Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Philipps-Universität Marburg

Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie

Leiter: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier

Das Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

Der Einfluß der nicht-invasiven Beatmung auf die Atemarbeit

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

Vorgelegt von

Nizar Hijjeh

Palästina

Marburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität

Marburg am 22.03.2007

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard Maisch

Referent: Prof. Dr. med. Wulf Pankow

1. Korreferent: PD Dr. A. Torossian

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Die Bedeutung der nicht-invasiven Beatmung für die Behandlung der akuten und chronischen respiratorischen Insuffizienz

1.2 Respiratorische Insuffizienz und Atemarbeit

1.3 Einfluß der nicht-invasiven Beatmung auf die Ventilation und die Atemarbeit bei COPD und OHS

1.4 Atemmechanische Besonderheiten bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und bei restriktiver Ventilationsstörung infolge massiven Übergewichts

2 Fragestellung und Zielsetzung

3 Methoden

3.1 Probanden und Patienten

3.2 Meßverfahren zur Untersuchung der Atemmuskelaktivität und Atemarbeit

3.3 Beatmungsgeräte

3.4 Untersuchungsprotokolle

4 Ergebnisse

4.1 Lungenfunktion und Blutgase

4.2 Einfluß von nBIPAP auf die Atemmuskelaktivität und die Atemarbeit

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.2 Der Einfluß von nBiPAP auf die Atemarbeit

6 Zusammenfassung

7 Abkürzungsverzeichnis

8 Verzeichnis der Abbildungen

9 Verzeichnis der Tabellen

10 Literatur

11 Danksagung

Der Einfluß der nicht-invasiven Beatmung auf die Atemarbeit

1 Einleitung

1.1 Die Bedeutung der nicht-invasiven Beatmung für die Behandlung der akuten und chronischen respiratorischen Insuffizienz

Mitte des letzten Jahrhunderts löste die Beatmung mit positivem Druck die bis dahin übliche Negativ-Druckbeatmung mit der „eisernen Lunge“ ab. Voraussetzung waren neue Narkoseverfahren in Verbindung mit der endotrachealen Intubation bzw. Tracheotomie. Neben Vorteilen wie der besseren Beatmungssteuerung, der Kontrolle der Luftwege und der Möglichkeit, den Patienten während einer Operation auch längere Zeit in Narkose zu halten, hatte das Verfahren auch Nachteile, welche in Form von Strikturen der Trachea, Blutungswirkung, Infektionsrisiko, Phonationsproblemen und Belastung durch die Pflege des Tracheostomas auftreten (STAUFFER et al. 1981). Diese Nebenwirkungen können durch die Verwendung von Nasen- oder Gesichtsmasken vermieden werden. Ihre Verwendung ist aber nur über einen kurzen Zeitraum tolerabel oder wenn sie intermittierend erfolgt.

Nicht-invasive Beatmungsformen mit Hilfe von Masken und mit positivem Druck wurden zunächst in Form des kontinuierlichen Atemwegsüberdrucks (CPAP) bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) eingesetzt (SULLIVAN et al. 1981). Seit 20 Jahren wird die nasale Überdruckbeatmung auch bei einigen Krankheitsbildern mit chronischer respiratorischer Insuffizienz angewandt, beispielsweise bei neuromuskulären Erkrankungen und Kyphoskoliose.(ELLIS et al. 1987, ELLIS et al. 1988). Die Entwicklung von einfachen und günstigeren Geräten und besseren Maskensystemen führte zum Anstieg der Anzahl chronisch beatmeter Patienten.

Aus diesem Grund und durch die Verbesserung der spezialisierten Versorgung im häuslichen Bereich stieg die Zahl der heimbeatmenden Patienten in Deutschland, Europa und den USA in den letzten Jahren deutlich an (GOLDSTEIN und AVENDANO 1995). Durch den einfachen Gebrauch dieser Geräte und deren Entwicklung zu miniaturisierten kleinen Ventilatoren ist die Indikation zur nicht-invasiven Beatmung erweitert worden. Bei einigen Krankheitsbildern mit akuter respiratorischer Insuffizienz wie die Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), die durch einen Infekt der Atemwege mit ausgeprägter Dyspnoe und Erschöpfung der Atemmuskulatur gekennzeichnet ist (BROCHARD 1996), wurde die Maskenbeatmung alternativ zur invasiven Beatmung eingesetzt (AMBROSINO et al. 1993, WERNER et al.1994, KRAG et al. 1996, MEDURI et al. 1996). Mehrere Studien haben mittlerweile die Überlegenheit dieses Therapieverfahrens nachgewiesen (BROCHARD et al. 1995, ANTONELLI et al. 1998, PLANT et al. 2000, LIGHTOWLER et al. 2003).

Sowohl Erkrankungen des Thoraxskeletts in Form der Torsionsskoliose als auch neuromuskuläre Erkrankungen mit schwerer respiratorischer Insuffizienz (LAIER-GROENEVELD et al.1992 DONNER et al. 1993),sowie die COPD mit schwerer respiratorischer Insuffizienz (SHNEERSON 1996, VANPEE et al. 2002, WINDISCH et al. 2005) gelten unter bestimmten Voraussetzungen als Indikation zur intermittierenden Heimbeatmung. Diese Therapieform wird auch bei Patienten mit Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS), früher auch als Pickwick-Syndrom bezeichnet, erfolgreich eingesetzt (BOTT et al. 1991, WALDHORN 1992, SHIVARAM et al.1993, PIPER und SULLIVAN 1994, PÉREZ de LLANO et al. 2005).

1.2 Respiratorische Insuffizienz und Atemarbeit

Die respiratorische Insuffizienz kann man zusammenfassen in die

a) Behinderung des Gasaustausches an den alveolären Kapillarendstrecken durch pathologische Veränderungen des Lungenparenchyms, was zur isolierten Hypoxämie führt (respiratorische Partialinsuffizienz).b) Behinderung der Ventilation. Dafür hat sich der Begriff „*Störung der Atempumpe*“ eingebürgert. Ursache ist eine Störung des Atemantriebs oder eine Schwäche der Atemmuskulatur oder eine Kombination aus beiden (FABEL 1992, LANKEN 1993).

Isolierte Störungen des Atemantriebs sind eher selten. Häufiger führen neuromuskuläre Erkrankungen, Deformitäten des knöchernen Thorax, massives Übergewicht oder obstruktive Lungenerkrankungen zur Insuffizienz der Atempumpe (ROCHESTER und ENSON 1974, BERGOFSKY 1979, KLINE und FERRARI 1993, SCHULZ 1994, MARTIN und SANDERS 1995).

Störung	**Erkrankung**
Verminderter Atemantrieb	**Idiopathisch:** Primäre alveoläre Hypoventilation
	Funktionell: Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS)
Atemmuskelschwäche	**Neuromuskuläre Erkrankungen**
Erhöhte Atemarbeit und Atemmuskelschwäche	**Erkrankungen der Brustwand:** Kyphoskoliose
	Massives Übergewicht: Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS)
	Obstruktive Atemwegserkrankungen: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma bronchiale, Mukoviszidose

Tabelle 1.1. Ursachen, die zu einer Insuffizienz der Atempumpe führen können

Die chronische respiratorische Insuffizienz bei oben genannten Erkrankungen kann als Inbalance von Kapazität und Beanspruchung der Atemmuskeln betrachtet werden. Die Steigerung der Elastizität bei restriktiven Ventilationsstörungen und die erhöhte Viskosität bei obstruktiven Ventilationsstörungen werden durch die Erhöhung der Atemarbeit kompensiert. Diese Kompensation hält die Ventilation über längere Zeit in einem physiologischen Bereich. Die Erschöpfungswelle der Atemmuskeln ist durch experimentelle Untersuchungen sowohl für die Zwerchfellmuskulatur (BELLMARE und GRASSINO 1982), als auch für die Atemmuskulatur des Thorax (ZOCCHI et al. 1993) gut definiert.

Bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz wird die Erschöpfung der Atemmuskulatur dadurch vermieden, daß der Atemantrieb herunterreguliert wird. Negative Folge ist aber die Sauerstoffminderversorgung des Organismus.

1.3 Einfluß der nicht-invasiven Beatmung auf die Ventilation und die Atemarbeit bei COPD und OHS

Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass die nicht-invasive Beatmung eine Verbesserung der Ventilation auch im beatmungsfreien Intervall bewirkt (ELIOTT und MOXHAM 1994). So wurde bei chronischen respiratorischen insuffizienten Patienten gezeigt, dass die nächtliche Beatmung zu einer verbesserten Spontanatmung am folgenden Tag führte (CLAMAN et al.1996). Über folgende Mechanismen könnte dieser Effekt ausgelöst werden (HILL 1993):

- durch die Verbesserung der Schlafqualität;
- durch die Verbesserung der Atemmechanik, z.B. durch Wiederbelüftung von Atelektasen;
- durch die Verbesserung der Atemmuskelkraft als Folge der intermittierende Entlastung;
- Durch die Verbesserung des Atemantriebs.

Mehrere Studien haben nachgewiesen, daß die nicht-invasive Beatmung bei den in Tabelle 1.1 aufgeführten Erkrankungen“ den Gasaustausch verbessern und die Dyspnoe reduzieren (ELIOTT und MOXHAM 1994). Bei einigen Untersuchungen bewirkte die nicht-invasive Beatmung bei klinisch stabiler COPD eine Verbesserung der Ventilation. (CARROLL und BRANTHWAITE 1988, MARINO 1991, ELLIOTT et al. 1992, MECHAM JONES et al. 1994, MECHAM JONES et al. 1995). Andere Untersuchungen konnten diesen Effekt jedoch nicht bestätigen (STRUMPF et al. 1991). Bei Patienten mit OHS (Obesitas-Hypoventilationssyndrom) verbessert die nächtliche intermittierende Beatmung die Blutgase auch im beatmungsfreien Intervall (BOTT et al. 1991, PIPER und SULLIVAN 1994, WALDHORN 1992).

Im Unterschied zu einer Vielzahl an Untersuchungen, die sich mit dem Gasaustausch beschäftigen, liegen kaum Untersuchungen vor, die sich mit dem Einfluss der nicht-invasiven Beatmung auf die patientenseitige Atemarbeit untersuchen.

