

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie (CVK)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Einfluss von Hypoxie bei simulierten Flugreisen auf kardiale
Repolarisation und Oxygenierung bei chronisch obstruktiver
Lungenerkrankung**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Emin Gültekin

aus Gladbeck

Datum der Promotion: 23.06.2019

INHALTSVERZEICHNIS

Zusammenfassung	4
Abstract	6
1 Einleitung	7
1.1 Hintergrund	7
1.2 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	7
1.3 Flugreisebedingungen	9
1.4 Oxygenierung unter Flugreisebedingungen	12
1.5 Erregungsleitungssystem des Herzens	17
1.6 Kardiale Arrhythmien unter akuter Hypoxie	20
1.7 Kardiale Arrhythmien bei obstruktiven Lungenerkrankungen	20
1.8 Hypothese und Zielsetzung	22
2 Material und Methoden	23
2.1 Rahmenbedingungen.....	23
2.2 Einschlusskriterien	23
2.3 Ausschlusskriterien	23
2.4 Studiendesign	24
2.5 Abbruchkriterien	27
2.6 Darstellung der Einzeltests	27
2.7 Statistische Analyse	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Probandenkollektiv.....	33
3.2 Periphere Sauerstoffsättigung	38
3.3 Zerebrale Sauerstoffsättigung.....	39
3.4 Herzfrequenz	41
3.5 Mittlerer arterieller Druck.....	42
3.6 Kardiale Repolarisation.....	43
3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse	48
4 Diskussion	49
4.1 Einleitung in die Diskussion	49
4.2 Parameter	49
4.3 Limitationen.....	58
4.4 Schussfolgerungen und Ausblick.....	59
5 Literaturverzeichnis	60
6 Tabellenverzeichnis	71
7 Abbildungsverzeichnis	72
8 Eidesstattliche Versicherung	73

9	Lebenslauf.....	74
10	Danksagung	76

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Zielsetzung: Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine Volkskrankheit, die zu chronischer Hypoxie führen kann. Da viele COPD-Patienten gewillt sind, Flugreisen zu unternehmen sind die Effekte eines verminderten Sauerstoffpartialdrucks in Flugzeugkabinen im Reiseflug auf diese Patienten von besonderem klinischem Interesse. Vorherige Studien haben Beeinträchtigungen der zerebralen Oxygenierung und der kardialen Repolarisation bei COPD-Patienten aufgezeigt. Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Veränderungen der zerebralen Oxygenierung und der kardialen Repolarisation dieser Patienten während eines Hypoxie-Belastungstest in Kombination mit milder körperlicher Anstrengung.

Methoden: COPD-Patienten und Kontrollprobanden ohne Lungenerkrankungen unterliefen ein Testprotokoll, welches aus drei Phasen bestand: Zunächst wurde unter normoxischen Ruhebedingungen die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (rSO_2) im linken und rechten frontalen Kortex mittels Nah-infrarot Spektroskopie (NIRS) gemessen. Zudem wurde die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung (S_pO_2), die Herzfrequenz und der Blutdruck aufgezeichnet sowie ein 12-Kanal-EKG abgeleitet. Anschließend erfolgte eine fahrradergometrische, milde körperliche Belastung (25 W), welche in zehn Minuten Normoxie und 30 Minuten milder Hypoxie ($F_iO_2=0,15$) aufgeteilt wurde. Währenddessen wurden die genannten Parameter im Zwei-Minuten-Intervall aufgezeichnet. Hinsichtlich der EKG-Parameter wurden P, PQ, QRS, QT, QTc, QTd, TpTe (T-peak-T-end Intervall), TpTec (korrigierte TpTe) und TpTed (TpTe-Dispersion) anhand von drei EKG-Komplexen unter Ruhebedingungen, am Ende der prähypoxischen Phase und am Ende der hypoxischen Phase gemessen.

Ergebnisse: Zehn COPD-Patienten und zehn Kontrollprobanden ohne Lungenerkrankungen wurden in diese Studie eingeschlossen. Während des gesamten Tests war die S_pO_2 der COPD-Patienten signifikant niedriger. Die frontozerebrale rSO_2 der COPD-Patienten war während der hypoxischen Phase linksseitig signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($59,5\pm 8,5$ vs. $67,5\pm 5,7$ %, $p=0,035$). Hinsichtlich der Parameter der kardialen Repolarisation zeigte sich bei den COPD-Patienten eine

signifikant höhere TpTec in der prähypoxischen Phase (104 ± 10 vs. 88 ± 14 ms, $p=0,004$).

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie zeigt erstmals eine verminderte linksfrontal zerebrale Oxygenierung während eines Hypoxiebelastungstests bei COPD-Patienten. Dieses Ergebnis lässt eine verminderte Höhenbelastbarkeit von COPD-Patienten vermuten, was in einer eingeschränkten Flugtauglichkeit resultieren könnte.

ABSTRACT

Background and Objectives: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a widespread disease that can result in chronic hypoxia. Since many patients with COPD wish to travel by air, the effects of a diminished partial pressure of oxygen in aircraft cabins at cruising altitude are of special clinical interest. Previous studies have shown disturbances of cerebral oxygenation and cardiac repolarization in COPD patients. The aim of this study was to assess changes of cerebral oxygenation as well as parameters of cardiac repolarization during a hypoxia altitude simulation combined with mild physical activity in these patients.

Methods: Patients with COPD and control subjects without lung diseases conducted a test which consisted of three phases. First, the regional cerebral oxygen saturation (rSO_2) of the left and right frontal cortex was measured at rest using near-infrared spectroscopy (NIRS). Furthermore, pulseoxymetric saturation (S_pO_2), blood pressure and heart rate values as well as a 12-lead-ECG were recorded. Subsequently, a mild treadmill exercise program (25 W) was divided into ten minutes of normoxia (prehypoxia) and 30 minutes of mild hypoxia ($F_iO_2=0,15$). Meanwhile, mentioned parameters were recorded in a two minutes interval. As for ECG parameters, P, PQ, QRS, QT, QTc, QTd, TpTe (T-peak-T-end interval), TpTec (corrected TpTe) and TpTed (TpTe dispersion) were measured on three ECG complexes each at baseline, at the end of the normoxic phase and at the end of the hypoxic phase.

Results: Ten patients with COPD and ten control subjects were included into this study. S_pO_2 was significantly lower in COPD-Patients throughout the whole test. Frontocerebral rSO_2 was significantly lower in the left hemisphere during hypoxia altitude simulation in COPD patients (59.5 ± 8.5 vs. 67.5 ± 5.7 %, $p=0.035$). Regarding parameters of cardiac repolarisation TpTec during prehypoxia was significantly higher in COPD patients (104 ± 10 vs. 88 ± 14 ms, $p=0.004$).

Conclusion: This study is the first to show reduced left frontal cerebral oxygenation during hypoxia and mild exercise in patients with COPD. This result suggests a diminished altitude resilience in COPD patients, which may limit their fitness to fly.

1 EINLEITUNG

1.1 Hintergrund

Laut International Civil Aviation Organization (ICAO) stieg die Passagierzahl in der zivilen Luftfahrt von 0,43 Mrd. im Jahr 1975 auf 3,44 Mrd. im Jahr 2015¹. Für das Jahr 2035 erwartet die International Air Transport Association (IATA) ein Fluggastaufkommen von 7,2 Mrd., was einer Verdoppelung im Vergleich zum Jahr 2016 und einem jährlichen Wachstum von 3,7% entspricht².

Auch die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) stieg zunehmend an. Waren 1990 noch ca. 227 Mio. Menschen von dieser Krankheit betroffen, so stieg die Zahl auf ca. 384 Mio. im Jahr 2010 (10,7% bzw. 11,7% der Weltbevölkerung)³. Im Jahr 2015 war die COPD weltweit die vierthäufigste Todesursache und wird vermutlich im Jahr 2030 die dritthäufigste Todesursache darstellen⁴.

Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht der Tatsache, dass immer mehr COPD-Patienten Flugreisen antreten, gewinnt die Einschätzung der Effekte eines verminderten Sauerstoffpartialdrucks in Flugzeugkabinen im Reiseflug auf Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen zunehmend an Bedeutung⁵⁻⁷.

1.2 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die COPD (von engl.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease) zeichnet sich durch eine nur teilweise reversible Verengung der Atemwege mit Verringerung des Atemflusses aus⁸. Maßgeblicher Risikofaktor für die Entstehung dieser Erkrankung ist der Zigarettenkonsum⁹, aber auch inhalative Schadstoffe durch Luftverschmutzung und berufliche Exposition mit Stäuben (z.B. im Bergbau) können zur einer COPD führen¹⁰. Weiterhin kann u.a. ein Asthma bronchiale¹¹, eine Tuberkulose¹² und ein α_1 -Antitrypsinmangel¹³ der Entwicklung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung zugrunde liegen.

Inhalative Noxen verursachen eine chronische Entzündungsreaktion, was eine Elastizitätsminderung der Atemwege infolge fibrotischen Umbaus hervorruft¹⁴. Zusätzlich führt die Entzündungsreaktion zu einer Parenchymdestruktion aufgrund einer Imbalance zwischen Proteasen (z.B. Matrixmetalloproteasen) und Proteasen-Inhibitoren (z.B. Antitrypsin)¹⁵. In Kombination mit einem obstruktionsbedingt verminderten

expiratorischen Luftfluss kommt es zu einer Überblähung der Alveolen (Lungenemphysem), was eine Verringerung der Gasaustauschfläche zwischen Alveolen und Blutkapillaren bedeutet und in einer Hypoxie und Hyperkapnie resultieren kann¹⁴.

Die COPD kann aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren oder pathophysiologischer Mechanismen mit einer Reihe weiterer Erkrankungen wie der arteriellen Hypertonie, koronaren Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Bronchialkarzinom, Kachexie, Osteoporose oder Depression assoziiert sein^{8,16}.

Leitsymptome der Krankheit sind Dyspnoe sowie Husten und Auswurf. In der klinischen Untersuchung zeigen sich u.a. oftmals inspektorisch ein Fassthorax, perkutorisch eine hypersonorer Klopfeschall und auskultatorisch ein Giemen und ein verlängertes Expirium¹⁷. Akute Symptomverschlechterung werden Exazerbationen genannt, beruhen häufig auf einer bakteriellen oder viralen Infektion der Atemwege und gehen mit verstärkter Dyspnoe und produktivem, möglicherweise purulentem Husten einher⁸. Exazerbationen erhöhen die Mortalität der Erkrankung und beschleunigen ihren Progress¹⁸.

Gemäß der Leitlinie der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2007) gilt als grundlegendes Kriterium zur Diagnose einer COPD ein Quotient aus dem forcierten expiratorischem Volumen in der ersten Sekunde (Einsekundenkapazität, FEV₁) und dem gesamten forcierten expiratorischen Volumen (FVC) von <70% (Tiffeneau-Index=FEV₁/FVC). Die genaue Stadieneinteilung erfolgt entsprechend dem prozentualen Anteil der FEV₁ vom Soll. Bei einer FEV₁ von >80% handelt es sich um das Stadium I, bei 50-80%, 30-50% und <30% um die Stadien II, III bzw. IV (Tabelle 1). Die aktuelle Klassifikation (Stadien A-D) der GOLD (2017) bezieht zusätzlich zu den spirometrischen Daten die Anzahl der zur Krankenhauseinweisung führenden Exazerbationen sowie die subjektive Symptomatik anhand von Fragebogen ein⁹, findet jedoch in der klinischen Praxis in Deutschland derzeit kaum Anwendung.

Die wichtigste therapeutische Allgemeinmaßnahme ist das Einstellen des Zigarettenrauchens. Grundpfeiler der medikamentösen Therapie der COPD sind inhalative Bronchodilatoren. Dabei kommen sowohl β_2 -Sympathomimetika (z.B. Salmeterol, Formoterol) als auch Anticholinergika (z.B. Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid) zum Einsatz, die jedoch nur symptomatisch wirken und den Langzeitverlauf der Krankheit nicht modifizieren⁹. Darüber hinaus wird ab GOLD III auch auf inhalative Glukokortikoide (z.B. Budesonid) zurückgegriffen⁹. Zudem erhöht

eine Langzeit-Sauerstofftherapie (>15 Stunden pro Tag) das Überleben bei Patienten mit einer chronisch respiratorischen Insuffizienz¹⁹. Im Falle einer stark emphysematischen Lunge kann das Volumen einzelner Lungenabschnitte entweder bronchoskopisch (Implantation von Ventilen)²⁰ oder chirurgisch (Resektion von Bullae)²¹ reduziert werden. Als Ultima ratio bei schwerer Diffusionsstörung und Lungenemphysem kommt eine Lungentransplantation in Frage²¹.

Tabelle 1 Stadieneinteilung der COPD

Schweregrad	FEV ₁ vom Soll (%)	FEV ₁ /FVC (%)	Symptome bzw. Kommentare
I	>80	<70	mit/ohne Symptomatik (Husten/Auswurf)
II	50 – 80	<70	mit/ohne Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
III	30 – 80	<70	mit/ohne Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
IV	<30	<70	oder FEV ₁ <50% vom Soll plus chronische respiratorische Insuffizienz

Adaptiert von der COPD-Leitlinie der deutschen Atemwegsliga von 2007²²

1.3 Flugreisebedingungen

Mit zunehmender Höhe über Meeresspiegel nimmt der Luftdruck exponentiell ab. So sinkt er von einem Standardatmosphärendruck von 1013,25 hPa bzw. 760 mmHg in Meereshöhe auf die Hälfte in einer Höhe von ca. 18.000 Fuß (ft). Eine weitere Halbierung des Luftdrucks kann annähernd alle 18.000 ft gemessen werden. Abbildung 1 und Tabelle 2 zeigen die Veränderungen des Luftdrucks und des Sauerstoffpartialdrucks in Abhängigkeit zur Höhe über Meeresspiegel (ü.M.).

Die Atmosphäre setzt sich aus 21% Sauerstoff, 78% Stickstoff, 1% Edelgase und 0,003% Kohlenstoffdioxid zusammen⁵. Laut Dalton'schem Gesetz ist der Gesamtdruck eines Gasmisches identisch mit der Summe der Teildrücke der enthaltenen Gase²³. Aus diesem Grund vermindert sich mit zunehmender Höhe (bis 90 km)²⁴ der Sauerstoffpartialdruck (pO₂), nicht jedoch der Sauerstoffanteil (F_iO₂) der Luft. Der pO₂ beträgt in Meereshöhe 159 mmHg und sinkt auf 118 mmHg in einer Höhe von 8.000 ft, was der Inhalation eines Sauerstoffanteils von 15,1% in Meereshöhe entspricht⁵.

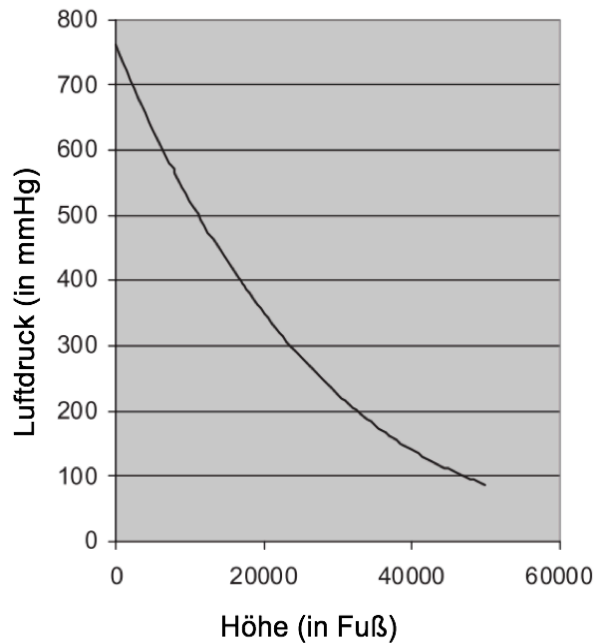


Abbildung 1 Luftdruck (mmHg) in Abhängigkeit zur Höhe (Fuß) (nach Ahmedzai et al.⁵)

Tabelle 2 Luftdruckveränderungen in zunehmender Höhe (adaptiert nach Gong et al.²⁵)

Höhe (Fuß)	Luftdruck (mmHg)	Sauerstoffpartialdruck (pO ₂ in mmHg)
0	760	159
2.000	707	148
4.000	656	137
5.000	632	132
8.000	564	118
10.000	523	109
20.000	349	73
30.000	226	47
40.000	141	29

Aufgrund des geringeren Luftwiderstandes, seltenerer Turbulenz und dem damit eingehenden niedrigeren Treibstoffverbrauch wird der Reiseflug von Verkehrsflugzeugen in einer Flughöhe von 25.000 bis 45.000 ft ü.M. (7.000 bis 14.000 m ü.M.) durchgeführt^{5,26}. Weiterhin kommt es in diesen Höhen seltener zu Vereisungen am Flugzeug, die durch erhöhten Widerstand und verringerten Auftrieb eine potentielle Gefahr darstellen können²⁷.

Die äußeren Luftdruckverhältnisse in einer typischen Reiseflughöhe würden, nicht zuletzt infolge der niedrigen Sauerstoffkonzentration, innerhalb von ca. 30-60 Sekunden zunächst zur Bewusstlosigkeit²⁸ und dann zum Tode⁷ führen (Abbildung 2).

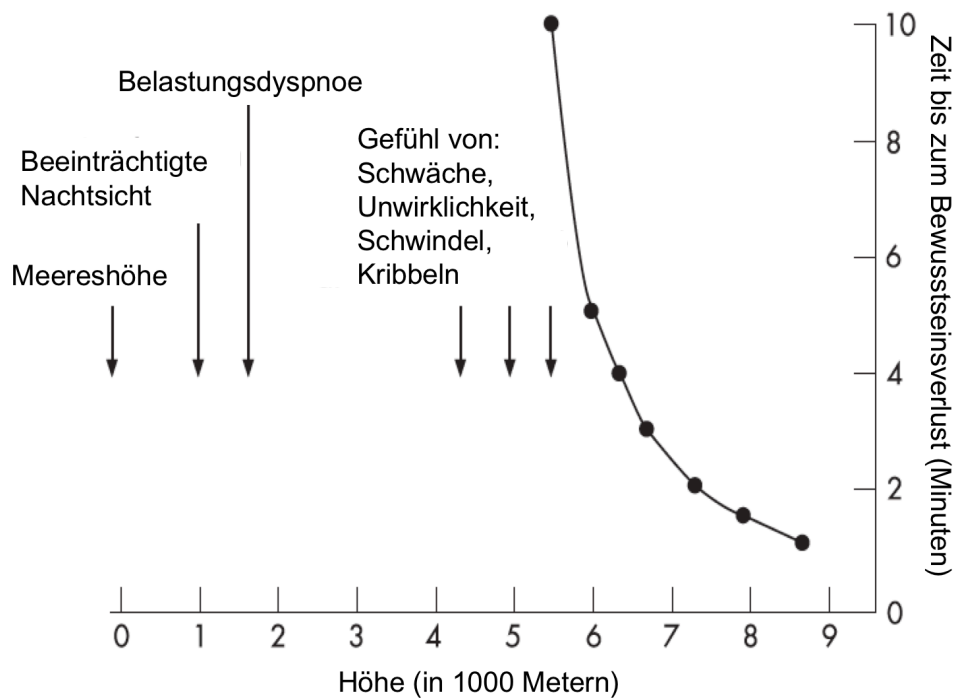


Abbildung 2 Zeit bis zum Bewusstseinsverlust in Abhängigkeit von der Höhe (in Meter) (nach Milledge et al.²⁹)

Daher ist eine Erhöhung des Luftdrucks in der Flugzeugkabine gegenüber dem Außendruck in Reiseflughöhe zur Vermeidung einer bedrohlichen Hypoxie bei Passagieren und Crew-Mitgliedern unabdingbar²⁴. Dieser Luftdruck kann in Bezug zu einer bestimmten Höhe ausgedrückt werden und wird als Kabinen(druck)höhe bezeichnet³⁰.

Andererseits sind der Erhöhung des Kabinendruckes aus Sicherheits- und Kostengründen Grenzen gesetzt, da ein hoher Druckgradient zwischen Außen- und Innendruck zu einer beschleunigten Materialermüdung führt^{5,30,31}. Am Beispiel der Unfallserie durch strukturelles Versagens der Druckkabine der de Havilland Comet I in den Jahren 1953/1954 wird deutlich, welche baulichen Anforderungen an das Flugzeug gestellt werden müssen, um dem Druckgradienten von 8,25 psi (56 kPa) zwischen Kabine und Außenluft im Reiseflug gerecht zu werden³².

Als Kompromiss zwischen diesen gegensätzlichen Anforderungen wird die Kabinendruckhöhe im Reiseflug je nach Flugzeugtyp und Reiseflughöhe auf 5.000 bis 8.000 ft (durchschnittlich 6.214 ft) reguliert^{30,33-35} und darf gemäß IATA-Vorschriften 8.000 ft Höhe im Normalfall nicht überschreiten³⁶. Falls das Flugzeug eine

Reise Flughöhe von 23.000 ft (7.000 m) nicht überschreitet, könnte der Kabinendruck auf Meeresniveau gehalten werden⁷.

1.4 Oxygenierung unter Flugreisebedingungen

Während der erniedrigte Kabinendruck und der damit einhergehende, reduzierte pO_2 in Reise Flughöhe von gesunden Passagieren i.d.R. toleriert wird und keine gesundheitlichen Konsequenzen nach sich zieht⁵, kann dieser Umstand für Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen ein potentielles Risiko darstellen^{6,37-40}.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2) und die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (S_pO_2) rangieren bei gesunden 18-24-jährigen zwischen $99,9 \pm 5,3$ mmHg bzw. $96,9 \pm 0,4\%$ und bei >60-jährigen zwischen $88,7 \pm 10,7$ mmHg bzw. $95,5 \pm 1,4\%$ ⁴¹. In einer Höhe von 8.000 ft weisen gesunde Individuen meist einen P_aO_2 von 60 bis 75 mmHg auf. Dies resultiert aufgrund der Bindungseigenschaften von Sauerstoff an Hämoglobin⁴² (Abbildung 3) lediglich in einer Reduktion der S_pO_2 auf ca. 89-94%^{5,7,36}. Im Durchschnitt reduziert sich die S_aO_2 bei Gesunden um 4,4% beim Wechsel von Meeresniveau auf eine Höhe oder ein Höhenäquivalent von 8.000 ft⁴³.

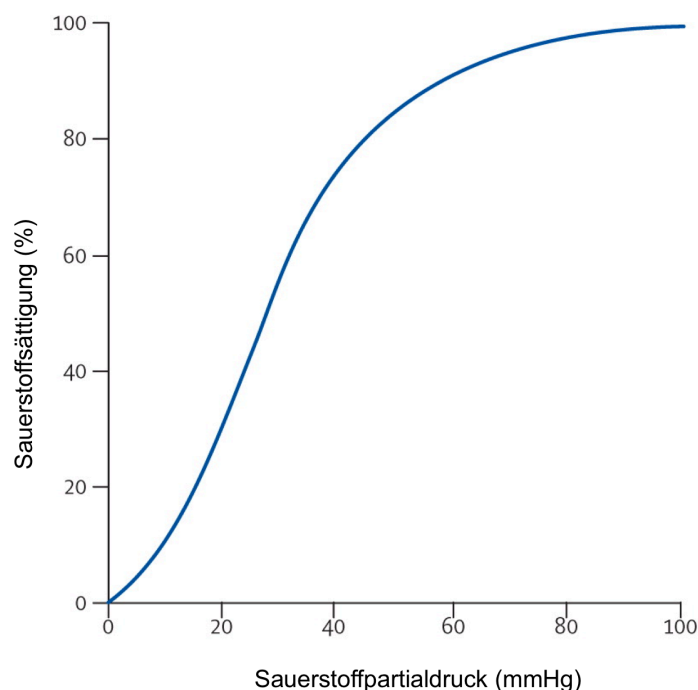


Abbildung 3 Sauerstoffbindungskurve (nach Beasley et al.⁴⁴)

Bisherige Studien belegen, dass es bei COPD-Patienten während Flugreisen zu einem stärkeren Abfall der Sauerstoffsättigung und häufigerem Auftreten von Dyspnoe kommt: Gong et al.³⁷ entwickelten 1984 den sogenannten „Hypoxia-altitude Simulation Test“ (HAST), bei dessen erstmaliger Anwendung 22 Patienten mit stabiler normokapnischer COPD ($FEV_1 \approx 44 \pm 17\%$ vom Soll) gebeten wurden ein hypoxisches Gasgemisch u.a. einer F_iO_2 von 0,15 für 20 Minuten zu inhalieren. Dabei fiel die durchschnittliche arterielle Sauerstoffsättigung (S_aO_2) von 94% unter Raumlufte auf 83% unter Hypoxie. Bei allen sieben Patienten mit einem initialen P_aO_2 von >72 mmHg in Meereshöhe sank der P_aO_2 nicht <50 mmHg unter Hypoxie, wohingegen 13 von 15 Probanden mit einem $P_aO_2 < 72$ mmHg eine Senkung des P_aO_2 auf <50 mmHg unter Hypoxie zeigten.

