

**EINFLUSS DES GRADES DER ANSTRENGUNG AUF DIE  
GEHSTRECKE IM SECHS - MINUTEN - GEHTEST**

INAUGURAL - DISSERTATION  
ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN  
DES FACHBEREICHS MEDIZIN  
DER JUSTUS - LIEBIG - UNIVERSITÄT GIESSEN

VORGELEGT VON SEBASTIAN KLEMM  
AUS EUTIN

GIESSEN 2007

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
des Zentrums für Innere Medizin

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger

der Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH,  
Standort Giessen

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Olschewski

Gutachter: Prof. Dr. med. F. Ch. Mooren

Tag der Disputation: 02.11.2007

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.

Anmerkend sei darauf hingewiesen, dass aus Gründen der besseren Schreib- und Lesbarkeit durchgängig auf die ausdrückliche Nennung beider Geschlechtsformen zugunsten des generischen Maskulinums verzichtet wurde. Daraus soll selbstverständlich keinerlei wertende Hervorhebung abgeleitet werden.

---

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Pulmonale Hypertonie</b>	<b>1</b>
1.1.1 Definition und Klassifikation	1
1.1.2 Pulmonal arterielle Hypertonie	3
1.1.3 Pulmonale Hypertonie infolge chronischer Thromboembolie	4
1.1.4 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	4
<b>1.2 Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Der Sechs-Minuten-Gehtest</b>	<b>7</b>
1.3.1 Übersicht	7
1.3.2 Variabilität von Messgrößen während des Sechs-Minuten-Gehtests	8
1.3.3 Begründung des methodischen Ansatzes	9
1.3.4 Borg Dyspnoe Skala	9
<b>1.4 Fragestellung</b>	<b>10</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Patienten</b>	<b>12</b>
2.1.1 Patientenkollektive	12
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.1.2.1 Einschlusskriterien	12
2.1.2.2 Ausschlusskriterien	13
2.1.3 Einverständniserklärung	13
<b>2.2 Messparameter</b>	<b>13</b>
2.2.1 Borg-Index	13
2.2.2 Sauerstoffsättigung	14
2.2.3 Pulsfrequenz	14
2.2.4 Wegstrecke	15
<b>2.3 Versuchsablauf</b>	<b>15</b>
2.3.1 Vorbereitung	15
2.3.2 Gehstrecken	16
2.3.3 Durchführung	16
<b>2.4 Abbruchkriterien</b>	<b>18</b>
<b>2.5 Fragestellung</b>	<b>18</b>
<b>2.6 Statistische Auswertung</b>	<b>18</b>
<b>2.7 Herleitung der Korrekturformel</b>	<b>19</b>

---

<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>20</b>
<b>3.1 Übersicht</b>	<b>20</b>
<b>3.2 Anthropometrische Daten</b>	<b>20</b>
3.2.1 Allgemeines	20
3.2.2 Lungenfunktion	21
3.2.3 Hämodynamik	23
<b>3.3 Sechs-Minuten-Gehtest</b>	<b>23</b>
3.3.1 Mittelwerte und Standardabweichungen	23
3.3.1.1 Übersicht	23
3.3.1.2 Borg-Index	24
3.3.1.3 Sauerstoffsättigung	25
3.3.1.4 Pulsfrequenz	26
3.3.1.5 Wegstrecke	26
3.3.1.6 Vergleich der Versuchsarten	29
3.3.2 Korrelationsanalysen	30
3.3.2.1 Korrelation von zurückgelegter Wegstrecke mit dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6	30
3.3.2.2 Verhältnis zwischen maximal erreichter Herzfrequenz und dem mittleren Borgindex zwischen Minute 1 und Minute 6	32
3.3.2.3 Verhältnis zwischen maximal erreichter Herzfrequenz und dem maximalen Borgindex	34
3.3.2.4 Beziehung zwischen maximal erreichter Herzfrequenz und der zurückgelegten Wegstrecke	36
3.3.2.5 Korrelation von Herzfrequenzanstieg mit der zurückgelegten Wegstrecke	38
3.3.2.6 Korrelation von Sauerstoffsättigungsabfall mit der zurückgelegten Wegstrecke	40
<b>4 DISKUSSION</b>	<b>42</b>
<b>4.1 Zielsetzung und Zusammenfassung der wichtigsten Resultate</b>	<b>42</b>
<b>4.2 Methodenkritik</b>	<b>42</b>
4.2.1 Einschränkungen dieser Studie	42
4.2.2 Patientenauswahl	43
4.2.3 Sechs-Minuten-Gehtest	44
4.2.4 Sicherheit	44

---

<b>4.3 Der ‚normale‘ Sechs-Minuten-Gehtest</b>	<b>45</b>
4.3.1 PAH	45
4.3.2 CTEPH	45
4.3.3 COPD	46
<b>4.4 Der Sechs-Minuten-Gehtest in vermindertem Tempo</b>	<b>46</b>
<b>4.5 Der Sechs-Minuten-Gehtest in verschärftem Tempo</b>	<b>47</b>
<b>4.6 Beziehung zwischen 6MWD und anderen Messgrößen</b>	<b>47</b>
<b>4.7 Beziehung zwischen Borg-Index und anderen Messgrößen</b>	<b>48</b>
<b>4.8 Interpretation des Sechs-Minuten-Gehtests in Anbetracht von Borg-Index und anderen Messgrößen</b>	<b>48</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>51</b>
5.1 Zusammenfassung	51
5.2 Summary	53
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>55</b>
<b>7 ANHANG</b>	<b>60</b>
7.1 Verzeichnis der Abbildungen	60
7.2 Verzeichnis der Tabellen	62
7.3 Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	63
7.4 Danksagung	65
7.5 Lebenslauf	66

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Pulmonale Hypertonie

### 1.1.1 Definition und Klassifikation

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine schwere Erkrankung der Lungengefäße, gekennzeichnet durch Vasokonstriktion und strukturelle Veränderungen der kleinen Lungengefäße, welches mit erhöhten pulmonal arteriellen Drücken und einem erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand einhergeht. Dies führt zu zunehmender Rechtsherzbelastung (Cor pulmonale) mit reduzierter Rechtsherzfunktion und erhöhtem rechtsventrikulärem Afterload und letztlich zum chronischen Rechtsherzversagen und Tod. Unbehandelt beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung der primären pulmonalen Hypertonie (PPH) zwei bis drei Jahre nach Diagnosestellung; betroffen sind vor allem Frauen jüngeren und mittleren Alters. Während die PPH mit einer Inzidenz von 1-2 Fällen pro Million in der Gesamtbevölkerung eine sehr seltene Erkrankung darstellt, sind die sekundären Formen des Lungenhochdrucks wesentlich häufiger [GAINE UND RUBIN, 1998; GAINE, 2000].

Im deutschen Sprachraum wird eine Erhöhung des pulmonal arteriellen Mitteldruckes (mPAP) auf >20mmHg als manifeste PH bezeichnet. Bei nur unter Belastung erhöhten Druckwerten (>28mmHg) spricht man von latenten Formen der PH [OLSCHEWSKI, 2006]. Im amerikanischen Sprachraum gilt eine Erhöhung des mPAP >25mmHg in Ruhe bzw. >30mmHg unter Belastung als pathologisch [RUNO UND LOYD, 2003]. Entsprechend der Höhe der pulmonal arteriellen Drucksteigerung wird zusätzlich zur ‚latenten‘ und ‚manifesten‘ PH noch ein dritter Schweregrad unterschieden. Die ‚schwere‘ PH ist gekennzeichnet durch massiv erhöhte pulmonal arterielle Druckwerte (mPAP >40mmHg) und ein bereits in Ruhe reduziertes Herzminutenvolumen (CO), das unter Belastung kaum ansteigt. Diese Patienten sind kaum noch belastbar [GRIMMINGER et al., 2001].

Durch den allmählichen Beginn mit unspezifischer Symptomatik wird die PH-Erkrankung meist sehr spät diagnostiziert, manchmal erst über zwei Jahre nach Eintritt der ersten Krankheitszeichen. Als Hauptsymptom gilt die schleichend einsetzende Belastungsdyspnoe, des Weiteren finden sich Schwindel, Thoraxschmerzen, Müdigkeit, Palpitationen, periphere Oedeme und im

fortgeschrittenen Krankheitsstadium Beinahe-Synkopen und Synkopen [RUBIN, 1997; GAINE UND RUBIN, 1998].

Die Ätiologie der pulmonalen Hypertension ist vielfältig. Früher sah die Nomenklatur eine primäre (d.h. ohne plausible Ursache) und sekundäre Formen der PH vor. Seit den „World Symposia on Primary Pulmonary Hypertension“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Evian 1998 und Venedig 2003 wurde die Nomenklatur und Klassifikation nach klinischen, pathophysiologischen und therapeutischen Überlegungen neu erarbeitet (vgl. Tab. 1).

<b>1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</b>
1.1 Idiopathisch (IPAH)
1.2 Familiär (FPAH)
1.3 Assoziiert (APAH) mit:
1.3.1 Bindegewebserkrankungen
1.3.2 Kongenitalen Klappenvitien
1.3.3 Portaler Hypertension
1.3.4 HIV-Infektion
1.3.5 Medikamenten/Toxinen
1.3.6 Sonstiges
1.4 PAH in Verbindung mit signifikanter venöser und/oder kapillärer Gefäßbeteiligung
1.4.1 Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD)
1.4.2 Pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
<b>2. PH bei Erkrankungen des linken Herzens</b>
2.1 Linksatriale bzw. linksventrikuläre Herzerkrankungen
2.2 Linksseitige valvuläre Herzerkrankungen
<b>3. PH bei Erkrankungen des respiratorischen Systems und/oder Hypoxämie</b>
3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
3.3 Schlafapnoe-Syndrome
3.4 Hypoventilationssyndrome
3.5 Chronischer Aufenthalt in großen Höhen
3.6 Angeborene Lungenerkrankungen
<b>4. PH infolge chronischer thrombotischer und/oder embolischer Prozesse</b>
4.1 Obstruktion der proximalen Pulmonalarterien (proximale CTEPH)
4.2 Obstruktion der distalen Pulmonalarterien (distale CTEPH)
4.3 Lungenembolien durch
4.3.1 Tumoren
4.3.2 Parasiten
4.3.3 Fremdkörper
<b>5. Verschiedenes</b>
5.1 Sarkoidose
5.2 Histiocytosis X
5.3 Kompression der Lungengefäße (Adenopathie, Tumor, fibrosierende Mediastinitis)

**Tabelle 1. Venedig-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie.**

Die neue Gliederung verlässt die alte Aufteilung in primäre und sekundäre Formen zugunsten einer primär klinisch orientierten Einteilung. Der Begriff der *primären*

pulmonalen Hypertonie (PPH) wurde durch den der *idiopathischen* pulmonal arteriellen Hypertonie (IPAH) ersetzt [SIMONNEAU et al., 2004].

Obwohl die pathophysiologischen Mechanismen der unterschiedlichen Formen der PH höchst unterschiedlich sein mögen, sind die Veränderungen für das pulmonale Gefäßbett und das rechte Herz bei bestehendem schwerem pulmonalem Hochdruck sehr ähnlich. In den präkapillären Lungengefäßen kommt es zu einer Abnahme der Gefäßelastizität, persistierender aktiver Vasokonstriktion, Gefäßverlust (Rarefizierung) und Querschnittsminderung (Obstruktion). Die Arterien zeigen hierbei Umbauvorgänge, die als vaskuläres Remodeling bezeichnet werden: Verdickungen und Fibrosierungen der Intima, ausgeprägte Media-Hypertrophie und Hyperplasie der Adventitia. Zusätzlich wird ein als „De Novo“-Muskularisierung bezeichneter Umbauvorgang ehemals nur partiell muskularisierter, präkapillärer Gefäße beschrieben [OLSCHEWSKI et al., 2001].

Die übliche apparative Diagnostik in spezialisierten Zentren umfasst Untersuchungen wie Elektrokardiographie, Röntgenaufnahmen des Thorax, Echokardiographie, Lungenfunktionsuntersuchungen, Belastungstests, Rechtsherzkatheter-Testung, Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, Pulmonalis-Angiographie und die Computertomographie [RUNO UND LOYD, 2003].

### **1.1.2 Pulmonal arterielle Hypertonie**

Unter dem Begriff „pulmonal arterielle Hypertonie“ wurden nach der neuen WHO-Klassifikation (vgl. Tab. 1) die idiopathischen (IPAH), die familiären (FPAH) und die assoziierten Formen (APAH) sowie die PAH mit venöser oder kapillärer Beteiligung zusammengefasst [SIMONNEAU et al., 2004].

Die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH, früher PPH) ist eine progressiv fortschreitende Funktionsstörung, die zu Hypertrophie der Media, Intima-Fibrose, Mikrothrombosen und plexiformen Läsionen in den präkapillären Pulmonalarterien führt. Voraussetzung für die Diagnose „IPAH“ ist das Fehlen von Herzerkrankungen, chronisch thromboembolischen Erkrankungen, zugrunde liegender Lungenerkrankung oder anderen sekundären Ursachen. Die genaue Ätiologie ist unbekannt [RUNO UND LOYD, 2003].

In den letzten Jahren konnte nachgewiesen werden, dass eine genetische Disposition existiert. So wurde für die familiäre Form (FPAH) eine Mutation in der Kodierungsregion des „bone morphogenetic protein receptor type II“ (BMPR-2) auf

Chromosom 2q33 (Locus PPH1) in ca. 50% der Patienten gefunden [LANE et al., 2000; DENG et al., 2000]. Für die PPH wurden Mutationen dieses Genes bei bis zu 26% der Patienten nachgewiesen [THOMSON et al., 2000]. Daneben werden noch weitere Gen-Loci (z.B. 2q31-32) vermutet, die der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie zugrunde liegen könnten.

In der dritten Untergruppe wurden verschiedene Formen der PAH zusammengefasst, die als „pulmonal arterielle Hypertonie verbunden mit Risikofaktoren und assoziierten Erkrankungen“ (APAH) bezeichnet werden. Gemeinsam ist ihnen die Lokalisation der Gefäßschädigung in den kleinen muskularisierten Arteriolen, außerdem zeigen sie ähnliche histomorphologische Befunde, klinische Merkmale und therapeutische Möglichkeiten mit Prostanoiden, Endothelin-Rezeptorantagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren [SIMONNEAU et al., 2004].

### **1.1.3 Pulmonale Hypertonie infolge chronischer Thromboembolie**

Obwohl die chronische Lungenembolie eine der häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer schweren pulmonalen Hypertonie darstellt, ist sie im Vergleich zur akuten Lungenembolie relativ selten. Anamnestisch finden sich bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) in den meisten Fällen kaum Differenzen zur PPH, häufig weist die Vorgeschichte jedoch thromboembolische Ereignisse auf [OLSCHEWSKI, GHOFrani et al., 2002].

Die CTEPH zeichnet sich durch persistierende Thromboemboli im Lungengefäßbett aus, was zu erhöhtem pulmonalem Gefäßwiderstand (PVR), Rechtsherzbelastung und evtl. Rechtsherzversagen führt. Von großer therapeutischer und prognostischer Bedeutung ist die Lokalisierung der Thromboemboli im Gefäßbett, da die proximale Form der CTEPH im Gegensatz zur distalen unter Umständen einer chirurgischen Intervention, der Pulmonalis-Thrombendarteriektomie (PTEA), zugänglich sein kann. Dieses Operationsverfahren stellt einen potentiell kurativen Ansatz dar, während die inoperablen Formen die schlechteste Prognose aller PH-Formen aufweisen [BONDERMAN et al., 2005].

### **1.1.4 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung**

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist definiert als eine mit progredienter, nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion einhergehende

Krankheit, die durch eine abnorme inflammatorische Antwort auf exogene inhalative toxische Partikel oder Gase, vornehmlich Zigaretten-Rauch, charakterisiert ist. Meist entsteht sie auf dem Boden einer chronischen Bronchitis oder eines Lungenemphysems und geht mit Auswurf, chronischem Husten, Atemnot und im späteren Verlauf mit Exazerbationen durch Atemwegsinfekte einher [FABBRI et al., 2005].

Nach der Venedig-Klassifikation wurde die COPD als ursächlicher Faktor für Lungenhochdruck in der Kategorie 3 „Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des respiratorischen Systems und/oder Hypoxämie“ eingeordnet. Die COPD bildet hier die Hauptursache, zu einem kleineren Anteil sind interstitielle Lungenerkrankungen, chronisch-hypoxische Erkrankungen wie das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), Hypoventilationssyndrome oder Aufenthalt in großen Höhen ursächlich [SIMONNEAU et al., 2004]. Diese Umstände führen zu einer chronischen Hypoxämie im alveolären Stromgebiet, woraus eine hypoxische Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) in den betroffenen Arealen und somit ein Anstieg des pulmonal-arteriellen Drucks resultiert [OLSCHEWSKI, SEEGER et al., 1999]. Die hypoxische Vasokonstriktion (HPV) setzt sich aus einer schnellen und einer langsamen Komponente zusammen. Die schnelle, komplett reversible Komponente setzt innerhalb weniger Sekunden ein [JENSEN et al., 1992], während die anschließende langsame, auf einer veränderten Expression sauerstoffsensitiver Gene beruhende Komponente (Remodeling) nur noch bedingt reversibel ist [YUAN et al., 1993].

Mit der COPD ist ein hohes Mortalitätsrisiko assoziiert. Die pulmonale Hypertonie stellt einen wichtigen Prädiktor für dieses Risiko dar. Das Auftreten dieser Komorbidität besitzt einen größeren Vorhersagewert als jeder Lungenfunktionsparameter. Der Krankheitsverlauf ist nur schwierig zu beeinflussen, außer dem Einstellen des Tabakkonsums und der Langzeit-Sauerstofftherapie in einigen speziellen Fällen sind keine Ansätze zur Reduktion des Fortschreitens der Erkrankung oder der Verschlechterung der Lungenfunktion bekannt. Es existieren lediglich symptomatische Therapieoptionen [ALP et al., 2005].

## 1.2 Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Die Reduktion der körperlichen Belastbarkeit bei PH-Patienten ist ein schleichender Prozess, meist beginnend mit unspezifischen Symptomen wie Belastungsdyspnoe, Abnahme der körperlichen Belastbarkeit, Müdigkeit, Angina Pectoris und Synkopen. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung steigt der Grad der Einschränkung des Patienten, der so lange zunimmt, bis der Patient schon bei geringsten körperlichen Anstrengungen kurzatmig ist [MCGOON et al., 2004; GRIMMINGER et al., 2001].

Ein Standardinstrument zur Einschätzung des funktionellen Status bei kardial und pulmonal eingeschränkten Patienten ist die NYHA-Klassifikation (vgl. Tab. 2), die auf der zweiten PPH-Weltkonferenz in Evian für die pulmonale Hypertonie modifiziert wurde [OLSCHEWSKI, GHOFrani et al., 2002]. Der funktionelle Status besitzt einen hohen prädiktiven Wert für die Überlebensrate, da unbehandelte Patienten mit den funktionellen Stadien I und II der New York Heart Association eine mittlere Überlebenszeit von fast 5 Jahren aufzeigen. Bei Patienten im Stadium NYHA III reduziert sich die mittlere Überlebenszeit auf 32 Monate, im Stadium NYHA IV reduziert sie sich noch einmal deutlich auf sechs Monate [D'ALONZO et al., 1991].

Ein weiteres wichtiges Mittel zur Abschätzung der körperlichen Belastbarkeit stellt der Sechs-Minuten-Gehtest dar.

<b>Klasse 1</b>	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
<b>Klasse 2</b>	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
<b>Klasse 3</b>	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
<b>Klasse 4</b>	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Unfähigkeit, irgendwelche körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

**Tabelle 2. Modifizierte NYHA-Klassifikation bei pulmonaler Hypertonie.**

## 1.3 Der Sechs-Minuten-Gehtest

### 1.3.1 Übersicht

Als Standard-Methode zur Einschätzung der physischen Leistungsfähigkeit bei Herz-Lungen-Patienten gilt der Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT), der es ermöglicht die Belastbarkeit der oft stark eingeschränkten Patienten und das Ansprechen auf Therapie einzuschätzen und eine prognostische Einschätzung zulässt [RUNO UND LOYD, 2003; SOLWAY et al., 2001; MIYAMOTO et al., 2000]. Der 6MWT ist ein submaximaler Belastungstest, der einfach durchzuführen, sicher, reproduzierbar, kostengünstig und unter anderem deshalb von hoher Aussagekraft ist, weil er mehr als andere Belastungstests Aktivitäten des täglichen Lebens widerspiegelt. Dabei lässt der 6MWT zwar keine differenzierte Einschätzung einzelner bei physischer Beanspruchung genutzter Organe oder funktioneller Systeme zu, bietet jedoch eine globale Bewertung aller beanspruchten Körpereinheiten. Idealerweise wird der 6MWT in einem ruhigen geschlossenen Korridor durchgeführt. Der Patient wird aufgefordert, die abgemessene Gehstrecke auf und ab zu laufen und in der angegebenen Zeit eine möglichst große Distanz zurückzulegen. Die zurückgelegte Wegstrecke und der Grad der Anstrengung (Borg-Index, s.u.) werden aufgezeichnet [ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES, 2002].