Nicht-invasive Beatmung wird in aller Regel in assistierenden Beatmungsmodi wie Bilveel Positive Airway Pressure (BiPAP) oder Pressure Support Ventilation (PSV) eingesetzt. Inwieweit und in welchem Ausmaß sich damit eine Reduktion der patientenseitigen Atemarbeit und damit eine Entlastung der Atemmuskulatur erreichen lässt, ist bisher unzureichend untersucht worden. Derartige Untersuchungen müssen drei Aspekte berücksichtigen: Den Beatmungsmodus, die Interaktion von Patienten und Ventilatoren und die für die jeweilige Erkrankung charakteristischen atemmechanischen Besonderheiten.

Die in der vorliegenden Arbeit zusammengefaßten Untersuchungen wurden an Patienten und Probanden mit obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen, letztere bedingt durch massives Übergewicht, durchgeführt.

1.4 Atemmechanische Besonderheiten bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und bei restriktiver Ventilationsstörung infolge massiven Übergewichts

Bei der COPD (chronic obstruktive pulmonary disease), hat der obstruktive Pathomechanismus in der Exspirationsphase Veränderungen der Atemmechanik auch während der Inspiration zur Folge (YOUNES 1990). Die Lungenüberblähung bedingt, dass die Atemmittellage sich in Richtung der Totalen Lungenkapazität verschiebt. Dadurch ist zusätzlich zur resistiven auch die elastische Atemarbeit erhöht. Während die assistierte Beatmung keinen Einfluss auf die Atemwegsobstruktion hat, kann sie einen Teil der elastischen Atemarbeit übernehmen und so die patientenseitige Atemarbeit reduzieren.

Die Atemarbeit bei Adipositas ist in erster Linie wegen der erhöhten elastischen Widerstände der Brustwand und der Lunge größer als bei Normalgewichtigen (SHARP et al. 1964b, NAIMARK und CHERNIAK 1960, PELOSI et al. 1996).

Die Verlagerung des Zwerchfells nach cranial (SHARP et al.1964a) hat Reduktion des exspiratorischen Reservevolumens (ERV) und der funktionelle Residualkapazität (FRC) zur Folge (RAY et al. 1983, RUBINSTEIN et al.1990, ZERAH et al. 1993). Zusätzlich zu den erhöhten elastischen Widerständen sind bei extremer Adipositas auch die resistiven Widerstände erhöht. Dies ist vermutlich Folge von Minderbelüftungen in den basalen Lungenabschnitten (ROCHESTER und ENSON 1974, ZWILLICH et al. 1975).

Das Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS) ist charakterisiert durch eine unzureichende Antwort des Atemantriebs auf die erhöhte Atemarbeit. Dies ist erkennbar an der chronischen Hypoventilation (PANKOW et al. 1993). Die Atemantwort auf hypoxische und hyperkapnische Reize ist im Vergleich zu gesunden Adipösen reduziert (LOPATA und ÖNAL 1982, ZWILLICH et al.1975).

Beim OHS sind die elastischen und resistiven Widerstände und die Atemarbeit nochmals größer als bei gesunden Adipösen mit vergleichbarem Körpergewicht (SHARP et al. 1964b). Darüber hinaus ist die Atemmuskelkraft bei OHS- Patienten reduziert (ROCHESTER 1995).

Die Atemarbeit bei übergewichtigen Personen ist doppelt so groß ist wie bei Personen mit Normalgewicht, bei OHS sogar um den Faktor 4 gesteigert (ROCHESTER 1995).

Zum Einfluss der nicht-invasiven Beatmung auf die Atemarbeit bei Adipositas und OHS liegen bisher keine Daten vor.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, Probanden und Patienten mit überwiegend erhöhter elastischer Atemarbeit (Adipöse und Patienten mit OHS) und Patienten mit überwiegend erhöhter resistiver Atemarbeit (COPD) darauf zu untersuchen, ob und in welchem Ausmaß die nicht-invasive Beatmung eine Reduzierung der patientenseitigen Atemarbeit bewirkt.

3 Methoden

3.1 Probanden und Patienten

Unsere Untersuchungen wurden an folgenden Patienten und Probanden durchgeführt:

Gruppe A: Normalgewichtige gesunde Probanden (n = 5)

Gruppe B: Adipöse gesunde Probanden (n = 5)

Gruppe C: Adipöse Patienten mit OSA (n = 7)

Gruppe D: Patienten mit OHS (n = 6)

Gruppe E: Adipöse Patienten mit klinisch stabiler COPD (n = 7)

Die demographischen Daten der Gruppen sind in nachfolgender Tabelle dargestellt:

	n	**Geschlecht**	**Alter** ***(Jahre)***	**Gewicht (kg)**	**BMI (kg/m²)**	**Rauchen**	**Packyears**
Kontrollen	5	1F/4M	42± 8	81±10	24,2±1,9	7NR	0
Adipöse	5	1F/4M	42±20	139±14	43,5±4,5	1R/2ER/1NR	4± 8
OSA	7	3F/4M	55±16	128±25	43,5±4,7	1R/5ER/1NR	14±11
OHS	6	3F/3M	52±10	132±23	46,0±6,2	1R/1ER/4NR	10±10
COPD	7	7M	59± 9	115±16	36,8±3,2	7R	34±17

Kontrollen: normalgewichtige Probanden; Adipöse: übergewichtige gesunde Probanden; OSA: Obstruktive Schlafapnoe;
OHS: Obesitas-Hypoventilationssyndrom; COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; F: Frauen; M: Männer;
R: Raucher; ER: Ex-Raucher ;NR: Nichtraucher; BMI: body mass index;
Packyears: Anzahl der täglich gerauchten Zigarettenpackungen, multipliziert mit den Raucherjahren

Tabelle 3.1 Anthropometrische Daten der untersuchten Gruppen

Gruppe A (normalgewichtige Probanden) bestand aus Mitarbeiter des Schlaf-medizinischen Labors der Uniklinik Marburg.

Gruppe B (übergewichtige Probanden) wurde aus der Marburger Bevölkerung rekrutiert.

Gruppe C (adipöse Probanden mit OSA) bestand aus übergewichtigen Probanden mit dem Verdacht auf OSA, die im Schlaflabor der Uniklinik Marburg untersucht wurden.

Gruppe D (Patienten mit OHS) setzte sich aus Patienten mit OHS zusammen, die im Schlaflabor der Uniklinik Marburg untersucht wurden.

Gruppe E (adipöse Patienten mit klinisch stabiler COPD) bestand aus übergewichtigen Patienten, die in der Uniklinik Marburg untersucht wurden.

Die Diagnose obstruktive Schlafapnoe (OSA) wurde anhand einer polysomographischen Untersuchung im Schlaflabor der Uniklinik Marburg festgestellt. Dabei gilt ein AHI (Apnoe- Hypopnoe- Index) von mehr als 10 Phasen pro Stunde der Schlafzeit, begleitet von exzessiver Tagesmüdigkeit, als pathologisch. Die Probanden der Gruppe C waren übergewichtige Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und ohne Lungenerkrankungen oder Herzinsuffizienz. Die Diagnose des OHS (Gruppe D) wurde gestellt anhand einer Befundkonstellation von massivem Übergewicht BMI (Body-Maß-Index) $\geq$40 kg/m^2, begleitet von Hyperkapnie im Wachzustand und klinischen Zeichen eines Cor pulmonale mit Rechtsherzinsuffizienz. Keiner der Patienten oder Probanden aus den Gruppen A - D hatte klinische oder lungenfunktionsanalytische Zeichen einer COPD oder eine Linksherzinsuffizienz. In der Gruppe E waren übergewichtige Patienten mit einem BMI von $\geq$35 kg/m^2 mit klinisch stabiler COPD. Alle waren starke Raucher bzw. Ex-Raucher. Die Diagnose einer chronischen Bronchitis wurde aufgrund der anamnestischen Angaben (Husten und Auswurf über mindestens 3 Monate in den vorangegangenen zwei Jahren) gestellt.

Bei der Untersuchung der Lungenfunktion waren die Atemwegswiderstände pathologisch erhöht. Keiner dieser Patienten hatte klinische oder radiologische Zeichen einer Linksherzinsuffizienz. Alle unsere Probanden und Patienten gaben nach umfassender Aufklärung über die jeweils geplanten Untersuchungen ihr Einverständnis. Die Untersuchungsprotokolle waren von der Ethikkommission der Marburger Universitätsklinik genehmigt worden.

3.2 Meßverfahren zur Untersuchung der Atemmuskelaktivität und Atemarbeit

Zur Ermittlung der Atemmuskelaktivität und Atemarbeit wurden folgende Drucke gemessen:

- der Ösophagusdruck („Pes“)
- der gastrale Druck („Pga“)
- der transdiaphragmale Druck („Pdi“)

Aus beiden Drucken wurde der Pdi errechnet: Pdi = Pes – Pga

Pes und Pga wurden mit einer Meßsonde mit zwei Sensoren (piezoelektrische Druckaufnehmer) gemessen. An der Sondenspitze war der Sensor für Pga (GaelTec, Dunvegan, Isle of Skye, GB) und 20 cm proximal der Sensor für Pes. Mit Hilfe eines Pneumotomographen mit variabler Blende (Bicore, Irvine, USA) wurde der Atemfluß bestimmt. Der Pneumotachograph war an der Beatmungsmaske befestigt.

