

Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

Exercise Testing in Respiratory Medicine

DGP Recommendations

Autoren

F. J. Meyer¹, M. M. Borst², H. C. Buschmann³, R. Ewert⁴, B. Friedmann-Bette⁵, U. Ochmann⁶, W. Petermann³, A. M. Preisser⁷, D. Rohde⁸, K.-H. Rühle⁹, S. Sorichter¹⁰, G. Stähler¹¹, M. Westhoff¹², H. Worth¹³

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325901>
 Pneumologie 2013; 67: 16–34
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.

F. Joachim Meyer

Klinik für Pneumologie,
 Gastroenterologie,
 Internistische Intensiv- und
 Beatmungsmedizin,
 Städtisches Klinikum Harlaching
 Sanatoriumsplatz 2
 80336 München
 Joachim.Meyer@klinikum-
 muenchen.de

Zusammenfassung



Dieses Dokument der DGP ersetzt die Empfehlungen von 1998. Anhand der aktuellen Datenlage und einer Konsensuskonferenz wurden Empfehlungen zu Indikationen, zur Auswahl und Durchführung der geeigneten Untersuchungstechniken sowie zu den technischen und personellen Voraussetzungen formuliert. Detaillierte Angaben werden zur Blutgasanalyse unter Belastung, zum 6-Minuten-Gehtest und Rechtsherzkatheter mit Belastung sowie zur Spiroergometrie und Stress-echokardiografie gemacht. Der richtige Einsatz von Belastungsuntersuchungen bei anstrengungsinduziertem Asthma, bei sportmedizinischen bzw. arbeitsmedizinischen Fragestellungen, bei der präoperativen Risikostratifizierung und beim Therapiemonitoring pneumologischer Erkrankungen wird dargestellt.

Einführung



Atemnot unter Belastung und Leistungslimitation führen Patienten häufig zum Arzt. Wenn sich die Beeinträchtigungen nach Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung weder mittels einer kardiologischen (EKG, Echokardiografie) noch einer pneumologischen Basisdiagnostik (Spirometrie, Ganzkörperplethysmografie, Blutgase in Ruhe, CO-Diffusionskapazität) ätiologisch klären lassen, sind Belastungsuntersuchungen sinnvoll. Im Gegensatz zu Untersuchungen unter Ruhebedingungen erfassen Belastungstests mehrere Organsysteme: Lunge, Herz, pulmonaler und systemischer Kreislauf und periphere Muskulatur. Häufig identifizieren geeignete Belastungstests das für die Belastungseinschränkung relevante Organsystem [1–3].

Abstract



This document replaces the DGP recommendations published in 1998. Based on recent studies and a consensus conference, the indications, choice and performance of the adequate exercise testing method in its necessary technical and staffing setting are discussed. Detailed recommendations are provided: for arterial blood gas analysis and right heart catheterization during exercise, 6-minute walk test, spiroergometry, and stress echocardiography. The correct use of different exercise tests is discussed for specific situations in respiratory medicine: exercise induced asthma, monitoring of physical training or therapeutical interventions, preoperative risk stratification, and evaluation in occupational medicine.

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

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

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

Diese erweiterten Fragestellungen, neuartige Testverfahren und die Neubewertung von Testergebnissen machen eine Aktualisierung der DGP-Empfehlungen von 1998 erforderlich [4].

* federführend

Inhaltsverzeichnis	
Einführung	16
Allgemeine methodische Aspekte	17
Indikationen der Belastungsuntersuchungen	17
Komplikationen und Kontraindikationen der Belastungsuntersuchungen	17
Auswahl der Belastungsuntersuchung	17
Belastungsende und Kriterien der Ausbelastung	19
Borg-Skala	19
Technische und personelle Voraussetzungen für Belastungsuntersuchungen	19
Häufig eingesetzte Belastungsuntersuchungen	20
Gehtests	20
Blutgase unter Belastung	21
Spiroergometrie	21
Stressechokardiografie	24
Rechtsherzkatheter unter Belastung	25
Belastungsuntersuchungen bei speziellen pneumologischen Fragestellungen	25
Anstrengungsinduziertes Asthma	25
Sporttauglichkeit und Trainingssteuerung	26
Arbeitsmedizin und Begutachtung	26
Präoperative Diagnostik	27
Therapiemonitoring	28

Allgemeine methodische Aspekte

Indikationen der Belastungsuntersuchungen

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

Komplikationen und Kontraindikationen der Belastungsuntersuchungen

In großen Kollektiven von gesunden Sportlern und Patienten betrug die Komplikationsrate bei Belastungstests 2–5 Komplikationen pro 10.000 Untersuchungen, davon waren 0,5 pro 10.000 tödlich [1, 3, 6].

Angesichts der auftretenden Komplikationen wird eine adäquate Schulung der die Belastung durchführenden Personen in der Erkennung und Behandlung von Komplikationen gefordert [1, 3, 7]. Die individuellen Risiken des Patienten sind vor der Untersuchung zu klären. Beispiel: Bei der Untersuchung von Patienten mit einem implantierten Kardioverter-Defibrillator sollte die programmierte Interventionsfrequenz bekannt sein, damit die Herzfrequenz während der Belastung nicht über diese ansteigt und eine Entladung des Aggregats (möglicherweise mit Sturz vom Ergometer!) ausgelöst wird [3].

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

Auswahl der Belastungsuntersuchung

Bei Belastungstests werden (a) die symptomlimitierte maximale Belastbarkeit oder (b) die Ausdauer (engl. *endurance*, wie lange kann eine konstante submaximale Belastung durchgeführt werden?) gemessen (siehe **Tab. 3**).

Für Gehtests, insbesondere den 6-Minuten-Gehtest, sind standardisierte Testbedingungen von entscheidender Bedeutung (siehe Kapitel 6-Minuten-Gehtest).

Tab. 1 Indikationen für Belastungsuntersuchungen. Modifiziert nach [1, 2].

- Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit, insbesondere der kardio-pulmonalen Leistungsfähigkeit
- differenzialdiagnostische Abklärung der Belastungsdyspnoe
- Analyse von Gasaustauschstörungen und Shuntvitien
- Nachweis einer belastungsinduzierten Bronchokonstriktion
- Indikationsstellung zur Sauerstoff-Therapie bei Belastungshypoxämie [5]
- Beurteilung von Schweregrad und Prognose einer Erkrankung, z. B. COPD, Pulmonale Hypertonie, Linksherzinsuffizienz
- Beurteilung von Verlauf und Therapieeffekten, z. B. bei COPD, zystischer Fibrose, interstitiellen Lungenerkrankungen, pulmonaler Hypertonie
- präoperative Risikoabschätzung, z. B. vor Lungenresektion, Lungenvolumenreduktion, Lungentransplantation
- arbeitsmedizinische Leistungsdiagnostik und Begutachtung
- sportmedizinische Beurteilung, z. B. Trainingssteuerung
- Analyse von Trainingseffekten und anderen Interventionen in der pneumologischen Rehabilitation

Tab. 2 Absolute Kontraindikationen. Modifiziert nach [1].

- akuter Myokardinfarkt (3–5 Tage)
 - instabile Angina pectoris und akute Myokardischämie
 - unkontrollierte Rhythmusstörungen mit hämodynamischer Beeinträchtigung
 - akute bzw. aktive entzündliche Herzerkrankungen (Endo-, Peri-, Myokarditis)
 - dekompensierte Herzinsuffizienz
 - V. a. Aortendissektion
 - hochgradige und symptomatische Aortenklappenstenose
 - akute Lungenembolie
 - akute Bein-/Beckenvenenthrombose
 - nicht-kontrolliertes Asthma, schwere akute Exazerbation einer COPD
 - akute extra-kardiopulmonale Erkrankungen mit der Gefahr der Verschlechterung unter Belastung (z. B. Infektion, Nierenversagen, schwere Hyperthyreose)
 - psycho-kognitive Beeinträchtigung mit Unfähigkeit zur Kooperation
- Relative Kontraindikationen, modifiziert nach [1]**
- Koronarstenose des Hauptstammes oder der rechten Koronararterie bei sog. Rechtsversorgertyp
 - hämodynamisch einschränkende Herzklappenerkrankungen
 - unkontrollierte arterielle Hypertonie (in Ruhe systolisch > 200 mmHg, diastolisch > 120 mmHg)
 - hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
 - Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie
 - höhergradige atrioventrikuläre Überleitungsstörung
 - fortgeschrittene oder komplizierte Schwangerschaft
 - Elektrolytentgleisungen
 - Epilepsie, falls Gefahr einer Konvulsion unter Belastung besteht
 - orthopädische Beeinträchtigung, die die Durchführung der Belastung einschränkt

Die Ergometrie und Spiroergometrie werden meist auf einem elektronisch gebremsten Fahrrad sitzend bzw. halbliegend oder auf einem motor-getriebenen Laufband durchgeführt. In der Sportmedizin sind auch sportartspezifische (Schwimm-, Ruder- etc.) Ergometer sowie Feldtests gebräuchlich.

Obwohl Gehen oder Laufen häufigere Bewegungsmuster darstellen, ist das „Gehen“ auf dem Laufband damit nur eingeschränkt vergleichbar. Demgegenüber stellt das Fahrradergometer weniger Ansprüche an Koordination und Gleichgewicht der Patienten und die Belastung ist exakter zu quantifizieren.

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

Tab. 3 Differenzierung zwischen zunehmender und konstanter Belastungsintensität. Modifiziert nach [14].

Beim Vergleich der Befunde von Belastungen auf Laufband und Fahrrad ist zu beachten, dass auf dem Laufband mehr Muskelmasse eingesetzt wird. Dadurch erzielen Patienten bei gleicher Leistung (Watt) eine höhere Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$). In der Regel beenden Untrainierte die Fahrradergometrie aufgrund von Ermüdung der Beinmuskulatur bei einer $\dot{V}O_2$, die 10–20% unterhalb der $\dot{V}O_2$ auf dem Laufband liegt [8–11]. Bei einer Untersuchung von Patienten mit COPD konnte kein signifikanter Unterschied der $\dot{V}O_2$ zwischen beiden Belastungsarten festgestellt werden [12].

Das Körpergewicht hat bei der Belastung mittels Laufband einen relevanten Effekt auf die Beziehung zwischen $\dot{V}O_2$ und Leistung (Watt), aber nahezu keinen bei der Belastung auf dem Fahrrad. Die erreichte Wattzahl und peak $\dot{V}O_2$ auf dem Fahrradergometer sind in liegender bzw. halbliegender Position niedriger als im Sitzen. Lediglich eine Studie bei Patienten mit koronarer Herzkrankung wies gleiche Leistung in sitzender und halb-liegender Fahrradergometrie nach [13]. Die Fahrradergometrie in halb-liegender Position hat Vorteile für schwer beeinträchtigte Patienten und ermöglicht die gleichzeitige Durchführung von Stress-echokardiografie oder Rechtsherzkatheter.

Beginn und Steigerung der Belastung nach Rampen- versus Stufenprotokoll

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

- ▶ progressives Rampenprotokoll mit kontinuierlicher Steigerung der Belastung, alle 10 bis 60 s
- ▶ Stufenprotokolle mit 3–5-minütlicher Steigerung der Belastung um 25–50 Watt, symptomlimitiert (nach 2–3 min auf jeder Belastungsstufe schwanken hämodynamische Parameter um <5%, d. h. *steady state* für kardiovaskuläre Parameter) [15]
- ▶ Stufenprotokoll mit zwei 5-minütigen Belastungsstufen zur Analyse des Gasaustausches (*steady state* für Gasaustausch jeweils in der 5. Belastungsminute)
- ▶ Protokoll mit einer konstanten Belastungsstufe zur Bestimmung der Ausdauer, *endurance*, symptomlimitiert
- ▶ hochintensiver Belastungstest (siehe Kap. anstrengungsinduziertes Asthma)

Wenn maximale Leistungsfähigkeit und die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme Hauptziele der Belastungsuntersuchung sind, ist die Rampenbelastung der Stufenbelastung vorzuziehen [16]. Durch zunehmende Steilheit der Rampe bzw. größere Wattstufen wird die Leistung während eines symptomlimitierten Belastungstests gesteigert, ohne dass signifikante Unterschiede bei den Parametern des Gasaustausches zu beobachten sind [17–20].

Belastung nach Rampenprotokoll

Während traditionell aufgrund der Trägheit der früheren Messmethodik vorwiegend Stufenprotokolle mit 2– bis 5-minütlicher Steigerung um 25 oder 50 Watt durchgeführt wurden [21], ist mit Verbesserung der zeitnahen Messwertberechnung (*breath-by-breath*) mittlerweile das Ergometer-Rampenprotokoll mit einer fast kontinuierlichen Steigerung der Belastung (alle 10 s bis 60 s) weit verbreitet [1, 3].

Um eine zeitnahe und gleichmäßige Adaptation der Werte $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ an die Belastungsstufe zu ermöglichen, ist eine konstante Steigerung der Belastung erforderlich. Dabei wird empfohlen, die Belastung nicht aus der 3-minütigen Ruhephase heraus, sondern erst nach einer 1- bis 3-minütigen Leerlaufphase (*unloaded pedaling*) zu steigern. Ziel der konstant gesteigerten Belastung nach dem Rampenprotokoll ist das Erreichen der maximalen Belastungsstufe bzw. der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_{2max}$, $\dot{V}O_{2peak}$) nach einer Belastungsdauer von 8–12 Minuten [3, 10]. Hierzu wird in Abhängigkeit von der körperlichen Belastbarkeit die Intensität der körperlichen Belastung um 5–25 W pro Minute gesteigert [1].

Erwartet man eine Untersuchungsdauer von >12 min, sollte ein Belastungsprotokoll mit rascherer Leistungssteigerung gewählt werden, z. B. nach Bruce [22, 23]. Ungeachtet dieser etablierten Empfehlungen einer „idealen“ Belastungsdauer von 8–12 min konnte gezeigt werden, dass valide Messungen hinsichtlich der maximalen $\dot{V}O_2$ zwischen 5–26 min möglich sind [24].

Das geeignete Rampenprotokoll, d. h. die Zunahme der Belastung in Watt pro Minute (S), kann ermittelt werden nach [1]:

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

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

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

F beträgt für Männer 20 und für Frauen 14.

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

Beträgt die FEV_1 <80 Sollwert, so ist die Eingangsstufe entsprechend der Einschränkung der FEV_1 gegenüber dem Sollwert zu reduzieren [1].

In der Nachbelastungsphase erfolgt initial häufig ein unbelastetes Treten (*unloaded pedaling*) über etwa 2–3 min, worauf die eigentliche Ruhephase folgt [1].

Steady-State-Belastung zur Gasaustauschanalyse

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

Um eine frühzeitige Erschöpfung zu vermeiden, sollte bei Patienten mit mäßiger Belastungseinschränkung die Untersuchung mit 2 bis 3 Stufen, über je 5 Minuten erfolgen. Die initiale Belastungsstufe und die Steigerung zur nächsten Stufe werden in Abhängigkeit von der atemmechanischen Limitation (bzw. Belastungseinschränkung) gewählt. Die Blutgasanalysen sollten jeweils in der letzten Belastungsminute einer jeden Stufe erfolgen, da die Kine-

tik des Gasaustausches bei Patienten gegenüber Gesunden deutlich verändert ist [25,26].

