Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. P. von Wichert
Abteilung: Medizinische Poliklinik Leiter: Prof. Dr. P. von Wichert

Parameterschätzung atmungsmechanischer Modelle zur Vorhersage pharyngealer Obstruktionen bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Humanbiologie

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Dipl. Phys. **Frank Schüttler**
aus Wuppertal

Marburg 1998

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin

der Philipps-Universität Marburg am 29. Juli 1998

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. Schäfer
Referent:	PD Dr. Penzel
Koreferent:	Prof. Dr. Voigt

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **3**

1.1 Physiologie der Atmung 4

1.1.1 Anatomie und Funktion der Atemwege 4

1.1.2 Aufbau der Atmungsbewegung 7

1.1.3 Statisches und dynamisches Verhalten 13

1.2 Atmung und Schlaf 25

1.2.1 Struktur des Schlafes 25

1.2.2 Veränderung der Atmungsregulation 26

1.2.3 Veränderungen der Volumenlage 26

1.2.4 Die Rolle der oberen Atemwege 28

1.2.5 Schlafbezogene Atmungsstörungen 29

1.3 Registrierung der Atmung 32

1.3.1 Bestimmung der Resistance und Elastance in der Lungenfunktionsdiagnostik 32

1.3.2 Langzeitregistrierung der Atmung im Schlaf 33

1.3.3 Möglichkeiten einer neuen Methodik 34

2 Fragestellung und Ziel **35**

3 Methode **37**

3.1 Untersuchungskollektiv und Versuchsplan 37

3.2 Methodik der Messung 38

3.2.1 Messung der elektrophysiologischen Signale 40

3.2.2 Messung der respiratorischen Signale 40

3.2.3 Digitalisierung und Nachbearbeitung der Meßdaten 42

3.3 Methodik der Auswertung 43

3.3.1 Interpretation der Polynom-Koeffizienten 44

3.3.2 Analyse der Atmungsmuster 46

3.3.3 Auswahl der Atmungsmuster 48

3.3.4 Statistische Methoden 49

4 Ergebnisse **51**

4.1 Atmung in der Wachphase 51

4.1.1 Approximationsfehler der verschiedenen Modellansätze 52

4.1.2 Verhalten der Elastance und der Resistance im Modellvergleich . 55

4.1.3 RE-Abstand als Kenngröße 57

4.1.4 Verhalten der Inertance 59

4.2 Atmung in der Schlafphase 61

4.2.1 Approximationsfehler 62

4.2.2 RE-Abstand als Maßzahl für obstruktive Ereignisse 66

4.2.3 Test zur Vorhersage von obstruktiven Ereignissen 70

4.2.4 Abschätzung der kritischen Schranke 73

5 Diskussion **75**

5.1 Diskussion der Meßmethode 75

5.2 Diskussion der Auswertemethode 76

5.2.1 Wertung der berechneten Kenngrößen 79

5.2.2 Starling-Resistor 80

5.3 Diskussion der Ergebnisse 84

5.3.1 Vergleich der Ergebnisse 84

5.4 Ausblick 86

6 Zusammenfassung **88**

1 Einleitung

Bei der Beurteilung der respiratorischen Situation des Patienten kommt der Atmungsmechanik eine Schlüsselrolle zu. Die wichtigsten in der Atmungsmechanik auftretenden Größen sind Druckänderungen in den verschiedenen Abschnitten des respiratorischen Systems und der resultierende Atemfluß. Die mathematische Beschreibung der Dynamik des respiratorischen Systems setzt ein physikalisches Modell voraus. Erste Ansätze hierzu finden sich bei Rohrer im Jahre 1915 [74]. In diesen Modellen werden Strömungswiderstände und elastisches Verhalten der Atmungsorgane in Form von Parametern erfaßt. Der zeitliche Verlauf des Atemflußes auf Grund von Druckänderungen gelingt mit Hilfe von Bewegungsgleichungen. Diese quantitative Beschreibung der Atmung bildet die Grundlage für die Diagnostik atmungsmechanischer Funktionsgrößen und für die verschiedenen Formen künstlicher Beatmung.

In den letzten Jahren wurde erkannt, daß sich Atmung und Schlaf gegenseitig beeinflussen ([26], [40], [65]). Die schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) sind Folge einer gestörten Interaktion zwischen Atmung und Schlaf [64]. Dabei spielen mechanische Veränderungen des respiratorischen Systems und Veränderungen der zentralen Regulation der Atmung im Schlaf eine entscheidende Rolle. Bei den obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen ist der Strömungswiderstand der oberen Atemwege erhöht. Die oberen Atemwege werden beim wachen Menschen durch den Muskeltonus der pharyngealen Muskulatur offengehalten. Im Schlaf nimmt der Muskeltonus in diesem anatomischen Bereich ab. Dies führt zu einer Veränderung der Strömungsverhältnisse, aus der eine Erhöhung des Strömungswiderstandes resultiert. Beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom kommt es infolge dieser muskulären Hypotonie sogar zu einem inspiratorischen Kollaps der Pharynxwände und damit zu Atemstillständen (Apnoe). Die besondere Dynamik der obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen wurde bisher qualitativ und nicht quantitativ beschrieben. In dieser Arbeit wird eine Methode entwickelt und eingesetzt, die es ermöglicht atmungsmechanische Kenngrößen zu berechnen und darzustellen. Die Methode beruht auf einer kontinuierlichen Messung von Atemfluß und ösophagealer Druckschwankung im Schlaf.

1.1 Physiologie der Atmung

Die Atmung ist eine wichtige, teils autonom regulierte, teils willkürlich beeinflußte Körperfunktion, die für den oxidativen Abbau von Nährstoffen innerhalb der Zelle notwendig ist. Bei Einzellern steht die Zellflüssigkeit in direktem Kontakt mit der Umgebung, so daß der Gasaustausch direkt durch die Zellmembran stattfinden kann. In allen höherentwickelten Organismen, deren Zellen nicht mehr direkt mit dem äußeren Milieu in Verbindung stehen, haben sich spezielle Transport- und Umsetzungssysteme für den Gasaustausch entwickelt. Der Blutkreislauf stellt die Verbindung zwischen dem äußeren Gasaustausch in der Lunge und dem inneren Gasaustausch im Gewebe her.

Die Aktivität der Atmungsmuskulatur führt zu rhythmischen Volumenveränderungen der Lunge, durch welche Atemluft ein- und ausgeatmet wird (Ventilation). Diese beiden grundsätzlichen Phasen der Atmung werden als Inspiration und Exspiration bezeichnet.