Ursprünglich 1976 von MCGAVIN und Kollegen als 12 Minuten dauernder Test bei Individuen mit chronischer Bronchitis eingeführt, entdeckten BUTLAND et al. später, dass der Gehtest in verkürztem zeitlichem Umfang dem Patienten bei vergleichbaren Ergebnissen größeren Komfort bietet [MCGAVIN et al., 1976; BUTLAND et al., 1982]. Die Durchführung als sechs Minuten dauernde Untersuchung (6MWT) wird derzeit als Methode der Wahl bei funktionellen Gehtests für klinische oder wissenschaftliche Zwecke erachtet [SOLWAY et al., 2001].

Die meisten Autoren aktueller therapeutischer Untersuchungen bezüglich pulmonaler Hypertension und COPD definieren eine Verbesserung der Patienten im 6MWT als primären Studienendpunkt, teils kombiniert mit weiteren Resultaten wie hämodynamischen Parametern aus Rechtsherzkatheter-Untersuchungen oder dem funktionellen Status nach der NYHA-Klassifikation [ALP et al., 2005; BARST et al., 2006; GHOFRANI et al., 2003; OLSCHESKI, SIMONNEAU et al., 2002].

Vor wenigen Jahren durchgeführte Studien haben nachgewiesen, dass zwischen der in 6 Minuten zurückgelegten Wegstrecke (6MWD) und der Mortalität bei PPH-

Patienten ein starker Zusammenhang besteht. MIYAMOTO et al. beschrieben, dass Patienten mit einer Gehstrecke von weniger als 332m eine signifikant niedrigere Überlebensrate aufwiesen als solche mit einer höheren 6MWD [MIYAMOTO et al., 2000]. In einer anderen Untersuchung zeigte sich ein 2,4fach erhöhtes Mortalitätsrisiko bei einer 6MWD <300m [PACIOCCO et al., 2001].

### **1.3.2 Variabilität von Messgrößen während des Sechs-Minuten-Gehtests**

Die physiologischen Veränderungen während physischer Belastungen sind komplex und beruhen auf dem multifaktoriellen Zusammenspiel zwischen zirkulatorischen, respiratorischen, kardialen und peripheren Mechanismen. Relativ einfach während des 6MWT zu erfassende Parameter sind die Herzfrequenz (HR), der systemische arterielle Blutdruck und die arterielle Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ).

Da PAH-Patienten in hämodynamischen Testungen unter Belastung einen verminderten Anstieg des Herzschlagvolumens zeigten [NOOTENS et al., 1995], kann postuliert werden, dass die Steigerung der Herzfrequenz die einzige Möglichkeit dieser Patienten darstellt, das Herzminutenvolumen zu erhöhen. Ein Fehlen dieser Kompensationsmöglichkeit könnte auf die Schwere der Erkrankung hinweisen und mit einer niedrigeren 6MWD einhergehen. In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie wurde diese Fragestellung untersucht und gezeigt, dass die chronotrope Antwort ( $\Delta\text{HR} = \text{HR}_{\text{max}} - \text{HR}_{\text{Ruhe}}$ ) eine hochgradige Korrelation mit der 6MWD zeigte. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ein Ausbleiben des Herzfrequenzanstieges den Verlust der Kompensationsmechanismen bei stark eingeschränkten Patienten widerspiegeln könnte [PROVENCHER, CHEMLA et al., 2006]. Weitere Möglichkeiten zur besseren prognostischen Einschätzung bietet die arterielle Sauerstoffsättigung. In einer Untersuchung von PPH-Patienten konnte ein Abfall der  $\text{SaO}_2$  während des 6MWT ( $\Delta\text{SaO}_2 = \text{SaO}_{2 \text{ Ruhe}} - \text{SaO}_{2 \text{ max}}$ ) von mehr als 10% als wichtiger Prädiktor für die Sterblichkeit identifiziert werden (bei  $\Delta\text{SaO}_2 > 10\%$  2,9fach erhöhtes Mortalitätsrisiko) [PACIOCCO et al., 2001]. TAKIGAWA und Kollegen kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In ihrer Studie an COPD-Patienten zeigten eine geringe 6MWD und ein hohes  $\Delta\text{SaO}_2$  eine hochgradige signifikante Korrelation mit einer niedrigen Überlebensrate. Schon ab einem  $\Delta\text{SaO}_2 > 6\%$  war die mittlere Überlebenszeit signifikant erniedrigt [TAKIGAWA et al., 2006].

Die Bedeutsamkeit des 6MWT als sensitive Untersuchung zur Erkennung von Sauerstoffsättigungsabfällen während Belastung wurde unter anderem durch eine

Studie an COPD-Patienten unterstrichen. Mehr als ein Viertel dieser Patienten zeigte im 6MWT ein  $\Delta\text{SaO}_2 > 4\%$ , während im initial durchgeführten Fahrradergometrie-Test kein Abfall der Sauerstoffsättigung auftrat [POULAIN et al., 2003].

### **1.3.3 Begründung des methodischen Ansatzes**

Zahlreiche Studien mit wiederholten Testungen haben nachgewiesen, dass die 6MWD in den ersten beiden Läufen unbeständige Ergebnisse zeigt und ab dem dritten Lauf konstante Resultate aufweist. Deshalb empfiehlt es sich, bei unerfahrenen Patienten zunächst zwei Probeläufe durchzuführen, damit z.B. Veränderungen der 6MWD nicht fälschlicherweise als therapiebedingt gewertet werden [IRIBERRI et al., 2002; SOLWAY et al., 2001; GUYATT et al., 1985; BUTLAND et al., 1982]. Das Absolvieren eines 6MWT stellt für die meisten PH-Patienten eine starke körperliche Beanspruchung dar. Aus diesem Grunde sehen die Empfehlungen der ATS eine Pause von mindestens einer Stunde zwischen zwei Läufen vor. Bei wiederholten Testungen ist zudem zu bedenken, dass die Untersuchungen möglichst zur selben Tageszeit durchgeführt werden um den Effekt tageszeitlicher Schwankungen zu reduzieren [ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES, 2002].

Die Randomisierung der Reihenfolge von Untersuchungen kann Ergebnisverzerrungen durch Reihenfolgeeffekte verhindern. Außerdem sollte beachtet werden, dass die 6MWT möglichst vom gleichen Untersucher durchgeführt werden. In einer multizentrischen Studie mit älteren Personen wurden nach Korrektur für mehrere Faktoren signifikante Unterschiede für die 6MWD zwischen verschiedenen Untersuchern gefunden [ENRIGHT et al., 2003].

### **1.3.4 Borg Dyspnoe Skala**

Während ergometrischer Untersuchungen und Belastungstests wie dem 6MWT gilt die Bestimmung des subjektiven Anstrengungsempfindens besonders im angelsächsischen aber auch zunehmend im deutschen Sprachraum als Standard. Dabei wird die schon im Jahr 1977 in Deutschland eingesetzte „Borg-Skala“ als Routinemethode angesehen. Diese RPE-Skala (RPE, ‚ratings of perceived exertion‘) lässt eine zuverlässige und valide Abschätzung des Anstrengungsempfindens während des Belastungstests zu. „Das menschliche Empfindungssystem ist ein sehr

gutes Instrument, um Ereignisse und Situationen zu erkennen und zu unterscheiden, bei denen eine Gefährdung eintreten kann“. Messgrößen wie Herzfrequenz, Sauerstoffaufnahme oder Lactatwerte korrelieren gut mit dem Anstrengungsempfinden [LÖLLGEN UND ULMER, 2004; BORG, 2004].

Eingeführt wurde die Borg-Skala auf Grundlage einer Studie von BORG UND LINDERHOLM aus dem Jahre 1967 bezüglich der wahrgenommenen Anstrengung und der Pulsrate während abgestufter Belastung an verschiedenen Altersgruppen. Die Herzfrequenz und der Grad der empfundenen Anstrengung stiegen in allen Altersgruppen linear mit steigender Arbeitsbelastung an [BORG UND LINDERHOLM, 1967]. Das Anstrengungsempfinden der Patienten zeigte in Relation zur steigenden Belastung jedoch einen exponentiellen Anstieg, wie Borg in vielen weiteren Studien feststellte. Die auf diesen Ergebnissen basierende Skala ist durch die Einteilung von 6 bis 20 dennoch so konstruiert, dass die Schätzungen linear mit der Leistung ansteigen [LÖLLGEN UND ULMER, 2004].

Der Borg-Index quantifiziert das Ausmaß der subjektiv empfundenen Dyspnoe (Anstrengung) des Patienten während und unmittelbar nach Belastungstests, bei schwer eingeschränkten Personen aber auch im Ruhe-Intervall. Die 15-stufige Skala reicht von 6 bis 20, in Worten ausgedrückt von „sehr sehr leicht“ bis „sehr sehr schwer“. Der Borg-Wert multipliziert mit zehn entspricht hier bei sehr guter Korrelation in etwa der Herzfrequenz pro Minute. Eine andere Version der Skala (Borg CR-10) beinhaltet 12 Stufen von 0-10 [LÖLLGEN UND ULMER, 2004].

Wie bereits erläutert stellt eine Verbesserung der 6MWD häufig den primären (oder auch sekundären) Endpunkt therapeutischer Studien dar. Die Borg-Skala ist hierzu nur bei gleich bleibender Belastungsintensität geeignet, da eine Veränderung des Borg-Wertes nur bei gleicher objektiver Beanspruchung einen Unterschied in der Belastbarkeit messen kann. So wurde in der STRIDE-2 Studie eine Veränderung der 6MWD als primärer, eine Änderung des Borg Dyspnoe Index in Ruhe (zusammen mit anderen Einflussgrößen) als sekundärer Endpunkt definiert [BARST et al., 2006].

### **1.4 Fragestellung**

Der Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) stellt ein wichtiges Messinstrument zur Beurteilung der Belastbarkeit kardial und pulmonal eingeschränkter Patienten bei diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen dar. Hierbei leidet bisher die Vergleichbarkeit der Werte, da keine Korrektur der in sechs Minuten zurückgelegten

10

Wegstrecke (6MWD) anhand des subjektiv empfundenen Anstrengungsgrades (Borg-Index) durchgeführt wird. In der vorliegenden Studie wurden folgende Fragestellungen adressiert:

- Ist die Einführung eines Korrekturfaktors für die Gehstrecke anhand des Grades der subjektiv empfundenen Anstrengung im Sechs-Minuten-Gehtest sinnvoll und lässt sich hierdurch eine verbesserte Vergleichbarkeit erreichen („Standard-6MWT“)?
  
- Ist dieses Verfahren auf alle untersuchten Patientengruppen übertragbar?

Zusätzlich wurden die Korrelationen verschiedener während des 6MWT erhobener Messparameter zueinander untersucht.

## **2 MATERIAL UND METHODIK**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Patientenkollektive**

Im Rahmen unserer randomisierten, explorativen diagnostischen Studie am Zentrum für Innere Medizin des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen wurden zwischen Dezember 2003 und November 2004 Untersuchungen an Patienten durchgeführt, die sich zur Diagnostik oder Therapie mindestens drei Tage in stationärer Behandlung befanden.

Es handelte sich dabei zum einen um Patienten der beiden pneumologischen Schwerpunktstationen der Medizinischen Klinik II, Station 10 (Klinik Seltersberg) und Station Thannhäuser. Diese Patienten litten durchweg an unterschiedlichen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), der idiopathischen pulmonal-arteriellen Hypertonie (IPAH), der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) und der ‚pulmonal-arteriellen Hypertonie verbunden mit Risikofaktoren und assoziierten Erkrankungen‘ (APAH). Des Weiteren wurde eine Gruppe von Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) in der Pneumologischen Klinik Waldhof Elgershausen untersucht.

#### **2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

##### **2.1.2.1 Einschlusskriterien**

Als allgemeines Einschlusskriterium für alle Patientengruppen wurde eine Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) in vorausgegangenen Untersuchungen zwischen 150m und 550m festgelegt. Nachstehende Patientenkollektive wurden eingeschlossen:

- I. Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie (IPAH)
- II. Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
- III. Pulmonal-arterielle Hypertonie, verbunden mit Risikofaktoren und assoziierten Erkrankungen (APAH)
- IV. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

### **2.1.2.2 Ausschlusskriterien**

Folgende Merkmale wurden als Ausschlusskriterien dieser Studie festgelegt:

- Symptomatische Gelenk- und Muskelerkrankungen
- Unkontrollierte Hypertonie
- Symptomatische koronare Herzkrankheit (KHK)
- Symptomatische arterielle Verschlusskrankheit (AVK)
- Symptomatische apoplektische Insulte
- Dekompensierte Herzinsuffizienz (Zentralvenöser Druck (CVP) > 20mmHg; Cardiac Index (CI) < 1,5)
- Six-Minute-Walk-Test < 150m oder > 550m
- Arterielle Katheteruntersuchung in den letzten 24h

### **2.1.3 Einverständniserklärung**

Die Patienten wurden über die durchzuführenden Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Zusätzlich zum 6MWT, der aus diagnostischen Gründen ohnehin indiziert war, musste jeder Patient einen Gehstest in etwas langsamerem und einen in etwas verschärftem Tempo absolvieren. Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission am Fachbereich Humanmedizin des Universitätsklinikums Giessen vor.

## **2.2 Messparameter**

### **2.2.1 Borg-Index**

Während ergometrischer Tests wie dem Six-Minute-Walk gilt die Bestimmung des Anstrengungsempfindens besonders im angelsächsischen aber auch zunehmend im deutschen Sprachraum als Standard. Dabei wird die schon im Jahr 1977 in Deutschland eingesetzte ‚Borg-Skala‘ (vgl. Tab. 3) als Routinemethode angesehen. Diese RPE-Skala (RPE, ‚ratings of perceived exertion‘) lässt eine zuverlässige und valide Abschätzung des Anstrengungsempfindens während des Belastungstests zu. Messgrößen wie Herzfrequenz, Sauerstoffaufnahme oder Lactatwerte korrelieren gut mit dem Anstrengungsempfinden [LÖLLGEN UND ULMER, 2004; BORG, 2004].

<b>Borg - Index</b>	
20	
19	SEHR SEHR SCHWER
18	
17	SEHR SCHWER
16	
15	SCHWER
14	
13	EIN WENIG SCHWER
12	
11	NOCH LEICHT
10	
9	SEHR LEICHT
8	
7	SEHR SEHR LEICHT
6	

**Tabelle 3. Borg-RPE-Skala, Grad der Anstrengung**

### **2.2.2 Sauerstoffsättigung**

Eine kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie erforderte das Mitführen eines elektronisch speicherfähigen Pulsoxymetrie-Gerätes (MiniCorr, SIMS BCI Inc., Waukesha, Wisconsin 53186, USA) durch den Patienten. Die Messung erfolgte durch einen aufsteckbaren Sättigungsaufnehmer (Clip) am Finger der Untersuchungsperson. In der Ruhephase vor Beginn des Gehtestes wurde die Sauerstoffsättigung für ca. eine halbe Minute und während des gesamten 6MWT fortdauernd aufgezeichnet. Die kontinuierlich erhobenen Messwerte wurden als Mittelwerte im 10sek-Intervall gespeichert. Für die statistische Auswertung wurden die gemittelten Werte am Ende jeder Minute verwendet. Die Angabe erfolgte in Prozent [%].

### **2.2.3 Pulsfrequenz**

Analog zur Messung der Sauerstoffsättigung wurde die Herzfrequenz mit Hilfe des Pulsoxymeters ermittelt. Die Angabe erfolgte in Pulsfrequenz pro Minute [Puls/min].

### **2.2.4 Wegstrecke**

Das Ermitteln der zurückgelegten Wegstrecke (6MWD) erfolgte durch den Untersucher. Berücksichtigt wurde hierbei die Distanz in Metern, die der Patient nach dem Startkommando innerhalb von exakt 6 Minuten zurücklegen konnte, unabhängig von evtl. Pausen. Die Angabe der 6MWD erfolgte in Meter [m].

### **2.3 Versuchsablauf**

Der Patient wurde am Tag seiner Aufnahme gegen Nachmittag, an den beiden darauf folgenden Tagen gegen Morgen vom Untersucher auf seiner Station aufgesucht und zum 6MWT in die Räume der Lungenambulanz begleitet. Der Untersucher musste sich dabei vergewissern, dass

- der Patient nicht nüchtern war und die letzte große Mahlzeit mindestens 2h zurücklag.
- die übliche Medikation appliziert worden ist.
- bei unerfahrenen Patienten vor dem ersten 6MWT zwei Probeläufe durchgeführt wurden.
- evtl. vorhandene tragbare Sauerstoffsysteme des Patienten zum 6MWT transportiert wurden.
- evtl. vorhandene Gehhilfen mitgenommen wurden.
- der Patient festes Schuhwerk und bequeme Kleidung trug.
- Patienten, die eine sehr geringe Gehstrecke zu erwarten hatten und schon vor dem 6MWT erschöpft waren, im Rollstuhl zur Gehstrecke transportiert wurden.

#### **2.3.1 Vorbereitung**

Nach ihrer Ankunft in den Räumen der Lungenambulanz wurden die persönlichen Daten der Patienten aufgenommen (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht, relevante Diagnosen, aktuelle Medikation, momentane Beschwerden). Außerdem wurde darauf geachtet, dass

- bei Patienten, die das Prostazyklin-Analogon Iloprost als oral über Vernebler zu verabreichendes Präparat (Ventavis®) in der aktuellen Medikation hatten, die letzte Inhalation nicht weniger als 30min zurücklag.
- sich der Pat. vor Beginn des 6MWT mindestens 10-15 min sitzend erholen konnte.

- der Patient während dieser Erholungsphase gemäß der Patientenanleitung standardisiert instruiert wurde. Er wurde befragt, ob er die Anleitung verstanden habe und bereit ist.
- den Patienten vor Beginn des Gehtests die Borg-Dyspnoe-Skala wie in Tabelle 2 vorgelegt wurde. Dazu erhielten sie die Anweisung, sich die Begriffe gut einzuprägen.
- sich medizinisches Personal für den Notfall in Rufnähe befand.
- ein Stuhl oder Rollstuhl bereitstand, falls der Pat. sich ausruhen wollte.
- Störmöglichkeiten minimiert wurden.
- eine Pulsoxymetrie (s.o.) angelegt wurde und die Werte kontinuierlich elektronisch gespeichert wurden.

### **2.3.2 Gehstrecken**

Der Großteil der Six-Minute-Walks wurde in den Räumen der Lungenambulanz der Medizinischen Klinik II durchgeführt. Die dort vorhandene Gehstrecke ist 25m lang, nahezu gerade, eben und der Gang ist wenig frequentiert. Der Verlauf ist durch helles Klebeband markiert, welches jeden Meter mit Markierungen der Entfernung versehen ist.

Die Sechs-Minuten-Gehtests der Patienten der Station Thannhäuser wurden im Flur der Station durchgeführt, auf einer 48,8m langen, geraden, flachen und selten benutzten Gehstrecke. Distanzangaben sind alle 10cm angebracht.

In der Pneumologischen Klinik Waldhof Elgershausen befindet sich die Gehstrecke im 60m langen Stationsflur. Der Flur ist gerade und eben, alle 4m finden sich Markierungen zur Distanzbestimmung.

