > 70\%$)
- 9 Probanden in Gruppe 2 ($FEV1 \leq 70\% \text{ und } \geq 50\%$)
- 11 Probanden in Gruppe 3 ($FEV1 < 50\%$)

8.2 Symptomdokumentation während des Höhenaufenthaltes

Die Patienten empfanden die Reise und den Aufenthalt im Höhenlabor als komfortabel und angenehm. Der Mediane LLSS am Ende des siebenstündigen Höhenaufenthaltes betrug 1.0 ± 0.78 (mögliches Maximum 15, mögliches Minimum 0). Bei den 35 LLSS-Fragebögen gaben 17 Patienten einen Score von 0, 14 Patienten einen Score von 1 und nur vier Patienten einen Score von 2 an. Der Patient mit dem niedrigsten PaO₂ in der Höhe, gab subjektiv lediglich leichten Schwindel während des Belastungstests mit 30 Watt über fünf Minuten auf dem Fahrradergometer an, was einen Score von 3 entspricht. Ab 3 kann von einer beginnenden AMS gesprochen werden. Kein Patient entwickelte eine klinisch relevante Atemnot oder kardiale Arrhythmien.

8.3 Veränderungen und Vergleich der Untersuchungswerte im Gesamtkollektiv (GK): Basis zu Höhenmessungen

8.3.1 Veränderungen und Vergleich der SaO₂ und der HF im Gesamtkollektiv

Im GK sinkt die SaO₂ bei der ersten Höhenmessung (direkt nach Ankunft auf 2650 m) im Vergleich zur Basismessung am Eibsee (Höhe 1008 m) um 5,3% signifikant ab ($p < 0,001$). Die HF zeigt keinen signifikanten ($p > 0,05$) Anstieg. Unter Belastung mit 30 Watt in der Höhe fällt die SaO₂ hoch signifikant ($p < 0,001$) um 10,3% auf mediane Werte von 85%. Begleitend steigt die HF signifikant um 47% an.

Beim direkten Vergleich der einzelnen Messungen gegeneinander zeigen sich bei der SaO₂ hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Lediglich beim Vergleich der 1. zur 2. Höhenmessung lässt sich mit $p > 0,05$ kein signifikanter Unterschied feststellen.

Bei der HF besteht mit $p < 0,001$ ein signifikanter Unterschied nur zwischen Ruhe- und Belastungswerten. Alle anderen Vergleiche der HF sind nicht signifikant verschieden.

Die relevanten Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.1 und A.3.2.

8.3.2 Veränderungen und Vergleich der BGA im Gesamtkollektiv

Die BGA ergibt für den PaO₂ eine signifikante Abnahme ($p \leq 0,001$) um 28% von 95 auf 90 mmHg zwischen Basis- und beiden Höhenmessungen in Ruhe. Bei 30 Watt Belastung fällt der PaO₂ ebenfalls signifikant ($p \leq 0,001$), um 35% von 74 auf 48 mmHg im Vergleich zu den Basismessungen ab.

Zwischen der ersten und zweiten Höhenmessung ist kein signifikanter Unterschied der medianen Werte zu erkennen ($p > 0,05$). Zwischen den Ruhemessungen und denen bei Belastung in der Höhe besteht eine hochsignifikante Abnahme ($p \leq 0,001$).

Auch der PaCO₂ zeigt zwischen Basis- und allen drei Höhenmessungen eine hochsignifikante Abnahme ($p \leq 0,001$) von 39 auf 35, 34 und 34 mmHg. Zwischen den PaCO₂-Höhenmessungen bestehen keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

Die relevanten Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.3 und A.3.4.

8.3.3 Veränderungen und Vergleich der Spirometrie im Gesamtkollektiv

Bei der Spirometrie zeigen bis auf das ERV alle Daten sehr bis hoch signifikant ansteigende Veränderungen zwischen Basis- und erster Höhenmessung. Hochsignifikant ($p \leq 0,001$) sind die Veränderungen bei FEV1%, PEF, MEF25, MEF50 und MEF75. Die FVC steigt zwischen Basis- und erster Höhenmessung sehr signifikant ($p \leq 0,01$) an. Im weiteren Verlauf ergibt sich keine weitere signifikante Veränderung mehr. Die ERV steigt erst bei der zweiten Höhenmessung (nach 6-8h Höhenaufenthalt) hochsignifikant um 41,5% an.

Somit ergibt sich zunächst eine Abnahme der Obstruktion in den zentralen Atemwegsabschnitten.

Beim direkten Vergleich der spirometrischen Daten in der Höhe ergeben sich bei nahezu allen Parametern keine signifikanten Veränderungen.

PEF, MEF25, 50 und 75 zeigen während des Höhenaufenthaltes eine auffällige Abnahme der Messwerte, so dass es während des Höhenaufenthaltes doch zu einer Zunahme der Obstruktion kommt.

Die relevanten Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.5.

8.3.4 Veränderungen und Vergleich der Bodyplethysmographie im Gesamtkollektiv

Bei der Bodyplethysmographie ergeben sich zwei nennenswerte Veränderungen. Zum einen zeigt der Obstruktionsparameter Rt_{ot} eine signifikante ($p \leq 0,05$) Abnahme zwischen Basis und erster Höhenmessung, zum anderen steigt das ITGV um 12,8% hochsignifikant ($p \leq 0,001$) zwischen Basis und erster Höhenmessung an.

Die relevanten Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.6

8.3.5 Veränderungen und Vergleich der IOS im Gesamtkollektiv

Bei der IOS kommt es im Gesamtkollektiv zu signifikanten Veränderungen der obstruktiven Parameter. Die niederfrequente Resistance (R5Hz) steigt hoch signifikant ($p \leq 0,001$) zu beiden Höhenmessungen an. Auch nimmt die Gesamtimpedanz (Z5Hz = Z respir) hoch signifikant ($p \leq 0,001$) zu. Bei der Reactance (X5Hz) kommt es zu einer sehr signifikanten ($p \leq 0,01$) Negativierung der Werte, was für eine Zunahme der Obstruktion in den peripheren Atemwegen spricht.

Die relevanten Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.7 und A.3.8.

8.3.6 Veränderungen und Vergleich der Ergebnisse beim HIT im Gesamtkollektiv

Beim HIT fällt der PaO₂ innerhalb der 15-minütigen Testdauer hoch signifikant ($p \leq 0,001$) um 29% ab. Im Gegensatz dazu steigt der PaCO₂ signifikant ($p \leq 0,05$) um 1,6% an.

Die SaO₂ fällt erwartungsgemäß nach fünf Minuten, im Vergleich zum Vorwert (Median 95% SaO₂) unter 21% O₂ (Raumluft), hoch signifikant ($p \leq 0,001$) um 9,2% auf Werte um 89% ab. Im weiteren Verlauf der Messungen ändert sich die SaO₂ dann nur noch geringfügig.

Die HF steigt während der Messdauer signifikant ($p \leq 0,01$) an.

Die relevanten Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.9-A.3.8.11.

8.4 Veränderung der Untersuchungen im Geschlechtervergleich

8.4.1 SaO₂ und HF

Bei der Betrachtung von SaO₂ und HF, zeigen sich weder zwischen den beiden Geschlechtern noch im Vergleich zum Gesamtkollektiv gravierende Veränderungen. Beide Geschlechter reagieren wie das Gesamtkollektiv mit einer signifikanten Abnahme der SaO₂ ($p \leq 0,001$) und einer nicht signifikanten ($p > 0,05$) Zunahme der HF.

Die relevanten Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.12-A.3.8.13.

8.4.2 BGA

Weder untereinander noch zum GK bestehen Unterschiede im Verlauf der BGA-Ergebnisse.

8.4.3 Spirometrie

Bei der spirometrischen Untersuchung bestehen bei einigen Parametern Unterschiede zwischen den Geschlechtern und zum Gesamtkollektiv.

1. **FVCmax:** Im Gesamtkollektiv besteht eine signifikante ($p \leq 0,01$) Zunahme der FVCmax zwischen Basis und erster Höhenmessung. Dies ist auch bei den Frauen der Fall. Im Gegensatz dazu ändert sich bei den Männern die FVCmax in der Höhe nicht signifikant ($p > 0,05$) zur Basismessung.
2. **PEF:** Der Geschlechtervergleich zeigt eine Abweichung zum Gesamtkollektiv. Bei den Frauen ist die Abnahme des PEF im Gegensatz zu den Männern und zum Gesamtkollektiv zwischen den beiden Höhenmessungen signifikant ($p \leq 0,01$).
3. **MEF25, 50, 75:** Auch hier ergibt sich bei den Frauen eine signifikante Abnahme zwischen den beiden Höhenmessungen. Im Gesamtkollektiv und bei den Männern ist zwischen erster und zweiter Höhenmessung kein signifikanter Unterschied zu erkennen.
4. **TI:** Hier verhalten sich die Männer wie das Gesamtkollektiv. Die Frauen zeigen zwischen Basis und zweiter Höhenmessung keine signifikante Veränderung. Zwischen Basis und erster Höhenmessung, sowie zur Belastungsmessung besteht eine geringe signifikante Zunahme.

Bei der FEV1 und dem ERV ergeben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Beide Geschlechter reagieren wie das Gesamtkollektiv.

Die relevanten Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.14 und A.3.15.

8.4.4 Bodyplethysmographie

Im Geschlechtervergleich bestehen bei der Bodyplethysmographie Unterschiede beim Rtot und bei der TLC.

1. **Rtot:** Hier ergibt sich im Gesamtkollektiv und bei den Frauen eine signifikante Abnahme zwischen Basis- und den Höhenmessungen. Bei den Männern zeigt sich keine signifikante ($p > 0,05$) Veränderung zwischen den Basis- und den Höhenmessungen. Auffallend ist der um 41% höhere Basis-Rtot bei den Frauen.
2. **TLC:** Hier besteht bei den Frauen, im Gegensatz zu den Männern und zum Gesamtkollektiv, eine gering signifikante Vergrößerung ($p \leq 0,05$) zwischen Basis und zweiter Höhenmessung.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.16 und A.3.17.

8.4.5 IOS

Bei der IOS bestehen lediglich bei den X5Hz-Daten Unterschiede. Im Gesamtkollektiv kommt es zwischen den Basis- und beiden Höhenmessungen zu signifikanten Veränderungen. Zwischen der ersten und zweiten Höhenmessung besteht kein signifikanter Unterschied. Bei den Frauen ergeben sich zwischen allen Messungen keine signifikanten Unterschiede. Im Gegensatz dazu verhalten sich die Männer wie das Gesamtkollektiv. Eine Ausnahme besteht beim Vergleich der beiden Höhenmessungen. Hier nimmt der periphere Widerstand bei den Männern signifikant zu.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.18 und A.3.19.

8.4.6 HIT

Beim HIT bestehen bei der SaO₂ keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder zum Gesamtkollektiv. Die HF steigt bei den Frauen, wie im Gesamtkollektiv bereits innerhalb der ersten fünf Minuten signifikant an. Danach pendelt sie sich, genau wie im Gesamtkollektiv, auf relativ konstante Werte ein. Dagegen steigt die HF der Männer erst nach 15 Minuten signifikant an.

Beim PaO₂ ergibt sich zwischen den Geschlechtern und zum Gesamtkollektiv kein wesentlicher Unterschied. Der PaCO₂ der Frauen zeigt jedoch, im Gegensatz zu den Männern und zum Gesamtkollektiv keine signifikante Abnahme.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.20 bis A.3.22.

8.5 Veränderung der Untersuchungen in Gruppe 1: FEV1 > 70%

8.5.1 SaO₂ und HF

Bei der SaO₂ bestehen sehr ($p \leq 0,01$) bis hochsignifikante ($p \leq 0,001$) Unterschiede zwischen der Basis- und den drei Höhenmessungen. Zwischen Basis- und erster Höhenmessung, kurz nach Ankunft, sinkt die SaO₂ um 10%, von 96 auf 92. Zwischen den einzelnen Höhenmessungen untereinander bestehen nur geringe oder keine signifikanten Veränderungen.

Die HF zeigt keinen signifikanten ($p > 0,05$) Anstieg zwischen Basis- und den beiden Höhen-Ruhe-Messungen. Erst bei der dritten Messung (30 Watt Belastung in der Höhe) kommt es zu einem sehr signifikanten ($p \leq 0,01$) Anstieg um 38% (31 S/min) im Vergleich zur Basismessung. Zwischen den einzelnen Höhenmessungen bestehen in Gruppe 1 ebenfalls nur geringe ($p \leq 0,05$) oder keine signifikanten ($p > 0,05$) Unterschiede. Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.23 und A.3.24.

8.5.2 BGA

Bei der BGA sinkt in der Gruppe 1 der PaO₂ bei allen Höhenmessungen im Vergleich zur Basismessung sehr signifikant ($p \leq 0,01$) ab. Zwischen Basis- und erster Höhenmessung fällt der PaO₂ um 34 % auf mediane Werte von 55,0 mmHg ab. Unter Belastung (30 Watt) in der Höhe fällt der PaO₂, im Vergleich zur Basismessung im Schnitt um 38 % auf mediane Werte von 52,0 mmHg ab.

Die Höhenmessungen untereinander unterscheiden sich nur schwach ($p \leq 0,05$) bis nicht signifikant ($p > 0,05$) voneinander.

Bei der PaCO₂-Messung besteht eine sehr signifikante ($p \leq 0,01$) Abnahme des PaCO₂, vor allem zwischen Basis- und erster Höhenmessung, wie auch zwischen Basis- und dritter Höhenmessung (30 Watt Belastung). Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.25 und A.3.26.

8.5.3 Spirometrie

Bei der spirometrischen Untersuchung in Gruppe 1 bestehen bei der FVC und beim PEF hoch signifikante ($p \leq 0,001$) und bei der FEV1 sehr signifikante ($p \leq 0,01$) Anstiege zwischen der Basis- und den beiden Höhenmessungen. Diese beiden Parameter verhalten sich wie das Gesamtkollektiv.

Die ERV steigt, wie das Gesamtkollektiv, erst bei der zweiten Höhenmessung (nach etwa sieben Stunden Höhenaufenthalt) hoch signifikant ($p \leq 0,001$) an. FEV1/FVC, MEF25, 50 und 75 zeigen, abweichend zum Gesamtkollektiv lediglich schwach bis nicht signifikante Veränderungen zwischen Basis- und Höhenmessungen.

Alle spirometrisch gemessenen Daten zeigen zwischen den beiden Höhenmessungen keine signifikanten Unterschiede. Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.27.

8.5.4 Bodyplethysmographie

Bei den bodyplethysmographischen Daten der Gruppe 1 besteht lediglich beim ITGV ein sehr signifikanter ($p \leq 0,01$) Anstieg um 13% zwischen Basis- und beiden Höhenmessungen. Bei allen anderen Daten bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen Basis- und Höhenmessungen. Rtot verhält sich, ohne signifikante Veränderung, abweichend zum Gesamtkollektiv. Alle anderen Parameter verhalten sich wie das Gesamtkollektiv. Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.28.

8.5.5 IOS

Bei der IOS in Gruppe 1 besteht, im Gegensatz zu den hochsignifikanten Veränderungen im Gesamtkollektiv, bei Z5Hz und R5Hz lediglich schwach signifikante ($p \leq 0,05$) Anstiege zwischen Basis- und beiden Höhenmessungen.

X5Hz zeigt keine signifikante ($p > 0,05$) Veränderung zwischen Basis- und Höhenmessung. Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.29.

8.6 Veränderung der Untersuchungen in Gruppe 2: FEV1 ≤ 70 und ≥ 50%

8.6.1 SaO₂ und HF

Bei der SaO₂ zeigt sich in Gruppe 2 eine nur schwach signifikante ($p \leq 0,05$) Abnahme zwischen Basis- und Höhenmessungen. Hierbei sinkt die SaO₂ um 6% von 95 auf 89 ab. Auch zwischen Basis- und dritter Messung (30 Watt Belastung) sinkt die SaO₂ nur schwach signifikant ($p \leq 0,05$) um 12% von 95 auf 85 ab. Zwischen den einzelnen Höhenmessungen untereinander bestehen lediglich schwach bis nicht signifikante Unterschiede.

Bei der HF kommt es, im Vergleich zur Basismessung erst unter Belastung in der Höhe (30 Watt) zu einer schwach signifikanten ($p \leq 0,05$) Zunahme um 39% (35 S/min). Beide Parameter verhalten sich wie das Gesamtkollektiv und Gruppe 1.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.30 und A.3.31.

8.6.2 BGA

Bei der BGA in Gruppe 2 sinkt der PaO₂ bei beiden Höhenmessungen im Vergleich zur Basismessung signifikant ($p \leq 0,05$) ab. Hierbei fällt der PaO₂ in Ruhe um 25% auf mediane Werte von 53 mmHg. Unter Belastung erreicht der PaO₂ mediane Werte von 48 mmHg und fällt somit im Vergleich zur Basismessung um 32% ab.

Bei dieser Gruppe besteht, abweichend zur Gruppe 1 zwischen zweiter und dritter Höhenmessung ein sehr signifikanter ($p \leq 0,01$) Unterschied.

Der PaCO₂ zeigt zwischen Basis- und erster Höhenmessung keine signifikanten Veränderungen ($p > 0,05$). Erst bei der zweiten und dritten Messung sinkt der PaCO₂ schwach signifikant ($p \leq 0,05$) ab. Zwischen den Höhenmessungen untereinander bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Der PaCO₂ in Gruppe 2 verhält sich wie Gruppe 1 und das Gesamtkollektiv.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.32 und A.3.33.

8.6.3 Spirometrie

Bei der spirometrischen Untersuchung in Gruppe 2 bestehen, bis auf die FVC und das ERV, für alle gemessenen Parameter signifikante ($p \leq 0,05$) bis sehr signifikante ($p \leq 0,02$) Veränderungen zwischen Basis- und den beiden Höhenmessungen, wobei alle Messwerte ansteigen. FVC und ERV zeigen, abweichend vom Gesamtkollektiv und Gruppe 1, keine signifikanten ($p > 0,05$) Veränderungen. FEV1 verhält sich wie das Gesamtkollektiv und Gruppe 1. MEF 25, 50, 75 und TI verhalten sich wie das Gesamtkollektiv, jedoch nicht wie Gruppe 1.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.34.

8.6.4 Bodyplethysmographie

Bei der Bodyplethysmographie in Gruppe 2 besteht lediglich bei der ITGV zwischen Basis- und beiden Höhenmessungen ein schwach signifikanter ($p \leq 0,05$) Anstieg. Die R_{tot} zeigt, abweichend zum Gesamtkollektiv und Gruppe 1, erst zwischen Basis- und zweiter Höhenmessung eine schwach signifikante ($p \leq 0,05$) Veränderung mit Abnahme des Widerstandes.

Bei allen anderen Daten bestehen keine signifikanten Veränderungen zwischen Basis- und Höhenmessungen.

Zwischen den Höhenmessungen untereinander zeigen alle gemessenen Parameter der Bodyplethysmographie keine signifikanten ($p > 0,05$) Unterschiede.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.35.

8.6.5 IOS

Bei der IOS in Gruppe 2 bestehen, wie im Gesamtkollektiv und in Gruppe eins, bei Z5Hz und R5Hz schwach signifikante ($p \leq 0,05$) Zunahmen zwischen Basis- und Höhenmessungen. Die X5Hz zeigt, abweichend zum Gesamtkollektiv und Gruppe eins nur zwischen Basis- und erster Höhenmessung eine schwach signifikante ($p \leq 0,01$) Veränderung.

Zwischen den Höhenmessungen untereinander bestehen bei den gemessenen Daten der IOS keine signifikanten ($p > 0,05$) Unterschiede.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.36.

8.7 Veränderung der Untersuchungen in Gruppe 3: FEV1 < 50%

8.7.1 SaO₂ und HF

Die SaO₂ in Gruppe 3 zeigt eine sehr signifikante ($p \leq 0,01$) Abnahme zwischen Basis- und den Höhenmessungen. Hierbei sinkt die SaO₂ bei der ersten Messung um 6,5% von 93 auf 87. Bei leichter Belastung fällt die SaO₂, im Vergleich zur Basis um 12,9% von 93 auf 81 ab. Bei der HF besteht, abweichend zum Gesamtkollektiv und den anderen Gruppen zwischen Basis- und erster Höhenmessung ein sehr signifikanter ($p \leq 0,01$) Anstieg um 12% von 90 auf 101 S/min. Zwischen Basis- und zweiter Höhenmessung besteht kein signifikanter ($p > 0,05$) Unterschied. Unter 30 Watt Belastung kommt es im Vergleich zur Basismessung ebenfalls zu einem sehr signifikanten ($p \leq 0,01$) Anstieg der HF um 38,9% von 90 auf 125 S/min. Im Gesamtkollektiv, in Gruppe 1 und in Gruppe 2 kommt es erst unter Belastung in der Höhe zu einem signifikanten Anstieg der HF.

Beide Parameter zeigen beim direkten Vergleich der drei Höhenmessungen untereinander sehr signifikanter Unterschied zwischen erster Messung und Belastungsmessung sowie zwischen zweiter und Belastungsmessung. Zwischen erster und zweiter Höhenmessung besteht kein signifikanter Unterschied.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.37 und A.3.38.

8.7.2 BGA

Bei der PaO₂ in Gruppe 3 bestehen zwischen Basis- und den Höhenmessungen sehr signifikante ($p \leq 0,01$) Veränderungen. Hierbei sinkt der PaO₂, zwischen Basis- und erster Höhenmessung, um 33,4% von 72 auf 48 mmHg, bei der zweiten Höhenmessung um 34,6% von 72 auf 47 mmHg und bei der Belastungsmessung um 41,7% von 72 auf 42 mmHg. Zwischen den drei Höhenmessungen untereinander zeigen sich sehr signifikante ($p \leq 0,01$) Unterschiede zwischen erster und zweiter Messung, sowie zwischen zweiter und Belastungsmessung. Zwischen erster und zweiter Höhenmessung besteht jedoch kein signifikanter Unterschied.

Der PaCO₂ ergibt zwischen den Basis- und den Höhenmessungen schwach signifikante ($p \leq 0,05$) Veränderungen. Hierbei sinkt der PaCO₂ zwischen Basis und erster Höhenmessung um 7,7% von 40 auf 37 mmHg, zwischen Basis und zweiter

Höhenmessung um 5,9% von auf 38 mmHg und bei 30 Watt Belastung um 10,2% auf 36 mmHg.

Zwischen den drei Höhenmessungen untereinander zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Veränderungen bei der BGA in Gruppe 3 verhalten sich wie das Gesamtkollektiv, Gruppe 1 und Gruppe 2, wobei in Gruppe 2 der PaCO₂ erst zur zweiten Höhenmessung signifikant sinkt.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabellen A.3.39 und A.3.40.

8.7.3 Spirometrie

Bei der Spirometrie in Gruppe 3 nehmen MEF 25, 50 und 75 schwach signifikant ($p \leq 0,05$) zwischen den Basis- und den Höhenmessungen zu. Der TI (FEV1/FVC) steigt zwischen Basis- und erster Höhenmessung schwach signifikant und zwischen Basis- und zweiter Höhenmessung sehr signifikant ($p \leq 0,01$) an. FEV1, FVC, PEF und ERV zeigen, im Gegensatz zum Gesamtkollektiv und Gruppe 1, zwischen den Basis- und den Höhenmessungen keine signifikanten ($p > 0,05$) Veränderungen.

Die Höhenmessungen untereinander unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Lediglich MEF75 zeigt eine schwach signifikante ($p \leq 0,05$) Veränderung zwischen erster und zweiter Höhenmessung.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.41.

8.7.4 Bodyplethysmographie

Bei der Blodyplethysmographie in Gruppe 3 zeigt das ITGV zwischen den Basis- und den Höhenmessungen, wie auch im Gesamtkollektiv und den beiden anderen Gruppen, eine signifikante ($p \leq 0,05$) bis sehr signifikante ($p \leq 0,01$) Zunahme. Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv und den beiden anderen Gruppen, nimmt das RV zur zweiten Höhenmessung signifikant ($p \leq 0,05$) zu. Bei Rtot, SRtot und TLC bestehen, wie im Gesamtkollektiv und den beiden anderen Gruppen, zwischen Basis- und Höhenmessungen keine signifikanten Veränderungen. Zwischen den Höhenmessungen untereinander bestehen bei allen gemessenen Parametern keine signifikanten Veränderungen.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.42.

8.7.5 IOS

Bei der IOS in Gruppe 3 kommt es bei X5Hz zwischen den Basis- und den Höhenmessungen zu einer schwach signifikanten ($p \leq 0,05$) Negativierung.

Dies ist im Gesamtkollektiv und bei Gruppe 2 nur bei der ersten Höhenmessung der Fall. Z5Hz und R5Hz verändern sich, abweichend zum Gesamtkollektiv und den beiden anderen Gruppen, zwischen den Basis- und den Höhenmessungen nicht signifikant ($p > 0,05$).

Bei allen gemessenen Parametern der IOS bestehen zwischen den Höhenmessungen untereinander keine signifikanten Unterschiede.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.43.

8.8 Korrelationen im Gesamtkollektiv

8.8.1 Korrelation von SaO₂, HF, BGA zum PaO₂ in der Höhe

Es bestehen hohe Korrelationen zum PaO₂ in der Höhe für die Basisdaten von PaO₂ und SaO₂. Hierbei zeigt der Basis-PaO₂ nur zur ersten PaO₂-Höhenmessung eine hohe Korrelation (r bis 0,9). Zur zweiten und dritten PaO₂-Höhenmessung besteht lediglich ein mittleres Korrelationsniveau (r bis 0,7). Im Gegensatz dazu zeigt die Basis-SaO₂ zu allen drei PaO₂-Höhenmessungen ein hohes Korrelationsniveau (r bis 0,9). Der Basis-PaCO₂ zeigt zur zweiten PaO₂-Höhenmessung ein mittleres negatives Korrelationsniveau (r bis 0,7) und nur eine geringe Korrelation (r bis 0,5) zur ersten und dritten PaO₂-Höhenmessung.

Bei der Basis-HF besteht zu allen drei PaO₂-Höhenmessungen eine mittlere Korrelation (r bis 0,7). Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.44.

8.8.2 Korrelation der Basis-Spirometriedaten zum PaO₂ in der Höhe

Bei den spirometrischen Basisdaten zeigen der FEV1, der TI und der MEF 50 hohe Korrelationen (r bis 0,9) zu allen drei PaO₂-Höhenmessungen.

Auch für MEF 75 und 25 bestehen ebenfalls hohe Korrelationen (r bis 0,9), jedoch nur für die zweite und die dritte (30 Watt Belastung) PaO₂-Höhenmessung. Bei den anderen Basisdaten der Spirometrie ergeben sich mittlere (r bis 0,7) oder geringe (r bis 0,5) Korrelationen zu den gemessenen Werten des PaO₂ in der Höhe.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.45.

8.8.3 Korrelation der Bodyplethysmographie zum PaO₂ in der Höhe

Bei den bodyplethysmographischen Basisdaten zeigen der SRtot und das RV eine mittlere negative Korrelation (r bis 0,7) zum PaO₂-Wert bei der ersten und dritten (30 Watt Belastung) Höhenmessung.

Für Rtot und ITGV besteht lediglich eine geringe (r bis 0,5) Korrelation. Die TLC zeigt sogar nur eine sehr geringe (r bis 0,2) Korrelation zum PaO₂ in der Höhe.

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.46.

8.8.4 Korrelation der IOS zum PaO₂ in der Höhe

Bei der IOS bestehen für alle drei gemessenen Basisdaten nur geringe (r bis 0,5) bis sehr geringe (r bis 0,2) Korrelationen zur ersten PaO₂-Höhenmessung. Des Weiteren zeigt X5Hz-Basis dies auch zur zweiten und dritten PaO₂-Höhenmessung. Im Gegensatz dazu besteht für Z5Hz-Basis und R5Hz-Basis zur zweiten und dritten PaO₂-Höhenmessung ein mittleres negatives Korrelationsniveau (r bis -0,7).

Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.47.

8.8.5 Korrelation des HIT zum PaO₂ in der Höhe

Beim HIT besteht für den, am Testende gemessenen PaO₂ eine mittlere Korrelation (r bis 0,7) zu allen drei PaO₂-Höhenmessungen. Der zu diesem Zeitpunkt gemessene PaCO₂ zeigt entsprechend eine mittlere negative (r bis -0,7) Korrelation zu allen drei PaO₂-Höhenmessungen. Bei den Messungen der SaO₂ und der HF nach 5, 10 und 15

Minuten Testdauer, besteht für die SaO₂ nach 5 und nach 15 Minuten eine mittlere Korrelation (r bis 0,7) zu allen drei PaO₂-Höhenmessungen. Im Gegensatz dazu besteht bei der SaO₂ nach 10 Minuten eine hohe Korrelation (r bis 0,9) zur ersten PaO₂-Höhenmessung. Zur zweiten und dritten PaO₂-Höhenmessungen liegt ein mittleres Korrelationsniveau vor (r bis 0,7). Bei der HF besteht nach 10 und nach 15 Testdauer Minuten eine geringe Korrelation (r bis 0,5) zur ersten PaO₂-Höhenmessung. Zur zweiten und dritten PaO₂-Höhenmessung besteht eine mittlere Korrelation (r bis 0,7). Die Messung nach 5 Minuten zeigt zu allen drei PaO₂-Höhenmessungen ein mittleres Korrelationsniveau (r bis 0,7). Detailergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle A.3.48.

8.9 Regressionsanalyse der Messergebnisse im Gesamtkollektiv

Um die Beziehung zwischen den ermittelten Basis- und Höhendaten zu beschreiben, erfolgt eine Untersuchung der Daten mittels der multiplen linearen Regression. Zunächst werden signifikante Daten schrittweise aufgenommen. Im Anschluss daran werden erneut schrittweise die Daten mit der geringsten Beziehung solange ausgeschlossen bis entweder mehrere Parameter mit gleich starkem Zusammenhang zum Höhen-PaO₂-Wert vorliegen oder noch ein einzelner Parameter übrig bleibt. Dann werden diese, aus den Einzelanalysen isolierten Parameter im Gesamten einer Kombinations-Regressionsanalyse unterzogen. Dies erfolgt einmal ohne und einmal inklusive der HIT-Daten. Hierdurch können die Parameter mit der besten Beziehung zu den Höhen-PaO₂-Messungen herausgefunden werden. Mit Hilfe dieser isolierten Parameter werden unter anderem auch Formeln zur Berechnung von Höhen-PaO₂-Werten entwickelt, siehe Kapitel 8.12.3. In die Regressionsanalyse werden nur Basisdaten einbezogen ab einem mittleren (0,7 - 0,9) Korrelationsniveau. Folgenden Tabellen zeigen diese Parameter, getrennt nach Untersuchungsmethode, welche nach beiden Regressionsanalysen die vermeintlich beste Möglichkeit bieten, PaO₂-Werte in der Höhe vorherzusagen.

- Einzelregression

	PaO ₂ bei 1. Messung	PaO ₂ bei 2. Messung	PaO ₂ bei 30 Watt Belastung
SaO₂, HF	SaO ₂ Basis	SaO ₂ Basis	SaO ₂ Basis HF Basis
BGA	PaO ₂ Basis	PaO ₂ Basis PaCO ₂ Basis	PaO ₂ Basis PaCO ₂ Basis
Spirometrie	MEF 25% Basis	FEV1 % Basis MEF 50% Basis TI Basis	FEV1 % Basis MEF 50% Basis MEF 75% Basis
Bodyplethysmographie	SR tot% Basis RV % Basis	SR tot% Basis RV % Basis	RV % Basis R tot% Basis
IOS		Z 5Hz % Basis	Z 5Hz % Basis
HIT	<u>SaO₂ nach 10 min</u>	<u>PaO₂ nach HIT</u> <u>SaO₂ nach 10 min</u> <u>SaO₂ nach 15 min</u> <u>HF nach 10 min</u> <u>HF nach 15 min</u>	<u>SaO₂ nach 5 min</u> <u>HF nach 15 min</u>

Tabelle 8.2 Einzel-Regressionsanalysen der sechs durchgeführten Untersuchungen.

- Kombinationsregression

PaO2 bei 1. Messung	PaO2 bei 2. Messung	PaO2 bei 30 Watt Belastung
SaO2 Basis MEF 25% Basis	PaO2 Basis PaCO2 Basis MEF 50% Basis TI Basis RV % Basis	MEF 50% Basis MEF 75% Basis

Tabelle 8.3 Kombinations-Regressionsanalysen von allen Untersuchungen, ohne HIT-Daten

PaO2 bei 1. Messung	PaO2 bei 2. Messung	PaO2 bei 30 Watt Belastung
PaO2 Basis RV % Basis <u>SaO2 nach 10 min</u>	PaO2 Basis PaCO2 Basis MEF 50% Basis TI Basis Z 5Hz % Basis <u>SaO2 nach 15 min</u> <u>HF nach 15 min</u>	PaO2 Basis PaCO2 Basis MEF 50% Basis MEF 75% Basis RV % Basis

Tabelle 8.4 Kombinations- Regressionsanalysen von allen Daten, inklusive HIT Daten

Nach Durchführung der Einzel- und Kombinations-Regressionsanalyse zeigt sich, dass die IOS bis auf einmal komplett herausgefallen ist. Somit muss angenommen werden, dass die IOS keine Potenz besitzt, einen höhenbedingten PaO2-Abfall vorherzusagen. Auch FEV1 ist nicht mehr vorhanden. Bestehen bleibt der PaO2, der PaCO2 sowie vier Parameter aus der Spirometrie. Hier sind vor allem der TI absolut und die MEF 50 und 75 hervorzuheben. Bei den HIT-Parametern bleiben wider erwarten die SaO2 nach 10 und 15 Minuten sowie die HF nach 15 Minuten bestehen.