1.1.1 Anatomie und Funktion der Atemwege

Mit Atemwegen wird das Röhrensystem bezeichnet, das die Verbindung der äußeren Atmosphäre mit den Lungenalveolen herstellt. Der Anfangsteil dieses Systems - die äußere Nase und die Nasenhöhlen - ist durch eine Scheidewand in zwei annähernd symmetrisch gebaute Hälften unterteilt. Im Pharynx treffen sich zwei Bahnen: die Atemluft kann entweder durch die Nase oder durch die Mundhöhle in den Körper gelangen (Nasen- bzw. Mundatmung). Die gesamten Atemwege lassen sich in zwei Anteile gliedern, die als obere und untere Atemwege gekennzeichnet werden. Die oberen Atemwege reichen von den beiden möglichen Eintrittsstellen der Atemluft in den Organismus bis zur Höhe der Stimmlippe, die unteren von diesen bis zu den Lungenalveolen. Bemerkenswert ist die Querschnittsänderung in den oberen Atemwegen. Die Bahn erweitert sich von den äußeren Nasenöffnungen bis zu den Nasenhöhlen und verschmälert sich von da bis zu den Choanen. Im Pharynx kommt es zu einer erneuten Erweiterung des Querschnittes, der sich dann bis zur Höhe der Stimmlippen wieder verengt. In den unteren Atemwegen findet bis auf geringe Ausnahmen ständig eine Querschnittsvergrößerung in der Summe der Einzelquerschnitte statt, die in den Lungenalveolen ihr Maximum erreicht. Durch den Wandbau der proximalen Abschnitte der Atemwege ist gesichert, daß die

einströmende Luft gereinigt, angefeuchtet, angewärmt und kontrolliert wird. Das entsprechende Volumen wird als anatomischer Totraum bezeichnet. Muskeln, elastische Fasern und Knorpel sorgen dafür, daß die Atemwege trotz atmungsmechanisch bedingter Druckschwankungen unter physiologischen Bedingungen offengehalten werden, wobei der Pharynx eine Ausnahme bildet.

Der Pharynx reicht beim Erwachsenen von der Schädelbasis bis zum Anfang des Ösophagus, der sich annähernd in der Höhe des unteren Ringknorpelrandes befindet. Die Wände werden durch Weichteile gebildet, so daß der Pharynx seine Form stark verändern kann. Den Wandaufbau bilden drei Häute: Schleimhaut, Fascie und Muskelhaut. Die Muskelhaut liegt der äußeren Fläche der Fascie unmittelbar auf und bedeckt sie vollständig mit Ausnahme des obersten Abschnittes. Die Muskelfasern verlaufen in transversaler und longitudinaler Richtung. Die Pharynxmuskulatur wird durch den Plexus pharyngeus innerviert. Alle Schlundmuskeln sind Skelettmuskeln.

Unter normalen Umständen wird während der Nacht die Nasenatmung bevorzugt. Zum Einen wegen der physiologischen Vorteile, die auch am Tage dieser Form der Atmung den Vorzug geben, zum Anderen zur Umgehung des großen oralen Widerstandes im Schlaf, denn in waagerechter Körperpostion kann bei reduziertem Muskeltonus die Zunge die Öffnung zum Mesopharynx verschließen [32].

Strömungswiderstände der Atemwege. Die Atemwege bilden ein miteinander verschachteltes Rohrsystem, in dem Druckunterschiede eine Luftströmung verursachen können. Das Gas kann dabei als inkompressibel betrachtet werden, da die Strömungsgeschwindigkeit klein ist gegenüber der Ausbreitungsgeschwindigkeit des Schalls in der Luft (ca. 350 m/s). Abgesehen von den extremen Bedingungen die beim Husten auftreten, erreicht die Geschwindigkeit der Luftströmung höchstens einen Wert von rund 20 m/s. Eine Betrachtung der Strömungsverhältnisse in den Atemwegen kann daher vereinfachend mit den Methoden der Hydrodynamik erfolgen.

Liegt an den Enden einer zylindrischen Röhre mit dem Durchmesser r und der Länge l eine Druckdifferenz ΔP an, so bildet sich innerhalb der Röhre bei nicht zu großer Druckdifferenz ein parabolisches Strömungsprofil mit der größten Geschwindigkeit im Zentrum der Röhre (Hagen-Poiseuillesche-Gesetz). Der Volumenstrom oder Fluß

$\Delta V/\Delta t$ ist dann der Druckdifferenz proportional:

$$\dot{V} = \frac{\Delta V}{\Delta t} = \frac{\pi r^4}{8\eta l}\Delta P = \frac{1}{R}\Delta P \qquad (\ \eta\text{: dyn. Viskosität}) \tag{1}$$

Der Strömungswiderstand R (Resistance), der Differentialquotient aus Fluß und ursächlicher Druckdifferenz, ist im Falle der vorausgesetzten laminaren Strömung konstant, d.h. von ΔP unabhängig. R hängt aber von der dynamischen Viskosität des Atemgases ab. Daher wird mit Atemgasen geringerer Viskosität als Luft der Strömungswiderstand reduziert.

In den Atemwegen treten aber auch turbulente Strömungen auf. Die entstehenden Luftwirbel erzeugen einen zusätzlichen Widerstand, da nicht die gesamte kinetische Energie des Gases für die gewünschte Vorwärtsbewegung aufgebracht wird. Kennzeichnend für den Übergang von laminarer zu turbulenter Strömung ist die Reynoldszahl, eine dimensionslose Größe die von der Geometrie der Rohrleitung und der Strömungsgeschwindigkeit abhängt. Die Reynoldszahl ist ein Maß für das Verhältnis der Trägheitskraft eines Flüssigkeits- oder Gasvolumens zur Widerstandskraft. In einer glatten Röhre liegt die kritische Reynoldszahl zwischen 1000 und 2500. In den großen Atemwegen (Trachea und 1.-3. Generation des Bronchialbaumes) treten bei einem Atemfluß von 0,5 l/s Strömungsgeschwindigkeiten von etwa 2 m/s auf, mit einer Reynoldszahl zwischen 1300 und 2300. Bei einem Atemfluß von 2 l/s steigt die Reynoldszahl sogar auf Werte von über 5000 an, damit ist die Strömung sicher turbulent. In den kleineren Atemwegen ist die Strömungsgeschwindigkeit dank des großen Gesamtquerschnittes so weit reduziert, daß sich bei einem Atemfluß von 0,5 l/s eine Reynoldszahl von etwa 0,1 und bei 2 m/s von etwa 0,4 ergibt. Die Strömung kann hier als laminar angesehen werden [59].

Turbulente Strömung und Flußlimitation. Die Passage der Atemluft durch die Nase verbraucht rund die Hälfte der Atmungsarbeit [14]. Daher schaltet der Organismus bei größerem Ventilationsbedarf reflektorisch auf Mundatmung um. Wird bei Nasenatmung ein Atemfluß von 0,4 l/s aufgebaut, so besteht zwischen Umgebung und Pharynx eine Druckdifferenz zwischen 0,03 und 0,13 kPa. Die Strömung ist schon unter Ruhebedingungen turbulent. Bei verstärkter Ventilation nimmt die Turbulenz weiter zu. Die Strömung wird durch das Kollabieren der Nasenflügel limitiert. Bei maximaler Atmungsanstrengung wird ein inspiratorische Fluß von 1,0 bis 2,5 l/s aufgebaut und

eine Druckdifferenz zwischen 1,0 bis 1,2 kPa erreicht. Der stark zunehmende Strömungswiderstand äußert sich durch Flußlimitation und ist als horizontaler Kurvenverlauf in einem Druck-Fluß-Diagramm zu erkennen. Flußlimitation ist ein sicheres Zeichen für einen ansteigenden Strömungswiderstand und deutet auf ein kollabierendes Element innerhalb der betrachteten Atemwege hin. Die Beobachtungen zeigen, daß die lineare Beziehung, die sich aus Gleichung (1) ergibt, für eine vollständige Beschreibung nicht ausreicht.