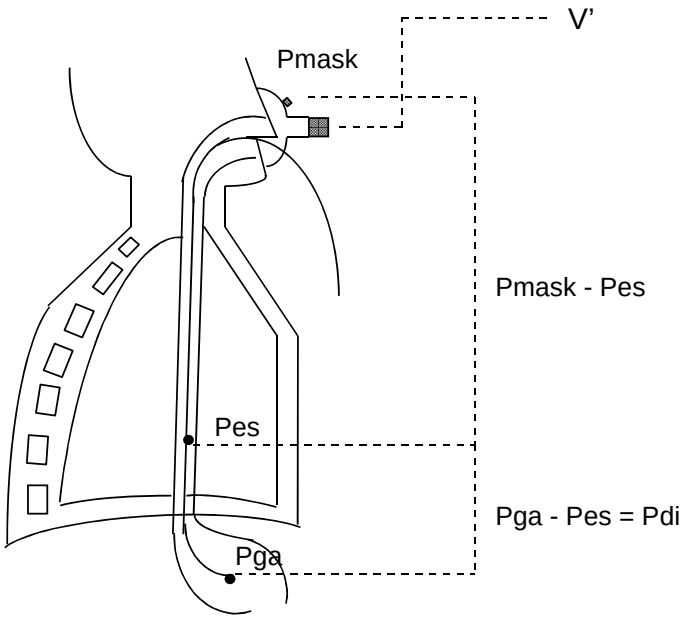

Abbildung 3.1

Anordnung der Messinstrumente zur Bestimmung der Atemmuskeltätigkeit

Für die Beatmungsversuche wurden Masken mit folgenden Eigenschaften benutzt: Gesichtsmasken mit einem Totraumvolumen von 150 ml (Respironics, Inc., Murrysville, PA, USA). Die Muskelaktivität wurde gemessen durch das ösophageale Druck-Zeit-Produkt (PTPes) und das transdiaphragmale Druck-Zeit-Produkt (PTPdi) Dazu wurden der Ösophagusdruck (Pes) und der transdiaphragmale Druck (Pdi) über die Dauer von 1 Minute integriert. Die Atemarbeit wurde abgeschätzt, indem das Druckzeitproduktes auf das Atemvolumen von 1 Liter korrigiert wurde.

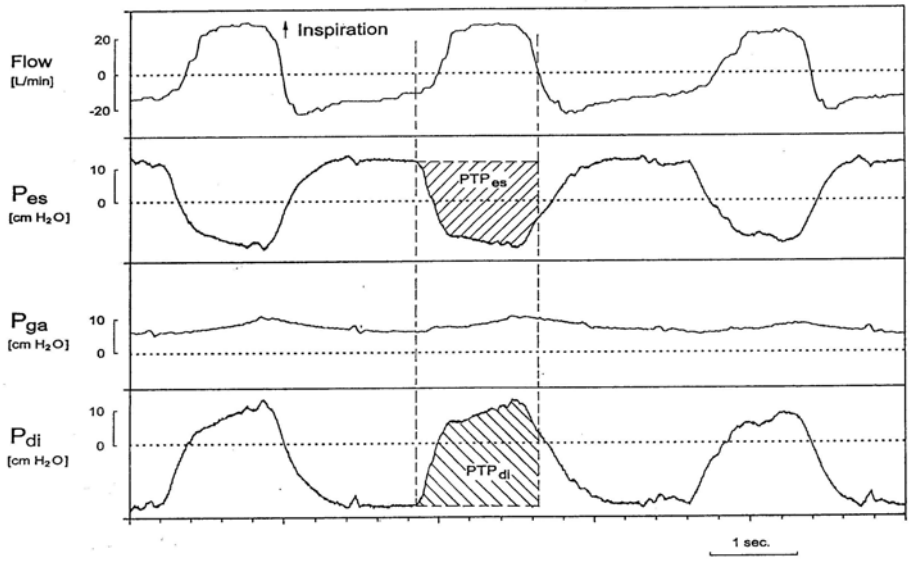

Abbildung 3.2

Berechnung der Druck-Zeit-Produkte durch Integration der Flächen über der Ösophagusdruckkurve (Pes) und unter der transdiaphragmalen Druckkurve (Pdi) über die Inspirationsdauer. V': Atemfluss; Pga: gastraler Druck; PTPes: ösophageales Druck-Zeit-Produkt; PTPdi: diaphragmales Druck-Zeit-Produkt.

3.3 Beatmungsgeräte

Die experimentelle Untersuchung bzw. die Beatmungsversuche wurden mit dem Beatmungsgerät BIPAP S/T-D der Firma Respironics (USA) durchgeführt. Dieses Gerät kann entweder im CPAP-Modus (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck) oder im BIPAP-Modus (Bilevel Positive Airway Pressure) arbeiten. Im BIPAP-Modus wird die Druckunterstützung dadurch erzeugt, daß das Gerät mit dem Beginn der Inspiration über ein flußgesteuertes Ventil auf ein höheres CPAP-Niveau umschaltet und am Ende der Inspiration wieder auf ein niedrigeres Niveau absinkt. Diese Technik der druckunterstützten Beatmung wird wegen der wechselnden Druckniveaus als BIPAP bezeichnet. Der inspiratorische Druck (IPAP) und der exspiratorische Druck (EPAP) werden dabei getrennt eingestellt. Die inspiratorische Druckunterstützung ist der Druckunterschied zwischen EPAP und IPAP.

3.4 Untersuchungsprotokoll

Vor den experimentellen Untersuchungen wurde bei allen Probanden und Patienten eine spirometrische Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt. Durch den Vergleich der Absolutwerte mit den Sollwerten (Working Party „Standardization of lung funktion tests“ 1983) wurden die Lungenfunktionswerte in Prozent der Sollwerte umgerechnet. Die Blutgasanalyse aus dem Kapillarblut des hyperämisierten Bluts des Ohrläppchens erfolgte mit dem Blutgasanalysator APL 500 der Firma Radiometer (Kopenhagen, Dänemark).

Unsere Untersuchungen wurden auf der Intensivstation der Universitätsklinik Marburg entweder in einem separaten, mit technischem Equipment ausgestatteten Raum durchgeführt. Dadurch war die medizinische Überwachung, besonders der respiratorisch insuffizienten Patienten, zu jedem Zeitpunkt gewährleistet. Die Untersuchungen wurden am Vormittag, mindestens zwei Stunden nach Nahrungsaufnahme, durchgeführt. Die Sonde mit den piezoelektrischen Messfühlern für Pes und Pga wurde über die Nase eingeführt, dann hinuntergeschluckt bis beide Sensoren im Magen waren. Der Katheter wurde daraufhin soweit zurückgezogen, bis bei Einatemmanövern gegensätzliche Ausschläge der beiden Drucksignale als Hinweis auf die Lage des Pes-Sensors am gastroösophagealen Übergang registriert wurden. In liegender Körperposition mit um 10° leicht angehobenem Oberkörper wurde der Katheter 10 bis 15 cm zurückgezogen, bis Artefakte durch Herzaktionen auf dem Pes-Signal minimal waren (BAYDUR et al 1982).

Zunächst wurde die Gesichtsmaske mit angeschlossenem Pneumotachographen mittels einer Halterung am Kopf befestigt. Es folgte dann die Aufzeichnung der genannten Signale während Spontanatmung. Anschließend wurde die Maske mit einem Schlauchsystem mit dem Beatmungsgerät verbunden und die Probanden und Patienten in randomisierter Reihenfolge mit BIPAP 12/5 kPa oder 15/5 kPa beatmet. Die Beatmungsversuche dauerten jeweils 12 Minuten, unterbrochen durch ebenfalls 12-minütige Beatmungspausen, in denen die Personen vom Ventilator getrennt wurden und spontan atmeten.

Spontan-atmung	nBiPAP 1,2/0,5 od. 1,5/0,5 kPa	Spontan-atmung	nBiPAP 1,2/0,5 od. 1,5/0,5 kPa
← 12 min. →	← 12 min. →	← 12 min. →	← 12 min. →

Abbildung 3.3

Die Atemfluss-Signale und die Druck-Signale wurden mit einer Frequenz von 100 Hz abgetastet und nach Transformation mit einem 12-bit Analog-Digitalkonverter, mit einem von der Marburger Arbeitsgruppe entwickelten Computerprogramm (Topas) aufgezeichnet. Die Daten wurden für die weiteren Analysen auf optischen Disketten gespeichert. Alle Variablen wurden zeitgleich mit den Experimenten auf einem 16-Kanal Schreiber (Picker, München, Germany) mit einer Papiergeschwindigkeit von 10mm/sec aufgezeichnet. Das Atemfluss-Signal wurde gemäß den Umgebungsbedingungen korrigiert. Die Druckaufnehmer wurden mit einem Wassermanometer geeicht. VT wurde aus dem Integral des Atemfluss-Signals berechnet. Inspirationszeit (TI) und Exspirationszeit (TE) wurden ebenfalls anhand des Atemfluss-Signals ermittelt.

Für jedes Experiment wurden die Daten aus je 10 Atemzügen gemittelt. Die Druck-Zeit Integrale wurden entweder für die Dauer von 1 Minute als PTPes (kPa*s) bzw. als PTPdi (kPa*s) oder normalisiert auf einen Liter Atemzugvolumen (VT) als PTPes/VT (kPa*s/L) bzw. PTPdi/VT (kPa*s/L) angegeben.

Zur statistischen Analyse wurden alle Werte als Mittelwerte ± Standardabweichung (± SD) angegeben. Die statistische Analyse der experimentellen Daten erfolgte mittels Varianzanalyse (ein oder zwei Faktoren) mit Meßwiederholung. Bei signifikantem F-Test wurden Differenzen zwischen den verschiedenen Phasen der Experimente mit dem Wicoxon Rang Summen Test auf ihre Signifikanz hin untersucht. Auch Unterschiede zwischen demographischen oder physiologischen Variablen der verschiedenen Patienten- bzw. Probandengruppen wurden mit dem Wilcoxon-Test untersucht. Signifikanz wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Lungenfunktion und Blutgase

Nachfolgend sind die Lungenfunktionswerte der untersuchten Probanden und Patienten aufgeführt:

	VC		FEV1		FEV1/VC	ERV	Raw	FRC
	(L)	*(%)*	*(L)*	*(%)*	*(%)*	*(L)*	*(kPa*s/L)*	*(L)*
Kontrollen	5,13±0,72	102±11	4,03±0,76	105±15	77± 7	1,83±0,61	0,18±0,08	4,06±1,02
Adipöse	4,41±0,65	95±11	3,43±0,67	92±14	80± 6	0,66±0,42	0,22±0,07	3,03±0,81
OSA	3,40±0,91	87±15	2,58±0,67	83±11	76± 8	0,53±0,14	0,17±0,08	3,20±0,91
OHS	2,73±0,80	70±10	1,95±0,53	64± 8	73± 4	0,36±0,24	0,23±0,09	4,08±0,73
COPD	2,96±0,83	66±16	1,64±0,68	47±16	54±10	0,74±0,33	0,50±0,23	5,24±2,14

VC: inspiratorische Vitalkapazität (% bezogen auf Normalwert); FEV1: Forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde (% bezogen auf Normalwert); FEV1/VC: Relativer 1-Sekunden-Wert;
ERV: Exspiratorisches Reservevolumen; Raw: Atemwegswiderstand; FRC: Funktionelle Residualkapazität

Tabelle 4.1 Basis-Lungenfunktionswerte

Die normalgewichtigen Probanden hatten definitionsgemäß normale Lungenfunktionswerte. Die adipösen Probanden zeigten eine mäßiggradige restriktive Ventilationsstörung mit einem erniedrigten ERV und einer erniedrigten FRC als Folge des Übergewichts. Vergleichbare Lungenfunktionswerte hatten die Patienten mit OSA. Dagegen waren die Lungenvolumina bei Patienten mit OHS stärker herabgesetzt.