Auf was diese Beziehungen zwischen den ermittelten Parametern zum höhenbedingten PaO2 basieren soll anhand der folgenden ROC-Analyse dargestellt werden.

8.10 ROC-Analyse aller Messmethoden zur Vorhersage von PaO2 < 50 mmHg bei der 1. Höhenmessung (PaO2_1)

8.10.1 SaO2, HF und BGA

Bei der ROC-Analyse zeigen der PaO2 sowie die SaO2 mit einer AUC > 0,8 eine sehr gute Vorhersagekraft, jedoch besteht bei beiden Parametern eine große Falsch-Positiv-Rate (False-positive-rate, FPR), so dass diese Parameter wieder an Vorhersagekraft verlieren.

PaCO2, HF und Wohnhöhe zeigen keine gute AUC bei gleichzeitig hoher FPR, so dass diese Parameter keine Rolle in der Vorhersage des PaO2 in der Höhe spielen.

Parameter	AUC	95% CI	Cut-off Value	False-positive rate	P-Value
PaO₂ Basis	0,860	0,72 – 1,00	71,40	23,5	0,004
PaCO₂ Basis	0,272	2,013E-02 – 0,524	43,80	100	0,071
SaO₂ Basis	0,843	0,703 – 0,983	94,50	27,3	0,002
HF Basis	0,207	3,924E-02 – 0,374	106,50	100	0,009
Wohnhöhe	0,552	0,336 – 0,768	520,00	56,5	0,638

Tabelle 8.5 ROC-Analyse von SaO₂, HF und BGA zur Vorhersage von PaO₂_1 < 50 mmHg

8.10.2 Spirometrie

Bei der ROC-Analyse der Spirometriedaten sind, wie schon bei der Korrelations- und Regressionsuntersuchung, einige gute Basisparameter vorhanden. Die vermeindlich beste Vorhersagekraft bietet MEF 50 mit einer AUC von 0,960 und einer FPR von nur 4,5. Des Weiteren besitzt auch MEF 75 eine gute Vorhersagekraft mit einer AUC von 0,908 und einer FPR von 8,7. Danach folgen der TI absolut und mit einer etwas höheren FPR von 17,4 FEV1 und MEF 25. Die FVC hat eine gute AUC mit 0,793, jedoch mit 30,4 eine hohe FPR.

Parameter	AUC	95% CI	Cut-off Value	False-positive rate	P-Value
PEF Basis	0,823	0,676 – 0,971	59,00	21,7	0,007
FEV1 Basis	0,891	0,776 – 1,01	49,15	17,4	0,001
FVC Basis	0,793	0,600 – 0,987	80,65	30,4	0,015
MEF25 Basis	0,845	0,701 – 0,989	13,65	17,4	0,004
MEF50 Basis	0,960	0,883 – 1,038	20,00	4,5	0,000
MEF75 Basis	0,908	0,792 – 1,023	31,20	8,7	0,001
ERV	0,674	0,415 – 0,933	61,85	21,7	0,149
TI	0,886	0,760 – 1,012	56,53	8,7	0,001

Tabelle 8.6 ROC-Analyse der Spirometrie zur Vorhersage von PaO₂_1 < 50 mmHg

8.10.3 Bodyplethysmographie

Bei der Bodyplethysmographie besteht, bei allen untersuchten Basisdaten, keine Vorhersagekraft. Dies war bereits bei der Korrelations- und der Regressionsanalyse ersichtlich.

Parameter	AUC	95% CI	Cut-off Value	False-positive rate	P-Value
Rtot Basis	0,274	7,871E-02 – 0,409	171,30	81,0	0,064
SRtot Basis	0,179	1,800E-02 – 0,339	298,65	100,0	0,008
ITGV Basis	0,359	9,665E-02 – 0,621	161,70	95,7	0,240
RV Basis	0,217	3,389E-02 – 0,401	227,50	91,3	0,019
TLC Basis	0,549	0,301 – 0,797	113,90	69,6	0,685

Tabelle 8.7 ROC-Analyse der Bodyplethysmographie zur Vorhersage von PaO₂_1 < 50 mmHg

8.10.4 Impulsoszillometrie

Die ROC-Analyse der IOS-Daten zeigt, dass keiner der untersuchten Parameter eine brauchbare Vorhersagekraft für den PaO₂ in der Höhe besitzt. Auch dies wurde bereits zuvor ersichtlich.

Parameter	AUC	95% CI	Cut-off Value	False-positive rate	P-Value
Z5 Hz Basis	0,267	4,247E-02 – 0,491	135,95	80,0	0,127
R5 Hz Basis	0,271	5,309E-02 – 0,489	216,45	93,8	0,105
X5 Hz Basis	0,629	0,365 – 0,892	-595,30	40,0	0,341

Tabelle 8.8 ROC-Analyse der Impulsoszillometrie zur Vorhersage von PaO₂_1 < 50 mmHg.

8.10.5 HIT

Der HIT zeigt für die Parameter PaO₂, SaO₂ nach fünf Minuten, SaO₂ nach 10 Minuten und SaO₂ nach 15 Minuten jeweils eine gute AUC von > 0,7, jedoch bei gleichzeitig hoher FPR von > 26. Somit besitzt diese Untersuchung keine gute Vorhersagekraft.

Der PaCO₂ sowie die HF haben, wie auch bei der BGA unter Normalbedingungen, keine gute AUC bei gleichzeitig hoher FPR. Somit besteht auch für diese beiden Parameter keine ordentliche Vorhersagekraft.

Parameter	AUC	95% CI	Cut-off Value	False-positive rate	P-Value
PaO₂ nach 15% FiO₂	0,800	0,583 – 1,017	51,85	33,3	0,026
PaCO₂ nach 15% FiO₂	0,148	-2,166E-02 – 0,317	41,65	93,3	0,009
HF nach 5min HIT	0,171	-2,956E-02 – 0,372	111,00	100	0,015
HF nach 10min HIT	0,186	-3,309E-02 – 0,405	114,50	100	0,020
HF nach 15min HIT	0,143	-3,899E-02 – 0,325	112,00	100	0,008
SaO₂ nach 5min HIT	0,852	0,653 – 1,052	88,50	26,7	0,009
SaO₂ nach 10min HIT	0,824	0,627 – 1,021	89,00	40,00	0,017
SaO₂ nach 15min HIT	0,762	0,535 – 0,989	89,50	53,3	0,053

Tabelle 8.9 ROC-Analyse des HIT zur Vorhersage von PaO₂_1 < 50 mmHg

8.11 ROC-Analyse aller Meßmethoden zur Vorhersage von PaO₂ < 50 mmHg bei 30 Watt Belastung in der Höhe

8.11.1 SaO₂, HF und BGA

Im Gegensatz zur Vorhersage des Ruhe-PaO₂ in der Höhe zeigt der Basis-PaO₂ bei der Vorhersage des Höhen-PaO₂ bei Belastung eine, mit 12,5 etwas geringere FPR bei gleichzeitig bestehender guter AUC von 0,838. Die Vorhersagekraft der SaO₂ verschlechtert sich durch eine Zunahme der FPR.

Auch hier besteht für PaCO₂, HF und Wohnhöhe keine Relevanz als Vorhersageparameter.

Parameter	AUC	95% CI	Cut-off Value	False-positive rate	P-Value
PaO₂ Basis	0,838	0,665 – 1,012	76,15	12,5	0,007
PaCO₂ Basis	0,338	0,112 – 0,565	41,05	87,5	0,200
SaO₂ Basis	0,775	0,612 – 0,938	96,50	45,5	0,011
HF Basis	0,186	2,872E-02 – 0,343	101,00	100	0,003
Wohnhöhe	0,500	0,290 – 0,710	607,00	75,0	1,000

Tabelle 8.10 ROC-Analyse von SaO₂, HF und BGA zur Vorhersage von PaO₂_Belastung < 50 mmHg

8.11.2 Spirometrie

Die Spirometrie zeigt auch bei dieser Analyse die stärkste Vorhersagekraft aller durchgeföhrten Untersuchungen. Zur Vorhersage eines PaO₂ < 50 mmHg bei Belastung in der Höhe zeigt die MEF 75 mit einer AUC von 0,875 und lediglich eine FPR von 8,3

die größte Vorhersagekraft. Des Weiteren besteht dies bei MEF 50 und dem TI absolut, mit jeweils guter AUC und relativ geringer FPR. MEF 25 und FEV1 verschlechtern ihre Vorhersagekraft durch eine Zunahme der FPR von 17,4 auf 25.

PEF, FVC und ERV haben durch die hohe FPR keinerlei Relevanz für die Vorhersage von PaO₂ <50 mmHg bei Belastung in der Höhe.

Parameter	AUC	95% CI	Cut-off Value	False-positive rate	P-Value
PEF Basis	0,782	0,612 – 0,953	79,90	33,3	0,007
FEV1 Basis	0,871	0,747 – 0,996	69,50	25,0	0,000
FVC Basis	0,754	0,585 – 0,923	90,55	41,7	0,016
MEF25 Basis	0,875	0,752 – 0,998	20,30	25,0	0,000
MEF50 Basis	0,893	0,779 – 1,007	34,10	16,7	0,000
MEF75 Basis	0,875	0,755 – 0,995	52,45	8,3	0,000
ERV Basis	0,693	0,518 – 0,869	86,40	66,7	0,066
TI Basis	0,871	0,751 – 0,991	66,49	16,7	0,000

Tabelle 8.11 ROC-Analyse der Spirometrie zur Vorhersage von PaO₂_Belastung < 50 mmHg

8.11.3 Bodyplethysmographie

Wie schon bei der ROC-Analyse zur Vorhersage des PaO₂ < 50 mmHg in Ruhe bei Höhenexposition zeigen die bodyplethysmographischen Basisdaten weder eine gute AUC noch eine geringe FPR.

Parameter	AUC	95% CI	Cut-off Value	False-positive rate	P-Value
Rtot Basis	0,242	6,621E-02 – 0,419	181,35	90,9	0,018
SRtot Basis	0,177	2,988E-02 – 0,325	243,45	100	0,003
ITGV Basis	0,280	0,108 – 0,453	149,35	100	0,037
RV Basis	0,167	2,750E-02 – 0,306	209,60	100	0,002
TLC Basis	0,420	0,223 – 0,618	114,65	83,3	0,449

Tabelle 8.12 ROC-Analyse der Bodyplethysmographie zur Vorhersage von PaO₂_ < 50 mmHg

8.11.4 Impulsoszillometrie

Bei der IOS zeigt X5Hz eine gute AUC, jedoch gleichzeitig eine hohe FPR. Z5Hz und R5Hz weisen keine gute AUC sowie eine hohe FPR auf. Somit wird erneut gezeigt, dass

die IOS keine Vorhersagepotenz besitzt, einen höhenbedingten PaO₂-Abfall vorherzusagen.

Parameter	AUC	95% CI	Cut-off Value	False-positive rate	P-Value
Z5 Hz Basis	0,235	-7,055E-03 – 0,476	135,95	85,7	0,052
R5 Hz Basis	0,232	-3,709E-03 – 0,468	129,50	85,7	0,045
X5 Hz Basis	0,745	0,548 – 0,942	-369,70	33,3	0,080

Tabelle 8.13 ROC-Analyse der Impulsoszillometrie zur Vorhersage von PaO₂_Belastung < 50 mmHg

8.11.5 HIT

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der anderen Analyseverfahren weist der HIT bei der ROC-Analyse Verbesserungen in der Vorhersagekraft einzelner Parameter auf. Hierbei zeigen PaO₂, SaO₂ nach fünf und zehn Minuten Testdauer jeweils eine gute AUC. Die SaO₂ nach fünf und zehn Minuten Testdauer fallen zusätzlich mit einer niedrigen FPR auf. Die PaO₂ nach 15 Minuten Testdauer verliert dann jedoch an Vorhersagekraft durch eine FPR von 28,6.

Parameter	AUC	95% CI	Cut-off Value	False-positive rate	P-Value
PaO₂ nach 15% FiO₂	0,852	0,682 – 1,023	55,25	28,6	0,009
PaCO₂ nach 15% FiO₂	0,167	-2,616E-02 – 0,359	41,20	100	0,014
HF nach 5min HIT	0,195	-6,578E-03 – 0,397	107,00	100	0,024
HF nach 10min HIT	0,143	-2,487E-02 – 0,311	111,00	100	0,008
HF nach 15min HIT	0,129	-4,341E-02 – 0,301	103,50	100	0,006
SaO₂ nach 5min HIT	0,905	0,760 – 1,050	90,50	14,3	0,003
SaO₂ nach 10min HIT	0,871	0,700 – 1,043	90,50	14,3	0,006
Sao₂ nach 15min HIT	0,829	0,623 – 1,035	89,50	28,6	0,015

Tabelle 8.14 ROC-Analyse des HIT zur Vorhersage von PaO₂_Belastung < 50 mmHg

8.12 ROC-Einzelanalysen

Alle Basisdaten mit einer AUC (Area Under the Curve) kleiner als 0,400 wurden bei der ROC-Einzelanalyse nicht berücksichtigt.

Somit wurden **nicht** berücksichtigt bei der Vorhersage von:

- PaO₂ < 50 mmHg bei erster Höhenmessung

Daten	PaCO ₂	HF	Rtot	SRtot	ITGV	RV
AUC	0,272	0,207	0,267	0,271	0,359	0,217

Daten	Z5 Hz	R5 Hz	PaCO ₂ nach 15% FiO ₂	HF nach 5min HIT	HF nach 10min HIT	HF nach 15min HIT
AUC	0,267	0,271	0,148	0,171	0,186	0,143

Tabelle 8.15 Parameter, die zur Vorhersage von PaO₂_1 < 50 mmHg nicht genutzt wurden

- PaO₂ < 50 mmHg bei Belastung in der Höhe

Daten	PaCO ₂	HF	Rtot	SRtot	ITGV	RV
AUC	0,338	0,186	0,242	0,177	0,280	0,167

Daten	Z5 Hz	R5 Hz	PaCO ₂ nach 15% FiO ₂	HF nach 5min HIT	HF nach 10min HIT	HF nach 15min HIT
AUC	0,235	0,232	0,167	0,195	0,143	0,129

Tabelle 8.16 Parameter die zur Vorhersage von PaO₂_Belastung < 50 mmHg nicht genutzt wurden

Des Weiteren wurde ein Grenzwert (Cut Off) der AUC bei $\geq 0,800$ gesetzt. Dadurch erhält man all die Daten, die eine Signifikanz von $< 0,005$ vorweisen.

8.12.1 Vorhersage von PaO₂ < 50 mmHg bei der 1. Höhenmessung

Durch die ROC-Analyse ist zu erkennen, dass die Basisdaten der spirometrischen Untersuchung die größte Kraft besitzen, die Patienten herauszufiltern, die während des Höhenaufenthaltes bereits in Ruhe einen PaO₂ unter 50 mmHg entwickeln. Hierbei fallen vor allem MEF 50, MEF 75 und TI auf. Gefolgt werden diese drei Parameter von der FEV1. Diese ist jedoch aufgrund einer höheren FPR von 17,4 etwas schwächer in der Vorhersagekraft.

Alle anderen Parameter haben zum Teil auch sehr gute AUCs, sind jedoch gepaart mit hohen FPRs.

Daten	AUC	95% CI	Cut-off value	False-positive rate	P-value
PaO₂	0,860	0,72 – 1,00	71,40	23,5	0,004
SaO₂	0,843	0,70 – 0,98	94,50	27,3	0,002
PEF	0,823	0,68 – 0,97	59,00	21,7	0,007
FEV1	0,891	0,78 – 1,01	49,15	17,4	0,001
FVC	0,793	0,60 – 0,99	80,65	30,4	0,015
MEF 25	0,845	0,70 – 0,99	13,65	17,4	0,004
MEF 50	0,960	0,88 – 1,04	20,00	4,5	0,000
MEF 75	0,908	0,79 – 1,02	31,20	8,7	0,001
ERV	0,674	0,42 – 0,93	61,85	21,7	0,149
TI	0,886	0,76 – 1,01	56,53	8,7	0,001
TLC	0,549	0,30 – 0,80	113,90	69,6	0,685
X 5Hz	0,629	0,37 – 0,89	- 595,30	40,0	0,341
PaO₂ nach 15% FiO₂	0,800	0,58 – 1,02	51,85	33,3	0,026
SaO₂ nach 5min HIT	0,852	0,65 – 1,05	88,50	26,7	0,009
SaO₂ nach 10min HIT	0,824	0,62 – 1,02	89,00	40,0	0,017
SaO₂ nach 15min HIT	0,762	0,54 – 0,99	89,50	53,3	0,053
Wohnhöhe	0,552	0,34 – 0,77	520,0	56,5	0,638

Tabelle 8.17 Vorhersage von PaO₂ < 50 mmHg bei PaO₂_1

8.12.2 Vorhersage von PaO₂ < 50 mmHg bei Belastung mit 30 Watt in der Höhe

Bei der Vorhersage von PaO₂ < 50 mmHg bei leichter Belastung mit 30 Watt in der Höhe zeigt die MEF 75 mit einer AUC von 0,875 und einer FPR von 8,3 die stärkste Vorhersagekraft. Diesmal besitzt auch der Basis-PaO₂ eine gute AUC mit einer FPR von nur 12,5. Diese beiden Parameter werden gefolgt von MEF 50 und dem TI absolut, beide mit FPRs von 16,7. Zusätzlich ergeben sich auch für die SaO₂-Werte nach fünf Minuten und 10 Minuten während des HIT gute AUCs mit FPRs von nur 14,3. Gute AUCs, jedoch gepaart mit einer hohen FPR, weisen FEV1, MEF 25, PaO₂ sowie die SaO₂ nach 15 Minuten HIT auf. Alle anderen, in der ROC-Einzelanalyse, untersuchten Parameter erweisen sich als nicht relevant bezüglich der Vorhersage potentiell höhenhypoxiegefährdeter Patienten.

Daten	AUC	95% CI	Cut-off value	False-positive rate	P-value
PaO₂	0,838	0,67 – 1,01	76,15	12,5	0,007
SaO₂	0,775	0,61 – 0,94	96,50	45,5	0,011
PEF	0,782	0,61 – 0,95	79,90	33,3	0,007
FEV1	0,871	0,75 – 1,00	69,50	25,0	0,000
FVC	0,754	0,59 – 0,92	90,55	41,7	0,016
MEF 25	0,875	0,75 – 1,00	20,30	25,0	0,000
MEF 50	0,893	0,78 – 1,01	34,10	16,7	0,000
MEF 75	0,875	0,76 – 1,00	52,45	8,3	0,000
ERV	0,693	0,52 – 0,87	86,40	66,7	0,066
TI	0,871	0,75 – 0,99	66,49	16,7	0,000
TLC	0,420	0,22 – 0,62	114,65	83,3	0,449
X 5Hz	0,745	0,55 – 0,94	- 369,70	33,3	0,080
PaO₂ nach 15% FiO₂	0,852	0,68 – 1,02	55,25	28,6	0,009
SaO₂ nach 5min HIT	0,905	0,76 – 1,05	90,50	14,3	0,003
SaO₂ nach 10min HIT	0,871	0,70 – 1,04	90,50	14,3	0,006
SaO₂ nach 15min HIT	0,829	0,62 – 1,04	89,50	28,6	0,015
Wohnhöhe	0,500	0,29 – 0,71	607,0	75,0	1,000

Tabelle 8.18 Vorhersage von PaO₂ < 50 mmHg bei Belastung in der Höhe

8.12.3 Erarbeitung von mathematischen Formeln zur Vorhersage von Höhen-PaO₂-Werten

Ein Ziel dieser Studie ist es, Berechnungsformeln zu erarbeiten die eine möglichst gute Validität aufweisen. Die Formeln basieren auf den Ergebnissen der bereits zuvor dargestellten Regressionsanalysen. Hierbei stellen die Parameter die nach der Kombinations-Regressionsanalyse noch vorhanden sind, die unabhängigen Variablen dar, die die beste Beziehung zum jeweiligen Höhen-PaO₂-Wert, als abhängige Variable, besitzen und somit diesen am sichersten vorhersagen können.

Formel:

$$y = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + a$$

y = der zu vorhersagende Wert (abhängige Variable)

⇒ hier einer der drei Höhen-PaO₂-Werte

b = Regressionskoeffizient

⇒ hier des jeweiligen Basisparameter

a = Ordinatenabschnitt

⇒ hier Konstantanteil B

x = unabhängige Variable

⇒ hier Parameter aus den Basismessungen

8.12.4 Zusammenhang zwischen Basisdaten und PaO₂ 1. Messung in der Höhe

a) Ohne HIT-Daten

	Unstandarized Coefficients		Standarized Coefficients		
	B	Std. Error	Beta	t	Sign.
Constant	-35,805	43,299		-0,827	0,418 ns
SaO ₂ Basis	0,872	0,466	0,274	1,870	0,075 ns
MEF25% Basis	0,293	0,067	0,641	4,373	0,000***

Tabelle 8.19 Basisdaten/PaO₂ 1. Messung in der Höhe, ohne HIT-Daten

b) Inklusive HIT-Daten

	Unstandarized Coefficients		Standarized Coefficients		
	B	Std. Error	Beta	t	Sign.
Constant	-170,948	49,789		-3,433	0,003**
PaO ₂ Basis	0,386	0,172	0,422	2,252	0,038*
RV % Basis	9,613E-02	0,044	0,478	2,181	0,044*
SaO ₂ nach 10 min HIT	2,035	0,528	0,838	3,856	0,001***

Tabelle 8.20 Basisdaten/PaO₂ 1. Messung in der Höhe, inklusive HIT-Daten

Entstandene Formeln zur Vorhersage eines höherenbedingten PaO₂ direkt nach Ankunft im Höhenlabor (PaO₂_1)

1.1) Ohne HIT- Daten

$$\text{PaO}_2_1 \text{ [mmHg]} = 0,872 \times \text{SaO}_2 \text{ Basis [%]} + 0,293 \times \text{MEF25 Basis [%]} - 35,805$$

1.2) Inklusive HIT- Daten

$$\text{PaO}_2_1 \text{ [mmHg]} = 0,386 \times \text{PaO}_2 \text{ Basis [mmHg]} + 9,613E-02 \times \text{RV Basis [%]} + 2,035 \times \text{SaO}_2 \text{ nach 10min HIT [%]} - 170,948$$

Berechnung und Darstellung

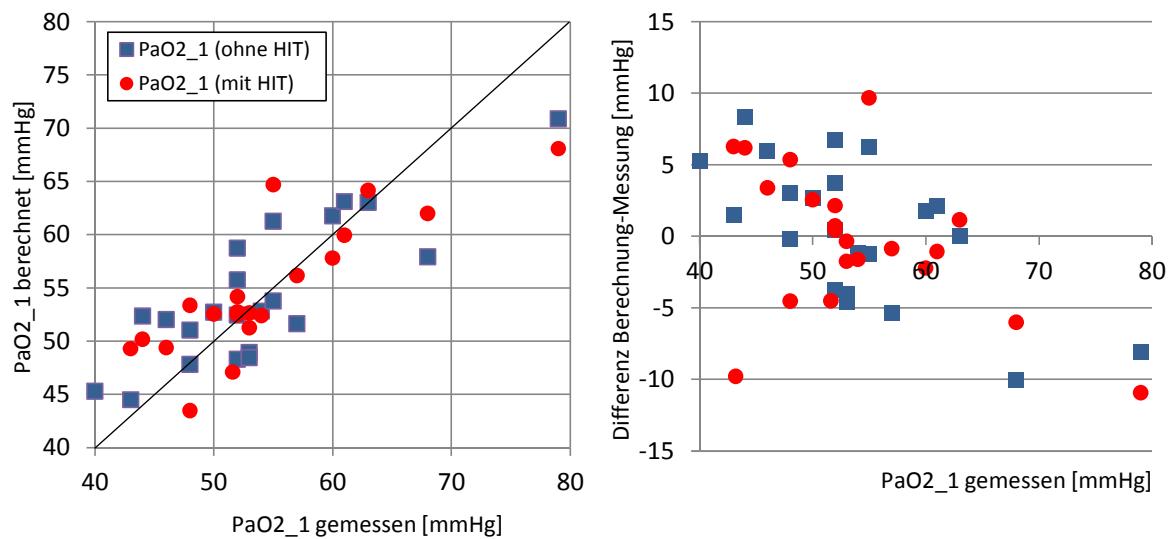


Abbildung 8.1 Vergleich Berechnung/Messung der PaO₂_1 Werte

8.12.5 Zusammenhang zwischen Basisdaten und PaO2 2. Messung in der Höhe

a) Ohne HIT-Daten

	Unstandarized Coefficients		Standarized Coefficients		
	B	Std. Error	Beta	t	Sign.
Constant	28,485	15,960		1,785	0.096
RV% Basis	5,411E-02	0,024	0,424	2,290	0.038
TI Basis absolut	0,357	0,125	0,748	2,850	0.013
MEF50% Basis	-8,37E-02	0,046	-0,419	-1,812	0.091
PCO₂ Basis	-0,785	0,237	-0,434	-3,306	0.005
PO₂ Basis	0,353	0,129	0,597	2,739	0.016

Tabelle 8.21 Basisdaten/PaO₂ 2. Messung in der Höhe, ohne Betrachtung der HIT-Daten

b) Inklusive HIT-Daten

	Unstandarized Coefficients		Standarized Coefficients		
	B	Std. Error	Beta	t	Sign.
Constant	171,234	26,235		6,527	0.000
HF nach 15min HIT	-0,190	0,035	-0,417	-5,416	0.000
SaO₂ nach 10min HIT	-0,912	0,252	-0,587	-3,611	0.005
SRtot% Basis	-2,02E-02	0,006	-0,381	-3,297	0.008
TI Basis absolut	0,199	0,064	0,420	3,112	0.011
MEF50% Basis	-7,85E-02	0,022	-0,399	-3,512	0.006
PaCO₂ Basis	-1,327	0,186	-0,725	-7,135	0.000
PaO₂ Basis	0,322	0,064	0,556	5,050	0.000

Tabelle 8.22 Basisdaten/PaO₂ 2. Messung in der Höhe, inklusive HIT-Daten

Entstandene Formeln zur Vorhersage eines höhenbedingten PaO₂ nach wenigen Stunden Höhenexposition (PaO₂_2)

2.1) Ohne HIT-Daten

$\text{PaO}_2\text{ }_2 \text{ [mmHg]} = 5,411\text{E-}02 \times \text{RV Basis [%]} + 0,357 \times \text{TI Basis absolut} - 8,37\text{E-}02 \times \text{MEF50 Basis [%]} - 0,785 \times \text{PaCO}_2 \text{ Basis [mmHg]} + 0,353 \times \text{PaO}_2 \text{ Basis [mmHg]} + 28,485$

2.2) Inklusive HIT-Daten

$\text{PaO}_2\text{ }_2 \text{ [mmHg]} = - 0,190 \times \text{HF nach 15min HIT [S/min]} - 0,912 \times \text{SaO}_2 \text{ nach 10min HIT [%]} - 2,02\text{E-}02 \times \text{SRtot Basis [%]} + 0,199 \times \text{TI Basis absolut} - 7,85\text{E-}02 \times \text{MEF50 Basis [%]} - 1,327 \times \text{PaCO}_2 \text{ Basis [mmHg]} + 0,322 \times \text{PaO}_2 \text{ Basis [mmHg]} + 171,234$

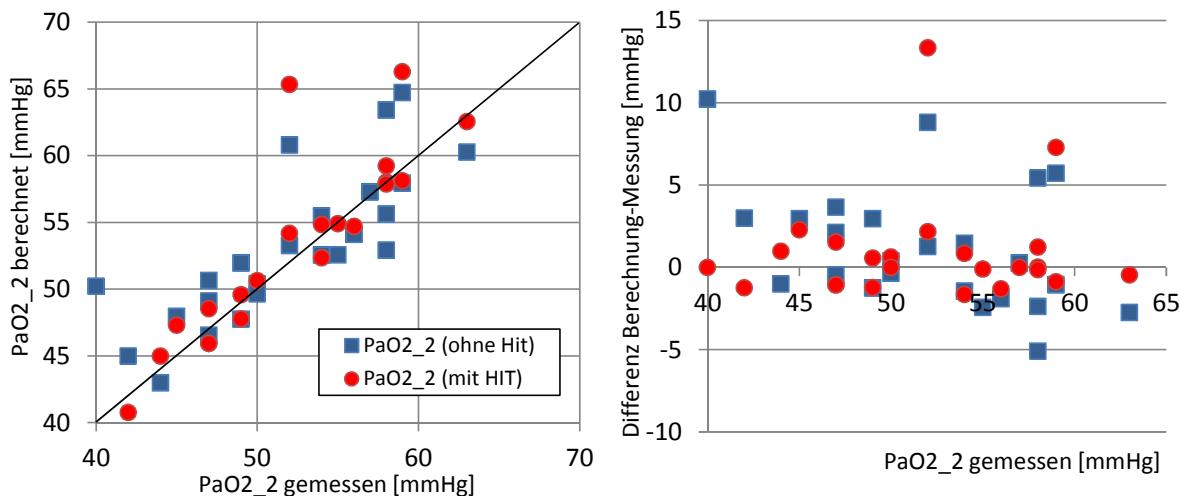


Abbildung 8.2 Vergleich Berechnung/Messung der PaO₂_2 Werte

8.12.6 Zusammenhang zwischen Basisdaten und der PaO₂-Messung unter leichter Belastung in der Höhe

a) Ohne HIT-Daten:

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		
	B	Std. Error	Beta	t	Sign.
Constant	34,423	2,240		14,225	0.000
MEF50% Basis	-0,354	0,111	-1,316	-3,182	0.005
MEF75% Basis	0,496	0,105	1,961	4,740	0.000

Tabelle 8.23 Basisdaten/PaO₂ Belastungsmessung in der Höhe, ohne HIT-Daten

b) Inklusive HIT-Daten

	Unstandarized Coefficients		Standarized Coefficients		
Model	B	Std. Error	Beta	t	Sign.
Constant	27,930	15,467		1,806	0.096
PaO2 Basis	0,329	0,135	0,415	2,430	0.032
PaCO2Basis	-0,693	0,257	-0,276	-2,702	0.019
MEF50% Basis	-0,493	0,099	-1,826	-4,964	0.000
RV% Basis	5,509E-02	0,023	0,313	2,373	0.035
MEF75% Basis	0,592	0,086	2,296	6,876	0.000

Tabelle 8.24 Basisdaten/PaO2 Belastungsmessung in der Höhe, inklusive HIT-Daten

Entstandene Formeln zur Vorhersage eines höhenbedingten PaO2 bei leichter Belastung mit 30 Watt (PaO2_b)

3.1) Ohne der HIT-Daten

$$\text{PaO2}_b \text{ [mmHg]} = -0,345 \times \text{MEF50 Basis [%]} + 0,496 \times \text{MEF75 Basis [%]} + 34,423$$

3.2) Inklusive HIT-Daten

$$\text{PaO2}_b \text{ [mmHg]} = 0,329 \times \text{PaO2 Basis [mmHg]} - 0,693 \times \text{PaCO2 Basis [mmHg]} - 0,493 \times \text{MEF50 Basis [%]} + 5,509E-02 \times \text{RV Basis [%]} + 0,592 \times \text{MEF75 Basis [%]} + 27,930$$

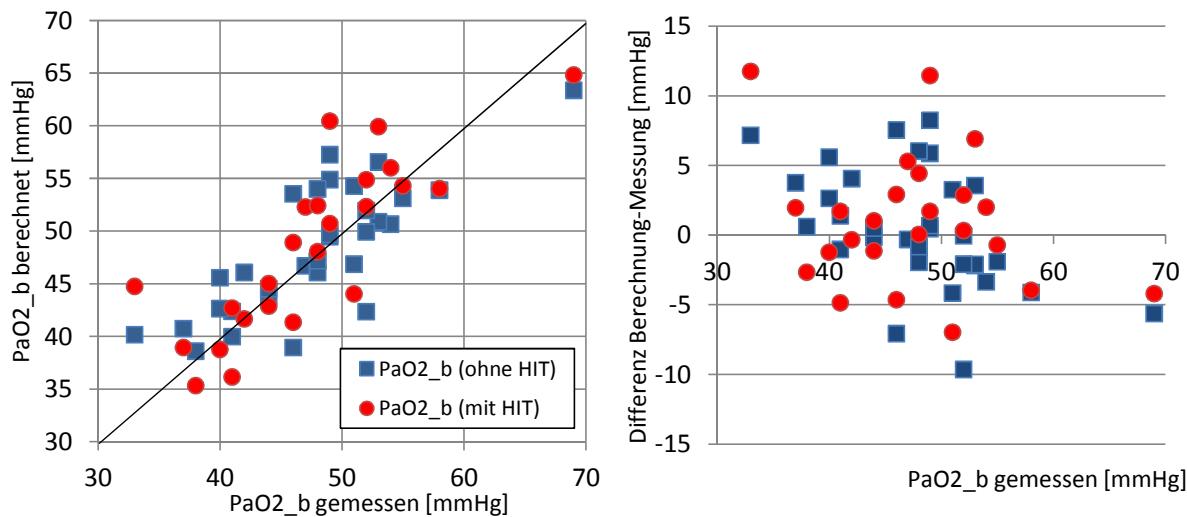


Abbildung 8.3 Vergleich Berechnung/Messung der PaO2_b Werte

8.12.7 Ergebnisse der erarbeiteten Formeln

Im direkten Vergleich der sechs erarbeiteten Formeln zeigen sich deutliche Unterschiede in der Vorhersagekraft.