Christensen et al.³⁸ zeigten in einer Studie mit 15 COPD-Patienten ($FEV_1 < 50\%$ vom Soll) eine Reduktion der S_aO_2 von $96 \pm 1\%$ auf $87 \pm 4\%$ bei Simulation einer Höhe von 8.000 ft in einer Druckkammer ($p < 0,001$). Bei zusätzlich körperlicher Anstrengung mittels Fahrradergometer kam es zu einer weiteren Senkung der S_aO_2 auf $80 \pm 6\%$.

Seccombe et al.³⁹ untersuchten u.a. 10 COPD-Patienten ($FEV_1 \approx 45 \pm 13\%$ vom Soll) mittels HAST in Kombination mit einem 50-Meter-Gehtest. Hierbei fiel die S_aO_2 unter Raumlufte von $95,7 \pm 0,9\%$ auf $83,2 \pm 3,7$ unter Hypoxie ($F_iO_2 = 0,151$) ($p < 0,005$). Infolge des 50-Meter-Gehtests sank die S_aO_2 nochmals signifikant auf $76,8 \pm 3,2\%$ ab ($p < 0,005$). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Akero et al.⁴⁰. Sie untersuchten 18 COPD-Patienten ($FEV_1 \approx 50 \pm 17\%$ vom Soll) auf einem ca. 5-stündigen Flug bei einer Kabinendruckhöhe von 6.000 ft. Dabei nahm die S_pO_2 in Reiseflughöhe im Vergleich zur Meereshöhe signifikant ab ($96 \pm 1\%$ vs. $90 \pm 4\%$, $p < 0,001$) und blieb danach in Ruhe stabil. Während eines 50 Meter-Gehtests im Flugzeuggang kam es zu einem weiteren Absinken der S_pO_2 auf $87,4\%$ ($p < 0,001$).

In einer Fragebogenstudie fanden Edvardsen et al.⁶ ein signifikant erhöhtes Auftreten von Dyspnoe während Flugreisen bei 391 COPD-Patienten ($FEV_1 \approx 48 \pm 14\%$ vom Soll) im Vergleich zu 184 nicht-COPD-Patienten ($OR = 6,6$, $p < 0,001$). Dabei waren die berichteten Symptome während Flugreisen mit dem Ausmaß der Dyspnoe am Boden assoziiert.

Die Rolle der FEV_1 und der S_pO_2 bzw. P_aO_2 auf Meereshöhe als Prädiktoren des zu erwartenden S_pO_2 oder P_aO_2 während des Fluges ist nach aktuellem Erkenntnisstand zweifelhaft^{38,45-50}. Dennoch wird in der klinischen Praxis bei einer $S_pO_2 < 92\%$ in

Meereshöhe oder $<85\%$ bzw. einem $P_aO_2 < 50$ mmHg bei einem Druckhöhenäquivalent von 8.000 ft eine Empfehlung zur Inhalation von zusätzlichem Sauerstoff auf Flugreisen ausgesprochen^{5,51}.

Edvardsen et al.⁵² entwickelten einen neuen Algorithmus (Abbildung 4) zur Einschätzung der Flugtauglichkeit von COPD-Patienten. Dazu wurde bei 100 COPD-Patienten ($FEV_1 = 41,2 \pm 13,1\%$ vom Soll) die S_pO_2 unter Raumlufte sowie während eines Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) und 15-minütigem HAST gemessen. Bei der Kontrolle des entwickelten Algorithmus an 50 COPD-Patienten ($FEV_1 \approx 40 \pm 15\%$ vom Soll) zeigte sich eine hohe Sensitivität und Spezifität (100% bzw. 80%) hinsichtlich der Vorhersage der Notwendigkeit einer zusätzlichen Sauerstoffinhalation während Flugreisen.

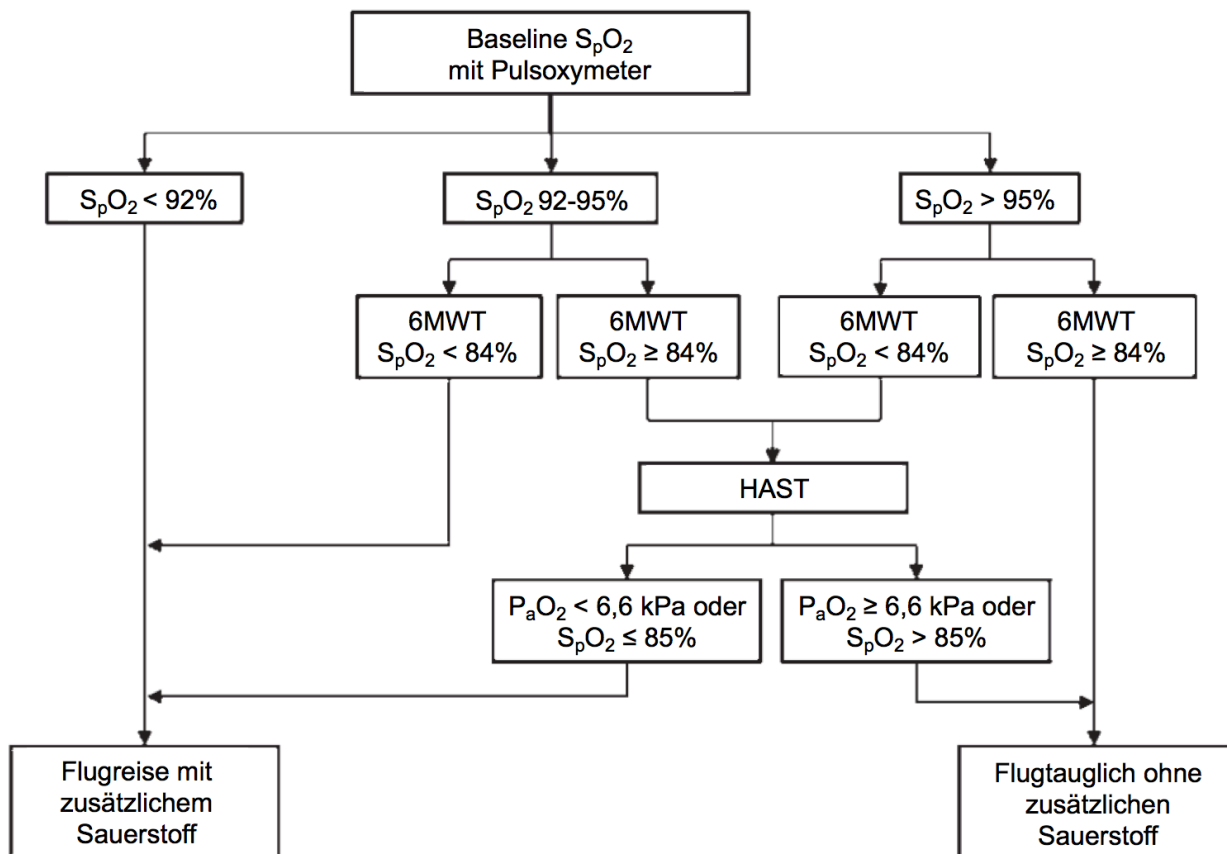


Abbildung 4 Algorithmus zur Vorhersage der Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffs während Flugreisen (nach Edvardsen et al.⁵²). S_pO_2 : Pulsoxymetrischer Sauerstoffpartialdruck, 6MWT: Sechs-Minuten-Gehtest, HAST: Hypoxiebelastungstest, P_aO_2 : Arterieller Sauerstoffpartialdruck

Während eine signifikante Senkung der S_pO_2 unter Hypoxie bei Flugreisen wissenschaftlich sehr gut belegt ist, bleibt das Ausmaß der Veränderung der regionalen

zerebralen Sauerstoffsättigung (rSO_2) unter Flugreisebedingungen bei COPD-Patienten fraglich.

Determinanten der zerebralen Oxygenierung sind der zerebrale Blutfluss und der Sauerstoffgehalt (C_aO_2), welcher u.a. aus der zerebralen Sauerstoffsättigung hervorgeht. Letztere kann mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) ermittelt werden und hat sich in den letzten Jahren zunehmend als Messinstrument etabliert⁵³⁻⁵⁵. Dabei kann zum einen, analog zur Pulsoxymetrie die prozentuale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins angegeben werden, zum anderen können die Konzentration des desoxygenierten [Hb] und oxygenierten [HbO₂] sowie die Gesamtkonzentration [THb], welche die regionale Durchblutung repräsentiert, gemessen werden⁵⁶.

Die zerebrale Oxygenierung ist von besonderem Interesse, da deren Einschränkung u.a. zu verminderter Kraft⁵⁷, eingeschränkter motorischer Koordination⁵⁸ und zur Bewusstlosigkeit⁵⁹ führen kann. Zudem sind Hirnkapillaren von Astrozyten umgeben, sodass der Widerstand für Sauerstoffdiffusion im Gehirn höher ist, als in Muskelkapillaren⁶⁰.

Subudhi et al.⁵⁶ untersuchten in mehreren Studien die Veränderung der zerebralen Oxygenierung bei gesunden Probanden unter körperlicher Belastung und Hypoxie:

In einer Studie mit 13 gesunden Radfahrern, die einen modifizierten Fahrradergometertest mit minütlich ansteigender körperliche Belastung in einem 25W-Intervall unter Normoxie (21% O₂) und Hypoxie (12% O₂) durchführten, zeigte sich unter Normoxie zunächst ein relativer Anstieg der zerebralen Oxygenierung im präfrontalen Kortex (Anstieg von $\Delta[Hb]$, $\Delta[HbO_2]$ und $\Delta[THb]$) zwischen 25% und 75% der individuellen maximalen Belastung, zwischen 75% und 100% jedoch eine Senkung der $\Delta[HbO_2]$, während $\Delta[Hb]$ sank und $\Delta[THb]$ konstant blieb. Hingegen konnte unter Hypoxie ein Abfall der $\Delta[HbO_2]$ und ein Anstieg der $\Delta[Hb]$ demonstriert werden, wohingegen $\Delta[THb]$ wie unter Normoxie bis 75% der maximalen Belastung anstieg und danach stagnierte. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Normoxie und Hypoxie hinsichtlich der $\Delta[HbO_2]$ und $\Delta[Hb]$ zu jedem Zeitpunkt des Experiments. Die Autoren postulierten, dass hypoxiebedingte Veränderungen der zerebralen Oxygenierung die körperliche Leistungsfähigkeit beeinträchtigen könnten.

In einer nachfolgenden Studie überprüften Subudhi et al.⁶¹, ob Veränderungen der zerebralen Sauerstoffsättigung im prämotorischen Kortex mit denen des motorischen Kortex vergleichbar sind. Dazu führten 23 gesunde Probanden einen

Fahrradergometertest (vgl. Subudhi et al. (2007)) durch. Unter Normoxie zeigte sich zunächst eine konstante zerebrale Sauerstoffsättigung bis zu 75% der maximalen individuellen Leistung von $\sim 83 \pm 28\%$ und sank danach bis zur maximalen individuellen Leistung um $\sim 9 \pm 11\%$ signifikant ab ($p=0,03$). Unter Hypoxie (eingeatmete $pO_2=79$ mmHg) zeigte sich bereits in Ruhe eine signifikant erniedrigte zerebrale Sauerstoffsättigung von $\sim 72 \pm 26\%$ ($p=0,01$), die während der körperlichen Belastung um $\sim 24 \pm 16\%$ sank ($p<0,01$). Die akute Hypoxie verursachte einen vergleichbaren Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung ($[HbO_2]$ und $[Hb]$) über alle untersuchten Hirnregionen hinweg ($p>0,50$). Weiterhin bestand unter Belastung eine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung der Sauerstoffsättigung im prämotorischen und motorischen Kortex im Vergleich zum präfrontalen Kortex.

Zwar liegen keine Daten zur Veränderung der zerebralen Oxygenierung von COPD-Patienten unter Hypoxie vor, allerdings wurde in einige Studien die Veränderung der zerebralen Oxygenierung bei COPD-Patienten unter körperlicher Belastung und Hyperoxie untersucht:

Jensen et al.⁶² konnten in einer Gruppe von 13 Patienten (davon sechs mit COPD) mit terminalen Lungenerkrankungen demonstrieren, dass es unter körperlicher Anstrengung mittels modifizierter inkrementeller Belastungsergometrie zu einem signifikanten Abfall der mittels NIRS gemessenen zerebralen Sauerstoffsättigung bei gleichzeitig steigender zerebraler Perfusion kommt. Die Inhalation eines Gasgemisches mit 35% Sauerstoff während der gleichen körperlichen Arbeit konnte den Effekt der belastungsinduzierten Senkung der zerebralen Sauerstoffsättigung über den Ruhemesswert hinaus umkehren, wobei kein Unterschied hinsichtlich der Belastungsfähigkeit bestand.

Higashimoto et al.⁶³ verglichen erstmals die mittels Nahinfrarotspektroskopie gemessene zerebrale Oxygenierung von COPD-Patienten und gesunden Probanden während körperlicher Belastung. Dazu wurden 10 COPD-Patienten ($FEV_1 \approx 54 \pm 7\%$ vom Soll) sowie 10 Kontrollprobanden gebeten einen 10-minütigen modifizierten Fahrradergometertest bei konstanter geringer Belastung durchzuführen. Bezüglich der Oxygenierung des präfrontalen Kortex konnte ein signifikanter Konzentrationsanstieg des oxygenierten Hämoglobins in beiden Gruppen festgestellt werden. Hingegen ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Konzentrationsänderung des desoxygenierten Hämoglobins sowie des Gesamt-Hämoglobins. Dieses Ergebnis weist

auf eine Aktivierung des präfrontalen Kortex ohne Anstieg des Blutflusses während des Fahrradergometertests hin.

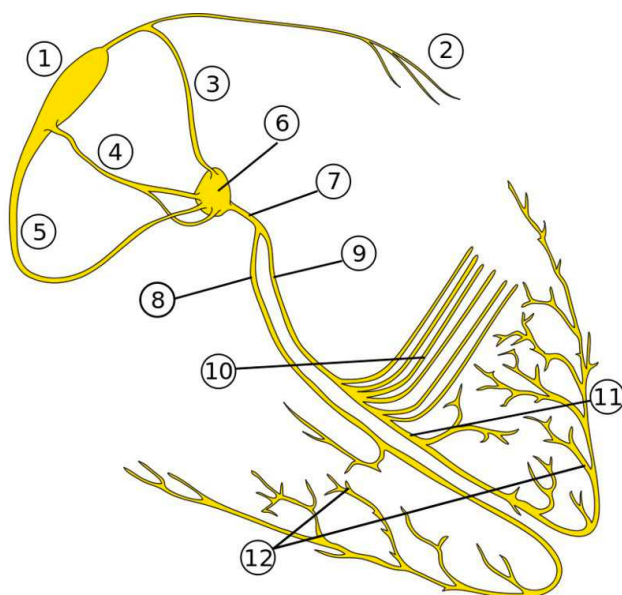
Oliveira et al.⁶⁴ untersuchten die Änderungsrate der zerebralen Oxygenierung mittels NIRS von 20 COPD-Patienten ohne Langzeit-Sauerstofftherapie ($FEV_1 \approx 47 \pm 12\%$ vom Soll) während eines Fahrradergometertests mit inkrementeller Leistung unter Normoxie ($F_iO_2 = 0,21$) und Hyperoxie ($F_iO_2 = 0,4$). Zur Auswertung erfolgte eine Aufteilung in eine Gruppe, deren S_pO_2 während der körperlichen Belastung stärker sank („Entsättiger“) und eine Gruppe, die weitestgehend konstante Werte behielt („Nicht-Entsättiger“). Im Vergleich zu den „Nicht-Entsättigern“, zeigte sich eine gedämpfte Steigerungsrate der zerebralen Oxygenierung unter den „Entsättigern“ unter Normoxie ($0,78 \pm 0,37$ vs. $0,57 \pm 0,20$). Die Hyperoxie führte nur bei den „Entsättigern“ zu einem signifikanten Anstieg der Änderungsrate der zerebralen Oxygenierung ($0,71 \pm 0,52$ vs. $2,09 \pm 0,42$), was auf eine kompromittierte zerebrale Oxygenierung bei COPD-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung hindeutet.

Eine weitere Studie von Higashimoto et al.⁶⁵ mit 27 COPD-Patienten, davon 11 ohne Hypoxämie ($FEV_1 \approx 55 \pm 6\%$ vom Soll) und 16 mit Hypoxämie ($FEV_1 \approx 42 \pm 6\%$ vom Soll) sowie 11 Kontrollprobanden untersuchte die Veränderung der zerebralen [Hb] und [HbO₂] während eines modifizierten Fahrradergometertests unter konstanter geringer Belastung. Kontrollprobanden und COPD-Patienten ohne Hypoxämie zeigten während des Test einen Abfall der Konzentration von desoxygeniertem Hb, während es bei COPD-Patienten mit Hypoxämie zu einem signifikanten Anstieg der Konzentration von desoxygeniertem Hb kam ($p < 0,05$). Die kortikale Oxygenierung konnte durch Sauerstoffgabe wieder verbessert werden.

1.5 Erregungsleitungssystem des Herzens

Die elektrische Aktivität des Herzens beginnt am Sinusknoten im rechten Atrium, wo spezialisierte Kardiomyozyten intrinsische Aktionspotentiale generieren⁶⁷, die über den rechten Vorhof zum atrioventrikulären Knoten (AV-Knoten) geleitet werden. Diese elektrische Aktivität entspricht der P-Welle im EKG und hat physiologischerweise eine Dauer von < 120 Millisekunden (ms). Die Zeit von der ersten elektrischen Erregung im Vorhof bis zum Beginn der Erregung der Ventrikelkardiomyozyten wird im EKG durch das Intervall vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn der Q-Zacke repräsentiert (PQ-Zeit) und misst normalerweise < 200 ms. Die Erregung des Ventrikels beginnt am AV-

Knoten und wird über das His-Bündel, die Tawaraschenkel und die Purkinje-Fasern fortgeleitet. Diese Zeit der Erregungsbildung bzw. Depolarisierung entspricht im EKG dem Intervall vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der S-Zacke (QRS-Komplex) und hat eine physiologische Dauer von <120 ms. Die Erregungsrückbildung bzw. Repolarisierung erfolgt nicht unmittelbar nach der Depolarisierung. Zwischen diesen Phasen herrscht kurzzeitig keine elektrische Aktivität, was im EKG einer physiologischen isoelektrischen Linie zwischen dem Ende der S-Zacke (J-Punkt) und dem Beginn der T-Welle entspricht. Die T-Welle ist das elektrokardiographische Korrelat der myokardialen Repolarisierung dessen Veränderungen Indikatoren für pathologische Prozesse und myokardiale Ischämien sein können, da die myokardiale Repolarisation stark energieabhängig ist. Die Zeit zwischen Beginn der Q-Zacke und dem Ende der T-Welle wird als QT-Zeit bezeichnet⁶⁸. Eine Verlängerung dieser Zeit kann auf Störungen der myokardialen Repolarisation hindeuten und schlimmstenfalls Kammerflimmern und einen plötzlichen Herztod hervorrufen⁶⁹. Da die QT-Zeit herzfrequenzabhängig ist, wurden verschiedene Formeln zur rechnerischen Korrektur dieser Zeit (QTc) entwickelt, wobei die Bazett-Formel die gebräuchlichste ist⁷⁰. Abbildung 5 gibt einen schematischen Überblick über das Reizleitungssystem des Herzen, Abbildung 6 veranschaulicht die einzelnen Phasen des Herzzyklus im EKG.



1. Sinusknoten
2. Bachmann-Bündel
3. Vordere internodale Bahn
4. Mittlere internodale Bahn
5. Hintere internodale Bahn
6. AV-Knoten
7. His-Bündel
8. Rechter Tawara-Schenkel
9. Linker Tawara-Schenkel
10. Linksposteriorer Faszikel
11. Linksanteriorer Faszikel
12. Purkinje-Fasern

Abbildung 5 Erregungsleitungssystem im Herzen⁶⁶

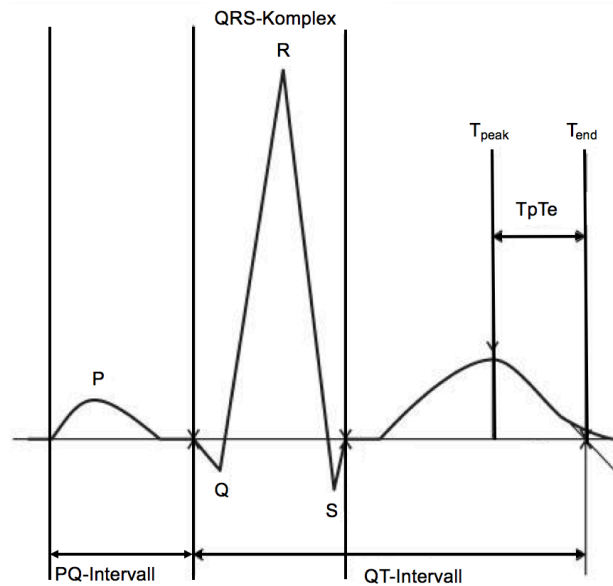


Abbildung 6 Abschnitte eines Herzzyklus im EKG (nach Kaplan et al.⁷¹)

Zur Quantifizierung der Heterogenität bzw. der regionalen Unterschiede der myokardialen Repolarisation wurde die QT-Dispersion (QTd) etabliert. Diese errechnet sich durch Subtraktion der kürzesten von der längsten QT-Zeit in einem 12-Kanal-EKG⁷². Aufgrund der Tatsache, dass örtliche Differenzen der ventrikulären Repolarisation das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien begünstigt, wurde die QTd trotz methodischer Schwierigkeiten und teilweise fehlender Reproduzierbarkeit von einigen Autoren zum hoffnungsvollen Marker der nichtinvasiven Risikostratifizierung für derartige Ereignisse erklärt^{73,74}.

Die Zeit von der Spitze bis zum Ende der T-Welle wird als Tpeak-to-Tend-Zeit (TpTe) bezeichnet und stellt ein weiteres Maß für örtliche Heterogenität der myokardialen Repolarisation dar. Eine Verlängerungen der TpTe kann mit einer erhöhten Vulnerabilität für ventrikuläre Arrhythmien einhergehen⁷⁵. Entsprechend der QTc, wird von einigen Autoren eine Herzfrequenzkorrektur der TpTe (TpTec) gemäß der Bazett-Formel empfohlen⁷⁶.

Analog zur QTd ist die Dispersion der TpTe (TpTed) als Differenz zwischen der längsten und kürzesten TpTe im 12-Kanal-EKG definiert und wurde teilweise zum geeigneteren Parameter als die QTd erklärt⁷⁷. Dieser Parameter ist bislang nur wenig erforscht, es wird jedoch vermutet, dass er die Unterschiede der transmuralen Dispersionen in verschiedenen Arealen des Myokards widerspiegelt, während die TpTe das elektrokardiographische Korrelat für die maximale Dispersion der Repolarisation

repräsentiert. Bei Patienten mit Brugada-Syndrom konnte eine positive Korrelation zwischen der TpTd-Zeit und dem Auftreten von Arrhythmien festgestellt werden⁷⁸.

1.6 Kardiale Arrhythmien unter akuter Hypoxie

In einigen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen akuter hypoxischer Hypoxämie und einer Verlängerung der QTc- bzw. QTd-Zeit bei Gesunden demonstriert werden⁷⁹⁻⁸¹:

Roche et al.⁷⁹ fanden in einer Studie mit elf gesunden Probanden, dass es unter 15-minütiger Inhalation von Luft mit einem Sauerstoffanteil von 11% zu einer Verlängerung der QTc-Zeit im Vergleich zu normoxischen Verhältnissen kam (418 ± 16 ms vs. 404 ± 20 ms, $p < 0,05$). Darüber hinaus bestand eine signifikante negative lineare Korrelation zwischen der Höhe der Sauerstoffsättigung und der QTc-Zeit.