Belastung mit konstanter Intensität

Der Belastungstest mit einer konstanten Belastungsintensität (30–40% der $\dot{V}O_2$ max oder 50–70% der W_{max}) kann für die Beurteilung von therapeutischen Interventionen, insbesondere bei Patienten mit COPD, herangezogen werden [2,27–29]. Aufgrund einzelner Beobachtungen wird z.Zt. eine *minimal clinically important difference* von 1,35 min [28] bzw. eine Verbesserung der Zeit um mehr als 33% zur Ausgangsmessung vorgeschlagen [29].

Belastung auf dem Laufband

Beim Einsatz des Laufbandes wird ähnlich dem Fahrradergometer die Leistung entweder stufenweise oder in Form einer Rampe gesteigert. Dabei ergeben sich unterschiedliche Möglichkeiten der Leistungssteigerung, entweder über eine Beibehaltung der Laufbandgeschwindigkeit und eine Erhöhung der Steigung des Laufbandes (Balke-Protokoll) [30] oder über eine Steigerung der Laufbandgeschwindigkeit bei konstanter oder zunehmender Steigung (Bruce- oder Naughton-Protokoll) [22,31].

Sollwerte

In der Literatur steht eine Reihe von Referenzwerten für Leistungsparameter zur Verfügung [1,15,16,32,33]. Erst vor kurzem wurden neue Referenzwerte in der deutschen SHIP-Kohorte erarbeitet [34], wobei für die praktische Anwendung die daraus entwickelten Normwertformeln zur Anwendung empfohlen werden können, s.Kap. Spiroergometrie [35].

Belastungsende und Kriterien der Ausbelastung

Bei eingeschränkter Belastbarkeit differenziert ein erster Schritt zwischen mangelnder Motivation (*könnte, aber will nicht*) und objektiver Organdysfunktion bei vorhandener Motivation (*will, aber kann nicht*) [2]. Bei guter Motivation ist das Ausmaß der eingeschränkten Belastbarkeit bei Gesunden und Patienten valide reproduzierbar [3,36–40].

Der Grund für den vorzeitigen Abbruch der Belastung sollte, genauso wie eine submaximale Motivation, dokumentiert werden. Häufig ergeben sich Hinweise auf die führende Organdysfunktion: z. B. Dyspnoe (Anämie, kardio-pulmonale Ursache), periphere Erschöpfung (Trainingsmangel oder Dekonditionierung, wie bei schwerer COPD), Schmerzen der Beine (z. B. Claudicatio bei peripherer Perfusionsstörung) oder Thoraxschmerz (Angina pectoris bei koronarer Herzkrankheit).

Die meisten Belastungstests werden symptomlimitiert durchgeführt. Für die Bewertung einer Belastungsuntersuchung als „maximale“ Belastung („Ausbelastung“) werden unterschiedliche Variablen herangezogen. Am umfangreichsten sind die Ausbelastungskriterien für die Spiroergometrie beschrieben: maximale Herzfrequenz, Laktat Spiegel, Plateau der Sauerstoffaufnahme, Bikarbonat, pH-Abfall und *respiratory exchange ratio* (RER) [32]. Aktuell fehlt ein Goldstandard zur Beurteilung der „Ausbelastung“ eines Patienten. Vielmehr wird die Motivation und Mitarbeit eines Patienten als „maximal“ angesehen, falls ≥ 1 der nachfolgenden Kriterien erfüllt ist [1]:

- ▶ Sollwert oder Plateau für $\dot{V}O_2$ erreicht.
- ▶ Sollwert für Leistung erreicht.
- ▶ Sollwert für Herzfrequenz erreicht.
- ▶ Hinweis auf ventilatorische Limitation, d. h. $\dot{V}E$ peak nähert sich MVV.

▶ Obwohl kein RER die Ausbelastung präzise definiert, wird ein $RER > 1,15$ allgemein als Hinweis auf nahezu oder vollständige Ausbelastung angesehen [41].

▶ Patient erschöpft/Borg-Skala 9 bis 10 von 10 Punkten (siehe Kap. Borg-Skala).

Der früher herangezogene Abfall des PaO_2 unter 55 mmHg oder der Sauerstoffsättigung unter 88% sind keine sicheren Zeichen der Ausbelastung, da dieser Abfall z. B. bei interstitiellen Lungenerkrankungen oder pulmonaler Hypertonie bereits bei submaximaler Belastung auftreten kann [1].

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

Borg-Skala

Zur Quantifizierung der subjektiv empfundenen Anstrengung ist die Graduierung mithilfe der CR-10 Skala (category ratio) nach Borg eine weit verbreitete Methode [42,43]. Diese wurde aus der *Borg Rating of Perceived Exertion Scale* entwickelt [14]. Die Zahlen sind mit nicht linearen verbalen Deskriptoren versehen. Zum Beispiel wird für Atemanstrengung der Zahl 0 die Beschreibung „überhaupt nicht“, dem Ankerpunkt 10 die Beschreibung „maximal“ zugeordnet [42,43]. Sie kann zur Bestimmung aller Arten von Empfindungen z. B. Dyspnoe unter körperlicher Belastung eingesetzt werden. Die sog. Borg-Skala kann auch über 10 erweitert werden. Vor allem in der Sportmedizin ist die RPE-Borg-Skala (*ratings of perceived exertion*) mit einer Skalierung zwischen 6 und 20 etabliert. Eine Umrechnung in die CR-10 Skala ist möglich [43]. Als minimale klinisch relevante Differenz wird 1 Einheit auf der Borg-Skala angesehen [44].

Die Test-Retest-Variabilität der mittels Borg-Skala erfassten Atemanstrengung bei COPD-Patienten nach wenigen Tagen zeigte einen Variationskoeffizienten von $3+/-1\%$ [45]. Nach 6 Wochen betrug der intraindividuelle Variationskoeffizient bei maximaler Belastung $14 \pm 9\%$ [45].

Praktische Anwendung der Borg-Skala

Vor der Belastung sollten die Patienten adäquat über die Borg-Skala informiert werden [43]. Unmittelbar nach Belastungsende (innerhalb der 1. Minute) wird der Patient aufgefordert, seine subjektive Einschätzung der Dyspnoe auf der CR-Borg-Skala anzuzeigen.

Anwendungsbeispiele für die Borg-Skala sind: Schweregrad einer Erkrankung, therapeutische Effekte einer antiobstruktiven Therapie [46,47], Sauerstofftherapie [48], Gabe eines Sauerstoff-Heliox-Gemisches [49], Lungenvolumenreduktion [50], Rehabilitation [51], Atemmuskultraining [52], Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie [53].

Die Variabilität des Dyspnoe-Scores in der Borg-Skala ist zwar größer als die objektiven Messgrößen, aber sie beinhaltet zusätzliche Informationen zur subjektiven Einschätzung der Atemnot. Sie eignet sich sowohl für die Einzel- als auch für die Verlaufsbeobachtung. Es zeigt sich darüber hinaus eine gute Reproduzierbarkeit bei Gesunden [54].

Technische und personelle Voraussetzungen für Belastungsuntersuchungen

Vor einer Belastungsuntersuchung sind adäquate Voruntersuchungen durchzuführen. Dazu gehören Anamnese einschließlich Medikamenten, körperliche Untersuchung, Überprüfung der In-

dikationsstellung zur Belastungsuntersuchung und Ausschluss von Kontraindikationen (s. o.).

Der Patient muss ausreichend über den Ablauf eines Belastungstests informiert werden. Die Vertrautheit mit den Modalitäten eines Belastungstests kann zu einer signifikanten Verbesserung des Untersuchungsergebnisses beitragen [55].

Eine bestehende Aufklärungspflicht ist zu beachten, insbesondere bei einer Stressechokardiografie und Rechtsherzkatheterisierung. Vor einer Spiroergometrie fordern anglo-amerikanische Empfehlungen durchweg eine verständliche Aufklärung des Patienten sowie dessen schriftliche Einverständniserklärung, nicht nur bei geplanter Blutentnahme zur Blutgasanalyse [1].

Die Untersuchungsbedingungen sollten möglichst standardisiert sein. Vor allem bei Verlaufsbeobachtungen sind Einflussfaktoren zu beachten, die den intraindividuellen Vergleich behindern können, z. B. zirkadiane Rhythmik, keine Nahrungsaufnahme 30 min vor Spiroergometrie.

Selbstverständlich ist es, dass eine in der kardio-pulmonalen Reanimation erfahrene Person den Belastungstest durchführt und ein Arzt jederzeit unmittelbar verfügbar sein muss. Die entsprechende technische Ausstattung für die Notfallversorgung muss am Untersuchungsort bereit gehalten werden [1, 33].

Häufig eingesetzte Belastungsuntersuchungen

Gehtests

Gehtests zu ebener Erde sind bei Menschen jeglichen Lebensalters möglich, auch bei Kindern und Älteren [56–58]. Sie sind leicht durchführbar und erfordern einen minimalen apparativen, personellen und zeitlichen Aufwand bei ähnlicher Aussagekraft einzelner Parameter wie die (Spiro-) Ergometrie [59].

Am weitesten verbreitet und am besten validiert ist der 6-Minuten-Gehtest (6-MWD) [60]. Bei dieser Untersuchung in einem mind. 30 m langen ruhigen und geraden Korridor wird die in 6 Minuten zurückgelegte Strecke erfasst, wobei der Patient die Schrittgeschwindigkeit und damit die Belastungsintensität selbst wählt [60].

Demgegenüber wechselt der Patient beim sog. *incremental shuttle walk test* (ISWT) wiederholt nach relativ kurzer Gehstrecke die Richtung (1 shuttle=10 m). Die Schrittgeschwindigkeit wird von einem akustischen Signal vorgegeben, das in zunehmend schneller Folge ertönt. Im Anschluss an einen ISWT kann nach frühestens 40–60 min ein sog. *endurance shuttle walk test* angeschlossen werden, wobei eine Schrittgeschwindigkeit von etwa 85% des maximalen Wertes des ISWT akustisch vorgegeben wird [14]. Die *shuttle walk tests* wurden bisher vor allem zum Therapiemonitoring bei Patienten mit COPD bzw. in der Rehabilitationsmedizin eingesetzt [61–64].

6-Minuten-Gehtest

Indikationen und Durchführung Die Indikationen für den 6-MWT sind in **Tab. 1** genannt. Zusätzlich ist der Einsatz des 6-MWT bei einer Reihe von Erkrankungen erfolgreich eingesetzt worden, z. B. bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Fibromyalgie, pulmonaler Hypertonie und geriatrischen Fragestellungen.

Die valide Interpretation des 6-MWT, insbesondere zur Verlaufsbeobachtung, erfordert eine streng standardisierte Untersuchungstechnik [60]: Stets im gleichen mind. 30 m langen Korridor, ohne Publikumsverkehr oder behindernde Einrichtung, geht der Patient nach einer ausführlichen Einweisung mit ggf.

1–2 Probetests (*familiarization*) zwischen zwei gut sichtbaren Wendemarken. Die verbalen Informationen vor und während des Tests sind genau festgelegt [60]. Der Untersucher soll den Patienten/Probanden nicht begleiten und ihn auffordern, nicht zu laufen oder zu rennen [65].

Nach Ablauf der 6 Minuten wird die zurückgelegte Wegstrecke mithilfe der Bodenmarkierungen dokumentiert und die empfundene Dyspnoe mittels der Borg-Skala erfragt.

Vor der Untersuchung ist körperliche Anstrengung zu vermeiden, d. h. der Patient wird ggf. im Rollstuhl zum 6-MWT transportiert.

Interpretation Normwerte dienen der inter-individuellen Vergleichbarkeit der erbrachten Geleistung. Beim 6-MWT hat sich die Sollwertberechnung nach Enright und Sherill durchgesetzt [66]:

Sollwert für 6-Minuten-Gehstrecke, in m:

Frauen:

$$(2,11 \times \text{Größe [cm]}) - (2,29 \times \text{Gewicht [kg]}) - (5,78 \times \text{Alter [J]}) + 667$$

Männer:

$$(7,57 \times \text{Größe [cm]}) - (1,76 \times \text{Gewicht [kg]}) - (5,02 \times \text{Alter [J]}) - 309$$

Die Domäne des 6-MWT ist der intra-individuelle Vergleich im Rahmen von Verlaufsbeobachtungen. Es ist zu beachten, dass bei Testwiederholung bessere Ergebnisse erzielt wurden als bei der Erstuntersuchung [55, 67–69]. Dafür wurden vielfältige Gründe diskutiert: Trainingseffekt, bessere Einschätzung der eigenen Leistungsfähigkeit und weniger Angst vor der Belastung [67].

Die Ergebnisse des 6-MWT korrelieren bei zahlreichen pneumologischen und kardiologischen Erkrankungen gut mit anderen Parametern der Schweregradbeurteilung. Gut dokumentiert ist der Stellenwert dieses Belastungstests bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz [70, 71].

In mehreren Arbeiten wurde gezeigt, dass der 6-MWT bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie unterschiedlicher Genese in der Diagnostik von Schweregrad, Prognoseabschätzung und beim Therapiemonitoring zuverlässige Aussagen liefert [72–78].

Das Ausmaß der funktionellen Einschränkung durch parenchymatöse Lungenerkrankungen, z. B. fibrosierende und granulomatöse Prozesse, kann ebenfalls durch den 6-MWD ausreichend abgeschätzt und im Verlauf verfolgt werden [79–81].

Besondere Bedeutung hat der 6-MWT für die multidimensionale Schweregradeinteilung der COPD (BODE-Index) [82–84] [61, 63, 64, 82, 85].

Die „minimal clinically important difference (MCID)“, also die Differenz zwischen zwei Tests, die mit einer klinisch relevanten Veränderung des Patienten einhergeht, wurde ausführlich diskutiert [55].

In einer Studie betrug die MCID bei schwerer, stabiler COPD im Mittel 54 m (95% Konfidenzintervall: 31–71 m) [65]. Aufgrund statistischer Überlegungen liegt sie jedoch möglicherweise noch höher (bei >86 m) [65]. Durch andere Autoren wurde die MCID mit 54 m [86] bzw. 37–71 m [87] angegeben. Bei COPD-Patienten wurde die MCID mit 26 ± 2 m [88] und bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose mit 24–45 m [89] angegeben.

Für ein Kollektiv herzinsuffizienter Patienten konnte eine MCID von 43 m bezüglich einer Verschlechterung und von 24 m im Hinblick auf eine Verbesserung aus einer Beobachtungsstudie abgeleitet werden [90]. Bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie wurde die MCID für die Veränderung der einzelnen Kategorien des SF-36 zwischen 13–41 m berechnet [91]. Bei Patienten mit einer idiopathischen Lungenfibrose zeigte eine Verlaufsbeobachtung nach 12 Monaten eine MCID von 28 (Spanne 10,8–58,8) m [92].

Bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung war die Sauerstoffsättigung bzw. das Produkt aus Strecke und Sättigung während des 6-MWT mit einer erhöhten Mortalität verbunden [80, 93]. Ebenso fand sich eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose und einem verlangsamten Abfall der Herzfrequenz in der ersten und zweiten Minute nach 6-MWT [94].

Auch wenn dadurch die Einfachheit der Methode geschmälert wird, so kann der 6-MWT durch die Erfassung weiterer Parameter (z. B. Sauerstoffsättigung, Herzfrequenzverhalten, Borg-Skala) ergänzt werden. Hierzu existieren jedoch keine einheitlichen Protokolle.

Blutgase unter Belastung

Als pathologisch sind ein Abfall des Sauerstoffpartialdrucks um mehr als 5 mmHg unter *steady state*-Belastungsstufen (jeweils 5 min) zu werten oder die Zunahme einer in Ruhe bereits vorhandenen Hypoxämie [4]. Ein solches Ergebnis spricht für unter Belastung persistierende oder zunehmende Verteilungsstörung oder für einen Rechts-Links-Shunt. Bei Leistungssportlern kann eine Belastungshypoxämie auf sehr hoher Belastungsstufe physiologisch auftreten. Bei reversiblen Verteilungsstörungen (z. B. infolge Adipositas) nimmt der PaO_2 unter Belastung wie bei Gesunden zu.

Da der arterielle PaO_2 von der jeweils vorliegenden Willkürventilation abhängt, sollte der PaCO_2 gleichzeitig analysiert werden. Auswirkungen der Ventilation auf die arteriellen Blutgaspartialdrücke können exakter mit der Bestimmung der endexpiratorisch-arteriellen Partialdruckdifferenzen für O_2 und CO_2 erfasst werden [4]. Die Auswahl des Belastungsprotokolls beeinflusst die Sauerstoffsättigung unter Belastung [11].

Spiroergometrie

Die Spiroergometrie wird zur Identifikation von normalen und pathologischen Reaktionsmustern unter Belastung, zur Differenzierung zwischen kardiovaskulärer oder pulmonaler Ursache der eingeschränkten Belastbarkeit [1, 95] und zur Charakterisierung von Herz-Kreislauffunktion, Atemmechanik, Gasaustausch, Muskelerkrankungen oder psychologischen Erkrankungen [3, 14, 16, 264] eingesetzt.

Kenngößen

Direkt gemessen werden: Leistung in Watt, Atem- und Herzfrequenz, Blutdruck, Atemvolumina und -stromstärke, Sauerstoffsättigung, Partialdrucke von O_2 und CO_2 expiratorisch und arteriell bzw. kapillär, Laktat und Säure-Basenhaushalt im Vollblut, EKG (s. [Tab. 4](#)).

Für die Berechnung der A-aDO_2 und des Totraums ist die Blutgasanalyse aus arteriellem Blut oder arterialisiertem Kapillarblut in Ruhe und während der Belastung unabdingbar.

Wichtige errechnete Parameter sind: Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}\text{O}_2$), Kohlendioxidabgabe ($\dot{V}\text{CO}_2$), Sauerstoffpuls, ventilatorische bzw. Atemäquivalente ($\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{O}_2$, $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{CO}_2$), Respiratory Exchange Ratio bzw. Respiratorischer Quotient, endexpiratorisch-arterielle Partialdruckdifferenzen für O_2 (A-aDO_2) und CO_2 (a-ADCO_2), Totraumventilation (VD/VT) (s. [Tab. 4](#)).

Bei Angaben zur $\dot{V}\text{O}_2$ bei Abbruch der Belastung wird zwischen $\text{peak}\dot{V}\text{O}_2$ und $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ unterschieden [265]: Beim $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ zeigt sich ein physiologisches $\dot{V}\text{O}_2$ -Plateau, das trotz Erhöhung der Belastungsintensität bzw. Anstrengung nicht weiter gesteigert (maximal erreichbare $\dot{V}\text{O}_2$) werden kann [265]. Dieses $\dot{V}\text{O}_2$ -Plateau wird nur selten bei Patienten mit kardiovaskulären oder

Tab. 4 Wichtige Parameter der Spiroergometrie und deren grafische Darstellung für Interpretation und Befund.

mechanische Arbeit	Leistung (Watt)
Gasaustausch	$\dot{V}\text{O}_2$, $\dot{V}\text{CO}_2$, RER, Laktatschwelle
Ventilation	$\dot{V}\text{E}$, VT, Atemfrequenz, Atemreserve
arterielle Blutgase	PaO_2 , PaCO_2 , A-aDO_2 , VD/VT , SatO_2 , pH, Basenüberschuss oder Bikarbonat
kardiovaskulär	Herzfrequenz, Herzfrequenzreserve, EKG, systolischer system-arterieller Blutdruck, Sauerstoffpuls
Symptome	Dyspnoe, Beinschmerzen, Angina pectoris

pulmonalen Erkrankungen beobachtet. Daher spricht man beim Abbruch der Belastung ohne $\dot{V}\text{O}_2$ -Plateau von $\text{peak}\dot{V}\text{O}_2$ (maximal erreichte $\dot{V}\text{O}_2$) [16, 96, 265].

Schwellenkonzept

Die Terminologie und die Bestimmung der Schwellen, die wesentliche Veränderungen im Stoffwechsel unter Belastung anzeigen, ist in der Literatur uneinheitlich und macht einen Vergleich von Protokollen und Studien nur schwer möglich [97]. Der jüngste Konsensus unter Federführung der AG Spiroergometrie der DGP empfiehlt folgendes Vorgehen.

Die erste ventilatorische Schwelle (VT1) wird bestimmt:

- ▶ nach der V-slope-Methode als überproportionaler Anstieg von $\dot{V}\text{CO}_2$ vs. $\dot{V}\text{O}_2$ (Grafik 5 der 9-Felder-Grafik nach Wasserman).
- ▶ Beachte: An VT1 wechselt die Kurvensteigung von <1 auf >1 , was die Abgabe von CO_2 -Überschuss aus der Laktatpufferung beschreibt. Normal ist der RER initial <1 und fällt unter Belastung ab, sodass VT1 immer bei $\text{RER} < 1$ liegt.
- ▶ durch Anstieg der $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{O}_2$ -Kurve (Grafik 6) und der $\text{P}_{\text{ET}}\text{O}_2$ -Kurve (Grafik 9) während der Belastung.
- ▶ als der erste messbare Anstieg des Laktats, d. h. sog. anaerobe Schwelle nach Wasserman [98] und entspricht der sog. ersten Laktatschwelle (LT1).

Die zweite ventilatorische Schwelle (VT2) entspricht der überproportionalen Steigerung der Ventilation infolge zunehmender respiratorischer Azidose und damit:

- ▶ dem $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{CO}_2$ -Anstieg unter Belastung (Grafik 6).
- ▶ dem zweiten „Knick“ von $\dot{V}\text{E}$ vs. $\dot{V}\text{CO}_2$ (Grafik 4)
- ▶ dem zweiten überproportionalen $\dot{V}\text{E}$ -Anstieg unter Belastung (Grafik 1)
- ▶ Abfall von $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ unter Belastung (Grafik 9).
- ▶ dem sog. respiratorischen Kompensationspunkt [RCP] nach Wasserman [99] und der sog. zweiten Laktatschwelle (LT2) [100].

Sollwerte

Für die Berechnung der Sollwerte bei der Spiroergometrie stehen etablierte Formeln in der Literatur zur Verfügung [40, 101, 102]. Mit Rücksicht auf den Umfang der vorliegenden Empfehlung sind hier die Formeln zur Sollwertberechnung aus dem SHIP-Kollektiv ohne Bewertung aufgeführt [35] (s. [Tab. 5](#)).

Sollwert für $\dot{V}\text{O}_2$ bei Patienten mit Übergewicht: Sollwert (Normgewicht) + 6 ml O_2/kg Übergewicht [16, 96]. Bei Untergewicht wird empfohlen, einen Mittelwert zu verwenden aus dem Sollwert für Normalgewicht und dem Sollwert für das aktuelle Gewicht [16].

Hinsichtlich der erreichten Leistung (Watt) stehen Sollwerte zur Verfügung [15, 103], wobei sich die Sollwerte neben dem Alter z. T. auch auf das Körpergewicht beziehen, sodass insbesondere bei Übergewicht mit Zunahme des Körperfetts eher inadäquat

Tab. 5 Referenzwerte für ausgewählte Parameter der Spiroergometrie [35].

Kenngröße	Formel	ULN (LLN, resp.) % of mean (± SD)
$\dot{V}O_2$, peak, Frauen	$-588 - 11.33 \cdot A + 9.13 \cdot H + 26.88 \cdot W - 0.12 \cdot W^2$	76.6 ± 2.4
$\dot{V}O_2$, peak, Männer	$-69 + 1.48 \cdot A + 14.02 \cdot H + 7.44 \cdot W - 233.72 \cdot cs - 0.2256 \cdot A^2$	
Herzfrequenz, peak, Frauen	$180 + 0.13 \cdot A - 0.0102 \cdot A^2 + 0.08 \cdot H - 0.21 \cdot W - 6.28 \cdot cs - 12.86 \cdot bb$	84.3 ± 5.0
Herzfrequenz, peak, Männer	$121 + 0.96 \cdot A - 0.0178 \cdot A^2 + 0.36 \cdot H - 0.27 \cdot W + 7.50 \cdot cs - 14.90 \cdot bb - 0.357 \cdot cs \cdot A$	89.3 ± 2.77
Sauerstoffpuls, peak, Frauen	$-3.7 - 0.004 \cdot A + 0.056 \cdot H + 0.075 \cdot W + 0.42 \cdot bb$	79.8 ± 2.2
Sauerstoffpuls, peak, Männer	$-0.7 - 0.044 \cdot A + 0.064 \cdot H + 0.086 \cdot W - 0.62 \cdot cs + 1.73 \cdot bb$	76.7 ± 2.9
$\dot{V}O_2$ an AT, Frauen	$30 - 2.64 \cdot A + 4.14 \cdot H + 5.30 \cdot W$	71.6 ± 4.0
$\dot{V}O_2$ an AT, Männer	$-695 + 8.05 \cdot A + 7.97 \cdot H + 5.76 \cdot W - 122.68 \cdot cs - 0.1086 \cdot A^2$	67.3 ± 3.2
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$ an AT, Frauen	$30.9 + 0.037 \cdot A - 0.053 \cdot H + 0.036 \cdot W + 0.84 \cdot cs$	120.4 ± 2.5
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$ an AT, Männer	$21.1 - 0.072 \cdot A - 0.002 \cdot H + 0.040 \cdot W + 1.71 \cdot cs + 0.0022 \cdot A^2$	117.2 ± 5.4
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope, Frauen	$26.7 + 0.046 \cdot A - 0.039 \cdot H + 0.030 \cdot W$	127 ± 5.7
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope, Männer	$20.9 + 0.139 \cdot A - 0.043 \cdot H + 0.044 \cdot W + 1.45 \cdot cs$	128.7 ± 2.1

Gleichungen zur Ermittlung der Normwerte (Mittelwerte) einiger Schlüsselparameter unter Belastung, abgeleitet aus dem SHIP-Kollektiv. (A) Alter in Jahren, (H) Körpergröße in cm, (W) Körpergewicht in kg. Normwertbereiche, errechnet als % vom Mittelwert (± Standardabweichung) für 5. bis 95. Perzentile (ULN or LLN) für jeden Parameter, wurden ermittelt für Frauen 25–55 Jahre alt, 155–185 cm, 50–90 kg und BMI 15–37 kg/m² bzw. Männer 25–55 Jahre alt, 165–195 cm, 70–100 kg und BMI 18–37 kg/m²; bei Nichtrauchern ist die Therapie mit Betablockern (bb) bezeichnet als '0' für Nein und '1' für Ja gekennzeichnet. Bei aktiven Rauchern (cs) ist mit '0' für Nein und '1' für Ja gekennzeichnet. ($\dot{V}E$ vs. $\dot{V}CO_2$ slope) ventilatorische Effizienz ist abgegeben als Atemminutenvolumen pro CO₂-Produktion. ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ AT) Atemäquivalent an der anaeroben Schwelle. (Peak O₂-Puls, in ml/Schlag) Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung. ($\dot{V}O_2$ @AT, in ml/min) Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle. (BMI) body mass index. (f) Frauen. (LLN) unterer Grenzwert. (m) Männer. (peak HR) Herzfrequenz bei maximaler Belastung. (SD) Standardabweichung. (ULN) oberer Grenzwert.

hohe Sollbelastungsstufen resultieren. Legt man jedoch als primäre Zielgröße die maximal zu erreichende Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$ max) zugrunde, kann aufgrund der relativ konstanten Beziehung von $\dot{V}O_2$ /Watt (~10 ml/Watt) die zur Erzielung der $\dot{V}O_2$ max erforderliche Wattzahl ($(\dot{V}O_2$ max - $\dot{V}O_2$ Ruhe)/10) berechnet werden [1, 104].

Die Sauerstoffaufnahme beim Treten im Leerlauf kann nach der Formel $\dot{V}O_2$ “Leerlauf“ (ml/min) = 150 + (6 × Körpergewicht [kg]) berechnet werden [16].

Die Sollwertberechnungen für die maximale Sauerstoffaufnahme müssen sich in ähnlicher Weise wie die Berechnung der maximalen Belastung am Gewicht orientieren, sodass eine orientierende Berechnung der Soll- $\dot{V}O_2$ max nach dem Wasserman-Algorithmus (Männer: [Größe-Alter] × 20 und Frauen: [Größe-Alter] × 14) nur für normalgewichtige Patienten angewandt werden kann [102]. Andernfalls müssen für nicht idealgewichtige Patienten umfangreichere Berechnungsformeln der Soll- $\dot{V}O_2$ max von Wasserman [16], die ebenfalls eine geschlechtsspezifische Berechnungen der $\dot{V}O_2$ max ermöglicht, angewandt werden.

Der Wert $\dot{V}O_2$ max im eigentlichen Sinne bezieht sich auf eine Plateaubildung trotz weiterer Steigerung der Belastung (Watt) oder der Herzfrequenz in mehreren Untersuchungen. Dieser Parameter ist in der Regel nur bei Spitzensportlern bestimmbar, sodass in der klinischen Spiroergometrie der höchste $\dot{V}O_2$ bei Patienten als $\dot{V}O_2$ peak bezeichnet wird [16].

Für die Berechnung der gewichtsbezogenen $\dot{V}O_2$ max ($\dot{V}O_2$ max/kg/min) eignet sich die Formel nach Cooper [105]. Die $\dot{V}O_2$ max für Männer beträgt danach 50,02 - (0,394 × Alter) ml/kg/min und für Frauen 42,83 - (0,371 × Alter) ml/kg/min.

Der Sollwert der maximalen Herzfrequenz unter Belastung wird nach der Formel 220 - Alter (Jahre) errechnet [106], sofern eine Anlehnung an die Empfehlungen der DGK [33] und der AHA [7] erfolgt. Insbesondere für ältere Patienten empfiehlt die ATS die Berechnung entweder nach der Formel (210 - 0,65 [Alter]) [41, 102] oder nach (202 - (0,72 [Alter])) [101].