### **2.3.3 Durchführung**

Jeder Patient wurde gebeten, zusätzlich zu dem 6-min-Gehtest, der aus klinischen Gründen ohnehin durchgeführt worden wäre, zwei weitere Six-Minute-Walks zu absolvieren. Beim üblichen Gehtest wurden die Patienten aufgefordert, so schnell zu gehen, wie es ihnen angenehm ist („Normal-Versuch“). In einem der beiden weiteren Tests sollten die Patienten etwas langsamer gehen („Minus-Versuch“) und in dem anderen Test etwas schneller gehen („Plus-Versuch“), als ihnen angenehm war. Die Reihenfolge war zur Verkleinerung systematischer Einflüsse auf die Ergebnisse

randomisiert. Pro Tag wurde jeweils nur ein Test durchgeführt. Unmittelbar vor Beginn des Belastungstestes wurde der Patient jeweils noch einmal mit folgenden Worten – abhängig von der Art des Versuchs – standardisiert instruiert:

„Minus“

*„Heute werden sie gebeten, einen Spaziergang durchzuführen und dabei 6 Minuten lang **etwas langsamer** zu gehen, als es ihnen angenehm ist. Bitte teilen sie sich ihre Kraft gut ein! Haben sie noch Fragen?“*

„Normal“

*„Heute werden sie gebeten, einen Spaziergang durchzuführen und dabei 6 Minuten lang so schnell zu gehen, wie es ihnen angenehm ist. Bitte teilen sie sich ihre Kraft gut ein. Haben sie noch Fragen?“*

„Plus“

*„Heute werden sie gebeten, einen Spaziergang durchzuführen und dabei 6 Minuten lang **etwas schneller** zu gehen, als es ihnen angenehm ist. Bitte teilen sie sich ihre Kraft gut ein! Haben sie noch Fragen?“*

Anschließend wurde der Patient aufgefordert, auf das Kommando „Jetzt“ loszulaufen.

- Die Zeit begann zu laufen, sobald der Patient die Startlinie überschritten hatte, unabhängig von evtl. Pausen etc.
- Falls es im Einzelfall nicht möglich war, die gesamte Zeit durchzugehen, durften kurze Pausen eingelegt werden. Diese wurden dokumentiert.
- Jeweils am Ende jeder Minute wurde der Patient nach dem subjektiven Grad der Anstrengung anhand der Borg-Skala befragt.
- Der Patient durfte nicht abgelenkt werden (durch Besucher, Patienten, Mitarbeiter, etc.).
- Der Patient wurde nicht beeinflusst, schneller oder langsamer zu laufen.
- Dokumentiert wurden die Gesamtstrecke, mögliche Teilstrecken und Pausen, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz direkt vor und während des Testes, Angaben über den Grad der Belastung und Symptome des Patienten.

## 2.4 Abbruchkriterien

Als Abbruchkriterien galten Schwindel, Erschöpfung, Angina pectoris, untragbare Dyspnoe, Beinkrämpfe, Kaltschweißigkeit und aschfahles Hautkolorit.

## 2.5 Fragestellung

Im Einzelnen sollten folgende Fragen geklärt werden:

- Welchen Effekt hat die absichtliche Änderung der Anstrengung beim Sechs-Minuten-Gehtest auf die Gehstrecke?
- Gibt es diesbezüglich Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Patientengruppen?
- Ist es möglich und sinnvoll, einen Standard-6MWT zu errechnen, welcher den Grad der Anstrengung berücksichtigt?
- Wie korreliert der Grad der Anstrengung mit den physiologischen Messwerten Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung?

## 2.6 Statistische Auswertung

Mit Hilfe des Computerprogramms Microsoft® Excel wurden die erhobenen Daten statistisch ausgewertet und dem jeweils der Fragestellung angepassten Verfahren der deskriptiven Statistik unterzogen. Es wurden der zweiseitige Student t-Test für gepaarte und ungepaarte Stichproben und die lineare Regressionsanalyse verwendet.

Der Student t-Test prüft die Signifikanz beim Vergleich stetiger Zielgrößen, indem die Gleichheit bzw. Verschiedenheit von zwei Stichproben anhand der Differenz ihrer Erwartungswerte gemessen wird. Für ihn wird von einer Normalverteilung aller untersuchten Größen und Gleichheit der Varianzen der Stichprobe ausgegangen. Ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Mittels der linearen Regressionsanalyse untersuchten wir, ob eine Beziehung zwischen zwei untersuchten Parametern besteht. Die Nullhypothese  $H_0$  für eine lineare Regressionsanalyse sagt aus, dass in der untersuchten Grundgesamtheit keine Beziehung zwischen den beiden untersuchten Größen besteht. Die Alternativhypothese besagt, dass eine Beziehung zwischen den untersuchten

Größen vorliegt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wurde die Nullhypothese verworfen und das Resultat als statistisch signifikant erachtet.

Die Darstellung der Messwerte erfolgte als Mittelwerte plus/minus Standardabweichung (SEM) bzw. 95%-Konfidenzintervall (95%-KI).

## 2.7 Herleitung der Korrekturformel

Anhand der durchgeführten linearen Regressionsanalysen erfolgte die Herleitung der Korrekturformel mittels der Steigungsgleichung  $y = mx + b$ .  $y$  steht für die 6MWD,  $x$  für den Borgindex,  $m$  steht für die Steigung,  $b$  für den Koordinatenabschnitt. Da zum einen die in dieser Studie ermittelten Parameter und zum anderen das zu korrigierende Wertepaar aus den 6MWT-Ergebnissen zu integrieren sind, ergibt sich folgende Gleichung:  $y' = m'x' + (b - ((mx + b) - y))$ . Gesucht ist  $y'$ , die auf einen mittleren Borgwert korrigierte 6MWD („Standard-6MWD“). Durch vereinfachende Umformung kann die obige Gleichung auf  $y' = m(x' - x) + y$  reduziert werden. Setzt man einen mittleren Borgindex von 11 an, würde die Korrekturformel  $6MWD_{\text{Standard}} = m \cdot (11 - \text{Borg}_{1-6}) + 6MWD$  lauten.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Übersicht

39 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Davon waren 23 Patienten weiblich, 16 Patienten männlich. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass Frauen häufiger von pulmonaler Hypertonie betroffen sind als Männer [GAINE UND RUBIN, 1998]. Eine Übersicht über die Anzahl der Patienten in den einzelnen Kollektiven gibt Tabelle 4.

	ANZAHL
<b>Patienten</b>	39
<b>Geschlecht (w)</b>	23
<b>(m)</b>	16
<b>IPAH</b>	12
<b>CTEPH</b>	12
<b>APAH</b>	6
<b>COPD</b>	6
<b>andere</b>	3

**Tabelle 4. Übersicht über die Studienpopulationen.**

w = weiblich, m = männlich, IPAH = idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, APAH = assoziierte Formen der pulmonal-arteriellen Hypertonie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

#### 3.2 Anthropometrische Daten

##### 3.2.1 Allgemeines

Die anthropometrischen Daten (vgl. Tab. 5) zeigen hinsichtlich Alter, Körpergröße und Körpergewicht keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden größten Gruppen, den Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie (IPAH) und denen mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH). Allerdings ist festzustellen, dass sich bezüglich des Alters größere Differenzen finden als bei Körpergröße und Körpergewicht.

		<b>GESAMT</b>	<b>IPAH</b>	<b>CTEPH</b>	<b>APAH</b>	<b>COPD</b>	<b>ANDERE</b>	<b>P</b>
<b>Alter</b>	Jahre	54,5 (±13,9)	53,1 (±12,2)	59,9 (±9,7)	37,8 (±11,7)	67,5 (±9,0)	45,3 (±10,6)	0,14
<b>Körpergröße</b>	cm	170,3 (±7,8)	169,3 (±7,5)	170,1 (±8,1)	165,8 (±5,9)	174,2 (±9,1)	176,3 (±3,2)	0,80
<b>Körpergewicht</b>	kg	72,9 (±16,5)	74,5 (±19,8)	72,3 (±11,5)	58,3 (±8,8)	76,2 (±7,6)	92,0 (±27,1)	0,75
<b>Uhrzeit Test- durchführung</b>	h:min	12:26 (±4:02)	12:23 (±4:10)	12:31 (±4:12)	12:11 (±3:38)		12:46 (±4:08)	

**Tabelle 5. Anthropometrische Daten der Studienpopulationen.**

Mittelwerte ± SEM (Standardfehler des Mittelwertes). IPAH = idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, APAH = assoziierte Formen der pulmonal-arteriellen Hypertonie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, h: Stunde, min: Minute, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen IPAH und CTEPH. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

### 3.2.2 Lungenfunktion

Bei den in Giessen untersuchten Probanden handelte es sich durchweg um Patienten, die sich für mehrere Tage zur Diagnostik und Therapie in stationärer Behandlung befanden. Aus diesem Grunde liegen für diese Patienten Messwerte aus zeitnahen Lungenfunktionsuntersuchungen und Rechtsherzkathetertestungen mittels Pulmonalis-Einschwemmkatheter vor. Zu den COPD-Patienten liegen diese Werte nicht vor, da sie in einem anderen Zentrum untersucht wurden.

Die spirometrischen Daten der Patientenkollektive dieser Studie sind in Tabelle 6 dargestellt. Es finden sich bei den CTEPH- Patienten im Vergleich mit den IPAH-Patienten deutlich niedrigere FEV1-Werte, dies verfehlt jedoch knapp die statistische Signifikanz ( $p = 0,07$ ). Auch bei den übrigen Parametern liefert der ungepaarte Student t-Test ein Ergebnis unterhalb des Signifikanzniveaus.

		<b>GESAMT</b>	<b>IPAH</b>	<b>CTEPH</b>	<b>APAH</b>	<b>COPD</b>	<b>ANDERE</b>	<b>P</b>
<b>FEV1</b>		2,35 (±0,64)	2,59 (±0,75)	2,09 (±0,53)	2,44 (±0,57)		2,27 (±0,47)	0,07
<b>VC</b>		3,20 (±0,84)	3,45 (±0,92)	2,93 (±0,82)	3,26 (±0,90)		3,17 (±0,36)	0,16
<b>TLCO</b>	mmol/min/kPa	5,74 (±1,74)	6,19 (±1,73)	6,13 (±1,62)	4,80 (±1,69)		4,43 (±1,72)	0,94
<b>Rtot</b>	kPa*s/l	0,33 (±0,12)	0,30 (±0,13)	0,35 (±0,11)	0,33 (±0,12)		0,35 (±0,05)	0,32
<b>RV</b>		2,47 (±0,61)	2,49 (±0,34)	2,54 (±0,59)	2,21 (±0,71)		2,71 (±1,36)	0,78
<b>ITGV</b>		3,02 (±0,75)	3,05 (±0,61)	2,96 (±0,76)	2,95 (±1,02)		3,22 (±1,03)	0,74

**Tabelle 6. Lungenfunktionswerte der Studienpopulationen.**

Mittelwerte ± SEM. IPAH = idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, APAH = assoziierte Formen der pulmonal-arteriellen Hypertonie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, FEV1: Einsekundenausatemungskapazität, VC: Vitalkapazität, TLCO: Diffusionskapazität, Rtot: totaler Atemwegswiderstand, RV: Residualvolumen, ITGV: intrathorakales Gasvolumen, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen IPAH und CTEPH. Die Lungenfunktionswerte der Patientengruppen zeigten keine signifikanten Differenzen.

### 3.2.3 Hämodynamik

Bei den hämodynamischen Parametern in Ruhe finden sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Patientengruppen (vgl. Tab. 7).

		<b>GESAMT</b>	<b>IPAH</b>	<b>CTEPH</b>	<b>APAH</b>	<b>COPD</b>	<b>ANDERE</b>	<b>P</b>
<b>mPAP</b>	mmHg	47,63 (±13,70)	52,42 (±13,34)	42,75 (±13,83)	50,00 (±13,99)		41,00 (±9,90)	0,10
<b>mSAP</b>	mmHg	84,09 (±11,84)	80,08 (±10,00)	87,50 (±14,90)	84,17 (±9,33)		87,50 (±3,54)	0,17
<b>CVP</b>	mmHg	8,09 (±5,57)	7,42 (±5,71)	6,92 (±4,54)	11,00 (±7,10)		10,50 (±6,36)	0,81
<b>PAWP</b>	mmHg	9,03 (±2,71)	8,42 (±2,97)	9,42 (±2,91)	8,50 (±0,84)		12,00 (±2,83)	0,41
<b>CO</b>	l/min	4,47 (±1,23)	4,29 (±1,30)	4,58 (±1,17)	4,23 (±1,32)		5,58 (±0,93)	0,57
<b>SvO<sub>2</sub></b>	%	59,92 (±8,80)	59,55 (±10,21)	60,48 (±8,19)	59,72 (±9,71)		59,35 (±6,15)	0,81
<b>SaO<sub>2</sub></b>	%	89,91 (±3,12)	89,57 (±3,36)	90,27 (±2,78)	90,70 (±3,27)		87,50 (±4,67)	0,58
<b>PVR</b>	(dyn*s)/cm <sup>5</sup>	767,75 (±401,08)	876,50 (±327,18)	662,17 (±435,96)	879,67 (±472,24)		413,00 (±32,53)	0,19
<b>SVR</b>	(dyn*s)/cm <sup>5</sup>	1423,38 (±308,56)	1434,08 (±321,03)	1456,17 (±334,70)	1434,67 (±240,63)		1128,50 (±327,39)	0,87

**Tabelle 7. Hämodynamik-Werte der Studienpopulationen.**

Mittelwerte ± SEM in Ruhe. IPAH = idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, APAH = assoziierte Formen der pulmonal-arteriellen Hypertonie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, mPAP: pulmonalarterieller Mitteldruck, mSAP: systemischer arterieller Mitteldruck, CVP: zentralvenöser Druck, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck, CO: Herzminutenvolumen, SvO<sub>2</sub>: zentralvenöse Sauerstoffsättigung, SaO<sub>2</sub>: arterielle Sauerstoffsättigung, PVR: pulmonaler vaskulärer Widerstand, SVR: systemischer vaskulärer Widerstand, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen IPAH und CTEPH. Die Differenzen der hämodynamischen Parameter aus Rechtsherzkatheter-Testungen mittels Pulmonalis- Einschwemm-katheter waren statistisch nicht signifikant.

## 3.3 Sechs-Minuten-Gehtest

### 3.3.1 Mittelwerte und Standardabweichungen

#### 3.3.1.1 Übersicht

Die Mittelwerte der Messergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt. Da das Pulsoxymetrie-Gerät nicht bei jedem Patienten durchgehend Werte ermitteln konnte und bei den COPD-Patienten keine kontinuierliche Aufzeichnung während des Laufes stattfand, nimmt n bei Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung unterschiedliche Werte an.

		MINUS	NORMAL	PLUS
<b>6MWD</b>	m	329,4 (±69,1)	385,1 (±78,8)	421,8 (±84,0)
<b>Borg<sub>1-6</sub></b>	Zahl	9,9 (±2,1)	10,9 (±2,3)	12,6 (±2,3)
<b>HR<sub>Ruhe</sub></b>	1/min	81,9 (±12,1)	80,6 (±13,0)	81,6 (±11,7)
<b>HR<sub>1-6</sub></b>	1/min	105,3 * (±16,5)	112,9 ** (±13,7)	122,7 *** (±13,9)
<b>SaO<sub>2 Ruhe</sub></b>	%	94,1 (±2,6)	93,8 (±2,7)	94,1 **** (±2,8)
<b>SaO<sub>2 1-6</sub></b>	%	90,1 ** (±4,1)	88,2 ** (±5,6)	88,8 **** (±5,1)

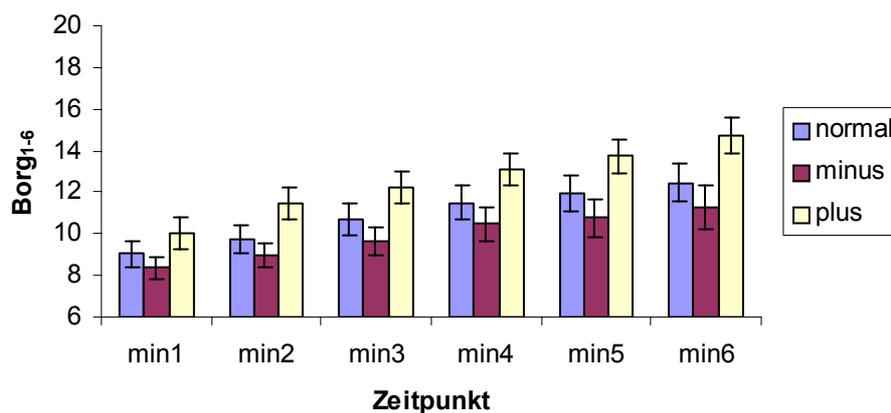
**Tabelle 8. Messwerte während der Versuche ‚Minus‘, ‚Normal‘ und ‚Plus‘ für alle Patientengruppen.**

Mittelwerte ± SEM. n = 39. 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, Borg<sub>1-6</sub>: mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, HR<sub>Ruhe</sub>: Herzfrequenz in Ruhe, HR<sub>1-6</sub>: mittlere Herzfrequenz Minute 1 bis Minute 6, SaO<sub>2 Ruhe</sub>: arterielle Sauerstoffsättigung in Ruhe, SaO<sub>2 1-6</sub>: arterielle Sauerstoffsättigung Minute 1 bis Minute 6. \*n = 28, \*\*n = 32, \*\*\*n = 27, \*\*\*\*n = 31

### 3.3.1.2 Borg-Index

Der mittlere Grad der subjektiv empfundenen Anstrengung (Borg-Index) steigt in allen drei Versuchsarten von Minute zu Minute kontinuierlich an (vgl. Abb. 1). Der Anstieg für die Versuchsart ‚Plus‘ fällt stärker aus als bei den beiden anderen Versuchsformen.

#### Borg Gesamtkollektiv

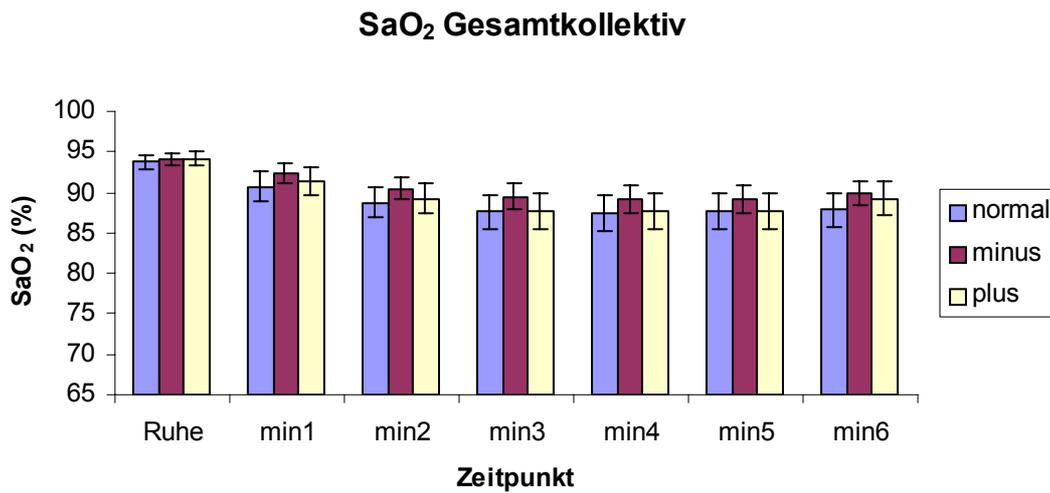


**Abbildung 1. Messergebnisse des Parameters Borgindex für alle Patientengruppen.**

Mittelwerte ± 95%-KI (95%-Konfidenzintervall). Borg<sub>1-6</sub>: mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, min: Minute, minus: Versuch ‚Minus‘, normal: Versuch ‚Normal‘, plus: Versuch ‚Plus‘. Es zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg.

### 3.3.1.3 Sauerstoffsättigung

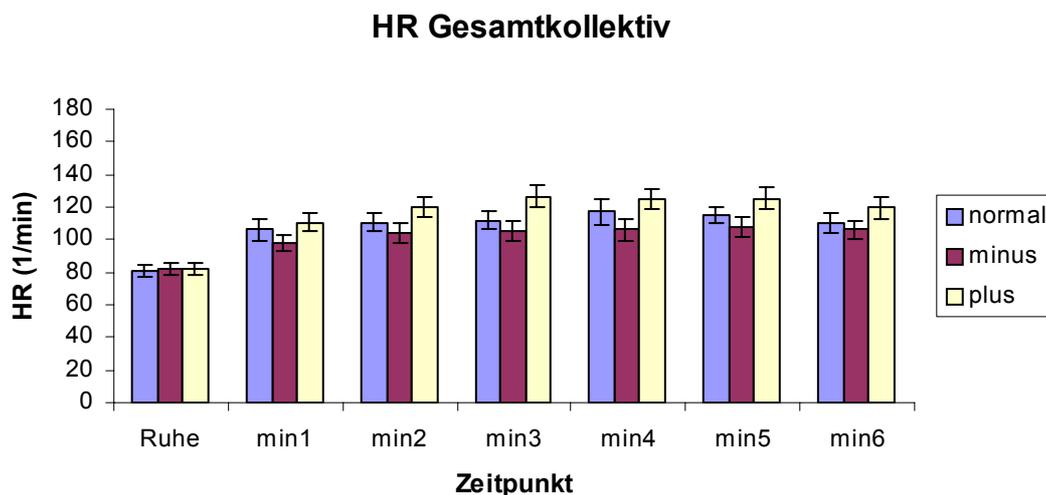
Die mittleren Sauerstoffsättigungswerte fallen von Minute 1 bis Minute 3 kontinuierlich ab, um dann zwischen Minute 3 und Minute 5 ein stabiles Niveau zu erreichen. Zur Minute 6 ist dann wieder ein leichter Anstieg zu verzeichnen (vgl. Abb. 2).