Durch Querschnitts- und Richtungswechsel sind Druckdifferenzen bedingt, die von dem Quadrat der Strömungsgeschwindigkeit, von der Gasdichte und von räumlichen Bedingungen, wie der anatomischen Gliederung der Atemwege, abhängen. Die unter dem Namen *Extrawiderstände* zusammengefaßten Widerstände werden dem Rohrwiderstand, entsprechend dem Hagen-Poiseuillesche-Gesetz, gegenübergestellt. Rohrer beschrieb den Zusammenhang zwischen treibender Druckdifferenz und Atemfluß in einem Modell der Atemwege, das beide Widerstandsarten berücksichtigt [75], durch:

$$\begin{aligned} P &= \hat{k_1}\eta\dot{V} + \hat{k_2}\rho\dot{V}^2 \quad (\rho\text{: Gasdichte, } \hat{k_1}, \hat{k_2}\text{: Geometrie der Rohrleitung}) \\ &= k_1\dot{V} + k_2\dot{V}^2 \end{aligned} \tag{2}$$

In dieser Gleichung hängt der Atemfluß nicht-linear vom Strömungsdruck ab. Jedoch kann auch der Extrawiderstand in dieser Form die Verhältnisse bei Flußlimitation oder bei kollabierten Atemwegen nicht exakt beschreiben. Dabei nimmt nämlich der Strömungswiderstand, definiert durch $R = dP/d\dot{V}$, formal unendlich große Werte an. Der quadratische Ausdruck dehnt jedoch die Beschreibung der Strömung auf einen größeren Bereich aus.

1.1.2 Aufbau der Atmungsbewegung

Bei den meisten Skelettbewegungen liegt das Bewegungsziel im bewegten Körperteil oder seiner nächsten Umgebung: die Veränderung der Lage einer Extremität oder die Bewegung einer äußeren Masse. Die Atmungsbewegung hat ebenfalls ein äußeres Bewegungsziel: das Ansaugung oder Auspressen von Luft durch die Öffnungen der oberen Atemwege. Diese Aufgabe wird aber indirekt erreicht, nämlich durch eine Volumenänderung des ganzen Brusthöhleninhaltes.

Der Atmungsapparat besteht einerseits aus der Lunge, andererseits aus den die Lunge umgebenden und mechanisch beeinflussenden Körperteilen, die für den Zweck der Atmungsmechanik als Thorax zusammengefaßt und der Lunge gegenüber gestellt werden. Der Thorax in diesem Sinne umfaßt neben den eigentlichen Thoraxwänden mit ihrem Stützapparat und ihrer Muskulatur auch das System Diaphragma-Baucheingeweide-Bauchdecke. Die bei der Atmungsbewegung auftretenden Kräfte lassen eine Einteilung in vier Bereiche sinnvoll erscheinen:

1. Bewegung der zwischen Körperstammoberfläche und Brusthöhlenoberfläche liegenden Körpermassen.

2. Bewegung des Lungengewebskörpers.

3. Spannungsänderungen der elastischen Teile des respiratorischen Systems.

4. Luftströmung in dem verbindenden Röhrensystem zwischen Alveolen und Umgebung.

Das Bewegungsziel ist eine abwechselnde Erweiterung und Verengung des Thoraxraumes. Der ganze Bauchhöhleninhalt besitzt für die Atmungsbewegung nur die Rolle einer plastischen Weichteilmasse bzw. eines Wiederlagers. Wie ein Beutel mit Wasser, der zwischen Diaphragma und Bauchwand eingelagert ist, überträgt er bewegende Kräfte.

Eine aktive Bewegung der Brustwand überträgt sich unmittelbar auf den gleitenden ihr angehefteten Lungengewebskörper, ändert seine elastische Spannung und löst einen Strömungsvorgang aus. Ein direkter Kontakt wird dabei durch eine seröse Flüssigkeit (Gleitflüssigkeit, ca. 5 ml für jede Pleurahöhle) verhindert, die inkompressibel ist. Die Flüssigkeitsschicht ist so dünn, daß die Wandadhäsionskräfte die Gewichtskraft überwiegen. Die Mechanik solcher dünnen Flüssigkeitsschichten hat in den Gelenkspalten und in den serösen Randschichten der Körperhöhlen überall die gleiche Bedeutung, die Übertragung von Zug- und Druckkräften senkrecht zur Fläche und die freie Beweglichkeit parallel dazu.

Eine Vergrößerung des Thoraxraumes während der Inspiration wird hauptsächlich durch die Aktivierung des Diaphragmas erreicht, das wie ein Kolben in einem Zylinder

arbeitet. Die 3-5 mm dicke Muskelplatte des Diaphragmas besteht aus quergestreifter Muskulatur und bildet die kuppelförmige muskulös-sehnige Trennwand zwischen Brust- und Bauchraum. Das Diaphragma ist eine Besonderheit der Säugetiere. In der Phylogenese entwickelte es sich, wie die Innervation durch den N. phrenicus beweist, aus Muskelmaterial, das aus dem 3.-5. Zervikalsomiten stammt. Es erfuhr samt Herz einen Deszensus und heftete sich an der Grenze von Brust- und Bauchhöhle an. Der N. phrenicus entspringt als gemischter Nerv mit motorischen und sensiblen Anteilen aus dem Plexus cervicalis (im wesentlichen aus C4) und durchläuft den ganzen Thoraxraum. Durch diese spezielle Innervation unterscheidet sich das Diaphragma von den übrigen Atmungsmuskeln.

Die Atmungsexkursion des Thorax wird weitgehend durch seine knöcherne Struktur bestimmt. Die Rippen sind jeweils mit dem Wirbelkörper und einem Prozessus transversus gelenkig verbunden. Um die Verbindungsgerade zwischen den beiden Gelenken, die man als Rippenhalsachse bezeichnet, können die Rippen eine Drehbewegung ausführen. Bedingt durch die Lage der Drehachse, werden unter der Einwirkung der Inspirationsmuskeln die Rippenbögen angehoben, wodurch sich Tiefen- und Querdurchmesser des Thorax erweitern. Entsprechend führt die Senkung der Rippenbögen zur Verkleinerung des Thoraxraumes. Die inspiratorische Rippenhebung wird hauptsächlich durch die äußeren Zwischenrippenmuskeln (Mm. intercostales externi) bewirkt. Bei erhöhter Ventilationsanforderung werden die Atmungsmuskeln zusätzlich durch Hilfsmuskeln, in erster Linie durch die Mm. pectorales major und minor, Mm. scaleni sowie Mm. sternocleidomastoidei, unterstützt.

Die an der Lungenoberfläche ansetzenden Kräfte haben zwei Wege zu ihrer Ausbreitung: einerseits in dem Wabenwerk des Parenchyms, in dem das Bronchialsystem eingelagert ist, andererseits durch die Luftmassen der Alveolen hindurch, die nur durch dünne Gewebslamellen getrennt sind. Diese beiden Wege, der elastischen und der pneumatischen Druckfortpflanzung, ermöglichen eine rasche und gleichmäßige Ausbreitung von Kräften im Lungenkörper.