Erwartungsgemäß war der Anteil der Raucher und Ex-Raucher bei den Patienten mit COPD am höchsten.

Definitionsgemäß hatten die Patienten mit COPD einen erhöhten Atemwiderstand und eine erniedrigte relative 1-Sekunden-Kapazität (FEV1/VC). Als Ausdruck der chronischen respiratorischen Insuffizienz waren diese Patienten hypoxämisch und hatten einen normalen pH-Wert. Eine respiratorische Globalinsuffizienz hatten 4 von 7 Patienten mit COPD und alle Patienten mit OHS.

4.2 Einfluß von nBIPAP auf die Atemmuskelaktivität und die Atemarbeit

An einem Registrierbeispiel zeigt die Abbildung 4.1 exemplarisch den Einfluß von nBIPAP auf die Atemmuskelaktivität. Mit positiven Beatmungsdrücken verringerte sich die Amplitude von Pes und Pdi.

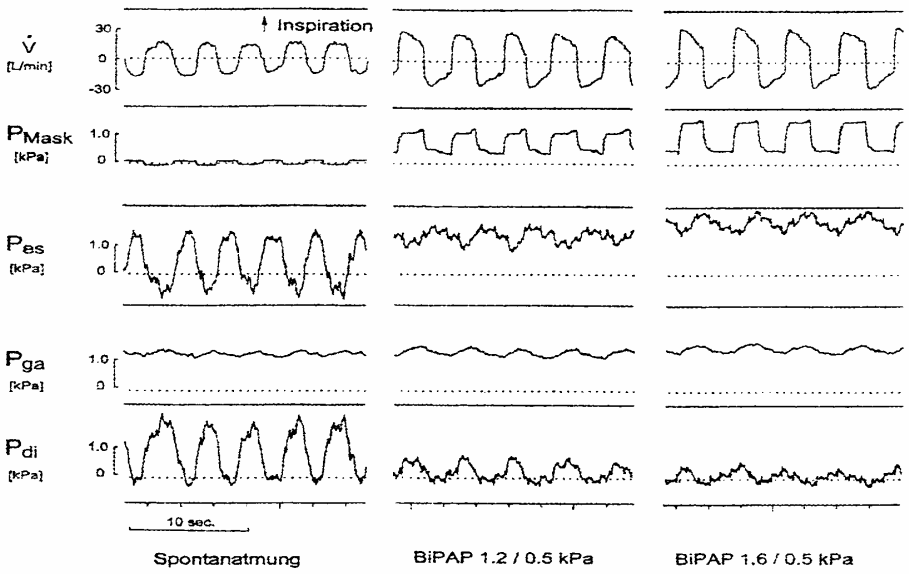

Abbildung 4.1

Einfluß der nicht-invasiven Beatmung auf die Atemmuskelaktivität. Repräsentative Registrierung während Spontanatmung (links) und mit assistierter Beatmung (Mitte und rechts). Die Druckunterstützung während der Inspiration ist am Maskendruck (Pmask) erkennbar. Im Vergleich zur Spontanatmung nehmen die Amplituden von Pes und Pdi infolge der reduzierten Atemmuskelaktivität ab. Gleichzeitig erhöht sich der Atemfluß (Flow) und damit das Atemzugvolumen.

Den Effekt der nicht-invasiven Beatmung auf die ösophagealen und diaphragmalen Druckzeitprodukte stellt die Abbildung 4.2 dar. Beide Beatmungsstufen verringerten die Atemmuskelaktivität und die Atemarbeit.

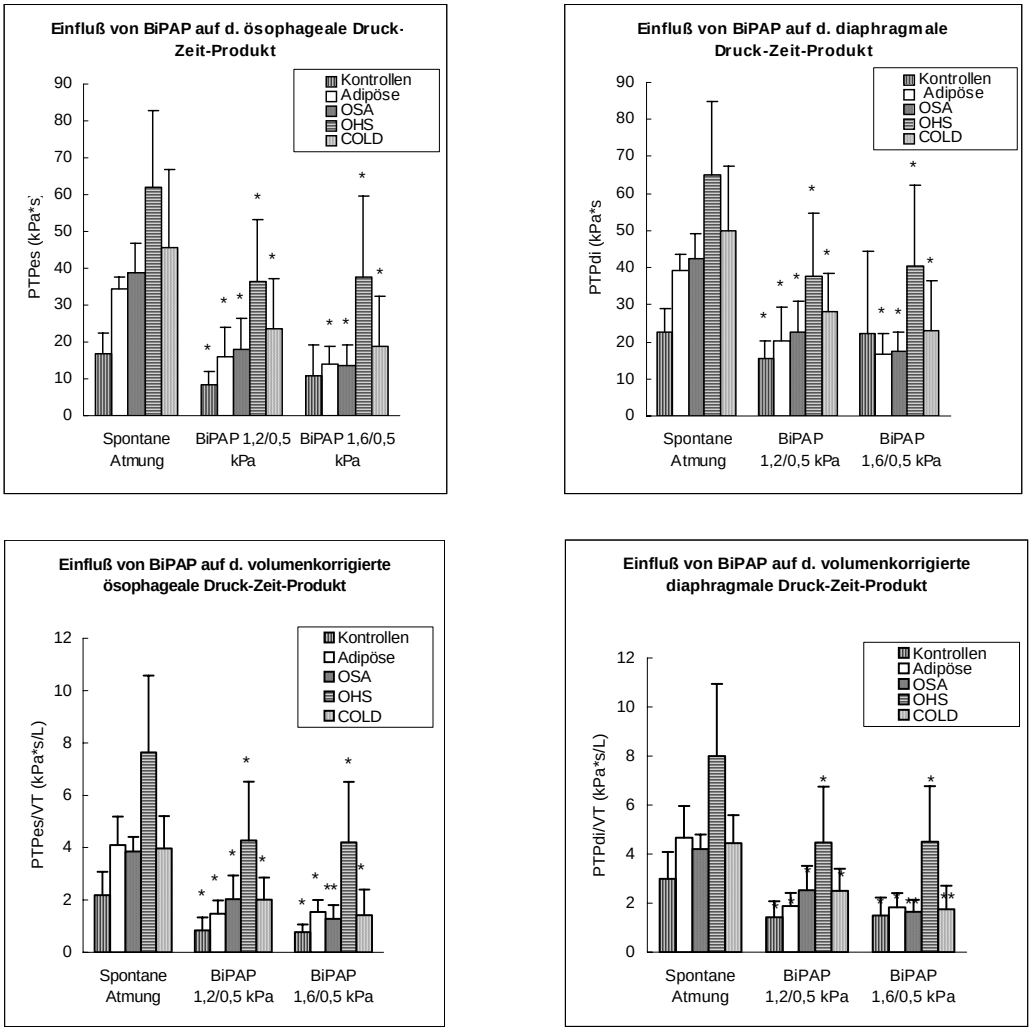

Abb. 4.2

*Atemmuskelaktivität und Atemarbeit ohne und mit nBIPAP in zwei Druckniveaus. Die Druck-Zeit-Produkte sind mit nBIPAP deutlich geringer als bei Spontanatmung. * p<0,5 BIPAP 1,2/0,5 kPa vs. Spontanatmung; ** p<0,5 BIPAP 1,6/0,8 kPA vs. Spontanatmung und vs. BIPAP 1,20/0,5 kPa.*

Der Einfluß der nicht-invasiven Beatmung mit nBiPAP auf das Atemmuster, den Gasaustausch, die Herzfrequenz und den Blutdruck wird in den beiden nachfolgenden Tabellen dargestellt:

	Spontanatmung	nBiPAP 1,2/0,5 kPa	nBiPAP 1,6/0,5 kPa	Signifikanz
Kontrollen				
VT (L)	0,55 ± 0,16	0,91 ± 0,47	1,04 ± 0,45	2
f (1/min)	14,5 ± 3,4	13,4 ± 0,6	12,3 ± 1,2	NS
VE (L/min)	7,86 ± 3,02	11,97 ± 5,58	12,91 ± 6,11	NS
TI/TTOT (%)	46 ± 6	42 ± 8	43 ± 8	NS
Adipöse				
VT (L)	0,64 ± 0,16	0,79 ± 0,28	0,72 ± 0,35	NS
f (1/min)	14,7 ± 5,4	14,0 ± 3,4	14,1 ± 3,3	NS
VE (L/min)	8,87 ± 2,81	11,12 ± 5,26	10,10 ± 5,47	NS
TI/TTOT (%)	46 ± 6	42 ± 8	43 ± 8	NS
OSA				
VT (L)	0,54 ± 0,13	0,57 ± 0,14	0,67 ± 0,12	NS
f (1/min)	19,4 ± 4,1	16,2 ± 2,5	16,4 ± 3,1	NS
VE (L/min)	10,14 ± 1,83	9,00 ± 1,83	10,55 ± 1,23	NS
TI/TTOT (%)	43 ± 5	42 ± 4	42 ± 6	NS
OHS				
VT (L)	0,42 ± 0,11	0,57 ± 0,21	0,55 ± 0,18	NS
f (1/min)	20,8 ± 3,3	16,0 ± 2,1	17,5 ± 4,0	1
VE (L/min)	8,35 ± 1,86	8,81 ± 2,40	9,10 ± 2,28	NS
TI/TTOT (%)	40 ± 6	40 ± 3	42 ± 5	NS
COPD				
VT (L)	0,55 ± 0,08	0,66 ± 0,12	0,80 ± 0,21	1,2
f (1/min)	20,1 ± 6,1	17,5 ± 5,6	16,8 ± 5,6	2
VE (L/min)	10,78 ± 2,48	11,37 ± 3,25	12,67 ± 2,48	NS
TI/TTOT (%)	39 ± 3	43 ± 6	38 ± 4	NS