**Abbildung 2. Messergebnisse des Parameters Sauerstoffsättigung für alle Patientengruppen.** Mittelwerte  $\pm$  95%-KI. SaO<sub>2</sub>: mittlere arterielle Sauerstoffsättigung, Ruhe: Ruhephase vor Beginn des Gehtests, min: Minute, minus: Versuch ‚Minus‘, normal: Versuch ‚Normal‘, plus: Versuch ‚Plus‘.

### 3.3.1.4 Pulsfrequenz

Unsere Daten zeigen für die Herzfrequenz- Messwerte einen Anstieg der Werte von Minute 1 zu Minute 3, um dann ebenfalls ein stabiles Niveau zu erreichen und zur Minute 6 leicht abzufallen (vgl. Abb. 3).



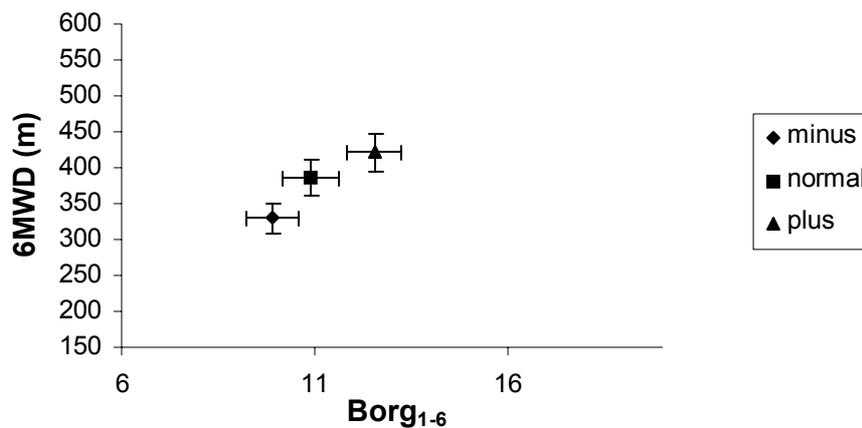
**Abbildung 3. Messergebnisse des Parameters Herzfrequenz für alle Patientengruppen.**

Mittelwerte  $\pm$  95%-KI. HR: mittlere Herzfrequenz, Ruhe: Ruhephase vor Beginn des Gehtests, min: Minute, minus: Versuch ‚Minus‘, normal: Versuch ‚Normal‘, plus: Versuch ‚Plus‘.

### 3.3.1.5 Wegstrecke

In den folgenden Diagrammen sind die Mittelwerte der zurückgelegten Gehstrecke im Vergleich zum mittleren subjektiven Grad der Anstrengung gegen Ende jeder Minute abgebildet. Die Abbildung erfolgt für alle Patientengruppen zusammen (vgl. Abb. 4) und getrennt für die einzelnen Patientenkollektive (vgl. Abb. 5 bis 8). Dargestellt sind in allen Schaubildern die mittleren Werte für jede Versuchsart, also für den Versuch ‚Minus‘, ‚Normal‘ und ‚Plus‘ getrennt, jeweils unter Angabe der Streuung mittels der 95%-Konfidenzintervalle.

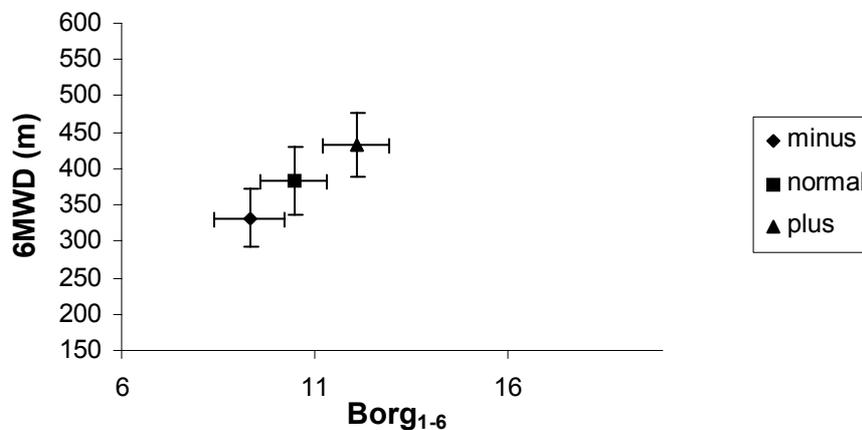
### 6MWT Gesamtkollektiv



**Abbildung 4. Verhältnis zwischen zurückgelegter Wegstrecke und dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für alle Patientengruppen.**

Mittelwerte  $\pm$  95%-KI. 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, Borg<sub>1-6</sub>: mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, minus: Versuch ‚Minus‘, normal: Versuch ‚Normal‘, plus: Versuch ‚Plus‘. Die mittlere Wegstrecke für den Versuch ‚Normal‘ beträgt  $385 \pm 79$ m (Mittelwert  $\pm$  SEM). Der mittlere Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für den Versuch ‚Normal‘ beträgt  $10,9 \pm 2,3$  (Mittelwert  $\pm$  SEM).

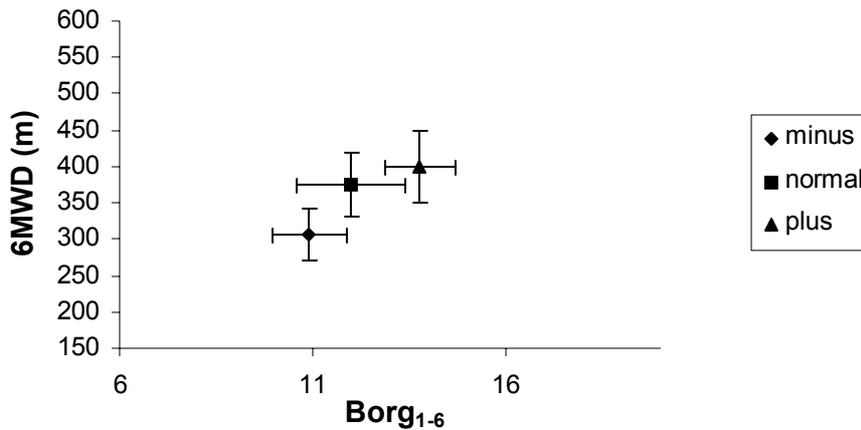
### 6MWT IPAH



**Abbildung 5. Verhältnis zwischen zurückgelegter Wegstrecke und dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für Patienten mit IPAH.**

Mittelwerte  $\pm$  95%-KI. 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, Borg<sub>1-6</sub>: mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, minus: Versuch ‚Minus‘, normal: Versuch ‚Normal‘, plus: Versuch ‚Plus‘. Die mittlere Wegstrecke für den Versuch ‚Normal‘ beträgt  $383 \pm 82$ m (Mittelwert  $\pm$  SEM). Der mittlere Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für den Versuch ‚Normal‘ beträgt  $10,5 \pm 1,5$  (Mittelwert  $\pm$  SEM).

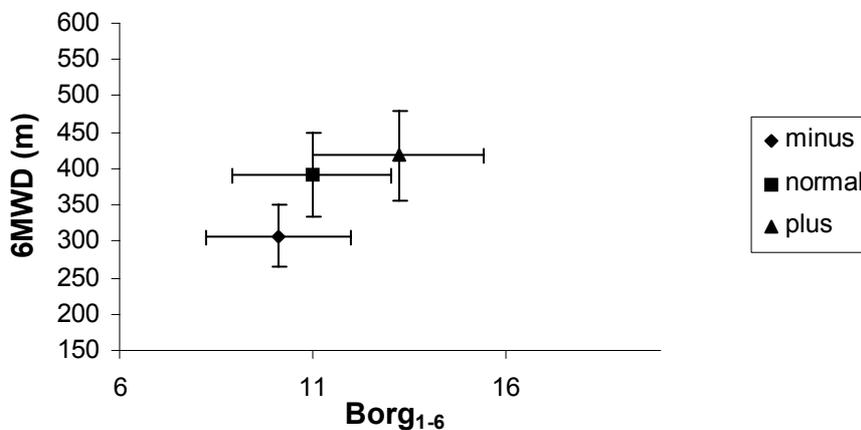
### 6MWT CTEPH



**Abbildung 6. Verhältnis zwischen zurückgelegter Wegstrecke und dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für Patienten mit CTEPH.**

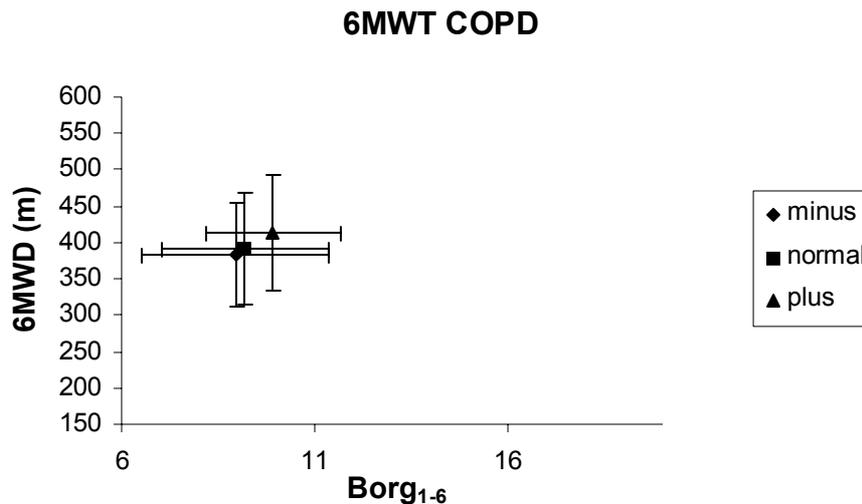
Mittelwerte  $\pm$  95%-KI. 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, Borg<sub>1-6</sub>: mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, minus: Versuch ‚Minus‘, normal: Versuch ‚Normal‘, plus: Versuch ‚Plus‘. Die mittlere Wegstrecke für den Versuch ‚Normal‘ beträgt  $376 \pm 77$ m (Mittelwert  $\pm$  SEM). Der mittlere Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für den Versuch ‚Normal‘ beträgt  $12,0 \pm 2,5$  (Mittelwert  $\pm$  SEM).

### 6MWT APAH



**Abbildung 7. Verhältnis zwischen zurückgelegter Wegstrecke und dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für Patienten mit APAH.**

Mittelwerte  $\pm$  95%-KI. 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, Borg<sub>1-6</sub>: mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, minus: Versuch ‚Minus‘, normal: Versuch ‚Normal‘, plus: Versuch ‚Plus‘. Die mittlere Wegstrecke für den Versuch ‚Normal‘ beträgt  $392 \pm 73$ m (Mittelwert  $\pm$  SEM). Der mittlere Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für den Versuch ‚Normal‘ beträgt  $11,0 \pm 2,5$  (Mittelwert  $\pm$  SEM).



**Abbildung 8. Verhältnis zwischen zurückgelegter Wegstrecke und dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für Patienten mit COPD.**

Mittelwerte  $\pm$  95%-KI. 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, Borg<sub>1-6</sub>: mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, minus: Versuch ‚Minus‘, normal: Versuch ‚Normal‘, plus: Versuch ‚Plus‘. Die mittlere Wegstrecke für den Versuch ‚Normal‘ beträgt  $392 \pm 97$  m (Mittelwert  $\pm$  SEM). Der mittlere Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für den Versuch ‚Normal‘ beträgt  $9,2 \pm 2,7$  (Mittelwert  $\pm$  SEM).

### 3.3.1.6 Vergleich der Versuchsarten

Bei Betrachtung der Anstiegswerte in Bezug auf die 6MWD (vgl. Tab. 9 und 10) fällt für das Gesamtkollektiv der Anstieg vom Versuch ‚Minus‘ zum Versuch ‚Normal‘ mit 55,7m höher aus, als der Anstieg von Versuch ‚Normal‘ zu Versuch ‚Plus‘ mit 36,7m. Dies ist jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,20$ , vgl. Tab. 11), was sich durch die hohen Standardabweichungswerte erklärt. Umgekehrt steigen sowohl Borg<sub>1-6</sub> als auch HR<sub>1-6</sub> von Versuch ‚Normal‘ zu Versuch ‚Plus‘ stärker an als von Versuch ‚Minus‘ zu Versuch ‚Normal‘ (vgl. Tab. 9 und 10), der Unterschied verfehlt jedoch wiederum im gepaarten t-Test die statistische Signifikanzgrenze ( $p = 0,14$  bzw.  $p = 0,35$ , vgl. Tab.11).

Die Anstiege des 6MWD und des Borg<sub>1-6</sub> von Versuch ‚Minus‘ zu Versuch ‚Normal‘ bei Patienten mit COPD (vgl. Tab. 9) fallen im Vergleich zu den anderen Patientenkollektiven sehr gering aus. Für die COPD-Patienten liegen keine Herzfrequenz-Messwerte während des 6MWT vor.

		<b>GESAMT</b>	<b>IPAH</b>	<b>CTEPH</b>	<b>APAH</b>	<b>COPD</b>	<b>ANDERE</b>
<b>6MWD</b>	m	55,7 (±48,6)	51,3 (±29,9)	69,0 (±44,7)	83,8 (±71,0)	8,3 (±23,2)	58,3 (±68,5)
<b>Borg<sub>1-6</sub></b>	Zahl	1,0 (±1,7)	1,2 (±1,0)	1,1 (±1,6)	0,9 (±1,6)	0,3 (±2,9)	1,6 (±2,1)
<b>HR<sub>1-6</sub> *</b>	1/min	5,8 (±10,1)	8,3 (±7,4)	6,1 (±11,3)	3,3 (±12,7)		-3,4 (±12,1)

**Tabelle 9. Anstieg der Parameter von Versuch ‚Minus‘ zu Versuch ‚Normal‘.**

Mittelwerte ± SEM. n = 39. IPAH = idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, APAH = assoziierte Formen der pulmonal-arteriellen Hypertonie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, Borg<sub>1-6</sub>: mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, HR<sub>1-6</sub>: mittlere Herzfrequenz Minute 1 bis Minute 6. \* n = 27.

		<b>GESAMT</b>	<b>IPAH</b>	<b>CTEPH</b>	<b>APAH</b>	<b>COPD</b>	<b>ANDERE</b>
<b>6MWD</b>	m	36,7 (±61,1)	49,0 (±33,5)	23,4 (±84,1)	26,3 (±60,3)	21,7 (±57,4)	91,7 (±33,6)
<b>Borg<sub>1-6</sub></b>	Zahl	1,7 (±1,6)	1,6 (±1,5)	1,8 (±1,5)	2,3 (±1,6)	0,7 (±1,8)	2,0 (±2,6)
<b>HR<sub>1-6</sub> *</b>	1/min	9,5 (±9,6)	7,8 (±9,5)	11,4 (±12,0)	12,5 (±2,1)		2,8 (±4,4)

**Tabelle 10. Anstieg der Parameter von Versuch ‚Normal‘ zu Versuch ‚Plus‘.**

Mittelwerte ± SEM. n = 39. IPAH = idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, APAH = assoziierte Formen der pulmonal-arteriellen Hypertonie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, Borg<sub>1-6</sub>: mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, HR<sub>1-6</sub>: mittlere Herzfrequenz Minute 1 bis Minute 6. \* n = 27.

		<b>GESAMT</b>	<b>P</b>
<b>6MWD – Anstieg</b>	‚Minus‘ vs. ‚Normal‘	m 55,7 (±48,6)	0,20
	‚Normal‘ vs. ‚Plus‘	m 36,7 (±61,1)	
<b>Borg<sub>1-6</sub> – Anstieg</b>	‚Minus‘ vs. ‚Normal‘	Zahl 1,0 (±1,7)	0,14
	‚Normal‘ vs. ‚Plus‘	Zahl 1,7 (±1,6)	
<b>HR<sub>1-6</sub> – Anstieg *</b>	‚Minus‘ vs. ‚Normal‘	1/min 5,8 (±10,1)	0,35
	‚Normal‘ vs. ‚Plus‘	1/min 9,5 (±9,6)	

**Tabelle 11. Signifikanz der Anstiegswerte von Versuch ‚Minus‘ zu Versuch ‚Normal‘ bzw. von Versuch ‚Normal‘ zu Versuch ‚Plus‘.**

Mittelwerte ± SEM. n = 39. 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, Borg<sub>1-6</sub>: mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, HR<sub>1-6</sub>: mittlere Herzfrequenz Minute 1 bis Minute 6. p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen ‚Minus‘ vs. ‚Normal‘ und ‚Normal‘ vs. ‚Plus‘. \* n = 27.

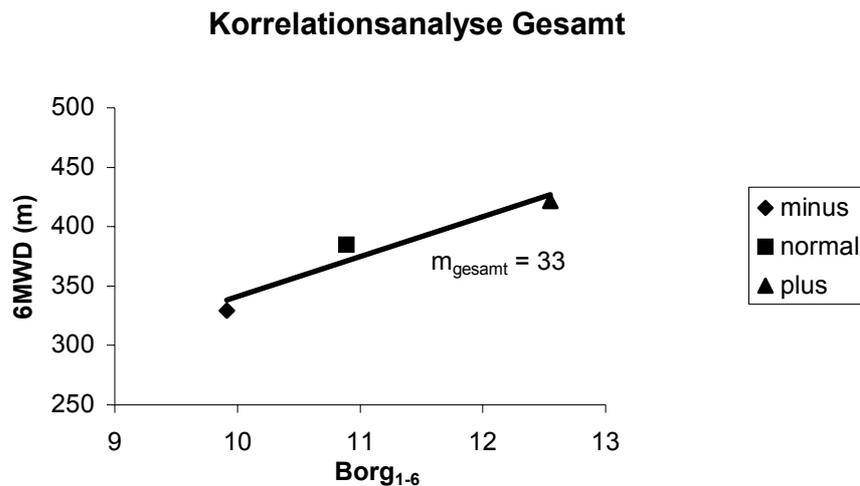
### 3.3.2 Korrelationsanalysen

#### 3.3.2.1 Korrelation von zurückgelegter Wegstrecke mit dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6

Um den Zusammenhang zwischen der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest und der hierbei empfundenen subjektiven Anstrengung zu korrelieren, absolvierte jeder der Patienten jeweils einen Normal-Versuch, einen etwas langsameren und einen

etwas schnelleren 6MWT. Die Mittelwerte einer jeden Versuchsart samt linearer Funktion sind in Abb. 9 dargestellt. Die mittlere Steigung beträgt  $m_{\text{gesamt}}=33$ .

Um den Faktor  $m$  getrennt für den Anstieg zwischen Versuch ‚Minus‘ und Versuch ‚Normal‘ ( $m_1$ ) respektive zwischen Versuch ‚Normal‘ und Versuch ‚Plus‘ ( $m_2$ ) darzustellen, sind  $m_1$  und  $m_2$  als Quotient der Gruppenmittelwerte von  $\Delta 6\text{MWD}$  und  $\Delta \text{Borg}_{1-6}$  ausgedrückt (vgl. Tab. 12).



**Abbildung 9. Korrelation von zurückgelegter Wegstrecke mit dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 mit Darstellung des Faktors  $m_{\text{gesamt}}$ .**

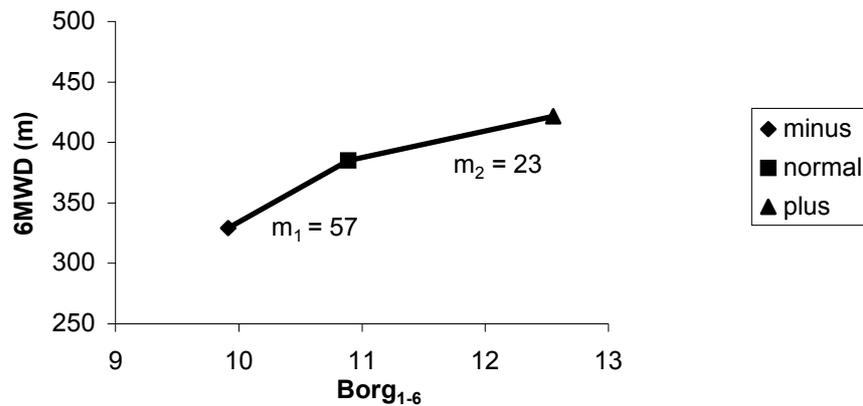
Mittelwerte. 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten,  $\text{Borg}_{1-6}$ : mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, minus: Versuch ‚Minus‘, normal: Versuch ‚Normal‘, plus: Versuch ‚Plus‘,  $m_{\text{gesamt}}$ : Faktor für die Gesamtsteigung.