Die Formeln zur Berechnung des Höhen-PaO2 bei Belastung ergibt lediglich eine Punktwolke um die Diagonale mit zum Teil sehr großen Differenzen zwischen

berechneten und gemessenen Werten. Somit besteht für diese Formeln eine sehr schlechte Vorhersagekraft.

In der Berechnung des ersten Höhen-PaO₂-Wertes ist zu erkennen, dass vor allem im niedrigen PaO₂-Bereich eine Tendenz besteht, die Werte zu hoch zu berechnen. Im mittleren PaO₂-Bereich erscheint dies weniger ausgeprägt.

Bei den Formeln zur Berechnung des zweiten Höhen-PaO₂-Wertes liegen die berechneten Werte sehr nahe an den gemessenen Werten, was sich durch eine gute Annäherung an die Diagonale zeigt. Dies kann auf eine gute Validität hinweisen. Im Gegensatz zu den Formeln zur Berechnung des ersten Höhen-PaO₂-Wertes enthalten jedoch beide Formeln zur Berechnung des zweiten Höhen-PaO₂-Wertes sehr viele Parameter aus verschiedenen Untersuchungsmethoden.

8.13 Überprüfung einer Auswahl bislang veröffentlichter mathematischer Formeln zu Vorhersage von Höhen-PaO₂-Werten anhand der Daten dieser Studie

Ausgewählte Formeln von 1984 bis 2009 chronologisch:

- **Gong et al. 1984**⁶⁰:

PaO₂ (alt) (mmHg) = 22.8 – 2.74 x altitude (in thousands of feet) + 0.68 x PaO₂(ground) (mmHg)

- **Dillard et al. 1989**⁸³: (= Dillard Nr. 3 in Graphik)

D3: PaO₂ (alt) (mmHg) = 0.453 x PaO₂ (ground) (mmHg) + 0.386 x FEV1% pred + 2.44

- **Dillard et al. 1993**⁸⁴: (= Dillard Nr. 1 und Nr. 2 in Graphik)

D1: PaO₂ (alt) (mmHg) = 0,410 x PaO₂ (ground) (mmHg) + 17,652

D2: PaO₂ (alt) (mmHg) = 0,519 x PaO₂ (ground) (mmHg) + 11,855 x FEV1(l) – 1,760

- **Kamin et al. 2006**¹⁴⁴:

PaO₂ (alt) (mmHg) = PaO₂ (ground) (mmHg) - 1.33 x Alt (mmHg)

Alt = Altitude in 100m

- **Formeln von Bradi et al. 2009**¹⁶⁶:

PaO₂ (alt) = 0.34 (PaO₂ ground) – 0.05 (FEV1%) + 24.22

Es wurden nur Formeln berücksichtigt, die mit dem Datenmaterial dieser Studie berechenbar sind. Zum Beispiel wurden die Formeln von Christensen et al. und eine von Bradi et al. nicht mit einbezogen, da diese einen Basis-TLCO-Wert beinhalten, der im Rahmen dieser Studie nicht in einer statistisch ausreichenden Anzahl gemessen wurde.^{63,166} (Christensen et al. 2002, Bradi et al. 2009).

- Christensen et al. 2002⁶³:

$$\text{PaO}_2 (2,438 \text{ m}) = 0.74 + 0.39 \times \text{PaO}_2 (\text{sea level}) + 0.033 \times \text{TLCO} (\% \text{ pred})$$

- Bradi et al. 2009¹⁶⁶:

$$\text{PaO}_2 (\text{alt}) = 0.41 (\text{PaO}_2 \text{ ground}) + 0.54 (\text{TLCO}) + 22.08$$

Graphische Vergleichsdarstellung der berechneten Formeln

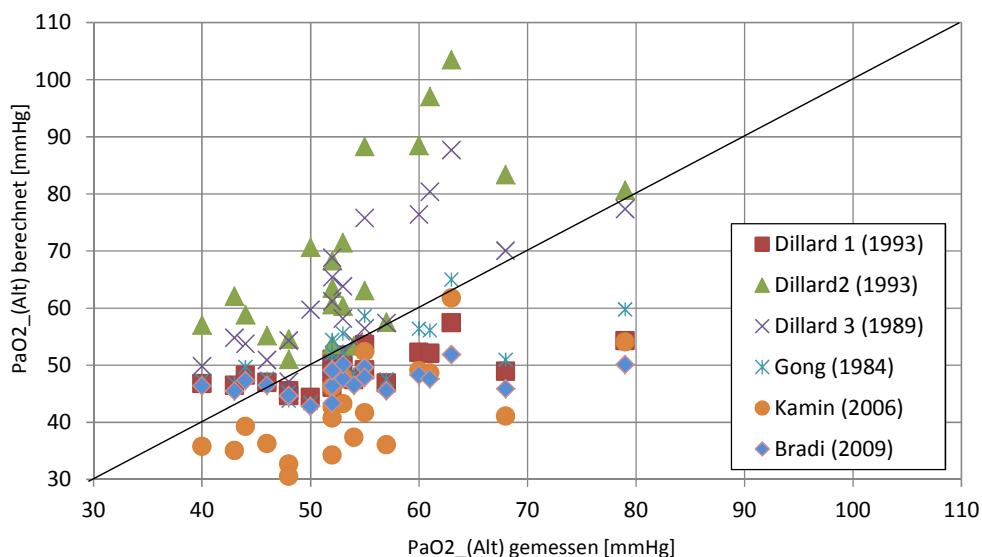


Abbildung 8.4 Vergleich der Aussagekraft verschiedener Formeln basierend auf die in dieser Studie erhobenen Daten.

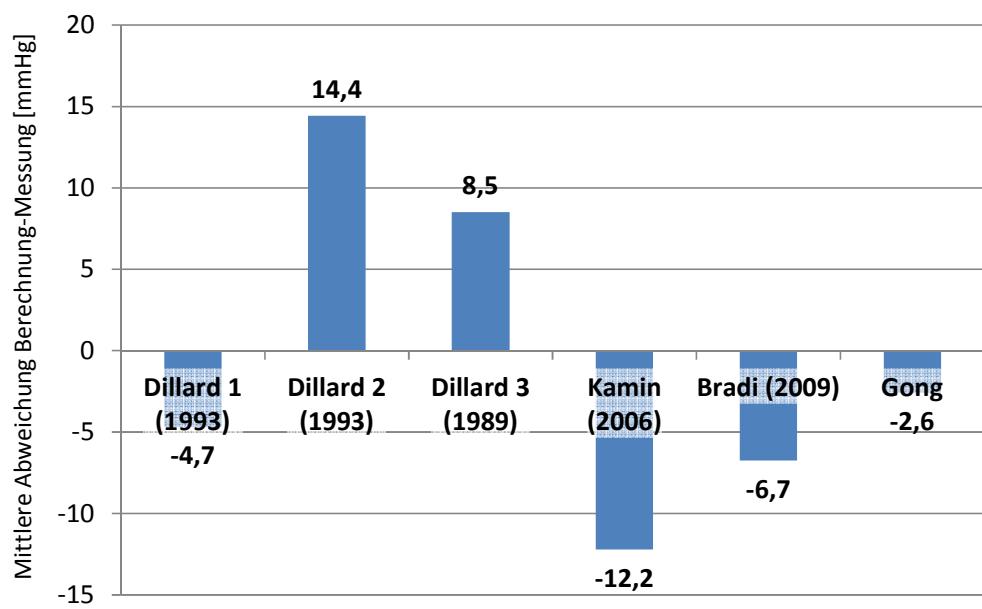


Abbildung 8.5 Mittlere Abweichung Berechnung/Messung der Auswertung der in dieser Studie erhobenen Daten mit den Formeln verschiedener Autoren.

8.13.1 Interpretation der Ergebnisse der sechs externen Formeln und Überprüfung auf Sensitivität und Spezifität

Bei Betrachtung der externen Formeln untereinander zeigt die Formel von Gong et al. die beste Annäherung an die Diagonale. Die mittlere Abweichung der berechneten zu den gemessenen PaO₂-Werten beträgt lediglich -2,58. Das bedeutet, dass diese Formel tendenziell zu niedrige Werte berechnet. Diese Abweichungen fallen jedoch im Gegensatz zu den anderen Formeln sehr gering aus. Die Formel von Gong et al. basiert auf den Basis-PaO₂ und der geplanten Höhe in „thousands of feet“⁶⁰. Gefolgt wird Gong et al. von einer der beiden Formeln von Dillard et al. aus dem Jahr 1993⁸⁴. Dillard Nr. 1 berechnet ebenfalls tendenziell zu niedrig mit einer mittleren Abweichung von -4,68. Diese Formel besteht lediglich aus dem Basis-PaO₂-Wert zur Berechnung des Höhen-PaO₂-Wertes. Eine weitere Formel, die wie Gong et al.⁶⁰ neben dem Basis-PaO₂-Wert die Zielhöhe mit einbezieht ist die von Kamin et al. aus dem Jahr 2006¹⁴⁴. Diese ergibt jedoch zusammen mit Dillard Nr. 2 von 1993⁸⁴ die schlechtesten Ergebnisse. Kamin et al. berechnet nahezu alle PaO₂-Werte deutlich zu niedrig¹⁴⁴. Die mittlere Abweichung beträgt -12,21. Im Gegensatz dazu berechnet Dillard Nr. 2⁸⁴ nahezu alle PaO₂-Werte deutlich zu hoch mit einer mittleren Abweichung von +14,42. In dieser Formel ist neben dem Basis-PaO₂-Wert der Basis-FEV1-Wert enthalten. Dillard Nr. 3 aus dem Jahr 1989 enthält ebenfalls neben dem Basis-PaO₂-Wert den Basis-FEV1-Wert⁸³. Diese Formel ergibt etwas bessere Ergebnisse. Auch hier werden nahezu alle PaO₂-Werte zu hoch berechnet, mit einer mittleren Abweichung von +8,52. Der Unterschied von Dillard Nr. 2 und Nr. 3 liegt neben den unterschiedlichen Regressionskoeffizienten in der gewählten Einheit der Basis-FEV1. Bei Dillard Nr. 2 ist es FEV1 in [Liter], bei Dillard Nr. 3 ist es FEV1 in [% vom Soll]. Eine weitere Formel, die auch den Basis-PaO₂-Wert und den FEV1 in [% vom Soll] enthält, ist die von Bradi et al. aus dem Jahr 2009¹⁶⁶. Diese berechnet, im Gegensatz zu Dillard Nr. 3, tendenziell zu niedrig mit einer mittleren Abweichung von -6,75.

Auffällig ist, dass die Formeln von Gong et al., Dillard Nr. 1 und Bradi et al., trotz der tendenziell zu niedrigen Berechnungen, die vier Patienten, die in der Höhe einen gemessenen PaO₂-Wert von <47 mmHg entwickelten, zu hoch berechneten. Siehe hierzu Abbildungen 8.4 und 8.5.

Im Folgenden werden alle oben genannten Formeln auf ihre Validität untersucht. Hierfür sind die Sensitivität und die Spezifität wichtig. Ziel der Formeln ist die Voraussage welcher Patient unter 50 mmHg PaO₂ in der Höhe abfällt, und diesbezüglich zusätzlichen O₂ benötigt.

Berechnet werden 22 Patienten aus der Gesamtheit des Probandenguts. Sechs Patienten haben einen gemessenen PaO₂ in der Höhe von < 50 mmHg und 16 Patienten einen gemessenen PaO₂ in der Höhe von ≥ 50.

Bei der Überprüfung auf Sensitivität und Spezifität ergibt sich, wie in Tabelle 8.25 dargestellt, folgendes.

	PaO ₂ -Höhe gemessen <50mmHg n 6 (Sensitivität in %)	PaO ₂ -Höhe gemessen ≥ 50mmHg n 16 (Spezifität in %)
Gong et al.	6 (100%)	12 (75%) 4 zu niedrig
Dillard et al. Nr 1	6 (100%)	9 (56%) 7 zu niedrig
Bradi et al.	6 (100%)	4 (25%) 12 zu niedrig
Kamin et al.	6 (100%)	3 (19%) 13 zu niedrig
Dillard et al. Nr 3	1 (17%) 5 zu hoch	15 (94%) 1 zu niedrig
Dillard et al. Nr. 2	0 (0%) 6 zu hoch	16 (100%)

Tabelle 8.25 Sensitivität und Spezifität der untersuchten externen Formeln

In diesem direkten Vergleich zeigt sich, dass die Formel von Gong et al. mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 75% die beste Validität besitzt⁶⁰ (Gong et al. 1984). Die Formeln von Dillard et al. (Dillard Nr. 1), Bradi et al. und Kamin et al. haben ebenfalls eine Sensitivität von 100%. Hier nimmt die Spezifität jedoch stetig ab, so dass immer mehr der nicht-O₂-pflichtigen Patienten fälschlicherweise als O₂-pflichtig eingeschätzt und somit falsch positiv beurteilt werden. Bei Kamin et al. sind es 13 von insgesamt 16 Patienten die nicht-O₂-pflichtig wären¹⁴⁴. Die beiden anderen Formeln von Dillard et al. (Dillard Nr. 2 und Dillard Nr. 3) haben eine sehr gute Spezifität, jedoch bei schlechterer Sensitivität^{84,83}. Dies bedeutet, dass diese beiden Formeln die nicht-O₂-pflichtigen Patienten sehr gut vorhersagen. Von den Patienten, die O₂ in der Höhe benötigen, wird von Dillard Nr. 3 noch ein Patient und von Dillard Nr. 2 kein Patient richtig vorhergesagt. Somit besitzen diese beiden Formeln eine sehr schlechte Validität.

8.14 Überprüfung der gängigen Flugrichtlinien bis 2011 anhand der Daten dieser Studie

8.14.1 Richtlinien der ATS und AMA von 1995 und 1996

Flugtauglichkeit wird angenommen, wenn ein Basis-PaO₂ > 70mmHg vorliegt^{60,95} (Gong et al. 1984, AMA 1996). O₂-Mitnahme soll erfolgen, wenn zu erwarten ist, dass ein Patient auf PaO₂-Werte unter 55 oder 50 mmHg abfällt^{29, 95, 94} (AMA 1982, AMA 1996, ATS 1995).

In dieser Studie wären somit anhand des Basis-PaO₂ 18 als nicht-O₂-pflichtig (flugtauglich) eingestuft worden. In der Höhe sind von diesen 18 noch sechs Patienten (33%) oberhalb der geforderten 55 mmHg PaO₂. Weit über die Hälfte (66%) fallen unter 55 mmHg PaO₂, davon sogar 22% unter 50 mmHg PaO₂, so dass mindestens diese 22% O₂-pflichtig wären.

Von den 19 Patienten mit einem Basis-PaO₂ < 70 mmHg die als O₂-pflichtig anhand der Basisdaten deklariert werden, fallen alle 19 unter 55 mmHg PaO₂. Davon sind elf unter 50 mmHg. Bei leichter Belastung fallen dann mindestens zwei Drittel unterhalb 50 mmHg. Bei einer Basis-FEV1 < 50% sind es nahezu 100%.

	n/% Patienten	n/% dieser Patienten mit Höhen-PaO2 > 55mmHg	n/% dieser Patienten mit Höhen-PaO2 55-50mmHg	n/% dieser Patienten mit Höhen-PaO2 <50mmHg	n/% dieser Patienten mit Belastungs-PaO2 < 50mmHg
Basis-PaO2 ≥ 70mmHg	18 von 26 (69%)	6 (33%)	8 (44%)	4 (22%)	11 (61%)
Basis-PaO2 < 70mmHg	8 von 26 (31%)	0	3 von 7 (43%)	4 von 7 (57%)	5 von 8 (62%)
Basis-FEV1 <50%vSoll	11 von 34 (32%)	0	4 von 11 (36%)	7 von 11 (64%)	10 (91%) (der 11. hat 51 mit FEV1 von 49%vSoll)

Tabelle 8.26 Überprüfung der Flugrichtlinien der ATS und AMA von 1995 und 1996 anhand der erhobenen Daten

8.14.2 Richtlinien der Flugtauglichkeit der BTS von 2002 und 2004

Laut der BTS von 2002 und 2004 besteht Flugtauglichkeit bei einer Basis-SaO2 > 95% oder einer Basis-SaO2 von 92-95% ohne zusätzlich vorhandenen Risikofaktor. Bei einer Basis-SaO2 von 92-95% mit zusätzlichen Risikofaktoren wird ein HIT zur weiteren Beurteilung empfohlen. Patienten mit einer Basis-SaO2 von <92% werden als O2-pflichtig eingestuft^{27,102} (BTS 2002 und 2004).

In dieser Studie wird als einziger Risikofaktor die Basis-FEV1 < 50% mit einbezogen. Alle anderen hatten von vornherein zum Ausschluss geführt.

Wenn man die Patienten dieser Studie anhand der BTS-Richtlinien von 2002²⁷ und 2004¹⁰² einteilt, wären anhand der Basisdaten 24 von 34 Patienten als flugtauglich deklariert. Hiervon bleiben in der Höhe sieben Patienten über 55 mmHg PaO2, zwölf Patienten zwischen 50 und 55 mmHg PaO2 und zwei Patienten fallen unter 50 mmHg PaO2. Bei leichter Belastung in der Höhe sind dies dann 13 der 24 Patienten.

	n/% Patienten	n/% dieser Patienten mit Höhen-PaO2 >55 mmHg	n/% dieser Patienten mit Höhen-PaO2 50-55 mmHg	n/% dieser Patienten mit Höhen-PaO2 <50 mmHg	n/% dieser Patienten mit Belastungs-PaO2 <50 mmHg
Basis-SaO2 >95%	16 von 34 47%	7 von 14 50%	6 von 14 43%	1 von 14 7%	7 von 16 44%
Basis-SaO2 92-95% und FEV1≥50%vSoll	8 von 13 62%	0	6 von 7 86%	1 von 7 14%	6 von 8 75%
Basis-SaO2 92-95% und FEV1<50%vSoll (als Risikofaktor)	5 von 13 38%	0	3 von 5 60%	2 von 5 40%	5 von 5 100%
Basis-SaO2 <92%	5 von 34 15%	0	0	5 von 5 100%	5 von 5 100%

Tabelle 8.27 Überprüfung der Flugrichtlinien der BTS von 2002 und 2004 anhand der erhobenen Daten, ohne HIT

Von den zehn als nicht flugtauglich deklarierten Patienten bleibt in der Höhe keiner über den, als sicher geltenden, PaO2 von > 55 mmHg. Drei Patienten liegen zwischen 50 und

55 mmHg PaO₂. Unterhalb 50 mmHg PaO₂ fallen sieben der zehn Patienten. Bei zusätzlich leichter Belastung fallen alle zehn Patienten unter 50 mmHg PaO₂. Somit werden auch hier, wie bei den Richtlinien der ATS ⁹⁴ und AMA ⁹⁵, alle Patienten richtig vorhergesagt, wenn die O₂-Gabegrenze bei 55 mmHg gesetzt ist.

Bei zusätzlicher Durchführung eines HIT wird empfohlen, ab einem PaO₂ < 50 mmHg nach HIT zwei Liter O₂ während eines Fluges zu verabreichen. Ein PaO₂ von > 55 mmHg nach HIT wird als flugtauglich angesehen. PaO₂ Werte zwischen 50 und 55 mmHg nach HIT werden als Grenzfälle angesehen, und ein zusätzlicher Gehtest soll zur weiteren Beurteilung durchgeführt werden.

	n% Patienten	n% dieser Patienten mit Höhen-PaO ₂ >55 mmHg	n% dieser Patienten mit Höhen-PaO ₂ 50-55 mmHg	n% dieser Patienten mit Höhen-PaO ₂ <50 mmHg	n% dieser Patienten mit Belastungs-PaO ₂ <50 mmHg
PaO₂ nach HIT >55 mmHg	8 von 23 (35%)	3 (38%)	4 (50%)	1 (13%)	3 (38%)
PaO₂ nach HIT 50-55 mmHg	7 von 23 (30%)	3 (43%)	3 (43%)	1 (14%)	5 (71%)
PaO₂ nach HIT <50 mmHg	8 von 23 (35%)	0	2 von 7 (29%)	5 von 7 (71%)	7 von 7 (100%)

Tabelle 8.28 Überprüfung der BTS-Richtlinien von 2002 und 2004, wenn HIT nötig

Ein HIT wurde in dieser Studie bei insgesamt 23 Patienten durchgeführt. Von den acht Patienten, die nach dem HIT als flugtauglich eingestuft werden, bleiben in der Höhe drei über 55 mmHg PaO₂ und vier zwischen 50 und 55 mmHg PaO₂. Ein Patient fällt unter 50 mmHg und wäre somit O₂-pflichtig. Acht Patienten haben nach dem HIT einen PaO₂ < 50 mmHg und wären somit als O₂-pflichtig deklariert. Von diesen fallen in der Höhe zwei unter einen PaO₂ von 55 mmHg. Fünf fallen bereits in Ruhe unter 50 mmHg PaO₂. Bei Belastung sind alle sieben Patienten unter 50 mmHg PaO₂. Von den sieben Patienten die nach HIT im Grenzbereich liegen bleiben in der Höhe zwei über 55 mmHg und drei zwischen 50 und 55 mmHg. Ein Patient fällt bereits in Ruhe unter 50 mmHg. Bei leichter Belastung sind es insgesamt fünf.

Ein Gehtest wurde im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt.

8.14.3 Richtlinien der Flugtauglichkeit der BTS von 2011

2011 wurden von der BTS, in der Beurteilung von Flugtauglichkeit, mehrere Änderungen vorgenommen.

Die Basis-SaO₂ und die Basis-FEV1 wurden aus der Bewertung herausgenommen. Fällt ein Patient in die Kategorie, dass eine Beurteilung zur Flugtauglichkeit nötig ist soll primär ein HIT durchgeführt werden. Auch gibt es 2011, im Gegensatz zu 2002 und 2004, keine Grenzfälle mehr. Diesbezüglich wurde auch der Gehtest herausgenommen. Es besteht eine Entweder-Oder-Einteilung. Das bedeutet, wenn nach HIT der PaO₂ ≥ 50

mmHg oder die $\text{SaO}_2 \geq 85\%$ ist, wird Flugtauglichkeit angenommen. Unterhalb dieser Grenzwerte sollte O₂ empfohlen werden¹⁶³ (BTS 2011).

	n/% Patienten	n/% dieser Patienten mit Höhen-PaO ₂ $\geq 50\text{ mmHg}$	n/% dieser Patienten mit Höhen PaO ₂ $< 50\text{ mmHg}$	n/% dieser Patienten mit Belastungs-PaO ₂ $\geq 50\text{ mmHg}$	n/% dieser Patienten mit Belastungs-PaO ₂ $< 50\text{ mmHg}$
PaO₂ $\geq 50\text{ mmHg}$ nach HIT oder	15 von 23 65%	13 von 15 87%	2 von 15 13%	7 von 15 47%	8 von 15 53%
SaO₂ $\geq 85\%$ nach HIT	21 von 23 91%	15 von 20 75%	5 von 20 25%	7 von 20 35%	13 von 20 65%
PaO₂ $< 50\text{ mmHg}$ nach HIT oder	8 von 23 35%	2 von 7 26%	5 von 7 71%	0	7 von 7 100%
SaO₂ $< 85\%$ nach HIT	2 von 23 9%	0	2 von 2 100%	0	2 von 2 100%

Tabelle 8.29 Überprüfung der Flugrichtlinien der BTS von 2011 anhand der erhobenen Daten

Anhand dieser Einteilung wären in dieser Studie bei Betrachtung des PaO₂ nach HIT 15 Patienten (65%) als flugtauglich und acht Patienten (35%) als O₂-pflichtig deklariert. Tatsächlich bleiben von den 15 als flugtauglich deklarierten Patienten in der Höhe 13 (87%) über den geforderten 50 mmHg PaO₂. Zwei dieser Patienten fallen unter 50 mmHg. Bei leichter Belastung entwickelt die Hälfte (53%) der vermeintlich flugtauglichen Patienten, einen PaO₂ unter 50 mmHg.

Bei den acht Patienten, die nach dem HIT als O₂-pflichtig gelten, sind es in der Höhe tatsächlich ca. ein Viertel der Patienten (fünf; 25%). Zwei Patienten bleiben über den geforderten 50 mmHg und sind somit falsch positiv eingestuft. Bei leichter Belastung entwickeln alle sieben einen PaO₂ unter 50 mmHg.

Anhand der SaO₂ nach HIT wären 21 von 23 Patienten (91%) als flugtauglich eingestuft. Hiervon fallen fünf von 20 (25%) unter 50 mmHg und sind somit falsch eingeschätzt. Bei leichter Belastung sind es dann 13 von 20 (65%), die unter 50 mmHg fallen. Die zwei Patienten die anhand der SaO₂_nach HIT als O₂-pflichtig deklariert werden, sind beide sowohl in Ruhe und bei Belastung mit 30 Watt unter 50 mmHg gefallen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass kein bislang empfohlener Parameter oder Grenzwert mit 100%iger Sicherheit vorhersagen kann, ob und ab welchen Basiswert ein Patient ein tatsächliches Risiko hat, eine höhenbedingte Hypoxämie zu entwickeln. In dieser Studie fällt jeweils mindestens ein Patient bereits in Ruhe unter die geforderten 50 mmHg PaO₂ in der Höhe.

9 Diskussion

9.1 Repräsentativität des Probandengutes

9.1.1 Zahl der untersuchten Patienten

Insgesamt wurden bei dieser Studie 36 erwachsene CF-Patienten untersucht, 21 Männer und 15 Frauen. Die relativ geringe Probandenanzahl war bedingt durch eine Vielzahl von Faktoren: Die Durchführung dieser Studie war sehr zeitaufwändig für die Patienten, allein für die Basisuntersuchungen in München mussten sie zwei Termine wahrnehmen. Die Höhenexposition auf dem Schneefernerhaus in Garmisch-Partenkirchen nahm mit An- und Abreise einen gesamten Werktag in Anspruch. Somit war es nötig, dass Probanden drei Urlaubstage dieser Studie widmen mussten. Aufgrund der chronischen Erkrankung, deren Unannehmlichkeiten, Einschränkungen und zum Teil ausgeprägten pulmonalen Beschwerden mit Atemnot bereits unter Ruhebedingungen auf niedrigen Höhen, mussten manche Patienten zur Teilnahme motiviert werden, da Sie sich eine mögliche weitere Verschlechterung des pulmonalen Zustandes nicht vorstellen konnten. Bei der Durchführung der Studie ergaben sich des Öfteren Probleme in der Organisation, auf Grund regelmäßiger kurzfristiger Absagen seitens der Patienten, akuter Verschlechterungen des Allgemeinzustandes oder Infekte. Des Weiteren war es im Vorfeld nötig, das jeweilige Keimspektrum in den Atemwegen der Probanden zu untersuchen, um die Patienten vor einer möglichen gegenseitigen Ansteckung während des mehrstündigen Aufenthaltes auf dem Schneefernerhaus zu schützen. All dies führte dazu, dass an manchen Tagen lediglich ein Patient auf dem Schneefernerhaus untersucht werden konnte. Zusätzlich lag aufgrund der, auf wenige Monate, begrenzten Geräteleihdauer ein eingeschränkter Untersuchungszeitraum vor.

Des Weiteren musste die Zahl der Ergebnisse weiter reduziert werden, da einige Messdaten nicht in die Statistik mit einbezogen werden konnten. Hauptgrund hierfür war, dass manche Patienten eine direkte Wiederholung fehlgeschlagener Messungen verweigerten. Bedingt durch die unangenehme Abnahmetechnik aus hyperämisierten Ohrläppchen war hier vor allem die BGA betroffen.

9.2 Diskussion der Methodik

Jede wissenschaftliche Untersuchung sollte gewissen statistischen Gütekriterien entsprechen. Im Folgenden wird die in dieser Studie angewandte Methodik diskutiert.

9.2.1 Studiendesign

Rückblickend und nach Analyse der Ergebnisse erscheinen einige Modifikationen im Studiendesign sinnvoll, um die, durch die Höhenexposition bedingten Lungenfunktionsänderungen noch deutlicher darzustellen. Diese sollen in der Folge erläutert werden.

Ungünstig war der zum Teil erhebliche und unterschiedliche zeitliche Abstand zwischen der Basisdatenerhebung in München und der Exposition in der Höhe von wenigen Tagen bis zu ein paar Wochen. Es ist gut vorstellbar, dass bei zeitlich engeren und konstanteren Messabständen die Streuung der Ergebnisse geringer ausgefallen wären. Es ist nicht auszuschließen, dass in der Zeit zwischen Basismessung und Höhenexposition eine Veränderung der Lungenfunktion stattgefunden hat. Diese können bedingt sein durch akute bronchopulmonale Infekte, hyperreagible Bronchialsysteme, Fortschreiten der Erkrankung oder auch durch eine Verbesserung der pulmonalen Situation durch Therapien und Kuraufenthalte. Bereits 1984 zeigten Schwarz et al. in einer Studie mit COPD-Patienten, dass zwischen den Basis-PaO₂-Werten, die wenige Wochen vor der Druckkammerexposition gemessen wurden, keine Korrelation zu den PaO₂-Werten während der Druckkammeruntersuchung bestand. Im Gegensatz dazu zeigten die PaO₂-Werte, die zwei Stunden vor der Druckkammerexposition gemessenen wurden, eine gute Korrelation zu denen in der Druckkammer⁷⁵. Auch Dillard et al. zeigten eine Korrelation zwischen dem Basis-PaO₂ direkt vor einer Messung in einer Druckkammer mit dem PaO₂ während der Exposition⁸³. Ideal wäre es, die Basisdaten am Tag oder maximal am Vortag der Höhenexposition zu erheben.

Solch ein Ablauf mag für Studienzwecke sehr gut sein, erscheint jedoch im alltäglichen Gebrauch für Ärzte in der Beratung realitätsfern und nicht durchführbar. In der Praxis ist es schwer umsetzbar, Flugtauglichkeit wenige Tage vor Antritt einer Flugreise zu attestieren oder nicht. Flugreisen sind nicht ohne weiteres stornierbar, so dass hierdurch erhebliche Kosten für Patienten entstehen können.

Aufgrund der Höhe des Schneefernerhauses von 2650 m und des dadurch bedingten Luftdrucks kann zwar das von den Flugrichtlinien geforderte „Worst-Case-Scenario“ während eines Langstreckenfluges, hinsichtlich des vorherrschenden Luftdrucks, imitiert werden, jedoch keine weiteren, in einem Flugzeug herrschenden Luft- und Umweltbedingungen. Während eines Langstreckenfluges bestehen noch viele andere Faktoren, die für pulmonal kranke Personen von Bedeutung erscheinen und einen ungünstigen Einfluss nehmen können. Zu nennen wären beispielsweise die Klimaanlage, und die damit verbundenen trockenen Luftverhältnisse sowie eine, nicht zu unterschätzende, mögliche Keim- und Staubbelastung sowie bei neuen Flugzeugen noch bestehende Materialausdünstungen. Coker et al. berichteten 2007 in der „UK-Flight-Outcome-Study“, dass innerhalb sechs Monate nach Flugreisen die Verschreibung von Antibiotika wegen respiratorischer Infekte bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen erhöht war¹⁶¹. Diese Beobachtung könnte oben genanntes bestätigen. Eine weitere mögliche Ursache könnte auch ein reduziertes Immunsystem durch flug- und reisebedingten Stress sein.

Transportiert wurden die Patienten auf das Schneefernerhaus mittels einer Zahnradbahn. Somit hatten sie eine „Anpassungszeit“ von ca. einer bis einerhalb Stunden bis zum Erreichen der Endhöhe von 2650 m. Bei Untersuchungen im Flugzeug sowie in Druckkammern wird der, dieser Höhe entsprechende Luftdruck innerhalb von Minuten erreicht. Dies stellt für Patienten eine andere, sehr wahrscheinlich auch belastendere, Situation dar. Somit ergeben sich bereits für den Transport in das Höhenlabor am Schneefernerhaus Unterschiede zur Flugreise, siehe Abbildung 9.1.