Aus pneumologischer Sicht ist die Erfassung der Fluss-Volumen-Schleifen (sog. Atemschleifen) in Ruhe und unter Belastung ein wichtiger Bestandteil der Spiroergometrie (siehe **Abb. 1**). Durch Vergleich mit normalen Atemschleifen lässt sich eine atemmechanische Limitation (siehe Absatz COPD) identifizieren.

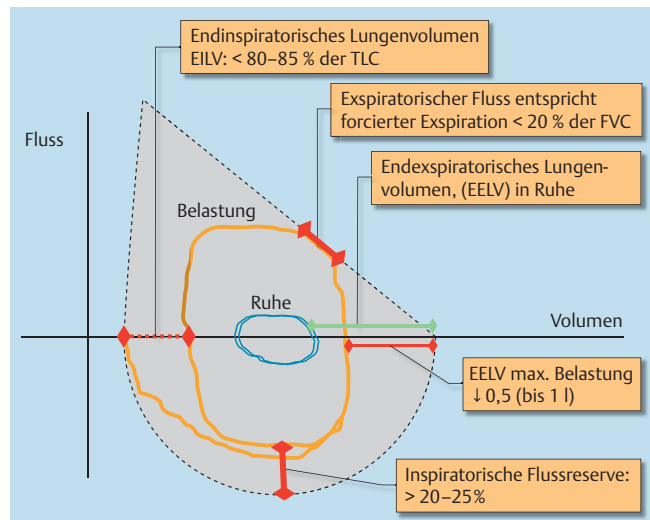


Abb. 1 Anhaltspunkte zur Beurteilung der Atemschleifen (Fluss-Volumen-Kurven) während körperlicher Belastung unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage [1, 3, 108–110].

Die expiratorischen Flussstärken können bei Patienten mit schwerer COPD bereits in Ruhe limitiert sein [107]. Daher steht das Erfassen einer dynamischen Überblähung durch Messen eines erhöhten end-expiratorischen Lungenvolumens (EELV) unter Belastung im Vordergrund. Die Zunahme des EELV bedeutet gleichzeitig eine Abnahme der inspiratorischen Kapazität (IC) unter Belastung.

Plausibilitätsprüfung und Eichung

Bei der Spiroergometrie sollten die technisch komplexen Messergebnisse auf Plausibilität überprüft werden. Sobald größere Abweichungen von den erwarteten Sollwerten gemessen werden, muss zwischen „wahrhaft“ pathologischem Befund und einem Messfehler unterschieden werden. Beispielsweise ist bei einer Steigung $\dot{V}O_2$ /Leistung < 10 ml pro Watt an einen Defekt des O₂-Sensors oder an einen reduzierten Wirkungsgrad der Muskulatur bzw. ein vermindertes Herzminutenvolumen zu denken. Andererseits können eine Fehlbestimmung sowohl der $\dot{V}E$ (Turbine),

Tab. 6 Grafische Darstellung der spiroergometrischen Kerngrößen – sog. Neun-Felder-Tafel nach K. Wasserman.

Feld*	X-Achse	Y ₁ -Achse	Y ₂ -Achse	zur Beurteilung von
1	Zeit (min)	$\dot{V}E$ (l/min)	Last (Watt)	Ventilation
2	Zeit (min)	Herzfrequenz (1/min)	O ₂ -Puls (ml)	Herz-Kreislauf
3	Zeit (min)	$\dot{V}O_2$ (ml/min)	$\dot{V}CO_2$ (ml/min)	Herz-Kreislauf
4	$\dot{V}CO_2$ (ml/min)	$\dot{V}E$ (ml)	–	Ventilation, Herz-Kreislauf, Gasaustausch
5	$\dot{V}O_2$ (ml/min)	Herzfrequenz (1/min)	$\dot{V}CO_2$ (ml/min)	Herz-Kreislauf
6	Zeit (min)	EqO ₂ ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$)	EqCO ₂ ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$)	Gasaustausch
7	$\dot{V}E$ (l/min)	VT (l)	–	Ventilation
8	Zeit (min)	RER	–	u. a. anaerobe Schwelle, Ausbelastung
9	Zeit (min)	PET _{O₂} (mmHg)	PET _{CO₂} (mmHg)	Gasaustausch

* Anordnung in 3 Zeilen mit je 3 Feldern, d. h. 1–2–3, 4–5–6, 7–8–9 oder alternativ nach [16] 3–2–5, 6–1–4, 9–8–7.

Tab. 7 Typische Reaktionsmuster unter Belastung als Hinweis auf die Ätiologie der eingeschränkten Belastbarkeit. Modifiziert nach [1].

	Chronische Linksherz- insuffizienz	COPD	Interstitielle Lungenerkrankung	Pulmonale Hypertonie	Adipositas	Trainingsmangel
$\dot{V}O_2$ max oder $\dot{V}O_2$ peak	↓	↓	↓	↓	↓	↓
anaerobe Schwelle	↓	N – ↓	N – ↓	↓	N	N – ↓
Herzfrequenz, maximal	(↑)	↓, initial n	↓	N – (↓)	N – (↓)	N – (↓)
Sauerstoffpuls	↓	N – ↓	N – ↓	↓	N	↓
Atemreserve	n – ↓	↑	N – ↓	N	N – ↑	N
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ an AT	↑	↑	↑	↑	N	N
VD/VT	↑	↑	↑	↑	N	N
P(A-a)O ₂	(N)	(↑)	↑	↑	(↓)	N

als auch der CO₂-Bestimmung durch ein defektes Ultrarot-Absorptions-Spektrometer (URAS) zu einem fehlerhaften $\dot{V}CO_2$ führen.

Plausibilitätskontrollen können mithilfe eines aufwendigen Gasaustausch-Simulators durchgeführt werden [58]. Weit verbreitet ist die sog. Bio-Eichung mit regelmäßiger Spiroergometrie derselben gesunden Person bei submaximaler Belastung alle 1–4 Monate [3, 111]. Toleriert werden Abweichungen von $\pm 5\%$ ($\dot{V}O_2$), $\pm 6\%$ ($\dot{V}CO_2$), $\pm 5,5\%$ ($\dot{V}E$) und $\pm 3\%$ (RER). Eine größere Abweichung von den Ausgangswerten sollte zu einer intensiven Fehlersuche führen (z. B. Drift der Gasanalysatoren) [112, 113]. In der Regel sollte vor einer Spiroergometrie eine Eichung durchgeführt werden, wobei diesbezüglich die Herstellerangaben variieren [3]. Bei der Kalibration ist auf die Verwendung von standardisierten Gasen, auf jegliche unerwünschte Verzögerung zwischen Mundstück und Gasanalyse sowie auf präzises Gasvolumen zu achten. Detaillierte Sollwerte sind beim Hersteller oder bei Balady et al. zu finden [3].

Interpretation, typische Reaktionsmuster unter Belastung

Die Interpretation einer spiroergometrischen Untersuchung wird durch eine aussagekräftige grafische Darstellung, aus der die Trends der Schlüsselparameter und die typischen Belastungsreaktionsmuster einzelner Ätiologien hervorgehen, vereinfacht [1, 114] (s. [Tab. 6](#)).

Zusätzlich konfigurierbar: Atemreserve (Y₂-Achse in Grafik 7 oder 8), Blutdruck systolisch/diastolisch, SatO₂.

Die vorgeschlagenen Verfahren zu „automatisierten Befunden“ mithilfe von Algorithmen sind bisher nur unzureichend validiert [16, 115–117].

Die Differenzialdiagnose der Ursachen einer Belastungslimitation stützt sich auf das Erkennen typischer Reaktionsmuster der Kenngrößen unter Belastung ([Tab. 7](#) – Reaktionsmuster unter körperlicher Belastung).

COPD

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD ist die körperliche Belastbarkeit (peak $\dot{V}O_2$, Watt) durch multiple Faktoren eingeschränkt, und oftmals beenden COPD-Patienten die Spiroergometrie aufgrund von Erschöpfung oder Schmerzen der Beinmuskulatur, insbesondere auf dem Fahrradergometer [118]. Die Lungenfunktion in Ruhe erlaubt zwar keine Vorhersage der maximalen körperlichen Belastbarkeit [119], aber die Fluss-Volumen-Kurve zeigt typischerweise eine progrediente expiratorische Flussbehinderung und Zunahme des endexpiratorischen Lungenvolumens (EELV) unter Belastung (*dynamic hyperinflation*). Die Reduktion der Inspiratorischen Kapazität (IC), TLC – EELV = IC [120] unter Belastung geht häufig mit einer Reduktion von Atemzugvolumen und Atemreserve bzw. einem erhöhten PaCO₂ einher [121] (siehe [Abb. 1](#)).

Bei Patienten mit COPD liegt häufig eine Hypoxämie bereits in Ruhe vor. Diese kann sich unter Belastung passager normalisieren oder v. a. bei Patienten mit überwiegendem Lungenemphysem durch weitere Zunahme von P(a-A)O₂, Ventilation-Perfusions-Verteilungsstörung und gemischtvenösen Sättigungsabfall verstärken [122].

Interstitielle Lungenerkrankungen

Infolge der Restriktion werden unter Belastung beobachtet: verminderter Atemgrenzwert (=MVV) mit aufgebrauchter Atemreserve (meist geringer, als COPD), hohe Atemfrequenz bei niedrigem Tidalvolumen (VT) auf jedem Niveau der $\dot{V}E$. Diese ineffiziente Ventilation ist an einem erhöhten $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope erkennbar. Ein gestörter Gasaustausch unter Belastung mit Abfall des PaO₂ wurde bei allen Schweregraden einer interstitiellen Lungenerkrankung beschrieben, mitunter bevor eine signifikante Restriktion in Ruhe nachweisbar ist [123–125].

Obwohl primär eine Lungenparenchymerkrankung, sind bei diesen Patienten unter Belastung häufig die Herzfrequenz erhöht und das Schlagvolumen vermindert [126, 127], insbesondere

beim Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie mit Rechtsherzbelastung oder bei kardialer Beteiligung im Rahmen einer Sarkoidose [128, 129].

Chronische Linksherzinsuffizienz

Kennzeichnend sind eine reduzierte Herzfrequenzreserve, die unter Therapie mit Beta-Blockern fehlen kann, ein geringerer Anstieg oder sogar Abflachung („Plateau“) des Sauerstoffpulses unter Belastung als Hinweis auf ein vermindertes Schlagvolumen [130].

Auch bei primär kardiovaskulären Erkrankungen werden Veränderungen der Ventilation unter Belastung beschrieben: gesteigerte Totraumventilation [16], erhöhte Atemäquivalente für O_2 und CO_2 . Die Beziehung $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ bei mittlerer Belastungsintensität (sog. „slope“) ist typischerweise erhöht als Hinweis auf eine ineffiziente Ventilation. Der Parameter $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope scheint dem etablierten peak $\dot{V}O_2$ als Grundlage einer Schweregradeinteilung und als Risikostratifikator bei Herzinsuffizienz überlegen [131, 264].

Unabhängig von der Raucheranamnese findet man unter Belastung bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz eine expiratorische Flussbehinderung, mitunter bronchiale Hyperreagibilität und eine dynamische Überblähung [132].

Prognostisch ungünstig ist eine sog. periodische Atmung, im Sinne einer Cheyne-Stokes-Atmung, mit Fluktuation von $\dot{V}O_2$ und $\dot{V}CO_2$ in Ruhe und unter Belastung [133, 264].

Pulmonale Hypertonie

Die pulmonalvaskuläre Widerstandserhöhung und rechtsventrikuläre Insuffizienz führt zu einem verzögerten Anstieg des Sauerstoffpulses oder zu einer Abflachung des O_2 -Pulses (sog. Plateau). Infolge der Ventilation-Perfusionsverteilungsstörung (sog. Mosaikperfusion) sind die Atemäquivalente und der $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope deutlich erhöht [134–136].

Aufgrund dieser charakteristischen Veränderungen können auch bei verschiedenen Grunderkrankungen Patienten mit vs. ohne pulmonale Hypertonie anhand der Spiroergometrie unterschieden werden, z.B. bei COPD [125, 137, 138]. In einer Arbeit wurde kein Unterschied der spiroergometrischen Variablen bei Patienten mit COPD mit vs. ohne PH gefunden, wobei hier die PH anhand echokardiografischer Messwerte berechnet wurde [139].

Der in Ruhe und unter Belastung gemessene kapillär-endtidale CO_2 -Gradient ($aADCO_2$) ist bei Patienten mit chronisch thrombo-embolischer PH deutlich höher als bei Patienten mit PAH, sodass dieser Parameter zur ätiologischen Zuordnung einer pulmonalen Hypertonie beitragen kann [140].

Eine Hypoxämie in Ruhe kann unter Belastung zunehmen, insbesondere bei Auftreten eines Rechts-links-Shunts bei steigendem rechtsatrialen Druck und offenem Foramen ovale [141].

Unbestritten ist, dass mittels der nichtinvasiven Erfassung des Gasaustausches die Abschätzung wichtiger hämodynamischer Parameter bei PH-Patienten möglich ist [142, 143]. Erste Berichte deuten darauf hin, dass ggf. mittels des endtidalen Partialdruckes für CO_2 und des Atemäquivalents für CO_2 an der AT ein Screening auf Vorliegen einer PH möglich sein könnte [144, 145].

Obwohl sich in größeren Studien keine signifikante Gefährdung der PH-Patienten durch die Spiroergometrie zeigte, sollte bei PH-Patienten nach kürzlich stattgehabter Synkope oder bei einer deutlichen akuten Rechtsherzdekompensation von einer Belastungsuntersuchung abgesehen werden [2, 134].

Dekonditionierung/Trainingsmangel

Die typischen Belastungsreaktionen durch Dekonditionierung der Muskulatur sind: leicht erniedrigte peak $\dot{V}O_2$, frühzeitige metabolische Azidose (niedrige AT) und überschießende Herzfrequenzsteigerung bei niedriger Belastung und Normalisierung im Verlauf.

Die $\dot{V}E$ verläuft bis zur AT normal, oberhalb der AT ist sie gesteigert als Ausdruck der verstärkten metabolischen Azidose im Vergleich zu Gesunden [1].

Stressechokardiografie

Indikationen

Die Stressechokardiografie wird meist bei Patienten auf einem Liegendergometer oder mittels pharmakologischer Stimulation (Adenosin, Dipyridamol oder Dobutamin i. v.) durchgeführt [146, 147].

Mögliche Indikationen für die Stressechokardiografie in der Pneumologie sind: die differenzialdiagnostische Abklärung der Belastungsdyspnoe, die prä-operative Risikoabschätzung vor extra-kardialen Eingriffen (z.B. Lungenresektionen), die Abschätzung des kardialen Risikos vor einer Rehabilitationsmaßnahme, die Frühdiagnostik der pulmonalen Hypertonie und die Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion [148–160].