	<b>GESAMT</b>	<b>IPAH+CTEPH+APAH</b>	<b>IPAH</b>	<b>CTEPH</b>	<b>APAH</b>
<b><math>m_1</math></b>	57	61	44	97	65
<b><math>m_2</math></b>	23	20	30	12	13

**Tabelle 12. Mittlere Steigung von Versuch ‚Minus‘ zu Versuch ‚Normal‘ bzw. von Versuch ‚Normal‘ zu Versuch ‚Plus‘.**

Quotienten der Gruppenmittelwerte.  $n = 39$ . IPAH = idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, APAH = assoziierte Formen der pulmonal-arteriellen Hypertonie,  $m_1$  = mittlere Steigung ( $m = \Delta 6\text{MWD} / \Delta \text{Borg}_{1-6}$ ) aus Gruppenmittelwerten von Versuch ‚Minus‘ zu Versuch ‚Normal‘,  $m_2$  = mittlere Steigung ( $m = \Delta 6\text{MWD} / \Delta \text{Borg}_{1-6}$ ) aus Gruppenmittelwerten von Versuch ‚Normal‘ zu Versuch ‚Plus‘.

**Korrelationsanalyse für die Faktoren  $m_1$  und  $m_2$**



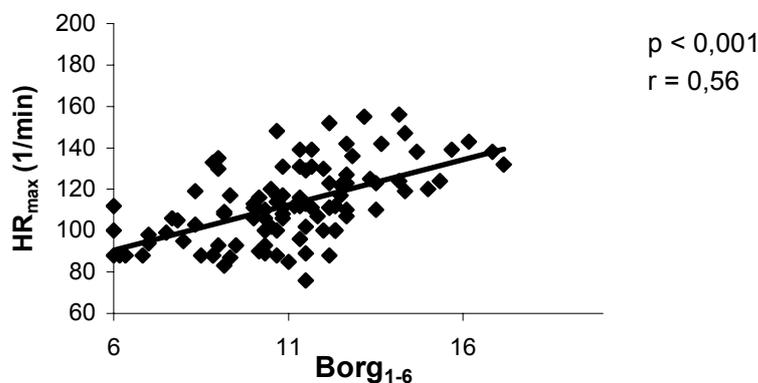
**Abbildung 10. Korrelation von zurückgelegter Wegstrecke mit dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 mit Darstellung der Faktoren  $m_1$  und  $m_2$ .**

Mittelwerte. 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, Borg<sub>1-6</sub>: mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, minus: Versuch ‚Minus‘, normal: Versuch ‚Normal‘, plus: Versuch ‚Plus‘,  $m_1$ : Faktor für die Steigung von Versuch ‚Minus‘ zu Versuch ‚Normal‘,  $m_2$ : Faktor für die Steigung von Versuch ‚Minus‘ zu Versuch ‚Normal‘.

**3.3.2.2 Verhältnis zwischen maximal erreichter Herzfrequenz und dem mittleren Borgindex zwischen Minute 1 und Minute 6**

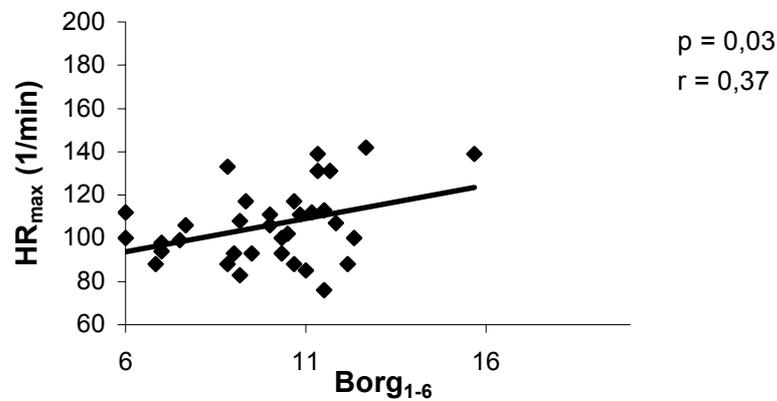
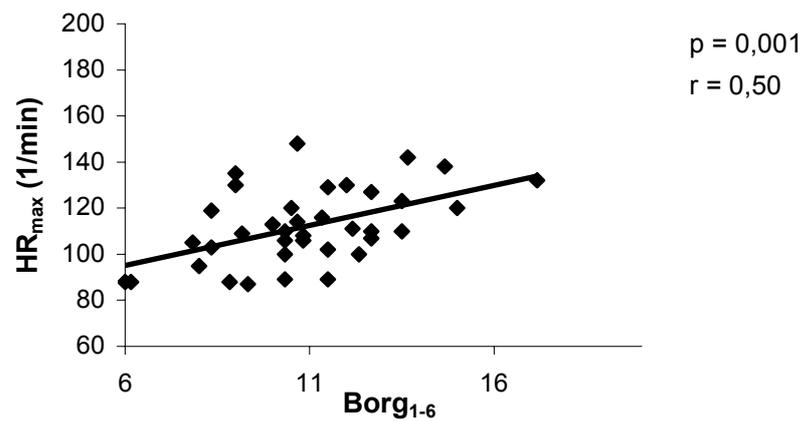
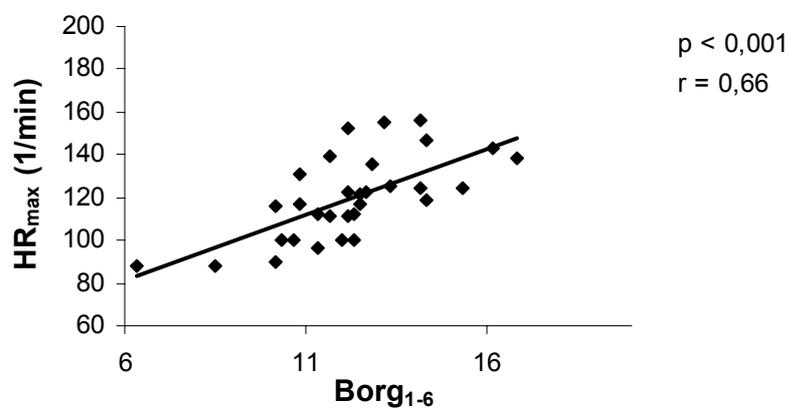
Bei Gegenüberstellung von maximal erreichter Herzfrequenz mit dem mittleren Borgindex von Minute 1 bis Minute 6 findet sich eine signifikante positive Korrelation, sowohl für alle Versuchsarten zusammen ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ) als auch für die Versuchsarten einzeln betrachtet (vgl. Abb. 11 a, b, c).

**HR<sub>max</sub>/Borg<sub>1-6</sub> - alle Versuchsarten**



**Abbildung 10. Korrelation von maximaler Herzfrequenz mit dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für alle Versuchsarten.**

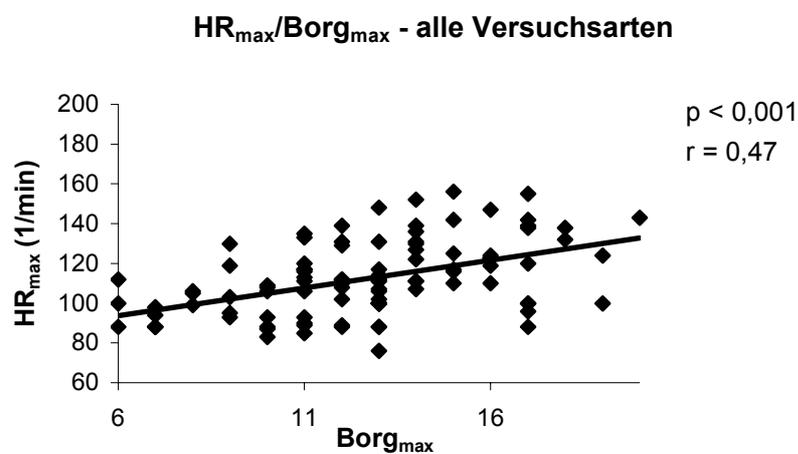
HR<sub>max</sub>: maximale Herzfrequenz, Borg<sub>1-6</sub>: mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern, r: Korrelationskoeffizient.

**HR<sub>max</sub>/Borg<sub>1-6</sub> - Versuch "Minus"****HR<sub>max</sub>/Borg<sub>1-6</sub> - Versuch "Normal"****HR<sub>max</sub>/Borg<sub>1-6</sub> - Versuch "Plus"**

**Abbildung 11 a, b, c. Korrelation von maximaler Herzfrequenz mit dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für die Versuchsarten ‚Minus‘, ‚Normal‘ und ‚Plus‘.** HR<sub>max</sub>: maximale Herzfrequenz, Borg<sub>1-6</sub>: mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern, r: Korrelationskoeffizient.

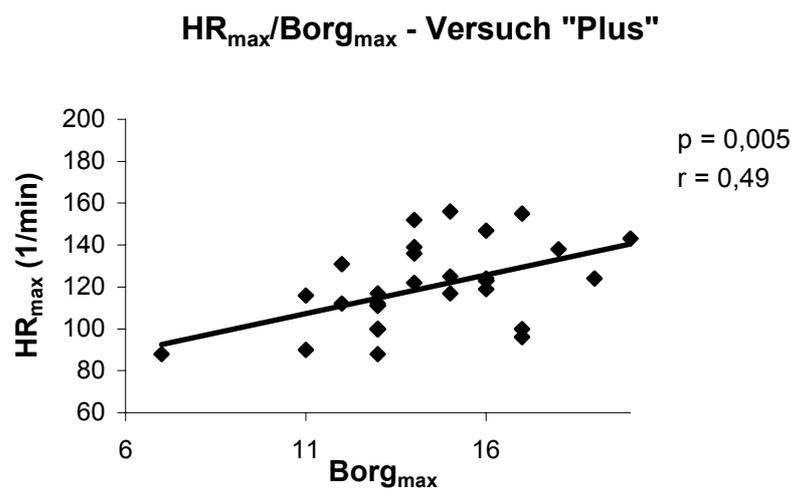
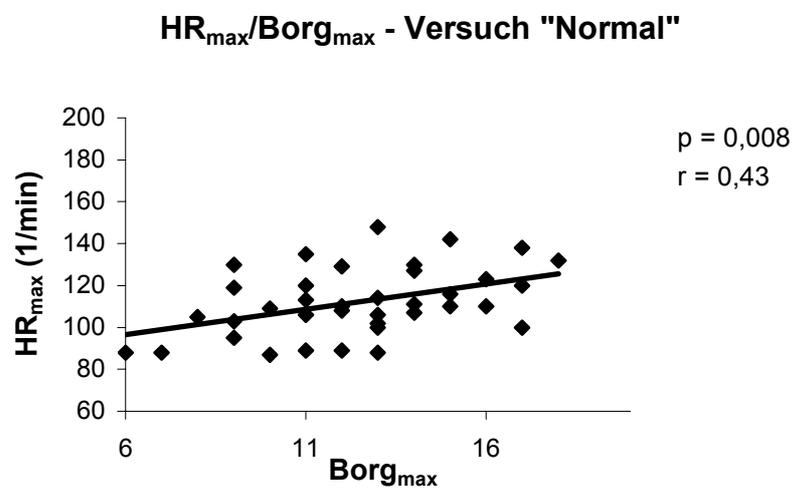
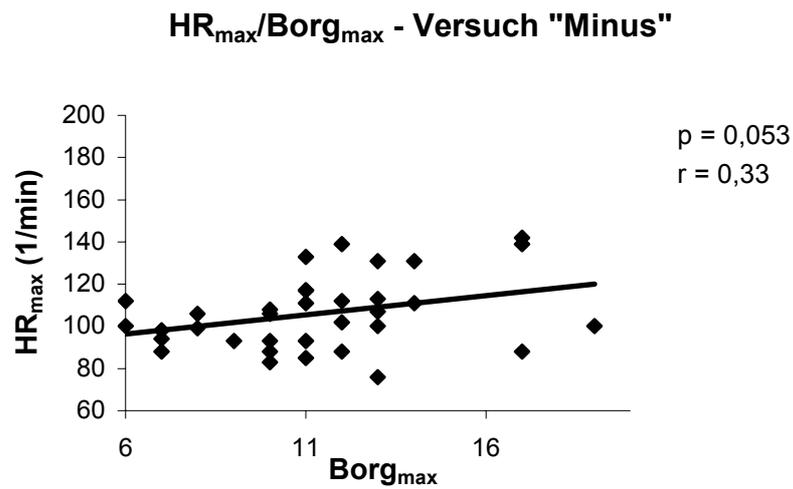
### 3.3.2.3 Verhältnis zwischen maximal erreichter Herzfrequenz und dem maximalen Borgindex

Wie dem Diagramm (vgl. Abb. 12) zu entnehmen ist, ist die maximal erreichte Herzfrequenz positiv mit dem maximalen Borgindex korreliert. Für den Versuch ‚Minus‘ (vgl. Abb. 13 a) wird die statistische Signifikanz dabei knapp verfehlt, die übrigen Versuchsarten zeigen ein signifikantes Ergebnis. Bei gemeinsamer Betrachtung aller Versuchsarten ist das Ergebnis als hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) zu bezeichnen.



**Abbildung 12. Korrelation von maximaler Herzfrequenz mit dem maximalen Grad der Anstrengung für alle Versuchsarten.**

HR<sub>max</sub>: maximale Herzfrequenz, Borg<sub>max</sub>: maximaler Borgindex, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern, r: Korrelationskoeffizient.

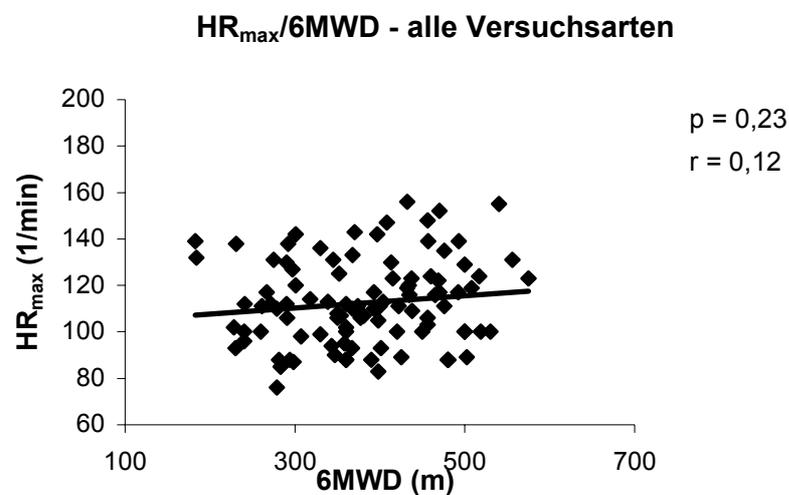


**Abbildung 13 a, b, c. Korrelation von maximaler Herzfrequenz mit dem maximalen Grad der Anstrengung für die Versuchsarten ‚Minus‘, ‚Normal‘ und ‚Plus‘.**

HR<sub>max</sub>: maximale Herzfrequenz, Borg<sub>max</sub>: maximaler Borgindex, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern, r: Korrelationskoeffizient.

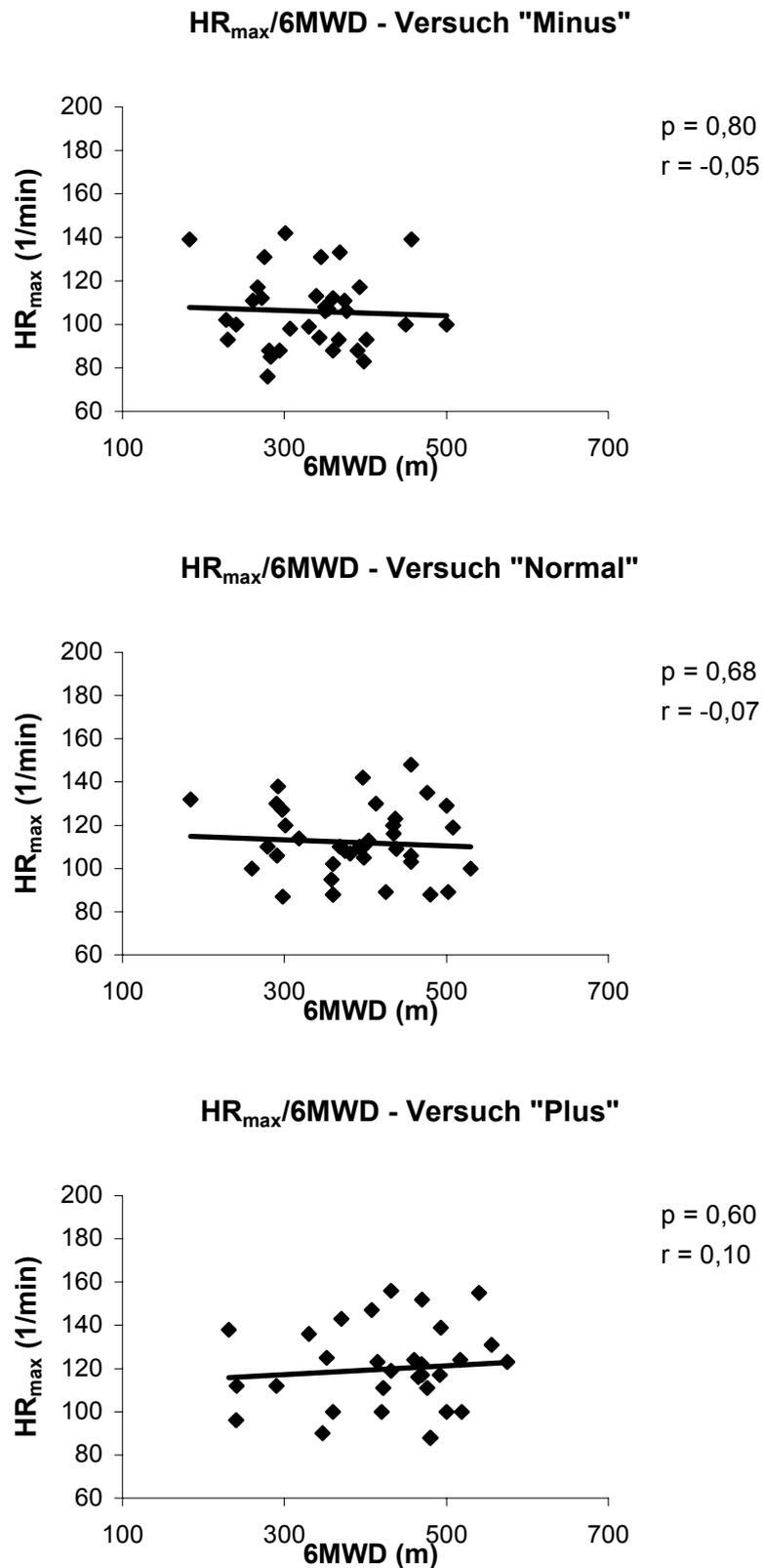
### 3.3.2.4 Beziehung zwischen maximal erreichter Herzfrequenz und der zurückgelegten Wegstrecke

Nachfolgend untersuchten wir die Frage, wie die maximal im Sechs-Minuten-Gehtest erreichte Herzfrequenz mit der zurückgelegten Wegstrecke korreliert. Es ergab sich für die Zusammenschau aller Versuchsarten und den Versuch ‚Plus‘ eine leicht positive Korrelation ( $r = 0,12$ ,  $p = 0,23$  respektive  $r = 0,10$ ,  $p = 0,60$ ), für die anderen beiden Versuchsarten eine leicht negative Korrelation. Die Ergebnisse sind aber durchweg als nicht signifikant zu bezeichnen (vgl. Abb. 14 und 15 a, b, c).



**Abbildung 14. Korrelation von maximaler Herzfrequenz mit der zurückgelegten Wegstrecke für alle Versuchsarten.**

HR<sub>max</sub>: maximale Herzfrequenz, 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern, r: Korrelationskoeffizient.