VT: Atemzugvolumen; f: Atemfrequenz; VE: Atemminutenvolumen; TI/TOT: Arbeitszyklus. NS: Unterschiede nicht signifikant
1: $p < 0.05$ Vergleich Spontanatmung u. nBiPAP 1.2/0.5 kPa; 2: $p < 0.05$ Vergleich Spontanatmung u. nBiPAP 1.6/0.5 kPa

Tabelle 4.2
Einfluss der nicht-invasiven Beatmung mit nPSV (nBiPAP) auf das Atemmuster

	Spontanatmung	nBiPAP 1,2/0,5 kPa	nBiPAP 1,6/0,5 kPa	Signifikanz
Adipöse				
SaO2 *(%)*	97 ± 1	99 ± 1	99 ± 1	NS
PETCO2 *(mmHg)*	37 ± 2	33 ± 6	32 ± 6	NS
HF *(Schläge/min)*	73 ± 4	69 ± 4	69 ± 2	NS
RRsys *(mm Hg)*	149 ± 23	151 ± 27	139 ± 26	NS
RRdia *(mm Hg)*	68 ± 12	73 ± 10	69 ± 6	NS
OSA				
SaO2 *(%)*	94 ± 2	95 ± 3	96 ± 2	2
PETCO2 *(mmHg)*	37 ± 4	37 ± 5	35 ± 3	NS
HF *(Schläge/min)*	84 ± 12	81 ± 10	79 ± 7	NS
RRsys *(mm Hg)*	145 ± 32	141 ± 17	153 ± 22	NS
RRdia *(mm Hg)*	76 ± 24	72 ± 12	80 ± 17	NS
OHS				
SaO2 *(%)*	86 ± 4	89 ± 2	90 ± 2	2
PETCO2 *(mmHg)*	45 ± 3	41 ± 4	41 ± 4	1,2
HF *(Schläge/min)*	97 ± 28	96 ± 29	107 ± 24	NS
RRsys *(mm Hg)*	137 ± 24	131 ± 27	118 ± 11	NS
RRdia *(mm Hg)*	75 ± 11	73 ± 10	74 ± 10	NS
COPD				
SaO2 *(%)*	91 ± 8	94 ± 4	94 ± 3	NS
HF *(Schläge/min)*	85 ± 8	77 ± 11	79 ± 9	NS
RRsys *(mm Hg)*	151 ± 31	159 ± 32	166 ± 31	NS
RRdia *(mm Hg)*	67 ± 21	75 ± 23	72 ± 22	NS

SaO2: Sauerstoffsättigung (pulsoxymetrisch); PETCO2: end-exspiratorischer Kohlendioxydpartialdruck;
HF: Herzfrequenz; RRsys/RRdia: systolischer/diastolischer Blutdruck; NS: Unterschiede nicht signifikant;
1: $p < 0.05$ Spontanatmung vs. nBiPAP 1.2/0.5 kPa; 2: $p < 0.05$ baseline vs. nBiPAP 1.6/0.5 kPa

Tabelle 4.3
Einfluss der nicht-invasiven Beatmung mit BiPAP auf Blutgase, Herzfrequenz und Blutdruck

Die Beatmung bewirkte eine Zunahme des Atemzugvolumens und eine Abnahme der Atemfrequenz. Dadurch wurde die alveoläre Ventilation verbessert. Dies war auch am endtidalen Kohlendioxidpartialdruckes ($PETCO_2$) zu erkennen, der in der Tendenz auch leicht abnahm. Das Atemminutenvolumen änderte sich unter der Beatmung nicht. Die nicht-invasive Beatmung hatte keinen Einfluß auf die Herzfrequenz und den Blutdruck.

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Einfluß der nicht-invasiven Beatmung auf die Atemarbeit wurde bei normalgewichtigen und adipösen Probanden und bei Patienten mit OSA, OHS und COPD untersucht. Dabei wurden zwei inspiratorische Hilfsdrücke (IPAP) mit 1,2 kPa oder 1,6 kPa eingesetzt. Der exspiratorische Druck betrug 0,5 kPa. Bei der Untersuchung wurde festgestellt, daß IPAP mit 1,2 kPa eine Reduzierung der Atemarbeit auf ungefähr 50 Prozent des Ausgangsniveaus bewirkte. Bei einem inspiratorischen Hilfsdruck von 1,6 kPa BIPAP wurde eine noch weitergehende Entlastung der Atemmuskulatur bei drei von vier untersuchten Gruppen festgestellt. Dabei blieb die Ventilation entweder gleicht oder das Atemzugvolumen nahm leicht zu.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluß der nicht-invasiven Beatmung auf die Atemarbeit und die Atemmuskelaktivität bei Patienten und Probanden, deren Atemarbeit durch erhöhte elastische Widerstände des respiratorischen Systems (Adipositas ohne und mit OSA oder OHS) oder durch erhöhte resistive Atemwegswiderstände (COPD) gekennzeichnet waren.

5.1 Diskussion der Methoden

Die Atemarbeit ist der Energieverbrauch bzw. der Sauerstoffverbrauch der Atemmuskulatur bzw. die mechanische Arbeit, die zum Überwinden der elastischen und resistiven Widerstände des respiratorischen Systems aufgebracht werden muß. Als Maß für die Atemmuskelaktivität wählten wir die inspiratorischen Druckveränderungen des ösophagealen und transdiaphragmalen Drucks (Pes und Pdi). Die daraus errechneten Flächenintegrale PTPes und PTPdi korrelieren gut mit dem Sauerstoffverbrauch der Atemmuskeln, wie McGREGOR und BECKLALE (1961) gezeigt haben.

Mit Hilfe eines eigens dafür entwickelten Computerprogramms wurden die Flächen unter der Ösophagusdruckkurve und über der transdiaphragmalen Druckkurve elektronisch für die Dauer der inspiratorischen Muskelaktivitäten berechnet. Das Verfahren erwies sich als einfach und gut praktikabel, da einzelne artefaktfreie Kurvenabschnitte für die Auswertung visuell festgelegt werden konnten. Es war von Interesse, inwieweit die maschinelle Beatmung auch den Wirkungsgrad der Atemmuskelaktivität steigern und dadurch die Atemarbeit reduzieren konnte. Es ist denkbar, daß die assistierte Beatmung über eine Nasenmaske zur Reduzierung des Atemantriebs und der Atemmuskelaktivität führt, was dann aber die Ventilation vermindern würde. Dabei würde zwar die Atemmuskulatur entlastet, aber gleichzeitig die Sauerstoff-Versorgung des Organismus verschlechtert.

Daher haben wir nach dem Beispiel früherer Studien (GOLDBERGER et al. 1995 und MATTAIS et al. 1995) die Druckzeitprodukte auch in Beziehung zum Atemzugvolumen gesetzt (PTP/VT) und diesen errechneten Wert als Atemarbeit definiert. Bei allen Versuchen, die wir durchgeführt haben, veränderten sich Atemmuskelaktivität und die Atemarbeit parallel.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, mit welchem Meßparameter die Kraft bzw. der Druck abgeschätzt wird, den die Muskeln erzeugen. Dies erfolgte bei unseren Untersuchungen mit Hilfe der atemabhängigen Veränderungen des Ösophagusdrucks (Pes) und des transdiaphragmalen Drucks (Pdi).

Beide Drücke geben die Kraft, die von der Gesamtheit der Atemmuskulatur erzeugt wird, nur ungenau wieder. Bei maschineller Beatmung und relaxierter Atemmuskulatur entspricht der zur Ausdehnung der Thoraxorgane notwendige Druck in etwa der Kraft, den die Atemmuskulatur bei spontaner Atmung für die gleichen Volumenveränderungen erzeugen muß. Mit Hilfe des Pleuradruckes ist es möglich, diese Kraft in einen Anteil zur Ausdehnung der Lunge und einen Anteil zur Dehnung der Brustwand zu unterteilen. Da der Pleuradruck nicht direkt gemessen werden kann, werden die pleuralen Druckschwankungen während der Inspiration über die Schwankungen des Ösophagusdruckes (ΔPes) abgeschätzt. Bei Spontanatmung läßt sich mit Hilfe von ΔPes allerdings nur die zur Ausdehnung der Lunge erzeugte Atemmuskelkraft bestimmen. Die Arbeit, die gegen die elastischen Kräfte der Brustwand geleistet werden muß, läßt sich damit nicht erfassen. Dazu wäre es notwendig, eine Druckkurve bei kontrollierter Beatmung und völlig relaxierter Atemmuskulatur aufzuzeichnen. Demnach hätte zur Erfassung der gesamten Atemmuskelaktivität auch das Druckzeitprodukt bei spontaner und kontrollierter Atmung gemessen werden müssen. Eine kontrollierte Beatmung, die ausreichend gewesen wäre um den Atemantrieb der Probanden und Patienten zu inhibieren, war aber nicht möglich, da über die Masken keine ausreichenden Atemdrücke appliziert werden konnten und die Probanden und Patienten nicht relaxiert werden konnten. Die ösophagealen Druckzeitprodukte (PTPes) der vorliegenden Untersuchungen geben deshalb nur über einen Teil der Atemmuskelaktivität Auskunft.

Gerade bei Adipositas ist aber auch die zur Expansion der Brustwand notwendige Kraft bedeutsam. ΔPes ist demnach bei spontaner Atmung ein Maß für einen Teil der durch die Summe aller atemmuskelerzeugter Kraft und der Kraft zur Ausdehnung der Lunge. Dagegen erfaßt ΔPdi die gesamte Kraft während der Inspiration, allerdings spezifisch für einen einzelnen Muskel. Da das Zwerchfell aber der wichtigste Atemmuskel ist, kann man von ΔPdi auf die Aktivität der Atemmuskulatur insgesamt schließen, solange die Untersuchung in Ruhe durchgeführt wird. Wegen der Limitation beider Meßwerte, haben wir bei allen Experimenten das Druckzeitprodukt sowohl für ΔPes als auch für ΔPdi berechnet.

Immer konnten wir eine parallele Bewegung beider Meßwerte registrieren. Daraus kann geschlossen werden, daß die Entlastung der Atemmuskulatur durch nicht-invasive Beatmung zuverlässig erfaßt wurde und nicht etwa eine Verschiebung der Atemaktivität von einer Muskelgruppe zur anderen stattgefunden hat.