Die elastische Spannung des Lungengewebes kann nur mittelbar eine Strömung verursachen, indem zunächst eine entsprechende Druckdifferenz aufgebaut wird. Dies findet in der Exspirationsphase statt, wo Zugrichtung der Lungen-Elastance und Strömungs-

richtung der Luft übereinstimmen. In der Inspirationsphase wird die Lungenspannung von der äußeren dehnenden Kraft aufgebaut. Die inspiratorische Speicherung von Spannungsenergie im Lungengewebe kommt als passive bewegende Kraft in der expiratorischen Phase zur Wirkung. Der Alveolardruck P_{aw} wirkt nicht nur als Strömungsdruckdifferenz in Richtung der Bronchien, sondern auch seitlich ins Gewebe. Die Bronchien, die im allgemeinen andere Druckwerte als das umliegende Gewebe besitzen, unterliegen dadurch pneumatischen Kräften, die in beiden Atmungsphasen verschieden gerichtet sind und die inspiratorisch dehnend, expiratorisch verengend auf den Bronchialquerschnitt wirken. Bei bedeutenden Druckunterschieden zwischen Parenchym und Bronchien kommt es dadurch zu sehr verschiedenen Strömungsverhältnissen in den beiden Atmungsphasen. Dieser Umstand und die Verschiedenheit der bewegenden Kräfte in den beiden Phasen macht deutlich, daß In- und Exspiration einer getrennten quantitativen Analyse bedürfen.

Drücke im respiratorischen System Die Drücke innerhalb des respiratorischen Systems sind von zentraler Bedeutung für eine atmungsmechanische Betrachtung. Dabei spiegeln sich die getrennten Kompartimente der an der Atmung beteiligten Organstrukturen in verschiedenen Teildrücken wieder.

Der Druck ist die senkrechte Kraftwirkung pro Fläche auf ein kleines Flächenelement innerhalb eines Körpers (Druck=Kraft/Fläche, $[P]$=N/m^2=Pa). Im Gleichgewicht ist die senkrechte Kraft oder Normalkraft, die in dem mit Gas gefüllten Körper auf eine kleine Probefläche ausgeübt wird, überall gleich und unabhängig von der Ausrichtung der Probefläche (isotroper Druck). Eine Druckdifferenz zwischen dem Außen- und Innenbereich des Körpers entspricht daher einer flächennormalisierten Kraft, die auf die Oberfläche wirkt. Diese Kraft kann zwei Arten von Deformationen hervorrufen: Einerseits Deformationen, die nur die Form des Körpers, aber nicht sein Volumen ändern (isovolumetrische Deformationen) und andererseits Deformationen, die auch sein Volumen ändern (Kompression des Körpers).

Teilweise sind die angegebenen Drücke des respiratorischen Systems Druckdifferenzen zwischen zwei, durch eine funktionelle Grenzschicht voneinander getrennten Orten. Einen negativen Druck gibt es nicht, wohl aber negative Druckdifferenzen. Wird der at-

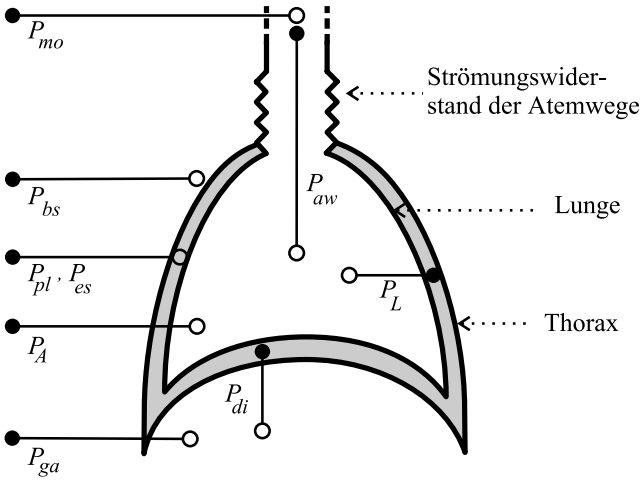

Abbildung 1: *Lunge und Thorax sind schematisch als ineinander geschachtelte, ballonartige Gebilde dargestellt. Dieses 2-Komponenten-Modell des respiratorischen Systems bildet die Grundlage für die Definition wichtiger Drücke. Der benannte Druck gibt jeweils den Wert am offenen Kreis gegenüber dem gefüllten Kreis an.* P_{mo} *: Munddruck. Er ist identisch mit dem atmosphärischen Druck wenn die Öffnungen der oberen Atemwege (Nase oder Mund) nicht verschlossen sind und keine künstliche Beatmung vorliegt.* P_{bs} *: Referenzdruck. Er ist im Allgemeinen identisch mit dem Atmosphärendruck.* P_{pl} *: Pleuradruck. Im Raum zwischen der Lungenoberfläche und der Innenfläche der Thoraxwandung herrscht der pleurale oder intrathorakale Druck. Er kann nach Punktion der Pleura als Pleuradruck gemessen werden (*P_{pl}*), läßt sich jedoch auch im unteren Drittel des Ösophagus mit ausreichender Genauigkeit minimalinvasiv bestimmen (*P_{es}*).* P_A *: Alveolardruck. Der mittlere Druck in den peripheren Teilen des Lungenparenchyms.* P_{ga} *: Abdominaldruck. Dieser Druck wird dem intragastrisch gemessenem Druck gleichgesetzt.* P_{aw} *: Bronchialer Strömungsdruck.* $P_{aw} = P_{mo} - P_A$*.* P_{di} *: Transdiaphragmaler Druck. Mit* $P_{di} = P_{ga} - P_{es}$ *kann der durch den wichtigsten inspiratorischen Atmungsmuskel (Diaphragma) generierte Druck abgeschätzt werden.*

mosphärische Druck P_{bs} (*body surface pressure*) als Referenzdruck gleich Null gesetzt, so sind subatmosphärische Drücke negativ und Überdrücke positiv. Bei Differenzbildung innerhalb der Teildrücke muß dabei auf eine einheitliche Vorzeichenregelung geachtet werden. Die verwendeten Drücke sind in Abbildung 1 dargestellt. Mit dem offenen

und gefüllten Kreis sind zwei Punkte und eine Richtung festgelegt, so daß eine Druckdifferenz und ein Vorzeichen definiert wird. So ist zum Beispiel aus der Abbildung 1 ersichtlich, daß $P_{ga} = P_{di} + P_{es}$ ist und nicht $P_{ga} = P_{di} - P_{es}$.

Der bronchiale Strömungsdruck P_{aw} hängt unmittelbar mit der Luftströmung durch die Atemwege zusammen. Da dieser Druck das gesamte respiratorische System charakterisiert, wird er auch oft mit P_{rs} angegeben. Während der Exspiration ist $P_{aw} > 0$ und umgekehrt ist $P_{aw} < 0$ während der Inspiration. Bei Spontanatmung wird das respiratorisches System durch den thorakalen Muskeldruck P_{mus} bewegt. Dieser Druck bewirkt eine Deformation der Lunge und verursacht die Ventilation. Der transrespiratorische Druck bezieht diesen Druck auf den Munddruck: $P_{trs} = P_{mo} - P_{mus}$. Der transrespiratorische Druck verschiebt das respiratorische System aus dem Gleichgewicht. Der Munddruck weicht bei künstlicher Beatmung vom Umgebungsdruck ab. In diesem Fall ist der Maskendruck P_{msk} eine wichtige Größe.

Bei Volumenänderungen kann eine Druckkomponete P_{irt} betrachtet werden, die Druckunterschiede aufgrund von Trägheitskräfte beschreibt. Unter diesen dynamischen Bedingungen wirken auch elastische Kräfte auf das respiratorische System. Diese Kräfte entsprechen einer elastischen Druckkomponente P_{el}. Es können der pulmonale Retraktionsdruck $P_{el,L} = P_A - P_{pl}$ und der thorakaler Retraktionsdruck $P_{el,W} = P_{pl} - P_{bs}$ unterschieden werden. Es wird ein „stat“ im Index angegeben wenn statische Bedindungen betrachtet werden.