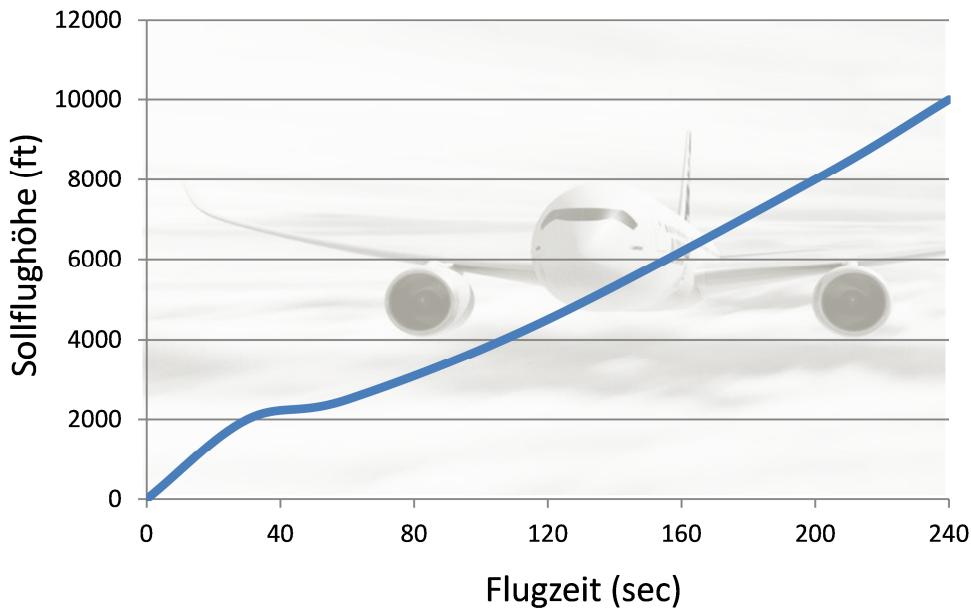


Abbildung 9.1. Sollflughöhe eines Passagierflugzeugs über der Flugzeit¹⁸⁰

Dieser langsame Aufstieg in die Höhe hat bestimmt einige Ergebnisse beeinflusst. Dies muss bei der Vergleichbarkeit dieser Studie mit den Ergebnissen anderer Studien berücksichtigt werden. Eine mögliche Optimierung wäre es, Patienten mit der, an der Zugspitze befindlichen Seilbahn zu transportieren. Dies wurde jedoch bewusst nicht gewählt, da die Patienten bei dieser Variante zunächst auf die Gipfelstation der Zugspitzbahn auf 2950 m gebracht worden wären, um anschließend mit einer weiteren Seilbahn auf das sogenannte Zugspitzplatt auf 2588 m bergab gefahren wären, um zum Schluss erneut mit einer privaten Seilbahn des Schneefernerhauses auf die endgültige Höhe von 2650 m zu kommen, ein nicht zu unterschätzender physischer und möglicherweise auch psychischer Stress für die Patienten.

9.2.2 Statistische Analyse

Statistiker des IBE der Ludwigs Maximilians Universität München führten während der gesamten Zeitdauer der vorliegenden Studie regelmäßig Überprüfungen auf statistische Korrektheit durch. Vor allem auf eine adäquate Testauswahl wurde Wert gelegt. Um durch fehlerhafte Messwerte keine falschen Ergebnisse zu erhalten, wurden vor Auswahl eines geeigneten statistischen Tests alle Daten auf Normalverteilung geprüft. Da nicht für alle Variablen eine Normalverteilung gegeben war, kamen zur weiteren statistischen

Auswertung der Wilcoxon-Test zum Vergleich abhängiger Stichproben sowie der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman und Kendall zur Darstellung der Zusammenhänge von Daten zur Anwendung. Zusätzlich wurde die Beziehung der Daten zueinander mit Hilfe der multiplen linearen Regression ermittelt. Zur Analyse von Sensitivität und Spezifität der durchgeführten Untersuchungen wurde die ROC-Analyse angewendet. Die Anwendung geeigneter statistischer Testverfahren ist in dieser Arbeit besonders wichtig, da nur mit 36 Patienten, und somit mit einer geringen Anzahl an Probanden, statistisch gearbeitet werden konnte.

Aus diesem Grund dürfen die in dieser Studie beschriebenen Aussagen rein als signifikante Tendenzen gewertet werden.

9.3 Diskussion der Ergebnisse im Gesamtkollektiv

9.3.1 Diskussion der Veränderungen von SaO₂ und HF

9.3.1.1 SaO₂

Jeder Mensch reagiert bei akuter Höhenexposition mit einem Abfall der SaO₂. Diese Entstättigung fällt bei pulmonal kranken Personen deutlich stärker aus⁷⁶ (Chi-Lem und Perez-Padilla 1998). In der vorliegenden Studie ergibt sich im Vergleich zur Basismessung bei allen Höhenmessungen ein signifikanter Abfall der SaO₂. Hierbei fällt diese von medianen Basiswerten von 95% auf 90% bei der ersten Höhen-Messung und auf 85% bei leichter körperlicher Belastung in der Höhe. Diese Entstättigung verläuft nicht linear, was bereits Chi-Lem und Perez-Padilla beschrieben haben⁷⁶. Zwischen Basis-SaO₂ und allen drei Höhenwerten können hohe Korrelationen dargestellt werden. Während der Höhenexposition ergeben sich zwischen den einzelnen Ruhemessungen keine signifikanten Veränderungen der SaO₂. Dies könnte zum einen dadurch erklärt werden, dass es bereits bei der ersten Messung zu einem sehr starken Abfall der SaO₂ gekommen war. Zum anderen kann eine reflektorisch einsetzende Hyperventilation in der Höhe die SaO₂ in Ruhe noch aufrecht gehalten haben. Das Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen primär mit einer Hyperventilation reagieren ist dadurch bedingt, dass ein PaO₂-Abfall der Trigger für die Atmung ist. Während der Belastung in der Höhe reichte wohl die Mehratmung nicht mehr aus, so dass es zu einem weiteren und signifikanten Abfall der SaO₂ kommt. Dies erklärt sich dadurch, dass einer Hyperventilation zur Aufrechterhaltung einer adäquaten O₂-Versorgung physiologische Grenzen gesetzt sind und nicht unbegrenzt steigerbar ist. Hyperventilation bedingt bekannter Weise eine Änderung im Säure-Basen-Haushalt des Menschen. Durch die vermehrte CO₂-Abatmung enthält das Blut zu viel O₂ und es entsteht eine respiratorische Alkalose. Unter 30 Watt Belastung zeigt ein Patient einen SaO₂-Wert von lediglich 56%. Dieser Wert ist jedoch aufgrund der in Abschnitt 5.1 dargestellten Problematik der Messungenauigkeit von Pulsoxymetern möglicherweise ein fehlerhaft gemessener Wert. Eine solch niedrige SaO₂ wäre nicht mehr mit dem Leben, geschweige mit einer körperlichen Mehrbelastung, vereinbar. Auch, dass der Patient

keine subjektiven Symptome beklagt hatte spricht ebenfalls gegen einen korrekten Messwert, sondern vielmehr für einen Messfehler.

9.3.1.2 HF

Wie im Abschnitt 2.4.4 erläutert, kommt es bei akuter Hypoxie, als schnelle physiologische Anpassungsreaktion, zu einem Anstieg der HF und des HZV^{47,49} (Vogel und Harris 1967, Richalet et al. 1990). Dieser Anstieg zeigt sich in der vorliegenden Studie erst bei einer Belastung mit 30 Watt in der Höhe. Hierbei steigt die HF von 83 auf 122 S/min. Bei der ersten Höhenmessung, kurz nach Ankunft auf dem Höhenlabor, zeigt sich lediglich ein Anstieg der HF von einem S/min. Bei der zweiten Messung, nach ein paar Stunden Höhenaufenthalt, ist die HF um vier S/min gestiegen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine bereits vorbestehende Tachykardie bei den Patienten sein, welche durch die pulmonale Grunderkrankung erklärbar ist. Aus diesem Grund erscheint es möglich, dass eine alleinige Hyperventilation ausreicht, um in Ruhe eine noch adäquate O₂-Versorgung des Körpers zu ermöglichen. Unter Belastungsbedingung reicht dieser Kompensationsmechanismus allein jedoch nicht mehr aus, so dass dann, neben der Hyperventilation, auch die HF ansteigen muss, um einem weiteren Abfall der SaO₂ vorzubeugen.

Zu bedenken ist, dass auch dem Anstieg der HF Grenzen gesetzt sind. Je tachykarder ein Herz schlägt, desto kürzer werden die Diastolendauer und die Füllung der Ventrikel. Somit wird pro Herzschlag weniger Volumen ausgeworfen, was vor allem bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten zu relativen Myokardischämien führen kann. Auch die Auslösung höhergradiger Herzrhythmusstörungen durch solch eine Myokardischämie ist nicht auszuschließen. Diesbezüglich wäre auch eine Untersuchung mittels Belastungs-EKG in der Beurteilung von Flugtauglichkeit bei Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen durchaus als sinnvoll anzusehen.

9.3.2 Diskussion der Veränderungen der BGA

9.3.2.1 PaO₂

Der PaO₂ zeigte im Gesamtkollektiv einen signifikanten Abfall zwischen Basis- und beiden Höhen-Ruhe-Messungen. Bei Belastung kam es zusätzlich zu einem weiteren und deutlichen Abfall auf mediane Werte von 48 mmHg. Dieses Verhalten wurde auch von Naughton et al. gezeigt⁸². Während des Höhenaufenthaltes blieb der PaO₂ zwischen der ersten und zweiten Messung (nach 7h) relativ konstant.

Ein Abfall des PaO₂ in der Höhe ist ein bekanntes Phänomen, und bereits von vielen Autoren wie unter anderem von Matthys et al., Schwarzt et al., Christensen et al., Thews et al., Akerø et al. und Kelly et al. beschrieben^{74,75,63,160,150}. Die Beobachtung von Thews et al.¹⁴⁰, dass PaO₂-Werte in einer Höhe von 2500 m nicht unter 50 mmHg abfallen, kann in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden: ein Drittel der Patienten sinken bereits in Ruhe unter 50 mmHg. Bei Belastung sind es dann, mit 23 Patienten, mehr als die Hälfte. Manche Patienten fallen hierbei auch weit unter 50 mmHg. Der niedrigste

Höhen-PaO₂-Wert bei Belastung betrug 33 mmHg. Dieser Patient klagte lediglich über leichte Kopfschmerzen. Anhand gängiger belastungslimitierender Kriterien wird dies als eine sogenannte Belastungsintoleranz gewertet¹⁴¹ (Fischer et al. 2005). Nach Beendigung der Belastung erholte sich genannter Patient schnell wieder, benötigte weder O₂ noch weitere medizinische Maßnahmen.

Trotz der zum Teil sehr niedrigen PaO₂-Werte entwickelte kein Patient klinische Symptome einer pulmonalen oder kardialen Dekompensation. Auch kam es zu keinen subjektiven Beschwerden wie ungewohntes Herzrasen, Kurzatmigkeit oder Atemnot. Somit können Aussagen von Naughton et al., Rose et al., Christensen et al., Martin et al. und Kelly et al. bestätigt werden, dass gerade Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen und chronisch bestehender Hypoxämie sehr wohl in der Lage sind, PaO₂-Werte von weniger als 50 mmHg über mehrere Stunden subjektiv gut zu tolerieren^{82,91,64,139,145}. Erklärt wird dies unter anderem von Kamin et al. durch eine Art Anpassung bzw. Gewöhnung an eine bereits lang vorbestehende und langsam entstandene chronische Hypoxämie¹⁴⁴.

Den fehlenden Abfall des Ruhe-PaO₂ während des mehrstündigen Höhenaufenthaltes lässt sich, wie bei der SaO₂ bereits dargestellt, durch Hyperventilation als Kompensationsmechanismus erklären.

Für Patienten mit schweren chronisch pulmonalen Erkrankungen ist der Atemtrigger, nicht wie bei gesunden Menschen, der Anstieg des PaCO₂, sondern der Abfall des PaO₂. In wie weit, aufgrund dieser Gegebenheit, die Gefahr besteht, bei diesen Patienten eine Atemdepression, durch unkontrollierte O₂-Gabe wegen einer höhenbedingten Hypoxämie, zu induzieren wurde von Luks im Jahr 2009 als Frage gestellt und im gleichen Jahr von Kelly et al. untersucht^{149,150}. Kelly et al. zeigten, dass bei COPD-Patienten durch eine O₂-Gabe von 2 l/min eine adäquate Oxygenierung erreicht werden kann, ohne Gefahr eine CO₂-Retention zu provozieren. Als ein kritischer Punkt in der Studie von Kelly et al. ist zu bemerken, dass die O₂-Gabe lediglich über 23 Minuten durchgeführt wurde. Auch Akerø et al. widmeten sich diesem Thema im Jahr 2010 und bestätigten die Aussage von Kelly et al., wobei auch Akerø et al. nur über kurze Zeit O₂ verabreicht hatten, da die Untersuchungen mittels HIT und Druckkammer durchgeführt wurden¹⁵¹. Ob, wann und wie stark es später doch noch zu einer CO₂-Retention kommen kann, erscheint nach dem aktuellen Studienstand bis dato noch nicht ausreichend untersucht. Dies sollte dringend erneut Gegenstand von Studien sein, da auch ein Wissen darüber für Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen vor allem für Langstrecken- oder Ultralangstreckenflüge durchaus wichtig wäre.

9.3.2.2 PaCO₂

Der PaCO₂ zeigte in dieser Studie eine signifikante Abnahme bei allen Höhenmessungen im Vergleich zur Basis. Dieses Phänomen ist bekannt und wurde von vielen Autoren unter anderem von Matthys et al., Schwarzt et al., Christensen et al., Akerø et al., und Kelly et al. beschrieben^{74,75,63,160,150}. Während des Höhenaufenthaltes

kommt es dann, selbst bei Belastung, zu keiner weiteren signifikanten Veränderung der PaCO₂-Werte. Dies ist sehr gut vereinbar mit den Veränderungen der HF während des Höhenaufenthaltes, so dass die Vermutung unterstützt wird, dass zunächst eine Hyperventilation einsetzt und erst, wenn die Aufrechterhaltung einer adäquaten O₂-Versorgung nicht mehr allein durch Hyperventilation gegeben ist, es zusätzlich zu einem Anstieg der HF kommt. Dieselben Beobachtungen des Verhaltens von PaCO₂ und der HF wurde auch von Akerø et al. im Jahr 2005 beschrieben¹⁶⁰.

9.3.3 Diskussion der Veränderungen der Lungenfunktion

9.3.3.1 Ganzkörperplethysmographie

Die bodyplethysmographische Untersuchung bestätigt den, bereits in anderen Studien beschriebenen Anstieg von ITGV, RV und TLC^{44,22,96,162} (Welsh et al. 1993, Mansell et al. 1980, Coates et al. 1979, Dramise 1976). Gleichzeitig sinkt Rtot. Der Anstieg dieser Parameter wird durch die auf 2650 m herrschenden reduzierten Luftdichte erklärt^{96,169} (Coates 1979, Mink und Wood 1980).

9.3.3.2 Spirometrie

Die spirometrische Untersuchung bestätigt den bereits in anderen Studien beschriebenen Anstieg des PEF^{44,22,96,162} (Welsh et al. 1993, Mansell et al. 1980, Coates et al. 1979, Dramise 1976).

Im Gegensatz zu anderen Publikationen, zeigt diese Studie eine Verbesserung der obstruktiven Parameter, wobei FEV₁, FVC, MEF 25, 50 und 75 zu beiden Höhenmessungen im Vergleich zur Basis signifikant ansteigen^{55,44,171,172,142} (Rupwate et al. 1990, Welsh et al. 1993, Hashimoto et al. 1997, Mason et al. 2000, Thews et al. 2004). Bei der zweiten Höhenmessung ist dies weniger ausgeprägt nachweisbar. Zudem zeigt das ERV bei der ersten Höhenmessung zunächst eine Abnahme, um dann bei der zweiten Höhenmessung anzusteigen.

Diese vorübergehende Abnahme des Atemwegswiderstandes könnte zum einen ebenfalls durch die in der Höhe von 2650 m herrschende niedrigere Luftdichte, die bereits von Coates et al. sowie von Mink und Wood beschrieben wurde bedingt sein^{96,169}. Zum anderen könnte in der vorliegenden Studie auch die Dauer der Höhenexposition bis zur ersten spirometrischen Messung zu kurz gewesen sein oder das Erreichen der Zielhöhe zu lange gedauert haben. Normalerweise wird nach mehrstündiger schwerer Hypoxie (PaO₂ < 50 mmHg) oder bei schwerer Hypoxie mit körperlicher Belastung, eine Abnahme von FEV₁ oder FVC beschrieben¹⁷⁰ (Cremona et al. 2002). Möglicherweise wäre dies auch in dieser Studie der Fall gewesen, wenn sich die Patienten noch länger im Höhenlabor aufgehalten hätten, da bei der zweiten Messung, nach mehreren Stunden Aufenthalt, Hinweise auf einen Anstieg des Atemwegswiderstandes erkennbar sind.

9.3.3.3 IOS

Bei der IOS zeigen alle drei gemessenen Parameter (X5Hz, R5Hz, Z5Hz) signifikante Unterschiede zwischen Basis- und den beiden Höhenmessungen. Der Anstieg der Resistance könnte auf einen Höheneffekt zurückzuführen sein, wobei auch Kälte oder erhöhte Anstrengung bei Hyperventilation mögliche Ursachen sein können¹⁷³ (Steiner 2003). In Folge dieses Anstieges nehmen die Gesamtimpedanz und damit auch der gesamte Atemwegswiderstand zu. Des Weiteren kommt es zu einer signifikanten Veränderung von X5, einem Parameter der Reactance. Er fällt bei beiden Höhenmessungen negativer, und somit definitionsgemäß höher als der Sollwert der Basismessungen aus. Dieser Anstieg der Reactance zeigt, dass der erhöhte Widerstand durch einen Anstieg des Widerstandes in den peripheren Atemwegen bedingt ist. Eine Möglichkeit für die Veränderungen der Resistance und Reactance wäre ein subklinisches HAPE. Dieses entwickelt sich primär in den kleinen und kleinsten Atemwegsabschnitten (Bronchiolen und Alveolen), also weit peripher. 2003 zeigte Steiner vergleichbare Veränderungen in einer Studie am Jungfraujoch. Er versuchte an gesunden Probanden Frühformen des HAPE zu erfassen¹⁷³.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie bei der IOS-Untersuchung unterstützt, im Gegensatz zu den zuvor gezeigten Ergebnissen der Spirometrie, die Aussagen anderer Autoren, dass es bei Höhenexposition zu einer Zunahme des Atemwegswiderstandes kommt^{74,158,91} (Matthys et al. 1974, Dillard et al. 1998, Rose et al. 2000). Die genannten Autoren zeigten dies durch Veränderungen obstruktionsanzeigender Parameter der Spirometrie, wobei es zu einer Abnahme der FEV1 und der FVC kam. Eine IOS wurde von keinem dieser drei Autoren durchgeführt. Eine mögliche Erklärung dafür, dass in der vorliegenden Studie es zunächst zu einer Verbesserung der obstruktionsanzeigenden spirometrischen Parameter (Anstieg der FEV1 und FVC) gekommen ist, könnte, wie bereits erwähnt, das langsame Erreichen der Zielhöhe sein. Alle drei oben genannten Autoren untersuchten die Patienten in Druckkammern, so dass hier zum einen in einer deutlich kürzeren Zeit die Zielhöhe erreicht wurde und zum anderen die Gesamtexpositionszeit lediglich wenige Stunden andauerte. Das in dieser Studie langsame erreichen der Zielhöhe könnte eine Art „Aklimatisation“ bedingt haben. Möglicherweise hängt das Ausmaß einer Obstruktion in der Höhe auch von der Geschwindigkeit bis zum Erreichen der Zielhöhe ab. Möglicherweise erlitten die Patienten der drei genannten Studien ein subklinisches intersituellles HAPE. Vor allem die von ihnen gezeigte Abnahme der FVC könnte ein Hinweis hierauf sein. Diese Möglichkeit wurde zuvor bereits von Welsh et al. im Jahr 1993 und von Pollard et al. im Jahr 1996 postuliert^{44,53}. Auch Luks und Swenson beschrieben in einer Veröffentlichung im Jahr 2007, dass für Patienten mit COPD das Risiko ein HAPE zu entwickeln deutlich erhöht sei¹⁴⁰.

Insgesamt kann gefolgert werden, dass im Gegensatz zur Spirometrie die IOS schon bei der ersten Höhenmessung kurz nach Ankunft einen Anstieg des Atemwegwiderstandes zeigt. Diese periphere Obstruktion lässt sich anscheinend zu diesem Zeitpunkt in der

Spirometrie noch nicht messen. Somit überwiegt dort der zuvor beschriebene Effekt der verminderten Luftdichte in der Höhe und die oben gezeigten Ergebnisse der Spirometrie werden dadurch erklärbar.

9.3.4 Diskussion der Veränderungen beim HIT

In der vorliegenden Studie wurde an 23 freiwilligen Patienten, nach der Höhenexposition auf dem Schneefernerhaus, zusätzlich ein HIT durchgeführt, wobei der zeitliche Abstand, aufgrund verschiedener logistischer Gegebenheiten, zum Teil mehrere Wochen betrug.

9.3.4.1 SaO₂ beim HIT

Beim HIT fällt die SaO₂ signifikant zwischen der Ausgangs- und den nach fünf, zehn und 15 Minuten durchgeführten Messungen ab. Besonders innerhalb der ersten fünf Minuten kommt es zu einem ausgeprägten Abfall. Im weiteren Testverlauf bleibt die SaO₂ dann konstant. Dies ist vergleichbar mit der Reaktion der SaO₂ im Gesamtkollektiv während der tatsächlichen Höhenexposition auf dem Schneefernerhaus. Dort ergab sich erst bei Belastung ein weiteres Absinken. Eine mögliche Erklärung dafür, dass die SaO₂ nach dem initialen Abfall innerhalb der ersten Minuten im weiteren Verlauf des HIT konstant bleibt können kardiale Kompensationsmechanismen sein.

9.3.4.2 HF beim HIT

Aufgrund der akuten Verschlechterung der O₂-Versorgung nimmt die HF bei den Patienten dieser Studie erwartungsgemäß kompensatorisch zu. Hierdurch kommt es zu einer Erhöhung des HZV, durch das die O₂-Versorgung des Körpers aufrecht gehalten werden kann. In der vorliegenden Studie steigt die HF kontinuierlich und signifikant nach fünf und nach zehn Minuten HIT an. Innerhalb der letzten fünf Minuten sinkt sie wieder erwartet ab, wobei jedoch zwischen der zehn Minuten- und der 15 Minutenmessung kein signifikanter Unterschied erreicht wird. Eine mögliche Erklärung ist, dass es in diesem Zeitraum zu einer kompensatorischen Hyperventilation der Patienten kam, so dass ein weiterer Anstieg der HF nicht nötig war. Interessant ist die Beobachtung, dass es bei der tatsächlichen Höhenexposition auf dem Schneefernerhaus erst unter Belastung zu einem merklichen Anstieg der HF gekommen ist. Die normale physiologisch korrekte Antwort auf eine akute Hypoxie ist eigentlich eine frühzeitige und deutliche Zunahme der HF um 40-60%, so wie es während des durchgeführten HIT der Fall war^{74,49} (Matthys et al. 1974, Richalet et al. 1990). Eine mögliche Ursache könnte sein, dass beim HIT die Patienten innerhalb von Sekunden einer Hypoxie ausgesetzt werden. Im Gegensatz dazu dauerte das Erreichen dieser, durch den HIT simulierten Höhe, bei der Messung auf dem Schneefernerhaus 60 bis maximal 120 Minuten. Somit kann auch hier eine Art „Aklimatisation“ oder langsamere Gewöhnung eingesetzt haben.

9.3.4.3 PaO₂ beim HIT

Der PaO₂ nach HIT zeigt einen signifikanten Abfall. Ein solches Ergebnis war zu erwarten und bestätigt die Aussagen vieler anderer Autoren unter anderem Gong et al.,

Chi-Lem und Perez-Padilla, Kelly et al. sowie Akerø et al.^{60,76,145,151}. Der HIT ergibt ein nahezu identisches Ergebnis im Vergleich zur Reaktion des Gesamtkollektivs während der tatsächlichen Höhenexposition. Trotzdem besteht zwischen dem PaO₂ nach HIT und den PaO₂-Werten in der Höhe lediglich eine mittlere Korrelation. Möglicherweise ist dies ein erster Hinweis auf eine schwache Vorhersagekraft des HIT. Dies würde konträr zu Aussagen anderer Autoren wie beispielsweise Gong et al., Lebzelter et al. und Akerø et al. stehen^{79,86,151}.

9.3.4.4 PaCO₂ beim HIT

Im Gegensatz zur BGA in der tatsächlichen Höhe auf dem Schneefernerhaus, zeigt der PaCO₂ nach 15 Minuten HIT einen signifikanten Anstieg.

Diese, im Vergleich zu den Messungen während der Höhenexposition, gegensätzlichen Reaktionen, sind sehr wahrscheinlich bedingt durch die akut auf den Körper einwirkende Hypoxie beim HIT. Der Körper muss innerhalb kürzester Zeit auf die akute O₂-Unterversorgung reagieren. Am schnellsten kann dies durch eine Steigerung des HZV mittels Erhöhung der HF erreicht werden. Erst danach kommt es zu einer Hyperventilation. Diese ist bei den getesteten Patienten erst am Ende der 15 minütigen Testdauer zu messen. Auch hier erscheint der Unterschied durch die Aufstiegszeit auf das Schneefernerhaus bedingt zu sein. In einer Studie von Chi-Lem und Perez-Padilla aus dem Jahr 1998 blieb, konträr zur vorliegenden Studie, der PaCO₂ während eines HIT konstant. Hier wurden die Patienten jedoch nicht einem FiO₂ von 15%, sondern von 18% exponiert und der HIT wurde in einem Forschungslabor auf 2240 m durchgeführt. Hierdurch sollte eine Höhe von 3100 m simuliert werden⁷⁶ (Chi-Lem und Perez-Padilla 1998).

In wie weit ein HIT mit einem FiO₂ von 15% in der Beurteilung von Flugtauglichkeit bei Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen aussagekräftig ist wird an einer späterer Stelle im Rahmen der vorliegenden Arbeit genauer diskutiert, siehe Kapitel 9.6.

9.4 Diskussion der Ergebnisse im Geschlechtervergleich

In dieser Studie wurden 15 Frauen und 21 Männer untersucht. Von diesen haben zehn der Frauen und 13 der Männer zusätzlich den HIT durchgeführt. Von den untersuchten Daten ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Lungenfunktion und beim HIT.

9.4.1 Lungenfunktion

9.4.1.1 Ganzkörperplethysmographie

Im Gegensatz zu den Männern zeigen die Frauen in der Höhe eine signifikante Abnahme des R_{tot} und verhalten sich wie das Gesamtkollektiv. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Frauen im Durchschnitt einen höheren Atemwegswiderstand in den Talmessungen haben. Es ist zu vermuten, dass dadurch die Frauen, von der in der Höhe herrschenden geringeren Luftdichte, stärker profitieren. Somit ist die Veränderung im Gesamtkollektiv am ehesten auf die Frauen zurückzuführen.

9.4.1.2 IOS

Bei der IOS zeigen die Frauen keine signifikanten Veränderungen während der Höhenexposition. Bei den Männern kommt es zu einer, wie auch im Gesamtkollektiv beschriebenen signifikanten Negativierung der X5-Ergebnisse und somit zu einer signifikanten Zunahme des Widerstandes in den kleinen peripheren Atemwegen. Somit ist hier die Veränderung der Reactance im Gesamtkollektiv auf die Veränderungen der Männer zurückzuführen. Diese Veränderung von X5 wurde auch im Jahr 2003 von Steiner in einer Untersuchung gesunder Probanden auf dem Jungfraujoch gezeigt. Dort entwickelten die Männer ebenfalls einen erhöhten peripheren Atemwegswiderstand bei schneller Exposition auf 3454 m Höhe, wobei die Frauen eine gegensätzliche Reaktion zeigten¹⁷³. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie lässt sich folgern, dass auch pulmonal kranke Patienten ähnlich wie gesunde Probanden reagieren.

9.4.1.3 Spirometrie

Bei der Spirometrie zeigen die Frauen, wie das Gesamtkollektiv, bei der ersten Höhenmessung eine Reduktion des Atemwegswiderstandes mit Verbesserung der obstruktionsanzeigenden Parameter. Der Anstieg des PEF entspricht der Aussage von Welsh et al., wobei der in der vorliegenden Studie gezeigte Anstieg der FVC Welsh et al. widerspricht⁴⁴. Die Männer verhalten sich bei der ersten Höhenmessung gegensätzlich mit einer Verschlechterung der obstruktionsanzeigenden Parameter, so dass der Atemwegswiderstand zunimmt und Ergebnissen anderer Studien entspricht^{74,44} (Matthys et al. 1974, Welsh et al. 1993). Bei der zweiten Höhenmessung, nach durchschnittlich sieben Stunden, zeigen auch die Frauen eine Tendenz der Atemwegswiderstands zunahme, wobei diese sehr gering ausfällt. Hier ergibt sich bei den Männern erneut eine gegensätzliche Reaktion, mit Verbesserung der Obstruktion.

Die unterschiedlichen Reaktionen des Atemwegswiderstandes könnten darauf beruhen, dass die Frauen in dieser Studie einen deutlich höheren Rtot bei der Basismessung vorweisen und somit von dem in der Höhe herrschenden niedrigeren Luftdruck stärker und schneller profitierten als die getesteten Männer.

Wie oben bereits dargestellt besteht, im Gegensatz zu den Frauen dieser Studie, bei den Männern ein erheblich höherer Basis-Reactance (X5HZ) Wert, der auf einen erhöhten Widerstand in den peripheren Atemwegen hinweist. Eventuell ist dies für die Zunahme des Atemwegswiderstandes bei der ersten Höhenmessung verantwortlich. Es scheint, als ob die getesteten Männer erst im Verlauf des Höhenaufenthaltes von der niedrigeren Luftpumpe profitiert haben.

Zusammenfassend kann angenommen werden, dass die Frauen dieser Studie die akute Höhenexposition besser tolerieren als die Männer. Dieses Phänomen wurde bereits in Studien mit kardiopulmonal gesunden Probanden diskutiert. Jedoch gibt es bislang über den Hintergrund noch keine genauen Erkenntnisse^{135,134, 136,133,132} (Hackett et al. 1976, Maggiorini et al. 1990, Roeggla et al. 1992, Honigman et al. 1995, Berghold und Schaffert 1997).

9.4.2 Inhalativer Hypoxietest

Beim HIT bestehen Unterschiede bei der HF und beim PaCO₂.

9.4.2.1 HF beim HIT im Geschlechtervergleich

Die HF der Frauen steigt innerhalb der ersten fünf Minuten signifikant an. Bei den Männern erst nach 15 Minuten. Während des HIT ergeben sich, wie auch im Gesamtkollektiv, bei beiden Geschlechtern keine weiteren signifikanten Veränderungen. Es scheint, dass bei den getesteten Frauen eine akute Hypoxie schneller mit Hilfe der HF kompensiert wird. Jedoch ist zu bemerken, dass die Ausgangs-HF in München bei den Frauen merklich höher lag als bei den Männern. Möglicherweise bestand bei den Frauen vor dem Test eine vermehrte Nervosität oder sie waren aufgrund der stärker vorbestehenden Obstruktion tachykard.

9.4.2.2 PaCO₂ beim HIT im Geschlechtervergleich

Beide Geschlechter zeigen nach 15 Minuten HIT eine Abnahme des PaCO₂, wobei nur die Männer Signifikanzniveau erreichen. Dies bestätigt den späten Anstieg der HF bei den Männern. Somit reagieren sie schneller mit einer Hyperventilation.

9.5 Diskussion der Ergebnisse im Vergleich der drei Untergruppen

Die Einteilung der Patienten erfolgte anhand der Basis-FEV1 in drei Gruppen, siehe hierzu Kapitel 6.1.1.

9.5.1 SaO₂ und HF

9.5.1.1 SaO₂

Bei der ersten Höhenmessung nimmt die SaO₂ in jeder Gruppe signifikant ab. Zusätzlich zeigt Gruppe 1 auch bei der zweiten Höhenmessung nach mehreren Stunden Höhenexposition einen signifikanten Abfall. Im Gegensatz dazu kommt es in den pulmonal schlechteren Gruppen 2 und 3 bei der zweiten Höhenmessung zu einem leichten Anstieg der SaO₂-Werte. Anhand dieser Ergebnisse scheint das Ausmaß der Entzättigung in der Höhe nicht allein mittels der Basis-SaO₂ vorhersagbar zu sein. Dies bestätigt die Aussagen von Akerø et al. und Robson et al.^{148,146}. Gerade bei Belastung in der Höhe, weisen die drei Gruppen dieser Studie sehr große Unterschiede auf. Hierbei entzättigt die Gruppe 3 mit der im Vorfeld stärksten pulmonalen Obstruktion auf SaO₂-Werte bis 56%. Dies bestätigt eine Aussage von Ryujin et al. aus dem Jahr 2001. Sie stellten fest, dass das Ausmaß einer Entzättigung in der Höhe eng von dem Basis-FEV1- und dem Basis-Tl-Wert abhängt. Somit wurde gefolgert, dass, je obstruktiver ein Patient im Vorfeld ist desto größer ist das Risiko einer Entzättigung während einer Höhenexposition¹³.

9.5.1.2 HF

Der frühe Anstieg der HF in Gruppe 3 mit der stärksten pulmonalen Einschränkung kann als eine frühzeitige Antwort auf die zusätzliche Unterversorgung von O₂ gewertet werden. Durch den Anstieg der HF wird, wie bereits zuvor dargestellt, das HZV gesteigert und somit über eine gewisse Zeit die O₂-Versorgung des Körpers aufrecht erhalten. Somit scheint es, dass die Patienten der Gruppe 3 nicht in der Lage sind, dies allein über eine Mehrventilation zu erreichen.

9.5.2 BGA

9.5.2.1 PaO₂

Der PaO₂ fällt in allen Gruppen bei der ersten Höhenmessung signifikant ab. Bei den Basiswerten des PaO₂ bestehen, im Gegensatz zur SaO₂, deutlichere Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Die erhobenen Ergebnisse lassen gut erkennen, dass bereits Patienten mit milder pulmonaler Einschränkung bei Belastung in der Höhe einen ausgeprägten Abfall des PaO₂ nahe oder unterhalb 50mmHg entwickeln können. Somit kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine Einteilung nur anhand des FEV1 absolute Sicherheit bietet, ob ein Patient tatsächlich flugtauglich ist.