5.2 Der Einfluß von nPSV auf die Atemarbeit

Bei unserer Untersuchung zeigte die nicht-invasive, druckunterstützte Beatmung mit BiPAP eine wirksame Entlastung der Atemmuskulatur bei ausgeprägter Adipositas. Diese Wirkung war bei allen untersuchten Gruppen vorhanden.

DieEntlastung der Atemmuskulatur betrug bei unseren verwendeten Beatmungsdrücken ca. 50 Prozent unabhängig davon, ob neben dem Übergewicht eine zusätzliche Lungenerkrankung in Form von COPD oder einer Atemregulationsstörung in Form von OSA oder OHS bestand. Es ist anzunehmen, daß es bei Erhöhung der Beatmungsdrücke zu weiteren oder sogar zur vollständigen Entlastung der Atemmuskulatur durch Übertragung der Atemarbeit auf den Ventilator kommt. Bei dem Versuch die Beatmungsdrucke weiter zu steigern traten jedoch Leckagen an der Maske auf, die eine valide Atemflußmessung unmöglich gemacht hätten.

Die vorliegenden Daten demonstrieren, daß bereits die kurzzeitige nicht-invasive Beatmung auch die Ventilation verbessert, indem sie das Atemzugvolumen erhöht. Dieser Effekt war jedoch nicht so einheitlich wie die Reduktion der Atemarbeit. Bei Patienten mit OHS hatte die Beatmung nicht nur eine günstige Wirkung auf die Atemarbeit, es wurde auch die alveoläre Ventilation verbessert.

Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, ist die Atemmuskulatur auch bei Patienten mit OHS deutlich stärker belastet als bei gesunden adipösen Patienten mit vergleichbarem Gewicht. Zum Einfluß der nicht-invasiven Beatmung auf den Gasaustausch bei OHS liegen drei Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen vor. Anfang der 90er Jahre wurde zunächst kasuistisch über die assistierte Maskenbeatmung bei Patienten mit OHS berichtet (BOTT 1991). Die nächtliche Beatmung verbesserte bei zwei Patienten die Blutgase sowohl nachts als auch tagsüber. In einer größeren Untersuchung an 13 stark übergewichtigen Patienten mit OHS, die bei Beatmung mit nCPAP noch deutlich hyperkapnisch waren, wurde eine assistierte volumenkontrollierte Maskenbeatmung initiiert. Bei zwölf der Patienten konnte im Verlauf von drei Monaten Therapie auf nCPAP umgestellt werden. Ein Patient mußte dagegen dauerhaft beatmet werden. Eigene Beobachtungen haben gezeigt, daß die intermittierende Maskenbeatmung mit BiPAP die Blutgase bei Patienten mit OHS auch in beatmungsfreiem Intervall deutlich verbessern, jedoch nicht immer vollständig normalisieren kann (PANKOW 1995).

Die vorliegenden Daten zeigen erstmals, daß sich mit einer nicht-invasiven Beatmung bei OHS auch die Atemarbeit reduzieren läßt.

Übergewicht begünstigt möglicherweise auch die chronische Hypoventilation bei Patienten mit COPD (BEGIN und GRASSINO 1991). Den vorliegenden Ergebnissen zufolge können auch übergewichtige Patienten mit COPD von einer nicht-invasiven Beatmung profitieren. Außerdem ist eine Intubation und maschinelle Beatmung adipöser Patienten technisch schwierig und kann wegen der anatomischen Besonderheiten im Oropharynx mit Problemen behaftet sein.

Während bei OHS außer den vorliegenden Ergebnissen bisher keine Daten zum Einfluß der nicht-invasiven druckunterstützten Beatmung auf die Atemarbeit vorliegen, wurden mehrere Studien zu diesem Thema bei klinisch instabilen COPD- Patienten durchgeführt. CARREY und Mitarbeiter (1990) untersuchten den Effekt einer kurzzeitigen druckdefinierten Beatmung auf die Atemmuskelaktivität bei einer gemischten Population, darunter fünf Patienten mit schwergradiger COPD und respiratorischer Globalinsuffizienz. Als Maß für die Aktivität der Atemmuskulatur wurde das diaphragmale EMG über dem Thoraxrand registriert. Mit Beatmungsdrücken von 1,5kPa wurden die diaphragmalen EMG- Amplituden auf <50 Prozent des Ausgangsniveaus reduziert. Diese Ergebnisse stimmten recht genau mit dem vorliegenden Untersuchungsergebnissen überein. AMBROSINO und Mitarbeiter (1992) untersuchte ebenfalls acht Patienten mit ausgeprägter Atemwegsobstruktion und Hyperkapnie. Die Beatmung wurde mit einem BiPAP- Heimbeatmungsgerät Die Atemmuskelaktivität wurde wieder mittels diaphragmalem EMG gemessen und die Beatmung mit einem effektiven Beatmungsdruck von 1,7 bis 2,0 kPa über 20 Minuten durchgeführt. Das diaphragmale EMG wurde dabei sehr variabel beeinflusst. Die Amplituden lagen zwischen 20 und 100 Prozent der Ausgangswerte bei Spontanatmung. Gleichzeitig wurde das Atemzugvolumen gesteigert und die Atemfrequenz nahm ab. In einer weiteren Studie an elf Patienten mit schwergradiger COPD konnten LIEN und Mitarbeiter (1993) dagegen die diaphragmale EMG-Aktivität während einer 40-minütigen Beatmung mit nBIPAP 1,0/0,2 kPa nicht herabsetzen. Auch die Ventilation blieb unbeeinflusst. Mit einem assistierenden, aber volumendefinierten Beatmungsmodus bei fünf Patienten mit ausgeprägtem COPD erreichten ELLIOTT und Mitarbeiter (1993) eine mindestens 50-80-prozentige Reduktion der Atemmuskelaktivität bei gleichzeitiger Verbesserung der Blutgase. Die Atemmuskelaktivität wurde während der ersten Stunde der Beatmung als ösophageales Druckzeitprodukt gemessen. NAVA und Mitarbeiter (1993) ermittelten bei sieben Patienten mit ausgeprägtem COPD und Hyperkapnie eine durch nasale Beatmung hervorgerufene Reduktion der Atemaktivität auf 60 bzw. 40 Prozent des Ausgangsniveaus bei spontaner Atmung.

Gleichzeitig verbesserte sich die Ventilation. Die Beatmung wurde dabei mit einem inspiratorischen Hilfsdruck von 1,0 oder 2,0 kPa während je 15 Minuten durchgeführt. ELLIOTT und Mitarbeiter (1994) verglichen die Wirkung von nBIPAP mit einem volumendefinierten Beatmungsmodus auf die Atemaktivität und Ventilation bei elf Patienten mit schwergradigen restriktiven und obstruktiven Ventilationsstörungen, darunter sechs Patienten mit COPD und respiratorischer Globalinsuffizienz. BiPAP wurde dabei mit einer inspiratorischen Druckunterstützung von 2,0 kPa bei einem variablen CPAP-Druck verabreicht. Die Volumenunterstützung des anderen Beatmungsmodus war in der Mitteilung nicht näher charakterisiert. Mit beiden Beatmungsmodi wurde bei verbesserter Ventilation die inspiratorische Atemmuskelaktivität (ΔPES) auf ca. 25 Prozent des Ausgangsniveaus während der spontanen Atmung gesenkt. RENSTON und Mitarbeiter (1994) beatmeten neun Patienten mit COPD mit nBIPAP über zwei Stunden mit einem inspiratorischen Hilfsdruck zwischen 1,5 und 2,0 kPa. Dabei wurde die diaphragmale EMG-Aktivität um 66 Prozent reduziert. Die fünftägige Beatmung über täglich zwei Stunden führte dabei im Vergleich zu einer Kontrollbeatmung mit niedrigen Drücken nicht zu einer Verbesserung der Ventilation oder der Atemmuskelaktivität.

Die Mehrzahl der zitierten Untersuchungen fand also, ebenso wie die vorliegende Studie, dass die nicht-invasive Beatmung zu einer deutlichen Entlastung, aber nicht zur vollständigen Ruhigstellung der Atemmuskulatur führt. Gleichzeitig wird in der Regel auch die Ventilation verbessert.

Unsere Untersuchungen zeigen also in Übereinstimmung mit der Literatur dass die nicht-invasive Beatmung in der Lage ist, die erhöhten elastischen und resistiven Widerstände des respiratorischen Systems partiell zu überwinden und einen Teil der Atemarbeit auf das Beatmungsgerät übertragen. Dieser Nachweis ist die Voraussetzung für die oben diskutierte Hypothese, dass die intermittierende Entlastung der Atemmuskulatur mit der häufig zu beobachtenden verbesserten Ventilation auch in beatmungsfreien Intervallen verknüpft sein könnte.

6 Zusammenfassung

Die nicht-invasive Beatmung über Nasen- oder Gesichtsmasken war in den letzten Jahren sehr erfolgreich. Diese Beatmungsform wird inzwischen in der klinischen Routine bei akuter respiratorischer Insuffizienz, in der Entwöhnungsphase nach konventioneller Langzeitbeatmung und in der intermittierenden Heimbeatmung eingesetzt. Es ist aber unzureichend geklärt, worin die Ursache für den Therapieerfolg liegt. Da es sich um ein mechanisches Therapieverfahren handelt, ist es bei der Untersuchung der physiologischen Effekte erforderlich, die Interaktion von Mensch und Maschine näher zu betrachten und dabei den Aspekt der Atemarbeit zu untersuchen

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es zu klären, ob und inwieweit durch die nicht-invasive Beatmung die Atemmuskulatur entlastet werden kann. Moderne Beatmungsgeräte arbeiten häufig mit assistiertem Beatmungsmodus, die dem Patienten einen größeren Freiheitsgrad über das Atemmuster überlassen und dadurch den Beatmungskomfort verbessern können. Daher wurde die Untersuchung mit biphasischem Atemwegsüberdruck (nBIPAP) durchgeführt. Die physiologischen Untersuchungen wurden in Form von kurzzeitigen Experimenten an normalgewichtigen Probanden und an Individuen durchgeführt, deren Atemmuskulatur entweder durch starkes Übergewicht oder durch Atemwegsobstruktion vermehrt belastet war. Die Patienten hatten als Grundleiden obstruktive Schlafapnoe (OSA), Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS) oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD).