Die Stressechokardiografie ermöglicht u. a. [161–164]:

- ▶ den Nachweis einer systolischen und/oder diastolischen RV-LV-Dysfunktion, evtl. mit *lung comet sign* als Zeichen eines Lungenödems
- ▶ den Nachweis einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose
- ▶ den Nachweis/Differenzierung einer belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie
- ▶ die Abschätzung der kontraktiven Reserve von RV und LV
- ▶ Entdeckung einer frühen Dysfunktion des LV, z.B. unter einer Chemotherapie.

Pulmonale Hypertonie

Mittels Stressechokardiografie kann zukünftig die frühzeitige Diagnosestellung einer pulmonalen Hypertonie gelingen [150]. Bisher liegen nur wenige Daten zu den Pathomechanismen der belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie und zu alters- und geschlechtsbezogenen Normwerten (z.B. Trikuspidalrefluxgeschwindigkeit unter Belastung) vor. Daher wird die Stressechokardiografie zur Frühdiagnostik der pulmonalen Hypertonie in der klinischen Routine z.Zt. nicht empfohlen [150–153].

Rehabilitation

Bei der Selektion des geeigneten Rehabilitationsprogramms für Patienten mit Lungenerkrankungen und gesteigertem kardiovaskulären Risiko kann die Durchführung einer Stressechokardiografie zur Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse beitragen [165, 166].

Durchführung der Stressechokardiografie – spezielle pneumologische Aspekte

Vor Beginn der Stressechokardiografie ist eine komplette umfassende echokardiografische Untersuchung nicht nur des linken Ventrikels, sondern des gesamten Herzens erforderlich. Angestrebt werden sollte eine dynamische (physiologische) Stressechokardiografie, ansonsten sollte eine Dobutamin-Stressechokardiografie erfolgen. Eine zusätzliche Kontrastmittelgabe erleichtert die Beurteilung regionaler Kontraktionsstörungen und die Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks.

Für die exakte Beurteilung der Stressechokardiografie ist eine hinreichende Qualität der standardisierten Schnittebenen des Herzens in Ruhe und unter Belastung erforderlich. Diese kann bei Patienten mit Lungenerkrankungen, z.B. Überblähung bei Lungenemphysem, eine valide Befundung deutlich erschweren. Eine mögliche Häufung von Koronarspasmen nach Dobutamin-Stressechokardiografie ist in Einzelfallberichten bei Patienten mit COPD und Behandlung mit Beta-Agonisten beschrieben [167, 168].

Die Vorteile einer pharmakologischen Stimulation sind die bessere Beurteilbarkeit durch weniger Thoraxwandexkursionen und die Unabhängigkeit von der Motivation des Patienten.

Rechtsherzkatheter unter Belastung

Während zu den Indikationen eines Rechtsherzkatheters (RHK) in Ruhe eine Reihe von Empfehlungen unterschiedlicher Verbindlichkeit vorliegen, wird der RHK mit körperlicher Belastung lediglich in der Leitlinie zur pulmonalen Hypertonie (PH) erwähnt [169].

Aktuell sehen wir aufgrund der verbesserten nicht-invasiven Möglichkeiten zur kardialen Funktionsanalyse mittels Echokardiografie, Magnetresonanztomografie (MRT), nuklearmedizinischer Methoden mit/ohne Belastung sowie der Spiroergometrie folgende Indikationen für den RHK mit Belastung:

- ▶ Erfassung der pulmonalen Hämodynamik unter Belastung zur Differenzierung prä- bzw. postkapillärer Störungen bei Patienten, die mittels nichtinvasiver Diagnostik nicht ausreichend abgeklärt werden können (z. B. COPD, OP-Indikation bei Mitralinsuffizienz)
- ▶ Bestätigung eines Verdachtes auf eine rechtsventrikuläre diastolische Dysfunktion (z. B. bei Hinweisen in der Echokardiografie bzw. MRT)
- ▶ Wissenschaftliche Fragestellungen

Durchführung des Rechtsherzkatheter mit Belastung

Ausgehend von einer Messung der RHK-Parameter in Ruhe in liegender Position kann entweder ein Ergometer auf den Katheterstisch montiert werden (Füße über Herzniveau) oder der Patient auf einem Fahrradergometer in halbbliegender 45°-Position untersucht werden.

Nach Treten ohne Belastung (sog. *unloaded pedaling*) erfolgt eine stufenweise ansteigende Belastung mit einer Drehzahl von >50 pro min (5 min Stufe mit 25 Watt Steigerung). Die Druckwerte werden nach 3 min am Ende einer entspannten Expiration und das HZV ermittelt [15]. Die Blutgasanalyse sollte aufgrund der verzögerten Sauerstoffkinetik bei PH-Patienten erst in der 5. Minute erfolgen (s. Kap. Blutgase unter Belastung).

Die Verwendung eines steady-state-Protokolls wird zunehmend zur Bewertung von Interventionen (Rehabilitationsprogramme, medikamentöse Behandlung, operative Eingriffe) empfohlen, wobei diesbezügliche Daten fast ausschließlich aus der Spiroergometrie bei COPD Patienten stammen. Sie bestätigen jedoch frühere [170, 171] und aktuelle [172, 173] Daten zur Beurteilung einer Therapie mittels Belastungs-RHK nach einem steady-state-Protokoll auch in anderen Patientenkollektiven.

Interpretation der Befunde

Ausgewählte Normwerte der pulmonalen Hämodynamik liegen aus einer Metaanalyse vor [174].

Seit der Weltkonferenz zur PH 2008 in Dana Point wird die Definition einer latenten PH durch invasiv gemessenen mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) unter Belastung > 30 mmHg nicht

mehr empfohlen [175]. Auch in den aktuellen deutschen Kommentierungen zu den europäischen Leitlinien zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie wird auf die unsichere Datenlage zur Diagnostik mittels RHK mit Belastung verwiesen [176]. In einer aktuellen Übersicht zum RHK werden als Indikationen zur Durchführung unter Belastung lediglich die Erkennung einer *frühen pulmonalen Vaskulopathie* und Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen genannt [177].

In der Metaanalyse von Kovacs [174] überstieg der mPAP unter Belastung bei einer beträchtlichen Zahl der gesunden Probanden 30 mmHg. Trotzdem hat der Nachweis einer gestörten Hämodynamik unter Belastung weiterhin klinische Relevanz, denn sie kann Ausdruck einer pulmonalen Vaskulopathie oder/und einer gestörten linksventrikulären Funktion sein [178–180].

Der RHK unter Belastung hat einen Platz beim Monitoring von Therapien, die auf eine Veränderung der pulmonalen Vaskulopathie abzielen [181–186].

Belastungsuntersuchungen bei speziellen pneumologischen Fragestellungen



Anstrengungsinduziertes Asthma Hochintensiver Belastungstest

Während oder nach Belastung kann eine bronchiale Obstruktion auftreten. Dies wird bei Patienten mit Asthma bronchiale als Anstrengungsasthma bezeichnet, demgegenüber spricht man bei Personen ohne die Kriterien eines Asthma bronchiale von einer belastungsinduzierten Bronchokonstriktion, z.B. bei Leistungssportlern [187].

Der Nachweis beider Entitäten basiert auf Messung der FEV₁ bzw. von Kenngrößen der Atemwegsobstruktion, einschließlich Raw/Reff/ITGV, vor sowie mehrfach *nach* körperlicher Belastung [188, 189].

Ein Großteil der Patienten mit anstrengungsinduzierter Atemwegsobstruktion entwickelt typischerweise erst einige Minuten bis zu 30 Minuten nach Belastungsende eine Atemwegsobstruktion [187, 190].

Die Diagnosestellung eines anstrengungsinduzierten Asthmas erfordert eine Lungenfunktionsprüfung im Vorfeld sowie 3, 5, 15 und 30 Minuten nach einer körperlichen Belastung in Form von Fahrrad-, Laufband- oder Feldtest, d. h. submaximale, möglichst sportartspezifische Belastung über 6–8 Minuten bei 80% der $\dot{V}O_2$ max oder bei 85–90% der maximalen Herzfrequenz; Besonderheit bei Kindern: Herzfrequenz > 160/min [191].

Wesentlich ist eine kurze, aber intensive, möglichst standardisierte Belastung mit einem hohen VE [190]. Der Reiz zur Auslösung einer anstrengungsinduzierten Atemwegsobstruktion wird häufig durch trockene (und kalte) Atemluft verstärkt. Für Kinder ab dem 5. Lebensalter ist die standardisierte Laufbelastung der geeignete Test. Hierzu ist sowohl das Laufen im Freien (*free running test*) als auch die Belastung auf dem Laufband geeignet [192].

Bei einem Abfall der FEV₁ um $\geq 15\%$ des Ausgangswerts und/oder Zunahme des Atemwegwiderstandes (R_{aw}) um > 150% des Ausgangswertes bzw. 60% im Kindesalter gilt ein Anstrengungsasthma als nachgewiesen [187].

Im Spitzensport gilt laut Antidoping-Bestimmungen der World Antidoping Agency (WADA) ein Abfall der FEV₁ > 10% als signifikant. Zur Bewertung der Ganzkörperplethysmografie liegen keine international gültigen Empfehlungen für Spitzensportler vor.

Feldtest und inhalative Provokation

Nicht immer kann ein Anstrengungsasthma unter Laborbedingungen nachgewiesen werden.

Dann ist eine sportartspezifische Belastung als Feldtest, z.B. im Schwimmbad, sinnvoll.

Andere, belastungsunabhängige, Provokationstests sind die inhalative Provokation mit Mannitol, 4,5% Salzlösung oder 0,33% Metacholinlösung. Für eventuell notwendige Ausnahmegenehmigungen zur Inhalation von β_2 -Mimetika bzw. Kortison bei Spitzensportlern werden o.g. Testungen sowie die Histaminprovokation anerkannt [187, 193].

Sporttauglichkeit und Trainingssteuerung

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

Tauglichkeit für Sportgruppen, Training und Wettkampf

Eine Voraussetzung für die Teilnahme an Herz- und Lungensportgruppen ist eine ärztliche Untersuchung. Das Belastungs-EKG dient dem Nachweis einer kardialen Gefährdung. Eine Mindestbelastbarkeit von >25 Watt über 3 min oder eine Gehstrecke >200 m innerhalb von 6 min wird für Lungensportgruppen gefordert [194]. Bei den Herzsportgruppen erfolgt je nach Leistungsfähigkeit eine Unterscheidung zwischen Trainingsgruppen (>1 Watt/kg Körpergewicht) und Übungsgruppen (<1 Watt/kg Körpergewicht).

Im Freizeit- und Breitensport wird für die Wettkampfteilnahme, z.B. Stadtmarathon, eine Tauglichkeitsuntersuchung einschl. Belastungs-EKG häufig nur empfohlen. Nur für die Erteilung der Tauchtauglichkeit ist ab dem 40. Lebensjahr die Durchführung eines Belastungs-EKGs verpflichtend [195].

Trainingssteuerung

Die Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit durch regelmäßiges ausdauerbetontes Training, idealerweise 3 × wöchentlich, ist für Patienten und Freizeitsportler gut belegt [194].

Bei Patienten mit Herzerkrankungen wird die Trainingsintensität über die Herzfrequenz gesteuert. Sie sollte entweder zwischen 50 und 80% des Maximalpulses bzw. zwischen 40 und 60% der Herzfrequenzreserve bis zur Herzfrequenzobergrenze liegen oder der Herzfrequenz an der individuell ermittelten anaeroben Schwelle entsprechen [196, 197]. Die Herzfrequenzobergrenze für eine risikoarme Belastung wird häufig mit 85% der während einer (spiro-)ergometrischen Ausbelastung erreichten maximalen Herzfrequenz (HFmax) angegeben unter der Voraussetzung, dass eine Ausbelastung erreicht wurde [197]. Außerdem kann die spiroergometrisch bestimmte anaerobe Schwelle als Orientierungshilfe bei der Trainingssteuerung dienen [198].

Bei Patienten mit Lungenerkrankungen kann das Training nicht allein über die Herzfrequenz gesteuert werden. Denn die Beziehung zwischen $\% \dot{V}O_2$ max und $\% HF$ max verläuft häufig nicht linear [199–200]. Meist erfolgt der Abbruch der Belastung wegen Dyspnoe oder Ermüdung der Beinmuskulatur ohne Erreichen einer kardialen Ausbelastung. Deshalb wird empfohlen, Patienten mit Lungenerkrankungen in kurzen Intervallen [200] bis zur maximal erreichbaren Intensität zu belasten oder die Dyspnoe als Steuerungsgröße heranzuziehen [200, 201].

Das Training von Freizeit- und Leistungssportlern orientiert sich am individuell ermittelten Maximalpuls (MP), wobei für ein

Lauftraining folgende Trainingsbereiche definiert wurden: Regegenerationsbereich (<60–65 des MP); ruhiges (65–75% des MP); mittleres (75–85% MP); intensives (85–90 MP) Ausdauertraining; sowie hochintensive Intervallbelastung (>90% MP). Eine genauere Trainingssteuerung wird durch die Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle in der Spiroergometrie möglich. Hierfür wird am häufigsten die Belastungsintensität bzw. die $\dot{V}O_2$ am Punkt des Anstiegs des Atemäquivalentes für O_2 ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) herangezogen, aber auch die Belastungsintensität bzw. $\dot{V}O_2$ am Punkt des endtidalen PO_2 -Anstiegs am Knickpunkt der linearen Abhängigkeit zwischen $\dot{V}O_2$ und $\dot{V}CO_2$ (V-slope-Methode) oder am sog. *respiratory compensation point* (RCP).

Aufgrund einfacherer Handhabung werden im Leistungssport meistens in stufenweise ansteigenden Ergometrien Intensität und Herzfrequenz an der Laktatschwelle ermittelt [202, 203].

Die Überprüfung des Trainingserfolgs sollte frühestens 6–8 Wochen nach einem regelmäßigen ausdauerbetonten Training unter standardisierten Bedingungen (z.B. Tageszeit, Ernährung) erfolgen. Eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit ist an einer Steigerung der Maximalleistung bzw. der $\dot{V}O_2$ max und/oder der Leistung bzw. der $\dot{V}O_2$ im Bereich der ventilatorischen Schwelle bzw. der Laktatschwelle ersichtlich [204].

Arbeitsmedizin und Begutachtung Indikationen für Belastungstests

- ▶ Bestimmung der Maximalleistung nach ArbmedVV (Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge) im Rahmen der Pflichtuntersuchung bei Tätigkeiten, die das Tragen von Atemschutzgeräten der Gruppen 2 und 3 erfordern (G26.3 schwerer Atemschutz)
- ▶ Präventiv-diagnostisch zur Erkennung einer latenten Erkrankung: nach ArbmedVV im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen bei folgenden Expositionen, Gefahrstoffen bzw. Tätigkeiten: Glycoldinitrat und Glycerintrinitrat (G5), Schwefelkohlenstoff (G6) Kohlenmonoxid (G7), Schwefelkohlenstoff (G11), Hitzearbeiten (G30), Überdruck (G31), Arbeiten mit Absturzgefahr (G41)
- ▶ Begutachtungen zur Frage der beruflichen Leistungsfähigkeit (Dauerleistungsfähigkeit–Dauerleistungsgrenze)
- ▶ Begutachtungen von Berufskrankheiten, Mde-Bemessung

Vorsorgeuntersuchungen In den berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen für die arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen wird bislang aus Praktikabilitäts- und finanziellen Gründen eine Ergometrie als Leistungs- und Screeninguntersuchung vorgegeben [205]. Es wird eine Ergometerbelastung im Sitzen empfohlen mit Steigerung der Belastungsstufen um 25 Watt alle 2 min, über mindestens 3 Stufen mit einer Gesamtdauer < 12 Minuten bis zu einem Sollwert für die Leistung (Watt) nach Reiterer [206]. Für die Interpretation der Untersuchungsergebnisse nach den berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen wird die *physical work capacity* (PWC) bestimmt. Die PWC bezeichnet die Leistung in Watt pro kg KG bei einer Herzfrequenz von 130/150/170 Schlägen pro Minute.