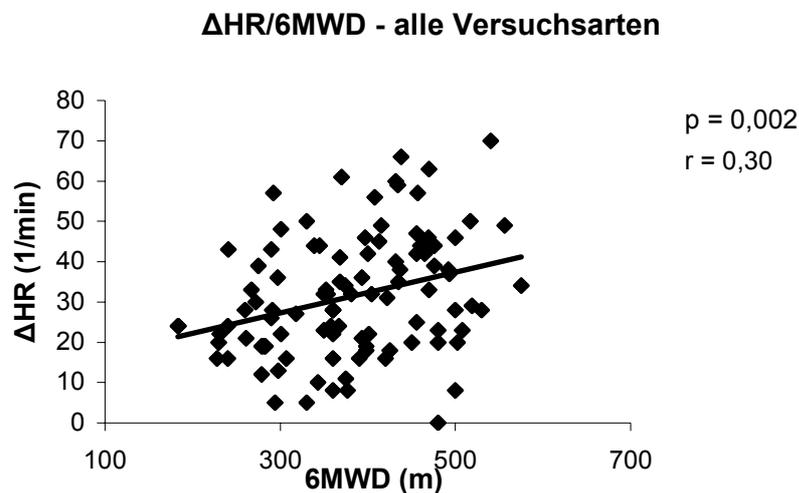
**Abbildung 15 a, b, c. Korrelation von maximaler Herzfrequenz mit der zurückgelegten Wegstrecke für die Versuchsarten ‚Minus‘, ‚Normal‘ und ‚Plus‘.**

HR<sub>max</sub>: maximale Herzfrequenz, 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern, r: Korrelationskoeffizient.

### 3.3.2.5 Korrelation von Herzfrequenzanstieg mit der zurückgelegten Wegstrecke

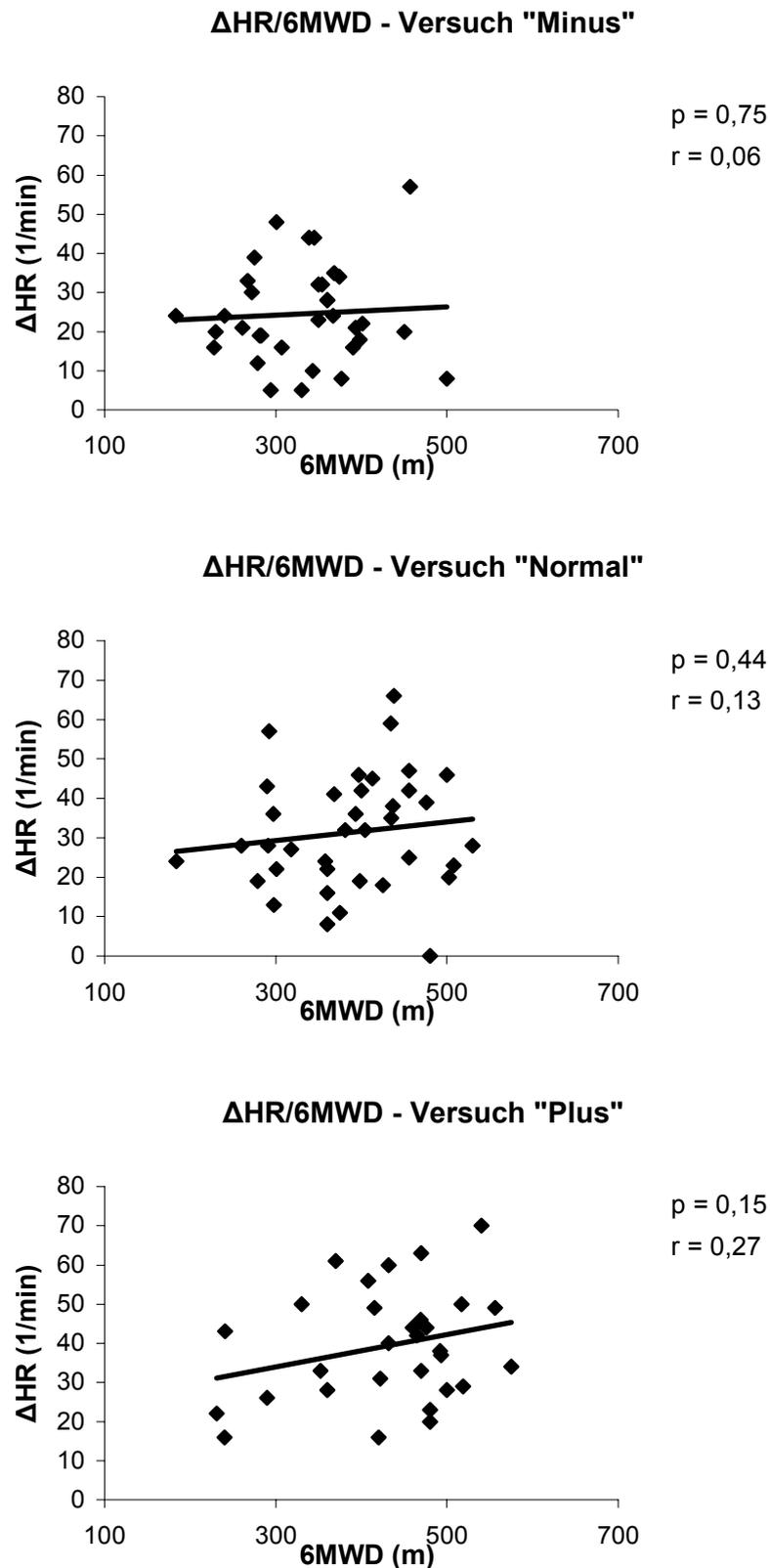
Die Größe des Herzfrequenzanstieges bezeichnen wir als  $\Delta HR$ , was der Differenz der Herzfrequenz-Werte zwischen dem Zeitpunkt Ruhe und Minute 6 entspricht. Die mittlere  $\Delta HR$  betrug für alle Patienten zusammen betrachtet  $31,4 \pm 15$  1/min (Mittelwert  $\pm$  SEM).

Wie aus den Abbildungen 16 und 17 a, b, c ersichtlich wird, korreliert  $\Delta HR$  positiv mit der zurückgelegten Wegstrecke. Eine statistische Signifikanz ergibt sich hier nur für alle Versuchsarten zusammen ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,002$ ). In den Untergruppen ist das Ergebnis nicht signifikant.



**Abbildung 16. Korrelation von Herzfrequenzanstieg mit der zurückgelegten Wegstrecke für alle Versuchsarten.**

$\Delta HR$ : Anstieg der Herzfrequenz vom Zeitpunkt Ruhe zu Minute 6, 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten,  $p$ : Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern,  $r$ : Korrelationskoeffizient.



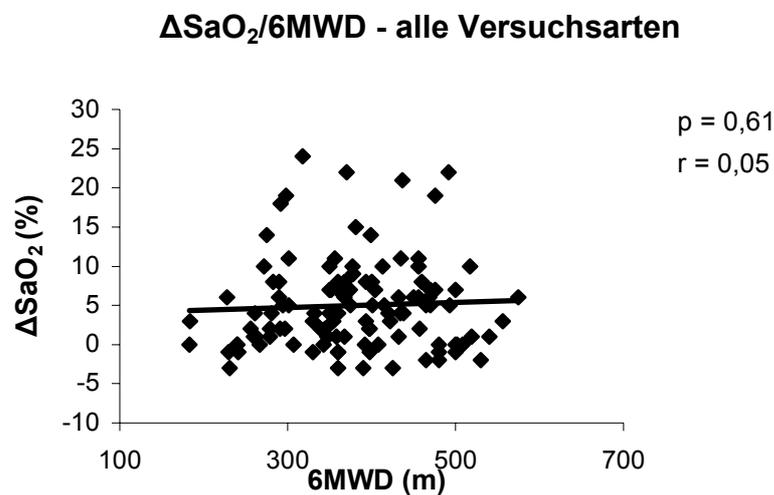
**Abbildung 17 a, b, c. Korrelation von Herzfrequenzanstieg mit der zurückgelegten Wegstrecke für die Versuchsarten ‚Minus‘, ‚Normal‘ und ‚Plus‘.**

$\Delta$ HR: Anstieg der Herzfrequenz vom Zeitpunkt Ruhe zu Minute 6, 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten,  $p$ : Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern,  $r$ : Korrelationskoeffizient.

### 3.3.2.6 Korrelation von Sauerstoffsättigungsabfall mit der zurückgelegten Wegstrecke

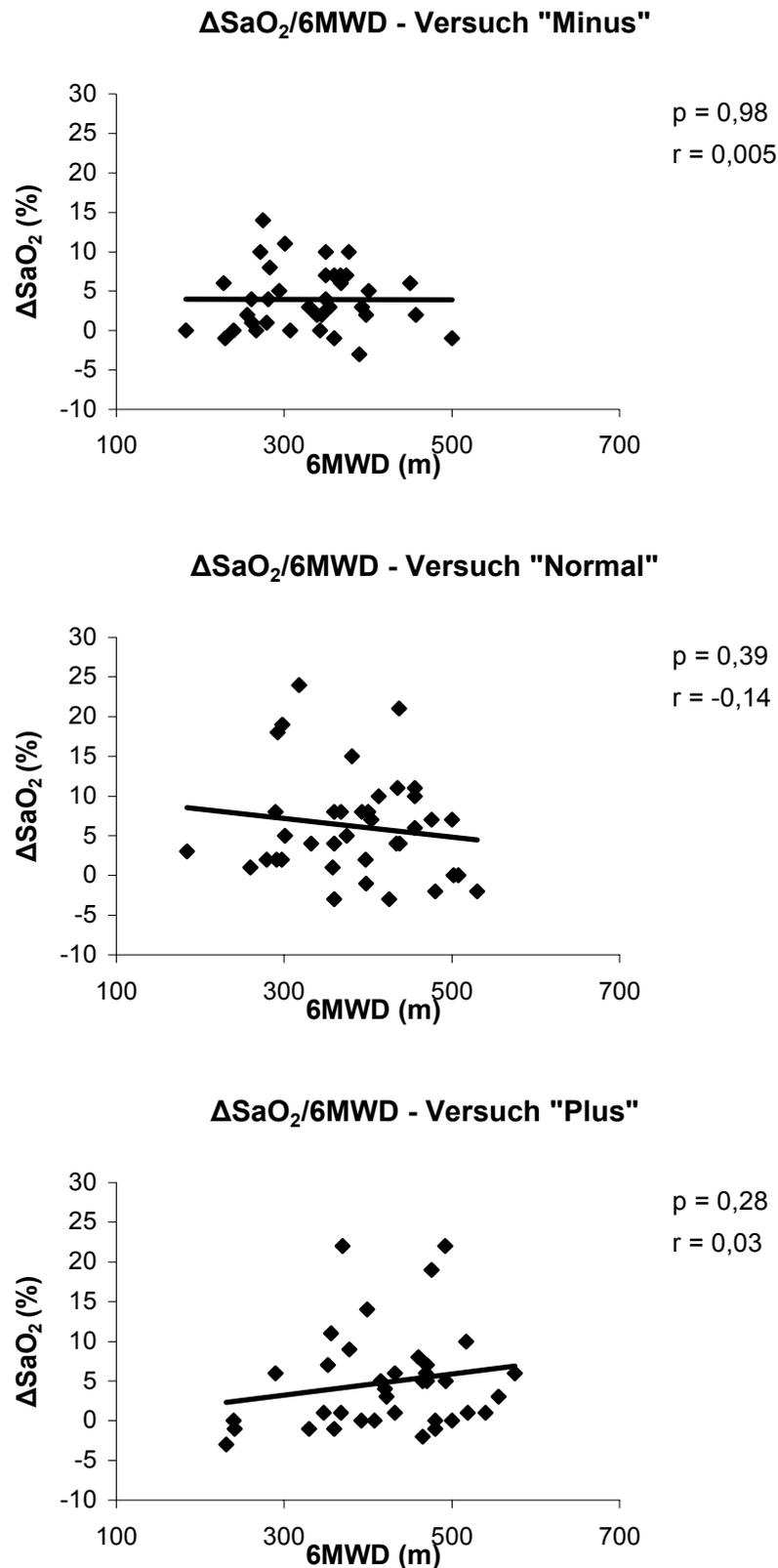
Als  $\Delta\text{SaO}_2$  benannten wir den Abfall der Sauerstoffsättigungswerte in der Pulsoxymetrie vom Zeitpunkt Ruhe vor Beginn des Gehtestes zum Zeitpunkt Minute 6. Sie beträgt für das Gesamtkollektiv  $4,9 \pm 5,8\%$  (Mittelwert  $\pm$  SEM).

Um das Verhältnis zwischen diesem Sauerstoffsättigungsabfall und der zurückgelegten Wegstrecke zu untersuchen, korrelierten wir die  $\Delta\text{SaO}_2$  und die 6MWD miteinander. Es ergibt sich keine signifikante Korrelation, weder für alle Versuche zusammen ( $r = 0,05$ ,  $p = 0,61$ ; vgl. Abb. 18) noch für die Versuchsarten einzeln (vgl. Abb. 19 a, b, c) betrachtet.



**Abbildung 18. Korrelation von Sauerstoffsättigungsabfall mit der zurückgelegten Wegstrecke für alle Versuchsarten.**

$\Delta\text{SaO}_2$ : Abfall der Sauerstoffsättigung vom Zeitpunkt Ruhe zu Minute 6, 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern, r: Korrelationskoeffizient.



**Abbildung 19 a, b, c. Korrelation von Sauerstoffsättigungsabfall mit der zurückgelegten Wegstrecke für die Versuchsarten ‚Minus‘, ‚Normal‘ und ‚Plus‘.**

$\Delta SaO_2$ : Abfall der Sauerstoffsättigung vom Zeitpunkt Ruhe zu Minute 6, 6MWD: zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern, r: Korrelationskoeffizient.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Zielsetzung und Zusammenfassung der wichtigsten Resultate

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war es zu prüfen, ob die Einführung einer Korrekturformel für Sechs-Minuten-Gehtests anhand des Borg-Index die Standardisierung des Funktionstestes verbessert. Intention war es, das Ergebnis von Sechs-Minuten-Gehtests unabhängig vom jeweiligen mittleren Grad der Anstrengung (Borg-Index) mittels eines Korrekturfaktors auf einen mittleren Borg-Index (‘Standard-6MWD’) zu normieren. Gleichzeitig sollte geprüft werden, ob das Verfahren auf alle untersuchten Gruppen, also IPAH-, CTEPH-, APAH- und COPD-Patienten, übertragbar ist. Es stellte sich heraus, dass dieses Verfahren für die betrachteten Untergruppen unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien anwendbar ist.

Des weiteren wurden die Beziehungen einzelner, während des Testes erhobener Messparameter (Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten) zueinander untersucht. Es fanden sich in den von uns untersuchten Patientenkollektiven, die hinsichtlich der Hämodynamik- und Spirometrie-Ausgangsparameter eine homogene Verteilung aufwiesen, hochgradig signifikante Korrelationen zwischen der Herzfrequenz ( $HR_{max}$ ) und dem Borg-Index ( $Borg_{1-6}$  bzw.  $Borg_{max}$ ). Demgegenüber ließ sich im Gegensatz zu den Ergebnissen einer Studie von PROVENCHER und Kollegen für den Zusammenhang zwischen  $\Delta HR$  und der 6MWD in unseren Resultaten kein signifikanter Zusammenhang nachweisen [PROVENCHER, CHEMLA et al., 2006].

### 4.2 Methodenkritik

#### 4.2.1 Einschränkungen dieser Studie

Bezüglich der vorliegenden Studie müssen folgende Einschränkungen formuliert werden:

- Die Fallzahlen der untersuchten Patientenkollektive waren gering. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei der schweren pulmonalen Hypertonie um eine sehr seltene Erkrankung handelt, konnten aber vergleichsweise viele Patienten rekrutiert werden. Dies gelang dadurch, dass die Durchführung in einem spezialisierten Zentrum zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie stattfand.

- Bei den COPD-Patienten lagen keine vollständigen Datensätze vor. Für die anderen Patientengruppen wurden jedoch alle relevanten Daten erhoben. Aufgrund der Durchführung in einer anderen Klinik können die Ergebnisse nur mit Einschränkungen mit den beiden anderen Patientengruppen verglichen werden.

#### 4.2.2 Patientenauswahl

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten stellen in Bezug auf Alter und Geschlecht das typische Risikoprofil von Patienten mit Lungenhochdruck und COPD dar. Die allgemeinen anthropometrischen Daten wie Alter, Körpergröße und Körpergewicht zeigten bei den untersuchten Patienten recht einheitliche Werte, lediglich beim Alter fanden sich etwas größere, aber statistisch nicht signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Im Vergleich zu unseren Studienkollektiven fanden sich für diese Werte in anderen diagnostischen Untersuchungen sehr ähnliche Daten [PROVENCHER, CHEMLA et al., 2006].

Ähnlich verhielt es sich mit den Lungenfunktionsparametern. Hier waren nur für die FEV1-Werte größere Abweichungen zu finden, welche aber keine statistische Signifikanz erreichten. Die meisten zur Diskussion herangezogenen PAH-Studien ließen keinen Vergleich der spirometrischen Daten zu, da diese in den Untersuchungen nicht analysiert wurden [PACIOCCO et al., 2001; BARST et al., 2006; PROVENCHER, SITBON et al., 2006; PROVENCHER, CHEMLA et al., 2006]. Bei einigen der Studien zu COPD-Patienten lagen die Daten aus Lungenfunktionsuntersuchungen vor, vermutlich weil diese Werte bei Personen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung eine höhere Aussagekraft bezüglich des funktionellen Status des Individuums besitzen als bei PAH-Patienten [TAKIGAWA et al., 2006; IRIBERRI et al., 2002]. Da für die COPD-Patienten dieser Studie keine Spirometriewerte vorlagen, konnte ein Vergleich dieser Parameter nicht erfolgen.

Auch bei den Ergebnissen der hämodynamischen Testungen zeigten sich in unseren Daten keine größeren Differenzen zwischen den einzelnen Patientenkollektiven, abgesehen von den COPD-Patienten. Da es sich um Patienten handelte, die sich in einem spezialisierten Zentrum für pulmonale Hypertonie in Behandlung befanden, zeigten sie im Durchschnitt deutlich erhöhte pulmonale Druck- und Widerstandswerte ( $mPAP = 52,2 \pm 13,3 \text{ mmHg}$ ;  $PVR = 768 \pm 401 \text{ (dyn*s)/cm}^5$ ). Verglichen mit Ergebnissen anderer aktueller diagnostischer [PROVENCHER, CHEMLA et al., 2006; PACIOCCO et al., 2001] und therapeutischer Studien [BARST et al., 2006; PROVENCHER,

SITBON et al., 2006] bezüglich Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie zeigten sich vergleichbare Werte.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich bezüglich der anthropometrischen Daten zwischen den Patientengruppen unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zeigten und diese mit denen anderer aktueller Studien als vergleichbar bezeichnet werden können.

Bei drei der von uns in diese Studie eingeschlossenen Patienten stellte sich nach Abschluss der Untersuchungen durch eingehendere Diagnostik heraus, dass sie nicht in eine der vorgegebenen Patientenkollektive passten. Ein Patient litt an PH bei Mikrolithiasis der Lunge, eine Patientin an PH bei vermutlich durch exogen-allergische Alveolitis verursachter Lungenfibrose. Bei einer Person konnte die Ätiologie nicht geklärt werden. Die Ergebnisse wurden in der Kategorie ‚Andere‘ zusammengefasst.

#### **4.2.3 Sechs-Minuten-Gehtest**

Weltweit existieren unterschiedliche Standards für Sechs-Minuten-Gehtests. Deshalb wurden die Tests – um eine größtmögliche Standardisierung und somit Vergleichbarkeit zu erreichen – strikt nach den derzeitigen Empfehlungen durchgeführt. Insbesondere wurden die Patienten während der Untersuchung nicht beeinflusst, schneller oder langsamer zu laufen [ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES, 2002; BROOKS et al., 2003].

Durchgeführt wurden die Gehtests überwiegend vormittags, um den Einfluss tageszeitlicher Schwankungen zu reduzieren. Durch Randomisierung der Reihenfolge der Gehtests strebten wir eine Minimierung des systematischen Fehlers an.