9.5.2.2 PaCO₂

Alle drei Gruppen zeigen einen signifikanten Abfall des PaCO₂ während des Höhenaufenthaltes. Jedoch erreicht dieser in Gruppe 2, im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen, erst bei der zweiten Höhenmessung Signifikanzniveau. Auffallend ist, dass in den Gruppen 1 und 2 der PaCO₂ primär etwas abfällt, sich dann jedoch auf einem stabilen Niveau, selbst bei Belastung in der Höhe, einpendelt. Es ist möglich, dass Patienten, die pulmonal noch nicht so stark eingeschränkt sind, die Höhenhypoxie zunächst mit einer Hyperventilation beantworten und kompensieren können.

Bei den Patienten der Gruppe 3 mit schwerer pulmonaler Einschränkung liegt der Basis-PaCO₂ wesentlich höher als bei den anderen zwei Gruppen. Bei Belastung sinken ihre PaCO₂-Werte jedoch weniger stark. Als Erklärung kann die nachweislich höhere HF dienen. Mit deren Hilfe die zusätzliche O₂-Unterversorgung möglichst schnell kompensiert wird. Im weiteren Verlauf der Höhenexposition tritt vermehrt die Hyperventilation in den Vordergrund. Dies kann auf einer Trägheit des Atemzentrums beruhen, bedingt durch die chronisch bestehende PaCO₂-Erhöhung dieser Patientengruppe.

9.5.3 Lungenfunktion

In allen drei Gruppen kann in der Spirometrie und in der Bodyplethysmographie eine Abnahme des Atemwegswiderstandes festgestellt werden. Unterschiede bestehen in den einzelnen Gruppen in den prozentualen Veränderungen.

Bei der IOS zeigt Gruppe 1 und Gruppe 2 einen signifikanten Anstieg der Impedance und der Resistance, was dem Gesamtwiderstand des bronchialen Systems entspricht. Im Gegensatz dazu kommt es bei der Reactance lediglich in Gruppe 2 bei der ersten

Höhenmessung zu einer Zunahme des Widerstandes in den kleinsten peripheren Atemwegsabschnitten. Völlig anders verhält sich Gruppe 3 mit schwerer pulmonaler Einschränkung. Bei dieser Gruppe kommt es bei beiden Höhenmessungen zu einem signifikanten Anstieg des peripheren Widerstandes.

Zusammenfassend ist anhand eben genannter drei Untersuchungsmethoden zu folgern, dass eine vorbestehende Obstruktion nicht zwingend eine weitere Zunahme des Gesamtwiderstandes bedingt, jedoch zu einer starken Zunahme des Atemwegswiderstandes in den kleinsten peripheren Atemwegsabschnitten führen kann. Je obstruktiver ein Patient im Vorfeld ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Zunahme der eben genannten Obstruktion. Eine mögliche Erklärung könnte der bereits chronisch bestehende erhöhte pulmonalarterielle Druck mit Verdickung der Alveolen und einer hierdurch eingeschränkten Diffusionskapazität für O₂ und CO₂ sein. Auch ist es möglich, dass diese Patienten ein subklinisches HAPE entwickelt haben, was die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchungen erklären könnten. Bereits Luks und Swenson berichteten im Jahr 2007, dass gerade Patienten mit schwerer COPD ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HAPE hätten¹⁴⁰.

9.6 Diskussion der Überprüfung der bislang empfohlenen und angewendeten Parameter durch Korrelation, Regression und ROC-Analyse

In der vorliegenden Studie wurde versucht, Parameter mit einer sehr hohen Sensitivität herauszuarbeiten, die gezielt die Patienten vorhersagen, welche in der Höhe einen PaO₂ < 50 mmHg entwickeln.

Wie im Kapitel 8.12 dargestellt bleiben nach der ROC-Analyse, zur Vorhersage der Patienten mit einem Höhen-PaO₂ in Ruhe < 50 mmHg, lediglich Basisdaten der Spirometrie bestehen. Diese sind der MEF 50, der MEF 75 und der TI absolut. Zur Ermittlung der Patienten die unter Belastung in der Höhe einen PaO₂-Wert < 50 mmHg entwickeln, sind zusätzlich zu den drei genannten Spirometrieparametern noch die Basis-PaO₂ sowie die SaO₂-Werte nach fünf und zehn Minuten HIT als gut geeignet anzusehen. Interessant ist, dass diese drei Parameter erst zur Vorhersage des PaO₂-Wertes bei Belastung an Relevanz gewinnen. Das von den vielen gemessenen Parametern nur sechs übrig bleiben, lässt sich dadurch erklären, dass in Korrelations- und Regressionsanalysen lediglich Zusammenhänge und Beziehungen von Parametern zueinander untersucht werden. Bei der ROC-Analyse wird hingegen visuell die Abhängigkeit der Effizienz mit der Fehlerrate für verschiedene Parameter dargestellt, siehe Kapitel 7. In der vorliegenden Studie wurde der Grenzwert für die FPR bei < 17 gesetzt. Die sehr wichtige FPR wird, weder bei der Korrelation noch in der Regressionsanalyse sichtbar. Jedoch ist es nur durch sie möglich, die tatsächlich in der Vorhersage potenzen Parameter herauszufiltern. Somit scheiden am Ende der drei Untersuchungen viele vermeintlich potente Parameter aus, obwohl sie sehr gute

Korrelationsniveaus zu den Höhen-PaO₂-Werten vorweisen. Diese guten Korrelationsniveaus basieren häufig auf einer hohen FPR, so dass bei fehlender ROC-Analyse falsche Schlüsse gezogen werden können.

9.6.1 PaO₂ nach HIT

Die PaO₂ nach 15 Minuten HIT ist laut ROC-Analyse kein potenter Vorhersageparameter. Trotz eines mittleren Korrelationsniveaus zum Höhen PaO₂ in Ruhe und bei Belastung war er bereits nach der Regression nicht mehr vertreten. Dieses Ergebnis steht jedoch im Widerspruch zu den vielen Autoren, die den HIT, speziell den PaO₂-Wert nach HIT, als einen sehr guten Vorhersagetest bzw –parameter in der Beurteilung von Flugtauglichkeit bei Patienten mit chronisch obstruktiven pulmonalen Erkrankungen ansehen^{79,82,87,86,156,147,145,140,151} (Gong et al. 1992, Naughton et al. 1995, Robson et al. 2000, Lebzelter et al. 2000, Mortavazi et al. 2003, Mohr 2008, Kelly et al. 2008, Luks und Swenson 2007, Akerø et al. 2010). Somit können jedoch Aussagen von Oades et al., Buchdahl et al. sowie Luks und Swenson bestätigt werden, dass die Durchführung eines HIT zur Beurteilung des PaO₂-Verhaltens von CF-Patienten während einer Höhenexposition nicht geeignet ist^{90,92,140}. Auch in diesen drei Studien wurden spezifisch CF-Patienten untersucht bzw mituntersucht. Unterschiede bestehen darin, dass Buchdahl et al. und Oades et al. CF-erkrankte Kinder untersuchten und die HIT-Ergebnisse auf die SaO₂-Werte während eines Höhenaufenthaltes bezogen wurden. Die oben genannten Autoren, die den HIT als guten Vorhersagetest ansehen, haben ihre Untersuchungen mit COPD-Patienten oder kardiopulmonal erkrankten Patienten durchgeführt. Lediglich Luks und Swenson untersuchten COPD und CF, wobei sie zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen¹⁴⁰. Somit kann die Hypothese: „Hypoxietest-Ergebnisse sind keine sicheren Vorhersageparameter“ bestätigt werden.

9.6.2 Basis-PaO₂

Der von der ATS und AMA aus den Jahren 1995 und 1996 favorisierte Basis-PaO₂ zeigte eine hohe Korrelation zum Höhen-PaO₂-Wert in Ruhe und eine mittlere Korrelation zum Höhen-PaO₂-Wert bei leichter Belastung^{94,95}. Somit scheint es zunächst, dass der Basis-PaO₂-Wert ein möglicher Prädiktor für den Höhen-Ruhe-PaO₂-Wert sein könnte, was wiederum unter anderem Aussagen von Dillard et al., Naughton et al., Apte und Karnad, Christensen et al. und Muhm et al. bestätigt hätte^{83,82,77,64,88}. Nach Durchführung der ROC-Analyse zeigt sich dann ein umgekehrtes Bild. Hier ergibt sich mit einer FPR von 12,5 eine gute Vorhersagepotenz für den Höhen-PaO₂-Wert bei Belastung. In der Vorhersage des Höhen-Ruhe-PaO₂-Wertes ist sie nicht mehr vertreten. Somit widerspricht diese Studie teilweise den Aussagen von Apte und Karnad, Naughton et al. und Muhm^{77,82,88}, unterstützt jedoch die Aussage von Seccombe et al.⁸⁹.

9.6.3 Basis-SaO₂

Die Behauptung der BTS-Richtlinien von 2002 und 2004, dass eine Messung der Basis-SaO₂ ausreichend ist, um Rückschlüsse auf die individuelle Flugtauglichkeit zu

schließen, kann nach Durchführung der ROC-Analyse nicht bestätigt werden^{27,102}. Auch in der vorliegenden Studie zeigt die Basis-SaO₂ zunächst eine gute Korrelation und erscheint nach der Regressionsanalyse als ein guter Vorhersageparameter für höhenbedingte PaO₂-Abfälle. Dies ist jedoch erneut bedingt durch eine hohe FPR mit 27,3 bei der Vorhersage des Höhen-Ruhe-PaO₂ < 50 mmHg und mit 45,5 bei der Vorhersage des Belastungs-PaO₂ < 50mmHg in der Höhe.

Basis-PaO₂ und –SaO₂ erscheinen keine guten Vorhersageparameter für das PaO₂-Verhalten in der Höhe zu sein, so dass die Hypothese: „Die Basisparameter PaO₂ und SaO₂ zur Vorhersage der Flugtauglichkeit sind nicht valide genug“ bestätigt ist.

9.6.4 Daten aus Lungenfunktionsuntersuchungen

Bei den Daten der Bodyplethysmographie und der IOS war bereits nach Durchführung der Korrelations- und Regressionsanalyse zu erwarten, dass keine ihrer Daten genügend Vorhersagepotential besitzen, ein individuelles In-Flight-Risiko adäquat vorhersagen zu können. Die meisten dieser Parameter erreichten lediglich Korrelationsniveaus um 0,5 bis 0,6. Mit 0,68 war das RV noch in Tabelle 9.1 aufgeführt, sowie nach der Regressionsanalyse inklusive der HIT-Daten noch vorhanden. In der ROC-Analyse kam es dann aufgrund einer AUC weit unter 0,8, gepaart mit einer hohen FPR, zum Ausschluss.

Im Gegensatz zu den eben genannten Untersuchungen, konnten durch die ROC-Analyse drei Daten aus der Spirometrie als sehr potent in der Vorhersage des PaO₂-Verhaltens in der Höhe herausgefiltert werden. Diese sind MEF 50, MEF 75 und TI absolut. Sie besitzen von allen untersuchten Parametern die größte Sensitivität und erscheinen sehr gut geeignet, spezifisch einen PaO₂-Abfall unter 50 mmHg in Ruhe und bei Belastung in der Höhe vorherzusagen. Anhand der Ergebnisse nach der ROC-Analyse wurde versucht, für diese drei Parameter Basisgrenzwerte zu ermitteln, die die Abschätzung des individuellen Risikos, einen PaO₂ < 50mmHg in Ruhe und bei Belastung in der Höhe zu entwickeln, erleichtern sollen. Dies wird ausführlich im folgenden Abschnitt 9.7 erläutert.

Den Aussagen von Dillard et al. und den Empfehlungen der ATS und AMA kann jedoch nicht zugestimmt werden^{83,94,95}. Die von diesen favorisierte Basis-FEV1 ergab zwar ein sehr hohes Korrelationsniveau, war jedoch bereits nach der Regressionsanalyse nicht mehr vorhanden. Das hohe Korrelationsniveau erklärt sich ebenfalls durch eine hohe FPR. Somit bestätigt sich unter anderem die Aussage der BTS aus dem Jahr 2011, die in den aktuellsten Flugrichtlinien die Basis-FEV1, wegen einer schlechten Vorhersagekraft nicht mehr zur Beurteilung von Flugtauglichkeit bei chronisch pulmonal kranken Patienten einsetzt¹⁶³. Auch kann die Aussagen von Christensen et al., Robson et al. und Coker et al. bestätigt werden^{64,87,161}. Diese Autoren haben dem FEV1 ebenfalls keine Vorhersagekraft bestätigt. Die Tatsache, dass die PaO₂-Entwicklung während eines Höhenaufenthaltes eng mit der aktuell bestehenden Lungenfunktion zusammenhängt, wird analog zu Ryujin et al. gesehen. Im Gegensatz zu Ryujin et al.

liegt ein Zusammenhang nicht mit der FEV1 vor, sondern mit MEF 50, 75 und dem TI absolut. Somit besteht Einigkeit in der Vorhersagepotenz des TI¹⁴³.

Abschließend kann gesagt werden, dass die Hypothese: „Zur Beurteilung der Flugtauglichkeit von CF-Patienten sollten Daten aus der Lungenfunktion mit einbezogen werden,“ ebenfalls als bestätigt angesehen werden kann. Es scheint, dass es bei CF-Patienten wichtig ist, auch die Verhältnisse in den Bronchien sowie die O2-Versorgung unter Normalbedingungen und unter Hypoxie mit zu betrachten. Bereits Dillard et al. hatten vorgeschlagen, dass eine Verbesserung der Vorhersagekraft durch Kombination des Basis-PaO2 mit einem obstruktionsanzeigenden Parameter der Spirometrie erzielt werden könnte⁸³. Die im Rahmen dieser Studie erarbeiteten drei Parameter können daher als weitere Kriterien herangezogen werden.

9.7 Nähere Betrachtung von Basis-MEF 50, -MEF 75 und -TI absolut in der Vorhersagekraft von Flugtauglichkeit

Da von den gängigen Flugrichtlinien gefordert wird, dass der PaO2 während eines Fluges nicht unter 50 mmHg abfallen darf, sondern konstant darüber bleiben soll, wird im Folgendem speziell die Vorhersagemöglichkeit eines PaO2 < 50 mmHg bei Belastung in der Höhe diskutiert. Das Verhalten des PaO2 bei Belastung in der Höhe ist deshalb wichtig, da Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen, unter anderem aufgrund reaktiv erhöhter Hämatokritwerte, ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen haben. Somit ist eine leichte körperliche Bewegung während eines Fluges, neben ausreichend Flüssigkeitszufuhr sehr wichtig. Dies trifft ebenso auf starke Raucher oder Frauen mit Einnahme oraler Antikonzzeptiva zu.

Anhand der erhobenen Daten dieser Studie wurden Grenzwerte erarbeitet, die über 90% der Patienten richtig positiv vorhergesagt hätten. Somit bezieht sich die Sensitivität auf die richtige Vorhersage der Patienten, die während Belastung in der Höhe einen PaO2-Wert < 50 mmHg entwickeln. Für MEF 50 wurde der Grenzwert bei < 40% vom Soll, bei MEF75 bei < 60% vom Soll und beim TI bei ≤ 67 absolut gesetzt.

Wird Tabelle 9.4 genau betrachtet fällt auf, dass für die Vorhersage des Ruhe-PaO2-Wertes < 50mmHg eine nicht allzu gute Validität vorliegt. Bei allen drei Parametern liegt die Sensitivität um 40% versus einer Spezifität um 60%. Das bedeutet, dass bei allen drei Parametern und den gesetzten Grenzwerten noch immer ca. 60% der Patienten einen Höhen PaO2 ≥ 50mmHg in Ruhe beibehalten haben und somit fälschlicherweise als nichtflugtauglich deklariert worden wären.

n		PaO2_1 < 50mmHg	PaO2_1 ≥ 50mmHg	PaO2_b < 50mmHg	PaO2_b ≥ 50mmHg
21	MEF50 < 40%	8 von 20 40%	12 von 20 60%	19 von 21 91%	2 von 21 9%
12	MEF50 ≥ 40%	0	10 von 10 100%	2 von 12 17%	10 von 12 83%
20	MEF75 < 60%	8 von 19 42%	12 von 19 63%	18 von 20 90%	2 von 20 10%
14	MEF75≥60%	0	12 von 12 100%	4 von 12 33%	8 von 12 67%
22	TI absolut ≤ 67	8 von 21 38%	13 von 21 62%	19 von 22 86%	3 von 22 14%
12	TI absolut > 67	0	10 von 10 100%	3 von 12 25%	9 von 12 75%
				Sensitivität %	Spezifität %

Tabelle 9.1 Validitätsprüfung der Basis-Parameter MEF50%, MEF75% und TI absolut, anhand der erarbeiteten Grenzwerte in der Vorhersage von Höhen-PaO2-Werten < 50 mmHg in Ruhe oder bei Belastung

Betrachtet man jedoch diese drei Parameter in der Vorhersage des Höhen-PaO2 < 50 mmHg bei Belastung, ergibt sich für den TI absolut bereits eine Sensitivität von 86% und für MEF 50 und MEF 75 eine Sensitivität von ≥ 90%. Dieses Ergebnis kann auch als aussagekräftig angesehen werden, da bei allen drei Parametern mindestens 20 Patienten untersucht werden konnten.

Anschließend werden die Ergebnisse der oben dargestellten drei Parameter mit den veröffentlichten Vorhersageparametern der ATS, AMA und BTS von 1995 bis einschließlich 2011 verglichen.

9.8 Vergleich der Vorhersageparameter der veröffentlichten Flugrichtlinien von 1995 bis 2011 anhand der Daten dieser Studien

Mit Hilfe der in dieser Studie erhobenen Daten wurden alle Parameter und Grenzwerte der bislang publizierten Flugrichtlinien überprüft und kritisch betrachtet. Hierbei kann gezeigt werden, wie viele der Patienten der vorliegenden Studie richtig in „O2-pflichtig“ oder in „nicht O2-pflichtig“ eingeteilt worden wären. Zusätzlich wurde untersucht, was bei Belastung in der Höhe geschieht. Somit konnten die in dieser Studie erarbeiteten Parameter TI, MEF 50 und MEF 75 mit den bislang veröffentlichten in der Vorhersagekraft des Höhen-PaO2 in Ruhe und bei Belastung verglichen werden. Hierdurch soll erneut gezeigt werden, dass viele der bislang veröffentlichten Parameter keine sichere Vorhersagekraft, vor allem bei leichter Belastung in der Höhe, besitzen. Als den vorherzusagenden Höhen-Ruhe-Wert wurde, wie bereits zuvor, der erste PaO2 kurz nach Ankunft im Höhenlabor genommen. Die Einteilung erfolgte anhand der in Kapitel 4.1 dargestellten Flugrichtlinien von 1995 bis 2011.

	Richtlinie	PaO2_1 [mmHg]		PaO2_b [mmHg]		
		< 50	≥ 50	< 50	≥ 50	n
N	Flugtauglichkeit besteht bzw. O2-Mitnahme nicht nötig, wenn					
14	SaO2 Basis > 95%	7%	93%	44%	56%	16
8	PaO2 nach HIT > 55 mmHg	13%	87%	38%	62%	8
15	PaO2 nach HIT ≥ 50 mmHg	13%	87%	53%	47%	15
7	SaO2 Basis 92 - 95 + FEV1 ≥ 50 mmHg	14%	86%	75%	25%	8
19	PaO2 Basis ≥ 70 mmHg	22%	78%	58%	42%	19
20	SaO2 nach 15 Minuten HIT ≥ 85%	25%	75%	65%	35%	20
		Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	
N	Keine Flugtauglichkeit besteht bzw. O2-Mitnahme wird empfohlen, wenn					n
5	SaO2 Basis < 92%	100%	0%	100%	0%	5
2	SaO2 nach 15 Minuten HIT < 85%	100%	0%	100%	0%	2
7	PaO2 nach HIT < 50 mmHg	71%	29%	100%	0%	7
11	FEV1 < 50% pred	64%	36%	91%	9%	11
7	PaO2 Basis < 70 mmHg	57%	43%	62%	38%	8
5	SaO2 Basis 92 - 95 + FEV1 < 50 mmHg	40%	60%	100%	0%	5
7	PaO2 nach HIT 50 – 55 mmHg	14%	86%	71%	29%	7
		Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	

Tabelle 9.2 Vergleich der Vorhersageparameter der veröffentlichten Flugrichtlinien von 1995 bis 2011 anhand der Daten dieser Studie. (Als zusätzlicher Risikofaktor wurde die FEV1 < 50 mmHg genommen. Alle anderen, in den Richtlinien dargestellten Risikofaktoren, führten von vornherein zum Ausschluss in dieser Studie).

Nach Untersuchung der Parameter mit den Daten dieser Studie zeigt sich, dass anscheinend keiner dieser Parameter sowie deren Grenzwerte in der Lage ist, alle Patienten richtig in flugtauglich oder nicht flugtauglich einzuteilen. Besonders problematisch erscheint dies für die Aussage, dass wenn ein Patient einen Basiswert über einem bestimmten Grenzwert hat, dieser zu 100% sicher ist, in der Höhe oberhalb des geforderten PaO2 von 50 mmHg zu bleiben. Beim Ruhe-PaO2 in der Höhe werden bis zu 25% der Patienten als falsch flugtauglich eingestuft. Bei Belastung steigt dies auf 75% an. Vergleicht man dieses Ergebnis mit den drei in der vorliegenden Studie erarbeiteten Parametern (TI absolut, MEF 50, MEF 75) ergibt sich: Beim Höhen-Ruhe-PaO2 werden 0% als falsch flugtauglich eingestuft. Beim Belastungs-PaO2 in der Höhe werden lediglich bis 33% falsch eingeschätzt. Natürlich muss bedacht werden, dass diese Grenzwerte anhand der Messdaten dieser Studie gesetzt wurden. Somit bedarf es auf jeden Fall einer Überprüfung mit externem Datenmaterial.

Im Bereich der Parameter und deren Grenzwerte welche die nicht flugtauglichen Patienten herausfiltern sollen, zeigt sich ein anderes Bild. Hier werden deutlich mehr Patienten richtig eingestuft und die Ergebnisse ähneln auf den ersten Blick denen von

MEF 50, MEF 75 und TI. Jedoch liegt hier das Problem in der Anzahl der Daten. Im Gegensatz zu den 20 bis 22 Patienten, die bei der Überprüfung von MEF 50, MEF 75 und TI vorhanden waren, basieren die Ergebnisse der bislang gebrauchten Parameter auf zwei bis maximal 11 Patienten. Somit kann nicht als aussagekräftig erachtet werden, wenn bei zwei oder fünf Patienten alle richtig vorhergesagt werden. Interessant ist die Beobachtung, dass insgesamt alle bislang genutzten Parameter, wenn im Gesamten betrachtet, keine guten Vorhersagepotentiale vorweisen. Dies vor allem in der Vorhersage eines Höhen-PaO₂ < 50 mmHg bei leichter Belastung. Dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund der zuvor gezeigten Untersuchungen (Korrelation, Regression, ROC-Analyse) und deren Ergebnissen zu erwarten gewesen. Bis auf den Basis-PaO₂ sind in der vorliegenden Studie alle in der Tabelle 9.5 genannten Parameter spätestens bei der ROC-Analyse ausgeschieden.

Eine weitere interessante Beobachtung ist, dass gerade der Basis-PaO₂, der als einziger Parameter von den oben aufgezeigten auch noch nach der, in dieser Studie durchgeföhrten, ROC-Analyse vorhanden war, bei dieser Untersuchung eine hohe Fehlerquote vorweist. Trotz einer AUC > 0,8 und einer FPR von lediglich 13 wurden 22% beim Höhen-Ruhe-PaO₂ und 58% beim Belastungs-PaO₂ in der Höhe falsch als flugtauglich vorhergesagt. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass prinzipiell der Basis-PaO₂ als Parameter potent ist, jedoch der gesetzte Grenzwert von ≥ 70 mmHg nicht adäquat gewählt ist. Ein Basis-PaO₂-Wert (Pre-Flight-Level) von über 70 mmHg wird als ausreichend angesehen ohne zusätzlichen O₂ fliegen zu können^{60, 95} (Gong et al. 1984, Medical Guidelines for Airtravel 1996). Dass dieser Grenzwert speziell für Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen nicht korrekt sein könnte, wurde bereits von Christensen et al. postuliert⁶⁴. In deren Studie entwickelten in einer Höhe von 2438 m 33% und in einer Höhe von 3048 m 66% einen PaO₂-Wert < 50 mmHg. Bei leichter Belastung mit 20-30 Watt waren es dann sogar 86%. Der mittlere Basis-PaO₂-Wert dieser Patienten betrug 89 mmHg.

In der vorliegenden Studie wurde der Basis-PaO₂-Grenzwert versuchsweise auf ≥ 79 mmHg verschoben. Hierdurch wurden alle der tatsächlich flugtauglichen Patienten richtig erkannt. Von diesen entwickelten dann nur noch 35% (versus 58%) einen PaO₂ < 50 mmHg bei leichter Belastung mit 30 Watt auf dem Fahrradergometer. 82% der Patienten mit einem Basis-PaO₂-Wert von < 79 mmHg entwickelten ebenfalls einen PaO₂ < 50 mmHg unter leichter Belastung in der Höhe. Wobei auch hier, wie bei MEF 50 < 40% und MEF 75 < 60%, die Sensitivität bei den Höhen-Ruhe-PaO₂-Werten ebenfalls nur bei 47% mit einer Spezifität von 53% lag. Somit kann die Hypothese: „Der Grenzwert für den Basis-PaO₂, ab dem zusätzlicher O₂ empfohlen wird, ist zu streng gesetzt.“ als nicht bestätigt erachtet werden. Eigentlich erscheint er zu wenig streng gesetzt.

Ein weiterer Punkt, der zu diskutieren ist, ist das gute Ergebnis der Basis-FEV1 < 50% in der Vorhersage der Patienten die bei Belastung in der Höhe einen PaO₂ < 50 mmHg entwickelt haben. Es ergibt sich hier eine Sensitivität von 91%. Es wurden zehn der elf

Patienten richtig vorhergesagt, so dass lediglich ein Patient fälschlicherweise als nicht flugtauglich deklariert worden wäre. Eine mögliche Erklärung ist, dass die FEV1 in dieser Studie nur sehr knapp durch die ROC-Analyse ausgeschlossen wurde. Da der CUT-OFF bei der Anzahl der FPR bei <17 gesetzt war, wurde die FEV1 mit einer FPR von 17,4 ausgeschlossen. Hätte der Grenzwert lediglich etwas höher gelegen, wäre die FEV1 nach der ROC-Analyse noch als ein guter Vorhersageparameter deklariert worden. Dann hätten Aussagen von Dillard et al., Bradi et al., Ryujin et al. und Luks und Swenson bestätigt werden können^{83, 166, 143, 140}. Das Ergebnis wäre jedoch sehr im Widerspruch zu den BTS-Richtlinien von 2011 gestanden. Diese haben aufgrund der vielen Studien, die der FEV1 keine Vorhersagepotenz zusprachen, diese als Basis-Parameter zur Beurteilung von Flugtauglichkeit aus den Empfehlungen herausgenommen¹⁶³.

Anhand dieser Erkenntnisse erscheint es durchaus sinnvoll, bei der Abschätzung des individuellen Flugrisikos auch die Spirometriedaten mit in die Betrachtung einzubeziehen. Es ist davon auszugehen, dass im Vorfeld einer Höhenexposition nicht nur die PaO₂- und SaO₂-Verhältnisse eines pulmonal chronisch kranken Patienten, sondern auch das Ausmaß seiner aktuell bestehenden pulmonalen Obstruktion im Bereich der peripheren Atemwege von Bedeutung ist, um das individuelle In-Flight-Risiko möglichst sicher abzuschätzen. Auch sollten Basis-Grenzwerte erneut überprüft werden. Einer Beurteilung alleine durch Daten nach einem HIT steht diese Studie im Fall von CF-Patienten, wie bereits andere Autoren, sehr kritisch gegenüber^{90, 92, 140} (Oades et al. 1994, Buchdahl et al. 2001, Luks und Swenson 2007). Anhand der in dieser Studie erhaltenen Ergebnisse im Bereich des HIT, erscheint dieser nicht das Mittel der Wahl in der Beurteilung von Flugtauglichkeit bei CF-Patienten zu sein. Lediglich Tendenzen können abgeschätzt werden. Insgesamt ist in dieser Studie gut zu erkennen, dass sich die Vorhersage, ab wann ein Patient sicher flugtauglich ist, sehr schwierig gestaltet. Wie in Tabelle 9.5 dargestellt, sind immer Patienten dabei, die bereits in Ruhe einen PaO₂ unter 50 mmHg entwickeln. Bei Belastung sind es dann deutlich mehr. Von diesem Problem sind auch die aktuell empfohlenen und als sehr gut beurteilten Parameter der BTS aus dem Jahr 2011 betroffen.

Vergleicht man die alten Richtlinien der ATS von 1995, der AMA von 1996 und der BTS von 2002 und 2004, sind sie im Gegensatz zu den neuen BTS-Richtlinien von 2011 aufwändiger und teils komplizierter im Gebrauch aufgebaut gewesen. Es gab Grenzbereiche, bei denen der Patient mit zusätzlichen Tests weiter untersucht werden sollte, bevor eine Aussage über dessen Flugtauglichkeit gemacht werden konnte^{94, 95, 27, 102, 163}. Hierdurch erscheint es, dass Patienten intensiver betrachtet und individueller beurteilt wurden. Die aktuell bestehende „entweder/oder-Einteilung“ der BTS 2011 betrachtet keine Grenzfälle mehr¹⁶³. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass hierdurch sehr viele Patienten falsch eingeschätzt werden. Auch wird von der BTS 2011 nur noch der HIT als Testmethode empfohlen und als Mittel der Wahl in der Beurteilung von Flugtauglichkeit bei chronisch pulmonal kranken Patienten angesehen¹⁶³. Auch dies kann anhand der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Für eine abschließende, zusammenfassende Begründung wird auf das Kapitel 10 verwiesen.

9.9 Diskussion einer Auswahl an bislang veröffentlichten mathematischen Formeln nach Berechnung anhand der Daten dieser Studie

In dieser Studie wurden sechs von den bislang gebräuchlichen Formeln zur Berechnung höhenbedingter PaO₂- Werten verwendet und mit den, in dieser Studie erhobenen Daten ausgewertet, beurteilt, miteinander verglichen und kritisch betrachtet. Die detaillierten Ergebnisse hierfür sind in Kapitel 8.13 dargestellt.

Es wurden nur Formeln ausgewählt, für die alle erforderlichen Messgrößen in dieser Studie vorhanden waren, und der PaO₂-Wert der zu berechnende Höhenparameter ist. Die meisten dieser Formeln basieren nahezu ausschließlich auf Daten, die an COPD-Patienten erhoben wurden. Auch entstanden die meisten anhand Höhensimulationen in Druckkammern oder durch Hypoxietests^{60,83,166} (Gong et al. 1984, Dillard et al. 1989, Bradi et al. 2009). Lediglich die Formel von Kamin et al. 2006 und die beiden erweiterten Formeln von Dillard et al. aus dem Jahr 1993 basieren auf Daten, die während eines tatsächlichen Fluges erhoben wurden^{144,84}. Die Behauptung von Luks und Swenson sowie von Dillard et al., dass durch die zusätzliche Berücksichtigung der Basis-FEV1 die Aussagekraft von Berechnungsformeln verbessert wird, konnte mit dem Datensatz dieser Studie nicht bestätigt werden^{140,83,84}. Von den drei Formeln, die die Basis-FEV1 mit einbeziehen, hatte die von Bradi et al. zwar eine Sensitivität von 100%, jedoch lediglich eine Spezifität von 25%¹⁶⁶. Die beiden anderen Formeln wurden von Dillard et al. entwickelt^{83,84}. Beide zeigten eine ausgeprägte Spezifität bei sehr schlechter Sensitivität. Mit der Formel „Dillard 2“ wurde keiner der O₂-pflichtigen Patienten korrekt erkannt. Diese hat somit eine Sensitivität von 0% bei 100%iger Spezifität. Siehe hierzu Tabelle 8.25.

Es scheint, dass die sechs ausgewählten Formeln anhand Regressionsanalysen erarbeitet wurden. Auch in der vorliegenden Studie waren die in den Formeln enthaltenen Parameter (Basis-PaO₂, Basis-FEV1) nach der Regressionsanalyse noch vermeindlich gute Vorhersageparameter. Erst nach der ROC-Analyse zeigte sich, dass dies durch die hohe FPR begründet ist. Somit war die FEV1 nach der ROC-Analyse rausgefallen. Der Basis-PaO₂ blieb bei der ROC-Analyse in der Vorhersage des PaO₂ < 50 mmHg bei Belastung in der Höhe mit einer AUC > 0,8 und einer FPR von 12,5 bestehen. Dies kann eine gute Erklärung dafür sein, dass Formeln, die auch den FEV1 beinhalten, nicht gut abgeschnitten haben.