Physical work capacity (PWC)

Bis zum 39. Lebensjahr: Sollwert (PWC 170)

Männer 3,0 Watt/kg KG

Frauen 2,5 Watt/kg KG

Ab dem 40. Lebensjahr: Sollwert (PWC 150)
Männer 2,1 Watt/kg KG
Frauen 1,8 Watt/kg KG

Abweichungen von mehr als 20% vom Sollwert werden als pathologisch eingestuft.

Zumindest bei Untersuchungen nach ArbmedVV für schweren Atemschutz (G 26.3) und für Taucher und Arbeiten im Überdruck (G 31, Druckluftverordnung) ist eine Spiroergometrie zur Beurteilung der maximalen Leistungsfähigkeit empfohlen [207].

Eine Belastungsuntersuchung als Sekundärprävention im Rahmen von arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen bei Exposition gegenüber potenziell kardiotoxischen Noxen kann nach der nationalen Versorgungsleitlinie KHK nicht mehr generell, sondern nur bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit empfohlen werden.

Bestimmung der Dauerleistungsgrenze – Berufliche Leistungsfähigkeit

Der O₂-Verbrauch sollte 30% der maximalen O₂-Aufnahme bei einem Arbeitsumfang von 480 min nicht überschreiten. Dies bedeutet, dass die Dauerbelastung deutlich unterhalb der AT liegen sollte. Bei ausreichenden Pausen kann auch ein Grenzwert von 50% toleriert werden. Für Rettungskräfte ist für Leistungen mit 80% der maximalen O₂-Aufnahme eine Grenzzeit von 10 min erlaubt [96].

Bestehende spezifische Angaben zur O₂-Aufnahme bei bestimmten beruflichen Tätigkeiten [167] müssen auf die heutigen Arbeitsbedingungen und geänderten Berufsbilder adaptiert werden.

Begutachtung – MdE-Bemessung

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

Weiterhin können durch Belastungsuntersuchungen im Rahmen der Ermittlung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) BK-bedingte Funktionseinschränkungen quantifiziert und von BK-unabhängigen Einschränkungen abgegrenzt werden. Die Minderung der Erwerbsfähigkeit im Berufskrankheitenrecht entspricht der BK-bedingten Einschränkung auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt. Grundlage für die Bewertung eines Funktionsschadens mit Hilfe einer Belastungsuntersuchung ist die Belastungsintensität, bei der Insuffizienzzeichen auftreten.

Bei der Spiroergometrie wird für die Bemessung die gemessene O₂-Aufnahme in Prozent des individuellen Sollwertes gewählt. In der Arbeitsmedizin werden für die maximale Sauerstoffaufnahme die Sollwerte nach Wasserman [102, 115] zugrunde gelegt, entsprechend den Empfehlungen der ATS/ACCP von 2003 [1]. Die Bewertung nach den Sollwerten von Koch et al. (SHIP-Kollektiv) [34] wird angestrebt.

Die MdE für primär atemwegsobstruktive Berufskrankheiten (1315, 4301, 4302, 4111) wird nach der MdE-Tabelle der Aktualisierungsvorschläge zur Reichenhaller Empfehlung bewertet (s. www.dguv.de) [208]. Für die Berufskrankheiten Silikose (BK 4101) gilt die Bochumer Empfehlung und für asbestbedingte gutartige Lungenveränderungen Asbestose (BK 4103) die Falkensteiner Empfehlung, beide von der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung herausgegeben. In allen drei Empfehlungen sind

die Bewertungen der Belastungsblutgase und der spiroergometrischen Daten vergleichbar.

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

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

Präoperative Diagnostik Lungenresezierende Eingriffe

Bei der Einschätzung der funktionellen Operabilität sind neben der Belastungsuntersuchung auch die Begleiterkrankungen zu erfassen. Bei Patienten mit einer Belastungslimitation, d.h. $\dot{V}O_2\text{peak} < 50 - 60\%$ Soll, steigt das Mortalitätsrisiko durch den lungenresezierenden Eingriff deutlich an [209–213].

Für den 6-MWT oder die konventionelle Ergometrie gibt es keine einheitlichen Daten, die eine Risikostratifizierung in Hinblick auf die funktionelle Operabilität ermöglichen [214–216]. Der sog. Treppentest, bei dem überprüft wird, wie viele Treppenstufen (ggf. in welcher Zeit) erklommen werden können, wurde kürzlich erneut beschrieben [217, 218].

Der durch die Lungenresektion zu erwartende Funktionsverlust kann mittels Spirometrie, Diffusionsmessung und Spiroergometrie abgeschätzt werden [219]. Hierzu steht ein praktikabler Algorithmus der ERS bzw. der DGP für den klinischen Gebrauch zur Verfügung [219]. Initial werden relevante kardiologische Erkrankungen gezielt abgeklärt. Es folgt die Spiroergometrie bei Patienten mit Einschränkungen der FEV₁ und/oder der CO-Diffusion $< 80\%$ des Sollwertes [219–222]. Hier wird $\dot{V}O_2\text{peak}$ auf das Körpergewicht bezogen, wobei bei Patienten mit Adipositas das Sollgewicht und nicht das Istgewicht zur Berechnung herangezogen werden sollte [219, 222]. Vor allem für Patienten mit $\dot{V}O_2\text{peak}$ zwischen 10 und 20 ml/min/kg ist die postoperativ zu erwartende FEV₁ bzw. DL_{CO} mithilfe der Perfusionszintigrafie entscheidend. Entsprechend der deutschen Leitlinien gelten Patienten mit zu erwartenden postoperativen $\dot{V}O_2\text{peak} < 10$ ml/min/kg bzw. $< 35\%$ Soll als inoperabel [219].

Auf besondere Situationen ist zu achten. Zum Beispiel stützt sich die präoperative Risikoabschätzung vor tumorbedingter Oberlappenresektion bei Patienten mit schwerem Emphysem im gleichen Lappen vor allem auf die Kriterien der chirurgischen Lungenvolumenresektion [223]. Im Rahmen einer neoadjuvanten Therapiesituation sollte nach Chemotherapie oder Radiochemotherapie eine erneute Evaluation der funktionellen Operabilität erfolgen, um eventuelle Folgen der potenziell lungentoxischen Therapien und einer muskulären Dekonditionierung zu erfassen [222].

Extrathorakale Eingriffen

Bei elektiven großen abdominal- und gefäßchirurgischen Eingriffen ist die Mortalität bei Patienten mit einer $\dot{V}O_2 < 11$ ml/min/kg an der AT deutlich erhöht [224]. Liegt die $\dot{V}O_2$ an der AT > 11 ml/min/kg zeigen Patienten mit $\dot{V}E/\dot{V}CO_2 > 35$ ein mittleres perioperatives Risiko [224, 225]. Trotz der nachgewiesenen Bedeutung der Spiroergometrie mit submaximaler Belastungsintensität wird sie bisher nur begrenzt in der klinischen Routine eingesetzt [226].

Therapiemonitoring

Durch Belastungsuntersuchungen, z.B. 6-MWT oder Spiroergometrie, werden die Effekte von therapeutischen Interventionen auf die körperliche Belastbarkeit [2] erfasst. In Untersuchungen und im klinischen Alltag sind diese Verfahren zum Therapiemonitoring bei Patienten mit Erkrankungen mit kardiovaskulärer oder pulmonaler Ätiologie etabliert. Der hohe Stellenwert der Belastungsuntersuchungen wird nachfolgend an zwei Entitäten beispielhaft erläutert.

COPD

Die sog. *Endurance*-Protokolle (s.Kap.Methodik) werden eingesetzt, um den Effekt der antiobstruktiven Therapie bei Patienten mit COPD zu dokumentieren. Die Arbeiten konnten zeigen, dass die Gabe von Tiotropium, Formoterol/Budesonid bzw. Salmeterol zu einer Besserung von spiroergometrischen Kenngrößen, z.B. $\text{peak}\dot{V}O_2$ oder der dynamischen Hyperinflation führen [227–229].

Auch nicht-pharmakologische Interventionen (O_2 -Substitution oder nicht-invasive Beatmung während körperlichen Trainings) können mittels spiroergometrischer Verfahren evaluiert werden [230–232].

Sowohl bei der Lungenvolumenreduktionschirurgie (LVRS) als auch bei der bronchoskopisch durchgeführten Lungenvolumenreduktion (BLVR) können einzelne Untersuchungen eine Besserung der spiroergometrisch gemessenen Belastbarkeit in *endurance-time* Protokollen nachweisen [233,234].

Obwohl zumindest eine Studie nachweisen kann, dass eine Lungenvolumenreduktion zu einer Besserung von Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffpuls in der spiroergometrischen Belastung führt [50,235], ist der am häufigsten verwendete Parameter in Hinblick auf die Besserung der Leistungsfähigkeit der 6-MWT [236,237].

Der 6-MWT ist ein weit verbreitetes Untersuchungsverfahren bei Patienten mit COPD. In etablierten Prognose-Scores, z.B. BODE-Index, kommt dem 6-MWT neben *body mass index*, FEV_1 und Angaben zur Dyspnoe eine zentrale Bedeutung zu. Wird die körperliche Belastbarkeit der COPD-Patienten nicht durch 6-MWT, sondern durch Befunde aus der Spiroergometrie bewertet, verbessert sich die prognostische Aussagekraft [238,239].

Pulmonale Hypertonie

6-MWT Bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) ist der 6-MWT mit der Lebensqualität (QoL) [240] und mit dem Überleben unabhängig von anderen nicht invasiven Untersuchungsmethoden [72] korreliert. Die Daten einer Epoprostenolstudie legen nahe, dass eine mittlere Gehstreckendifferenz von 47 m zwischen Therapie und Kontrollgruppe mit einer Verbesserung des Überlebens einhergeht [241]. Allerdings korrelierte eine statistisch signifikante Verbesserung des 6-MWT allein nicht mit verbessertem Überleben [242]. Auf eine ungünstige Prognose weist der unter Therapie unveränderte 6-MWT von < 380 m unter Therapie mit Epoprostenol [243] oder mit Bosentan [244] hin.

Spiroergometrie Die Spiroergometrie ermöglicht eine präzise Risikostratifizierung sowie ein Therapiemonitoring der Patienten mit verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie. Neben der häufig genutzten $\dot{V}O_2$ [134] wurden weitere Parameter (unter Belastung ermittelt) als Prognosemarker identifiziert: maximaler systolischer Blutdruck [134], maximale erreichte Herzfrequenz [245], ineffiziente Ventilation erfasst durch Anstieg des Verhältnisses zwischen $\dot{V}E$ und $\dot{V}CO_2$, engl. *slope*, [246, 247], Differenz

des O_2 -Puls von Ruhe zur Belastung [246], die Kombination aus $\dot{V}O_2$ und PVR [248] sowie die Herzfrequenzreserve [245]. Demgegenüber zeigte sich bei Kawut et al. kein Zusammenhang zwischen $\dot{V}O_{2\text{max}}$ und Überleben [249]. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen prognostisch relevanten Grenzwerte ist die Einbeziehung verschiedener Formen der PH in die Untersuchungen. Außerdem ist zu beachten, dass spiroergometrische Grenzwerte bei Patienten mit unterschiedlichen angeborenen Herzfehlern stark variieren [250, 251].

Ungeachtet dieser methodischen Anmerkungen wird in den aktuellen Therapieempfehlungen für Patienten mit PH eine $\dot{V}O_2$ peak von <10,4 ml/kg/min mit einer ungünstigen Prognose [134] und >15 ml/kg/min mit einer günstigen Prognose verbunden [252].

Kurz- und Langzeiteffekte einer spezifischen Therapie können anhand der Spiroergometrie bei Patienten mit PAH unterschiedlicher Ursache erfasst werden: nach Gabe von 3×20 mg/d Sildenafil über 6 Wochen [253]; nach einmaliger Gabe von 25/50 mg Sildenafil [254]; unter intravenösem Prostazyklin über ein Jahr bzw. über 18–27 Monate [255]; nach Inhalation von Iloprost [256]; nach Gabe von Tadalafil über 6 Monate [257]; nach Gabe von Sildenafil 3×50 mg über 3 Monate [258, 259] bzw. über 4±2 Monate [260]; nach Gabe von Bosentan über 3 Monate [261] oder im Akutversuch mit inhaliertem Stickstoffmonoxid [262] bzw. Adrenomodulin [263].

Danksagung

▼ Danksagung an Dr. Daniel Dumitrescu, Köln, für die wertvolle Diskussion zum Kapitel Spiroergometrie.