Die Bewegungsverhältnisse der Lunge als Ganzes gleichen dem schematischen Aufbau des Organs aus einer elastischen, homogenen, ballonartigen Hülle, die einen einzigen Luftraum umschließt. Die elastische tangentiale Wandungsspannung wirkt als radiäre, komprimierende Kraft, die der radiären Expansionskraft des vorhandenen inneren Gasdruckes P_A entgegengesetzt ist. Die Differenz zwischen Lungenluftdruck P_A und äußerem Druck P_{bs} bezeichnet man als bronchialen Strömungsdruck P_{aw} . Für den Fall der isolierten Lunge ist:

$$P_A - P_{bs} = P_{aw} = P_L$$

In situ ist zusätzlich der Pleuradruck P_{pl} zu berücksichtigen. Seit der Arbeit von Buytendijk (1949) wird der Pleuraldruck durch den ösophagealen Druck P_{es} abgeschätzt [15]. Vergleichende Messungen der Schwankung beider Drücke während

der Atmungsbewegung zeigten eine ausreichende Korrelation im zeitlichen Verlauf, mit der Einschränkung einer weitgehend konstanten, d.h. von der Atmungsbewegung unabhängigen aber interindividuell unterschiedlichen Druckdifferenz von etwa 0,2 kPa ([16], [18]).

Der abdominelle Druck kann durch den gastralen Druck P_{ga} abgeschätzt werden [23]. Die Differenz von gastralen Druck P_{ga} und ösophagealen Druck P_{es}, der transdiaphragmalen Druck P_{di}, wird zur Abschätzung des durch die Atmungsmuskulatur (das ist bei ruhiger Atmung im wesentlichen das Diaphragma) aufgebauten Druckes P_{mus} benutzt.

Volumenverhältnisse der Atmungsorgane Die Atmungsorgane enthalten vom ersten Beginn der Atmung beim Neugeborenen an in den Hohlräumen der Lunge und den Atemwegen Luft. Wenn durch aktive Kräfte der Atmungsmuskulatur das respiratorische System in irgendeine Inspirations- oder Exspirationslage gebracht wurde, so führen am Ende dieser „Störung“ eine Reihe von passiven Kräften dazu, daß das System nach einer gewissen Zeit einen Ruhezustand einnimmt. Sind die Luftwege offen, so wird das am Ende der Bewegung in der Lunge verbleibende Volumen als funktionelle Residualkapazität (FRC) bezeichnet. Die Vitalkapazität (VC) stellt ein Maß für die Ausdehnungsfähigkeiten von Lunge und Thorax dar. Trotz seiner Bezeichnung wird der ganze Volumenbereich nie ausgenutzt, die tatsächlichen Volumenschwankungen während eines Atmungszyklus sind auch bei extremen Anforderungen immer kleiner als VC. Das Residualvolumen und die Vitalkapazität hängen von Alter, Geschlecht, Körperposition und Trainingszustand ab, so daß keine einheitlichen Normalwerte, sondern nur Bereiche angegeben werden können.

1.1.3 Statisches und dynamisches Verhalten

Die Arbeit, die zur Veränderung des Lungenvolumens benötigt wird, muß bei Spontanatmung durch die Atmungsmuskeln geleistet werden. Die Wirkung dieser „aktiven“ Kräfte läßt sich jedoch nur in Zusammenhang mit den gleichzeitig am Atmungsapparat angreifenden „passiven“ Kräften elastischer und nicht-elastischer Natur verstehen. Verharrt das respiratorische System in irgendeiner Volumenlage oder werden sehr langsam Volumenänderungen durchgeführt, bei denen der Atemfluß praktisch gleich Null ist

und die Reibungskräfte des Gewebes daher bedeutungslos werden, verhält sich der Atmungsapparat weitgehend wie ein elastisches, reversibel dehnbares Hohlgebilde. Es liegen dann statische bzw. quasistatische Bedingungen vor. Im Gegensatz zu dynamischen Vorgängen kann unter statischen Bedingungen innerhalb der miteinander verbundenen Atemwege überall der gleiche Druck gemessen werden. Da keinerlei Druckunterschiede auftreten, tritt innerhalb der Atemwege auch keine Luftströmung auf. Im Gegensatz dazu treten während dynamischer Änderungen zusätzlich zu den statischen Drücken noch weitere Drücke auf, die auf der Bewegung des Atemgases und der beteiligten Gewebestrukturen beruhen. Insgesamt lassen sich folgende Drücke unterscheiden:

1. Elastische Drücke, die durch das Lungengewebe und den Thorax aufgebaut werden, wenn das Lungenvolumen seine Gleichgewichtslage ($V=FRC$) verläßt (elastische Retraktionsdrücke oder elastic recoil).

2. Fluß-abhängiger Druckabfall durch die Strömungswiderstände der Atemwege und nicht-elastische Deformation der beteiligten Gewebestrukturen (Reibungskräfte).

3. Drücke, die auf Trägheitskräfte des ventilierten Gases oder Bewegung von Massen zurückzuführen sind (inertive Kräfte).

4. Drücke, die auf dem Einfluß der Gravitation beruhen. Sie werden meist den elastischen Drücken zugerechnet.

Elastische Kräfte. Die elastischen Kräfte sind abhängig von der Dehnungslage, bedingt durch die eingenommene Form, die gegenseitige Lage und die räumlichen Eigenschaften (Länge, Fläche, Volumen) der einzelnen Teilorgane. Die Elemente des Lungengewebes werden auf Flächenspannung beansprucht (Alveolarsepten), die röhrenförmigen Gebilde (Bronchien, Gefäßwände) auf Längszug und radiären Zug vom umliegenden Gewebe. Der im wesentlichen inkompressible Bauchinhalt ist zwischen bewegliche, auf Flächendehnung beanspruchte Wandungen eingeschlossen (Bauchdecke, Diaphragma). Die elastischen Kräfte sind in den beiden Körperhöhlen, ihrer Zwischenmembran und den Körperstammwandungen so verteilt, daß bei einer Volumenänderung der Cavitas thoracis Spannungszunahme an einem Ort mit Spannungsabnahme an anderer Stelle verbunden ist. Lunge und Wandung der Cavitas thoracis befinden sich in Ge-

genspannung, sie sind elastische Antagonisten. Diaphragma und Bauchdecke sind auch in Gegenspannung, so daß Lunge und Bauchwandung elastisch gleichsinnig wirken. Beim Lungenemphysem findet man vielfach neben der Lungenerschlaffung auch schlaffe Bauchdecken. Beide Momente wirken im gleichen Sinne störend für die Atmungsmechanik des Emphysematikers. Das elastische Verhalten des Lungengewebes wird von seinen elastischen Bindegewebsstrukturen und der Oberflächenspannung der Alveolen verursacht. Etwa 15-20% des Interstitiums besteht aus Kollagen, hauptsächlich aus Typ I und Typ III-Kollagen (etwa im Verhältnis 2,5:1). Typ III entspricht wahrscheinlich den retikulären Fasern. Funktionell bedeutend ist der hohe Anteil an elastischen Fasern im Interstitium. Die Oberflächenspannung wird von Alveolarephithelzellen Typ II verändert, die ein oberflächenaktives Sekret (Surfactant, surface active agent) sezernieren. In voll entfalteten Alveolen ist das Surfactant monomolekular, in kontrahierten Alveolen dagegen mehrschichtig. Das Surfactant verringert die Oberflächenspannung, und zwar bei kleinen Alveolen stärker als bei großen (Laplacesches Gesetz). Ohne diesen Effekt des Surfactant würden bei einer großen und kleinen Alveole, die durch eine Strömungsleitung verbunden sind, die radiären Kräfte der Oberflächenspannung zu einem Kollaps der kleineren Alveole führen. In diesem Sinne halten sich die Alveolen gegenseitig offen. Beide Effekte, die Wirkung der elastischen Fasern und die Oberflächenspannung, bestimmen in etwa gleichem Maße die elastischen Eigenschaften der Lunge.