Horii et al.⁸⁰ zeigten in einer Studie mit 14 gesunden Alpinisten eine Verlängerung der QTc-Zeit auf 441 ± 8 ms bei einem Aufenthalt zwischen 4.400 und 7.800 m im Vergleich zu 413 ± 6 ms auf Meereshöhe.

Kiely et al.⁸¹ untersuchten 16 gesunde Probanden im Alter von 21 bis 37 Jahren u.a. auf Veränderungen des QT-Intervalls und der QT-Dispersion unter Hypoxie. Dazu inhalierten die Probanden ein Sauerstoff-Stickstoff-Gemisch, was zu einer Senkung der Sauerstoffsättigung auf einen Wert zwischen 75 und 80% führte. Unter Hypoxie kam es zu einem signifikanten Anstieg der QT-Dispersion (69 ± 6 ms vs. 50 ± 5 ms, $p < 0,05$), die QTc unterschied sich hingegen nicht signifikant.

1.7 Kardiale Arrhythmien bei obstruktiven Lungenerkrankungen

Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen sind einem erhöhten Risiko für kardiale Arrhythmien ausgesetzt⁸²⁻⁸⁵. Dies wird u.a. auf Hypoxämie⁸⁴, Hyperkapnie⁸², Säure-Base-Störungen⁸⁵ und ein assoziiertes Cor pulmonale⁸⁶ zurückgeführt. Einige Studien zeigen, dass bei COPD-Patienten häufiger Störungen der kardialen Repolarisation als bei Gesunden vorliegen⁸⁷⁻⁸⁹:

Eine Studie mit 91 COPD-Patienten ($FEV_1 \approx 45 \pm 22\%$ vom Soll), 31 altersangepassten Kontrollen und 41 nicht-altersangepassten Kontrollen von Sievi et al.⁸⁷ konnte demonstrieren, dass die QTc-Zeit der COPD-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant verlängert ist ($\sim 438 \pm 30$ ms gegenüber $\sim 420 \pm 25$ ms,

$p=0,001$). Hingegen zeigte sich die QTd lediglich im Vergleich mit nicht-altersangepassten Kontrollen als signifikant verlängert (~ 45 ms gegenüber ~ 41 ms, $p=0,049$). Weiterhin hatten ca. ein Drittel der COPD-Patienten eine QTc-Zeit von >450 ms, wohingegen es bei den altersangepassten Kontrollen nur ein Achtel war. Eine Verlängerung der QTd auf >60 ms konnte in ca. einem Viertel der COPD-Patienten und in einem Achtel der altersangepassten Kontrollen demonstriert werden.

Sarubbi et al.⁸⁸ legten in einer Studie mit 15 COPD-Patienten ($FEV_1 \approx 0,7 \pm 0,3$ l) und 20 Kontrollen einen signifikanten Unterschied der QTc-Dispersion (QTcd) zwischen den beiden Gruppen dar ($\sim 50 \pm 11$ ms bzw. $\sim 23 \pm 10$ ms, $p=0,0001$). Überdies erwies sich die QTcd innerhalb der COPD-Gruppe mit ca. 36 ± 10 ms nach Durchführung einer 24-stündigen Sauerstofftherapie zur Korrektur der Hypoxämie im Vergleich zum Ausgangswert als signifikant erniedrigt ($p=0,018$). Hingegen bestand weder im Vergleich zwischen Kontrollen und COPD-Kohorte, noch im Vergleich der COPD-Patienten vor und nach Sauerstofftherapie ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der QT- und QTc-Zeit.

Zaghla et al.⁸⁹ teilten 25 stabile COPD-Patienten in zwei Kohorten mit einer QTc <440 ms und >440 ms sowie in zwei Kohorten mit einer QTd von <65 ms und >65 ms auf. Eine QTc von >440 ms bzw. eine QTd von >65 ms wurden als ein Prädiktor für schwere Arrhythmien angenommen. Zwischen beiden Gruppen wurde u.a. ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Krankheitsdauer der COPD ($\sim 9 \pm 2$ Jahre bei QTc >440 ms vs. $\sim 4 \pm 3$ Jahre bei QTc <440 ms und $\sim 7 \pm 3$ Jahre bei QTd >65 ms vs. $\sim 3 \pm 2$ Jahre bei QTd <65 ms) und des Sauerstoffpartialdrucks ($\sim 65 \pm 3$ mmHg bei QTc >440 ms vs. $\sim 77 \pm 6$ mmHg bei QTc <440 ms und $\sim 69 \pm 5$ mmHg bei QTd >65 ms vs. $\sim 79 \pm 6$ mmHg bei QTd <65 ms) beobachtet. Zudem zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Sauerstoffpartialdruck und der QTc bzw. QTd (jeweils $p < 0,0005$).

Unter belastungsinduzierter Hypoxämie oder hypoxischer Hypoxämie zeigten sich in zwei Studien keine signifikanten Veränderungen der QTc- bzw. QTd-Zeit^{90,91}:

In einer Studie an 20 COPD-Patienten ($FEV_1 \approx 0,3 \pm 1,4$ l) von Smith et al.⁹⁰ ergab sich insgesamt keine signifikante Veränderung der QTcd vor ($\sim 45 \pm 17$ ms) oder nach ($\sim 44 \pm 26$ ms) belastungsinduzierter Hypoxämie ($p=0,75$). Auch unter elf Probanden, bei denen es während des Belastungstests zu einer signifikanten Sauerstoffentsättigung kam, ergab sich keine signifikante Änderung der QTcd ($\sim 43 \pm 17$ ms vs. $\sim 39 \pm 19$ ms). Die

Verabreichung von 35-prozentigem Sauerstoff führte zu keiner signifikanten Veränderung der QTcd (vorher: $\sim 53 \pm 29$ ms, nachher: $\sim 45 \pm 17$ ms, $p=0,171$).

Skipworth et al.⁹¹ konnten in einer Studie mit 101 lungenkranken Patienten (davon ca. ein Zehntel COPD-Patienten) keinen signifikanten Unterschied der QTc-Zeit während eines Hypoxietests mit einer F_iO_2 von 0,15 im Vergleich zur Raumluft ausmachen ($\sim 415 \pm 3$ ms vs. $\sim 417 \pm 2$ ms, $p=0,50$). Ferner zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der QTc und der S_aO_2 oder P_aO_2 . Es wird darauf hingewiesen, dass diese Ergebnisse für lungenkranke Patienten zwar beruhigend sind, jedoch weitere Studien insbesondere unter Hypoxie und körperlicher Belastung benötigt werden um dieses Resultat zu bestätigen.

Obgleich widersprüchlich, liegen bereits Daten über den Zusammenhang zwischen QT-/QTc-/QTd-Zeit und Hypoxie bei Gesunden und COPD-Patienten vor. Hingegen wurde die Dynamik dieser Parameter und erweiterter Parameter der kardialen Repolarisation (TpTe, TpTec, TpTed) unter akuter Hypoxie bei COPD-Patienten bislang nicht untersucht.

1.8 Hypothese und Zielsetzung

Es wird vermutet, dass es bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen unter hypoxischen Bedingungen während Flugreisen und zusätzlicher körperlicher zu einer stärkeren Senkung der zerebralen Sauerstoffsättigung als bei Patienten ohne Lungenerkrankungen kommt. Zudem wird vermutet, dass es zu einem vermehrten Auftreten von kardialen Repolarisationsstörungen kommt und Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen hiervon besonders gefährdet sind.

Im Rahmen dieser Studie werden die genannten Hypothesen anhand eines modifizierten Hypoxiebelastungstests mit milder körperlicher Belastung untersucht.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Rahmenbedingungen

Die Untersuchungen wurden zwischen April 2015 und September 2017 in der Flugmedizinischen Untersuchungsstelle der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum durchgeführt.

Vor jeder Untersuchung fand ein eingehendes Aufklärungsgespräch statt. Alle Probanden haben der Untersuchung schriftlich eingewilligt. Die Genehmigung der zuständigen Ethikkommission zur Implementierung dieser Studie liegt vor (EA2/031/14).

2.2 Einschlusskriterien

Aufgrund des Pilotcharakters dieser Studie und den verhältnismäßig hohen Anforderungen an die Teilnehmer, wurden einwilligungsfähige Probanden jeden Alters ab dem 18. Lebensjahr und beider Geschlechter eingeschlossen um eine möglichst große Kohorte aus COPD-Patienten zu bilden.

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine fachärztlich diagnostizierte COPD des Stadiums II bis IV nach Spirometrie (GOLD-Klassifikation (2007)⁹², Deutsche Atemwegsliga (2007)²²). Die Klassifikation der überarbeiteten GOLD-Klassifikation aus dem Jahr 2011 (Stadium A-D)¹⁴ wurde bewusst nicht berücksichtigt, da diese aktuell in der klinischen Praxis nur wenig verbreitet ist.

Für die Kontrollkohorte wurden anamnestisch Gesunde bzw. Probanden mit einer gültigen Flugtauglichkeitsbescheinigung ohne bestehende pulmonale Erkrankungen, beiden Geschlechts ab dem 18. Lebensalter eingeschlossen.

2.3 Ausschlusskriterien

Patienten mit einer aktiv durchgeführten Sauerstoff-Langzeittherapie (LTOT) und Patienten bei denen aufgrund schwerer kardiovaskulärer Erkrankungen ein Abbruch der Untersuchung wahrscheinlich schien, wurden von der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden Patienten, die an Interventionsstudien teilnahmen nicht als Probanden rekrutiert.

2.4 Studiendesign

Alle Probanden wurden gebeten für 50 Minuten in aufrechter Position auf einem Fahrradergometer (GE Healthcare eBike Ergometer, Chalfont St. Giles, Großbritannien) bei einer Umdrehungszahl von 55 bis 65 pro Minute und einer konstanten Leistung von 25 Watt zu fahren, was einer Gehgeschwindigkeit von etwa 2,4 - 3,0 Stundenkilometer entspricht. Dies simuliert eine körperliche Anstrengung, die während eines Toilettengangs im Flugzeug auftreten kann³⁴. Weiterhin werden kurze Spaziergänge während des Fluges zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse⁹³ empfohlen, was insbesondere bei COPD-Patienten vor dem Hintergrund einer höheren Prävalenz von Lungenarterienembolien von größerer Bedeutung ist⁹⁴.

Die Messung wurde in drei Phasen unterteilt. Zunächst fand eine Erhebung der nachfolgend beschriebenen Messwerte in Ruhe (Baseline) statt. Danach folgte eine zehnmünütige Eingewöhnungsphase an die körperliche Belastung (prähypoxische Phase) unter normoxischen Bedingungen, d.h. eine Inhalation der Raumluft mit einem Sauerstoffanteil von 21 Prozent ($F_{iO_2}=0,21$). Unmittelbar nach Ablauf der Eingewöhnungsphase folgte eine dreißigminütige hypoxische Phase, während der die Probanden eine Gasmischung aus 15% Sauerstoff und 85% Stickstoff inhalierten, die durch eine Gasflasche mit komprimiertem Flüssiggas (Linde, München, Deutschland) bereitgestellt wurde. Das Gasgemisch wurde mittels eines Druckminderers (FDR-200F-40-PG, Linde, München, Deutschland) auf eine Flussgeschwindigkeit von ca. 25 Litern pro Minute gedrosselt und durch einen schmalen Plastikschlauch zu einem Beatmungsbeutel geleitet. Mithilfe eines Einwegventils zwischen Beatmungsbeutel und einer luftdichten CPAP-Atemmaske (Fisher&Paykel Healthcare Ltd, Auckland, New Zealand) konnte das im Beatmungsbeutel befindliche Gasgemisch bedarfsgerecht eingeatmet werden. Weiterhin beugte dieser Mechanismus einer Vermischung der ausgeatmeten Luft mit dem im Beatmungsbeutel vorliegenden hypoxischen Gasgemisch vor. Die F_{iO_2} des eingeatmeten Gasgemisches beträgt 0,15 und entspricht dem Sauerstoffgehalt einer Flugzeugkabine in Reiseflughöhe⁹⁵ bzw. einer Höhe von 8000 ft (2.438 m) ü. M.³⁷.

Zur Messung der kapillaren Sauerstoffsättigung erhielten die Probanden ein Pulsoxymeter an ihrem rechten Zeigefinger sowie eine Blutdruckmanschette am linken Oberarm zur automatischen nichtinvasiven Blutdruckmessung (NIBP). Beide Geräte wurden an einen Vitaldatenmonitor angeschlossen (Propaq CS, Welch Allyn, Skaneateles Falls, USA).

Die regionale frontozerebralen Sauerstoffsättigung (rSO₂) wurde mittels zweier Nahinfrarotspektroskopie-Sensoren (NIRS) (Equanox, Nonin Medical Inc., Plymouth, Minnesota, USA) mit einer Wellenlänge von 730 bis 880 Nanometer gemessen, welche auf die linke und rechte Stirn platziert wurden (Abbildung 7). Die Messwerte wurden mithilfe eines NIRS X-100 Monitors (Nonin Medical Inc., Plymouth, Minnesota, USA) überwacht.

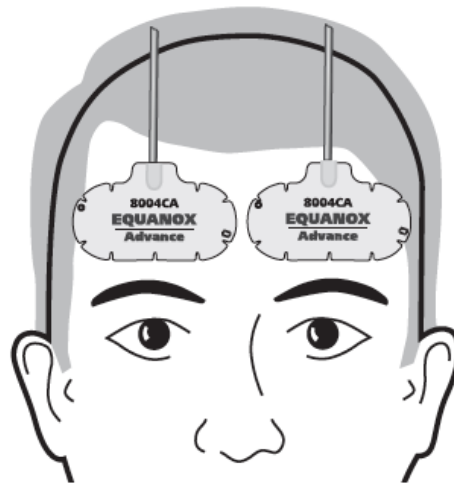


Abbildung 7 Anordnung der NIRS-Sensoren (Equanox) auf der Stirn (aus Equanox-Handbuch von Nonin Medical Inc., Plymouth, Minnesota, USA⁹⁶)

Die Messwerte der peripheren und frontozerebralen Sauerstoffsättigung, des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurden einmalig vor Beginn der körperlichen Belastung sowie währenddessen im Abstand von zwei Minuten erfasst.

Der mittlere arterielle Blutdruck wurde als Addition des diastolischen Blutdrucks mit einem Drittel der Differenz aus systolischem und diastolischem Blutdruck definiert⁹⁷.

Ein 12-Kanal-EKG (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien) wurde in Ruhe und anschließend während der körperlichen Belastung kontinuierlich abgeleitet und mithilfe der Software CardioSoft (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien) aufgezeichnet. Die Herzfrequenz wurde anhand des EKGs dokumentiert.

Der Schweregrad der Dyspnoe wurde unmittelbar nach der 10-minütigen prähypoxischen Phase, nach der 30-minütigen hypoxischen Phase sowie nach Ende der Untersuchung anhand einer 12-Item-Skala (CR-10[®] nach Borg) ermittelt (Tabelle 3)⁹⁸.

Tabelle 3 12-Item-Skala (CR-10® nach BORG)

Punktwert	Beschreibung
0	keine Dyspnoe
0,5	sehr, sehr milde
1	sehr milde
2	milde
3	mäßig
4	recht schwer
5	schwer
6	
7	sehr schwer
8	
9	sehr, sehr schwer
10	maximale Dyspnoe

Adaptiert nach BORG⁹⁸

In der Patientenkohorte wurden je nach Verfügbarkeit entweder die Werte der aktuellsten Spirometrie (Lungenfunktionsuntersuchung) dokumentiert oder im Anschluss an die Messung eine Spirometrie durchgeführt. Hierbei wurden die FEV₁ (in Prozent vom Soll), die FEV₁ (in Litern), die FVC (in Litern) sowie der Tiffeneau-Index (in Prozent) berücksichtigt.

2.5 Abbruchkriterien

Als Abbruchkriterien galt der Patientenwunsch sowie die absoluten und relativen Abbruchkriterien der Ergometrie gemäß der Leitlinie zur Ergometrie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie von 2000 (Tabelle 4)⁹⁹.

Tabelle 4 Abbruchkriterien von Belastungs-Untersuchungen

Absolute Indikationen

- ST-Strecken-Senkung ≥ 3 mm
 - ST-Strecken-Hebung ≥ 1 mm
 - Blutdruckabfall >10 mmHg (Vergleich zum Ausgangs-Blutdruck) mit Zeichen einer myokardialen Ischämie (Angina pectoris, ST-Senkung)
 - Mäßig-schwere Angina-pectoris-Symptomatik
 - Schwere Dyspnoe
 - Klinische Zeichen einer Minderperfusion (Zyanose)
 - Anhaltende (Dauer >30 Sekunden) ventrikuläre Tachykardie
 - Erschöpfung des Patienten
 - Technische Probleme (defekte EKG-Registrierung, Monitor-Ausfall)
-

Relative Indikationen

- Hypertensive Fehlregulation (RR systolisch 230–260 mmHg, RR diastolisch ≥ 115 mmHg \rightarrow kein allgemeines Kriterium, aber nach einzelnen Empfehlungen)
 - Blutdruckabfall >10 mmHg (Vergleich zum Ausgangs-Blutdruck) ohne Zeichen einer myokardialen Ischämie (keine Angina pectoris, keine ST-Senkung)
 - Polymorphe Extrasystolie, Paare (2 konsekutive ventrikuläre Extrasystolen), Salven (≥ 3 konsekutive ventrikuläre Extrasystolen)
 - Supraventrikuläre Tachykardien
 - Bradyarrhythmien
 - Leitungsstörungen
 - Auftreten von Leitungsstörungen (höhergradiger AV-Block, Schenkelblock)
 - Verstärkte Angina-pectoris-Symptomatik
-

Adaptiert nach der Leitlinie zur Ergometrie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (2000)⁹⁹

2.6 Darstellung der Einzeltests

Pulsoxymetrie

Die Pulsoxymetrie stellt ein nichtinvasives Verfahren zur Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung (S_pO_2) dar, welches auf den Prinzipien des Lambert-Beer-Gesetzes beruht. Dieses besagt, dass die Intensitätsabschwächung einer Strahlung (Extinktion) von der Konzentration, der Schichtdicke und dem Extinktionskoeffizienten des zu durchdringenden Mediums abhängig ist¹⁰⁰.

Die Pulsoximetrie macht sich die Tatsache zu Nutze, dass mit Sauerstoff beladenes Hämoglobin (HbO_2) ein anderes Absorptionsprofil als desoxygeniertes Hämoglobin (Hb)

aufweist. Während desoxygeniertes Hämoglobin Licht einer Wellenlänge von 660 nm zehnfach stärker absorbiert als oxygeniertes Hämoglobin, absorbiert HbO₂ bei 940 nm mehr Licht als desoxygeniertes Hämoglobin (Abbildung 8)¹⁰¹.

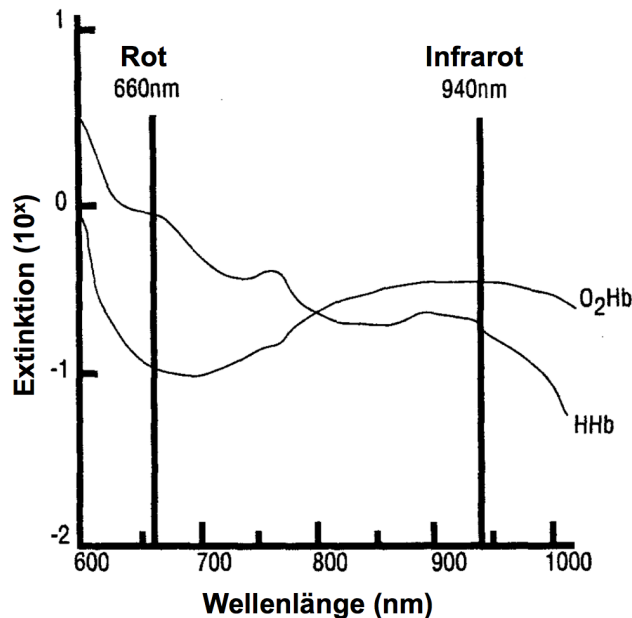


Abbildung 8 Extinktionsprofil von Hb und HbO₂ im Wellenlängenbereich von 600 bis 1.000 nm (nach Ohmeda, Louisville, CO¹⁰¹)

Das Pulsoxymeter verfügt daher über zwei Dioden, die Licht einer Wellenlänge von 660 nm (rot) und einer Wellenlänge von 940 nm (nah-infrarot) alternierend emittieren. Auf der anderen Seite misst eine Detektordiode die Intensität des ankommenden Lichts beider Wellenlängen nachdem es das Gewebe (meist Fingerendglied oder Ohrläppchen) passiert hat. Grünes, blaues und gelbes Licht sowie infrarot einer längeren Wellenlänge würden größtenteils vom Gewebe und Wasser absorbiert werden und werden daher nicht eingesetzt. Anhand der relativen Konzentrationen des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins kann nun die Sauerstoffsättigung ermittelt werden ($S_aO_2 = [HbO_2] / ([HbO_2] + [Hb])$). Zur Eliminierung des Absorptionseinflusses von venösem Blut und Gewebe wird die dynamische pulsatile Komponente des arteriellen Blutes von den statischen Komponenten des durchleuchteten Gewebes isoliert (Abbildung 9)¹⁰¹.

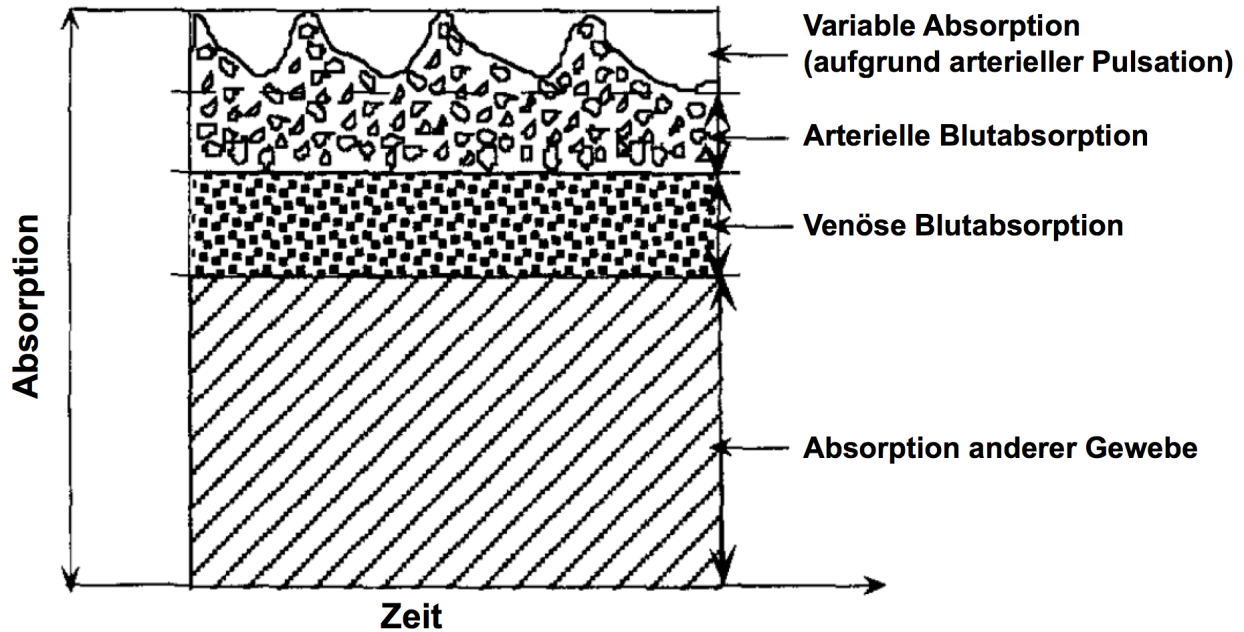


Abbildung 9 Gewebezusammensetzung mit statischen und dynamischen Komponenten (nach Ohmeda, Louisville, CO¹⁰¹)

Nahinfrarot-Spektroskopie

Analog zur Messung der S_pO_2 mittels Pulsoxymetrie liegt der Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung mittels Nahinfrarot-Spektroskopie ebenfalls das oben beschriebene Lambert-Beer-Gesetz zugrunde. Eine Besonderheit hierbei ist, dass Sender und Empfänger nicht wie bei der Pulsoxymetrie in eine Reihe hintereinandergeschaltet werden können, sondern sich in einem Abstand von ca. 5 cm nebeneinander auf der Stirn befinden (Abbildung 10)¹⁰².