Interessenkonflikt

▼ Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- ¹ Klinik für Pneumologie, Gastroenterologie, Internistische Intensiv- und Beatmungsmedizin, Städtisches Klinikum Harlaching, München
- ² Medizinische Klinik I, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim
- ³ Klinik für Pneumologie und Allgemeine Innere Medizin, Brüderkrankenhaus St. Josef Paderborn
- ⁴ Klinik für Innere Medizin B; Bereich Pneumologie/Infektiologie, Universitätsmedizin, Greifswald
- ⁵ Abt. Innere Medizin VII, Universitätsklinikum, Heidelberg
- ⁶ Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universitätsklinikum Innenstadt, München
- ⁷ Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- ⁸ Abt. Innere Medizin III, Universitätsklinikum, Heidelberg
- ⁹ HELIOS-Klinik Ambrock, Universität Witten-Herdecke, Hagen-Ambrock
- ¹⁰ Abt. Pneumologie, Medizinische Universitätsklinik, Freiburg
- ¹¹ Medizinische Klinik I, Klinik Löwenstein, Löwenstein
- ¹² Klinik für Pneumologie, Lungenklinik, Hemer
- ¹³ Medizinische Klinik I, Klinikum Fürth

Literatur

- 1 ATS/ACCP. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211–277
- 2 Palange P, Ward SA, Carlsen KH et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29: 185–209
- 3 Balady GJ, Arena R, Sietsema K et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 191–225
- 4 Worth H, Breuer H-W et al. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur Durchführung und Bewertung von Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie. *Pneumologie* 1998; 52: 225–231
- 5 Magnussen H, Kirsten AM, Kohler D et al. [Guidelines for long-term oxygen therapy. German Society for Pneumology and Respiratory Medicine]. *Pneumologie* 2008; 62: 748–756
- 6 Keteyian SJ, Isaac D, Thadani U et al. Safety of symptom-limited cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure due to severe left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2009; 158: S72–S77
- 7 Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106: 1883–1892
- 8 Miyamura M, Honda Y. Oxygen intake and cardiac output during maximal treadmill and bicycle exercise. *J Appl Physiol* 1972; 32: 185–188
- 9 Christensen CC, Ryg MS, Edvardsen A et al. Effect of exercise mode on oxygen uptake and blood gases in COPD patients. *Respir Med* 2004; 98: 656–660
- 10 Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE et al. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1558–1564
- 11 Hsia D, Casaburi R, Pradhan A et al. Physiological responses to linear treadmill and cycle ergometer exercise in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 605–615
- 12 Mathur RS, Revill SM, Vara DD et al. Comparison of peak oxygen consumption during cycle and treadmill exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 829–833
- 13 Bonzheim SC, Franklin BA, DeWitt C et al. Physiologic responses to recumbent versus upright cycle ergometry, and implications for exercise prescription in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 40–44
- 14 Hughes JMB. Physiology and practice of pulmonary function. West Midlands: Association for respiratory technology and physiology (ARTP); 2009
- 15 Löllgen H, Erdmann E, Gitt A. Ergometrie. 3. ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2011
- 16 Wasserman K, Hansen JE, Sue DY et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications. 5. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2011
- 17 Debigare R, Maltais F, Mallet M et al. Influence of work rate incremental rate on the exercise responses in patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 1365–1368
- 18 Revill SM, Beck KE, Morgan MD. Comparison of the peak exercise response measured by the ramp and 1-min step cycle exercise protocols in patients with exertional dyspnea. *Chest* 2002; 121: 1099–1105
- 19 Benzo RP, Paramesh S, Patel SA et al. Optimal protocol selection for cardiopulmonary exercise testing in severe COPD. *Chest* 2007; 132: 1500–1505
- 20 Glaser S, Lodziewski S, Koch B et al. Influence of the incremental step size in work rate on exercise response and gas exchange in patients with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 3
- 21 Naughton JP, Balke B, Nagle FJ. Refinements in methods of evaluation and physical conditioning before and after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1964; 14: 837–843
- 22 Bruce RA, McDonough JR. Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull N Y Acad Med* 1969; 45: 1288–1305
- 23 American College of Sports Medicine. ACSM' Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2010
- 24 Midgley AW, Bentley DJ, Luttikholt H et al. Challenging a dogma of exercise physiology: does an incremental exercise test for valid VO₂max determination really need to last between 8 and 12 minutes? *Sports Med* 2008; 38: 441–447
- 25 Whipp BJ. Rate constant for the kinetics of oxygen uptake during light exercise. *J Appl Physiol* 1971; 30: 261–263
- 26 Nery LE, Wasserman K, Andrews JD et al. Ventilatory and gas exchange kinetics during exercise in chronic airways obstruction. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1594–1602
- 27 Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al. The effects of oxitropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of three different exercise tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1897–1901
- 28 Casaburi R, Porszasz J. Constant work rate exercise testing: a tricky measure of exercise tolerance. *COPD* 2009; 6: 317–319
- 29 Puente-Maestu L, Villar F, Miguel J et al. Clinical relevance of constant power exercise duration changes in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 340–345
- 30 Nagle FJ, Balke B, Naughton JP. Gradational step tests for assessing work capacity. *J Appl Physiol* 1965; 20: 745–748
- 31 Naughton JP, Hellerstein HK, Haider R. Methods of exercise testing. Exercise testing and exercise training in coronary heart disease. New York: Academic Press; 1973
- 32 Shephard RJ. Tests of maximum oxygen intake. A critical review. *Sports Med* 1984; 1: 99–124
- 33 Trappe HJ, Löllgen H. [Guidelines for ergometry. German Society of Cardiology–Heart and Cardiovascular Research]. *Z Kardiol* 2000; 89: 821–831
- 34 Koch B, Schaper C, Ittermann T et al. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study. *Eur Respir J* 2009; 33: 389–397
- 35 Glaser S, Koch B, Ittermann T et al. Influence of age, sex, body size, smoking, and beta blockade on key gas exchange exercise parameters in an adult population. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 469–476
- 36 Brown SE, Fischer CE, Stansbury DW et al. Reproducibility of VO₂max in patients with chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 435–438
- 37 Marciniuk DD, Watts RE, Gallagher CG. Reproducibility of incremental maximal cycle ergometer testing in patients with restrictive lung disease. *Thorax* 1993; 48: 894–898
- 38 Meyer K, Westbrook S, Schwaibold M et al. Short-term reproducibility of cardiopulmonary measurements during exercise testing in patients with severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1997; 134: 20–26
- 39 O'Donnell DE, Travers J, Webb KA et al. Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 866–874
- 40 Hansen JE, Sun XG, Yasunobu Y et al. Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 816–824
- 41 Andersen KL, Shepard RJ, Denolin H et al. Fundamentals of exercise testing. Geneva: World Health Organisation; 1971: 138
- 42 Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377–381
- 43 Borg G. Anstrengungsempfinden. *Dt Aertztebl* 2004; 101: A1026–A1021
- 44 Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *COPD* 2005; 2: 105–110
- 45 Muza SR, Silverman MT, Gilmore GC et al. Comparison of scales used to quantitate the sense of effort to breathe in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 909–913
- 46 Man WD, Mustafa N, Nikolettou D et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004; 59: 471–476
- 47 O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832–840
- 48 Chatila W, Nugent T, Vance G et al. The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease. *Chest* 2004; 126: 1108–1115
- 49 Hunt T, Williams MT, Frith P et al. Heliox, dyspnoea and exercise in COPD. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 11530–38
- 50 Criner GJ, Belt P, Sternberg AL et al. Effects of lung volume reduction surgery on gas exchange and breathing pattern during maximum exercise. *Chest* 2009; 135: 1268–1279
- 51 Gigliotti F, Coli C, Bianchi R et al. Exercise training improves exertional dyspnea in patients with COPD: evidence of the role of mechanical factors. *Chest* 2003; 123: 1794–1802

- 52 Koppers RJ, Vos PJ, Boot CR et al. Exercise performance improves in patients with COPD due to respiratory muscle endurance training. *Chest* 2006; 129: 886–892
- 53 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903
- 54 Grant S, Aitchison T, Henderson E et al. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest* 1999; 116: 1208–1217
- 55 Dolmage TE, Hill K, Evans RA et al. Has my patient responded? Interpreting clinical measurements such as the 6-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 642–646
- 56 Enright PL, McBurnie MA, Bittner V et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003; 123: 387–398
- 57 Camarri B, Eastwood PR, Cecins NM et al. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55–75 years. *Respir Med* 2006; 100: 658–665
- 58 Huszczuk A, Whipp BJ, Wasserman K. A respiratory gas exchange simulator for routine calibration in metabolic studies. *Eur Respir J* 1990; 3: 465–468
- 59 Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 97: 123–126
- 60 ATS. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117
- 61 Turner SE, Eastwood PR, Cecins NM et al. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD: a comparison of three tests. *Chest* 2004; 126: 766–773
- 62 Revill SM, Morgan MD, Singh SJ et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 213–222
- 63 Brown CD, Benditt JO, Sciruba FC et al. Exercise testing in severe emphysema: association with quality of life and lung function. *COPD* 2008; 5: 117–124
- 64 Pepin V, Brodeur J, Lacasse Y et al. Six-minute walking versus shuttle walking: responsiveness to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 291–298
- 65 Wise RA, Brown CD. Minimal clinically important differences in the six-minute walk test and the incremental shuttle walking test. *COPD* 2005; 2: 125–129
- 66 Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384–1387
- 67 Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S et al. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21: 87–93
- 68 Sciruba F, Criner GJ, Lee SM et al. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1522–1527
- 69 Hernandez NA, Wouters EF, Meijer K et al. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 261–267
- 70 Demers C, McKelvie RS, Negassa A et al. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: 698–703
- 71 Olsson LG, Swedberg K, Clark AL et al. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2005; 26: 778–793
- 72 Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487–492
- 73 Reesink HJ, van der Plas MN, Verhey NE et al. Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 510–516
- 74 Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K et al. Echocardiography, 6-minute walk distance, and distance-saturation product as predictors of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2010; 55: 584–588
- 75 Lee WT, Peacock AJ, Johnson MK. The role of per cent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 1294–1301
- 76 Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922–927
- 77 Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011; 364: 351–360
- 78 Piepoli MF. Exercise tolerance measurements in pulmonary vascular diseases and chronic heart failure. *Respiration* 2009; 77: 241–251
- 79 Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest* 2007; 132: 207–213
- 80 Flaherty KR, Andrei AC, Murray S et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 803–809
- 81 Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC et al. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest* 2007; 131: 217–222
- 82 Cardoso F, Tufanin AT, Colucci M et al. Replacement of the 6-min walk test with maximal oxygen consumption in the BODE Index applied to patients with COPD: an equivalency study. *Chest* 2007; 132: 477–482
- 83 Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie* 2007; 61: e1–e40
- 84 Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946
- 85 Casas A, Vilaro J, Rabinovich R et al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest* 2005; 128: 55–61
- 86 Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS et al. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1278–1282
- 87 Make B, Casaburi R, Leidy NK. Interpreting results from clinical trials: understanding minimal clinically important differences in COPD outcomes. *COPD* 2005; 2: 1–5
- 88 Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J* 2011; 37: 784–790
- 89 du Bois RM, Weycker D, Albera C et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1231–1237
- 90 O'Keefe ST, Lye M, Donnellan C et al. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart* 1998; 80: 377–382
- 91 Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC et al. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest* 2009; 135: 137–142
- 92 Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J et al. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. *Thorax* 2010; 65: 173–177
- 93 Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF et al. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2006; 100: 1734–1741
- 94 Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136: 841–848
- 95 Palange P, Carlone S, Forte S et al. Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of patients with ventilatory vs circulatory causes of reduced exercise tolerance. *Chest* 1994; 105: 1122–1126
- 96 Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B. *Kursbuch Spiroergometrie*. 2. ed. Stuttgart: Thieme; 2009
- 97 Binder RK, Wonisch M, Corra U et al. Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 726–734
- 98 Wasserman K, Whipp BJ, Koil SN et al. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973; 35: 236–243
- 99 Wasserman K, Whipp BJ, Davis JA. Respiratory physiology of exercise: metabolism, gas exchange, and ventilatory control. *Int Rev Physiol* 1981; 23: 149–211
- 100 Hofmann P, Pokan R, von Duvillard SP et al. Heart rate performance curve during incremental cycle ergometer exercise in healthy young male subjects. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 762–768

- 101 Jones NL, Makrides L, Hitchcock C et al. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 700–708
- 102 Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 49–555
- 103 American College of Sports Medicine. ACSM's Metabolic Calculations Handbook. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006
- 104 Rühle KH. Praxisleitfaden der Spiroergometrie. 2. ed. Stuttgart: Kohlhammer; 2009
- 105 Cooper B, Storer W. Exercise testing and interpretation. Cambridge: University Press; 2001
- 106 Froehlicher VF, Myers J, Follanbee WP et al. Exercise and the heart. St. Louis: Mosby; 1993
- 107 Koulouris NG, Hardavella G. Physiological techniques for detecting expiratory flow limitation during tidal breathing. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 147–155
- 108 Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ et al. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 1999; 116: 488–503
- 109 Pepin V, Saey D, Laviolette L et al. Exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms of limitation. *COPD* 2007; 4: 195–204
- 110 O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 145–168
- 111 Revill SM, Morgan MD. Biological quality control for exercise testing. *Thorax* 2000; 55: 63–66
- 112 Jones NL. Clinical exercise testing. 4. ed. Saunders; 1997
- 113 Wilmore JH, Stanforth PR, Turley KR et al. Reproducibility of cardiovascular, respiratory, and metabolic responses to submaximal exercise: the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 259–265
- 114 Roca J, Whipp BJ. Clinical exercise testing. 2. ed. European Respiratory Society; 1997
- 115 Wasserman K, Hansen JE, Sue DY et al. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 2004
- 116 Schmid A, Schilter D, Fengels I et al. Design and validation of an interpretative strategy for cardiopulmonary exercise tests. *Respirology* 2007; 12: 916–923
- 117 Eschenbacher WL, Mannina A. An algorithm for the interpretation of cardiopulmonary exercise tests. *Chest* 1990; 97: 263–267
- 118 Killian KJ, Leblanc P, Martin DH et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 935–940
- 119 Cotes JE, Zejda J, King B. Lung function impairment as a guide to exercise limitation in work-related lung disorders. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1089–1093
- 120 O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Mechanisms and management. *Chest* 1994; 106: 904–912
- 121 O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M et al. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 663–668
- 122 Spiro SG, Hahn HL, Edwards RH et al. An analysis of the physiological strain of submaximal exercise in patients with chronic obstructive bronchitis. *Thorax* 1975; 30: 415–425
- 123 Lee YC, Singh B, Pang SC et al. Radiographic (ILO) readings predict arterial oxygen desaturation during exercise in subjects with asbestosis. *Occup Environ Med* 2003; 60: 201–206
- 124 Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin Chest Med* 2004; 25: 435–53, v
- 125 Glaser S, Noga O, Koch B et al. Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 317–324
- 126 Bush A, Busst CM. Cardiovascular function at rest and on exercise in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1988; 43: 276–283
- 127 Spiro SG, Dowdeswell IR, Clark TJ. An analysis of submaximal exercise responses in patients with sarcoidosis and fibrosing alveolitis. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 169–180
- 128 Weitzenblum E, Ehrhart M, Rasaholinjanahary J et al. Pulmonary hemodynamics in idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pulmonary diseases. *Respiration* 1983; 44: 118–127
- 129 Gibbons WJ, Levy RD, Nava S et al. Subclinical cardiac dysfunction in sarcoidosis. *Chest* 1991; 100: 44–50
- 130 Lainchbury JG, Richards AM. Exercise testing in the assessment of chronic congestive heart failure. *Heart* 2002; 88: 538–543
- 131 Arena R, Myers J, Abella J et al. The ventilatory classification system effectively predicts hospitalization in patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 195–198
- 132 Agostoni P, Pellegrino R, Conca C et al. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1409–1416
- 133 Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2175–2181
- 134 Wensel R, Opitz CF, Anker SD et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319–324
- 135 Janicki JS, Weber KT, Likoff MJ et al. Exercise testing to evaluate patients with pulmonary vascular disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 93–S95
- 136 Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429–435
- 137 Vonbank K, Funk GC, Marzluft B et al. Abnormal pulmonary arterial pressure limits exercise capacity in patients with COPD. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 749–755
- 138 Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H et al. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration* 2008; 76: 160–167
- 139 Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010; 104: 121–126
- 140 Scheidl SJ, Englisch C, Kovacs G et al. Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. *Eur Respir J* 2012; 39: 119–124
- 141 Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ et al. Gas exchange detection of exercise-induced right-to-left shunt in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105: 54–60
- 142 Stringer WW, Hansen JE, Wasserman K. Cardiac output estimated noninvasively from oxygen uptake during exercise. *J Appl Physiol* 1997; 82: 908–912
- 143 Ting H, Sun XG, Chuang ML et al. A noninvasive assessment of pulmonary perfusion abnormality in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119: 824–832
- 144 Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG et al. End-tidal PCO₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127: 1637–1646
- 145 Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzias G et al. Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. *PLoS One* 2010; 5: e14293
- 146 Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement–Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009; 30: 278–289
- 147 Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1021–1041
- 148 Grunig E, Weissmann S, Ehlken N et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009; 119: 1747–1757
- 149 Ha JW, Choi D, Park S et al. Determinants of exercise-induced pulmonary hypertension in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Heart* 2009; 95: 490–494
- 150 Lau EM, Manes A, Celermajer DS et al. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J* 2011; 32: 2489–2498
- 151 Grunig E, Barner A, Bell M et al. [Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with commentary of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 67–577
- 152 McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association develop-