#### **4.2.4 Sicherheit**

Während der Untersuchungen bestanden für die Patienten Risiken; es bestand z.B. die Gefahr, kardial zu dekomensieren oder Herzrhythmusstörungen zu erleiden. Da es sich beim Sechs-Minuten-Gehtest jedoch um eine sehr sichere Testform mit submaximaler Belastung handelt, während der der Patient seine Geschwindigkeit

selbst wählen kann, ist dieses Risiko als gering einzustufen. Außerdem wurden zusätzlich zu dem ohnehin aus diagnostischen Gründen indizierten 6MWT nur zwei zusätzliche Läufe jeweils an unterschiedlichen Tagen durchgeführt. Es war den Patienten freigestellt, kurze Pausen einzulegen, falls es ihnen nicht möglich war, die gesamte Zeit durchzugehen. Dennoch wurden Vorkehrungen für den Notfall entsprechend der Empfehlungen der American Thoracic Society getroffen [ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES, 2002].

Es waren keine schwerwiegenden Zwischenfälle während der Untersuchungen zu verzeichnen. Bei einem Patienten kam es während eines Versuches (Versuch ‚Normal‘) zu leichter, selbst limitierender Angina pectoris.

### **4.3 Der ‚normale‘ Sechs-Minuten-Gehtest**

#### **4.3.1 PAH**

Die mittlere zurückgelegte Wegstrecke in sechs Minuten (6MWD) fiel für den normalen Versuch mit  $388 \pm 78\text{m}$  bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) niedriger aus als in einer früheren Untersuchung mit einem Durchschnitt von  $431 \pm 87\text{m}$  [PROVENCHER, CHEMLA et al., 2006]. Verglichen mit anderen Autoren lagen die Ergebnisse unserer Studie wiederum höher:  $275 \pm 155\text{m}$  [PACIOCCO et al., 2001],  $321 \pm 85\text{m}$  [BARST et al., 2006] und  $319 \pm 105\text{m}$  [PROVENCHER, SITBON et al., 2006].

#### **4.3.2 CTEPH**

Bei den CTEPH-Patienten lag die durchschnittliche 6MWD mit  $376 \pm 77\text{m}$  höher als in einer therapeutischen Studie von HUGHES et al. ( $262 \pm 106\text{m}$ ) an Patienten, die an einer distalen Form der CTEPH litten. Unsere Patienten zeigten jedoch auch niedrigere mPAP- ( $43 \pm 14$  versus  $48 \pm 13\text{mmHg}$ ) und PVR-Werte ( $662 \pm 436$  versus  $964 \pm 406(\text{dyn}\cdot\text{s})/\text{cm}^5$ ). Dies legt den Verdacht nahe, dass unsere Patienten funktionell und hämodynamisch etwas weniger stark eingeschränkt waren.

Ähnliche Ergebnisse wie in der Studie von HUGHES et al. beschreiben BONDERMAN et al., mit einer Gehstrecke von durchschnittlich  $299 \pm 131\text{m}$  bei ähnlichen Druck- und Widerstandsverhältnissen. Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Untersuchung war mit  $70 \pm 13$  Jahren relativ hoch [BONDERMAN et al., 2005].

### **4.3.3 COPD**

Die in der Studiengruppe COPD zusammengefassten Patienten erreichten in Bezug auf die 6MWD einen mittleren Wert von  $392 \pm 97\text{m}$ . TAKIGAWA et al. und ALP et al. fanden in ihren Studien für Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit  $340\text{m}$  respektive  $351 \pm 49\text{m}$  etwas niedrigere Werte [TAKIGAWA et al., 2006; ALP et al., 2005]. In einer anderen diagnostischen Studie an COPD-Patienten wurden die zurückgelegten Strecken innerhalb von 3 bzw. 6 Minuten verglichen. Ein wesentlicher Unterschied war, dass die Patienten noch nicht vertraut waren mit Gehtests. Ein Teil dieser Patienten absolvierten insgesamt 9 Sechs-Minuten-Gehtests, mit einer kontinuierlichen Steigerung der Wegstrecken vom ersten bis zum neunten Lauf. Insbesondere während der ersten fünf Läufe kam es zu einem signifikanten Anstieg der 6MWD. Trotzdem lag das Ergebnis für den ersten Lauf mit  $453 \pm 41\text{m}$  bereits höher als in der vorliegenden Studie und steigerte sich bis zum neunten auf  $508 \pm 57\text{m}$  [IRIBERRI et al., 2002].

Daten über die hämodynamischen Parameter unserer COPD-Patienten lagen nicht vor und ließen somit auch keinen Vergleich mit anderen Studien zu.

Fazit: Der von uns als der ‚normale‘ Sechs-Minuten-Gehtest bezeichnete Versuch zeigte für den Parameter zurückgelegte Gehstrecke (6MWD) ähnliche Werte wie in Studien der aktuellen Literatur, sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die einzelnen Patientengruppen. Da die hämodynamischen Messwerte ebenfalls vergleichbare Befunde zeigten, können unsere Studienergebnisse zu verschiedenen Studien der Literatur in Beziehung gebracht werden.

### **4.4 Der Sechs-Minuten-Gehtest in vermindertem Tempo**

Zusätzlich zum ‚normalen‘ 6MWT wurde ein Versuch in verschärftem und einer in vermindertem Tempo durchgeführt. Bei der Variante ‚Minus‘ lagen die Ergebnisse für die 6MWD ( $-55,7\text{m}$ ) und den Borg-Index ( $-1,0$ ) erwartungsgemäß niedriger als für den Versuch ‚Normal‘ (vgl. Kap. 3.3.1.6). Es kann also postuliert werden, dass der Patient bei einem niedrigeren Grad der subjektiv empfundenen Anstrengung in aller Regel auch eine geringere Gehstrecke zurücklegen wird. Für diese Versuchsart wiesen die Ergebnisse eine niedrigere Standardabweichung auf und waren somit homogener, als die Ergebnisse für den Versuch ‚Plus‘. Der Herzfrequenzanstieg vom

Zeitpunkt Ruhe zum Zeitpunkt Minute 6 ( $\Delta HR$ ) und der entsprechende Sauerstoffsättigungsabfall ( $\Delta SaO_2$ ) gestalteten sich ebenfalls niedriger als beim Normal-Versuch.

In der Literatur wurde ein derartiger Versuchsansatz bisher nicht beschrieben.

#### **4.5 Der Sechs-Minuten-Gehtest in verschärftem Tempo**

Für den Versuch ‚Plus‘ waren die mittlere 6MWD (+36,7m) und der mittlere Borg-Index (+1,7) erwartungsgemäß höher als für den Versuch ‚Normal‘. Dabei erreichte die mittlere 6MWD für den Versuch in verschärftem Tempo nahezu identische Werte wie bei normalen Sechs-Minuten-Gehtests in einer anderen Studie mit PAH-Patienten ( $422 \pm 84m$  versus  $432 \pm 87m$ ) [PROVENCHER, CHEMLA et al., 2006]. Die mittleren Hämodynamik-Parameter dieser Studie zeigten ebenfalls nahezu identische Werte, es handelte sich also vermutlich um eine vergleichbar eingeschränkte Studienpopulation. Diese Daten könnten möglicherweise dadurch erklärt werden, dass die Patienten bei PROVENCHER et al. angehalten wurden mit maximaler Anstrengung zu gehen.

Der intraindividuelle Anstieg des Parameters 6MWD vom Versuch ‚Normal‘ zum Versuch ‚Plus‘ reichte von +215m bis -121m, im Mittel lag er bei +36,7m. Somit fällt der Anstieg von Versuch ‚Normal‘ zu Versuch ‚Plus‘ niedriger aus als von Versuch ‚Minus‘ zu Versuch ‚Normal‘. Dieser Umstand beruht zum Teil darauf, dass ein Teil der Patienten ( $n = 7$ ) im Gehtest mit verschärftem Tempo trotz höherem Borg-Index eine niedrigere 6MWD als im Normal-Versuch erreichte. Für diese Patienten kann angenommen werden, dass sie den jeweiligen Gehtest in einer für sie zu hohen Geschwindigkeit begonnen haben, Pausen einlegen mussten ( $n=2$ ) bzw. das ursprüngliche Tempo nicht beibehalten konnten und somit eine geringere Distanz als im ‚normalen‘ Versuch zurücklegten.

Eine Veröffentlichung, die sich mit dem 6MWT in verschärftem Tempo beschäftigt, ist uns nicht bekannt.

#### **4.6 Beziehung zwischen 6MWD und anderen Messgrößen**

Um zu untersuchen, welche Beziehungen zwischen einzelnen Messgrößen des Sechs-Minuten-Gehtests bestehen, wurden mehrere dieser Parameter miteinander korreliert. Es fanden sich, außer für den Vergleich von Herzfrequenzanstieg ( $\Delta HR$ )

mit der zurückgelegten Wegstrecke (6MWD) für das Gesamtkollektiv, keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen der 6MWD und anderen Messgrößen.  $\Delta\text{SaO}_2$ ,  $\text{HR}_{\text{max}}$  und  $\Delta\text{HR}$  zeigten daneben keine signifikanten Zusammenhänge mit der zurückgelegten Wegstrecke.

Diese Resultate stehen in Gegensatz zu den Ergebnissen einer früheren Studie. Dort beschreiben PROVENCHER et al. einen starken Zusammenhang zwischen dem Herzfrequenzanstieg ( $\Delta\text{HR}$ ) während des Gehtests und dem 6MWD bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie. Die dort geäußerte Hypothese, dass  $\Delta\text{HR}$  ein Prädiktor für die Schwere der Erkrankung sein könnte, kann somit durch unsere Daten nicht bestätigt werden [PROVENCHER, CHEMLA et al., 2006].

In einer Studie von TAKIGAWA et al. an Patienten mit COPD zeigte sich, in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, dass  $\Delta\text{SaO}_2$  und die 6MWD nicht signifikant miteinander korrelierten. In einer früheren Studie von POULAIN et al. fand sich im Einklang hiermit ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern [TAKIGAWA et al., 2006; POULAIN et al., 2003].

#### **4.7 Beziehung zwischen Borg-Index und anderen Messgrößen**

Bei Betrachtung der Korrelationen für den Borg-Index findet sich ein starker Zusammenhang sowohl zwischen  $\text{HR}_{\text{max}}$  und  $\text{Borg}_{\text{max}}$  als auch zwischen  $\text{HR}_{\text{max}}$  und  $\text{Borg}_{1-6}$  (vgl. Tab. 10-13). Das heißt, dass die absolute Höhe der Herzfrequenz und das Anstrengungsempfinden in einem direkten Zusammenhang stehen. Es bedeutet ferner, dass Patienten, die subjektiv mit Anstrengung liefen, auch objektiv unter kardialen Stress standen.

Zum Vergleich geeignete Untersuchungen zu diesem Thema sind uns in der Literatur nicht bekannt.

#### **4.8 Interpretation des Sechs-Minuten-Gehtests in Anbetracht von Borg-Index und anderen Messgrößen**

Das Ergebnis von Sechs-Minuten-Gehtests lässt eine objektive Evaluation der funktionellen Belastbarkeit von Individuen zu. Da die Patienten in Abhängigkeit diverser Faktoren (wie z.B. der Motivation) einen unterschiedlichen Grad der Anstrengung und somit der dabei empfundenen Dyspnoe zeigen, können die Resultate in gewissem Maße variieren. Aus diesem Grunde erfolgt eine Beurteilung

des subjektiv erreichten Anstrengungsgrades während der Untersuchungen anhand der Borg-Dyspnoe-Skala. Hiermit erhält der Untersucher die Möglichkeit, eine etwas genauere Einschätzung der 6MWD auch bei unterschiedlich motivierten Patienten vorzunehmen, was bisher jedoch nur einen schätzenden Charakter einnimmt. Hilfreich wäre die Einführung eines Korrekturfaktors für die in sechs Minuten zurückgelegte Wegstrecke anhand des Borg-Index, um eine verbesserte intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit bei diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen zu erreichen.

Unsere Daten zeigen einen starken linearen Zusammenhang zwischen der 6MWD und dem maximalen ( $Borg_{max}$ ) bzw. mittleren Borgwert ( $Borg_{1-6}$ ), bei ebenfalls guter Korrelation zwischen den Borgindizes und der Herzfrequenz. Somit wäre es zulässig, eine Korrektur der Ergebnisse im 6MWT mittels einer Korrekturformel anhand des Steigungskoeffizienten (vgl. Kapitel 3.3.2.1) auf einen mittleren Borg-Index (‘Standard-6MWT’) durchzuführen. Der mittlere Anstrengungsgrad für den Versuch ‘Normal’ entspricht in unseren Resultaten annähernd einem  $Borg=11$  (‘noch leicht’). Somit würde die Formel bei Korrektur auf diesen mittleren Borgindex  $6MWD_{Standard}=m*(11-Borg_{1-6})+6MWD$  lauten, wobei  $m$  die Steigung der Gleichung darstellt.

Ein wichtiges Ziel dieser Studie stellt somit die Bestimmung des Faktors  $m$  dar. Der Anstieg der mittleren 6MWD- und Borg-Werte zwischen den Versuchsarten ‘Minus’ und ‘Normal’ respektive ‘Normal’ und ‘Plus’ fällt unterschiedlich hoch aus (vgl. Kapitel 3.3.1.6). Aus diesem Grunde erscheint es nicht sinnvoll, den für eine Korrektur anhand der oben genannten Formel benötigten Faktor für das gesamte Spektrum der Anstrengungsgrade zu verwenden, sondern eine getrennte Berechnung für den Bereich  $Borg<11$  (genannt  $m_1$ ) und für den Bereich  $Borg>11$  (genannt  $m_2$ ) durchzuführen. Die erfolgte Berechnung von  $m$  anhand der individuellen Wertepaare ( $\Delta 6MWD/\Delta Borg_{1-6}$ ) der Probanden und die anschließende Mittelung führt zu keinen zuverlässigen Ergebnissen, da hierbei Divisionen durch Null oder nahe Null vorkommen. Aus diesem Grunde wurden die Steigungen aus den Gruppenmittelwerten ermittelt. In diesen Gruppen treten zwar unterschiedliche Werte für die Größe  $m$  auf (vgl. Tab. 12), dies scheint aber zufällig verteilt zu sein und kann begründet werden durch die große interindividuelle Streuung der Ergebnisse.

Da die berechneten Steigungen  $m_1$  und  $m_2$  unterschiedlich ausfallen, sollte eine Korrektur bei Patienten mit einem 6MWT-Ergebnis von  $\text{Borg} < 11$  mittels des Faktors  $m_1$  ( $m_1=57$ ) und bei Patienten mit einem 6MWT-Ergebnis von  $\text{Borg} > 11$  mittels des Faktors  $m_2$  ( $m_2=23$ ) erfolgen.

Die Resultate dieser Studie sind jedoch nicht auf alle Patienten der untersuchten Diagnose-Gruppen übertragbar, da nur Patienten mit einem Vortest-Ergebnis für die 6MWD zwischen 150 und 550m eingeschlossen wurden. Ob die Ergebnisse stärker eingeschränkter oder aber leistungsfähigerer Patienten der gleichen linearen Progredienz folgen, wäre noch zu prüfen.

Ein Teil der Patienten wies aufgrund von Überanstrengung im ‚Plus‘-Versuch ein niedrigeres Ergebnis auf als im ‚Normal‘-Versuch. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass bei durch Überanstrengung bedingter inkonstanter Laufgeschwindigkeit oder dem Einlegen von Pausen die Ergebnisse keiner linearen Funktion folgen. Eine standardisierte Korrektur der Ergebnisse auf einen mittleren Borg-Wert wäre in diesen Fällen ebenfalls nicht sinnvoll.

Somit kann anhand der Resultate dieser Studie, trotz einer gewissen Streuung der Ergebnisse, eine starke Abhängigkeit zwischen dem Parameter 6MWD und den Borgwerten respektive den Borgwerten und der Herzfrequenz festgestellt werden. Eine exakte Richtlinie in Form einer Messvorschrift lässt sich hieraus wohl nicht ableiten, die Ergebnisse dieser Studie bieten jedoch die Möglichkeit, die Testergebnisse von Sechs-Minuten-Gehtests zukünftig korrekter zu bewerten.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

### 5.1 Zusammenfassung

Der Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) ist derzeit die Standardmethode zur globalen Beurteilung der funktionellen Kapazität kardial und pulmonal eingeschränkter Patienten bei diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen. Die in sechs Minuten zurückgelegte Wegstrecke (6MWD) und der hierbei empfundene Grad der subjektiven Anstrengung anhand der Borg-Dyspnoe-Skala (Borg-Index) werden standardisiert erhoben. In einer Vielzahl aktueller therapeutischer Studien für die pulmonale Hypertonie ist die 6MWD als primärer Endpunkt definiert worden, ohne jedoch dabei den Borg-Index zu berücksichtigen. Es könnte aber möglich sein, anhand des Borg-Index einen Korrekturfaktor der 6MWD zu definieren, der eine bessere Bewertung der 6MWD erlaubt.

Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Korrelationen zwischen der 6MWD und dem Borg-Index bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie. Dies geschah im Hinblick auf die Frage, ob die Einführung eines Korrekturfaktors sinnvoll ist, um zukünftig Ergebnisse von Sechs-Minuten-Gehtests auf einen mittleren Grad der Anstrengung („Standard-6MWT“) normieren zu können. Um zudem die Übertragbarkeit dieses Ansatzes auf unterschiedliche Formen der pulmonalen Hypertonie zu überprüfen, wurden insgesamt 39 Patienten mit unterschiedlichen Ursachen der pulmonalen Hypertonie in die Studie eingeschlossen: 12 mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie (IPAH), 12 mit chronisch thromboembolischer PH (CTEPH), 6 mit assoziierten Formen der PAH (APAH) und 6 mit PH bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). 3 Patienten konnten im Nachhinein nach eingehender Untersuchung keiner dieser Gruppen zugeordnet werden. Ein wichtiges Einschlusskriterium war ein Vortest-Ergebnis für die 6MWD zwischen 150m und 550m. Die anthropometrischen Daten der eingeschlossenen Patienten sind mit Kollektiven anderer aktueller Studien vergleichbar.

Alle Patienten absolvierten an drei verschiedenen Tagen jeweils einen von drei Sechs-Minuten-Gehtests in randomisierter Reihenfolge, je einen in angenehmem Tempo („Normal-Versuch“), einen in etwas beschleunigtem („Plus-Versuch“) und einen in etwas verlangsamtem Tempo („Minus-Versuch“). Der Borg-Index, die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung wurden jeweils am Ende jeder Minute, die in sechs Minuten zurückgelegte Wegstrecke am Ende des Laufes erfasst.

Sowohl für die in sechs Minuten zurückgelegte Strecke (Mittelwert $\pm$ SEM) als auch den mittleren Borgindex (Borg<sub>1-6</sub>, Mittelwert $\pm$ SEM) fand sich erwartungsgemäß ein kontinuierlicher Anstieg vom ‚Minus-Versuch‘ (6MWD: 329,4m( $\pm$ 69,1m), Borg<sub>1-6</sub>: 9,9( $\pm$ 2,1)) über den ‚Normal-Versuch‘ (6MWD: 385,1m( $\pm$ 78,8m), Borg<sub>1-6</sub>: 10,9( $\pm$ 2,3)) hin zum ‚Plus-Versuch‘ (6MWD: 421,8m( $\pm$ 84,0m), Borg<sub>1-6</sub>: 12,6( $\pm$ 2,3)). Der Anstieg der 6MWD vom ‚Minus-Versuch‘ zum ‚Normal-Versuch‘ (55,7m( $\pm$ 48,6m)) fiel höher aus als vom ‚Normal-Versuch‘ zum ‚Plus-Versuch‘ (36,7m( $\pm$ 61,1m)). Demgegenüber stieg der Parameter Borgindex vom ‚Minus-Versuch‘ zum ‚Normal-Versuch‘ (Borg<sub>1-6</sub>: 1,0( $\pm$ 1,7)) geringer an als vom ‚Normal-Versuch‘ zum ‚Plus-Versuch‘ (Borg<sub>1-6</sub>: 1,7( $\pm$ 1,6)). Wenn man für die Gesamtgruppe die Zunahme der Gehstrecke zur Zunahme des Borg-Index in Beziehung setzt, so ergibt sich im Übergang vom ‚Minus-Versuch‘ zum ‚Normal-Versuch‘ eine Steigerung der Gehstrecke um 57m pro Borgeinheit. Betrachtet man das gleiche für den Übergang vom ‚Normal-Versuch‘ zum ‚Plus-Versuch‘, so ergibt sich eine Steigerung von 23m pro Borgeinheit. Dieses Ergebnis erlaubt die Etablierung einer Korrekturformel für die 6MWD. Nachdem im ‚Normal-Versuch‘ im Mittel ein Borg von 11 erreicht wurde, würde die Formel für den korrigierten 6MWT lauten  $6MWD_{Standard} = m \cdot (11 - Borg_{1-6}) + 6MWD$ . Dabei ist m für Borg-Werte <11 mit 57 und für Borg-Werte >11 mit 23 anzusetzen. Diese Formel ist allerdings nicht anwendbar für Patienten, die sich ‚überanstrengt‘ haben und beispielsweise während des 6MWT eine Pause einlegen mussten.