Die elastische Dehnbarkeit des Lungengewebes ist auch abhängig vom Füllungszustand des Lungengefäßsystems. Eine Zunahme des pulmonalen Blutvolumens vergrößert die elastischen Retraktionskräfte bei großem Lungenvolumen und verkleinert sie bei kleinem Volumen.

Statische Zustände. Der Ort des Zusammenwirkens der statischen Atmungskräfte ist die Lungenoberfläche. Es werden nur senkrecht zur Pleuralfläche gerichtete Kräfte von der Brustwand auf die Lunge, und umgekehrt übertragen. Dabei seien die Vorzeichen so definiert, daß positive Kräfte in Richtung einer Vergrößerung des Lungenvolumens wirken, während negative Kräfte das Lungenvolumen zu verkleinern versuchen. Die senkrecht zur Wand der Cavitas thoracis angreifende Kraft des isolier-

ten, elastischen Thorax bewirke den Druck $P_{stat,W}$. Die dorthin fortgeleitete senkrecht wirkende muskuläre Kraft pro Flächeneinheit bewirke den Druck P_{trs}. Befindet sich das respiratorische System in einem Ruhezustand, wobei durchaus verschiedenen Volumenlagen eingenommen werden können, so ist die Summe dieser beiden Drücke $P_{pl} = P_{stat,W} + P_{trs}$ gleich der Summe der Drücke, die einerseits auf die elastischen Kräfte der Lunge zurückzuführen sind ($p_{stat,L}$) und andererseits den pneumatischen Druckzuständen innerhalb der Lunge entsprechen (P_{aw}). Unter Berücksichtigung der Vorzeichenvereinbarung gilt daher:

$$P_{pl} = P_{stat,W} + P_{trs} = P_{aw} - P_{stat,L}. \tag{3}$$

Bei offenen Atemwegen ist P_{aw}=0 und daher $P_{pl} = -P_{stat,L}$. Unter diesen Umständen kann aus dem Pleuradruck P_{pl} oder dem ösophagealen Druck P_{es} der elastische Retraktionsdruck der Lunge $P_{stat,L}$ bei verschiedenen Volumen bestimmt werden. Sind dagegen bei einem ähnlichen Volumenmanöver die Atemwege geschlossen, so wird unter den angenommenen statischen Umständen mit dem Munddruck P_{mo} direkt P_{aw} gemessen. Bei vollständiger Relaxation der Atmungsmuskulatur, also mit $P_{trs} = 0$, lassen sich so zunächst die elastischen Eigenschaften des gesamten respiratorischen Systems, bestehend aus den ineinander geschachtelten Hohlkörpern Lunge und Thorax, bei verschiedener Volumenlage bestimmen: $P_{stat,RS} = P_{stat,W} + P_{stat,L} = P_{aw}$. Mit Hilfe des zuvor bestimmten $P_{stat,L}(V)$-Verlaufs kann dann auf die Druck-Volumen-Beziehung des isolierten Thorax $P_{stat,W}(V)$ geschlossen werden, da Thorax und Lunge, mechanisch gesehen, in Serie geschaltet sind. Das elastische Verhalten von Lunge und Thorax und des gesamten Systems werden in einem Druck-Volumen-Diagramm (Rahn-Diagramm) zusammengefaßt (Abbildung 2). Rahn et al. stellten 1949 ihre Messungen in dieser Form dar [70].

Im Rahn-Diagramm wird auch die Ruhelage des respiratorischen Systems bei V=FRC deutlich. Bei diesem Volumen verschwindet der elastische Druck des ganzen Systems, die elastischen Normalkräfte von Lunge und Thorax sind pro Einheitsfläche gleich groß und entgegengesetzt,

$$P_{stat,RS} = P_{stat,W} + P_{stat,L} = 0.$$

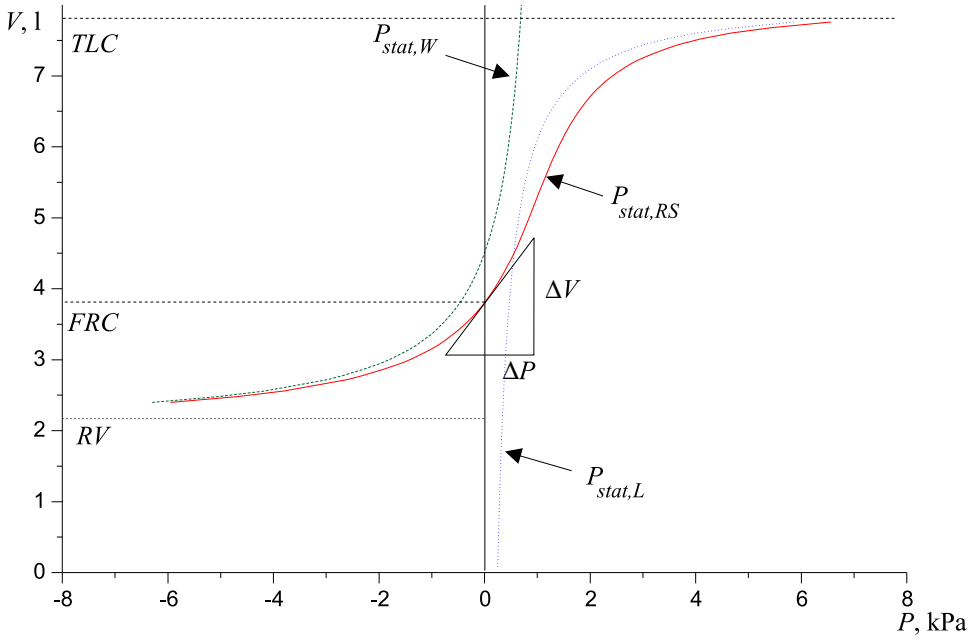

Abbildung 2: *Das Rahn-Diagramm (pV-Diagramm) stellt die Volumen-Druck Kurve der Lunge $P_{stat,L}$, des Thorax $P_{stat,W}$ und des Gesamtsystems dar. Die horizontal gestrichelten Linien deuten bestimmte charakteristische Volumen an: Das Residualvolumen* RV *, das Volumen der Atemruhelage, die funktionelle Residualkapazität* FRC *und die totale Lungenkapazität* TLC .

In dieser Position ist der Druck im Pleuralspalt P_{pl} mit einem Wert von etwa -0,5 kPa subatmosphärisch.