Die Atemmuskelaktivität wurde als ösophageales und diaphragmales Druckzeitprodukt (PTPes bzw. PTPdi) mittels einer Messsonde bestimmt, deren Drucksensoren im Ösophagus und Magen lagen. Durch Korrektur der Druckzeitprodukte auf das Atemzugvolumen wurde auch die Atemarbeit erfasst. Der Atemfluss wurde mit Hilfe eines an der Atemmaske befestigten Pneumotachographen bestimmt. Die Blutgase wurden mit der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung und mit dem endexspiratorischen PCO_2 ermittelt.

Eine signifikante Entlastung der Atemmuskulatur ließ sich mit der nicht-invasiven Beatmung bei allen untersuchten Gruppen erzielen. nBiPAP wurde mit einem inspiratorischen Hilfsdruck von 1,2 oder 1,6 kPA bei einem exspiratorischen Überdruck von 0,5 kPa appliziert. Damit konnte eine Reduktion der Atemmuskelaktivität und der Atemarbeit zwischen 40 und 60 Prozent im Vergleich zur Ausgangssituation bei Spontanatmung erreicht werden. In der Tendenz wurde dabei auch die Ventilation verbessert.

7 Abkürzungsverzeichnis

AI	Apnoe-Index
BiPAP	bi-level positive airway pressure, dt. Biphasischer positiver Atemwegsdruck
BMI	body Mass index dt. Körpermassen-Index
CO_2	Kohlendioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease dt. chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	continuous positive airway pressure dt. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
EPAP	exspiratory positive airway pressure dt. exspiratorischer positiver Atemwegsdruck
ERV	Exspiratorisches Reservevolumen
f	Atemfrequenz
FEV_1	Forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde – Einsekundenkapazität
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HI	Hypopnoe-Index

IPAP	inspiratory positive airway pressure
	dt. inspiratorischer positiver Atemwegsdruck
n *(vorangestellt bei BiPAP, CPAP, PSV)*	
	nicht-invasiv (mittels Nasen- oder Gesichtsmasken appliziert)
O_2	Sauerstoff
OHS	Obesitas Hypoventilationssyndrom
OSA	Obstruktive Schlaf-Apnoe
$PaCO_2$	arterieller CO_2-Partialdruck
PaO_2	arterieller O_2-Partialdruck
Pdi	diaphragmaler oder transdiaphragmaler Druck
Pel	Druck, der zur Überwindung elastischer Widerständeaufgebracht wird
Pes	„esophageal pressure“
	dt. Ösophagusdruck
$P_{ET}CO_2$	“end-tidal“ CO_2
	dt. end-exspiratorischer CO_2
Pga	gastraler Druck
pH	negativer Logarithmus der H^+-Konzentration
Pmus	Druck, der durch die Atemmuskulatur aufgebracht wird

Pres	Druck, der zur Überwindung resistiver Widerstände aufgebracht wird
PSV	„pressure support ventilation“ dt. druckunterstützte Beatmung
PTPdi	diaphragmales „pressure time product“ dt. Druck-Zeit-Produkt
PTPes	ösophageales „pressure time product“ dt. Druck-Zeit-Produkt
Pvent	Druck, der durch das Beatmungsgerät (Ventilator) generiert wird
SaO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
TE	Exspirationszeit
TI	Inspirationszeit
TI/TTOT	Arbeitszyklus
V	Atemzugvolumen
V’	Atemfluß
VC	Vitalkapazität
V_E	Atemminutenvolumen
V_R	Relaxationsvolumen des respiratorischen Systems
V_T	Tidalvolumen. Atemzugvolumen

8 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 3.1 Anordnung der Messinstrumente zur Bestimmung der Atemmuskeltätigkeit.

Pmask: Druck an der Gesichtsmaske

Abbildung 3.2 Berechnung der Druck-Zeit-Produkte durch Integration der Flächen über der Ösophagusdruckkurve (Pes) und unter der transdiaphragmalen Druckkurve (Pdi) über die Inspirationsdauer.

V': Atemfluß; Pga: gastraler Druck; PTPes: Ösophageales Druck-Zeit-Produkt; PTPdi: diaphragmales Druck-Zeit-Produkt.

Abbildung 3.3 Zeitlicher Ablauf des Experiments: Atemmuskelentlastung mit nCPAP und nPSV (nBiPAP).

Abbildung 4.1 Einfluß der nicht-invasiven Beatmung auf die Atemmuskelaktivität. Repräsentative Registrierung während Spontanatmung (links) und mit assistierter Beatmung (Mitte und rechts). Die Druckunterstützung während der Inspiration ist am Maskendruck (Pmask) erkennbar. Im Vergleich zur Spontanatmung nehmen die Amplituden von Pes und Pdi infolge der reduzierten Atemmuskelaktivität ab. Gleichzeitig erhöht sich der Atemfluß (V) und damit das Atemzugvolumen.

Abbildung 4.2 Atemmuskelaktivität und Atemarbeit ohne und mit nBiPAP in zwei Druckniveaus. Die Druck-Zeit-Produkte sind mit nBiPAP deutlich geringer als bei Spontanatmung.

* $p < 0,05$ BiPAP 1,2/0,5 kpa vs. Spontanatmung; ** $p < 0,05$ BiPAP 1,6/0,8 kpa vs. Spontanatmung und vs. BiPAP 1,2/0,5 kpa.

9 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1.1

Ursachen, die zur Insuffizienz der Atempumpe führen können.

Tabelle 3.1

Anthropometrische Daten: Atemarbeit und PEEP in Abhängigkeit von der Körperposition.

Tabelle 4.1

Basis-Lungenfunktionswerte.

Tabelle 4.2

Einfluß der nicht-invasiven Beatmung mit nPSV (BiPAP) auf das Atemmuster.

Tabelle 4.3

Einfluß der nicht-invasiven Beatmung mit nPSV (nBiPAP) auf Blutgase, Herzfrequenz und Blutdruck.

10 Literatur

Agostoni E, Hyatt RE (1986) Static behavior of the respiratory system. In: Fishman A, Macklem PT, Mead J, Geiger SR (Hrsg.) Handbook of physiology: The respiratory system. Bethesda, American Physiological Society, p. 113-130

Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, Vitacca M (1995) Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. Thorax 50: 755-757

Ambrosino N, Nava S, Bertone PT, Fracchia C, Rampulla C (1992) Physiologic evaluation of pressure support ventilation by nasal mask in patients with stable COPD. Chest 101: 385-391

Ambrosino N, Nava S, Rubini F (1993) Non-invasive mechanical ventilation in the treatment of acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Monaldi Arch Chest Dis 48: 144-154

Antonelli M, Giorgio C,(1998) A comparison of non-invasive positive-Pressure Ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure.N Engl J Med 1998;339:429-35.

Attinger EO, Monroe RG, Segal MS (1956) The mechanics of breathing in different body positions. I. Normal subjects. J Clin Invest 35: 904-911

Bae J, Ting EY, Giuffrida JG (1976) The effect of changes in the body position of obese patients on pulmonary volume and ventilatory function. Bull NY Acad Med 52: 830-837

Barnas GM, Green MD, Mackenzie CF, Fletcher SJ, Campbell DN, Runcie C, Broderick GE (1993) Effect of posture on lung and regional chest wall mechanics. Anethesiology 78: 251-259

Baydur A, Behrakis KP, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J (1982) A simple method for assessing the validity of esophageal balloon technique";;"Am Rev Respir Dis 126: 788-791

Bégin P, Grassino A (1991) Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 143: 905-912

Bellemare F, Grassino A (1982) Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. J Appl Physiol 53:1190-1195

Bergofsky EH (1979) Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. Am Rev Respir Dis 119: 643-669

Bott J, Baudouin SV, Moxham J (1991) Nasal intermittent positive pressure ventilation in the treatment of respiratory failure in obstructive sleep apnoea. Thorax 46: 457-458

Brochard L (1994) Pressure support ventilation. In: Tobin,M.J. (Hrsg.) Principles and practice of mechanical ventilation. McGraw-Hill, New York p. 239-257

Brochard L, Mancebo J, Wisocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, Isabey D, Harf A (1995) Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 333: 817-822

Brochard LJ Noninvasive ventilation (1996) In: Derenne JP, Whitelaw WA, Similowski T (Hrsg.): Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Dekker, New York 663-683

Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD (1990) Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. Chest 97: 150-158

Carroll N, Branthwaite MA (1988) Control of nocturnal hypoventilation by nasal intermittent positive pressure ventilation. Thorax 43: 349-353

Chan CS, Bye PTP, Woolcock AJ, Sullivan CE (1990) Eucapnia and hypercapnia in patients with chronic airflow limitation";;"Am Rev Respir Dis 141: 861-865

Claman DM, Piper A, Sanders MH, Stiller RA, Votteri BA (1996) Nocturnal noninvasive positive pressure ventilatory assistance. Chest 110: 1581-1588

Donner CF, Howard P, Robert D (1993) Patient selection and techniques for home mechanical ventilation. Monaldi Arch Chest Dis 48: 40-47

Elliott M, Moxham J (1994) Noninvasive mechanical ventilation by nasal or face mask. In: Tobin,M.J. (Hrsg.) Principles and practice of mechanical ventilation. McGraw-Hill, New York p. 227-453

Elliott MW, Mulvey DA, Moxham J, Green M, Branthwaite MA (1993) Inspiratory muscle effort during nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with chronic obstructive airway disease. Anaesthesia 48: 8-13

Elliott MW, Simonds AK, Carroll MP, Wedzicha JA, Branthwaite MA (1992) Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive lung disease: effects on sleep and quality of live. Thorax 47: 342-348

Ellis,E.R., Bye,P.T., Bruderer,J.W., Sullivan,C.E. (1987) Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. Am Rev Respir Dis 135: 148-152

Ellis,E.R., Grunstein,R.R., Chan,S., Bye,P.T., Sullivan,C.E. (1988) Noninvasive ventilatory support during sleep improves respiratory failure in kyphoscoliosis. Chest 94: 811-815

Fabel H (1992) Respiratorische Insuffizienz. In: Hornbostel H, Kaufmann W., Siegenthaler W (Hrsg.) Innere Medizin in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart, p.3.2-3.11