- ped in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc. 2009; 53: 1573–1619
- 153 *Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al.* ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease); developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114: e84–e231
- 154 *Eagle KA, Berger PB, Calkins H et al.* ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery – executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2002; 105: 1257–1267
- 155 *Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al.* Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 2769–2812
- 156 *Beattie WS, Abdelnaem E, Wijeyesundera DN et al.* A meta-analytic comparison of preoperative stress echocardiography and nuclear scintigraphy imaging. *Anesth Analg* 2006; 102: 8–16
- 157 *Kontos MC, Akosah KO, Brath LK et al.* Cardiac complications in non-cardiac surgery: value of dobutamine stress echocardiography versus dipyridamole thallium imaging. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 329–335
- 158 *Wijeyesundera DN, Beattie WS, Austin PC et al.* Non-invasive cardiac stress testing before elective major non-cardiac surgery: population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: b5526
- 159 *Bach DS, Eagle KA.* Dobutamine stress echocardiography. Stressing the indications for preoperative testing. *Circulation* 1997; 95: 8–10
- 160 *Jaroszewski DE, Huh J, Chu D et al.* Utility of detailed preoperative cardiac testing and incidence of post-thoracotomy myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 648–655
- 161 *Agricola E, Picano E, Oppizzi M et al.* Assessment of stress-induced pulmonary interstitial edema by chest ultrasound during exercise echocardiography and its correlation with left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 457–463
- 162 *Chan AK, Govindarajan G, Del Rosario ML et al.* Dobutamine stress echocardiography Doppler estimation of cardiac diastolic function: a simultaneous catheterization correlation study. *Echocardiography* 2011; 28: 442–447
- 163 *Yildirim A, Sedef TF, Pinarli FG et al.* Early diagnosis of anthracycline toxicity in asymptomatic long-term survivors: dobutamine stress echocardiography and tissue Doppler velocities in normal and abnormal myocardial wall motion. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 814–822
- 164 *Herth F, Schulz MR, Manegold C et al.* [Usefulness of stress echocardiography for early diagnosis of anthracycline-induced cardiomyopathy]. *Pneumologie* 2001; 55: 385–389
- 165 *Casaburi R, ZuWallack R.* Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 1329–1335
- 166 *Huiart L, Ernst P, Suissa S.* Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128: 2640–2646
- 167 *Meyer-Erkelenz JD, Mosges RW, Sieverts H.* [Spiroergometry (cardio-pulmonary function under load). Report of the results of the 1979 colloquium in Aachen]. *Prax Klin Pneumol* 1980; 34: 585–600
- 168 *Ozcan C, Zaret BL.* Dobutamine stress test and beta-agonist – a potential concern for nuclear cardiology testing: a case report. *Cases J* 2009; 2: 7466
- 169 *Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM et al.* [Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]. *Pneumologie* 2006; 60: 749–771
- 170 *Agostoni P, Doria E, Galli C et al.* Nifedipine reduces pulmonary pressure and vascular tone during short- but not long-term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 120–125
- 171 *Seibold H, Bunjes D, Schmidt A et al.* Pathophysiological aspects of predominant preload lowering on pulmonary circulation, gas exchange, and the biventricular function in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin Cardiol* 1988; 11: 630–638
- 172 *Blumberg FC, Riegger GA, Pfeifer M.* Hemodynamic effects of aerosolized iloprost in pulmonary hypertension at rest and during exercise. *Chest* 2002; 121: 1566–1571
- 173 *Provencher S, Herve P, Sitbon O et al.* Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 393–398
- 174 *Kovacs G, Berghold A, Scheidl S et al.* Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894
- 175 *Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA et al.* Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55–S66
- 176 *Opitz CF.* Invasive diagnostic evaluation in patients with pulmonary hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: S78–S86
- 177 *Rosenkranz S, Behr J, Ewert R et al.* [Right heart catheterization in pulmonary hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 2601–2616
- 178 *Kovacs G, Maier R, Aberer E et al.* Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 881–886
- 179 *Steen V, Chou M, Shanmugam V et al.* Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest* 2008; 134: 146–151
- 180 *Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL et al.* Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118: 2183–2189
- 181 *Kovacs G, Maier R, Aberer E et al.* Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1257–1262
- 182 *Bonderman D, Martitschnig AM, Vonbank K et al.* Right ventricular load at exercise is a cause of persistent exercise limitation in patients with normal resting pulmonary vascular resistance after pulmonary endarterectomy. *Chest* 2011; 139: 122–127
- 183 *Minai OA, Chaouat A, Adnot S.* Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; 137: 39S–51S
- 184 *Hemnes AR, Forfia PR, Champion HC.* Assessment of pulmonary vasculature and right heart by invasive haemodynamics and echocardiography. *Int J Clin Pract Suppl* 2009; 4–19
- 185 *Blanco I, Gimeno E, Munoz PA et al.* Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 270–278
- 186 *Syyed R, Reeves JT, Welsh D et al.* The relationship between the components of pulmonary artery pressure remains constant under all conditions in both health and disease. *Chest* 2008; 133: 633–639
- 187 *Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L et al.* Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy* 2008; 63: 492–505
- 188 *Crie CP, Berdel D, Heise D et al.* [Recommendations on spirometry by Deutsche Atemwegsliga]. *Pneumologie* 2006; 60: 576–584
- 189 *Deutsche Atemwegsliga und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin.* Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). *Dustri Verlag*; 2009
- 190 *Joos GF, O'Connor B, Anderson SD et al.* Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003; 21: 1050–1068
- 191 *Lindemann H, Leupold W.* Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern. *Kohlhammer*; 2003
- 192 *Tancredi G, Quattrucci S, Scalerio F et al.* 3-min step test and treadmill exercise for evaluating exercise-induced asthma. *Eur Respir J* 2004; 23: 569–574
- 193 *Carlsen KH.* The breathless adolescent asthmatic athlete. *Eur Respir J* 2011; 38: 713–720
- 194 *Worth H, Meyer A, Folgering H et al.* [Recommendations of the German Respiratory League on sports and physical training for patients with obstructive respiratory tract diseases]. *Pneumologie* 2000; 54: 61–67
- 195 *Tetzlaff K, Klingmann C, Muth CM et al.* Checkliste Tauchtauglichkeit. *Stuttgart: Gentner*; 2009
- 196 *Balady GJ, Berra KA, Golding LA et al.* Exercise prescription for cardiac patients. In: Frankling BA, Whaley MH, Howley ET editors *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000: 165–169

- 197 *Stilgenbauer F, Reißnecker S, Steinacker JM.* Herzfrequenzvorgaben für Ausdauertraining von Herzpatienten. *Dtsch Z Sportmed* 2003; 53: 228–229
- 198 *Carvalho VO, Mezzani A.* Aerobic exercise training intensity in patients with chronic heart failure: principles of assessment and prescription. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 5–14
- 199 *Simmons DN, Berry MJ, Hayes SI et al.* The relationship between HRpeak and VO2peak in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 881–886
- 200 *Berry MJ, Woodard CM.* Chronic obstructive pulmonary disease. In: Ehrmann JK, Gordon PM, Visich PS et al., editors *Clinical Exercise Physiology.* Human Kinetics; 2003: 3339–3366
- 201 *Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS et al.* Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease – a systematic review. *Thorax* 2010; 65: 157–164
- 202 *Meyer T, Lucia A, Earnest CP et al.* A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters – theory and application. *Int J Sports Med* 2005; 26: 38–548
- 203 *Friedmann-Bette B.* Die Spiroergometrie in der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik. *Deutsch Z Sportmed* 2011; 62: 10–15
- 204 *Friedmann-Bette B.* Leistungsdiagnostik und Trainingssteuerung. *Therapeutische Umschau* 1998; 55: 246–250
- 205 Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. 5. ed. Stuttgart: Gentner; 2010
- 206 *Reiterer W.* Methodik eines rektangulär-triangularen Belastungstestes. *Herz-Kreislauf* 1975; 7: 457–462
- 207 *Preisser AM, Ochmann U.* [Cardiopulmonary exercise testing in occupational medical fitness examination and assessment]. *Pneumologie* 2011; 65: 662–670
- 208 *Preisser A, Baur X.* [Proposals for updating of the “Reichenhaller leaflet” – Review of recommendations for occupational diseases in Nrn. 1315 (without alveolitis), 4301 and 4302 layout of BKV]. *Pneumologie* 2008; 62: 491–493
- 209 *Brutsche MH, Spiliopoulos A, Bolliger CT et al.* Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J* 2000; 15: 828–832
- 210 *Win T, Jackson A, Sharples L et al.* Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest* 2005; 127: 1159–1165
- 211 *Loewen GM, Watson D, Kohman L et al.* Preoperative exercise Vo2 measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 619–625
- 212 *Benzo R, Kelley GA, Recchi L et al.* Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med* 2007; 101: 1790–1797
- 213 *Brunelli A, Belardinelli R, Refai M et al.* Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest* 2009; 135: 1260–1267
- 214 *Holden DA, Rice TW, Stelmach K et al.* Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest* 1992; 102: 1774–1779
- 215 *Markos J, Mullan BP, Hillman DR et al.* Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 902–910
- 216 *Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K et al.* Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 947–955
- 217 *Brunelli A, Refai M, Xiume F et al.* Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 240–247
- 218 *Koegelenberg CF, Diacon AH, Irani S et al.* Stair climbing in the functional assessment of lung resection candidates. *Respiration* 2008; 75: 374–379
- 219 *Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al.* Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie* 2011; 65: 39–59
- 220 *BTS.* BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56: 89–108
- 221 *Colice GL, Shafazand S, Griffin JP et al.* Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 161S–177S
- 222 *Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al.* ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17–41
- 223 *Choong CK, Meyers BF, Battafarano RJ et al.* Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1323–1331
- 224 *Older P, Smith R, Courtney P et al.* Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest* 1993; 104: 701–704
- 225 *Snowden CP, Prentis JM, Anderson HL et al.* Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts complications and hospital length of stay in patients undergoing major elective surgery. *Ann Surg* 2010; 251: 535–541
- 226 *Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al.* ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery); developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116: e418–e499
- 227 *O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M et al.* Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 86–94
- 228 *O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832–840
- 229 *Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D et al.* Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1168–1178
- 230 *Emtner M, Porszasz J, Burns M et al.* Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1034–1042
- 231 *Palange P, Valli G, Onorati P et al.* Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* 2004; 97: 1637–1642
- 232 *Schonhofer B, Dellweg D, Suchi S et al.* Exercise endurance before and after long-term noninvasive ventilation in patients with chronic respiratory failure. *Respiration* 2008; 75: 296–303
- 233 *Ferguson GT, Fernandez E, Zamora MR et al.* Improved exercise performance following lung volume reduction surgery for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1195–1203
- 234 *Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM et al.* Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 453–460
- 235 *Come CE, Divo MJ, San Jose ER et al.* Lung deflation and oxygen pulse in COPD: results from the NETT randomized trial. *Respir Med* 2012; 106: 109–119
- 236 *Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ et al.* A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363: 1233–1244
- 237 *Slebos DJ, Klooster K, Ernst A et al.* Bronchoscopic Lung Volume Reduction Coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2011
- 238 *Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM et al.* The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1269–1274
- 239 *Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al.* Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544–549
- 240 *Chua R, Keogh AM, Byth K et al.* Comparison and validation of three measures of quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Intern Med J* 2006; 36: 705–710
- 241 *Barst RJ, Rubin LJ, Long WA.* The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–302
- 242 *Snow JL, Kawut SM.* Surrogate end points in pulmonary arterial hypertension: assessing the response to therapy. *Clin Chest Med* 2007; 28: 75–89, viii

- 243 *Sitbon O, Humbert M, Nunes H* et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–788
- 244 *Provencher S, Sitbon O, Humbert M* et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 589–595
- 245 *Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D* et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005; 112: 828–835
- 246 *Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A* et al. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 1725–1732
- 247 *Giardini A, Hager A, Lammers AE* et al. Ventilatory efficiency and aerobic capacity predict event-free survival in adults with atrial repair for complete transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1548–1555
- 248 *Wensel R, Francis DP, Meyer FJ* et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2012; Apr 9 epub ahead of print
- 249 *Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK* et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 95: 199–203
- 250 *Muller J, Christov F, Schreiber C* et al. Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection. *Eur Heart J* 2009; 30: 2915–2920
- 251 *Trojnarska O, Gwizdala A, Katarzynski S* et al. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise test and B-type natriuretic peptide in adults with congenital heart disease. *Cardiol J* 2009; 16: 133–141
- 252 *Opitz CF, Blindt R, Blumberg F* et al. Pulmonary hypertension: Hemodynamic evaluation. Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011; 154: 13–S19
- 253 *Goldberg DJ, French B, McBride MG* et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Circulation* 2011; 123: 1185–1193
- 254 *Giardini A, Balducci A, Specchia S* et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 1681–1687
- 255 *Wax D, Garofano R, Barst RJ*. Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1999; 116: 914–920
- 256 *Wensel R, Opitz CF, Ewert R* et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 101: 2388–2392
- 257 *Affuso F, Palmieri EA, Di Conza J*. Tadalafil improves quality of life and exercise tolerance in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2006; 108: 429–431
- 258 *Mikhail GW, Prasad SK, Li W* et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and mid-term effects. *Eur Heart J* 2004; 25: 431–436
- 259 *Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC* et al. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest* 2009; 135: 137–142
- 260 *Oudiz RJ, Roveran G, Hansen JE* et al. Effect of sildenafil on ventilatory efficiency and exercise tolerance in pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 917–921
- 261 *Hoepfer MM, Taha N, Bekjarova A* et al. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanooids. *Eur Respir J* 2003; 22: 330–334
- 262 *Riley MS, Porszasz J, Engelen MP* et al. Responses to constant work rate bicycle ergometry exercise in primary pulmonary hypertension: the effect of inhaled nitric oxide. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 547–556
- 263 *Nagaya N, Kangawa K*. Adrenomedullin in the treatment of pulmonary hypertension. *Peptides* 2004; 25: 2013–2018
- 264 *Guazzi M, Adam V, Conraads V* et al. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical Recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J* 2012; epub September 5
- 265 *Dumitrescu D, Rosenkranz S*. Atlas Spiroergometrie und Pulmonale Hypertonie. 1. Aufl. Freiburg: Jungbluth; 2011