Aufgrund der relativen Permeabilität des Schädelknochens für Infrarotlicht kann das von der Senderdiode emittierte Licht mehrere Zentimeter tief ins Hirnparenchym eindringen und beschreibt dabei eine bogenförmige Bahn zur Empfängerdiode. Die durchschnittliche Eindringtiefe ist hierbei proportional zum Abstand zwischen Sender- und Empfängerdiode. Im Gewebe finden verschiedene physikalische Effekte wie Absorption, Reflektion und Streuung statt, die zu einer Intensitätsabschwächung des ankommenden Lichts führen, aus der die rSO_2 berechnet wird¹⁰².

Der Normwerte für die zerebrale Sauerstoffsättigung rangieren bei Gesunden zwischen 55 und 80%¹⁰³.

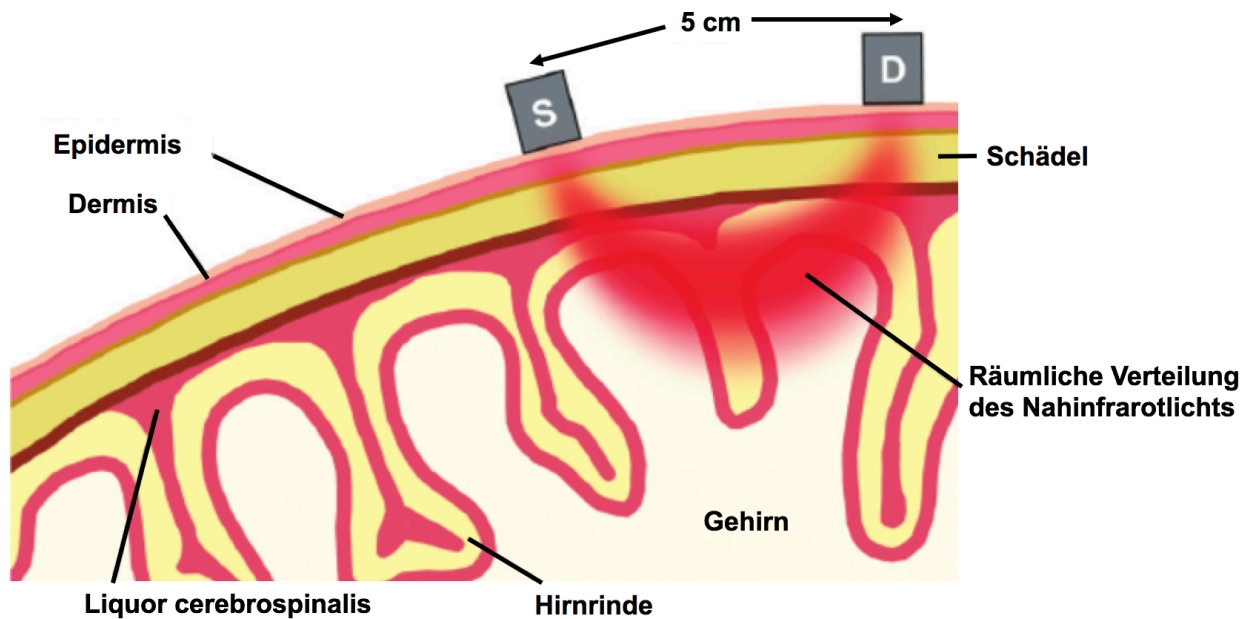


Abbildung 10 Funktionsweise der Nahinfrarot-Spektroskopie zur Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung (nach Philipps¹⁰⁴). S: Sender, D: Detektor

Ausmessung des Elektrokardiogramms

Mithilfe der Software DatInf Measure (DatInf GmbH, Tübingen, Deutschland) wurden pro Proband drei EKG-Komplexe jeweils in Ruhe (Baseline), am Ende der prähypoxischen Phase (ca. 10. Minute), sowie am Ende der hypoxischen Phase (ca. 40. Minute) bei einer Schreibgeschwindigkeit von 25 mm/s ausgemessen (Abbildung 11). Der exakte Messzeitpunkt wurde entsprechend der Verwertbarkeit der Aufzeichnung gewählt. Falls möglich wurden drei aufeinanderfolgende EKG-Komplexe ausgemessen. Aus den drei Messwerten pro Ableitung wurde jeweils der Mittelwert berechnet.

In Ableitung II nach Einthoven wurden der RR-Abstand, die P-Welle, die PQ-Strecke und der QRS-Komplex ausgemessen. Die von der Herzfrequenz abhängige QT-Zeit und TpTe-Zeit wurden nach Möglichkeit in allen zwölf Ableitungen ausgemessen. Falls die Lesbarkeit einer Ableitung erschwert war, wurde sie ausgeschlossen um inakkurate Messwerte zu vermeiden. Die QT-Zeit wird vom frühesten Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle gemessen⁸⁷. Die TpTe-Zeit ist definiert durch die Zeit vom Scheitelpunkt bis zum Ende der T-Welle¹⁰⁵. Im Falle einer biphasischen T-Welle wurde als TpTe-Zeit die Dauer vom Nadir innerhalb der T-Welle bis zum Ende der T-Welle gemessen¹⁰⁶. War der Hochpunkt der T-Welle plateauförmig, so wurde als Messpunkt die Plateaumitte gewählt. Falls das Ende der T-Welle nicht deutlich abgrenzbar war,

wurde die Tangentenmethode angewendet, bei der die Tangente der absteigenden T-Welle mit dem Schnittpunkt der isoelektrischen Linie als das Ende der T-Welle angenommen wird¹⁰⁷.

Die QTc- und TpTec-Zeit wurde gemäß der Bazett-Formel ($QTc=QT/\sqrt{RR}$ bzw. $TpTec=TpTec/\sqrt{RR}$)⁷⁰ berechnet, wobei der Berechnung stets der RR-Abstand zwischen vorausgehender und aktueller Kammererregung zugrunde lag. Die QTc- und TpTec-Zeit wurde anhand der QT-Zeit in Ableitung V5 berechnet⁷⁶. Falls V5 nicht auswertbar war, wurde Ableitung V4 oder V6 in dieser Reihenfolge gewählt¹⁰⁸.

Zur Berechnung der QTd bzw. TpTed wurde je Messzeitpunkt der höchste vom niedrigsten QT- bzw. TpTe-Wert subtrahiert^{72,109}. Eine QTc-Zeit von >430 ms bei Männern und >450 ms bei Frauen⁶⁹ sowie eine QTd-Zeit von >60 ms gilt als erhöht⁸⁷. Hinsichtlich der TpTe, TpTec und TpTed bestehen in der Literatur bislang uneinheitliche Normwerte^{75,76,78,105}.

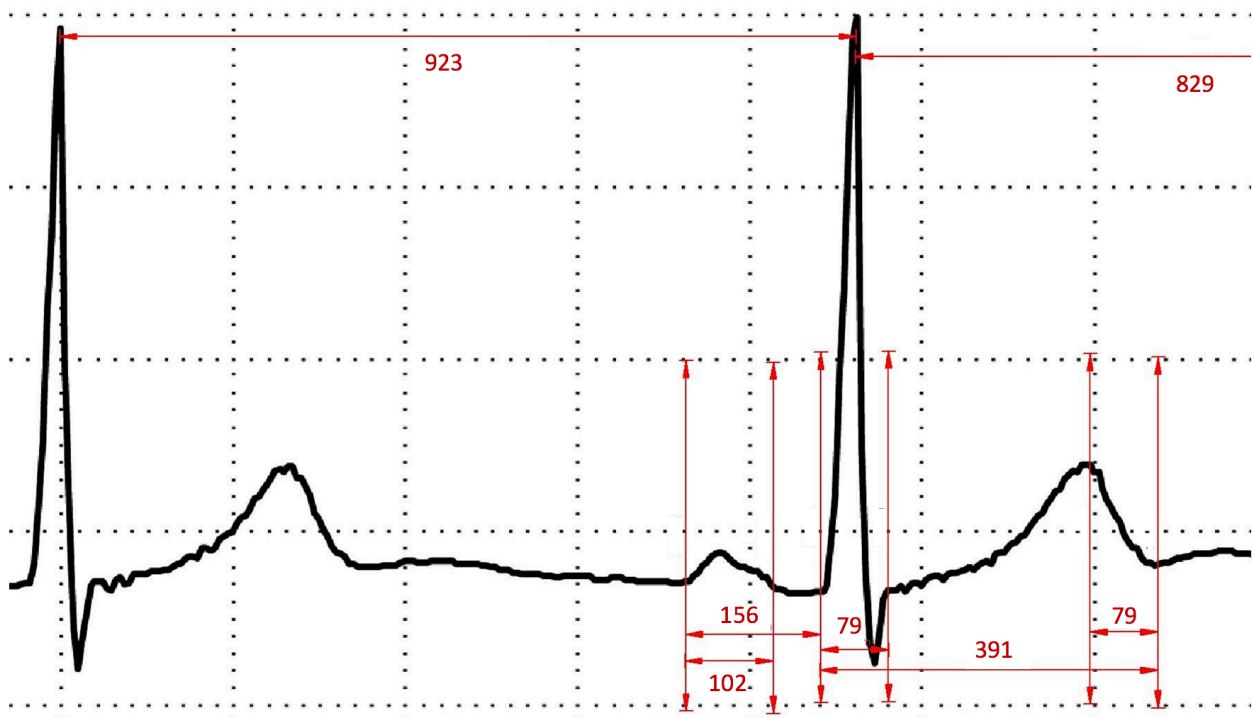


Abbildung 11 EKG-Ausmessung anhand eines EKG-Komplexes. In diesem Beispiel: RR-Abstand 1=923 ms, RR-Abstand 2=829 ms, P-Welle=102 ms, PQ=156 ms, QRS=79 ms, QT=391 ms, TpTe=79 ms

Alle Probanden wurden nach regelmäßig eingenommenen Medikamenten befragt. Die Angaben wurden mit einer Liste von gängigen QT-Zeit-verlängernden und/oder

Torsade-de-Pointes auslösenden Medikamenten der Datenbank CredibleMed® abgeglichen¹¹⁰.

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software SPSS Version 24 für Mac (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Zunächst erfolgte die deskriptive Datenauswertung, indem Mittelwerte und Standardabweichungen der Baseline und jeweils der letzten drei Werte der prähypoxischen Phase (Prähypoxie) und der hypoxischen Phase (Hypoxie) als repräsentative Messwerte errechnet wurden. Zur besseren Veranschaulichung wurden von den relevantesten Parametern Boxplot-Diagramme erstellt. Die horizontale Linie innerhalb der Box zeigt den Median an. Die vertikale Ausdehnung der Box entspricht dem Interquartilbereich (IQR), begrenzt also das erste und dritte Quartil der Messergebnisse. Die Whisker reichen jeweils bis zum 1,5-fachen des IQR. Alles Messwerte jenseits dieses Bereichs gelten als Ausreißer und werden bis zum 3-fachen des IQR als Kreis gekennzeichnet, darüber hinaus als Stern (Extremwert).

Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten wurden mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht, Unterschiede innerhalb der Studiengruppen in den einzelnen Phasen der Untersuchung mittels Vorzeichen-Rangtest nach Wilcoxon. Aufgrund der geringen Fallzahl erfolgte keine Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus. Alle p-Werte sind demnach explorativ.

Falls nicht anders angegeben, sind nachfolgend aufgeführte kategoriale Variablen als Anzahl (n) und Prozent (%) aufgeführt, kontinuierliche Variablen als Mittelwerte \pm Standardabweichungen. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3 ERGEBNISSE

3.1 Probandenkollektiv

Initial wurden 17 COPD-Patienten und 25 Kontrollprobanden in die Studie eingeschlossen. Sechs COPD-Patienten mussten die Untersuchung vorzeitig abbrechen und wurden daher von der Auswertung ausgeschlossen. Das EKG eines weiteren Patienten war aus Qualitätsgründen nicht zur Ausmessung verwertbar, sodass dieser Teilnehmer ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen wurde (Abbildung 12, Tabelle 5). Keiner der Kontrollprobanden musste den Test vorzeitig abbrechen.

Tabelle 5 Zeitpunkt und Gründe für Abbruch der Messung (COPD-Patienten)

n	Minute des Abbruchs	Grund für Abbruch
1	3.	Dyspnoe/Erschöpfung
2	11.	Nichttolerierung des Gasgemisches
3	11.	Erschöpfung
4	11.	Dyspnoe
5	12.	Erschöpfung und rapider S _p O ₂ -Abfall
6	32.	Schmerzen der unteren Extremitäten bei pAVK

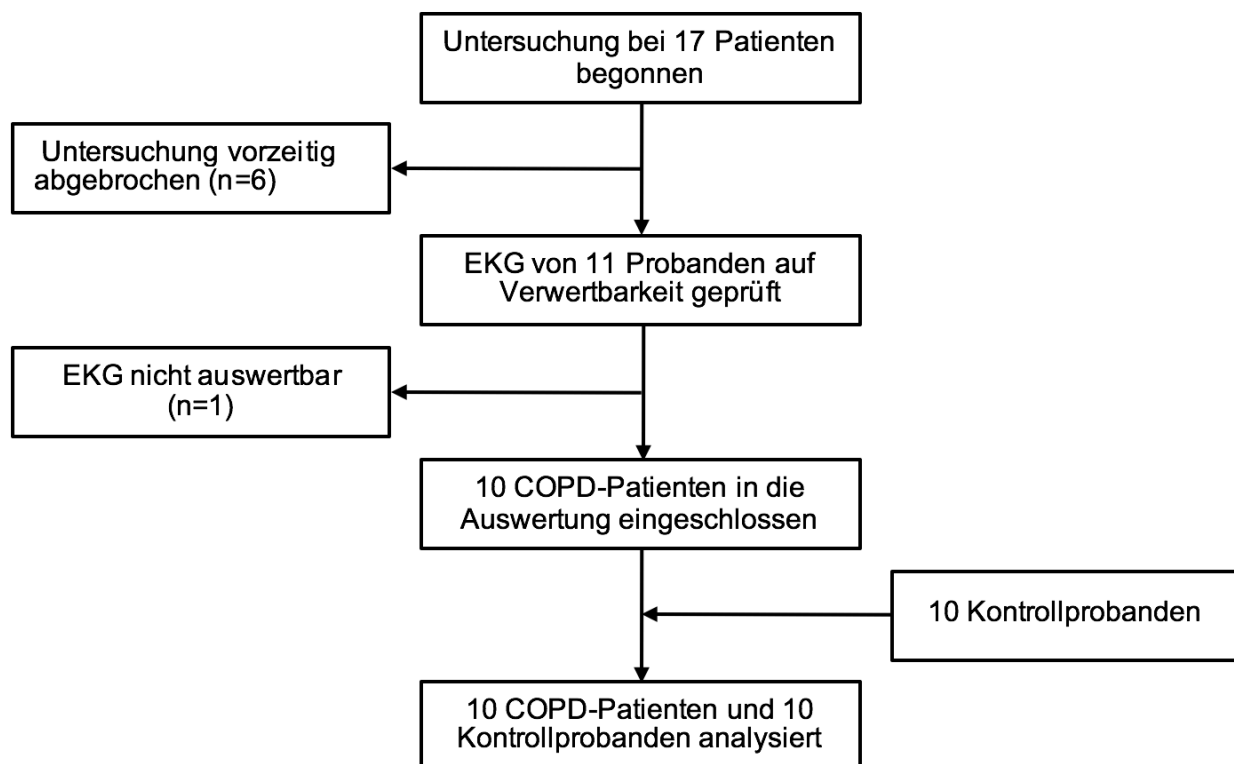


Abbildung 12 Fließdiagramm der Probandenrekrutierung

Die zehn in die finale Auswertung eingeschlossenen COPD-Patienten wurden mit 10 Kontrollprobanden verglichen (Abbildung 12). Patienten und Kontrollen unterschieden sich hinsichtlich Alter ($66,0 \pm 6,7$ vs. $60,2 \pm 7,9$), Geschlecht (jeweils 60% männliche Probanden) und Body-Mass-Index (BMI) ($26,6 \pm 5,4$ kg/m² vs. $24,1 \pm 2,2$ kg/m²) nicht signifikant. Tabelle 6 zeigt die Charakteristika aller in die Auswertung einbezogenen Studienteilnehmer.

Acht Patienten hatten eine COPD des GOLD-Stadiums II und je ein Patient eine COPD des Stadiums III bzw. IV. Die FEV₁ betrug $55,6 \pm 17,0$ Prozent vom Soll, die FEV₁ $1,6 \pm 0,4$ Liter, die FVC $2,9 \pm 0,6$ Liter und der Tiffeneau-Index $55,6 \pm 9,4\%$.

Die häufigste Begleiterkrankung stellte die arterielle Hypertonie mit sieben von zehn Probanden unter den COPD-Patienten und einem Probanden aus der Kontrollkohorte dar. Mit drei von zehn Probanden stellte Asthma bronchiale die zweithäufigste Erkrankung in der COPD-Kohorte dar. Die gleichzeitig bestehende Kombination aus COPD und Asthma bronchiale ist nicht untypisch und wird unter dem erst kürzlich definierten Krankheitsbild des Asthma-COPD-Overlap-Syndroms (ACOS) zusammengefasst¹¹¹. In der Kontrollgruppe befand sich kein Patient mit Asthma bronchiale.

Ein COPD-Patient litt zusätzlich an einem Diabetes mellitus. Darüber hinaus bestanden in keinen Gruppen relevante internistische Erkrankungen. Keiner der Teilnehmer nahm Medikamente, die bekannt sind einen Einfluss auf die kardiale Repolarisation auszuüben (vergleiche Medikamentenliste von CredibleMeds^{®110}). Zu den häufigsten dauerhaft verabreichten Medikamenten gehörten Kortikoide und LABA (long-acting β_2 -agonists), welche von allen zehn COPD-Patienten dauerhaft inhaliert wurden. Danach folgten LAMA (long-acting muscarinergic antagonist; acht Patienten), SABA (short acting β_2 -agonists, vier Patienten) und SAMA (short-acting muscarinergic antagonist, zwei Patienten). Trotz der Tatsache, dass bei sieben COPD-Patienten eine arterielle Hypertonie bestand, nahmen nur fünf Patienten dauerhaft antihypertensive Medikamente ein.

Alle Probanden verließen die Flugmedizinische Untersuchungsstelle in kardiopulmonal stabilem Zustand. Bei allen Probanden lag über die gesamte Zeitdauer des Experiments ein Sinusrhythmus vor.

Tabelle 6 Charakteristika der in die Auswertung einbezogenen Studienteilnehmer

Parameter	COPD (n=10)	Kontrollen (n=10)	Signifikanz (p)
Alter (Jahre)	66,0±6,7	60,2±7,9	0,089
Männliches Geschlecht (%)	6 (60%)	6 (60%)	1
BMI (kg/m ²)	26,6±5,4	24,1±2,2	0,315
COPD-Schweregrad			
II (%)	8 (80%)		
III (%)	1 (10%)		
IV (%)	1 (10%)		
Spirometrie			
FEV ₁ (% vom Soll)	55,6±17,0		
FEV ₁ (L)	1,6±0,4		
FVC (L)	2,9±0,6		
FEV ₁ /FVC (%)	55,6±9,4		
Vorerkrankungen			
Arterielle Hypertonie (%)	7 (70%)	1 (10%)	
PAVK (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Vorhofflimmern (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Diabetes mellitus (%)	1 (10%)	0 (0%)	
Chron. Nierenerkrankung (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Asthma bronchiale (%)	3 (30%)	0 (0%)	
Schlafapnoesyndrom (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Medikation			
Inhalative Kortikoide	10 (100%)	0 (0%)	
SABA	4 (40%)	0 (0%)	
LABA	10 (100%)	0 (0%)	
SAMA	2 (20%)	0 (0%)	
LAMA	8 (80%)	0 (0%)	
Theophyllin	1 (10%)	0 (0%)	
Montelukast	1 (10%)	0 (0%)	

Acetylsalicylsäure	1 (10%)	1 (10%)
Antihypertensiva	5 (50%)	1 (10%)
Orale Antidiabetika	1 (10%)	0 (0%)
Statine	2 (20%)	0 (0%)
QT-Zeit verlängernde Medikamente*	0 (0%)	0 (0%)

SABA: short acting β_2 -agonists, LABA: long-acting β_2 -agonists, SAMA: short-acting muscarinergic antagonist, LAMA: long-acting muscarinergic antagonist, PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Kategoriale Variablen: Anzahl n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert \pm Standardabweichung

*Gemäß CredibleMeds®¹¹⁰

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die gesamten Messwerte von Kontrollen und Patienten zu den drei Phasen des Experiments, welche von Abbildung 13 bis Abbildung 22 als Box-Plot-Diagramme veranschaulicht werden.

Keiner der Kontrollprobanden erhielt eine Empfehlung zur Inhalation von Sauerstoff auf Flugreisen (Spannweite der S_pO_2 über alle Phasen: 89-100%). Hingegen wurde dies aufgrund eines S_pO_2 -Abfalls <85% während der Hypoxie, vier der in die finale Auswertung einbezogenen COPD-Patienten angeraten (Spannweite der S_pO_2 über alle Phasen: 69-99%). Die Spannweite der rSO_2 links betrug bei den Kontrollprobanden 57-83%, bei den COPD-Patienten 48-77%. Für die rSO_2 rechts wurden unter den Kontrollprobanden Werte zwischen 59 und 76% und unter den COPD-Patienten zwischen 50 und 79% gemessen. Alle Phasen eingeschlossen, ergab sich bei den Kontrollprobanden eine Spannweite der QTc-Werte von 375-468 ms (>430 ms bei zwei Männern und >450 ms bei einer Frau), bei den COPD-Patienten von 401-465 ms (>430 ms bei vier Männern und >450 ms bei einer Frau). Keiner der Probanden wies eine erhöhte QTd-Zeit (>60 ms) auf. Über alle drei Phasen hinweg ergab sich für die QTd eine Spannweite von 10-45 ms bei den Kontrollprobanden und von 14-53 ms unter den COPD-Patienten. Die Spannweiten der TpTe, TpTec und TpTed betrugen bei den Kontrollprobanden 39-94, 47-113 bzw. 11-58 ms und bei den COPD-Patienten 48-101, 68-131 bzw. 13-78 ms. Ein Kontrollproband gab milde Atemnot (BORG=2) nach der prähypoxischen und hypoxischen Phase an und ein COPD-Patient berichtete lediglich nach der Prähypoxie von milder Atemnot. Insgesamt ergaben sich hinsichtlich der BORG-Skala zu keiner Phase signifikante Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten.

Tabelle 7 Messwerte der Kontrollen (n=10) und COPD-Patienten (n=10)

Parameter	Baseline			Prähypoxie			Hypoxie		
	COPD	Kontrolle	p-Wert	COPD	Kontrolle	p-Wert	COPD	Kontrolle	p-Wert
S _p O ₂ (%)	96,0±1,4	97,5±1,1	0,023*	95,7±1,6	97,4±1,1	0,019*	84,6±7,6	91,6±1,3	0,004*
rSO ₂ links (%)	66,9±5,8	70,1±5,1	0,247	67,6±5,5	70,8±5,6	0,165	59,5±8,5	67,5±5,7	0,035*
rSO ₂ rechts (%)	69,0±6,1	69,5±5,0	0,971	69,8±6,4	70,2±5,0	0,971	62,1±8,5	66,0±4,1	0,190
HF (min ⁻¹)	88±15	76±14	0,002*	98±13	81±12	0,003*	110±16	85±10	<0,001*
MAP (mmHg)	88±12	87±14	0,853	89±12	88±13	0,853	96±13	84±17	0,143
Borg-Score	0	0	n.s.	0	0	n.s.	0	0	n.s.
Ausgewertete EKG-Ableitungen (n)	10	10		10	10		9	10	
RR (ms)	687±98	813±128	0,029*	612±71	761±105	<0,001*	553±73	720±89	<0,001*
P (ms)	101±11	109±10	0,143	86±13	106±12	0,002*	91±8	101±9	0,029*
PQ (ms)	155±20	164±16	0,247	138±10	160±16	0,003*	139±11	157±15	0,009*
QRS (ms)	86±9	90±14	0,912	81±10	89±15	0,165	78±9	89±15	0,075
QT (ms)	356±18	377±25	0,043*	337±23	365±20	0,009*	321±25	361±21	0,002*
QTc (ms)	431±19	421±26	0,579	431±19	420±23	0,353	432±14	426±20	0,353
QTd (ms)	31±12	27±6	0,393	32±11	27±10	0,393	24±6	29±9	0,105
TpTe (ms)	81±13	76±14	0,393	81±8	76±10	0,353	78±15	74±17	0,529
TpTec (ms)	98±16	85±16	0,075	104±10	88±14	0,004*	104±17	88±20	0,075
TpTed (ms)	33±14	31±15	0,684	37±17	30±9	0,315	25±7	28±13	0,796

Werte sind angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung; *statistisch signifikant; n.s.=nicht signifikant

3.2 Periphere Sauerstoffsättigung

Die S_pO_2 -Werte lagen in der COPD-Gruppe über alle Phasen hinweg signifikant unter denen der Kontrollgruppe (Baseline: $96,0 \pm 1,4$ vs. $97,5 \pm 1,1\%$, $p=0,023$; Prähypoxie: $95,7 \pm 1,6$ vs. $97,4 \pm 1,1\%$, $p=0,019$; Hypoxie: $84,6 \pm 7,6$ vs. $91,6 \pm 1,3\%$, $p=0,004$) (Abbildung 13).