Goldberg P, Reissmann H, Maltais F, Ranieri M, Gottfried SB (1995) Efficiacy of noninvasive CPAP in COPD with acute respiratory failure. Eur Respir J 8: 1894-1900

Goldstein RS, Avendano MA (1995) Domiciliary ventilation. In: Roussos C (Hrsg.) The Thorax. Part A: Physiology. Marcel Dekker, New York p. 2501-2519

Hill NS (1993) Noninvasive ventilation. Does it work, for whom, and how? Am Rev Respir Dis 147: 1050-1055

Karg O, Heindl S, Bullemer F (1996) Nicht-invasive Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz. Pneumologie 50: 759-763

Kline LR, Ferrari VA (1993) Mechanical respiratory failure. In: Carlson RW, Geheb MA (Hrsg.) Principles and practice of medical intensive care. Saunders, Philadelphia p.763-773

Laier-Groeneveld G, Hütteman U, Criee C-P (1992) Nasal inspiratory positive pressure ventilation. Eur Respir Rev 2: 389-397

Lanken PN (1993) Respiratory failure: An overview. In: Carlson RW, Geheb MA (Hrsg.) Principles and practice of medical intensive care. Saunders, Philadelphia p.754-763

Lien T-C, Wang J-H, Chang M-T, Kuo C-D (1993) Comparison of BiPAP nasal ventilation and ventilation via iron lung in severe stable COPD. Chest 104: 460-466

Lightowler J, Wedzicha J.(2003) Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease : Cochrane systematic review and meta-analysis. Bmj.com 2003;326:185 page 1-5.

Lin CC (1996) Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. Am J Respir Crit Care Med 154: 353-358

Linderholm H (1963) Lung mechanics in sitting and horizontal postures studied by body plethysmographic methods. Am J Physiol 204: 85-91

Lorino AM, Atlan G, Lorino H, Zanditenas D, Harf A (1992) Influence of posture on mechanical parameters derived from respiratory impedance. Eur Respir J 5: 1118-1122

Marino W (1991) Intermittent volume cycled mechanical ventilation via nasal mask in patients with respiratory failure due to COPD. Chest 99: 681-684

Martin TJ, Sanders MH (1995) Chronic alveolar hypoventilation: a review for the clinician. Sleep 18: 617-634

Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E (1996) Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. Chest 109: 179-193

Mecham Jones DJ, Paul EA, Grahame-Clarke C, Wedzicha JA (1994) Nasal ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: effect of ventilator mode on arterial blood gas tensions. Thorax 49: 1222-1224

Mecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA (1995) Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. Am J Respir Crit Care Med 152: 538-544

Naimark A, Cherniak RM (1960) Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. J Appl Physiol 15: 377-382

Nava S, Ambrosino N, Rubini F (1993) Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. Chest 103: 143-150

Navajas D, Farre R, Rotger MM, Milic-Emili J, Sanchis J (1988) Effect of body posture on respiratory impedance. J Appl Physiol 64: 194-199.

Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group (1989) Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 93: 391-398

Pankow W, Fett I, Schaudt D, Kohl F-V (1995) Exzessive Tagesmüdigkeit mit psychotischer Symptomatik bei Pickwick-Syndrom. Med Klin 90: 490-494

Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Vicardi P, Gattioni L (1996) Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. Chest 109: 144-151

Perez de Llano L, Golpe R(2005) Short-term and long-term Effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hyboventilation syndrome. Chest 2005;128:587-594.

Piper AJ, Sullivan CE (1994) Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. Chest 105: 434-440

Plant p k, Owen j l, Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2000; 335:1931-35.

Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K (1983) Effects of obesity on respiratory function. Am Rev Respir Dis 128: 501-506

Renston JP, DiMarco AF, Supinski GS (1994) Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. Chest 105: 1053-1060

Report of the Medical Research Council Working Party (1981) Long-term domiciliary therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1: 681-686

Rochester DF (1995) Obesity and abdominal distension. In: Roussos,C. (Hrsg.) The Thorax. Marcel Decker, New York. p. 1951-1973

Rochester DF, Enson Y (1974) Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. Am J Med 57: 402-420

Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V (1990) Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. Ann Intern Med 112: 828-832

Schneider H, Becker H, Fus E, Stamnitz A, Peter JH, von Wichert P (1994) Nasale positive Druckbeatmung (BiPAP) bei Patienten mit ausgeprägter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Med Klin 89 (Suppl. 1): 71-73

Schulz V (1994) Respiratorische Insuffizienz. In: Ferlinz R (Hrsg.) Pneumologie in Praxis und Klinik. Thieme, Stuttgart, p.807-862

Sharp JT, Hammond MD (1991) Pressure-volume relationships. In: Crystal RG, West JB (Hrsg.) The lung. Scientific foundations. Raven Press, New York, p. 839-854

Sharp JT, Henry JP, Sweany SK, Meadows WR, Pietras RJ (1964a) Effects of mass loading in the respiratory system in man. J Appl Physiol 19: 959-966

Sharp JT, Henry JP, Sweany SK, Meadows WR, Pietras RJ (1964b) The total work of breathing in normal and obese men. J Clin Invest 43:728-739

Shivaram U, Cash ME, Beal A (1993) Nasal continuous positive airway pressure in decompensated hypercapnic respiratory failure as a complication of sleep apnea. Chest 104: 770-774

Shneerson JM (1996) The changing role of mechanical ventilation in COPD. Eur Respir J 9: 393-398

Stauffer,J.L., Olson,D.E., Petty,T.L. (1981) Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheostomy. Am J Med 70: 65-75.

Strumpf D, Millman R, Carlisle C, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, Hill NS (1991) Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 144: 1234-1239

Sullivan CE, Issa FQ, Berthon-Jones M, Eves L (1981) Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive pressure applied through the nares. Lancet 1: 862-865

Tucker DH, Sieker HO (1960) The effect of change in body position on lung volumes and intrapulmonary gas mixing in patients with obesity, heart failure, and emphysema. Am Rev Respir Dis 82: 787-791

Vanpee D, El khawand Ch.(2002)Effects of nasal pressure Support on ventilation and inspiratory work in normocapnic and hypercapnic patients with stable COPD,(chest 2002;122:75-83).

Waldhorn, RE (1992) Nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in respiratory failure. Chest 101: 516-521

Werner P, Netzer N, Virchow C, Kroegel C, Kortsik C, Matthys H (1994) Nicht-invasive, mechanische positive Druckbeatmung bei akutem Atemversagen: ein Überblick. Intensivmed 31: 199-204

Windisch W., kostic s.(2005) outcome of patients with stable COPD receiving controlled non-invasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Paco2. chest 2005;128:657-662.

Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino A-M, Atlan G (1993) Effects of obesity on respiratory resistance. Chest 103: 1470-1476

Zocchi L, Fitting JW, Majani U, Fracchia C, Rampulla C, Grassiono A (1993) Effect of pressure and timing of contraction on human rib cage muscle fatigue. Am Rev Respir Dis 147: 857-864

Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ, Creagh EM, Weil JV (1975) Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. Am J Med 59: 343-348

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Wulf Pankow, für die herzliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die vielen anregenden Diskussionen und für die stete und engagierte Unterstützung und Betreuung.

Mein Dank gilt ferner meinen klinischen und wissenschaftlichen Lehrern, Herrn Professor Dr. Peter von Wichert und Professor Dr. Claus Vogelmeier, für ihre Hilfe und Unterstützung.

Mein allerliebster Dank gilt meiner Frau und meinen Kindern, die mich ständig motivierten, unterstützen und mich während dieser Zeit verständnisvoll ertrugen.

Nicht zu letzt möchte ich mich ganz besonders herzlich bei meinen Eltern bedanken.

Nicht unerwähnt möchte ich jene lassen, die mir unermüdlich und immer freundlich tatkräftige Hilfen waren, sowie alle, die mir zur praktischen Umsetzung und Fertigstellung der Arbeit verhalfen, ihnen allen gilt mein herzlicher Dank.

Nizar Hijjeh

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name:	Nizar Hijjeh
	Annette-Kolb-Weg 21 a
	35396 Gießen
Geburtstag und –ort:	06.07.1967 / Hebron
Familienstand:	Verheiratet
Nationalität:	Deutsch

Schulbildung

1973 – 1979	Grundschule
1979 – 1982	Mittelschule
1982 – 1985	Gymnasium
1986 – 1987	Deutschkurs in Marburg
1987 – 1988	Studienkolleg in Heidelberg

Berufsausbildung

1988/89 – 1990/91	4 Semester Studium der Zahnmedizin in Freiburg
1991 – 1999	Medizin Studium / Universität Marburg
04.1998	Beginn des Praktischen Jahres/ Klinikum Marburg
01.06. 1999	3. Staatsexamen mit Erfolg abgelegt
01.09.1999- 01.03.2001	als AIP in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim Abteilung Herz-/Thorax- und Gefäßchirurgie
01.03.2001 – 01.03.2006	als Assistenzarzt in der Kerckhoff-Klinik Abteilung Herz-/Thorax- und Gefäßchirurgie
12.04. 2006	Facharzt für Herzchirurgie
ab 13.04.2006	als Facharzt in der Kerckhoff-Klinik Abteilung Herz-/Thorax und Gefäßchirurgie.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren

- **in Freiburg** die Herren Flöel, Frotscher, Gais, Neumann, Runge und Seidler.

- **in Marburg** die Damen und Herrn Arnold, Aumüller, Basler, Baum, Engel, Eschenbach, Ganz, Golenhofen, Gotzen, Gressner, Griss, Habermehl, Happle, Huffmann, Ihm, Klenk, Kleingasser, Köhler, Kraus, Krieg, Kroll, Lennartz, Maisch, Moosdorf, Pohlen, Riedmiller, Rothmund, Schnabel, Schutz, Thomas, Vogelmeier, Von Wichert und Zelder.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Der Einfluß der nicht-invasiven Beatmung auf die Atemarbeit“ in der ‚Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie’ unter Leitung von Prof. Dr. Claus Vogelmeier mit Unterstützung durch Prof. Dr. Wulf Pankow ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen ‚European Respiratory Journal’ und in ‚Medizinische Klinik’ veröffentlicht.

Gießen, 17.11.2006

Nizar Hijjeh