In unseren Untersuchungen fanden wir zusätzlich einen starken linearen Zusammenhang zwischen der 6MWD und den Borgindizes bei ebenfalls guter Korrelation mit den Herzfrequenzen. Das bedeutet, dass unsere mittels des subjektiven Parameters Borg-Index erbrachten Ergebnisse eine signifikante Korrelation zu physiologischen Parametern haben.

Die Anwendung der in dieser Arbeit hergeleiteten Korrekturformel für die 6MWD könnte eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Sechs-Minuten-Gehtests in wissenschaftlichen Studien und in der klinischen Routine und eine bessere Beurteilung des individuellen Verlaufes von Patienten mit pulmonaler Hypertonie ermöglichen.

## 5.2 Summary

The six-minute walk test (6MWT) is at present the standard method for the global evaluation of functional capacity in patients with chronic cardiac and pulmonary diseases and is used for diagnostic and therapeutic questions. The distance walked in six minutes (6MWD) and the respective grade of exertion (Borg index) are measured in a standardized fashion. In the majority of recent therapeutical studies for pulmonary hypertension, the 6MWD was defined as primary endpoint, however the Borg index was not considered. It could be possible to define a correction factor for the 6MWD on the basis of the Borg index to provide a better evaluation of the 6MWD.

The primary objective of this work was the analysis of correlations between 6MWD and Borg index in patients with severe pulmonary hypertension. This aimed at the question whether the introduction of a correction factor makes sense, in order to standardize the results of six-minute walk tests to a medium grade of exertion ('Standard-6MWT'). In order to examine, if such a correction factor is valid for different forms of pulmonary hypertension, patients with specific forms of pulmonary hypertension were analyzed separately. Altogether 39 patients with different forms of pulmonary hypertension were enrolled into the study: 12 with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), 12 with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), 6 with associated forms of PAH (APAH) and 6 with pulmonary hypertension due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Three patients could not be assigned to any of these groups. An important inclusion criterion was a pre-test result for the 6MWD between 150m and 550m. The anthropometrical data of the enclosed patients were comparable with published data on patients with severe pulmonary hypertension.

All patients completed a total of three six-minute walk tests in randomized order on three different days. One was done in the conventional way, using a convenient speed ('normal attempt'), one in an accelerated speed ('plus attempt') and one in a somewhat reduced speed ('minus attempt'). Borg index, heart rate and the oxygen saturation were measured and electronically stored at the end of each minute, the distance walked in six minutes was determined at the end of the run.

As expected both for six-minute walk distance (mean±SEM) and the Borg index (mean±SEM), an increase was found comparing the 'minus attempt' (6MWD: 329,4m(±69,1m), Borg<sub>1-6</sub>: 9,9(±2,1)) with the 'normal attempt' (6MWD: 385,1m(±78,8m), Borg<sub>1-6</sub>: 10,9(±2,3)) and the same was true in comparison to the 'plus attempt' (6MWD: 421,8m(±84,0m), Borg<sub>1-6</sub>: 12,6(±2,3)). The rise of the 6MWD from the 'minus attempt' to the 'normal attempt' (55,7m(±48,6m)) turned to be larger than from the 'normal attempt' to the 'plus attempt' (36,7m(±61,1m)). On the other hand the parameter Borg index rose by less from the 'minus attempt' to the 'normal attempt' (Borg<sub>1-6</sub>: 1,0(±1,7)) than from the 'normal attempt' to the 'plus attempt' (Borg<sub>1-6</sub>: 1,7(±1,6)). If one correlates the increase of the walking distance and the increase of the Borg index for the total group, then an increase of around 57m per Borg unit results in the transition from the 'minus attempt' to the 'normal attempt'. If one regards the same for the transition from the 'normal attempt' to the 'plus attempt', this resulted in an increase of 23m per Borg unit. This result allows the establishment of a correction formula for the 6MWD. Because in the 'normal attempt' on average, a Borg of 11 was reached, the formula for the corrected 6MWT would be  $6MWD_{Standard} = k * (11 - Borg_{1-6}) + 6MWD$ . k for Borg values <11 would be 57 and for Borg values >11 it would be 23. However, this formula is not applicable for patients who 'overexerted' themselves during the plus attempt and, for example, had to take a break during the 6MWT.

Additionally, we found a strong linear correlation between the 6MWD and the Borg index with a good correlation e.g. with heart rate. That means that the Borg index as a subjective parameter has a close correlation to physiologic parameters.

The application of the correction formula for the 6MWD, deduced in this work, could provide an improved comparability between the results of six-minute walk tests in different studies and in the clinical routine for better evaluation of repeated investigations in the same pulmonary hypertension patient.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A.

*Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD-an investigation of six patients.*

Pulm Pharmacol Ther. 2006;19:386-90.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories.

*ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.*

Am J Respir Crit Care Med. 2002; 161: 111–117.

Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, Naeije R, Galie N; STRIDE-2 Study Group.

*Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan.*

J Am Coll Cardiol. 2006;47:2049-56.

Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW, for the Primary Pulmonary Hypertension Study Group.

*A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group.*

N Engl J Med. 1996;334:296-302.

Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, Lang IM.

*Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension.*

Chest. 2005;128:2599-603.

Borg G.

*Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität.*

Dtsch Arztebl 2004; 101:A 1016-1021 [Heft 15].

Borg G, Linderholm H.

*Perceived exertion and pulse rate during graded exercise in various age groups.*

Acta Med Scand. 1967.Suppl. 472:194-206.

Brooks D, Solway S, Gibbons WJ.

*ATS statement on six-minute walk test.*

Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:1287.

Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM.  
*Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease.*  
Br Med J (Clin Res Ed). 1982;284(6329):1607-8.

D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al.  
*Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry.*  
Ann Intern Med. 1991;115:343-9.

Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Kalachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, Hodge SE, Knowles JA.  
*Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene.*  
Am J Hum Genet. 2000;67:737-44.

Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB; Cardiovascular Health Study.  
*The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults.*  
Chest. 2003;123:387-98.

Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF.  
*Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005.*  
Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:1056-65.

Gaine SP, Rubin LJ.  
*Primary pulmonary hypertension.*  
Lancet. 1998;352(9129):719-25.

Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, Weissmann N, Ghofrani S, Enke B, Seeger W, Grimminger F.  
*Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension.*  
J Am Coll Cardiol. 2003;42:158-64.

Grimminger F, Olschewski H, Seeger W.  
*Diagnose und Differentialdiagnose der pulmonalen Hypertonie.*  
In Schäfers HJ, Seeger W(ed). Pulmonale Hypertonie. 2001; Berlin, Wien. Blackwell:23-63.

Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB.  
*The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure.*  
Can Med Assoc J. 1985;132:919-23.

- Iriberry JM, Galdiz JB, Gorostiza A, Ansola P, Jaca C.  
*Comparison of the distances covered during 3 and 6 min walking test.*  
Respir Med. 2002;96:812-6.
- Jensen KS, Micco AJ, Czartolomna J, Latham L, Voelkel NF.  
*Rapid onset of hypoxic vasoconstriction in isolated lungs.*  
J Appl Physiol. 1992;72:2018-23.
- Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE, Nichols WC, Trembath RC.  
*Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium.*  
Nat Genet. 2000;26:81-4.
- Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA.  
*Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure.*  
Br Med J (Clin Res Ed). 1986;292(6521):653-5.
- Löllgen H, Ulmer HV.  
*Das Gespräch während der Ergometrie: Die Borg-Skala.*  
Dtsch Arztebl 2004; 101:A 1014-1015 [Heft 15].
- McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ.  
*Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis.*  
Br Med J. 1976;1(6013):822-3.
- McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE;  
American College of Chest Physicians.  
*Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.*  
Chest. 2004;126(1 Suppl):14S-34S.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K.  
*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(2 Pt 1):487-92.
- Nootens M, Wolfkiel CJ, Chomka EV, Rich S.  
*Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension.*  
Am J Cardiol. 1995;75:374-7.

Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grunig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H.

*Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie.*  
Pneumologie. 2006;60:749-71.

Olschewski H, Rose F, Grunig E, Ghofrani HA, Walmrath D, Schulz R, Schermuly R, Grimminger F, Seeger W.

*Cellular pathophysiology and therapy of pulmonary hypertension.*  
J Lab Clin Med. 2001;138:367-77.

Olschewski H, Seeger W, Grimminger F.

*Physiologie und Pathophysiologie der pulmonalen Zirkulation.*  
Internist (Berl). 1999;40:696-709.

Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group.

*Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension.*  
N Engl J Med. 2002;347:322-9.

Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M.

*Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension.*  
Eur Respir J. 2001;17:647-52.

Poulain M, Durand F, Palomba B, Ceugniet F, Desplan J, Varray A, Prefaut C.

*6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD.*  
Chest. 2003;123:1401-7.

Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G.

*Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension.*  
Eur Respir J. 2006;27:114-20.

Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G.

*Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension.*  
Eur Heart J. 2006;27:589-95.

Rubin LJ.

*Primary pulmonary hypertension.*  
N Engl J Med. 1997;336:111-7.

Runo JR, Loyd JE.

*Primary pulmonary hypertension.*

Lancet. 2003;361(9368):1533-44.

Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrech D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A.

*Clinical classification of pulmonary hypertension.*

J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.

Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S.

*A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain.*

Chest. 2001;119:256-70.

Takigawa N, Tada A, Soda R, Date H, Yamashita M, Endo S, Takahashi S, Kawata N, Shibayama T, Hamada N, Sakaguchi M, Hirano A, Kimura G, Okada C, Takahashi K.

*Distance and oxygen desaturation in 6-min walk test predict prognosis in COPD patients.*

Respir Med. 2007;101:561-7.

Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, Ward K, Yacoub M, Mikhail G, Rogers P, Newman J, Wheeler L, Higenbottam T, Gibbs JS, Egan J, Crozier A, Peacock A, Allcock R, Corris P, Loyd JE, Trembath RC, Nichols WC.

*Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family.*

J Med Genet. 2000;37:741-5.

Yuan XJ, Goldman WF, Tod ML, Rubin LJ, Blaustein MP.

*Hypoxia reduces potassium currents in cultured rat pulmonary but not mesenteric arterial myocytes.*

Am J Physiol. 1993;264(2 Pt 1):L116-23.

## 7 ANHANG

### 7.1 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1. Messergebnisse des Parameters Borgindex für alle Patientengruppen.	24
Abbildung 2. Messergebnisse des Parameters Sauerstoffsättigung für alle Patientengruppen.	25
Abbildung 3. Messergebnisse des Parameters Herzfrequenz für alle Patientengruppen.	26
Abbildung 4. Verhältnis zwischen zurückgelegter Wegstrecke und dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für alle Patientengruppen.	27
Abbildung 5. Verhältnis zwischen zurückgelegter Wegstrecke und dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für Patienten mit IPAH.	27
Abbildung 6. Verhältnis zwischen zurückgelegter Wegstrecke und dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für Patienten mit CTEPH.	28
Abbildung 7. Verhältnis zwischen zurückgelegter Wegstrecke und dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für Patienten mit APAH.	28
Abbildung 8. Verhältnis zwischen zurückgelegter Wegstrecke und dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für Patienten mit COPD.	29
Abbildung 9. Korrelation von zurückgelegter Wegstrecke mit dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 mit Darstellung des Faktors $m_{\text{gesamt}}$ .	31
Abbildung 10. Korrelation von zurückgelegter Wegstrecke mit dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 mit Darstellung der Faktoren $m_1$ und $m_2$ .	32
Abbildung 10. Korrelation von maximaler Herzfrequenz mit dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für alle Versuchsarten.	32
Abbildung 11 a, b, c. Korrelation von maximaler Herzfrequenz mit dem mittleren Grad der Anstrengung von Minute 1 bis Minute 6 für die Versuchsarten ‚Minus‘, ‚Normal‘ und ‚Plus‘.	33
Abbildung 12. Korrelation von maximaler Herzfrequenz mit dem maximalen Grad der Anstrengung für alle Versuchsarten.	34
Abbildung 13 a, b, c. Korrelation von maximaler Herzfrequenz mit dem maximalen Grad der Anstrengung für die Versuchsarten ‚Minus‘, ‚Normal‘ und ‚Plus‘.	35
Abbildung 14. Korrelation von maximaler Herzfrequenz mit der zurückgelegten Wegstrecke für alle Versuchsarten.	36
Abbildung 15 a, b, c. Korrelation von maximaler Herzfrequenz mit der zurückgelegten Wegstrecke für die Versuchsarten ‚Minus‘, ‚Normal‘ und ‚Plus‘.	37
Abbildung 16. Korrelation von Herzfrequenzanstieg mit der zurückgelegten Wegstrecke für alle Versuchsarten.	38

Abbildung 17 a, b, c. Korrelation von Herzfrequenzanstieg mit der zurückgelegten Wegstrecke für die Versuchsarten ‚Minus‘, ‚Normal‘ und ‚Plus‘.	39
Abbildung 18. Korrelation von Sauerstoffsättigungsabfall mit der zurückgelegten Wegstrecke für alle Versuchsarten.	40
Abbildung 19 a, b, c. Korrelation von Sauerstoffsättigungsabfall mit der zurückgelegten Wegstrecke für die Versuchsarten ‚Minus‘, ‚Normal‘ und ‚Plus‘.	41

## 7.2 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1. Venedig-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie.	2
Tabelle 2. Modifizierte NYHA-Klassifikation bei pulmonaler Hypertonie.	6
Tabelle 3. Borg-RPE-Skala, Grad der Anstrengung	14
Tabelle 4. Übersicht über die Studienpopulationen.	20
Tabelle 5. Anthropometrische Daten der Studienpopulationen.	21
Tabelle 6. Lungenfunktionswerte der Studienpopulationen.	22
Tabelle 7. Hämodynamik-Werte der Studienpopulationen.	23
Tabelle 8. Messwerte während der Versuche ‚Minus‘, ‚Normal‘ und ‚Plus‘ für alle Patientengruppen.	24
Tabelle 9. Anstieg der Parameter von Versuch ‚Minus‘ zu Versuch ‚Normal‘.	30
Tabelle 10. Anstieg der Parameter von Versuch ‚Normal‘ zu Versuch ‚Plus‘.	30
Tabelle 11. Signifikanz der Anstiegswerte von Versuch ‚Minus‘ zu Versuch ‚Normal‘ bzw. von Versuch ‚Normal‘ zu Versuch ‚Plus‘.	30
Tabelle 12. Mittlere Steigung von Versuch ‚Minus‘ zu Versuch ‚Normal‘ bzw. von Versuch ‚Normal‘ zu Versuch ‚Plus‘.	31

### 7.3 Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

6MWD	,six-minute walk distance', zurückgelegte Wegstrecke in 6 Minuten
6MWT	,six-minute walk test', Sechs-Minuten-Gehtest
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
APAH	assozierte Formen der pulmonal arteriellen Hypertonie
ATS	American Thoracic Society
AVK	arterielle Verschlusskrankheit
Borg <sub>1-6</sub>	mittlerer Borgindex Minute 1 bis Minute 6
Borg <sub>max</sub>	maximaler Borgindex
CI	,cardiac index', Herzindex
CO	,cardiac output', Herzminutenvolumen
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTEPH	chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
CVP	zentralvenöser Druck
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FPAH	familiäre Form der pulmonal arteriellen Hypertonie
HMV	Herzminutenvolumen
HPV	hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
HR	Herzfrequenz
HR <sub>1-6</sub>	mittlere Herzfrequenz Minute 1 bis Minute 6
HR <sub>max</sub>	maximale Herzfrequenz
HR <sub>Ruhe</sub>	Herzfrequenz in Ruhe
IPAH	idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
ITGV	intrathorakales Gasvolumen
KHK	koronare Herzkrankheit
mPAP	pulmonal arterieller Mitteldruck
mSAP	systemischer arterieller Mitteldruck
NYHA	New York Heart Association
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PAP	pulmonal arterieller Druck
PAWP	pulmonal arterieller Verschlussdruck
PH	pulmonale Hypertonie
PPH	primäre pulmonale Hypertonie

PTEA	Pulmonalis-Thrombendarteriektomie
PVR	pulmonaler vaskulärer Widerstand
r	Regressionskoeffizient
RPE	‚ratings of perceived exertion‘, Bewertung der wahrgenommenen Anstrengung
R <sub>tot</sub>	totaler Atemwegswiderstand
RV	Residualvolumen
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
SaO <sub>2</sub> Ruhe	arterielle Sauerstoffsättigung in Ruhe
SaO <sub>2</sub> 1-6	arterielle Sauerstoffsättigung Minute 1 bis Minute 6
SEM	‚standard error of means‘, Standardfehler des Mittelwertes
SvO <sub>2</sub>	venöse Sauerstoffsättigung
SVR	systemischer vaskulärer Widerstand
TLCO	Diffusionskapazität
VC	Vitalkapazität
WHO	‚World Health Organization‘, Weltgesundheitsorganisation
ΔHR	Anstieg der Herzfrequenz vom Zeitpunkt Ruhe zu Minute 6
ΔSaO <sub>2</sub>	Abfall der Sauerstoffsättigung vom Zeitpunkt Ruhe zu Minute 6

## **7.4 Danksagung**

An erster Stelle danken möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Horst Olschewski für die Stellung des Dissertationsthemas, die exzellente wissenschaftliche Betreuung, die wertvolle Diskussion der Ergebnisse und die unermüdliche motivierende Unterstützung während dieser Arbeit.

Ich danke dem Team der Lungenambulanz des Universitätsklinikums Giessen, hier insbesondere Frau Beate Enke, Herrn Dr. med. Robert Voswinckel und Herrn Andree Kreckel für die tatkräftige Unterstützung während des praktischen Teils dieser Arbeit und die ärztliche Überwachung. Ein außerordentlicher Dank gilt den Sr. Barbara Zenke und Zeynep Erdogan, durch deren hervorragende Arbeit und positive Art vieles ermöglicht wurde.

Meinen Eltern, meiner Schwester Ariane und meiner Großmutter Margarethe Keller gilt mein besonderer Dank, da sie mir durch vielfältige Unterstützung mein Studium und diese Dissertation überhaupt erst ermöglicht haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Freundin Anna Lohmeyer für ihre Geduld und die Aufmunterung beim Verfassen dieser Arbeit bedanken.

Mein aufrichtiger Dank gilt allen Patienten.

## 7.5 Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

Name	Klemm
Vorname	Sebastian
Geburtsdatum	14.08.1978
Geburtsort	Eutin
Anschrift	Am Festplatz 6, 35440 Giessen
E-Mail	sebastianklemm@web.de
Vater	Johannes Georg Michael Klemm
Mutter	Christiane Klemm, geb. Nissen
Geschwister	Ariane Klemm

### Schulbildung

---

1985 - 1989	Grund- und Hauptschule Büsum
1989 – 1998	Nordsee-Gymnasium Büsum
26.06.1998	Allgemeine Hochschulreife

### Zivildienst

---

08/1998 – 08/1999	Rettungsdienst des Kreises Nordfriesland
-------------------	--

### Studium

---

10/1999 – 05/2006	Studium der Humanmedizin Justus-Liebig-Universität Giessen
09/2001	Ärztliche Vorprüfung
08/2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11.05.2006	Approbation als Arzt

### Auslandsstudium

---

09/2002 – 04/2003	ERASMUS-Auslandssemester, Universidad de Oviedo Oviedo, Principado de Asturias, Spanien
-------------------	--

Famulaturen

---

03/2002	Chirurgie, Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt/Main
09/2003	Pneumologie, Universitätsklinikum Giessen
03/2004	Anaesthesiologie, Universitätsklinikum Giessen
09/2004	Kinder- und Jugendmedizin, Praxis Dr. Püschel/Gräf, Giessen

Praktisches Jahr

---

04/2005 – 08/2005	Neurologie, Universitätsklinikum Giessen
08/2005 – 12/2005	Chirurgie, Ev. Krankenhaus Giessen
12/2005 – 03/2006	Innere, Ev. Krankenhaus Giessen

Assistenzarzt

---

seit 11/2006	Anaesthesiologie, Hochwald-Krankenhaus, Bad Nauheim
--------------	---