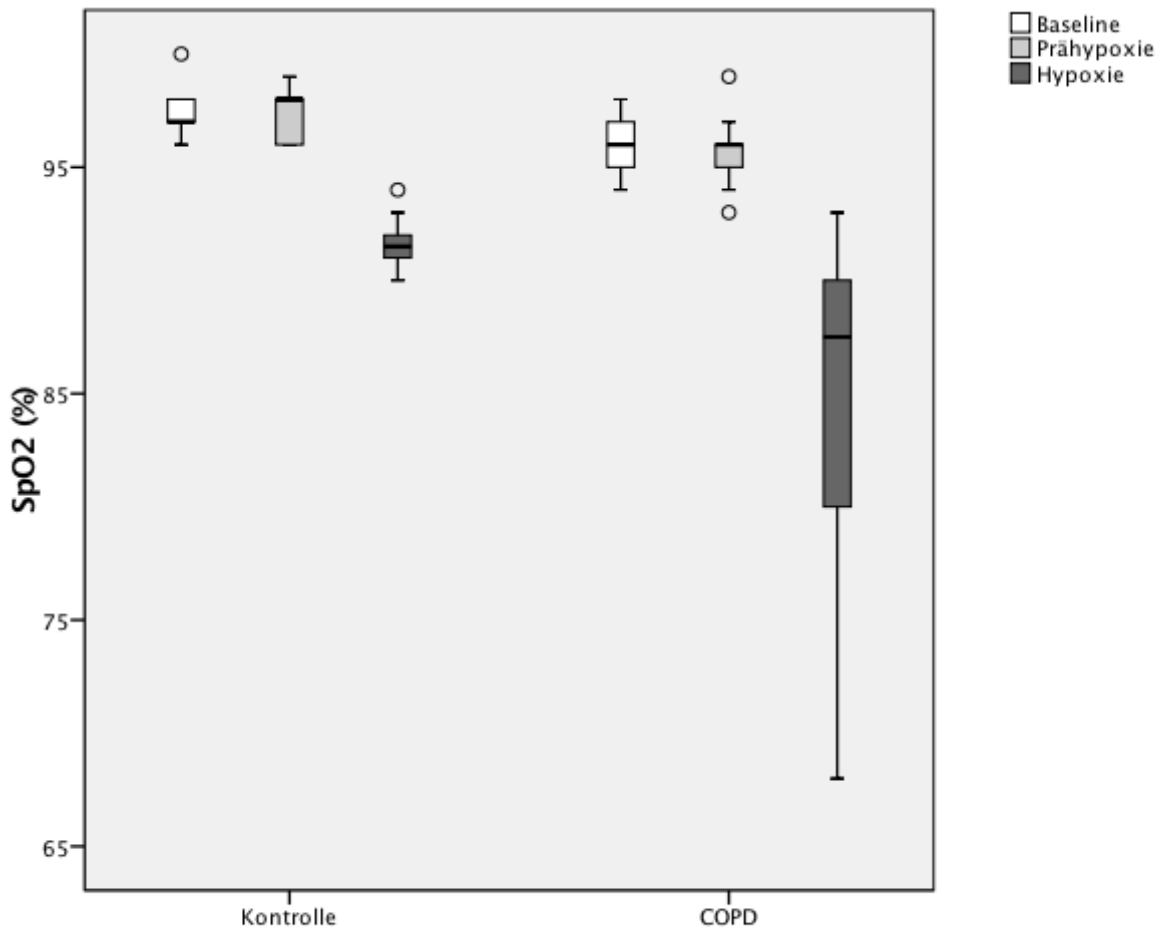


Abbildung 13 Boxplot-Diagramm der peripheren Sauerstoffsättigung

3.3 Zerebrale Sauerstoffsättigung

Zerebrale rSO₂ linksfrontal

In Bezug auf die linksfrontale zerebrale Sauerstoffsättigung zeigte sich in der Baseline und in der prähypoxischen Phase kein signifikanter Unterschied zwischen den COPD-Patienten und Kontrollen (Baseline: $66,9 \pm 5,8$ vs. $70,1 \pm 5,1\%$; $p=0,247$; Prähypoxie: $67,6 \pm 5,5$ vs. $70,8 \pm 5,6\%$; $p=0,165$). Hingegen war die rSO₂ der COPD-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen in der hypoxischen Phase signifikant niedriger ($59,5 \pm 8,5$ vs. $67,5 \pm 5,7\%$; $p=0,035$) (Abbildung 14).

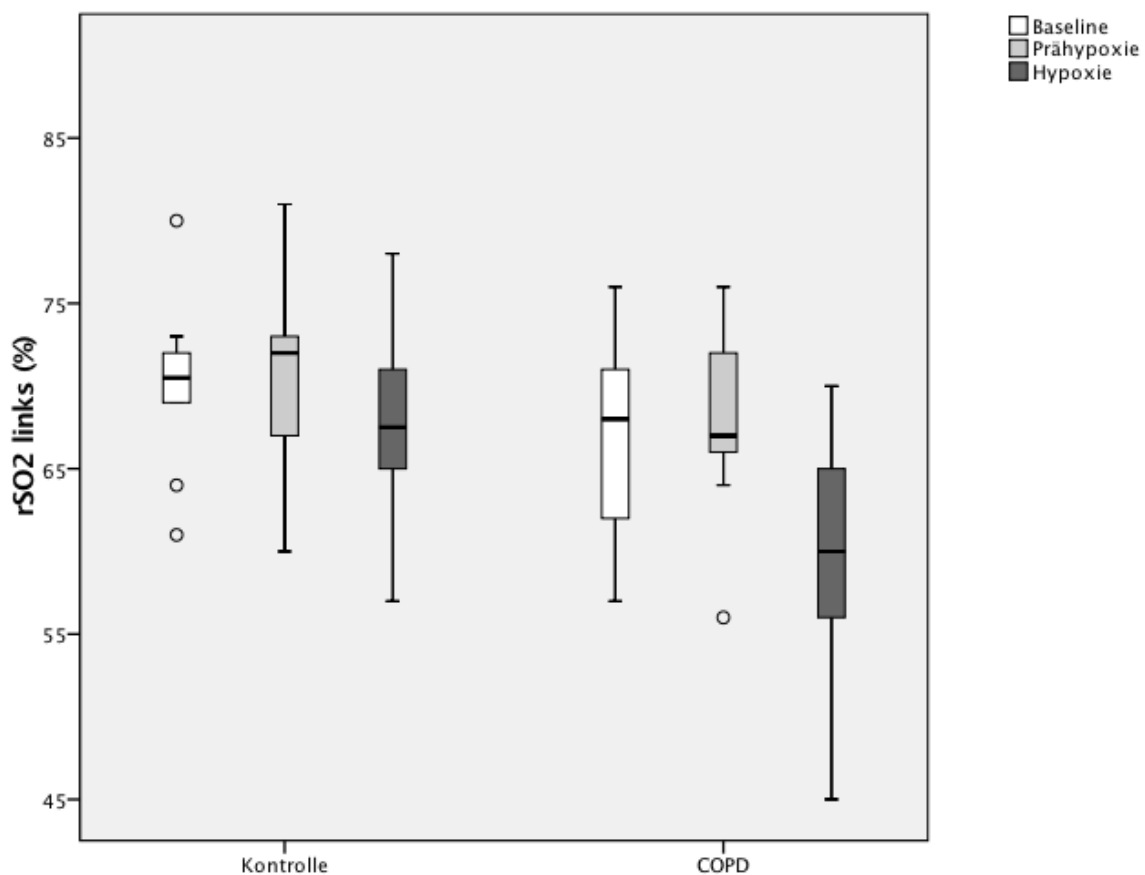


Abbildung 14 Boxplot-Diagramm der linksfrontalen zerebralen Sauerstoffsättigung

Zerebrale rSO₂ rechtsfrontal

Die rechtsfrontale zerebrale Sauerstoffsättigung war in keiner Phase des Experiments signifikant unterschiedlich zwischen COPD-Patienten und Kontrollen (Baseline: 69,0±6,1 vs. 69,5±5,0%; p=0,971; Prähypoxie: 69,8±6,4 vs. 70,2±5,0%; p=0,971; Hypoxie: 62,1±8,5 vs. 66,0±4,1%; p=0,190) (Abbildung 15).

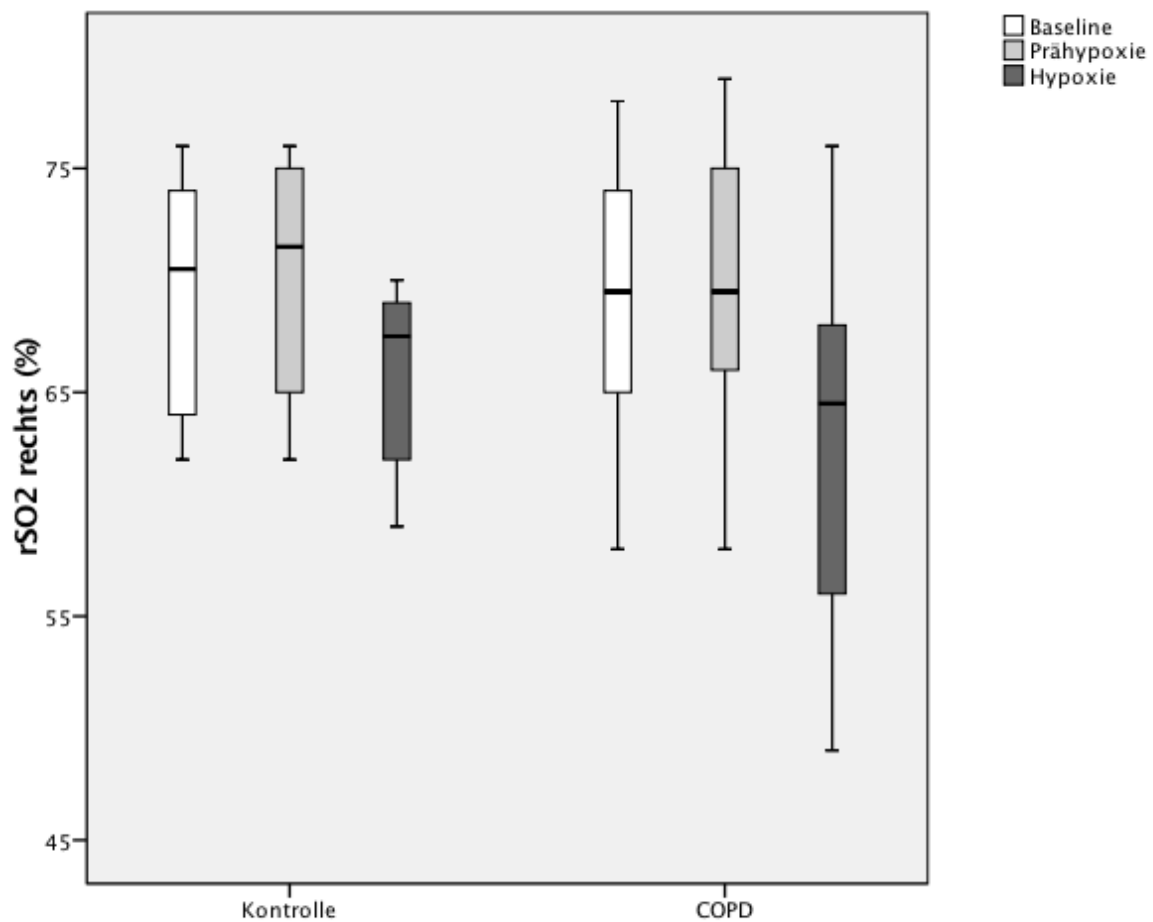


Abbildung 15 Boxplot-Diagramm der rechtsfrontalen zerebralen Sauerstoffsättigung

3.4 Herzfrequenz

Es zeigten sich in allen drei Phasen signifikant höhere Herzfrequenzen unter den COPD-Patienten, wobei die niedrigsten Herzfrequenzen in der Baseline und die höchsten in der hypoxischen Phase gemessen wurden (Baseline: 88 ± 15 vs. 76 ± 14 min^{-1} ; $p=0,043$; Prähypoxie: 98 ± 13 vs. 81 ± 12 min^{-1} ; $p=0,003$; Hypoxie: 110 ± 16 vs. 85 ± 10 min^{-1} ; $p<0,001$) (Abbildung 16).

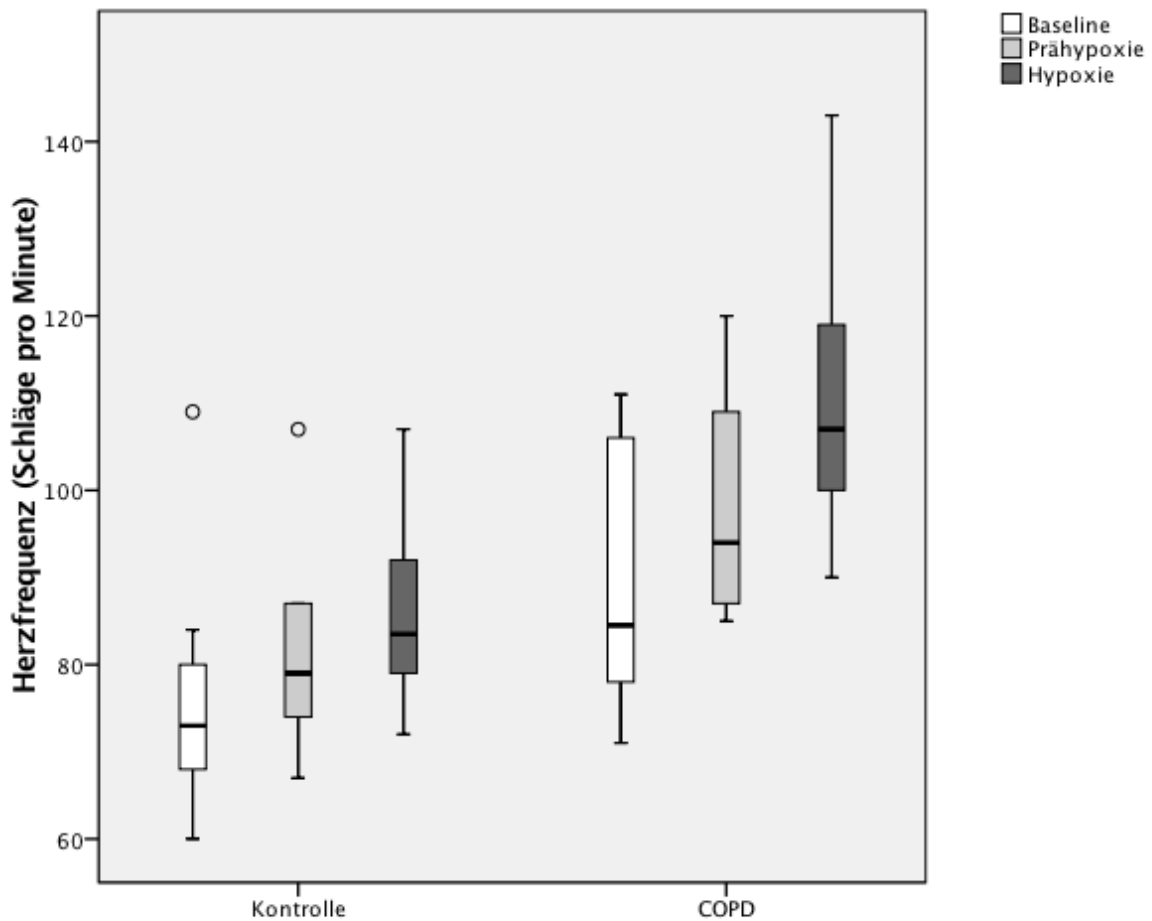


Abbildung 16 Boxplot-Diagramm der Herzfrequenzen

3.5 Mittlerer arterieller Druck

Der mittlere arterielle Druck war zu keiner der drei Phasen signifikant unterschiedlich zwischen COPD und Kontrollen (Baseline: 88 ± 12 vs. 87 ± 14 mmHg; $p=0,853$; Prähypoxie: 89 ± 12 vs. 88 ± 13 mmHg; $p=0,853$; Hypoxie: 96 ± 13 vs. 84 ± 17 ; $p=0,143$) (Abbildung 17).

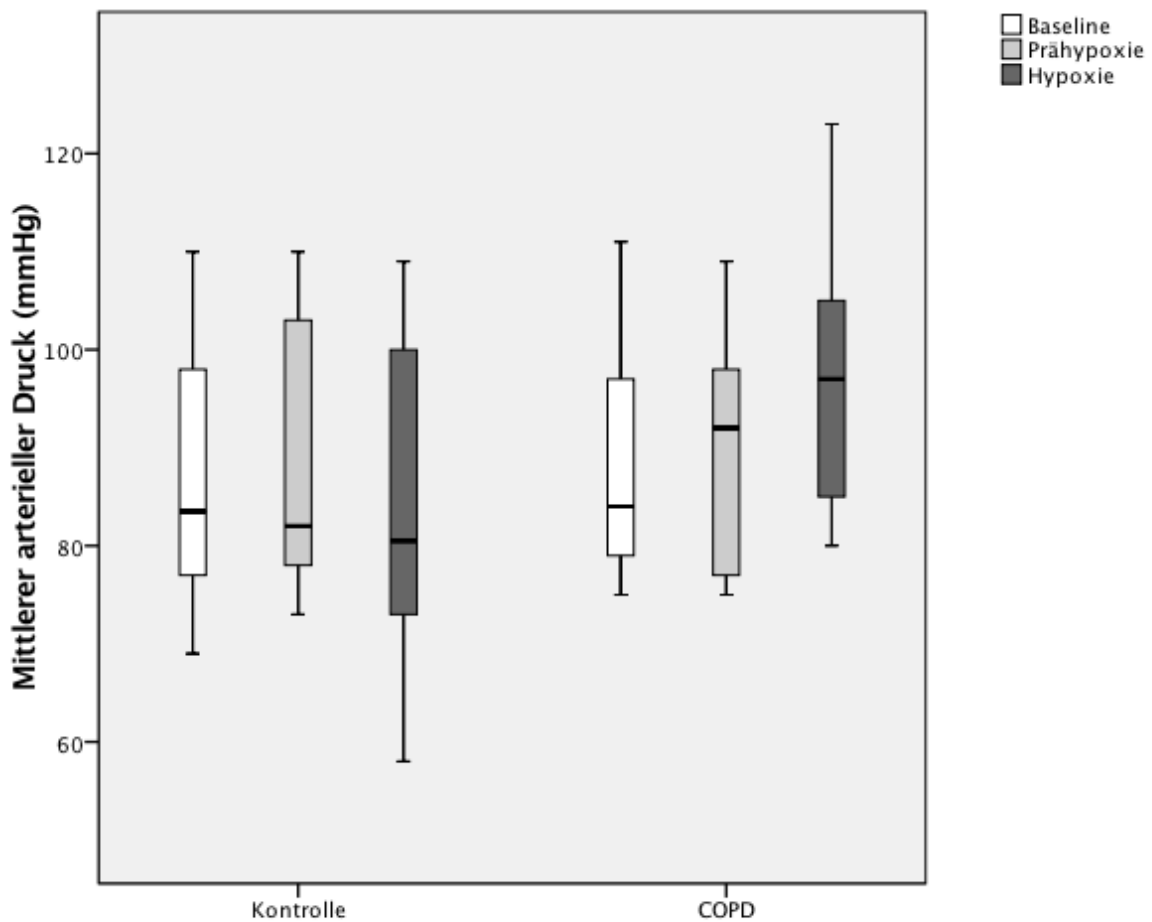


Abbildung 17 Boxplot-Diagramm des mittleren arteriellen Drucks

3.6 Kardiale Repolarisation

QTc

Hinsichtlich der QTc-Zeit konnten in keiner Phase signifikante Unterschiede zwischen COPD und Kontrollen festgestellt werden (Baseline: 431 ± 19 vs. 421 ± 26 ms; $p=0,579$; Prähypoxie: 431 ± 19 vs. 420 ± 23 ms; $p=0,353$; Hypoxie: 432 ± 14 vs. 426 ± 20 ms; $p=0,353$) (Abbildung 18).

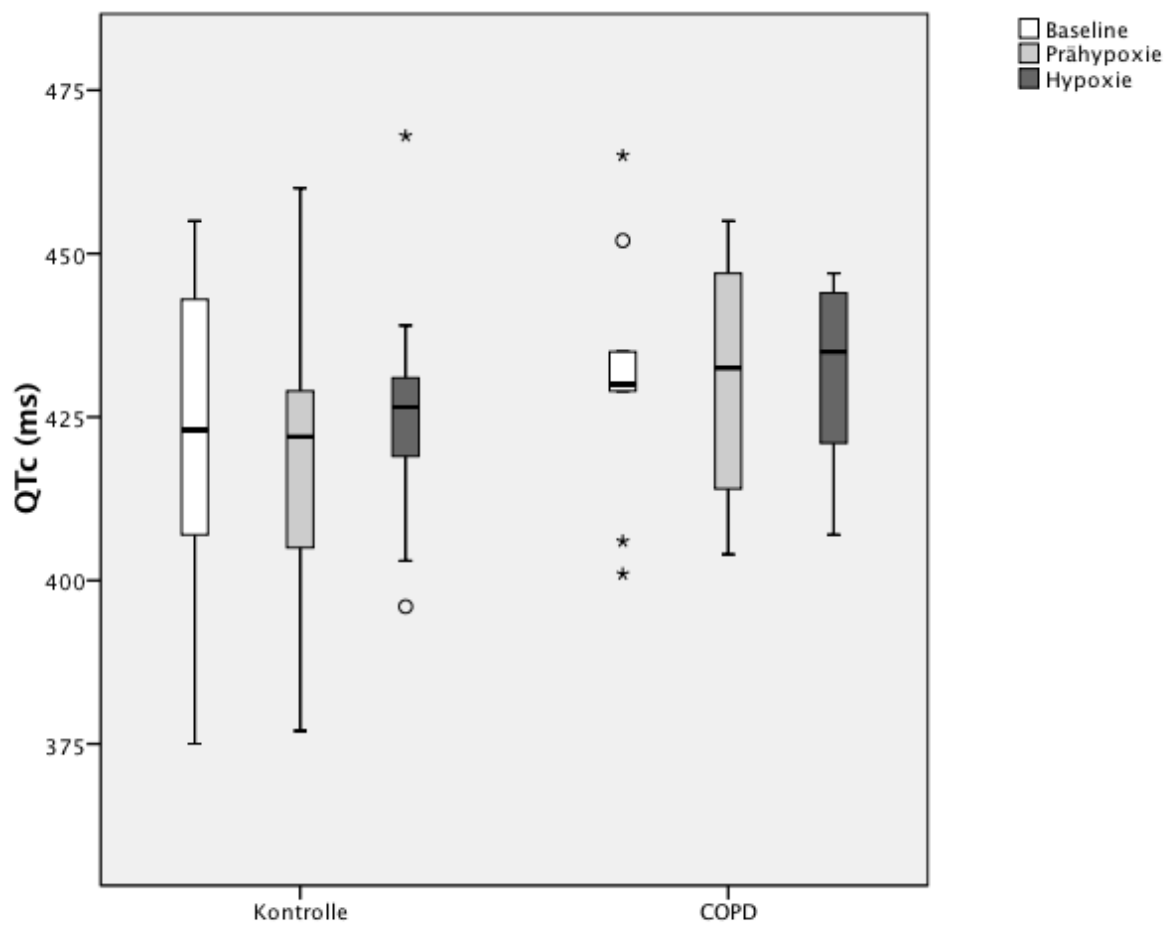


Abbildung 18 Boxplot-Diagramm der QTc-Zeiten

QTd

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der QTd zwischen den COPD-Patienten und Kontrollen (Baseline: 31 ± 12 vs. 27 ± 6 ms; $p=0,393$; Prähypoxie: 32 ± 11 vs. 27 ± 10 ms; $p=0,393$; Hypoxie: 24 ± 6 vs. 29 ± 9 ms; $p=0,105$). Unter den Kontrollprobanden bestand kein signifikanter Unterschied der QTd-Zeit zwischen den einzelnen Phasen (Baseline vs. Prähypoxie: $p=0,953$; Baseline vs. Hypoxie: $p=0,415$; Prähypoxie vs. Hypoxie: $p=0,385$). Bei den COPD-Patienten zeigte sich eine signifikant niedrigere QT-Dispersion in der Hypoxie im Vergleich zur Baseline und Prähypoxie ($p=0,032$ bzw. $p=0,020$) (Abbildung 19).