Am besten abgeschnitten hat die Formel von Gong et al. aus dem Jahr 1984⁶⁰. Diese hat mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 75% eine hohe Validität. Dieses Ergebnis war nicht erwartet, da die genannte Formel sehr einfach aufgebaut ist und lediglich den Basis-PaO₂ und die Zielhöhe enthält. Bereits Apte und Karnad favorisierten, nachdem sie die Formeln von Dillard et al. mit der Formel von Gong et al. verglichen hatten, die Formel von Gong et al. aus dem Jahr 1984⁷⁷.

Auch Mortazavi et al. sehen in Berechnungsformeln dann ein gutes Potential, wenn der Basis-PaO₂ mit spirometrischen Daten kombiniert wird. Trotzdem sind sie der Meinung,

dass der Goldstandard die Druckkammerexposition und an zweiter Stelle der HIT in der Vorhersage von höhenbedingter Hypoxämie ist¹⁵⁶.

Die Formel von Kamin et al. beinhaltet ebenfalls den Basis-PaO₂-Wert und die Zielhöhe¹⁴⁴. Beim direkten Vergleich der Formeln von Gong et al.⁶⁰ und von Kamin et al.¹⁴⁴ zeigte sich, dass die von Kamin et al.¹⁴⁴ die Höhen-PaO₂-Werte extrem falsch zu niedrig berechnet. Es besteht eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 19%. Somit wurden zwar alle tatsächlich O₂-pflichtigen Patienten aufgedeckt, jedoch wurden zusätzlich 13 der 16 nicht-O₂-pflichtigen Patienten fälschlicherweise ebenfalls als O₂-pflichtig deklariert. Im Gegensatz zur Formel von Gong et al.⁶⁰ ist im Aufbau der Formel von Kamin et al.¹⁴⁴ auffällig, dass diese keinen Regressionskoeffizient enthält. Kamin et al. erarbeiteten die Formel anhand Untersuchungsergebnisse einer Studie, in der sie die höhenbedingte Hypoxämie speziell bei CF-Patienten untersuchten. Es wurden zwölf Patienten zum einen in einer Druckkammer (simulierte Höhe 2000 m und 3000 m), zum anderen während eines 3,5 stündigen Fluges mit einer Kabineninnenhöhe von 1700 m und 1855 m untersucht. Sie konnten zeigen, dass bei Exposition in der Druckkammer der PaO₂ um 0,99 pro 100 Höhenmeter und während des Fluges um 1,33 pro 100 Höhenmeter abfällt. Anhand dieser Erkenntnis erarbeiteten Kamin et al. eine Formel, welche im Kapitel 8.13 dargestellt wurde. Diese Formel empfahlen Kamin et al. zur Beurteilung der Flugtauglichkeit von Patienten mit CF und milder bis moderater pulmonaler Obstruktion sowie einer geplanten Flugdauer von ca. 3,5 Stunden¹⁴⁴. Bezogen auf diese Tatsachen wurde die Formel nach der Berechnung der Originalformel in der vorliegenden Studie abgewandelt.

$$\Rightarrow \text{PaO}_2(\text{alt}) = \text{PaO}_2(\text{ground}) - \mathbf{0,99} \times \text{Altitude} \text{ (mmHg)} \text{ (Alt = Altitude in 100m)}$$

Die Originalformel basiert auf Messungen nach mehrstündiger Höhenexposition. Der in dieser Studie zu berechnende PaO₂-Wert bezieht sich jedoch auf die erste Höhen-PaO₂-Messung, die sehr bald nach Ankunft auf dem Höhenlabor gemessene wurde. Wenn nun mit der modifizierten Formel gerechnet wird, nähern sich die Werte deutlich mehr der Diagonalen an, und die Vorhersagekraft verbessert sich wesentlich. Die Sensitivität liegt noch immer bei 100% wobei sich die Spezifität auf 44% gesteigert hat. Das heißt, es werden nur noch sieben der 16 (zuvor 13 von 16) nicht-O₂-pflichtigen Patienten fälschlicherweise als O₂-pflichtig deklariert. Ob die Originalformel von Kamin et al.¹⁴⁴ die zweiten Höhen-PaO₂-Werte adäquat vorhersagen kann, wurde ebenfalls untersucht. Hier zeigt sich ein ähnliches Verhalten wie bei der Berechnung des ersten Höhen-PaO₂-Wertes. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass die zweite Höhenmessung nicht in einem definierten Abstand zur ersten Messung durchgeführt wurde, sondern unterschiedliche Zeitintervalle vorliegen. Auch ist möglich, dass die Datenerfassung für die Originalformel von Kamin auch Umweltbedingungen, die innerhalb einer Flugzeugkabine herrschen, mit einbezieht. Eventuell sind diese für den stärker ausgeprägten PaO₂-Abfall pro 100 Höhenmeter im Flugzeug verantwortlich. Interessant wäre es, die Originalformel von Kamin et al.¹⁴⁴ mit Daten von CF-Patienten

zu kontrollieren, die ebenfalls während eines Fluges über mehrere Stunden in moderaten Flughöhen erhoben werden. So wäre es möglich, eine Aussage zu treffen, ob mit dieser Formel die Bedingungen in einer Flugzeugkabine mit einbezogen werden können. Somit wäre das bessere Abschneiden der modifizierten Formel mit der Zahl aus dem Labor (Druckkammer) erklärbar.

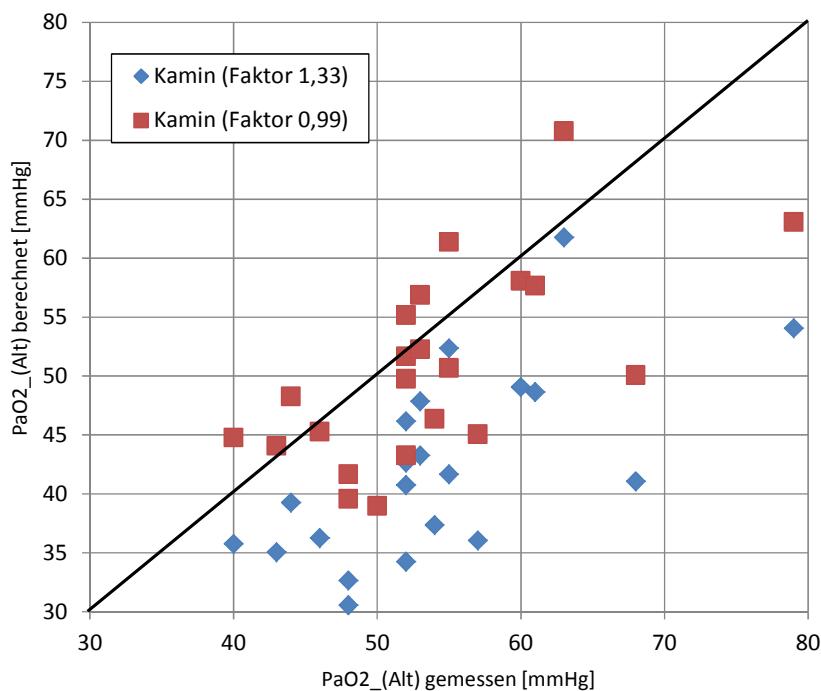


Abbildung 9.2 Graphischer Vergleich der Originalformel von Kamin et al.¹⁴⁴ und der in dieser Studie modifizierten Formel.

Bis auf die Formeln von Dillard et al.⁸⁴ und Kamin et al.¹⁴⁴ basieren alle andern, hier dargestellten Formeln, wie bereits zuvor erwähnt auf Daten aus dem Labor (HIT, Druckkammer). Unter diesen Bedingungen bestehen kaum zusätzliche Stressoren, wie sie möglicherweise innerhalb einer Flugzeugkabine herrschen, auch können die Patienten nicht während körperlicher Aktivität untersucht werden. Dies wurde unter anderem bereits von Bradi et al. kritisiert¹⁶⁶. Zwar sind auch die Luftbedingungen auf dem Schneefernerhaus nicht mit den Luftbedingungen innerhalb eines Flugzeugs vergleichbar, jedoch ist es dort sehr gut möglich, Patienten auch unter körperlicher Belastung zu untersuchen.

Die restlichen untersuchten Formeln waren sehr schlecht in der Vorhersage der in dieser Studie gemessenen Höhen-PaO2-Werte. Manche berechnen tendenziell zu niedrig, andere wiederum tendenziell zu hoch. Ob zu hoch oder zu niedrig berechnet, beides ist nicht optimal und birgt Probleme und Gefahren. Werden Patienten zu niedrig berechnet besteht die Gefahr, dass diese unnötig zusätzlichen O₂ während eines Fluges erhalten. O₂ kann, wie bereits im Verlauf dieser Studie mehrfach erwähnt, auf Patienten mit chronisch obstruktiv pulmonalen Erkrankungen auch negative Folgen haben. Im schlimmsten Fall können sie eine Atemdepression durch eine CO₂-Retention erleiden.

Werden Patienten zu hoch berechnet, könnten die nicht erkannten hypoxämiegefährdeten Patienten während eines Fluges dekompensieren und sich zu akuten Notfällen entwickeln.

Insgesamt muss nach dieser Untersuchung gesagt werden, dass auch Berechnungsformeln heute keine 100%ige Sicherheit darstellen, korrekte Aussagen über die Flugtauglichkeit von Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen, speziell CF, zu machen. Somit kann die, von einigen Autoren im Vorfeld kritisierte schlechte Reproduzierbarkeit von Berechnungsformeln, sowie die zu Beginn aufgestellte Hypothese: „Bislang vorhandene Vorhersageformeln zur Berechnung eines Höhen-PaO₂-Wertes sind ungenau in der Vorhersage“ durch diese Studie bestätigt werden^{63,167,160,137,166} (Christensen et al. 2002, Johnson 2003, Akerø et al. 2005, Martin et al. 2007, Bradi et al. 2009).

9.10 Diskussion der in dieser Studie erarbeiteten sechs mathematischen Formeln

Auch wurde in dieser Studie versucht, für die drei gemessenen Höhen-PaO₂-Werte Berechnungsformeln zu entwickeln. Diese Formeln wurden mit Hilfe der Kombinations-Regressionsanalyse erarbeitet. Nach Berechnung und graphischer Vergleichsdarstellung zeigt sich, dass die Formel inklusive HIT-Parameter zur Berechnung des zweiten Höhen-PaO₂-Wertes am genauesten erscheint. Deren Werte liegen sehr nahe an den Diagonalen und weisen, im Gegensatz zu den anderen fünf Formeln, deutlich geringere Abweichungen zwischen berechneten und tatsächlich gemessenen Werten auf. Einzelne Ausreißer können zum Beispiel durch Messfehler erklärt werden. Auch die Formel ohne HIT-Daten ermöglicht eine gute Vorhersage des zweiten Höhen-PaO₂-Wertes. Beide Formeln sind jedoch im Vergleich zu den anderen erarbeiteten Formeln deutlich aufwendiger, sowohl in der Erhebung der Basisdaten als auch in der mathematischen Berechnung. Als Basisuntersuchungen müssten durchgeführt werden: Spirometrie, Bodyplethysmographie, BGA sowie (optional) ein HIT. Dies ist sehr aufwendig und für einen normal praktizierenden Arzt kaum durchführbar.

Die Formeln zur Vorhersage des ersten Höhen-PaO₂-Wertes erscheinen auf den ersten Blick ebenfalls relativ valide. Diese sind wesentlich einfacher aufgebaut. Bei beiden besteht eine Tendenz, den PaO₂ zu hoch zu berechnen. Dies wird vor allem bei der Formel mit HIT-Daten im niedrigen PaO₂-Bereich deutlich. Diese Formel stuft die Patienten zu gut ein. Somit besteht die Gefahr, dass tatsächlich O₂-bedürftige Patienten nicht erkannt werden. Siehe hierzu Abbildung 8.1.

Beide Formeln zur Berechnung der Höhen-PaO₂-Werte unter Belastung erscheinen dagegen sehr schwach in der Vorhersage zu sein. Es zeigt sich eine Punktewolke um die Diagonale mit zum Teil sehr großen Abweichungen zwischen berechneten und gemessenen Werten. Siehe hierzu Abbildung 8.4.

Insgesamt weisen die erarbeiteten Formeln einige Negativaspekte auf. Hauptproblem ist die Tatsache, dass diese Formeln, genauso wie beispielsweise die von Dillard et al.⁸³

aus dem Jahr 1989, anhand Ergebnisse aus Regressionsanalysen entstanden sind. Hierdurch sind einige Parameter enthalten, deren gute Korrelation und Regression in einer hohen FPR begründet liegen und diesbezüglich in der später durchgeführten ROC-Analyse rausgefallen sind. Somit ist auch das insgesamt relativ schlechte Abschneiden der Formeln erklärbar. Da die Formeln auf Messwerte der eigenen Daten basieren, würde man normalerweise erwarten, dass die Ergebnisse deutlich besser ausfallen. Das dies jedoch nicht der Fall ist, unterstützt den genannten Kritikpunkt und bestätigt die Aussage, dass Parameter immer zusätzlich mittels einer ROC-Analyse auf ihre individuelle Vorhersagekraft untersucht werden sollten.

Ein positiver Aspekt ist, dass die erarbeiteten Formeln erneut zeigen, dass in der Beurteilung von Flugtauglichkeit auch Parameter aus der Lungenfunktion mit einbezogen werden sollten. Je mehr Parameter aus dem Bereich der Lungenfunktion berücksichtigt werden, desto besser erscheint die Vorhersagekraft zu werden. Diese Beobachtung steht jedoch im Gegensatz zu den sechs externen Formeln die anhand der Daten dieser Studie in Ihrer Vorhersagekraft untersucht wurden. Hier ergab die sehr einfach aufgebaute Formel von Gong et al.⁶⁰ die beste Vorhersagekraft. Diese hatte, wie bereits ausführlich gezeigt wurde, lediglich den Basis-PaO₂ und die Zielhöhe inbegriffen. Ob dies möglicherweise dadurch bedingt ist, dass in der vorliegenden Studie isoliert mit Daten von CF-Patienten gearbeitet wurde, kann nur vermutet werden. Hierfür wäre eine Überprüfung dieser Formeln mit Daten aus COPD- und CF-Höhenstudien nötig. Besteht dann ein deutlicher Unterschied könnte die oben aufgestellte Theorie bestätigen werden. Wieso gerade die Formeln, die im Rahmen dieser Studie stark favorisierten Parameter MEF 50 und MEF 75 enthalten, sehr schlecht abgeschnitten haben, ist nicht klar. Möglicherweise hat es mit der Regressionsanalyse, der Art des Ausschließens von Parametern und den Regressionskoeffizienten zu tun.

Insgesamt erscheint es sehr wichtig, dass dringend auch weiterhin versucht wird, Berechnungsformeln zur Vorhersage der Flugtauglichkeit zu entwickeln. Sie würden, wie bereits von Martin et al. dargestellt, eine einfache und günstige Möglichkeit bieten, einen ersten Eindruck über einen Patienten im Hinblick auf dessen individuelle Hypoxämiegefahr während eines Fluges zu erhalten¹³⁹ (Martin et al. 2007). Die Formeln sollten jedoch nicht unter Laborbedingungen erarbeitet werden, sondern idealerweise mittels Daten aus realen Flugmessungen. Aus der Studie von Kamin et al. kann bereits gefolgert werden, dass es einen Unterschied macht, unter welchen Bedingungen Formeln erarbeitet werden¹⁴⁴.

10 Resümee und Ausblick

Die vorliegende Arbeit führt zu einem entscheidenden Ergebnis: Daten, Parameter und Grenzwerte, die bislang an COPD-Patienten zum Thema Flugtauglichkeit erhoben wurden können nicht ohne weiteres auf CF-Patienten übertragen werden. Dies könnte die zum Teil sehr konträren Ergebnisse dieser Studie zu bisherigen Untersuchungen erklären.

Gerade bei der Beurteilung des HIT in der Vorhersagekraft von Flugtauglichkeit wird dies sehr deutlich. Hier bestätigt die vorliegende Studie die Aussagen von Autoren, die ebenfalls gezielt CF-Patienten untersucht haben, dass der HIT als Vorhersagetest zur Flugtauglichkeit bei diesen Patienten nicht geeignet erscheint. Hingegen widerspricht die vorliegende Studie den meisten, hier dargestellten COPD-Studien. Es ist gut möglich, dass auch die in den Richtlinien empfohlenen Vorhergehensweisen zur Beurteilung der Flugtauglichkeit von COPD-Patienten durchaus valide, jedoch für die Beurteilung von CF-Patienten nicht geeignet sind. Dies könnte viele, in der Literatur bestehende Unklarheiten erklären. Des Weiteren besteht Grund zur Annahme, dass die in der vorliegenden Studie erhobenen und erarbeiteten Ergebnisse möglicherweise nur speziell für CF-Patienten gültig sind. In wie weit diese Studie auf andere chronisch obstruktiv pulmonal erkrankte Patienten übertragbar ist, lässt sich nicht sagen. Es bedarf dringend weitere Untersuchungen, die gezielt die in dieser Studie aufgestellten Hypothesen, die erarbeiteten Parameter und deren gesetzten Grenzwerte in ihrer Reproduzierbarkeit überprüfen. Auch eine direktere Vergleichsstudie mit zeitgleicher Untersuchung von CF- und COPD-Patienten sollte durchgeführt werden.

Bei der Durchführung zukünftiger Studien müssen jedoch einige wichtige Punkte, die sich im Verlauf dieser Studie als problematisch herausgestellt haben beachtet werden. Die Anzahl der Patienten muss deutlich erhöht werden, so dass eine bessere Signifikanz gegeben ist. Im Bereich des Studiendesigns sollte vor allem der zeitliche Abstand der Untersuchungen fest vordefiniert und deutlich kürzer gewählt werden. Hierdurch wären die Messergebnisse weniger beeinflusst durch krankheits- und therapiebezogene Veränderungen der Lungenfunktion und des Gasaustausches. Nur so ist eine adäquate Vergleichbarkeit gegeben. Auch ist zu empfehlen, die Dauer der Höhenexposition länger als sieben Stunden durchzuführen. So ist es möglich, einige der Fragen zu beantworten, die in Studien der letzten Jahre aufgekommen sind.

Hierzu zählen beispielsweise:

- Wie lange können patienteneigene Kompensationsmechanismen aufrechterhalten werden?
- Ab wann versagen diese Kompensationsmechanismen und gefährden somit den Patient?

- Wie potent sind die Kompensationsmechanismen im Hinblick auf die Ausprägung der Erkrankung?
- Kommt es im Verlauf einer Höhenexposition doch irgendwann zu einer Erschöpfung der Atemmuskulatur durch Hyperventilation?
- In wie weit besteht die Gefahr kardialer Probleme, insbesondere Herzrhythmusstörungen, durch Tachykardie oder hyperventilationsbedingter respiratorischer Alkalose mit Elektrolytverschiebungen, welche bei CF-Patienten bereits krankheitsbedingt möglich sind?
- Kann eine O₂-Gabe von 2 l/min unbedenklich über viele Stunden verabreicht werden, ohne Gefahr eine CO₂-Retention mit nachfolgender Atemdepression zu provozieren?
- Wie viel physischer und psychischer Stress ist während einer Höhenexposition bei den unterschiedlichen Schweregraden der CF möglich bzw vertretbar?

Da auch eine Untersuchung über mehrere Stunden auf einem Höhenlabor nicht vollständig den Bedingungen innerhalb eines Flugzeuges entsprechen kann, wären Untersuchungen, die direkt während eines Fluges durchgeführt werden, das optimale Studiendesign. Dies wurde bereits von Seccombe et al. postuliert ¹³⁸ (Seccombe et al. 2006). Derartige Studien sind jedoch mit enormen organisatorischen, technischen und finanziellen Aufwänden verbunden. Jedoch erscheint es nur so möglich, die tatsächlichen Effekte von hypobarer Hypoxie, Innenluftbedingungen sowie physische und psychische Belastungen die innerhalb einer Flugzeugkabine auf Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen einwirken, zu messen und adäquat zu beurteilen.

Anhand der Beobachtung in dieser Studie erscheint es durchaus möglich, dass CF-Patienten aufgrund der chronisch vorbestehenden Hypoxämie durchaus in der Lage sind, PaO₂-Werte unter 50 mmHg über mehrere Stunden gut zu tolerieren. Die Frage, ob der gesetzte Grenzwert von 50 mmHg für den Höhen-PaO₂ korrekt ist, oder ob dieser zu streng gesetzt ist, haben bereits andere Autoren wie zum Beispiel Christensen et al. zu bedenken gegeben ⁶³. Zwar waren auch in dieser Studie alle Patienten subjektiv beschwerdefrei, jedoch muss anhand der Daten dieser Studie und der bislang veröffentlichten Untersuchungen einige Kritikpunkte aufgezeigt werden. Zum einen erscheint ein Aufenthalt über sieben Stunden in einer Höhe von 2650 m nur ungefährlich zu sein, wenn sich die Patienten hauptsächlich in Ruhe befinden. Wenn mehr Belastung als die einmalig durchgeführte Ergometrie mit 30 Watt hinzukommt, wird es sehr wahrscheinlich nach einer gewissen Zeit zu pulmonalen oder kardialen Dekompensationen kommen. In der Höhe zeigten alle Patienten Kompensationsmechanismen wie Tachykardie und Hyperventilation. Beiden sind, wie bereits im Kapitel 9.3 dargestellt, physiologische Grenzen gesetzt, so dass eine Gefährdung hierdurch nicht auszuschließen ist, vor allem dann, wenn zusätzlicher physischer oder psychischer Stress hinzukommt. Auch kann nicht vorhergesagt werden, was nach den sieben Stunden auf dem Höhenlabor passiert wäre. In Studien, die Patienten direkt im Flugzeug während eines Fluges untersucht haben oder in denen

Patienten nach Flugreisen Fragebögen ausgefüllt haben zeigte sich, dass es durchaus Patienten gibt, die Symptome bemerkt hatten. Hierdurch kann gefolgert werden, dass möglicherweise während eines Fluges Faktoren vorhanden sind, die in Studien unter Laborbedingungen nicht berücksichtigt oder erfasst werden können. Über diese Faktoren, die hierbei eine Rolle spielen könnten, kann nur spekuliert werden. Es ist möglich, dass die Umweltbedingungen in einem Flugzeug chronisch pulmonal kranke Patienten beeinträchtigen können. Hier muss beispielsweise an eine mögliche höhere Keim- und Staubbela stung gedacht werden. Dies würde die Beobachtung von Coker et al. aus dem Jahr 2007 bestätigen, die über eine vermehrte Antibiotikaverschreibung bei den befragten Patienten innerhalb des ersten Monats nach Ankunft berichteten¹⁶². Auch die, bedingt durch die Klimaanlagen, kältere und trockenere Luft hat möglicherweise negativen Einfluss auf Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen, da es deren Bronchialsystem negativ beeinflussen und reizen kann.

Betrachtet man all dies kritisch, wird ersichtlich, dass zum einen Untersuchungen unter Laborbedingungen, sei es in Druckkammern, durch einen HIT oder in einem Höhenlabor, nicht wirklich vergleichbar mit einem tatsächlichen Langstreckenflug sind. Somit kann abschließend die aufgestellte Hypothese, dass ein „Aufenthalt über sieben Stunden in einer Höhe von 2650 m, entsprechend dem herrschenden Kabineninnendruck während eines Worst-Case Scenario nach IATA-Richtlinien, für CF-Patienten mit milder bis mäßig ausgeprägter pulmonaler Obstruktion nicht schädlich ist“, nur bedingt bestätigt werden.

In Anbetracht der stetig steigenden Anzahl chronisch kranker Passagiere wäre eine zusätzlich Möglichkeit, dass auch Fluggesellschaften in der Flugzeugausrüstung und innerhalb der Serviceleistungen den sich ändernden Gegebenheiten anpassend reagieren. Zum Beispiel könnten sie selbst O2-Flaschen vorrätig haben, die ohne großen organisatorischen und finanziellen Aufwand Patienten zur Verfügung gestellt werden, denen ein erhöhtes höhenbedingtes Hypoxierisiko ärztlich attestiert wurde. Somit wäre es auch möglich, dass der betroffene Patient während des Fluges selbst entscheidet, wann er tatsächlich O2 zuführt. Hierfür wäre auch eine Kontrolle von SaO₂ und HF mittels eines einfachen Pulsoxymeters vorteilhaft. Somit könnte für betroffene Patienten ein individuelles ordentliches Maß an Sicherheit gewährleistet werden, ohne diese im Vorfeld mit Bürokratie sowie hohen Kosten und während des Fluges mit Angst zu belasten.

Abschließend muss postuliert werden, dass auch in Zukunft intensive Forschung in diesem Bereich nötig erscheint. Hierfür können die in dieser Studie erarbeiteten Parameter mit Sicherheit einen wichtigen Beitrag leisten.

Genauso wie die CF als Krankheit viele verschiedene Organsysteme betrifft, sollte auch die Beurteilung dieser Patienten mehrere Parameter berücksichtigen. Wichtig ist, immer daran zu denken, dass die nötigen Untersuchungen auch von niedergelassenen Ärzten, die CF-Patienten betreuen, durchführbar sind.

Die Lust am Reisen, am Leben und am Erleben sollte erwachsenen CF-Patienten nicht durch Richtlinien, welche für die breite Masse an chronisch pulmonal kranker Patienten erarbeitet wurde, aberkannt werden. Gerade für Menschen, die von Geburt an eine deutlich kürzere Lebenserwartung haben, ist es wichtig so intensiv wie möglich leben zu können. Hierzu gehört für viele Menschen auch das Reisen!

Frei nach Aurelius Augstinus (354-430), der einmal sagte:

„Die Welt ist ein Buch. Wer nie reist, kennt nur eine Seite davon!“

Literaturverzeichnis

1. Betheda. (1998)
Cystic Fibrosis Foundation: Patient registry 1998 Annual Data Report.
Cystic F. Found.
2. Welsh M.J., Tsui L.C., Boat T.F., und Beaudet A.L. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., und Valle D. (1995)
The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (7th edn. ed.), McGraw-Hill, New York, pp. 3799–3876.
3. Home E. (1813)
On the formation of fat in the intestings of living animals.
Philosoph. Transact. Royal Soc. 103, 146.
4. Busch R. (1978)
Zur Geschichte der Mukoviszidose.
Das deutsche Gesundheitswesen 316-320.
5. Hess J.H., und Saphir O. (1935)
Coeliac Disease: chronic intestinal digestion.
Journal of Pediatrics 1-13.
6. Anderson D.H. (1938)
Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathologic study. *American Journal of diseases of children* 344-399.
7. Di Sant'Agnese P.A., Darling R.C., Perera G.A., und Shea E. (1953)
Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Clinical significance and relationship to disease. *Pediatrics* 549-553.
8. Gibson L.E., und Cooke R.E. (1959)
A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 545.
9. Quinton P.M. (1983)
Chloride impermeability in cystic fibrosis.
Nature 421-422.
10. Tsui L.C., Buchwald M., Barker D., Braman J.C., Knowlton R., Schumm J.W., Eiberg H., Mohr J., Kennedy D., Plavsic N., Zsiga M., Markiewicz D., Akots G., Brown V., Helms C., Gravius T., Parker C., Rediker K., und Donis-Keller K. (1985)
Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker.
Science 1054-1057.
11. Kerem B.S., Rommens J.M., Buchanan J.A., Markiewicz D., Cox T.K., Chakravarti A., Buchwald M., und Tsui L.C. (1989)
Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis.
Science 1073-1080.
12. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z., Zielinski J., Lok S., Plavsic N., Chou J.L., Drumm M.L., Iannuzzi M.C., Collins F.S., und Tsui L.C. (1989)
Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of the complemanter DNA. *Science* 1066-1072.
13. Rommens J.M., Iannuzzi M.C., Kerem B., Drumm M.L., Melmer G., Dean M., Rozmahel R., Cole J.L., Kennedy J.R., Hidaka N., Zsiga M., Buchwald M., Rioran J.R., Tsui L.C., Collins F.S. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping.
Science 1059-1065.

14. Kerem B.S., Zielinski J., Markiewicz D., Bozon D., Gazit E., Yahav J., Kennedy D., Riordan J.R., Collins F.S., Rommens J.M., und Tsui L.C. (1990)
Identification of mutations in regions corresponding to the two putative nucleotide (ATP)-binding folds of the cystic fibrosis gene.
Proceedings of the national Academy of Sciences of the United States of America 8447-8451.
15. Rosenstein H.J., und Zeitlin P. (1991)
Recent advances in cystic fibrosis.
Current Opinion in Pediatrics 392-398.
16. Tsui L.C. (1991)
Probing the basic defect in cystic fibrosis.
Current opinion in genetic development 4-10.
17. Wine J.J. (1991)
The mutant protein responds.
Nature 503-509.
18. Bear C.E., Li C., Kartner N., Bridges R.J., Jensen T.J., Ramjeesing M., und Riordan J.R. (1992)
Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR).
Cell 809-818.
19. Collins F.S. (1992)
Cystic fibrosis: Molecular Biology and Therapeutic Implications.
Science 774-779.
20. Dinwiddie R. (2000)
Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis.
Respiration 67, 3-8.
21. Vizza C.D., Lynch J.P., Ochoa L.L., Richardson G., und Trulock E.P. (1998)
Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease.
Chest 113, 576-583.
22. Mansell A., Powels A.P., und Sutton J.R. (1980)
Changes in pulmonary PV characteristics of human subjects at an altitude of 5,366 m.
Journal of Applied Physiology 79-83.
23. Spector M.L., und Stern R.C. (1989)
Pneumothorax in cystic fibrosis. A 26-year experience.
Ann Thorac Surg 47, 204-207.
24. Konstan M.W., und Berger M. (1997)
Current understanding of inflammation process in cystic fibrosis: onset and etiology.
Pediatr. Pulmonol. 24, 137-142.
25. Eltermann L.; (1964) Abstract.
Atmospheric Attenuation Model 1964 in the Ultraviolet Visible and Infared Regions for Altitude to 50k. *US Environmental research paper*.
26. Konietzko N., und Matthys H. (1976)
Kardiopulmonale Adaptation an akute Hypoxie.
Klinische Wochenschrift 54, 1161-1167.
27. British Thoracic Society (BTS) recommendations (2002):
Managing passengers with respiratory disease planning air travel.
Thorax 57, 289-304.

28. Aldrette J.A., und Aldrette L.E. (1983)
Oxygen concentrations in commercial aircraft flights.
South Med J 76, 12-14.
29. AMA Commission on emergency medical services (1982)
Medical aspects of transportation aboard commercial aircraft.
JAMA 247(7), 1007-1011.
30. Frank P.W. (1999)
Flugphysiologie.
Urban und Fischer Verlag (ZaeFQ) 93, 476-479.
31. Cotrell J.J. (1988)
Altitude exposures during aircraft flight. Flying higher.
Chest 93 (1), 81-84.
32. ICAO guidelines Code of Federal Regulation (1986).
Title 14, part 25.841.
Washington: US Government Printing Office.
33. Liebman J., Lucas R., Moss A., Cotton E., Rosenthal A., und Ruttenberg H. (1976)
Airline travel for children with chronic pulmonary disease.
Pediatrics 57, 408-410.
34. Knutson S.W., Dillard T.A., Berg B.W., und Mehm W.J. (1994)
Impact of exercise on severity of hypoxemia during altitude exposure.
Chest 106, 174S.
35. Rahn H., und Otis A.B. (1949)
Man's respiratory response during and after acclimatization to high altitude.
American Journal of Physiologie 157, 445-482.
36. Fischer R. (2000)
Höhenaufenthalt bei Lungenerkrankheiten.
Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 12.
37. Weil J.V., Byrne-Quinn E., Sodal J.E., Friesen W.O., Underhill B., und Filley G.F., und Grover R.F. (1970)
Hypoxic ventilatory drive in normal man.
Journal of Clinical Investigation 49, 1061-1072.
38. Bisgard G.E., Busch M.A., und Forster H.V. (1986)
Ventilatory acclimatization to hypoxia is not dependent on cerebral hypocapnic alkalosis.
Journal of Applied Physiology 60, 1011-1015.
39. Klinke R., und Silbernagel S. (1996)
Lehrbuch der Physiologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.
40. West J.B. (1983)
Climbing Mt. Everest without oxygen: An analysis of maximal exercise during extreme hypoxia.
Respiratory Physiology 265-279.
41. Wagner P.D., Sutton J.R., Reeves J.T., Cyerman A., Groves B.M., und Malconian M.K. (1987)
Operation Everest II: Pulmonary gas exchange during a simulated ascent of Mt. Everest.
Journal of Applied Physiology 63, 2348-2359.
42. Antezana G., Leguia G., Guzeman M., Coudert J., Spielvogel H., und Zink R.A. (1982)
Hemodynamic study of high altitude pulmonary edema (12,200 ft).
High Altitude Physiology and Medicine, 232-241. Springer-Verlag, New-York, NY.