Die möglichen Volumenbereiche des respiratorischen Systems werden durch das Residualvoumen *RV* und die totalen Lungenkapazität *TLC* markiert. Bei Annäherung an diese Grenzen müssen immer größere, überproportional anwachsende Kräfte überwunden werden. Teilweise werden diese Grenzen nicht nur durch eine mangelnde Kraftleistung der Atmungsmuskulatur festgelegt, sondern auch durch neuronale Regelprozesse mitbestimmt. So führt eine Aufblähung der Lunge zu einer reflektorischen Hemmung der Inspiration, und umgekehrt kommt es bei einer Volumenabnahme der Lunge zu einer verstärkten Inspiration (Hering-Breuer-Reflex). Diese Reflexe führen dazu, daß in das Rahn-Diagramm nicht nur die elastischen Materialeigenschaften von Lunge und Thorax einfließen, sondern weitere Volumina bestimmende Vorgänge ihre Berücksich-

tigung finden.

Der Zusammenhang zwischen Druck und Volumen läßt sich, wie jeder funktionelle Zusammenhang, in erster Näherung durch eine lineare Funktion beschreiben. Die entsprechende Ausgleichsgerade wird in einem bestimmten Volumenbereich, meist $V{=}FRC$, so gelegt, daß der wahre Kurvenverlauf möglichst gut, im Sinne eines Abweichungsfehlers, wiedergegeben wird. Die (lineare) Elastance E wird dann durch die Steigung der Gerade definiert: $E = \Delta P/\Delta V, [E]$ =kPa/l. In der klinischen Praxis wird der Kehrwert der Elastance, die Compliance, betrachtet. Die Compliance der Systeme entspricht im Rahn-Diagramm der Steigung der entsprechenden Kurven $V = V(P)$.

Lunge und Thorax haben für sich genommen im Bereich der Atemruhelage eine Elastance von jeweils etwa 0,5 kPa/l, die Elastance des respiratorischen Systems als Ganzes liegt daher bei $E = 1,0$ kPa/l. Wie aus dem Rahn-Diagramm ersichtlich ist, vergrößert sich die Elastance bei Volumenlagen die größer oder kleiner als FRC sind. Eine lineare Annäherung gilt daher nur in einem Bereich von etwa $FRC \pm 1$ l. Bei großem Atemzugvolumen (z.B. Hyperventilation) wird dieser Bereich jedoch leicht überschritten und eine lineare Elastance ist zur Beschreibung der Atmung unzureichend.

Dynamik der Atmung. Bei einer zeitlichen Änderung der Volumenlage des respiratorischen Systems, wirken außer den vorhandenen statischen Kräften auch die Bewegung hemmende Kräfte, welche der Verschiebung der Volumenlage einen Widerstand entgegensetzen. Bei diesen hemmenden Kräften können trägheitsbedingte Kräfte, Reibungskräfte und Kräfte, die auf Strömungswiderstände der Atemwege zurückzuführen sind, unterschieden werden.

a) Trägheitsbedingte Kräfte. Die während der Atmung bewegten Körpermassen und das ventilierte Luftvolumen führen zu trägheitsbedingten Kräften. Neben der Druckkomponente, die auf dem Strömungswiderstand der Röhre beruht, ist daher eine weitere Druckkomponente zu berücksichtigen, die proportional zur Volumenbeschleunigung ist. Beide Anteile, die Gewebeträgheit von Lunge, Thorax und Abdomen und die Gasträgheit der Atemluft, werden zusammengefaßt und die resultierende Druckkomponente der Volumenbeschleunigung proportional gesetzt:

$$P_{irt} = I\ddot{V}.$$

Die so definierte Proportionalitätskonstante, die *Inertance I*, ist ein Maß für die Gewebe- und Gasträgheit. Die Volumenbeschleunigung $\ddot{V}$ erreicht bei ruhiger Atmung Werte zwischen 2 und 10 l/s^2, steigert sich bei maximaler Atmungsanstrengung auf Werte zwischen 200 und 500 l/s^2 und kann während eines Hustenmanövers Spitzenwerte von über 1000 l/s^2 erreichen. Wegen des kleinen Wertes der Inertance ist der Einfluß der Trägheitskräfte bei der Atmungsbewegung aber von geringer Bedeutung. Auch bei sehr adipösen Menschen, die bei gleicher Ventilation mehr Masse bewegen müssen als Normalgewichtige, ist der inertive Anteil P_{irt} klein gegenüber der elastischen und viskosen Druckkomponente. Sharp et al. fanden jedoch eine signifikante Erhöhung der Inertance bei Adipösen (Mittelwert 0,0026 $kPa \cdot s^2/l$) im Vergleich zu einer Normalgruppe (Mittelwert 0,001 $kPa \cdot s^2/l$) [83]. Die Werte konnten durch Bestimmung der natürlichen Frequenz des respiratorischen Systems ermittelt werden und beziehen sich auf eine sitzende Körperposition im Ganzkörperplethysmographen. Die Berechnung dieser Werte beruht auf der Annahme, daß sich das respiratorische System wie ein gedämpfter Oszillator verhält. Auf die Methode wird weiter unten im Rahmen des LRC-Modells noch detaillierter eingegangen. Durch Verwendung unterschiedlicher Atemgase mit verschiedenen Dichten gelang den Autoren auch eine Abschätzung der Anteile von Gewebe- und Gasträgheit zur totalen Inertance. Während bei Normalgewichtigen die Masse des Gewebes nur etwa 15% beitrug, erhöhte sich dieser Wert bei der adipösen Untersuchungsgruppe auf durchschnittlich 68%.

b) Reibungskräfte. Im Pleuraspaltraum findet bei der Lungenverschiebung eine Schichtströmung statt. Bei einer Flüssigkeitsmenge von 2 ml in einer Pleuraseite und einer Lungenoberfläche von 0,1 m^2 ist die Flüssigkeitsschicht nur 0,02 mm dick. Die Kräfte, die für eine reine Formveränderung des Lungenparenchym aufgebracht werden müssen, sind viel kleiner, als die Kräfte, die zu einer Volumenvergrößerung der Lunge nötig sind [90]. Insgesamt werden die Reibungskräfte mit den Strömungswiderständen zusammengefaßt.

Bewegungsgleichungen des respiratorischen Systems. Um dynamischen Verhältnissen zu entsprechen, wurde die Gleichung (3) des statischen Druckgleichgewichtes durch zusätzliche Drücke ergänzt [75]. Werden alle trägheitsbedingten Druck-

komponenten zu dem linearen Ausdruck $I\ddot{V}$ zusammengefaßt und der bronchiale Strömungsdruck P_{aw}, sowie die elastische Natur des gesamten respiratorischen $P_{el,L} + P_{el,W}$ berücksichtigt, ergibt sich ein allgemeiner Ansatz für eine Bewegungsgleichung des respiratorischen Systems:

$$P_{trs}(t) = I\ddot{V}(t) + P_{aw}(V, \dot{V}, t) + P_{el}(V, \dot{V}, t) + P_0. \tag{4}$$

In diesem Ansatz, bei dem elastische und viskose Druckkomponente selbst von V, $\dot{V}$ und explizit von der Zeit t abhängt, werden viele Eigenschaften des respiratorischen Systems formal berücksichtigt. Der elastische Retraktionsdruck P_{el} kann nichtlineare Abhängigkeiten zeigen und durch Hysterese-Effekte verändert werden. In der viskosen Druckkomponenete P_{aw} kann eine Volumenabhängigkeit eingehen und das turbulente Strömungsverhalten der Atemwege in Betracht gezogen werden. Die explizite Zeitabhängigkeit erlaubt ein Eingreifen in die Dynamik durch „äußere“ Einflüsse, z.B. das Ansteigen des Strömungswiderstandes während bestimmter Schlafphasen. Der konstante Druck P_0 repräsentiert den Druck zur Zeit $t = 0$ und wird als *endexspiratory pressure* (EEP) bezeichnet.