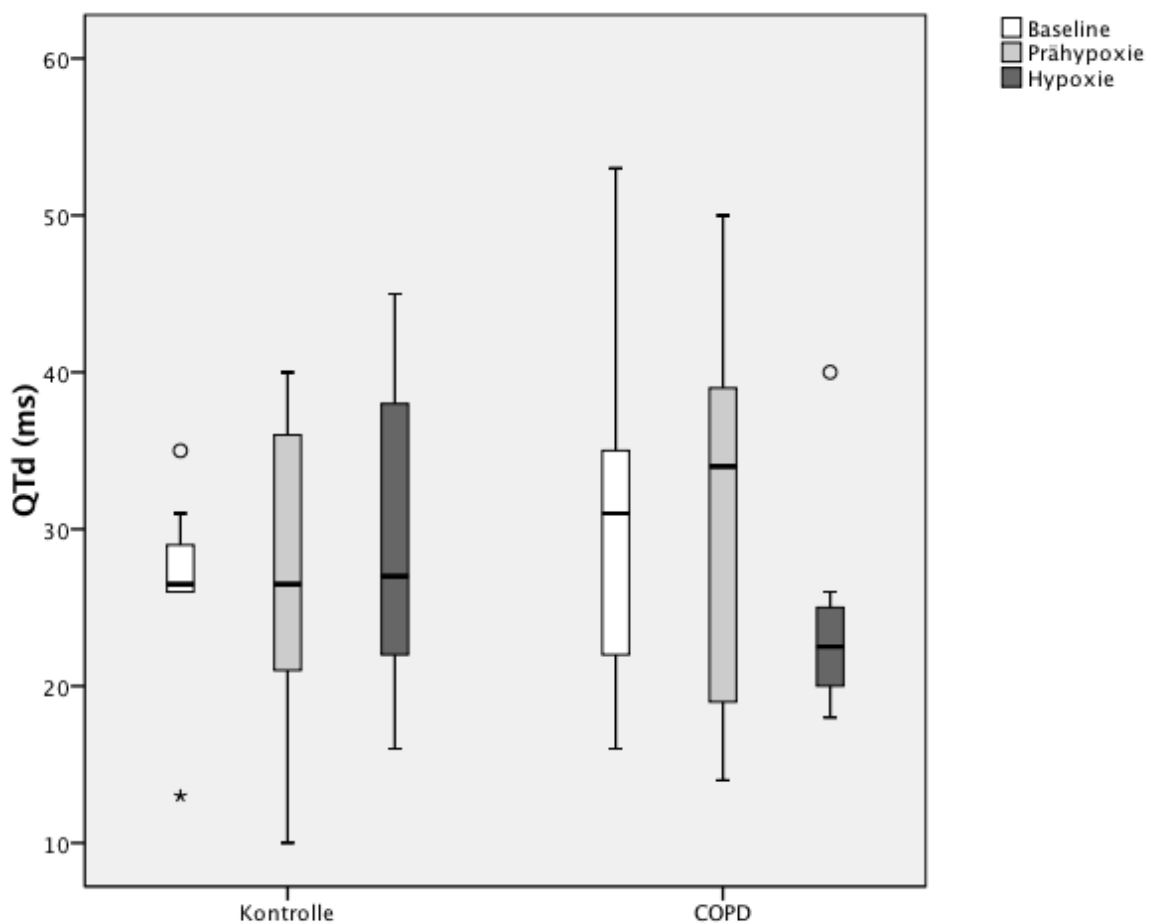


Abbildung 19 Boxplot-Diagramm der QTd-Zeiten

TpTe

Die TpTe-Zeit war über alle Phasen des Experiments nicht signifikant unterschiedlich zwischen COPD-Patienten und Kontrollen (Baseline: 81 ± 12 vs. 76 ± 14 ms; $p=0,393$; Prähypoxie: 31 ± 8 vs. 76 ± 10 ms; $p=0,353$; Hypoxie: 76 ± 15 vs. 74 ± 17 ms; $p=0,529$) (Abbildung 20).

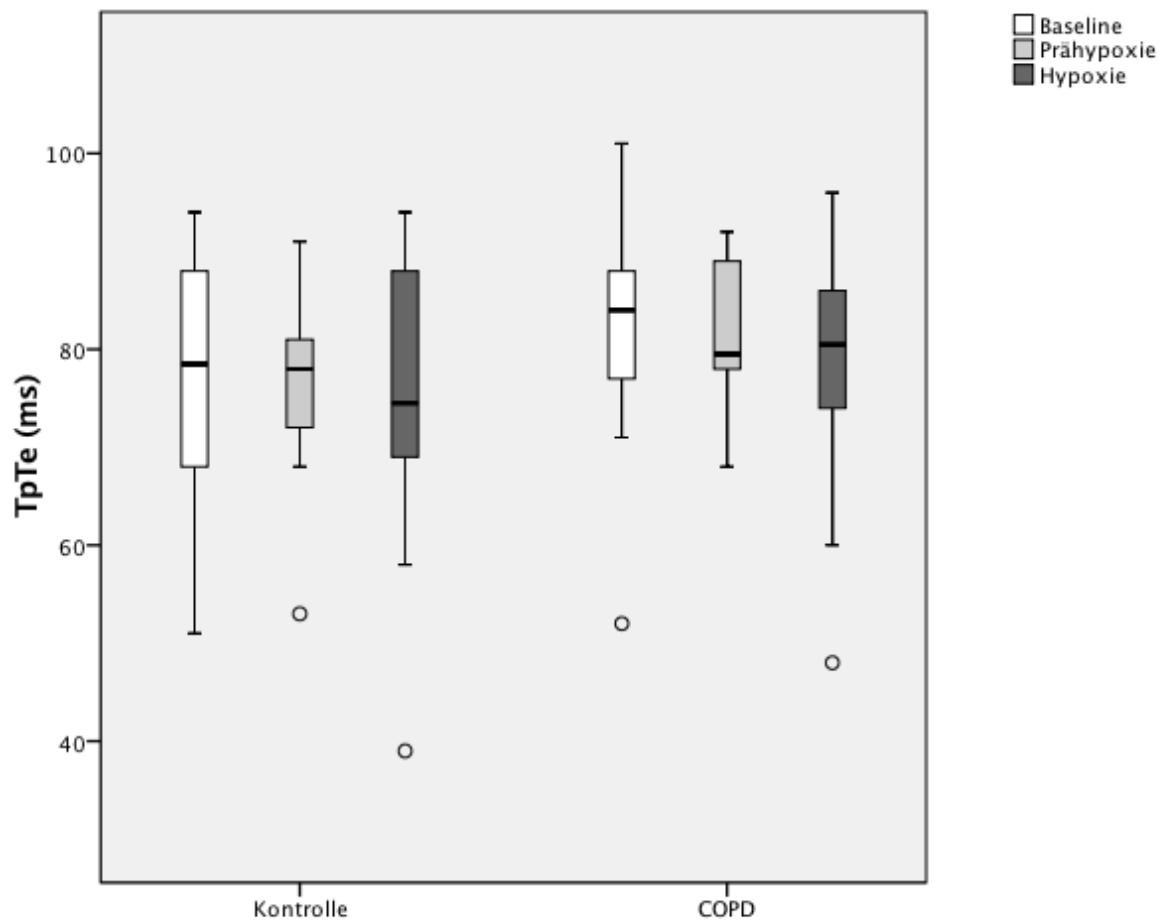


Abbildung 20 Boxplot-Diagramm der TpTe-Zeiten

TpTec

Die TpTec-Zeit war zwischen COPD-Patienten und Kontrollen lediglich in der prähypoxischen Phase signifikant erhöht (104 ± 10 vs. 88 ± 14 ms; $p=0,004$). In der Baseline und Hypoxie ergab sich ein nicht-signifikantes Ergebnis (98 ± 16 vs. 85 ± 16 ms bzw. 104 ± 17 vs. 88 ± 20 ms; jeweils $p=0,075$) (Abbildung 21).

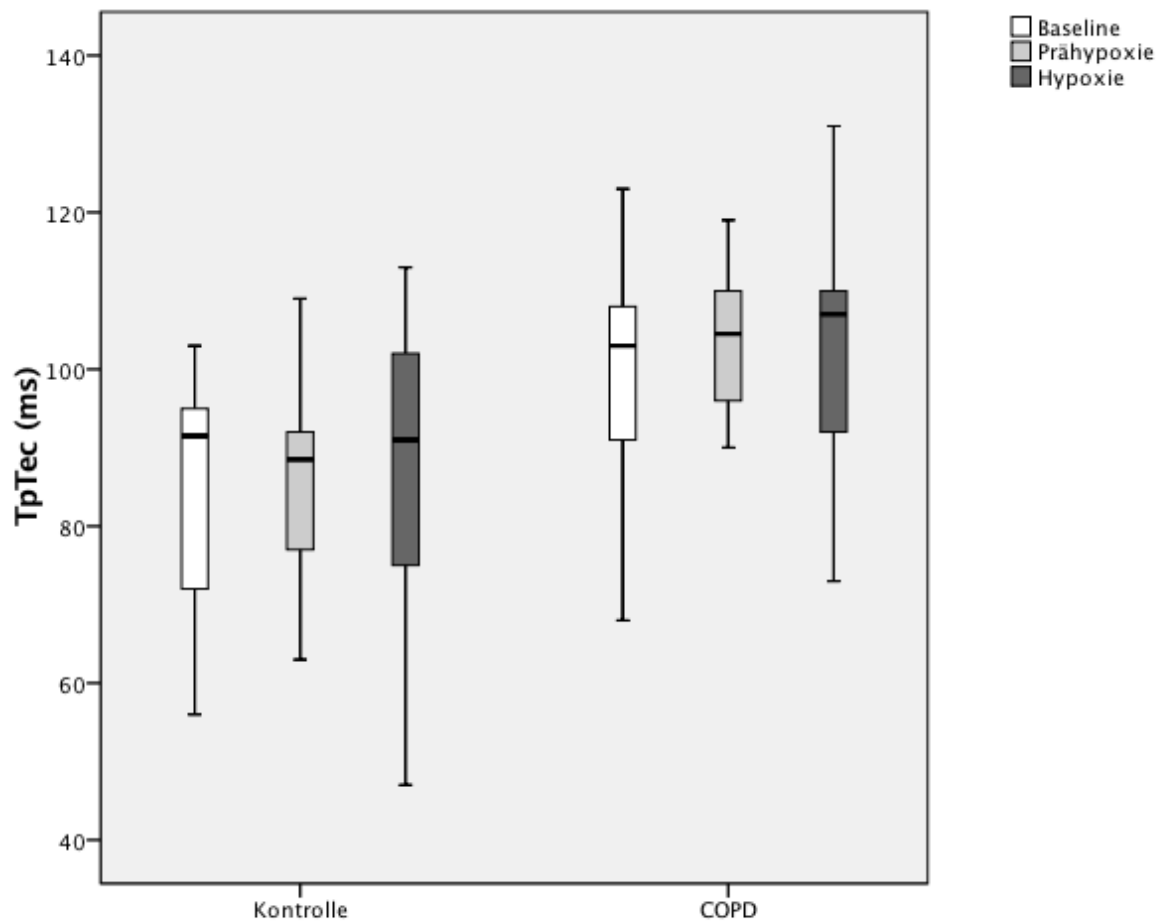


Abbildung 21 Boxplot-Diagramm der TpTec-Zeiten

TpTed

Hinsichtlich der TpTe-Dispersion ergab sich in keiner Phase des Experiments ein signifikanter Unterschied zwischen der COPD- und Kontrollgruppe (Baseline: 33 ± 14 vs. 31 ± 15 ms; $p=0,684$; Prähypoxie: 37 ± 17 vs. 30 ± 9 ms; $p=0,315$; Hypoxie: 25 ± 7 vs. 28 ± 13 ms; $p=0,796$).

Unter den Kontrollprobanden bestanden zwischen keinen Phasen signifikante Unterschiede der TpTed-Zeit (Baseline vs. Prähypoxie: $p=0,645$; Baseline vs. Hypoxie: $p=0,799$; Prähypoxie vs. Hypoxie: $p=0,779$). Bei den COPD-Patienten zeigte sich eine signifikant niedrigere TpTe-Dispersion in der Hypoxie im Vergleich zur prähypoxischen Phase ($p=0,028$). Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen Baseline und Prähypoxie und zwischen Baseline und Hypoxie ($p=0,540$ bzw. $p=0,241$) (Abbildung 22).

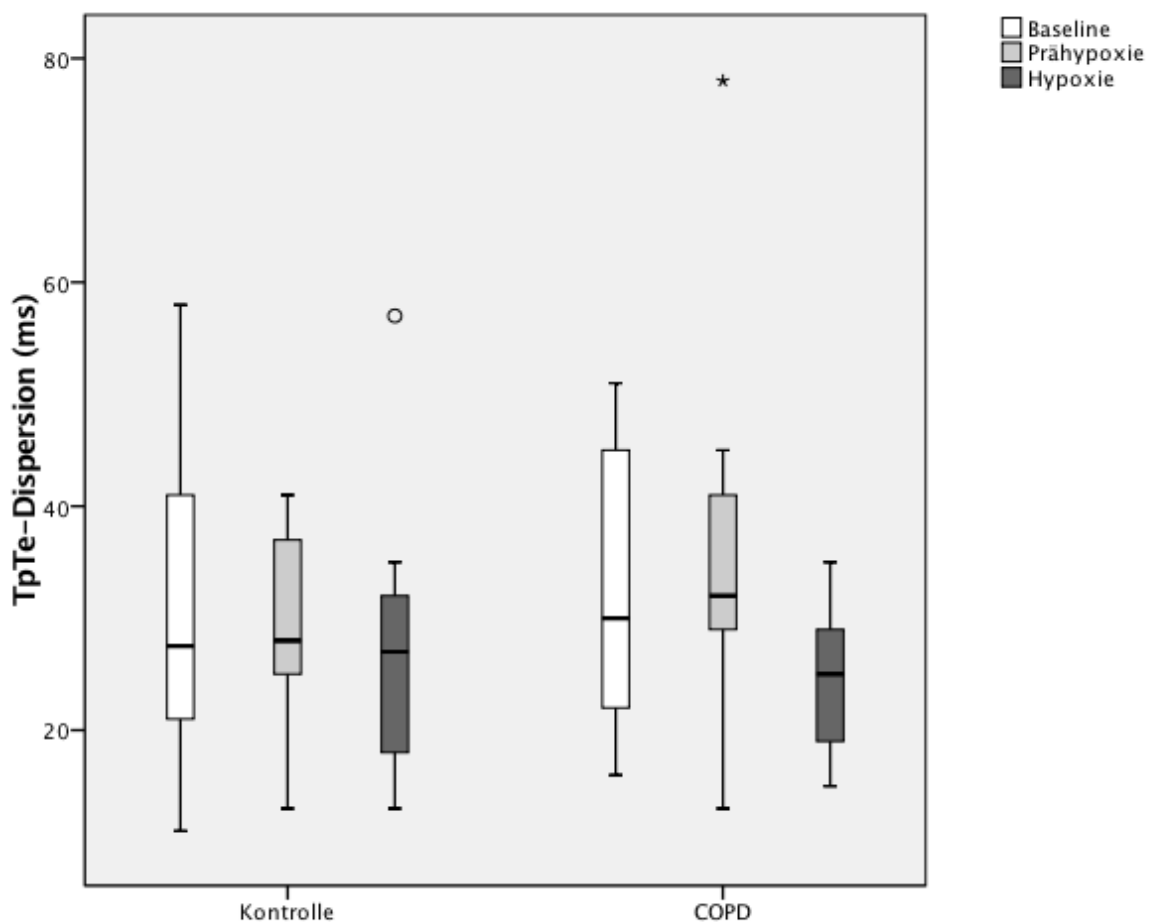


Abbildung 22 Boxplot-Diagramm der TpTed-Zeiten

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die pulsoxymetrisch gemessene periphere Sauerstoffsättigung war in allen Phasen des Experiments bei COPD-Patienten signifikant niedriger als bei Kontrollen, wobei die signifikantesten Ergebnisse während der Hypoxie zu verzeichnen waren. Hinsichtlich der zerebralen Oxygenierung konnte in der hypoxischen Phase eine signifikant niedrigere linkshemisphärielle rSO_2 unter den COPD-Patienten demonstriert werden. Im Hinblick auf die frequenzkorrigierten EKG-Parameter der kardialen Repolarisation und der Dispersionsmarker zeigten sich zwischen COPD-Patienten und Kontrollen eine signifikant höhere TpTec in der prähypoxischen Phase. Die TpTec wies bei COPD-Patienten während Baseline und Hypoxie höhere Werte auf, die jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus blieben.

Kontrollen und Probanden wiesen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihrer subjektiven Dyspnoesymptomatik nach BORG auf.

4 DISKUSSION

4.1 Einleitung in die Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden erstmals Veränderungen der zerebralen Sauerstoffsättigung sowie erweiterte Marker der myokardialen Repolarisation bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen unter akuter hypoxischer Hypoxämie in Kombination mit geringer körperlicher Belastung untersucht. Zusätzlich wurde die Studiengruppe mit einer Kontrollkohorte ohne Lungenerkrankungen verglichen. Die Ergebnisse derartiger Studien sind relevant, da immer mehr Patienten mit Lungenerkrankungen gewillt sind Flugreisen anzutreten.

Effekte einer milden Hypoxie bei Flugreisen auf die zerebrale Sauerstoffversorgung und kardialen Arrhythmien sind bislang nicht vollständig geklärt. Ein Zusammenhang zwischen akuter oder chronischer Hypoxie und Störungen der kardialen Repolarisation im Sinne einer Erhöhung bestimmter Repolarisationsmarker im EKG (z.B. QTc) wird kontrovers diskutiert. Damit bleibt weiterhin offen inwieweit Flugreisen für Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen ein Risiko darstellen.

Andererseits stellt eine Kabinendruckhöhe von ca. 8.000 ft nicht nur ein potentiell Risiko für lungenkranke Patienten dar. So konnte eine Studie von Muhm et al.⁴³ zeigen, dass es während eines drei bis siebenstündigen Flug in einer Kabinendruckhöhe von 7.000 bis 8.000 ft bei nicht-akklimatisierten Fluggästen zu vermehrtem Auftreten von Unwohlsein kommt.

Nachfolgend werden die Resultate dieser Studie zusammengefasst und im Kontext des aktuellen Forschungsstandes einer kritischen Betrachtung unterzogen.

4.2 Parameter

Periphere Sauerstoffsättigung

Die Verminderung der peripheren Sauerstoffsättigung unter Hypoxie ist eine logische Konsequenz aus einer reduzierten pulmonalen Oxygenierung¹¹². Bei COPD-Patienten kommt es aufgrund einer verminderten pulmonalen Gasaustauschfläche¹⁴ i.d.R. zu einer zusätzlich kompromittierten Oxygenierung und damit insbesondere unter Hypoxie zu einer stärkeren Entsättigung der S_pO_2 ³⁷.

Dieser Sachverhalt wurde in zahlreichen Studien demonstriert^{5,37,113} und in der vorliegenden Studie reproduziert: Es zeigten sich in beiden Gruppen signifikant niedrigere S_pO_2 -Werte unter Hypoxie, verglichen mit der Baseline und Prähypoxie und darüber hinaus eine signifikant niedrigere S_pO_2 bei COPD-Patienten in allen drei Phasen des Experiments. Dabei wurden die höchsten Signifikanzniveaus zwischen den Gruppen während der hypoxischen Phase festgestellt, was einen Hinweis auf eine unverhältnismäßige Aggravierung der Hypoxämie unter Hypoxie darstellen könnte.

Zerebrale Sauerstoffsättigung

Bei gesteigerter neuronaler Aktivität erhöht sich der Sauerstoffverbrauch des Gehirns nicht im gleich großen Ausmaß wie der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF). Eine damit einhergehende geringere Sauerstoffausschöpfung relativ zur Durchblutung führt insgesamt zu einem Abfall des Desoxy-Hb, einem Anstieg des Oxy-Hb und damit zu einem Anstieg der kapillären Sauerstoffsättigung. Dieses Phänomen wird als Entkopplung des zerebralen Blutflusses vom oxidativen Metabolismus bezeichnet^{114–116}. Bei akuter und chronischer Hypoxie bleibt der relative rCBF-Anstieg^{117,118} und das Ausmaß der Deoxygenierung von Hämoglobin¹¹⁹ infolge neuronaler Aktivierung unverändert.

In der vorliegenden Studie kam es in beiden Gruppen infolge hypoxischen Stresses zu einer signifikanten Minderung der regionalen frontozerebralen Sauerstoffsättigung, wobei COPD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen lediglich in der hypoxischen Phase und lediglich linksfrontal eine signifikant niedrigere Sauerstoffsättigung aufwiesen. Die rechtsfrontale Sauerstoffsättigung zeigte hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Das Gehirn spielt eine wichtige Rolle in der Regulierung des autonomen Nervensystems (ANS), wobei nach derzeitigem Forschungsstand der linken Hemisphäre eher die Modulation der parasympathischen Aktivität und der rechten Hemisphäre eher die der sympathischen Aktivität zugeschrieben wird^{120–123}. Anatomische Untersuchungen konnten beweisen, dass direkte neuronale Bahnen zwischen präfrontalem Kortex und den kardiovaskulären Kontrollzentren im Rückenmark und Hirnstamm existieren¹²⁴.

Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer Studie von Tanida et al.¹²⁰, in der eine Assoziation der rechtsfrontalen neuronalen Aktivierung mit einer gesteigerten Herzfrequenz demonstriert werden konnte. Im Rahmen neurochirurgischer Operationen

konnte gezeigt werden, dass eine elektrische Stimulation der linken Inselrinde in einer Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks resultiert, während die Stimulation der rechten Inselrinde einen gegenteiligen Effekt erzielt¹²¹. Eine elektroenzephalographische Studie stellte fest, dass eine größere rechtsfrontale Aktivität bei unangenehmen visuellen Stimuli mit höheren Herzfrequenzen und höheren arteriellen Blutdrücken vergesellschaftet ist¹²².

Bei vielen Patienten mit respiratorischen Erkrankungen besteht eine grundsätzlich erhöhte sympathische Aktivität, was teilweise in einer Aktivierung der arteriellen Chemorezeptoren begründet liegt¹²⁵. In der vorliegenden Studie konnte bei COPD-Patienten in der hypoxischen Phase eine signifikant höhere Herzfrequenz und ein signifikant höherer mittlerer arterieller Druck festgestellt werden, was als Hinweis auf eine gesteigerte sympathische Aktivität gewertet werden kann.

Vor diesem Hintergrund könnten die Messergebnisse darauf hindeuten, dass hypoxische Bedingungen bei COPD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen zwar zu einer niedrigeren rSO_2 führen, diesem Effekt jedoch rechtshemisphäriell aufgrund einer gesteigerten Sympathikusaktivität teilweise entgegengewirkt wird.