43. Dubowitz G., und Peacock A.J. (1999) Abstract.
 Pulmonary artery pressure variation measured by Doppler Echo Cardiographie in healthy subjects at 4250 m.
Advances in Experimental Medicine and Biologie 474, 378.
44. Welsh C.H., Wagner P.D., Reeves J.T., Lynch D., Cink T.M., Armstrong J., Malconian M.K., Rock P.B., und Houston C.S. (1993)
 Operation Everest II: spirometric and radiographic changes in acclimatized human at simulate high altitudes.
American Review of Respiratory Disorders 1239-1244.
45. Heath D., und Williams D.R. (1977)
 The physique of high altitude man in Man at Hihg Altitude.
Churchill Livingstone, New York Seite 15-26.
46. Groves B.M., Reeves J.T., Sutton J.R., Wagner P.D., Cyberman A., Malconian M.K., Rock P.B., Young P.M., und Houston C.S. (1987)
 Operation Everest II: Elevated high altitude pulmonary resistance unresponsive to oxygen.
Journal of Applied Physiology 521-530.
47. Vogel J., und Harris C. (1967)
 Cardiopulmonary responses of resting man during early exposure to high altitude.
Journal of Applied Physiologie 22, 1124-1129.
48. Matthys H., Volz H., Konietzko N., und Kleeberg H.R. (1974)
 Kardiopulmonale belastung von Flugpassagieren mit obstruktiven Ventilationsstörungen.
Schweizer med. Wschr. 104, 1786-1789.
49. Richalet J.E., Coates G., und Remmers J.E. (1990)
 The heart and adrenergic system in hypoxia: The Adaptations.
 BC Dekker, Philadelphia, PA. 231-240.
50. Klausen K. (1966)
 Cardiac output in man at rest and work during and after acclimatization to 3800 m.
Journal of Applied Physiologie 47, 670-676.
51. Penazola D., Sime F., Banchero N., Gamboa R., Cruz J., und Maticorena E. (1963)
 Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes.
American Journal of Cardiology 11, 150-157.
52. Fischer R., Lang S., Hautmann H., Gamarra F., und Huber R.M. (1997)
 Reduction of lung Volume an Expiratory Flow Rate at High Altitude.
 Queen City Bulington , 309.
53. Pollard A.J., Mason N.P., Barry P.W., Pollard R.C., Collier D.J., Fraser R.S., Miller M.R., und Milledge J.S. (1996)
 Effect of altitude on spirometric parameters and the performance of peak flow meters.
Thorax 51, 175-78.
54. Selland M.A., Stelzner T., Mazzeo R.S., Mc Cullough R.E., und Reeves J.T. (1993)
 Pulmonary funktion and hypoxic ventilatory response in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema.
Chest 111-116.
55. Rupwate R.U., Chitaley M., und Kamat S.R. (1990)
 Cardiopulmonary functional changes in acute acclimatisation to high altitude in mountaineers.
European Journal of Epidemiology 266-272.
56. Jaeger J.J., Sylvester J.T., Cyberman A., Berberich J.J., Denniston J.C., und Maher J.T. (1979)
 Evidence for increased intrathoracic fluid volume in man at high altitude.
Journal of Applied Physiologie 670-676.

57. American Thoracic Society (ATS) (1995)
Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma.
Am J Respir Crit Care Med 152, 77-120.
58. Code of Federal Regulations (1999)
Title 14.
Washington Dc, Government Publishing 1, Part 25, 1527.
59. Gong H. (1991)
Air travel and patients with pulmonary and allergic conditions.
J Allergy Clin Immunol 87, 879-885.
60. Gong H.J., Tashkin D.P., Lee E.Y., und Simmons M.S. (1984)
Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction.
Am. Rev. Respir. Dis. 130(6), 980-986.
61. Graham W.G., und Houston C.S. (1978)
Short-term adaptation to moderate altitude. patients with chronic pulmonary disease.
JAMA 240(14), 1491-1494.
62. Berg B.W., Dillard T.A., Derderian S.S., Rajagopal K.R. (1993)
Haemodynamic effects of altitude exposure and oxygen administration in chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Med 94, 407-412.
63. Christensen C.C., Ryg M.S., Refvem O.K., und Skjønsberg O.H. (2002)
Effect of hypobaric hypoxia on blood gases in patients with restrictive lung disease.
Eur. Respir. J. 20, 300-305.
64. Christensen C.C., Ryg M.S., Refvem O.K., Skjønsberg O.H. (2000)
Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude.
Eur. Respir. J. 15, 635-639.
65. Gong H., Mark J., und Cowan M. (1993)
Preflight medical screenings of patients. Analysis of health and flight characteristics.
Chest 104, 788-794.
66. Airline Transport Association (ATA) (1998)
ATA completes in-flight medical study.
ATA Press Release No 4.
67. Cotrell J.J., Callaghan J.T., Kohn G.M., Hensler E.C., und Rogers R.M. (1989)
In-flight medical emergencies.
JAMA 262, 1653-1656.
68. Cummins R.O., und Schubach J.A. (1989)
Frequency and types of medical emergencies among commercial air travellers.
JAMA 261, 1295-1299.
69. Davies G., und Degotardi P. (1982)
In-flight medical emergencies.
Aviat Space Environ Med 53, 694-700.
70. DeJohn C.A., Veronneau S.J., Wolbrink A.M., Iarcher J.G., und Smith D.W. (2000)
The evaluation of in-flight medical care aboard selected US air carriers: 1996 to 1997.
Washington, DC: US Federal Aviation Administration, Office of Aviation Medicine. Document DOT/FAA/AM-00/03.

71. Donaldson E., und Pearnt J. (1996)
First aid in the air.
Aust NZ J Surg 66, 431-434.
72. Harding R., und Mills F. (1993)
Medical emergencies in the air.
Aviation Medicine London: *BMJ Publishing Group*. 7-24.
73. Speizer C., Rennie C., und Breton H. (1989)
Prevalence of in-flight medical emergencies on commercial airlines.
Ann Emerg Med 18, 26-29.
74. Matthys H., Volz H., Ernst H., Konietz K.O., und Kleeberg H.R. (1974)
Kardiopulmonale Belastung von Flugpassagieren mit obstruktiven Ventilationsstörungen.
Schweiz Med Wochenschr. 104:1786-1789.
75. Schwartz J.S., Bencowitz H.Z., und Moser K.M. (1984)
Air travel hypoxemia with chronic obstructive pulmonary disease.
Ann Int Med 100, 473-477.
76. Chi-Lem G., und Perez-Padilla R. (1998)
Gas exchange at rest during simulated altitude in patients with chronic lung disease.
Arch Med Res. 26(1), 57-62.
77. Apte N.M., und Karnad D.R. (1990)
Altitude hypoxaemia and the arterial-to-alveolar oxygen ratio.
Ann Intern Med 112, 547-548.
78. Dillard T.A., Beninati W.A., und Berg B.W. (1991)
Air travel in patients with chronic obstructive airways disease.
Arch Intern Med 151, 1793-1795.
79. Gong H. Jr (1992)
Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients.
Chest 101, 1104-1113
80. Johnson A.O.C., Congleton J., und Page R.L. (1993)
Aircraft travel in patients with respiratory disease.
Am Rev Respir Dis. 147 (A381).
81. Dillard T.A., Moores L.K., Bilello K.L., und Phillips Y.Y. (1995)
The preflight evaluation. A comparison on the hypoxia inhalation test with hypobaric exposure.
Chest 107(2), 352-357.
82. Naughton M.T., Rockford P.D., Pretto J.J., Pierce R.J., Clain N.F., und Irving L.B. (1995)
Is normobaric simulation of hypobaric hypoxia accurate in chronic airflow limitation?
Am. J. Respir. Crit Care Med. 152, 1956-1960.
83. Dillard T.A., Berg B.W., Rajagopal K.R., Dooly J.W., und Mehm W.J. (1989)
Hypoxaemia during air travel in patients with COPD.
Ann Intern Med 111, 362-367.
84. Dillard T.A., Rosenberg A.P., und Berg B.W. (1993)
Hypoxemia during altitude exposure. A meta-analysis of chronic obstructive pulmonary disease.
Chest 103, 422-425.
85. Mercer A., und Brown J.D. (1998)
Venous thromboembolism associated with air travel: a report of 33 patients.
Aviat Space Environ Med 69, 154-157.

86. Lebzelter J., Fink G., Kleinmann E., Rosenberg I., und Kramer MR. (2000) Preflight assessment by hypoxic inhalation test in cardiopulmonary patients. *Harefuah*. 138(8), 635-639, 711. (Originalartikel in hebräisch)
87. Robson A.G., Hartung T.K., und Innes J.A. (2000) Laboratory assessment of fitness to fly in patients with lung disease: a practical approach. *Eur. Respir. J.* 16, 214-219.
88. Muham J.M. (2004) Predict arterial oxygenation at commercial aircraft cabin altitudes. *Aviat Space Environ Med* 75(10), 905-912.
89. Seccombe L.M., Kelly P.T. Wong C.K., Rogers P.G., Lim S., und Peters M.J. (2004) Effect of simulated commercial flight on oxygenation in patients with interstitial lung disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 59, 966-970.
90. Oades P.J., Buchdahl R.M., und Bush A. (1994) Prediction of hypoxaemia at high altitude in children with cystic fibrosis. *BMJ* 308 (6920), 15-18.
91. Rose D.M., Fleck B., Thews O., und Kamin W.E. (2000) Blood gas-analyses in patients with cystic fibrosis to estimate hypoxemia during exposure to high altitudes in a hypobaric-chamber. *Eur. J. Med. Res.* 5, 9-12.
92. Buchdahl R.M., Babiker A., Bush A., und Cramer D. (2001) Predicting hypoxaemia during flights in children with cystic fibrosis. *Thorax* 56, 877-879.
93. Miles J.F., und Ayres J.G. (1990) Travel and respiratory disease: travel medicine. *Travel Med Int* 147-150.
94. Anon. ATS-Statement (1995) Standards for the diagnose and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152, S77-S120.
95. Medical guidelines for air travel (1996). Aerospace Medical Association (AMA), Air Transport Medicine Committee, Alexandria, Va. *Aviat. Space Environ. Med* 67, B1-16.
96. Coates G., Gray G., Mansell A., Nahmias C., Powels A., Sutton J., und Webber C. (1980) Changes in lung volume, lung density, and distribution of ventilation during hypobaric decompression. *J Appl Physiol* 46, 752-755.
97. Gong H. Jr (1990) Advising pulmonary patients about commercial air travel. *J Respir Dis* 11, 484-499.
98. Mills J.F., und Harding R.M. (1983) Fitness to travel by air. *BMJ* 286, 1269-1271.
99. Vohra K.P., und Klocke R.A. (1993) Detection and correction of hypoxaemia associated with air travel. *Am Rev Respir Dis* 148, 1215-1219.
100. Butland R.J., Pang J., Gross E.R., Woodcock A.A., und Geddes D.M. (1982) Two, six and 12 minute walking test in respiratory disease. *BMJ Clin Res Ed* 284, 1607-1608.

101. McGavin C.R., Gupta S.P., und McHardy G.J. (1976)
Twelve minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis.
BMJ 1, 822-823.
102. British Thoracic Society (BTS) Recommendations (2004), Standards of Care Committee.
Managing Patients with Respiratory Disease Planning Air Travel.
103. Cramer D., Ward S., und Geddes D. (1996)
Assessment of oxygen supplementation during air travel.
Thorax 51, 202-203.
104. Coker R.K., und Patridge M.R. (2000)
Assesing the risk of hypoxia in flight: the need for more rational guidelines.
Eur. Respir. J. 15, 128-130.
105. Naeije R. (2000)
Preflight medical screening of patients.
Eur. Respir. J. 16, 197-199.
106. Rayman R.B. (1997)
Passenger safety, health and comfort: a review.
Aviat Space Environ Med 68, 432-440.
107. Speizer C., Rennie C., und Breton H. (1989)
Prevalence of in-flight medical emergencies on commercial airlines.
Ann Emerg med 18, 26-29.
108. American Thoracic Society (ATS) (1995)
Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease.
AM J Respir Crit Care Med 152, 77-120.
109. Sifakas N.M., Vermeire P., Pride N.B., et al.. (1995)
Optimal assesment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a consensus statement of the European Respiratory Society.
Eur. Respir. J. 8, 1398-1420.
110. Aerospace Medical Association (2000)
Medical Guidelines for Air Travel. Report of the AMA Council on scientific affairs:
Medical oxygen and air travel.
Aviat Space Environ Med 71, 827-831.
111. Aerospace Medical Association (AMA) (2000)
Inflight medical emergencies.
Aviat Space Environ Med 71, 832-838.
112. Air Transport Medicine Committee (1997). Aerospace Medical Assiciation (AMA):
Medical guidelines for airline travel.
Virginia: Aerospace Medical Association.
113. American Thoracic Society (ATS) (1995)
Standardization of Spirometry.
Am J Respir Crit Care Med 1107-1135.
114. COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the British Thoracic Society (1997).
BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease.
Thorax 52(Suppl 5), S1-28.

115. Wedzicha J.A. (1999)
Domiciliary Oxygen Prescribing Services.
Clinical guidelines and advice for prescribers.
London: Royal College of Physicians.
116. Ernsting J, Nicholson A.N., und Rainford D.J. (1999)
Aviation Medicine.
Butterworth Heinmann, Oxford.
117. Lien D., und Turner M.D. (1998)
Recommendations for patients with chronic respiratory disease considering air travel: a statement from the Canadian Thoracic Society.
Can Respir J 5, 95-100.
118. Stoller J.K., Hoisington E., und Auger G. (1999)
A comparative analysis of arranging in-flight oxygen aboard commercial air carriers.
Chest 115, 991-995.
119. Mengelkoch L.J., Martin D., und Lawler J. A (1994)
Review of the principles of pulse oximetry and accuracy of pulse oximeter estimates during exercise.
Phys Ther 74, 40.
120. Council on Scientific Affairs, AMA (1993).
The use of pulse oximetry during conscious sedation.
JAMA 270, 1463.
121. Hanning C.D., und Alexander-Williams J.M. (1995)
Pulse oximetry: A practical review.
BMJ 311, 367.
122. Grace R.F. (1994)
Pulse oximetry: Gold standard or false sense of security?
Med J Aust 160, 638.
123. Novak D. (1998)
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der LMU,K.I.S.15.09.1.
"Umweltbedingte" Hypoxie.
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der LMU München.
124. Müller-Plathe O. (1992)
Säure-Basen-Gleichgewicht und Blutgase. Labor und Diagnose.
In: Thomas L (ed.) Labor und Diagnose, 4. Auflage.
Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg.
125. Marek W., und Baur X. (1995)
Ganzkörperplethysmographische Lungenfunktionsprüfungen.
Atemw. -Lungenkrankh. 145-159.
126. Vogel J., und Smidt U. (1994)
Impuls-Oszillometrie.
PMI-Verlagsgruppe GmbH, Frankfurt a.M.
127. Smith H.J., und Vogel J. (1998)
Impuls-Oszillometrie IOS (Katalog).
Erich Jaeger GmbH, Höchberg.
128. Vogel J., Smith H.J., Nolte D., und Smidt U. (1995)
Einführung in die Impulsoszillometrie.
Dustri Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen.

129. American Thoracic Society (ATS) (1987). Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 136:225-244.
130. Bert P. (1978) Barometric Pressure. Undersea Medical Society, Bethesda, MD
131. Zweig M.H., und Campbell G. (1993) Receiver-operating Characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*; 39:561-577.
132. Berghold F., und Schaffert W. (1997) Handbuch der Trekking- und Expeditionsmedizin. DAV Summit Club, (1997 / Edition third)
133. Honigmann B., Read M., Lezotte D., und Roach R.C. (1995) Sea-level physical activity and acute mountain sickness at moderate altitude. *Western Journal of Medicine*; 163:117-121.
134. Maggiorini M., Buhler B., Walter M., und Oelz O. (1990) Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *British Medical Journal*; 301:853-854.
135. Hackett P.H., Rennie I.D., und Levine H.D. (1976) The incidence, importance and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*; 2:1149-1154.
136. Roeggla G., Wagner A., und Roeggla M. (1992) Is the incidence of acute mountain sickness (AMS) at medium altitude in the Austrian Alps influenced by the hight of home residence of the alpinist? *Acta Medica Hungaria*; 49:233-38.
137. Geleitwort zur zweiten Auflage in: Mukoviszidose. Thieme-Verlag von Gerhard Dockter, Hermann Lindemann. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage 2000. ISBN 3-13-138603-7
138. Seccombe L.M., und Peters M.J. (2006) Oxygen supplementation for chronic obstructive pulmonary disease patients during air travel. *Curr Opin Pulm Med*. Mar;12(2):140-4.
139. Martin S.E., Bradely J.M., Buick J.B., Bradbury I., und Elborn J.S. (2007) Flight assesment in patient with respiratory disease: hypoxic challenge testing vs. predictive equations. *Q J Med* 100:361-367.
140. Luks A.M., und Swenson E.R. (2007) Travel to high altitude with pre-existing lung disease. *Eur Respir J* 29: 770-792.
141. Fischer R., Lang S.M., Brückner K., Hoyer H-X., Meyer S., Griesse M., und Huber R.M. (2005) Lung function in adults with cystic fibrosis at altitude: impact on air travel. *Eur Respir J* 25: 718-724.
142. Thews O., Fleck B., Kamin W.E., und Rose D.M. (2004) Respiratory function and blood gas variables in cystic fibrosis patients during reduced environmental pressure. *Eur J Appl Physiol* 92: 493-497.
143. Ryujin D.T., Mannebach S.C., Samuelson W.M., und Marshall B.C. (2001) Oxygen saturation in adult cystic fibrosis patients during exercise at high altitude. *Pediatr Pulmonol* 32: 437-441.

144. Kamin W., Fleck B., Rose D.M., Thews O., und Thielen W. (2006) Predicting hypoxia in cystic fibrosis patients during exposure to high altitudes. *J Cyst Fibros* 5: 223-228.
145. Kelly P.T., Swanney M.P., Seccombe L.M., Frampton C., Peters M.J., und Beckert L. (2008) Air Travel Hypoxia Inhalation Test in Passengers With COPD *Chest* 133;920-926.
146. Robson A.G., Lenney J., und Innes J.A. (2008) Using laboratory measurements to predict in-flight desaturation in respiratory patients: are current guidelines appropriate? *Respir Med.* 2008 Nov;102(11):1592-7. Epub (2008 Jul 9).
147. Mohr L.C. (2008 Jan) Hypoxia during air travel in adults with pulmonary disease. *Am J Med Sci.* 335(1):71-9.
148. Akerø A., Christensen C.C., Edvardsen A., Ryg M., und Skjønsberg O.H. (2008 May) Pulse oximetry in the preflight evaluation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Aviat Space Environ Med.* 79(5):518-24.
149. Luks A.M. (2009) Do lung disease patients need supplemental oxygen at high altitude? *High Alt med Biol* 10(4):321-7.
150. Kelly P.T., Swanney M.P., Stanton J.D., Frampton C., Peters M.J., und Becket L.E. (2009) Supplemental oxygen effect on hypoxemia at moderate altitude in patients with COPD. *Aviat Space Environ Med.* 80(9):815-9.
151. Akerø A., Edvardsen A., Christensen C.C., Owe J.O., Ryg M., und Skjønsberg O.H. (2011) COPD and air travel: Oxygen equipment and pre-flight titration of supplemental oxygen. *Chest*; (2011 Jul) 140(1):84-90. Epub (2010).
152. Klaus Backhaus, SpringerLink (Online service) (2006): Multivariate Analysemethoden eine anwendungsorientierte Einführung. Berlin: Springer (2006) ISBN 9783540299325
153. Aerospace Medical Association (AMA), Air transport medicine committee (1996): Medical guidelines for air travel. *Aviat Space Environ Med* 67: S112-S113.
154. Burghuber O.C. (1987) Nifedipine attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 52:86-93.
155. Kennedy T.P., Michael J.R., Huang C.K., Kallman C.H., Zahka K., Schlott W., und Summer W. (1984) Nifedipine inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction during rest and exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A controlled double-blind Study. *Am Rev Respi Dis* 129:544-551.
156. Mortazavi A., Eisenberg M.J., Langleben D., Ernst P., und Schiff R.L. (2003) Altitude-related hypoxia: risk assessment and management for passengers on commercial aircraft. *Aviat Space Environ Med* 74:922-7.
157. Peckham D., Watson A., Pollard K., Etherington C., und Conway S.P. (2002) Predictors of desaturation during formal hypoxic challenge in adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 1:281-6.

158. Dillard T.A., Rajagopal K.R., Slivka W.A., Berg B.W., Mehm W.J., und Lawless N.P. (1998) Lung function during moderate hypobaric hypoxia in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Aviat Space Environ Med 69:979-85.
159. Chetta A., Castagnetti C., Aiello M., Sergio F., Fabiano N., Tzani P., Marangio E., und Olivier D. (2007) Walking capacity and fitness to fly in patients with chronic respiratory disease.
Aviat Space Environ Med 78:789-92.
160. Akerø A., Christensen C.C., Edvardsen A., et al. (2005) Hypoxaemia in chronic obstruktive pulmonary disease patients during a commercial flight.
Eur Respir J 25:725-30.
161. GOLD. Global initiative for chronic obstructive lung disease: spirometric classification of COPD severity. <http://www.goldcopd.com/>.
161. Coker R.K., Shiner R.J., und Partridge M.R. (2007) Is air travel safe for those with lung disease?
Eur Respir J 30:1057-63.
162. Dramise J., Consolazio A.J., und Johnson H.L. (1976) Changes in pulmonary volumes with relocation to 1,600m following acute translocation to 4,300 m. *Aviation and Environmental Space Medicine* 47:261-64.
163. Ahmedzai S., Balfour-Lynn I.M., Bewick T., Buchdahl R., Coker R.K., Cummin A.R., Gradwell D.P. Howard L., Innes J.A., Johnson A.O.C., Lim E., Wei Shen Lim, McKinlay K.P., Patrige M.R., Poppelstone M., Ponziak A., Robson A., Shovlin C.L., Shrikrishna D., Simonds A., Tait P. (2011) Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations.
Thorax 66:i1-i30.doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200295 (BTS Guidelines)
164. Edvardsen A., Akerø A., Christensen C.C., Morten R., und Skjønsberg O.,H. (2012) Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation.
Thorax 67:964-969 doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201855
165. Owens G.R., Rogers R.M., Pennock B.E., und Levin D. (1984) The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
N Engl J Med 30:3101218-21.21.
166. Bradi A.C., Faughnan M.E., Stanbrook M.B., Deschenes-Leek E., und Chapman K.R. (2009) Predicting the need for supplemental oxygen during airline flight in patients with chronic pulmonary disease: A comparison of predictive equations and altitude simulation.
Can Respir J. 16(4): 119-124.
167. Johnson A.O. (2003) Chronic obstructive pulmonary disease: Fitness to fly with COPD.
Thorax 58:729-32.
168. Gong H. Jr (1989) Advising patients with pulmonary diseases on air travel.
Ann Intern Med 111:1349-51.51.
169. Mink S.N., und Wood L.D. (1980) How does HeO₂ increase maximum expiratory flow in human lungs?
J clin Invest 66, 720-729.

170. Cremona G., Asnaghi R., Baderna P., Brunetto A., Brutsaert T., Cavallaro C., Clark T.M., Cogo A., Donis R., Lanfranchi P., Luks A., Novello N., Panzetta S., Perini L., Putnam M., Spagnolatti L., Wagner H., und Wagner P.D. (2002)
Pulmonary extravascular fluid accumulation in recreational climbers: a prospective study.
Lancet 359, 303-309.
171. Hashimoto F., McWilliams B., und Qualls C. (1997)
Pulmonary ventilatory function decreases in proportion to increasing altitude.
Wilderness Environ Med 8, 214-217.
172. Mason N.P., Barry P.W., Pollard A.J., Collier D.J., Taub N.A., Miller M.R., und Milledge S. (2000)
Serial changes in spirometry during an ascent to 5,300 m in Nepalese Himalayas.
High Alt Med Biol 1, 185-195.
173. Steiner U. (2003)
Kurzfristige Veränderung von Lungenfunktionsparameter bei akuter Höhenexposition am Jungfraujoch (3454 m).
Dissertation an der LMU-München.
174. American Thoracic Society (ATS), American College of Chest Physicians (2003).
ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing.
Am J Respir Crit Care Med 167: 211-277.
175. Severinghaus J.W., Bainton C.R., und Carcelen A. (1966)
Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic men.
Respir Physiol 1:308-334.
176. Foto: Vladimir Mares (freundlicherweise bereitgestellt)
<http://www.helmholtz-muenchen.de/epcard>
Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg.
177. Iglesias R., Del Carmen Gonzalez G., und Almanza C. (1974)
Facing air passengers medical problems while on board.
Aerospace Med 45:204-6.
178. Lee A.P., Yamamoto L.G., und Relles N.L. (2002)
Commercial Airline travel decreases oxygen saturation in children.
Pediatr Emerg care 18:78-80.
179. Sand M., Bechara F.G., Sand D., und Mann B. (2009)
Surgical and medical I emergencies on board European aircraft: a retrospective study of 10189 cases.
Crit Care 13:R3.
180. ACI <http://www.aci.aero> (2010)
181. Berhold F. und Schaffert W. (2009)
Handbuch der Trekking- und Höhenmedizin, Praxis der Höhenanpassung - Therapie der Höhenkrankheit. 7. Auflage.
182. <http://de.wikipedia.org/wiki/Druckkabine> (2007)
183. World Health Organisation. (2004)
The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis 2004.
Available from: <http://www.who.int/genomics/publications/reports/en/index.html>.
184. Sens B. und Stern M. (2011)
Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011.
Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Mukoviszidose e.V. und Mukoviszidose Institut gGmbH, editors. Bad Honnef: Hippocampus Verlag; 2012.

185. Kelly P.T., Seccombe L.M., Rogers P.G. und Peters M.J. (2007)
Directly measured cabin pressure conditions during Boeing 747-400 commercial aircraft flights.
Respiratory 12, 511-515
186. Hampson N.B., Kregenow D.A., Mahoney A.M., Kirtland S.H., Horan K.L., James R. und Gerbino A.J. (2013)
Altitude exposures during commercial flight: a reappraisal.
Aviat Space Environ Med; 84:27-31

Anhang

A.1 Liste der verwendeten Abkürzungen

AF	Atemfrequenz
ACI	Airport Council International
AMA	Aerospace Medical Association
AMS	Acute Mountain Sickness
AMV	Atemminutenvolumen
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area Under the Curve
AZV	Atemzugvolumen (= VT)
B	Basismessung
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BTS	British Thoracic Society
C	Capacitance
CF	Cystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
COLD	Chronisch Obstruktive Lung Disease
COPD	Chronisch Obstruktive Pulmonal Disease
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
ERV	Exspiratorisches Reservevolumen
FEV1	Einsekundenkapazität
FPR	Falsch Positiv Rate (= False Positive Rate)
Fres	Resonanzfrequenz
FVC	Forcierte Vitalkapazität (= IVC)
HAPE	High Altitude Pulmonary Oedema
HACE	High Altitude Cerebral Oedema
HAST	Hypoxia Altitude Simulation Test
HF	Herzfrequenz
HIT	Hypoxia Inhalation Test (= Inhalativer Hypoxietest)
HVR	Hypoxic Ventilatory Response
IATA	International Aviation Transport Association
IBE	Institut für Biomathematik und Epidemiologie
ILD	Interstitial Lung Disease
IOS	Impulsoszillometrie
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen (= IGV, TGV)

KHK	Koronare Herzkrankheit
L	Inertance
LLSS	Lake Louise Scoring System
l/min	Liter pro Minute
M1	erste Höhenmessung
M2	zweite Höhenmessung
M3	Belastung 30 Watt in der Höhe
MEF	Maximaler mittlerer exspiratorischer Fluß
MI	Miles
MRC	Medical Research Council
NC	Nasal Cannula with continuous flow
N-Score	Northern-Score
N2	Stickstoff
O2	Sauerstoff
OCD	Oxygen Conserving Device
PaCO2	Kohlendioxid-Partialdruck
PaO2	Sauerstoffpartialdruck
PEF	Exspiratorischer Spaltenfluß
POC	Portable Oxygen Concentrator
Pred	Predicted
R	Resistance (= Widerstand)
Raw	Atemwegswiderstand
Reff	Effektiver Atemwegswiderstand
ROC	Receiver Operating Characteristic
Rtot	Totale Resistance
RV	Residualvolumen
S/min	Schläge pro Minute
SaO2	Sauerstoffsättigung
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SK-Score	Shwachman-Kulczycki-Score
6MWT	Six-Minute-Walking-Test
TI	Tiffeneau Index
TLCO	Diffusionskoeffizient für Kohlenmonoxid
VC	Vitalkapazität
VT	Tidalvolumen
WHO	World Health Organisation
X	Reactance
Z	Impendanz

A.2 Lake Louise Scoring System

<p>■ Kopfschmerz</p> <p>0 Kein Kopfschmerz 1 Geringer Kopfschmerz 2 Mäßiger Kopfschmerz 3 Massiver Kopfschmerz</p>	<p>■ Gastrointestinale Symptome</p> <p>0 Normaler Appetit 1 Appetitlosigkeit oder leichte Übelkeit 2 Mäßige Übelkeit oder Erbrechen 3 Schwerste Übelkeit oder Erbrechen</p>
<p>■ Müdigkeit und/ oder Schwäche</p> <p>0 Keine Müdigkeit oder Schwäche 1 Geringe Müdigkeit/Schwäche 2 Mäßige Müdigkeit/Schwäche 3 Schwere Müdigkeit/Schwäche</p>	<p>■ Schwindel</p> <p>0 Kein Schwindel 1 Leichter Schwindel 2 Mäßiger Schwindel 3 Schwerer Schwindel</p>

Tabelle A.2.1 Symptome im LLSS¹⁸¹

A.3 Ergebnistabellen

Parameter	Basis	Min-Max	1. Messung 2650 m	Min-Max	2. Messung 2650 m	Min-Max	3. Messung 30 Watt	Min-Max
SaO ₂ (%)	95,00	89-99	90,00	66-98	90,00	80-98	85,00	56-93
N	35		35		35		28	
HF (S/min)	83,00	61-113	84,00	66-118	87,00	62-120	122,00	72-150
n	35		35		35		28	

Tabelle A.3.1 Veränderung von SaO₂ und HF im GK

Parameter	P B/M1	P B/M2	P B/M3	P M1/M2	P M1/M3	P M2/M3
SaO ₂ (%)	0,000***	0,000***	0,000***	0,707 ns	0,000***	0,000***
N	35	35	28	35	28	28
HF (S/min)	0,055 ns	0,182 ns	0,000***	0,816 ns	0,000***	0,000***
n	35	35	28	35	28	28

Tabelle A.3.2 Vergleich von SaO₂ und HF im GK (B = Basismessung, M1 = erste Höhenmessung, M2 = zweite Höhenmessung, M3 = Belastung 30 Watt in der Höhe).

Parameter	Basis	Min-Max	1. Messung 2650 m	Min-Max	2. Messung 2650 m	Min-Max	3. Messung 30 Watt	Min-Max
PaO₂ (mmHg)	73,55	61-97	53,00	40-79	52,00	40-72	48,00	33-69
n	26		33		35		35	
PaCO₂ (mmHg)	38,50	33-45	35,00	28-45	34,00	22-44	34,00	26-45
n	26		33		36		35	

Tabelle A.3.3 Veränderungen von PaO₂ und PaCO₂ im GK

Parameter	P B/M1	P B/M2	P B/M3	P M1/M2	P M1/M3	P M2/M3
PaO₂ (mmHg)	0,000***	0,000***	0,000***	0,703 ns	0,000***	0,000***
n	25	26	25	33	32	34
PaCO₂ (mmHg)	0,000***	0,000***	0,000***	0,765 ns	0,061 ns	0,086 ns
n	25	26	25	33	32	35

Tabelle A.3.4 Vergleich von PaO₂ und PaCO₂ im GK

Parameter	Basis	Min-Max	1. Messung 2650 m	Min-Max	2. Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
FEV1 (% pred)	66,30	26,9 – 107,0	68,85	30,3 – 115,3	71,60	29,3 – 112,4	0,000***	0,000***	0,083 ns
FVC (% pred)	85,15	51,3 - 108,2	87,95	47,1 – 119,0	87,90	44,3 – 124,3	0,005**	0,045*	0,354 ns
FEV1 / FVC	65,69	34,43 - 89,50	67,99	44,05 - 86,39	68,37	46,02 - 86,44	0,001***	0,006**	0,124 ns
n	34		36		36		34	34	36
PEF (% pred)	72,30	34,70 - 112,90	87,60	42,3 – 132,80	79,30	43,4 – 134,40	0,000***	0,000***	0,116 ns
MEF25 (% pred)	19,15	0 -75,4	28,00	7,6 – 76,3	24,70	7,5 – 82,2	0,000***	0,002**	0,04*
n	34		35		36		33	34	35
MEF50 (% pred)	31,30	5,0 – 106,8	41,15	6,9 – 137,0	40,50	8,3 – 127,0	0,000***	0,000***	0,151 ns
N	33		36		36		33	33	36
MEF75 (% pred)	47,25	9,0 – 113,5	60,65	15,9 – 132,3	56,40	13,4 – 126,9	0,000***	0,000***	0,007**
ERV (% pred)	75,50	30,1 – 133,4	69,70	0 - 217	106,85	17,0 – 186,4	0,122 ns	0,000***	0,088 ns
n	34		36		36		34	34	36

Tabelle A.3.5 Veränderungen und Vergleich der spirometrischen Parameter im GK

Parameter	Basis	Min-Max	1. Messung 2650 m	Min-Max	2. Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
R tot (% pred)	133,30	47,2 – 376,3	108,80	53,8 – 368,0	110,80	51,0 – 333,8	0,011*	0,004**	0,777 ns
SR tot (% pred)	143,40	55,9 – 509,4	132,40	54,7 – 472,6	141,50	63,3 – 532,7	0,224 ns	0,708 ns	0,326 ns
n	32		36		36		32	32	36
ITGV (% pred)	116,85	63,3 – 196,1	131,85	69,7 – 194,0	133,80	89,0 – 195,9	0,000***	0,000***	0,134 ns
RV (% pred)	152,00	79,9 – 286,4	188,55	68,5 – 341,6	162,70	57,1 – 395,2	0,177 ns	0,285 ns	0,499 ns
TLC (% pred)	104,75	66,2 – 130,8	108,70	66,5 – 142,1	109,00	65,5 – 137,4	0,153 ns	0,118 ns	0,303 ns
n	34		36		36		34	34	36

Tabelle A.3.6 Veränderungen und Vergleich der bodyplethysmographischen Parameter im GK

Parameter	Basis	Min-Max	1. Messung 2650 m	Min-Max	2. Messung 2650 m	Min-Max
Z 5Hz (kPa/l/s)	97,30	38,3 – 370,0	169,30	90,5 – 348,0	175,00	93,7 – 411,7
n	21		35		35	
R 5Hz (kPa/l/s)	88,80	36,6 – 334,0	148,00	86,0 – 314,1	155,50	85,3 – 341,5
n	23		35		35	
X 5Hz (kPa/l/s)	-830,00	-3382,1 - +2833,0	-1113,00	-7392,0 - +87830,0	-967,00	-7922,0 - +99536,0
n	23		33		34	

Tabelle A.3.7 Veränderungen der impulsoszillometrischen Parameter im GK

Parameter	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
Z 5Hz (kPa/l/s)	0,001***	0,000***	0,122 ns
n	20	20	35
R 5 Hz (kPa/l/s)	0,000***	0,001***	0,614 ns
n	22	22	35
X 5Hz (kPa/l/s)	0,004**	0,005**	0,208 ns
n	22	22	33

Tabelle A.3.8 Vergleich der impulsoszillometrischen Parameter im GK

Parameter	vor 15% O2 HT1	Min-Max	nach 15% O2 HT2	Min-Max	P v15%/n15%
PaO2 (mmHg)	72,70	56,3 – 90,1	51,30	41,5 – 62,9	0,000***
PaCO2 (mmHg)	37,3	31,0 – 45,9	37,9	27,8 – 42,3	0,025*

Tabelle A.3.9 Veränderungen und Vergleich von PaO2 und PaCO2 beim HIT im GK

Parameter	vor 15%- O2 HT1	Min - Max	HT5min	Min - Max	HT10min	Min - Max	nach 15 min 15%- O2 HT2	Min - Max
SaO2 (%)	95,0	88 - 98	89,0	82 - 96	88,0	80 - 94	89,0	82 - 94
HF (S/min)	84	62 - 110	89	64 - 112	94	68 - 116	70	70 - 114

Tabelle A.3.10 Veränderungen von SaO2 und HF beim HIT im GK

Parameter	P 0/5	P 0/10	P 0/15	P 5/10	P 5/15	P 10/15
SaO2 (%)	0,000***	0,000***	0,000***	0,046*	0,046*	0,538 ns
HF (S/min)	0,017*	0,003**	0,002**	0,402 ns	0,875 ns	0,824 ns

Tabelle A.3.11 Vergleich von SaO2 und HF beim HIT im GK

Parameter	Basis	Min- Max	1. Messung 2650 m	Min- Max	2. Messung 2650 m	Min- Max	3. Messung 30 Watt	Min-Max
Frauen								
SaO2 (%)	96,00	89 - 99	92,00	66 - 98	91,00	80 - 98	87,00	56 - 93
HF (S/min)	83,00	68-110	88,00	66-118	90,00	74-100	125	74-150
n	15		15		15		11	
Männer								
SaO2 (%)	93,9	89 - 98	90,0	84 - 97	89,0	82 - 95	83,0	70 - 91
HF (S/min)	83,5	61-113	82,5	66-118	86,5	62-120	120,0	72-139
n	20		20		20		17	

Tabelle A.3.12 Veränderungen von SaO2 und HF: Frauen und Männer

Parameter	P B/M1	P B/M2	P B/M3	P M1/M2	P M1/M3	P M2/M3
Frauen						
SaO2 (%)	0,001***	0,001***	0,003**	0,975 ns	0,005**	0,010**
HF (S/min)	0,201 ns	0,173 ns	0,003**	0,925 ns	0,004**	0,004**
Männer						
SaO2 (%)	0,000***	0,000***	0,000***	0,598 ns	0,000***	0,001***
HF (S/min)	0,102 ns	0,587 ns	0,000***	0,888 ns	0,001***	0,000***

Tabelle A.3.13 Vergleich von SaO2 und HF bei Frauen und Männern

Parameter	Basis	Min-Max	1. Messung 2650 m	Min-Max	2. Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
FEV1 (% pred)	66,00	26,9 - 92,6	73,80	30,3 – 106,7	71,60	29,3 – 110,9	0,002**	0,003**	0,363 ns
FVC (% pred)	85,90	53,1 – 106,5	95,2	49,5 – 119,0	87,5	48,5 – 124,3	0,006**	0,028*	0,755 ns
FEV1 / FVC	67,19	43,5 – 89,5	71,10	49,5 – 86,4	70,65	48,4 – 85,1	0,028*	0,101 ns	0,041*
PEF (% pred)	70,90	45,6 – 112,9	88,50	42,3 – 132,8	83,20	43,4 – 134,4	0,003**	0,013*	0,041*
MEF25 (% pred)	20,70	0 -75,4	28,8	8,4 – 75,5	24,9	7,5 – 63,7	0,009**	0,039*	0,031*
MEF50 (% pred)	31,00	5,0 – 69,0	46,70	8,6 – 89,1	43,20	8,3 – 87,1	0,002**	0,003**	0,031*
MEF75 (% pred)	46,70	16,2 – 96,6	79,60	15,9 – 126,3	73,20	13,4 – 126,9	0,002**	0,003**	0,003**
ERV (% pred)	75,00	37,0 – 133,4	67,30	17 – 133,4	107,10	24,1 – 147,0	0,422 ns	0,009**	0,460 ns

Tabelle A.3.14 Frauen, n= 15, Veränderungen und Vergleich der spirometrischen Parameter

Parameter	Basis	Min-Max	1. Messung 2650 m	Min-Max	2. Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
FEV1 (% pred)	66,60	30,2 – 107,0	64,10	33,7 – 115,3	71,60	32,3 – 112,4	0,015*	0,008**	0,187 ns
FVC (% pred)	84,10	51,3 – 108,2	80,80	47,1 – 116,1	88,30	44,3 – 114,9	0,122 ns	0,375 ns	0,357 ns
FEV1 / FVC	64,98	34,4 – 81,3	63,89	44,1 – 85,1	64,10	46,0 – 86,4	0,011*	0,035*	0,639 ns
PEF (% pred)	73,70	34,7 – 105,8	86,70	45,8 – 126,7	75,40	44,5 – 121,9	0,001***	0,002**	0,741 ns
MEF25 (% pred)	19,10	0 – 58,6	26,10	7,6 – 76,3	24,50	8,5 – 82,3	0,007**	0,021*	0,322 ns
MEF50 (% pred)	31,55	5,5 – 106,8	35,20	6,9 – 137,0	38,10	9,0 – 127,0	0,062 ns	0,024*	0,848 ns
MEF75 (% pred)	47,80	9,0 – 113,5	55,50	17,1 – 132,3	53,30	17,5 – 117,8	0,033*	0,025*	0,394 ns
ERV (% pred)	76,00	30,1 – 123,5	112,60	0 – 170	106,60	17,0 – 186,4	0,192 ns	0,014**	0,071 ns

Tabelle A.3.15 Männer, n= 20, Veränderungen und Vergleich der spirometrischen Parameter

Parameter	Basis	Min-Max	1. Messung 2650 m	Min-Max	2. Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
R tot (% pred)	164,95	83,3 – 376,3	116,80	53,3 – 368,0	161,70	81,3 – 333,8	0,019*	0,012*	0,532 ns
SR tot (% pred)	169,25	104,7 – 509,4	148,80	78,3 – 472,6	194,50	98,5 – 532,7	0,117 ns	0,308 ns	0,427 ns
ITGV (% pred)	114,50	91,0 – 139,7	132,50	102,3 – 181,1	132,50	96,6 – 178,5	0,002**	0,002**	0,955 ns
RV (% pred)	137,80	107,0 – 219,0	199,70	107,9 – 272,1	163,60	90,5 – 395,2	0,133 ns	0,279 ns	0,820**
TLC (% pred)	104,70	92,0 – 114,8	111,80	91,8 – 142,1	109,80	94,2 – 137,4	0,124 ns	0,023*	0,820 ns

Tabelle A.3.16 Frauen, n= 15 Veränderungen und Vergleich der bodyplethysmographischen Parameter

Parameter	Basis	Min-Max	1. Messung 2650 m	Min-Max	2. Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
R tot (% pred)	97,35	47,2 - 224,9	93,80	54,4 – 172,1	83,30	51,0 - 212,6	0,313 ns	0,156 ns	0,835 ns
SR tot (% pred)	132,95	55,9 - 317,4	113,30	54,7 - 271,2	108,20	63,3 - 351,9	1,000 ns	0,601 ns	0,498 ns
ITGV (% pred)	121,40	63,3 - 196,1	129,40	69,7 - 194,0	139,00	89,0 - 195,9	0,004**	0,000***	0,057 ns
RV (% pred)	169,20	79,9 - 286,40	172,00	68,5 - 341,6	161,80	57,1 - 326,5	0,602 ns	0,543 ns	0,322 ns
TLC (% pred)	107,70	66,2 - 130,8	103,70	66,5 - 132,3	105,40	65,5 - 122,5	0,651 ns	0,958 ns	0,118 ns

Tabelle A.3.17 Männer, n= 21, Veränderungen und Vergleich der bodyplethysmographischern Parameter

Parameter	Basis	Min-Max	1. Messung 2650 m	Min-Max	2. Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
Z 5Hz (kPa/l/s)	86,95	53,1 - 370,0	160,85	103,3 348,0	185,80	113,8 - 411,7	0,028*	0,018*	0,109 ns
N	8		14		14		8	8	14
R 5Hz (kPa/l/s)	88,70	52,3 - 334,0	143,25	96,2 - 314,1	168,45	105,5 - 341,5	0,017*	0,017*	0,397 ns
X 5Hz (kPa/l/s)	157,20	-3360 - +2833	497,65	-7392 - +87830	757,00	-7922 - +99536	0,208 ns	0,327 ns	0,363 ns
n	9		14		14		9	9	14

Tabelle A.3.18 Frauen, Veränderungen und Vergleich der impulsoszillometrischen Parameter

Parameter	Basis	Min-Max	1. Messung 2650 m	Min-Max	2. Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
Z 5Hz (kPa/l/s)	104,10	28,3 - 287,1	182,50	90,5 - 264,8	175,00	93,7 - 261,0	0,011*	0,007**	0,465 ns
N	13		21		21		13	13	21
R 5Hz (kPa/l/s)	91,50	36,6 - 256,7	165,40	86,0 - 230,5	153,20	85,3 - 234,5	0,008**	0,011*	0,881 ns
n	14		21		21		14	14	21
X 5Hz (kPa/l/s)	-857,30	-3382 - -116	-1193,00	-2810 - -362	-1262,00	-3102 - -360	0,006**	0,002**	0,005**
n	14		19		20		14	14	19

Tabelle A.3.19 Männer, Veränderungen und Vergleich der impulsoszillometrischen Parameter

Parameter	vor 15%-O2	Min-Max	5 min	Min-Max	10 min	Min-Max	15 min	Min-Max
Frauen								
SaO2 (%)	96,50	91,00- 98,00	90,00	82,00- 96,00	89,50	80,00- 94,00	88,50	82,00- 94,00
HF (S/min)	86,00	71,00- 110,00	94,00	71,00- 112,00	96,50	79,00- 116,00	91,00	77,00- 114,00
n	10		10		10		10	
Männer								
SaO2 (%)	94,00	88,00- 98,00	88,00	84,00- 96,00	88,00	83,00- 94,00	89,00	82,00- 94,00
HF (S/min)	79,00	62,00- 104,00	88,00	64,00- 110,00	86,00	68,00- 112,00	84,00	70,00- 105,00
N	13		13		13		13	

Tabelle A.3.20 Veränderungen von SaO2 und HF beim HIT: Frauen und Männer im Vergleich

Parameter	P 0/5	P 0/10	P 0/15	P 5/10	P 5/15	P 10/15
Frauen						
SaO2 (%)	0,005**	0,005**	0,005**	0,083 ns	0,056 ns	0,595 ns
HF (S/min)	0,049*	0,011**	0,036*	0,124 ns	0,859 ns	0,263 ns
Männer						
SaO2 (%)	0,002**	0,001***	0,002**	0,300 ns	0,273 ns	0,763 ns
HF (S/min)	0,107 ns	0,082 ns	0,023*	0,592 ns	0,937 ns	0,325 ns

Tabelle A.3.21 Vergleich von SaO2 und HF beim HIT: Frauen und Männer im Vergleich

Parameter	vor 15% O2	Min-Max	nach 15% O2	Min-Max	P v15%/n15%
Frauen					
PaO2 [mmHg]	74,15	59,40 – 84,00	51,70	43,30 – 62,90	0,005**
PaCO2 [mmHg]	35,40	31,00 – 40,70	34,05	28,80 – 39,00	0,541 ns
n	10		10		10
Männer					
PaO2 [mmHg]	72,40	56,30 - 90,10	51,30	41,50 – 61,80	0,001***
PaCO2 [mmHg]	39,10	35,70 – 45,90	38,40	27,80 – 42,30	0,007**
n	13		13		13

Tabelle A.3.22 Veränderungen und Vergleich von PaO2 und PaCO2 beim HIT: Frauen und Männer im Vergleich.

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messung 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	3.Messung 30 Watt	Min- Max
SaO2 [%]	96,00	92-98	92,00	87-98	91,50	87-98	91,00	86-93
HF [S/min]	82,00	61-100	78,00	66-103	79,50	63-98	113,00	72-150
n	14		14		14		9	

Tabelle A.3.23 Veränderungen von SaO2 und HF in Gruppe 1

Parameter	P B/M1	P B/M2	P B/M3	P M1/M2	P M1/M3	P M2/M3
SaO2 [%]	0,002**	0,001***	0,007**	0,163 ns	0,017*	0,112 ns
HF [S/min]	1,000 ns	0,530 ns	0,008**	0,196 ns	0,011*	0,011*
n	14	14	9	14	9	9

Tabelle A.3.24 Vergleich von SaO2 und HF in Gruppe 1

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messung 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	3.Messung 30 Watt	Min-Max
PaO2 (mmHg)	83,90	65-97	55,00	50-79	58,00	49-72	52,00	46-69
n	9		12		13		14	
PaCO2 (mmHg)	36,60	33-41	33,00	29-36	33,00	22-37	33,00	29-35
n	9		12		14		14	

Tabelle A.3.25 Veränderungen von PaO2 und PaCO2 in Gruppe 1

Parameter	P B/M1	P B/M2	P B/M3	P M1/M2	P M1/M3	P M2/M3
PaO2 (mmHg)	0,008**	0,008**	0,008**	0,964 ns	0,028*	0,017*
N	9	9	9	12	12	13
PaCO2 (mmHg)	0,008**	0,011*	0,008**	0,721 ns	0,119 ns	0,136 ns
n	9	9	9	12	12	14

Tabelle A.3.26 Vergleich von PaO2 und PaCO2 in Gruppe 1

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messug 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
FEV1 (% pred)	86,35	71,8 – 107,0	91,95	73,5 – 115,3	92,85	71,8 – 112,4	0,006**	0,002**	0,510 ns
FVC (% pred)	100,80	85,9 – 108,2	105,80	95,2 – 119,0	108,05	94,7 – 124,0	0,001***	0,001***	0,510 ns
FEV1/FVC	72,74	58,38 – 89,50	74,47	62,17 – 86,39	72,80	60,58 – 86,44	0,551 ns	0,975 ns	0,109 ns
PEF (% pred)	83,30	63,8 – 112,9	105,45	82,5 – 132,8	103,70	70,7 – 134,4	0,001***	0,001***	0,103 ns
MEF25 (% pred)	42,65	19,2 – 75,4	51,10	26,5 – 76,3	40,80	24,5 – 82,2	0,0410	0,221 ns	0,109 ns
MEF50 (% pred)	50,70	31,8 – 106,8	61,45	34,3 – 137,0	60,45	34,8 – 127,0	0,022*	0,064 ns	0,158 ns
MEF75 (% pred)	69,85	47,8 – 113,5	92,10	53,9 – 132,3	81,70	52,7 – 126,9	0,016*	0,056 ns	0,116 ns
ERV (% pred)	85,50	52,6 – 133,4	121,05	17 – 217	145,00	100,4 – 186,4	0,096 ns	0,001***	0,109 ns
n	14		14		14		14	14	14

Tabelle A.3.27 Veränderungen und Vergleich der spirometrischen Parameter in Gruppe 1

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messug 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
R tot (% pred)	79,50	47,2 – 170,6	74,20	53,3 – 154,1	79,90	51,0 – 142,6	0,173 ns	0,152 ns	0,950 ns
SRtot (% pred)	74,20	53,3 – 154,1	104,70	55,9 – 216,8	99,30	63,3 – 194,5	0,463 ns	0,916 ns	0,778 ns
N	13		14		14		13	13	14
ITGV (% pred)	114,20	94,6 – 150,6	129,15	95,1 – 169,4	128,15	96,6 – 171,3	0,002**	0,002**	0,133 ns
RV (% pred)	136,90	79,9 – 200,2	124,05	68,5 – 233,2	121,65	57,1 – 194,5	0,826 ns	0,084 ns	0,272 ns
TLC (% pred)	112,15	88,5 – 116,7	111,95	87,2 – 142,1	111,30	83,7 – 137,4	0,660 ns	0,683 ns	0,272 ns
N	14		14		14		14	14	14

Tabelle A.3.28 Veränderungen und Vergleich der bodyplethysmographischen Parameter in Gruppe 1

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messung 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
Z 5 Hz (kPa/l/s)	62,55	38,3 – 104,1	131,05	90,5 – 207,6	133,10	93,7 – 221,5	0,012*	0,012*	0,177 ns
R 5 Hz (kPa/l/s)	59,75	36,6 – 99,7	122,30	86,0 – 194,0	123,75	85,3 – 208,5	0,012*	0,012*	0,422 ns
n	8		14		14		8	8	14
X 5 Hz (kPa/l/s)	- 259,00	-1810,7 – 225,9	-416,50	-3347,0 – 4453,0	-587,00	3593,0 – 4595,0	0,398 ns	0,499 ns	0,695 ns
n	7		12		13		7	7	12

Tabelle A.3.29 Veränderungen und Vergleich der impulsoszillometrischen Parameter in Gruppe 1

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messung 2 650 m	Min-Max	2.Messung 2 650 m	Min-Max	3.Messung 30 Watt	Min-Max
SaO2 (%)	95,00	89-98	88,50	84-97	90,00	87-95	85,50	81-91
HF (S/min)	74,00	68-100	83,00	66-100	85,00	62-100	119,00	74-150
n	8		8		8		6	

Tabelle A.3.30 Veränderungen von SaO2 und HF in Gruppe 2

Parameter	P B/M1	P B/M2	P B/M3	P M1/M2	P M1/M3	P M2/M3
SaO2 (%)	0,017*	0,012*	0,027*	0,478 ns	0,028*	0,046*
HF (S/min)	0,499 ns	0,263 ns	0,028*	0,553 ns	0,028*	0,046*
n	8	8	8	8	8	6

Tabelle A.3.31 Vergleich von SaO2 und HF in Gruppe 2

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messung 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	3.Messung 30 Watt	Min-Max
PaO2 (mmHg)	70,80	70 - 81	53,00	43 - 59	54,00	44 – 58	48,00	40 - 55
PaCO2 (mmHg)	35,90	33 – 45	34,00	28 – 45	33,00	29 – 42	34,00	26 - 42
n	6		8		9		9	

Tabelle A.3.32 Veränderungen von PaO2 und PaCO2 in Gruppe 2

Parameter	P B/M1	P B/M2	P B/M3	P M1/M2	P M1/M3	P M2/M3
PaO2 (mmHg)	0,043*	0,028*	0,028*	0,864 ns	0,021*	0,008**
PaCO2 (mmHg)	0,225 ns	0,046*	0,046*	0,892 ns	0,242 ns	0,478 ns
n	6	6	6	8	8	9

Tabelle A.3.33 Vergleich von PaO2 und PaCO2 in Gruppe 2

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messug 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
FEV1 (% pred)	58,60	53,0 – 67,2	64,20	55,3 – 84,7	71,60	53,9 – 78,2	0,028*	0,021*	0,374 ns
FVC (% pred)	84,10	72,1 – 92,9	84,60	68,5 – 99,2	87,50	75,8 – 93,4	0,214 ns	0,192 ns	0,594 ns
FEV1/FVC	62,70	45,2 – 71,5	71,10	51,7 – 77,3	69,40	51,4 – 76,7	0,011**	0,021*	0,051 ns
PEF (% pred)	63,80	45,6 – 99,5	86,70	47,1 – 118,9	83,20	48,6 – 111,9	0,015*	0,066 ns	0,594 ns
MEF25 (% pred)	15,4	9,1 – 23,0	26,45	19,0 – 36,5	24,90	18,5 – 38,2	0,012*	0,008**	0,207 ns
MEF50 (% pred)	27,30	15,6 – 42,6	38,20	21,1 – 66,4	40,50	21,0 – 60,9	0,038*	0,012*	0,260 ns
MEF75 (% pred)	45,00	27,4 – 69,6	64,50	32,5 – 90,3	73,80	30,7 – 87,9	0,021*	0,021*	0,260 ns
ERV (% pred)	75,00	30,1 – 114,0	69,20	4,0 – 160,0	112,70	33,0 – 148,3	0,767 ns	0,173 ns	0,214 ns
n	9		9		9		9	9	9

Tabelle A.3.34 Veränderungen und Vergleich der spirometrischen Parameter in Gruppe 2 (FVC = VCmax, FEV1/FVC = Tiffenau Index, TI).

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messug 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
R tot (% pred)	122,20	86,7 – 260,0	113,90	64,5 – 208,8	100,50	59,3 – 205,9	0,208 ns	0,050*	0,859 ns
SRtot (% pred)	140,00	112,0 – 279,9	134,30	95,3 – 292,2	156,90	75,9 – 305,4	0,674 ns	0,327 ns	0,678 ns
N	8		9		9		8	8	9
ITGV (% pred)	118,40	91,6 – 154,5	131,10	101,4 – 167,4	132,50	112,8 – 162,8	0,021*	0,015*	0,260 ns
RV (% pred)	154,40	107,0 – 252,3	199,70	127,5 – 246,3	163,60	127,9 – 204,2	0,173 ns	0,441 ns	0,110 ns
TLC (% pred)	102,50	87,5 – 121,1	118,60	91,8 – 137,7	108,90	93,8 – 115,5	0,110 ns	0,374 ns	0,086 ns
n	9		9		9		9	9	9

Tabelle A.3.35 Veränderungen und Vergleich der bodyplethysmographischen Parameter in Gruppe 2

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messung 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
Z 5 Hz [kPa/l/s]	87,4	70,7 – 110,7	181,1	117,4 – 348,0	175,0	108,2 – 340,2	0,043*	0,043*	0,594 ns
n	5		9		9		5	5	9
R 5 Hz [kPa/l/s]	84,6	65,4 – 134,2	158,3	110,9 – 314,1	153,2	102,6 – 301,8	0,028*	0,028*	0,859 ns
X 5 Hz [kPa/l/s]	- 818,2	-3359,9 – 2207,0	-1193,0	-7392,0 – 2753,0	-1649,0	-7922,0 – 3368,0	0,046*	0,116 ns	0,374 ns
n	6		9		9		6	6	9

Tabelle A.3.36 Veränderungen und Vergleich der impulsoszillometrischen Parameter in Gruppe 2

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messung 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	3.Messung 30 Watt	Min-Max
SaO2 [%]	93,00	90 – 99	87,00	66 – 95	89,00	82 – 96	81,00	56 – 90
HF [S/min]	90,00	70 – 113	101,00	75 – 118	95,00	66 – 120	125,00	76 – 139
n	11		11		11		11	

Tabelle A.3.37 Veränderungen von SaO2 und HF in Gruppe 3

Parameter	P B/M1	P B/M2	P B/M3	P M1/M2	P M1/M3	P M2/M3
SaO2 [%]	0,003**	0,003**	0,003**	0,797 ns	0,003**	0,005**
HF [S/min]	0,003**	0,474 ns	0,003**	0,248 ns	0,004**	0,003**
n	11	11	11	11	11	11

Tabelle A.3.38 Vergleich von SaO2 und HF in Gruppe 3

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messung 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	3.Messung 30 Watt	Min-Max
PaO2 [mmHg]	72,05	62 – 83	48,00	40 – 55	47,10	40 – 54	42,00	33 – 51
PaCO2 [mmHg]	40,10	37 – 45	37,00	33 – 42	37,70	32 – 43	36 ,00	32 – 45
n	10		11		11		11	

Tabelle A.3.39 Veränderungen von PaO2 und PaCO2 in Gruppe 3

Parameter	P B/M1	P B/M2	P B/M3	P M1/M2	P M1/M3	P M2/M3
PaO2 [mmHg]	0,005**	0,005**	0,005**	0,299 ns	0,003**	0,004**
PaCO2 [mmHg]	0,014*	0,041*	0,047*	0,766 ns	0,655 ns	0,789 ns
n	10	10	10	11	11	11

Tabelle A.3.40 Vergleich von PaO2 und PaCO2 in Gruppe 3

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messung 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
FEV1 [% pred]	41,60	26,9 – 49,7	41,80	30,3 – 64,1	60,00	44,3 – 78,1	0,091 ns	0,213 ns	0,168 ns
FVC [% pred]	64,20	51,3 – 80,3	65,50	47,1 – 76,9	60,00	44,3 – 78,1	0,790 ns	0,374 ns	0,110 ns
FEV1/FVC	55,78	34,4 – 66,1	59,23	44,1 – 77,1	62,86	46,0 – 76,0	0,016*	0,010**	0,534 ns
PEF [% pred]	54,00	34,7 – 85,2	56,40	45,8 – 88,5	59,00	44,5 – 83,2	0,074 ns	0,110 ns	0,286 ns
MEF25 [% pred]	9,00	0,0 – 19,9	11,10	7,6 – 31,0	13,20	7,5 – 23,7	0,037*	0,013*	0,859 ns
MEF50 [% pred]	17,80	5,0 – 26,9	15,50	6,9 – 73,4	18,40	8,3 – 44,9	0,037*	0,037*	0,859 ns
MEF75 [% pred]	25,50	9,0 – 42,0	29,80	17,1 – 64,9	31,10	17,5 – 59,3	0,021*	0,021*	0,050*
ERV [% pred]	50,40	32,2 – 116,2	53,70	0,0 – 133,0	81,20	17,0 – 106,6	0,424 ns	0,594 ns	0,859 ns
n	11		11		11		11	11	11

Tabelle A.3.41 Veränderungen und Vergleich der spirometrischen Parameter in Gruppe 3

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messung 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
R tot [% pred]	170,90	87,8 – 376,3	139,10	79,8 – 368,0	137,10	77,2 – 316,9	0,110 ns	0,131 ns	0,790 ns
SRtot [% pred]	208,80	100,8 – 509,4	188,30	85,9 – 472,6	222,50	77,9 – 469,8	0,328 ns	0,929 ns	0,075 ns
ITGV [% pred]	123,40	63,3 – 196,1	135,30	69,7 – 194,0	146,20	89,0 – 195,9	0,050*	0,008**	0,130 ns
RV [% pred]	180,50	86,9 – 286,4	203,10	82,0 – 341,6	208,40	75,6 – 326,5	0,248 ns	0,008*	0,374 ns
TLC [% pred]	95,50	66,2 – 130,8	94,40	66,5 – 129,9	97,00	65,5 – 122,4	0,929 ns	0,328 ns	0,398 ns
n	11		11		11		11	11	11

Tabelle A.3.42 Veränderungen und Vergleich der bodyplethysmographischen Parameter in Gruppe 3.

Parameter	Basis	Min-Max	1.Messug 2650 m	Min-Max	2.Messung 2650 m	Min-Max	P B/M1	P B/M2	P M1/M2
Z 5 Hz [kPa/l/s]	135,95	113,4 – 370,0	196,60	131,0 – 264,8	196,75	131,2 – 261,0	0,237 ns	0,128 ns	0,386 ns
n	8		10		10		8	8	10
R 5 Hz [kPa/l/s]	124,80	88,8 – 334,0	174,10	103,7 – 230,5	159,65	94,5 – 234,5	0,161 ns	0,263 ns	0,646 ns
n	9		10		10		9	9	10
X 5 Hz [kPa/l/s]	-925,00	-3382,1 – 2833,0	-1549,00	-2810,0 – 758,6	-1897,00	-3102,0 – 1032,0	0,038*	0,021*	0,059 ns
n	10		10		10		10	10	10

Tabelle A.3.43 Veränderungen und Vergleich der impulsoszillometrischen Parameter in Gruppe 3

Parameter	1.Messung	2. Messung	3. Messung (30 Watt Belastung)
PaO2 Basis [mmHg]	<u>0,762**</u>	<u>0,649**</u>	<u>0,540**</u>
PaCO2 Basis [mmHg]	- 0,391	<u>- 0,526**</u>	- 0,393
n	25	26	25
SaO2 Basis[%]	<u>0,828**</u>	<u>0,741**</u>	<u>0,815**</u>
HF Basis [S/min]	<u>0,697**</u>	<u>0,544**</u>	<u>0,518**</u>
n	22	23	22

Tabelle A.3.44 Korrelation: BGA Basis, HF Basis und SaO2 Basis zu PaO2 Höhe

Parameter	Basis	1. Messung	2. Messung	3. Messung (30 Watt Belastung)
FEV1 Basis [% pred]	<u>0,565**</u>	<u>0,713**</u>	<u>0,757**</u>	<u>0,807**</u>
FVC Basis [% pred]	0,403*	<u>0,561**</u>	<u>0,600**</u>	<u>0,602**</u>
FEV1 / FVC	<u>0,673**</u>	<u>0,709**</u>	<u>0,713**</u>	<u>0,762**</u>
PEF Basis [% pred]	0,175	0,495**	<u>0,526**</u>	<u>0,590**</u>
MEF 25 Basis [% pred]	<u>0,691**</u>	<u>0,664**</u>	<u>0,682**</u>	<u>0,758**</u>
MEF 50 Basis [% pred]	<u>0,737**</u>	<u>0,732**</u>	<u>0,772**</u>	<u>0,823**</u>
MEF 75 Basis [% pred]	<u>0,582**</u>	<u>0,677**</u>	<u>0,745**</u>	<u>0,820**</u>
ERV Basis [% pred]	0,194	0,244	0,144	0,340*
n	25	31	33	34

Tabelle A.3.45 Korrelation: Basis-Spirometriedaten zu PaO2 Höhe

Parameter	Basis	1. Messung	2. Messung	3. Messung (30 Watt Belastung)
R tot Basis [% pred]	- 0,345	- 0,385*	- 0,338	- 0,487**
SR tot Basis [% pred]	- 0,502*	- 0,564**	- 0,487**	- 0,605**
n	25	29	31	32
ITGV Basis [% pred]	- 0,313	- 0,452*	- 0,330	- 0,340*
RV Basis [% pred]	- 0,590**	- 0,682**	- 0,474**	- 0,563**
TLC Basis [% pred]	- 0,062	- 0,046	0,089	0,032
n	25	31	33	34

Tabelle A.3.46 Korrelation: Basis-Bodyplethysmographiedaten zu PaO2 Höhe

Parameter	Basis	1. Messung	2. Messung	3. Messung (30 Watt Belastung)
Z 5Hz [% pred]	- 0,313	- 0,344	- 0,585**	- 0,654**
n	21	20	21	21
R 5Hz [% pred]	- 0,189	- 0,342	- 0,542**	- 0,615**
X 5Hz [% pred]	0,168	0,198	0,196	0,243
n	23	22	23	23

Tabelle A.3.47 Korrelation: Basis-IOS-Daten zu PaO2 Höhe

Parameter	Basis	1. Messung	2. Messung	3. Messung (30 Watt Belastung)
PaO2 nach HIT [mmHg]	0,636**	0,632**	0,552**	0,611**
PaCO2 nach HIT [mmHg]	- 0,328	- 0,556**	- 0,675**	- 0,671**
HF nach 5 min [S/min]	- 0,638**	- 0,525**	- 0,614**	- 0,587**
HF nach 10 min [S/min]	- 0,611**	- 0,483*	- 0,578**	- 0,585**
HF nach 15 min [S/min]	- 0,490*	- 0,438*	- 0,689**	- 0,686**
SaO2 nach 5 min [%]	0,551**	0,674**	0,644**	0,692**
SaO2 nach 10 min [%]	0,629**	0,810**	0,694**	0,676**
SaO2 nach 15 min [%]	0,541**	0,644**	0,558**	0,565**
n	23	22	23	22

Tabelle A.3.48 Korrelation: HIT-Daten zu PaO2 Höhe

Eidesstattliche Versicherung

Meyer, Susanne

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die hier vorliegende Dissertation mit dem Thema

Bestimmung von Pre-Flight Kriterien für erwachsene Patienten mit Cystischer Fibrose zur Beurteilung des individuellen In-Flight Risikos

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades einereicht wurde.

Ort, Datum

Meyer, Susanne