Herzfrequenz

Ein Anstieg der Herzfrequenz ist eine bekannte und logische Konsequenz körperlicher Belastung¹²⁶ und hypoxischen Stresses²⁶.

Die S_aO_2 ist zusammen mit dem Hämoglobin und dem physikalisch gelösten Sauerstoff eine der Determinanten der Sauerstoffkapazität des Blutes (C_aO_2)^{127,128}:

$$C_aO_2 = S_aO_2 (\%) \times Hb (\text{g/dl}) \times 1,34 (\text{ml/g}) + P_aO_2 \times 0,0031$$

1,34 = Hüfner-Zahl: Sauerstoffbindungskapazität von Hämoglobin in vivo (ml/g)

0,0031 = Löslichkeitskonstante von Sauerstoff im Plasma

Bei Hypoxie wird die verminderte C_aO_2 durch ein erhöhtes Herzzeitvolumen (Herzfrequenz (HF) x Schlagvolumen (SV)) kompensiert, sodass das Sauerstoffangebot (DO_2) unter Hypoxie idealerweise konstant bleibt¹²⁷:

$$DO_2 = C_aO_2 \times HF \times SV = C_aO_2 \times HZV$$

Dabei wird die S_aO_2 von peripheren Chemorezeptoren im Glomus caroticum detektiert und führt bei Hypoxie zu einer Sympathikusaktivierung. Im Falle einer akuten Hypoxie kommt es letztlich zu einer Erhöhung der HF, nicht jedoch des SV¹²⁸.

In der vorliegenden Studie konnten diese Erkenntnisse reproduziert werden. So war die Herzfrequenz in beiden Gruppen unter Belastung und Hypoxie signifikant höher als unter Belastung und Normoxie, und darunter wiederum höher als zur Baseline. Außerdem lag die Herzfrequenz der COPD-Patienten in allen Phasen höher als zur entsprechenden Phase der Kontrollprobanden, was auf eine zusätzliche Kompensation im Rahmen der chronischen Hypoxie hinweist.

Mittlerer arterieller Druck

In beiden Gruppen war kein signifikanter Anstieg des MAP zwischen Baseline und Prähypoxie zu verzeichnen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die niedrigstmögliche Belastungsstufe von 25 Watt gewählt wurde. Bei den Kontrollen blieb außerdem ein signifikanter Anstieg der MAP zwischen Prähypoxie und Hypoxie aus. Tamisier et al.¹²⁹ kamen zu ähnlichen Ergebnissen bei gesunden Probanden unter intermittierender Hypoxie.

Der mittlere arterielle Druck der COPD-Patienten war während der hypoxischen Phase signifikant höher als zur Baseline und Prähypoxie, was als kompensatorischer Mechanismus und Sympathikusaktivierung (s.o.) bei hypoxischem Stress gewertet werden kann. Da kein signifikanter Unterschied zwischen Baseline und Prähypoxie bestand, steht der Blutdruckanstieg eher im Zusammenhang mit der Hypoxie als alleinig mit der milden körperlichen Belastung. Zur Veränderung des arteriellen Blutdrucks bei COPD-Patienten unter akuter Hypoxie liegen allerdings bislang keine Forschungsergebnisse vor.

Kardiale Repolarisation

Die QTc-Zeit stellt einen wichtigen nichtinvasiven Parameter für kardiale Repolarisationsstörungen dar und kann teilweise zur Risikostratifizierung kardialer Arrhythmien herangezogen werden¹³⁰. Als weitere EKG-Parameter der kardialen Repolarisation gelten die QTd, TpTe, TpTec und TpTed.

In tierexperimentellen Studien konnten drei myokardiale Zelltypen als Determinanten der kardialen Repolarisation identifiziert werden: Epikardiale Zellen, endokardiale Zellen und midmyokardiale Zellen (M-Zellen). Letztere stellen eine Mischform zwischen

Purkinje-Fasern und Ventrikelmyokardzellen dar¹³¹. Die Repolarisation der epikardialen Zelle ist mit der Spitze der T-Welle assoziiert und die letzte M-Zellen-Repolarisation deckt sich zeitlich mit dem Ende der T-Welle. Die QT-Zeit wird demzufolge von der Dauer des längsten Aktionspotentials der M-Zellen bestimmt und die TpTe-Zeit erlaubt eine Aussage hinsichtlich der transmuralen Dispersion der Repolarisation¹³². Eine irreguläre transmurale Repolarisation kann einen Trigger für ventrikuläre Arrhythmien darstellen⁶⁹. Auf zellulärer Ebene konnten Mechanismen direkter hypoxischer Beeinflussung von Ionenpumpen nachgewiesen werden. Eine hypoxiebedingte Verminderung von Adenosintriphosphat (ATP) an Orten des Myokards, die besonders von Hypoxie betroffen sind, führt zu einer verringerten Aktivität der Natrium-Kalzium-Pumpe was eine intrazelluläre Kalziumüberladung zur Folge hat. Eine gesteigerte intrazelluläre Kalziumkonzentration kann Mechanismen aktivieren, die einen schädigende Einfluss auf die Zelle ausüben¹³³.

QT

Die signifikant niedrigere QT in der COPD-Gruppe in allen Phasen des Experiments sowie die Differenzen innerhalb der Gruppen zwischen den Phasen können in erster Linie durch die signifikant unterschiedlichen Herzfrequenzen zwischen den Phasen und Gruppen erklärt werden. Dies wird bei der Analyse der QTc als frequenzkorrigierter Parameter deutlich.

QTc

Hinsichtlich der QTc konnten weder zwischen den Gruppen, noch innerhalb der Gruppen zwischen den einzelnen Phasen signifikante Unterschiede festgestellt werden. Dieses Ergebnis steht konträr zur aufgestellten Hypothese und zu den Ergebnissen einiger bisheriger Studien^{79,80,87}.

So zeigten Roche et al.⁷⁹ und Horii et al.⁸⁰ bei gesunden Probanden einer Verlängerung der QTc unter hypoxischen Bedingungen. Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass es sich in beiden Studien um hypoxische Verhältnisse handelte, die deutlich über derer gewöhnlicher Flugreisen hinausgehen. So ließen Roche et al. die Probanden ein Luftgemisch einer F_iO_2 von 11% inhalieren und Horii et al. führten die Versuche in einer Höhe zwischen 4.400 und 7.800 m durch. Eine Verlängerung der QTc unter Flugreisebedingungen bei Gesunden erscheint zumindest anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie unwahrscheinlich. Sievi et al.⁸⁷ fanden eine signifikant erhöhte QTc

bei COPD-Patienten, wobei es sich um eine rein explorative Studie handelte und Effekte der akuten Hypoxie wie bei Flugreisen nicht untersucht wurden. Das Zigarettenrauchen stellt einen gemeinsamen Risikofaktor pulmonaler und kardialer Erkrankungen dar. Somit könnte die Verlängerung der QTc auch im Zusammenhang mit teils unerkannten kardialen Komorbiditäten stehen⁹⁰.

Andere Studien fanden hingegen keinen Zusammenhang zwischen Hypoxie und einem Anstieg der QTc^{88,91}. In einer Beobachtungsstudie stellten Sarubbi et al.⁸⁸ in Bezug auf die QTc keine signifikanten Unterschiede zwischen COPD-Patienten und Kontrollen fest. Skipworth et al.⁹¹ kamen in einer Interventionsstudie zu dem Ergebnis, dass die Inhalation von 15-prozentigem Sauerstoff bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen nicht zu einer Verlängerung der QTc führt. In dieser Studie stellten COPD-Patienten jedoch nur einen kleinen Teil dar und die Ergebnisse wurden nicht nach Gruppen unterteilt, sodass fraglich ist, inwieweit das Gesamtergebnis die COPD-Kohorte repräsentiert.

Diese dargestellten, teils widersprüchlichen Studienergebnisse könnten darauf zurückzuführen sein, dass nicht jeder COPD-Patient eine Verlängerung der QTc-Zeit aufweist. Die hypoxämische COPD ist oftmals mit einer autonomen Neuropathie assoziiert¹³⁴ und geht laut einer Studie von Stewart et al. in dieser Kombination mit einer verlängerten QTc einher¹³⁵. Eine QTc-Verlängerung bei autonomer Neuropathie konnte bereits bei Patienten mit Diabetes mellitus demonstriert werden¹³⁶.

Andererseits könnten normale QTc-Werte bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen teilweise auf eine Hypoxieresistenz zurückzuführen sein. Es bestehen Hinweise darauf, dass Hypoxie infolge von metabolischen und vaskulären Anpassungsmechanismen zu einer Resistenz ischämiebedingter Leitungsstörungen peripherer Nerven führt^{137,138}. Diese Mechanismen könnten analog dazu auch im Reizleitungssystem des Herzens eine Rolle spielen und somit Leitungsverzögerungen unterbinden⁹⁰.

QT-Dispersion

Die QT-Dispersion eignet sich laut einiger Studien zur Detektion asynchroner örtlicher Myokardrepolarisationen. Ein erhöhter Wert wurde in Zusammenhang mit Hypoxämie gebracht^{73,74} und als Risikofaktor für Arrhythmien bei kardial erkrankten Patienten genannt¹³⁰. Sahu et al. kamen in einer Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, dass die QTd zwar von prognostischen Wert sei, dieser jedoch eher bei Patienten mit nicht-kardialen

Erkrankungen zum Tragen kommt. Ein abnormales EKG sei wie bei vielen kardial erkrankten Patienten hinsichtlich der Auswertung der QTd eher ungeeignet¹³⁹. Malik et al. postulierten, dass sich die QTd von Gesunden und herzkranken Patienten stark überlappen und wahrscheinlich allenfalls eine QTd >100 ms einen diagnostischen Wert für gestörte Repolarisationen aufweist⁷².

Keily et al. stellten unter akuter Hypoxie eine signifikant erhöhte QTd bei gesunden Probanden fest, wobei deutlich niedrige S_pO₂-Werte (75-80%) unter Hypoxie verzeichnet wurden⁸¹. In der vorliegenden Studie lag die durchschnittliche S_pO₂ bei Gesunden unter Hypoxie im Mittel bei ca. 92%.

Studienergebnisse hinsichtlich der QTd bei COPD-Patienten sind ebenso strittig: Während Smith et al.⁹⁰ keine Änderung der QTd infolge bestastungsinduzierter Hypoxämie feststellten, zeigten Sarubbi et al.⁸⁸ im Rahmen einer Beobachtungsstudie eine signifikant erhöhte QTcd bei COPD-Patienten, verglichen mit gesunden Probanden.

In der vorliegenden Studie war die QTd bei COPD-Patienten unter Hypoxie im Vergleich zur Baseline und Prähypoxie signifikant niedriger, was konträr zur Annahme einer Steigerung der QTd infolge heterogener QT-Intervalllängen steht. Das Ergebnis deutet paradoxerweise auf synchronere QT-Zeiten hin, da ein erniedrigter Dispersionswert für ähnlich lange QT-Intervalle an verschiedenen Stellen des Ventrikelmyokards spricht. Insofern ist zumindest in dem untersuchten Kollektiv anhand der QTd keine Neigung zu Repolarisationsstörungen abzuleiten. Auch die im Vergleich zur Hypoxie höheren Werte zur Baseline und Prähypoxie sind eher nicht als pathologisch einzustufen, da sie sich nicht signifikant von denen der Kontrollen unterscheiden und zudem deutlich unterhalb der vorgeschlagenen Schwelle von 60 ms⁸⁷ bzw. 100 ms⁷² lagen.

Öztürk et al.¹⁴⁰ verzeichneten in einer Studie mit gesunden Militärpiloten ebenfalls eine signifikant niedrigere QTd unter akuter Hypoxie. Dieser Unterschied hob sich allerdings nach Frequenzkorrektur der QTd (QTcd) auf. Dies wirft die Frage auf, inwieweit die Senkung der QTd unter Hypoxie mit einer gesteigerten Herzfrequenz zusammenhängt.

TpTe

Die TpTe unterschied sich weder gruppenintern zwischen den Phasen, noch im Gruppenvergleich.

Eine Meta-Analyse von Tse et al.⁷⁵ mit insgesamt 155.856 Patienten in 33 Studien zeigte, dass eine verlängerte TpTe (Cutoff von ca. 103±17 ms) mit einem 1,14-fach

höheren Risiko für ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern und plötzlichen Herztod assoziiert ist ($p < 0,001$). Es wird betont, dass das TpTe-Intervall zur Risikostratifizierung genutzt werden kann, jedoch hinsichtlich des Arrhythmierisikos nie alleinig betrachtet werden sollte. In der vorliegenden Studie wurden im Mittel in keinem Kollektiv zu keinem Zeitpunkt TpTe-Werte errechnet, die den o.g. Cutoff überschritten. Daher kann zumindest in der untersuchten Studienpopulation nicht von einem aus der TpTe abgeleiteten erhöhtem Arrhythmierisiko im Sinne der Metaanalyse von Tse et al. ausgegangen werden.

Eine im Rahmen dieser Metaanalyse untersuchte Fall-Kontroll-Studie von Panikkath et al.¹⁰⁵ an 353 Fällen mit plötzlichem Herztod und 342 Kontrollpatienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) ohne Anamnese eines plötzlichen Herztodes zeigte, dass eine verlängerte TpTe mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod assoziiert ist (89 ms vs. 76 ms; $p < 0,0001$). Dies galt auch innerhalb einer Subgruppe mit normaler QTc gemäß Rotterdam-Kriterien⁶⁹ (84 ms vs. 75 ms; $p < 0,0001$). Darüber hinaus blieb die TpTe auch nach Adjustierung für alle Begleiterkrankungen ein signifikanter Prädiktor für den plötzlichen Herztod ($OR \approx 2$). Bei einer TpTe > 85 ms lag die OR sogar bei ca. 3,5. Hinsichtlich des prädiktiven Wertes zeigte sich die TpTe als signifikant besserer Wert als die QTc.

TpTec

Die Aussage der TpTe ist eingeschränkt, da es sich analog zur QT nicht um einen frequenzkorrigierten Parameter handelt. Laut einiger Autoren ist auch bei diesem Parameter eine Frequenzkorrektur akkurater⁷⁶, weshalb zusätzlich die TpTec als frequenzkorrigierter Parameter berechnet wurde. Dabei zeigte sich in der prähypoxischen Phase ein signifikant erhöhter Wert bei den COPD-Patienten. Baseline und Hypoxie lieferten Tendenzen einer höheren TpTec in der COPD-Gruppe, die jedoch knapp unter dem Signifikanzniveau blieben. Sollten diese Tendenzen zu signifikant erhöhten TpTec-Werten bei COPD-Patienten erste Indizien für eine erhöhte TpTec in größeren Populationen geben, so kann es sich nicht um einen Effekt der akuten Hypoxie handeln, sondern stünde eher mit den chronisch hypoxischen Effekten dieser Erkrankung in Zusammenhang. Andernfalls dürfte sich lediglich in der hypoxischen Phase eine Tendenz zur Signifikanz bzw. eine tatsächlich signifikant erhöhte TpTec zeigen. In Ermangelung diesbezüglicher Studien an COPD-Patienten kann dieses Ergebnis nicht im Kontext des aktuellen Forschungsstandes betrachtet werden.

Allerdings wurde die TpT_{ec} bei Patienten mit plötzlichem Herzstillstand untersucht: In einer Studie von Chua et al.⁷⁶ mit 628 Fällen von plötzlichem Herzstillstand und 819 Kontrollen zeigte sich, dass die TpT_{ec} der TpT_e als Prädiktor für plötzlichen Herztod überlegen ist. Unabhängig von Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, QRS-Dauer, QT_c und einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion wurde eine TpT_{ec} von >90 ms als Prädiktor für einen plötzlichen Herztod (OR=2,8; p<0,0001) identifiziert. In der vorliegenden Studie lagen die Mittelwerte der TpT_{ec} der Kontrollen in allen Phasen knapp unter 90 ms, während die Werte der COPD-Patienten in allen Phasen 90 ms überschritten. Allerdings können diese Ergebnisse nicht im Sinne einer erhöhten Arrhythmieeigung von COPD-Patienten interpretiert werden, da einerseits zu wenige Studien vorliegen um einen zuverlässigen Cutoff zu identifizieren und andererseits die Aussagekraft retrospektiver Studie wie die von Chua et al. stark eingeschränkt ist und kaum auf andere Patientengruppen übertragen werden kann.

TpT_e-Dispersion

Die TpT_e ist ein bislang wenig untersuchter Parameter, dessen Bedeutung nicht vollständig verstanden ist. Vergleichbar mit der QT-Dispersion gibt er Aufschluss über myokardiale Repolarisationsinhomogenitäten und wird teilweise als geeigneterer Marker zur Risikostratifizierung myokardialer Arrhythmien diskutiert^{77,78}.

Analog zu den Ergebnissen der QT-Dispersion zeigte sich bei den COPD-Patienten eine signifikant erniedrigte TpT_e in der hypoxischen Phase, was im Kontrast zur aufgestellten Hypothese steht. Sollte es, durch eine transiente hypoxische Hypoxämie zu unterschiedlich langen Repolarisationen an verschiedenen Orten des Ventrikelmyokards kommen, müsste dies Ausdruck in einem erhöhten Dispersionswert finden. Die hier dargestellten Ergebnisse offenbaren jedoch das Gegenteil. Eine absolut synchrone Repolarisation würde demnach in einer möglichst niedrigen Dispersionszahl resultieren. Da demnach ein pathologisch niedriger Dispersionswert nicht existieren kann, sind die TpT_e-Werte der COPD-Patienten in der hypoxischen Phase zumindest nicht besorgniserregend. Auch die im Vergleich höheren Werte in der Baseline und Prähypoxie sind vermutlich nicht pathologisch, da sie sich nicht signifikant von denen der Kontrollen unterscheiden.

4.3 Limitationen

In dieser Studie inhalierten die Probanden ein normobares hypoxisches Luftgemisch einer F_iO_2 von 0,15. Eine hypobare Hypoxie mittels Druckkammer würde die tatsächlichen Flugreisebedingungen zwar adäquater simulieren, ist jedoch aus Kostengründen schwerer realisierbar. Jedoch konnten Kelly et al.¹¹² zeigen, dass sich die Veränderung der S_pO_2 während eines kommerziellen Fluges nicht signifikant von der S_pO_2 bei normobarer Hypoxie ($F_iO_2=0,15$) unterscheidet. Laut Dillard et al.¹¹³ bestehen zumindest hinsichtlich der P_aO_2 keine signifikanten Unterschiede zwischen der Exposition in einer hypobaren Druckkammer und der Testdurchführung mittels normobarem HAST.

Überdies ergeben sich bei tatsächlichen Flugreisebedingungen Effekte wie Beschleunigung, Turbulenzen und eine geringere Luftfeuchtigkeit als am Boden, was einen Einfluss auf die gemessenen Parameter ausüben könnte. Diese Einflüsse lassen sich jedoch kaum experimentell simulieren.

Die Ausmessung des EKGs gestaltet sich in Anbetracht von Bewegungsartefakten deutlich schwieriger als in einem Ruhe-EKG, weshalb fehlerhafte Messwerte nicht auszuschließen sind^{72,141,142}. Selbst in einem Ruhe-EKG sind Messungenauigkeiten nicht ungewöhnlich. So zeigt sich in einer Studie eine untersucherabhängige Variation der QTd von ca. 11 ms⁹⁰. Darüber hinaus besteht eine intraindividuelle Variabilität der Repolarisationszeiten, in einer Studie von ca. 6 ms bei der QTd¹⁴³.

Zudem könnte die Aussagekraft der Studie durch eine Stichprobenverzerrung limitiert sein, da nur solche Patienten der Teilnahme eingewilligten, die sich imstande sahen, den körperlichen Anforderungen voraussichtlich gerecht zu werden (Selbstselektion). Weiterhin haben einige der tendenziell morbideren Patienten die Untersuchung vorzeitig abgebrochen und konnten daher nicht in die finale Auswertung einbezogen werden. Somit handelt es sich bei den in die Studie und Auswertung eingeschlossenen Patienten um ein tendenziell gesünderes Kollektiv, was ein Erklärungsansatz für die nicht der Hypothese entsprechenden Veränderungen der EKG-Parameter unter Hypoxie sein könnte.

Schlussendlich ist festzuhalten, dass es sich bei einer Studienpopulation von zehn Patienten und zehn Kontrollen um sehr kleine Gruppen handelt. Demnach sind signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen kritisch zu betrachten (Fehler 1. Art). Andersherum können sich vermutete Effekte (z.B. möglicherweise tatsächlich signifikante erhöhte Messwerte der kardialen Repolarisation unter Hypoxie bei COPD-

Patienten) aufgrund der zu niedrigen Fallzahl statistisch nicht signifikant darstellen (Fehler 2. Art).

4.4 Schussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Studie versteht sich als Pilotstudie und gibt erste Hinweise zur Veränderung der Oxygenierung und kardialen Repolarisation unter Hypoxie und körperlicher Belastung bei Patienten mit COPD. Störungen der zerebralen Oxygenierung könnten die Flugtauglichkeit von COPD-Patienten beeinträchtigen. Allerdings sind zur Verifizierung der Ergebnisse weitere Studien mit größeren Patientenzahlen und homogenerem Erkrankungsprofil notwendig.

Mit der Boeing 787 existiert derzeit ein Flugzeug, das aufgrund seiner Carbonfaserbauweise eine Kabinendruckhöhe von 6.000 ft tolerieren kann⁵. Es ist denkbar, dass Flugzeuge mit solchen Eigenschaften in Zukunft vermehrt zum Einsatz kommen werden, sodass die Frage nach Effekten der Hypoxie auf Flugreisen eine geringere Dimension annehmen könnte.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. International Civil Aviation Organization (ICAO). Civil Aviation Statistics of the World and ICAO staff estimates. [Internet]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/IS.AIR.PSGR>
2. International Air Transport Association (IATA). IATA Forecasts Passenger Demand to Double Over 20 Years [Internet]. Available from: <http://www.iata.org/pressroom/pr/Pages/2016-10-18-02.aspx>
3. Adeloje D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, Nair H, Gasevic D, Sridhar D, Campbell H, Chan KY, Sheikh A, Rudan I; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015;5(2):020415.
4. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030 [Internet]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/
5. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, Buchdahl R, Coker RK, Cummin AR, Gradwell DP, Howard L, Innes JA, Johnson AO, Lim E, Lim WS, McKinlay KP, Partridge MR, Popplestone M, Pozniak A, Robson A, Shovlin CL, Shrikrishna D, Simonds D, Simonds A, Talt P, Thomas M; British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011;66(Suppl 1):i1–30.
6. Edvardsen A, Akerø A, Hardie JA, Ryg M, Eagan TM, Skjønsberg OH, Bakke PS. High prevalence of respiratory symptoms during air travel in patients with COPD. *Respir Med* 2011;105(1):50–6.
7. Mortazavi A, Eisenberg MJ, Langleben D, Ernst P, Schiff RL. Altitude-related hypoxia: risk assessment and management for passengers on commercial aircraft. *Aviat Space Environ Med* 2003;74(9):922–7.
8. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012;379(9823):1341–51.
9. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DM, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;1–74.
10. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, Romieu I, Silverman EK, Balmes JR; Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):693–718.
11. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126(1):59–65.
12. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010;15(4):623–8.
13. Goptu B, Ekeowa UI, Lomas DA. Mechanisms of emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency: molecular and cellular insights. *Eur Respir J* 2009;34(2):475–88.
14. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ,

- Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;187(4):347–65.
15. Belvisi MG, Bottomley KM. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a therapeutic role for inhibitors of MMPs? *Inflamm Res* 2003;52(3):95–100.
 16. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, Rutten EP, Op 't Roodt J, Wouters EF, Franssen FM. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(7):728–35.
 17. Holleman DR, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995;273(4):313–9.
 18. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925–31.
 19. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Sleep Med* 2015;11(6):663–70.
 20. Scirba FC, Ernst A, Herth FJF, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Kovitz KL, Chiacchierini RP, Goldin J, McLennan G; VENT Study Research Group. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363(13):1233–44.
 21. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36(4):592–608.
 22. Vogelmeier C, Buhl R, Criée C, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007;61(5):e1–40.
 23. Cummin A, Nicholson A. *Aviation Medicine and the Airline Passenger*. London: Hodder Arnold; 2002.
 24. Johnson AOC. Chronic obstructive pulmonary disease * 11: fitness to fly with COPD. *Thorax* 2003;58(8):729–32.
 25. Gong H. Advising patients with pulmonary diseases on air travel. *Ann Intern Med* 1989;111(5):349–51.
 26. Tzani P, Pisi G, Aiello M, Olivieri D, Chetta A. Flying with respiratory disease. *Respiration* 2010;80(2):161–70.
 27. Politovich MK. Aircraft icing. 2003;68–75.
 28. Hinkelbein J, Dambier M. *Flugmedizin und Flugpsychologie für die Privatpilotenausbildung*. Hördt: aeromedConsult Hinkelbein Dambier GbR; 2007.
 29. Ward M, Milledge J, West J. *High altitude medicine and physiology*. 2nd ed. London: Chapman & Hall; 1995.
 30. Smith TG, Talbot NP, Chang RW, Wilkinson E, Nickol AH, Newman DG, Robbins PA, Dorrington KL. Pulmonary artery pressure increases during commercial air travel in healthy passengers. *Aviat Sp Environ Med* 2012;83(7):673–6.

31. Suresh S. *Fatigue of Materials*. 2nd ed. Cambridge University Press; 1998.
32. Withey PA. Fatigue failure of the de Havilland comet I. *Eng Fail Anal* 1997;4(2):147–54.
33. Aerospace Medical Association, Aviation Safety Committee, Civil Aviation Subcommittee. Cabin cruising altitudes for regular transport aircraft. *Aviat Space Environ Med* 2008;79(4):433–9.
34. Seccombe LM, Peters MJ. Oxygen supplementation for chronic obstructive pulmonary disease patients during air travel. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12(2):140–4.
35. Cottrell J. Altitude exposures during aircraft flight. Flying higher. *Chest* 1988;Jan;93(1):81–4.
36. *Medical Manual 9th Edition*. Montreal—Geneva: International Air Transport Association.;
37. Gong H, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(6):980–6.
38. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjønsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000;15(4):635–9.
39. Seccombe LM, Kelly PT, Wong CK, Rogers PG, Lim S, Peters MJ. Effect of simulated commercial flight on oxygenation in patients with interstitial lung disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004;59(11):966–70.
40. Akerø A, Christensen CC, Edvardsen A, Skjønsberg OH. Hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients during a commercial flight. *Eur Respir J* 2005;25(4):725–30.
41. Crapo RO, Jensen RL, Hegewald M, Tashkin DP. Arterial blood gas reference values for sea level and an altitude of 1,400 meters. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1525–31.
42. Gong H. Air travel and patients with pulmonary and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87(4):879–85.
43. Muhm JM, Rock PB, McMullin DL, Jones SP, Lu IL, Eilers KD, Space DR, Mc Mullen A. Effect of Aircraft-Cabin Altitude on Passenger Discomfort. *N Engl J Med* 2007;357(1):18–27.
44. Beasley R, McNaughton A, Robinson G. New look at the oxyhaemoglobin dissociation curve. *Lancet (London, England)* 2006;367(9517):1124–6.
45. Robson AG, Hartung TK, Innes JA. Laboratory assessment of fitness to fly in patients with lung disease: a practical approach. *Eur Respir J* 2000;16(2):214–9.
46. Coker RK, Shiner R, Partridge MR. Is air travel safe for those with lung disease? *Eur Respir J* 2008;32(5):1423–4.
47. Akerø A, Christensen CC, Edvardsen A, Ryg M, Skjønsberg OH. Pulse oximetry in the preflight evaluation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Aviat Sp Environ Med* 2008;79(5):518–24.
48. Bradi AC, Faughnan ME, Stanbrook MB, Deschenes-Leek E, Chapman KR. Predicting the need for supplemental oxygen during airline flight in patients with chronic pulmonary disease: A comparison of predictive equations and altitude simulation. *Can Respir J* 2009;16(4):119–24.
49. Martin SE, Bradley JM, Buick JB, Bradbury I, Elborn JS. Flight assessment in patients with respiratory disease: Hypoxic challenge testing vs. predictive equations. *Qjm* 2007;100(6):361–7.
50. Robson AG, Lenney J, Innes JA. Using laboratory measurements to predict in-

- flight desaturation in respiratory patients: Are current guidelines appropriate? *Respir Med* 2008;102(11):1592–7.
51. Medical guidelines for air travel. Aerospace Medical Association, Air Transport Medicine Committee, Alexandria, Va. *Aviat Space Environ Med* 1996;67(10 Suppl):B1-16.
 52. Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC, Ryg M, Skjønberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012;67(11):964–9.
 53. Perrey S. Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods* 2008;45(4):289–99.
 54. Ekkekakis P. Illuminating the black box: investigating prefrontal cortical hemodynamics during exercise with near-infrared spectroscopy. *J Sport Exerc Psychol* 2009;31(4):505–53.
 55. Rooks CR, Thom NJ, McCully KK, Dishman RK. Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review. *Prog Neurobiol* 2010;92(2):134–50.
 56. Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC. Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol* 2007;80:177–83.
 57. Dineen NE, Brodie FG, Robinson TG, Panerai RB. Continuous estimates of dynamic cerebral autoregulation during transient hypocapnia and hypercapnia. *J Appl Physiol* 2010;108(3):604–13.
 58. Subudhi AW, Miramon BR, Granger ME, Roach RC. Frontal and motor cortex oxygenation during maximal exercise in normoxia and hypoxia. *J Appl Physiol* 2009;106(4):1153–8.
 59. Madsen P, Pott F, Olsen SB, Bay Nielsen H, Burcev I, Secher NH. Near-infrared spectrophotometry determined brain oxygenation during fainting. *Acta Physiol Scand* 1998;162(4):501–7.
 60. Secher NH, Seifert T, Van Lieshout JJ. Cerebral blood flow and metabolism during exercise: implications for fatigue. *J Appl Physiol* 2008;104(1).
 61. Subudhi AW, Panerai RB, Roach RC. Acute hypoxia impairs dynamic cerebral autoregulation: results from two independent techniques. *J Appl Physiol* 2009;107(4):1165–71.
 62. Jensen G, Nielsen HB, Ide K, Madsen PL, Svendsen LB, Svendsen UG, Secher NH. Cerebral oxygenation during exercise in patients with terminal lung disease. *Chest* 2002;122(2):445–50.
 63. Higashimoto Y, Honda N, Yamagata T, Matsuoka T, Maeda K, Satoh R, Nishiyama O, Sano H, Iwanaga T, Miyara T, Muraki M, Tomita K, Kume H, Miyai I, Tohda Y, Fukuda K. Activation of the prefrontal cortex is associated with exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011;82(6):492–500.
 64. Oliveira MF, Rodrigues MK, Treptow E, Cunha TM, Ferreira EM V, Neder JA. Effects of oxygen supplementation on cerebral oxygenation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease patients not entitled to long-term oxygen therapy. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012;32(1):52–8.
 65. Higashimoto Y, Honda N, Yamagata T, Sano A, Nishiyama O, Sano H, Iwanaga T, Kume H, Chiba Y, Fukuda K, Tohda Y. Exertional dyspnoea and cortical oxygenation in patients with COPD. *Eur Respir J* 2015;46(6):1615–24.
 66. Madhero88. Electrical conduction system of the heart [Internet]. Available from: [ConductionsystemoftheheartwithouttheHeart-en.svg](#)

67. Glynn P, Onal B, Hund TJ. Cycle length restitution in sinoatrial node cells: A theory for understanding spontaneous action potential dynamics. *PLoS One* 2014;9(2):e89049.
68. John AD, Fleisher LA. *Electrocardiography: The ECG*. Anesthesiol. Clin. North America. 2006;24(4):697–715.
69. Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hoof CS, Hofman, Heeringa J, Deckers JW, Kingma JH, Sturkenboom MC, Stricker BH, Witteman JC. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):362–7.
70. Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353–370.
71. Kaplan O, Kurtoglu E, Nar G, Yasar E, Gozubuyuk G, Dogan C, Boz AU, Hidayet S, Pekdemir H. Evaluation of Electrocardiographic T-peak to T-end Interval in Subjects with Increased Epicardial Fat Tissue Thickness. *Arq Bras Cardiol* 2015;105(6):566–72.
72. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1749–66.
73. Somberg JC, Molnar J. Usefulness of QT dispersion as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol* 2002;89(3):291–4.
74. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63(6):342–4.
75. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, Chan YS, Yan BP, Wong SH, Wu WKK, Ciobanu A, Li G, Shenthar J, Saguner AM, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Bhardwaj A, Sawant AC, Whittaker P, Xia Y, Yan GX, Liu T. The Tpeak - Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2017;S1547-5271(17):30645–8.
76. Chua KCM, Rusinaru C, Reinier K, Uy-Evanado A, Chugh H, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Tpeak-to-Tend interval corrected for heart rate: A more precise measure of increased sudden death risk? *Hear Rhythm* 2016;13(11):2181–5.
77. Amoozgar H, Ahmadipour M, Amirhakimi A. QT dispersion and T wave peak-to-end interval dispersion in children with Kawasaki disease. *Int Cardiovasc Res J* 2013;7(3):99–103.
78. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, Quiñones Pérez MA, Fayad Rodríguez Y. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend Dispersion as Risk Factors for Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation in Patients With the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(9):1828–34.
79. Roche F, Reynaud C, Pichot V, Duverney D, Costes F, Garet M, Gaspoz JM, Barthélémy JC. Effect of acute hypoxia on QT rate dependence and corrected QT interval in healthy subjects. *Am J Cardiol* 2003;91(7):916–9.
80. Horii M, Takasaki I, Ohtsuka K, Tsukiyama H, Takahashi A, Hatori Y, Hakuta T. Changes of Heart Rate and QT Interval at High Altitude in Alpinists: Analysis by Holter Ambulatory Electrocardiogram. *Clin Cardiol* 1987;10:238–42.
81. Kiely DG, Cargill RI, Grove A, Struthers AD, Lipworth BJ. Abnormal myocardial repolarisation in to hypoxaemia and fenoterol response. 1995;1062–6.
82. Shih HT, Webb CR, Conway WA, Peterson E, Tilley B, Goldstein S. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1988;94(1):44–8.
83. Incalzi RA, Pistelli R, Fuso L, Cocchi A, Bonetti MG, Giordano A. Cardiac

- arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97(5):1092–7.
84. Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1982;306(3):125–30.
 85. Levine PA, Klein MD. Mechanisms of arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Geriatrics* 1976;31(11):47–56.
 86. Biggs FD, Lefrak SS, Kleiger RE, Senior RM, Oliver GC. Disturbances of rhythm in chronic lung disease. *Heart Lung* 6(2):256–61.
 87. Sievi N a, Clarenbach CF, Camen G, Rossi V a, van Gestel AJR, Kohler M. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD. *BMC Pulm Med* 2014;14(1):55.
 88. Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V, Meoli I, Grella E, Santangelo L, Iacano A, Caputi M. Effect of blood gas derangement on QTc dispersion in severe chronic obstructive pulmonary disease: evidence of an electropathy? *Int J Cardiol* 1997;58(3):287–92.
 89. Zaghla H, Al Atroush H, Samir A, Kamal M. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt Soc Chest Dis Tuberc* 2013;62(3):377–85.
 90. Smith RP, Johnson MK, Ashley J, Rudkin ST, White RJ. Effect of exercise induced hypoxaemia on myocardial repolarisation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53(7):572–6.
 91. Skipworth JRA, Puthuchery Z, Raptis DA, Rawal J, Shrikrishna D, Windsor J, Cramer D, Polkey MI, Montgomery HE, Hopkinson NS. Effect of acute hypoxia on QTc interval in respiratory patients undergoing fitness to fly tests. *Thorax* 2011;66(8):726–7.
 92. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):532–55.
 93. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2009;151(3):180–90.
 94. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;135(3):786–93.
 95. Mohr LC. Hypoxia during air travel in adults with pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2008;335(1):71–9.
 96. Nonin Medical Inc. Instructions for Use Model 8004CA Single-Patient Use, Non-Sterile, Disposable Regional Oximetry Sensor with EQUANOX™ Technology. Plymouth, MN:
 97. Zheng L, Sun Z, Li J, Zhang R, Zhang X, Liu S, Li J, Xu C, Hu D, Sun Y. Pulse pressure and mean arterial pressure in relation to ischemic stroke among patients with uncontrolled hypertension in rural areas of China. *Stroke* 2008;39(7):1932–7.
 98. Borg G. Borg's Perceived exertion and pain scales. Champaign, IL: Human Kinetics; 1998.
 99. Trappe H-J, Löllgen H. Leitlinie zur Ergometrie. *Z Kardiologie* 2000;89:821–37.
 100. Tremper KK, Barker SJ. Pulse oximetry. *Anesthesiology* 1989;70(1):98–108.
 101. Sinex JE. Pulse oximetry: principles and limitations. *Am J Emerg Med* 1999;17(1):59–67.
 102. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue

- oxygenation. *Br J Anaesth* 2009;103(SUPPL.1):3–13.
103. Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput* 2012;26(4):279–87.
 104. Phillips JP. Monitoring brain oxygenation in head-injury patients. *Crit Rev Biomed Eng* 2009;37(1–2):107–37.
 105. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(4):441–7. 441–7.
 106. Erikssen G, Liestøl K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17(2):85–94.
 107. Perkiömäki JS, Koistinen MJ, Yli-Mäyry S, Huikuri H V. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(1):174–9.
 108. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, Pedersen SH, Graff C, Andersen MP, Tolf E, Wang F, Struijk JJ, Kanters JK. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2009;42(6):555–60.
 109. Savelieva I, Yap YG, Yi G, Guo X, Camm a J, Malik M. Comparative reproducibility of QT, QT peak, and T peak-T end intervals and dispersion in normal subjects, patients with myocardial infarction, and patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(11 Pt 2):2376–81.
 110. Woosley R, Heise C, Romero K. QTdrugs List AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755 [Internet]. [cited 2017 Jul 18]; Available from: www.CredibleMeds.org
 111. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): A systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2015;10(9):1–15.
 112. Kelly PT, Swanney MP, Frampton C, Seccombe LM, Peters MJ, Beckert LE. Normobaric hypoxia inhalation test vs. response to airline flight in healthy passengers. *Aviat Sp Environ Med* 2006;77(11):1143–7.
 113. Dillard TA, Moores LK, Bilello KL, Phillips YY. The preflight evaluation. A comparison of the hypoxia inhalation test with hypobaric exposure. *Chest* 1995;107(2):352–7.
 114. Fox P, Raichle M, Mintun M, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* (80-) 1988;241(4864):462–4.
 115. Paulson OB, Hasselbalch SG, Rostrup E, Knudsen GM, Pelligrino D. Cerebral blood flow response to functional activation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;30(1):2–14.
 116. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci* 1986;83(4):1140–4.
 117. Mintun MA, Lundstrom BN, Snyder AZ, Vlassenko AG, Shulman GL, Raichle ME. Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: Theoretical modeling and experimental data. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98(12):6859–64.
 118. Tuunanen PI, Kauppinen RA. Effects of oxygen saturation on BOLD and arterial

- spin labelling perfusion fMRI signals studied in a motor activation task. *Neuroimage* 2006;30(1):102–9.
119. Møller K, Paulson OB, Hornbein TF, Colier WN, Paulson AS, Roach RC, Holm S, Knudsen GM. Unchanged Cerebral Blood Flow and Oxidative Metabolism after Acclimatization to High Altitude. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22(1):118–26.
 120. Tanida M, Sakatani K, Takano R, Tagai K. Relation between asymmetry of prefrontal cortex activities and the autonomic nervous system during a mental arithmetic task: near infrared spectroscopy study. *Neurosci Lett* 2004;369(1):69–74.
 121. Oppenheimer S, Gelb A, Girvin J, Hachinski V. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992;42(July 2016):1727–32.
 122. Waldstein SR, Kop WJ, Schmidt LA, Haufler AJ, Krantz DS, Fox NA. Frontal electrocortical and cardiovascular reactivity during happiness and anger. *Biol Psychol* 2000;55(1):3–23.
 123. Wittling W, Block A, Genzel S, Schweiger E. Hemisphere asymmetry in parasympathetic control of the heart. *Neuropsychologia* 1998;36(5):461–8.
 124. Verberne AJM, Owens NC. Cortical modulation of the cardiovascular system. *Prog. Neurobiol.* 1998;54(2):149–68.
 125. Heindl S, Lehnert M, Criege CP, Hasenfuss G, Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):597–601.
 126. Knox JA. The Heart Rate During a Simple Exercise. *Br Hear J* 1940;2(4):289–97.
 127. Hébert PC, Hu LQ, Biro GP, Carter A. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. *CMAJ.* 1997;156(11 SUPPL. 1):S27.
 128. Siebenmann C, Lundby C. Regulation of cardiac output in hypoxia. *Scand J Med Sci Sports* 2015;25(Suppl):53–9.
 129. Tamisier R, Anand A, Nieto LM, Cunningham D, Weiss JW. Arterial pressure and muscle sympathetic nerve activity are increased after two hours of sustained but not cyclic hypoxia in healthy humans. *J Appl Physiol* 2005;98(1):343–9.
 130. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343(8893):327–9.
 131. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, Gintant GA, Liu DW. Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res* 1991;69(6):1427–49.
 132. Yan G, Antzelevitch C. Cellular Basis for the Normal T Wave and the Electrocardiographic Manifestations of the Long-QT Syndrome. *Circulation* 1998;98(18):1928–36.
 133. Silverman HS, Stern MD. Ionic basis of ischaemic cardiac injury: Insights from cellular studies. *Cardiovasc Res* 1994;28(5):581–97.
 134. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1991;4(10):1207–14.
 135. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. *Respir Med* 1995;89(2):79–84.
 136. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(4):751–4.
 137. Masson EA, Church SE, Woodcock AA, Hanley SP, Boulton AJM. Is resistance to ischaemic conduction failure induced by hypoxia? *Diabetologia* 1988;31(10):762–5.

138. Hampton KK, Alani SM, Wilson JI, Price DE. Resistance to ischaemic conduction failure in chronic hypoxaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(11):1303–5.
139. Sahu P, Lim PO, Rana BS, Struthers AD. QT dispersion in medicine: electrophysiological holy grail or fool's gold? *QJM* 2000;93(7):425–31.
140. Oztürk C, Sen A, Açikel CH, Ilgenli TF, Onem Y, Oztürk A, Akin A. QT dispersion during hypobaric hypoxia. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8(4):266–70.
141. McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A. Comparison of automatic QT measurement techniques in the normal 12 lead electrocardiogram. *Br Heart J* 1995;74(1):84–9.
142. Murray A, McLaughlin NB, Bourke JP, Doig JC, Furniss SS, Campbell RW. Errors in manual measurement of QT intervals. *Br Heart J* 1994;71(4):386–90.
143. van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994;74(11):1113–8.

Abkürzungsverzeichnis

[

[Hb]..... *Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins*

[HbO₂]..... *Konzentration des oxygenierten Hämoglobins*

[THb]..... *Konzentration des Gesamthämoglobins*

A

ANS *Autonomes Nervensystem*

C

C_aO₂ *Sauerstoffgehalt*

COPD *Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

D

DO₂..... *Sauerstoffangebot*

F

FEV₁ *Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde*

F_iO₂..... *Sauerstofffraktion*

ft *Fuß*

FVC *Forcierte expiratorische Vitalkapazität*

G

GOLD *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

H

HAST *Hypoxia-altitude Simulation Test*

hPa *Hektopascal*

I

IATA..... *International Air Transport Association*

ICAO..... *International Civil Aviation Organization*

K

kPa *Kilopascal*

M

m *Meter*

ms..... *Millisekunden*

N

NIRS..... *Near-infrared Spectroscopy*

P

P_aO₂..... *Arterieller Sauerstoffpartialdruck*

Q

QTd..... *QT-Dispersion*

S

S_aO₂..... *Arterielle Sauerstoffsättigung*

S_pO_2 *Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung*
T
TpTe *Tpeak-to-Tend*
TpTed *Tpeak-to-Tend-Dispersion*
Ü
ü.M..... *über Meeresspiegel*

6 TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1 STADIENEINTEILUNG DER COPD	9
TABELLE 2 LUFTDRUCKVERÄNDERUNGEN IN ZUNEHMENDER HÖHE	10
TABELLE 3 12-ITEM-SKALA (CR-10 [®] NACH BORG)	25
TABELLE 4 ABBRUCHKRITERIEN VON BELASTUNGS-UNTERSUCHUNGEN	27
TABELLE 5 ZEITPUNKT UND GRÜNDE FÜR ABBRUCH DER MESSUNG (COPD-PATIENTEN)	33
TABELLE 6 CHARAKTERISTIKA DER IN DIE AUSWERTUNG EINBEZOGENEN STUDIENTEILNEHMER	35
TABELLE 7 MESSWERTE DER KONTROLLEN (N=10) UND COPD-PATIENTEN (N=10)	37

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1 LUFTDRUCK (MMHG) IN ABHÄNGIGKEIT ZUR HÖHE (FUß).....	10
ABBILDUNG 2 ZEIT BIS ZUM BEWUSSTSEINSVERLUST IN ABHÄNGIGKEIT VON DER HÖHE	11
ABBILDUNG 3 SAUERSTOFFBINDUNGSKURVE	12
ABBILDUNG 4 ALGORITHMUS ZUR VORHERSAGE DER NOTWENDIGKEIT ZUSÄTZLICHEN SAUERSTOFFS WÄHREND FLUGREISEN	14
ABBILDUNG 5 ERREGUNGSLEITUNGSSYSTEM IM HERZEN	18
ABBILDUNG 6 ABSCHNITTE EINES HERZZYKLUSES IM EKG.....	19
ABBILDUNG 7 ANORDNUNG DER NIRS-SENSOREN (EQUANOX) AUF DER STIRN.....	25
ABBILDUNG 8 EXTINKTIONSPROFIL VON Hb UND HbO ₂ IM WELLENLÄNGENBEREICH VON 600 BIS 1.000 NM	28
ABBILDUNG 9 GEWEBEZUSAMMENSETZUNG MIT STATISCHEN UND DYNAMISCHEN KOMponentEN	29
ABBILDUNG 10 FUNKTIONSWEISE DER NAHINFRAROT-SPEKTROSKOPIE ZUR MESSUNG DER ZEREBRALEN SAUERSTOFFSÄTTIGUNG	30
ABBILDUNG 11 EKG-AUSMESSUNG ANHAND EINES EKG-KOMPLEXES.....	31
ABBILDUNG 12 FLIEßDIAGRAMM DER PROBANDENREKRUTIERUNG	33
ABBILDUNG 13 BOXPLOT-DIAGRAMM DER PERIPHEREN SAUERSTOFFSÄTTIGUNG	38
ABBILDUNG 14 BOXPLOT-DIAGRAMM DER LINKSFRONTALEN ZEREBRALEN SAUERSTOFFSÄTTIGUNG	39
ABBILDUNG 15 BOXPLOT-DIAGRAMM DER RECHTSFRONTALEN ZEREBRALEN SAUERSTOFFSÄTTIGUNG	40
ABBILDUNG 16 BOXPLOT-DIAGRAMM DER HERZFREQUENZEN	41
ABBILDUNG 17 BOXPLOT-DIAGRAMM DES MITTLEREN ARTERIELLEN DRUCKS	42
ABBILDUNG 18 BOXPLOT-DIAGRAMM DER QTC-ZEITEN	43
ABBILDUNG 19 BOXPLOT-DIAGRAMM DER QTD-ZEITEN	44
ABBILDUNG 20 BOXPLOT-DIAGRAMM DER TpTe-ZEITEN	45
ABBILDUNG 21 BOXPLOT-DIAGRAMM DER TpTEC-ZEITEN	46
ABBILDUNG 22 BOXPLOT-DIAGRAMM DER TpTED-ZEITEN	47

8 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Emin Gültekin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss von Hypoxie bei simulierten Flugreisen auf kardiale Repolarisation und Oxygenierung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9 LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. A. Wutzler für die Überlassung des Promotionsthemas und die konstruktive Beratung bei der Erstellung dieser Dissertation.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. T. O. Bender für die hervorragende Betreuung, die unentwegte Bereitschaft und intensive Unterstützung während aller Phasen.

Meinem Mitdoktoranden Herrn Gordon Werth danke ich für die wunderbare Zusammenarbeit und tatkräftige Hilfe bei den Messungen der Kontrollprobanden.