Soll, in einer Annäherung an die realen Verhältnisse, P_{aw} nur von $\dot{V}$ und P_{el} nur von V abhängen, dann können (fast) beliebige funktionelle Zusammenhänge der beiden Druckkomponenten jeweils durch eine Taylorreihe approximiert werden:

$$P(t) = \sum_{i=1}^{N_E} E_i V^i(t) + \sum_{j=1}^{N_R} R_j \dot{V}^j(t) + \sum_{k=1}^{N_I} I_k \ddot{V}^k(t) + P_0 \tag{5}$$

Durch geeignete Wahl der Summengrenzen können mit diesem Polynom-Ansatz lineare und bestimmte nicht-lineare Bewegungsgleichungen erfaßt werden.

RC-Modell Wird die Inertance vernachlässigt und die Elastance und der Strömungswiderstand als konstant angesehen ([17], [44]), folgt aus (5) die Bewegungsgleichung

$$P(t) = R_1\dot{V}(t) + E_1 V(t), \qquad \text{mit} \quad N_E = 1, N_R = 1, N_I = 0. \tag{6}$$

Die Differentialgleichung entspricht der eines elektronischen Stromkreises, der aus einem ohmschen Widerstand R_1 und einem Kondensator mit der Kapazität $C_1 = 1/E_1$

besteht. Daher wird dieses Modell des respiratorischen Systems auch als RC-Modell bezeichnet. Da beide Systeme, das biologische und das elektronische, durch die gleiche Differentialgleichung beschrieben werden, kann dieser einfache elektronische Stromkreis im Rahmen der vorausgesetzten Vereinfachungen zur Simulation der atmungsphysiologischen Dynamik herangezogen werden.

Während der Exspirationsphase ist bei ruhiger Atmung die Atmungsmuskulatur fast vollständig relaxiert, so daß die linke Seite von Gleichung (6) verschwindet. In diesem Fall spricht man von einer homogenen Differentialgleichung, während im umgekehrten Fall, bei Auftreten eines äußeren Druckes, die Differentialgleichung als inhomogen bezeichnet wird. Im homogenen Fall führt ein exponentieller Ansatz für den zeitlichen Verlauf des Volumens zur Lösung:

$$V(t) = V_0 e^{-\frac{E_1}{R_1}t} = e^{-\frac{t}{\tau}}, \qquad \text{mit} \quad \tau = \frac{R_1}{E_1}. \tag{7}$$

V_0 beschreibt dabei das Volumen, das das System zur Zeit t=0 einnimmt, also den Anfangswert der Betrachtung. Die Zeitkonstante τ gibt die Zeit an, nach welcher das Volumen einen Wert von etwa 37% des Anfangswertes eingenommen hat. Die Zeitkonstante verbindet die Elastance und die Resistance. Eine große Zeitkonstante kann daher entweder durch einen großen Widerstand der Atemwege hervorgerufen werden oder auf einen geringen elastischen Retraktionsdruck von Thorax und Lunge hindeuten. Unabhängig von der Größe der Zeitkonstante erreicht das Volumen nach Gleichung (7) nach einer genügend langen Zeit die Nullachse, die der *FRC* entspricht. Mit diesem Modell wird eine Auslenkung aus der Ruhelage beschrieben.

Für den inhomogenen Fall kann z.B. ein sinusförmiger Verlauf von $P(t)$ angenommen werden. In diesem Fall ist auch der Verlauf des Volumens sinusförmig. Die Kurve läuft aber dem applizierten Druck hinterher. Die Phasenverschiebung liegt zwischen 0° und -90°. Sie geht für hohe Atmungsfrequenzen gegen -90° und für niedrige Frequenzen gegen 0° ($\tan\phi = -R\omega/E$).

LRC-Modell Die Berücksichtigung der Inertance entspricht bei dem elektronischen Stromkreis dem Hinzufügen eines induktiven Bauelementes ([22],[89],[87]). Des-

halb wird dieses Modell als LRC-Modell bezeichnet:

$$P(t) = I_1\ddot{V}(t) + R_1\dot{V}(t) + E_1V(t), \qquad \text{mit} \quad N_E = 1, N_R = 1, N_I = 1. \tag{8}$$

Auch wenn die Inertance als verhältnismäßig klein anzusehen ist, erhält man doch eine Beschreibung der Dynamik, die sich von dem RC-Modell unterscheidet. Das System ist jetzt schwingfähig. Elektronische Schaltungen, wie der LRC-Schwingkreis, sind anschauliche und mit wenig Aufwand erstellbare Modelle des respiratorischen Systems, die in schwingungsmechanischen Untersuchungen der Atmung von großer Bedeutung sind. Unter Schwingungsmechanik sind die Struktureigenschaften und die Mechanik des Atmungsapparates unter Einwirkung kleiner, sich schnell ändernder Kräfte zu verstehen. Die Kräfte können intern, durch die Atmungsmuskulatur, oder extern durch bewegliche Membranen (z.B. Lautsprecher) oder Pumpen erzeugt werden. Die meisten Methoden bauen auf einem linearen und damit berechenbaren Modell des respiratorischen Systems auf [60].

Die Lösung der homogenen Differentialgleichung führt zu einer Fallunterscheidung. Je nach Größe der Systemparameter müssen verschiedene zeitliche Verläufe des Lungenvolumens unterschieden werden. Charakteristisch für das LRC-Modell ist der Dämpfungsgrad $D = \delta/\omega_0$. Die Frequenz $\omega = \sqrt{\omega_0^2 - \delta^2}$ (mit $\omega_0 = \sqrt{E_1/I_1}$ und $\delta = R_1/(2I_1)$) ist von großer Bedeutung, wenn das respiratorische System durch einen sinusförmigen Druckverlauf zu einer Änderung der Volumenlage veranlaßt wird. Entspricht die Frequenz des von außen applizierten Druckes genau der Eigenfrequenz des Systems, tritt *Resonanz* ein und die energetische Kopplung zwischen appliziertem Druck und respiratorischem System ist optimal. Ein weitere empfindliche Größe zur Auffindung der Resonanz ist die Phasenbeziehung zwischen appliziertem Druck und Atemfluß.

Bei großer Dämpfung schwingt das System nicht mehr (*Kriechfall*). Selbst bei Mundatmung, wenn der Strömungswiderstand fast halbiert ist, verhält sich das respiratorische System wie dieser stark gedämpfte Oszillator. Ähnlich dem RC-Modell bewegt sich der Atmungsapparat nach einer Auslenkung aus der Ruhelage *FRC* exponentiell wieder zu ihr hin:

$$V(t) = V_1 e^{(-\delta+\sqrt{\delta^2-\omega_0^2})t} + V_2 e^{(-\delta-\sqrt{\delta^2-\omega_0^2})t}$$

Bei einer Anregung des Systems durch einen sinusförmigen Druckverlauf ist die

Phasenverschiebung zwischen Atemfluß und Druck gerade dann gleich Null, wenn die natürliche Frequenz getroffen wird. Sharp et al. benutzten bei der Messung der Inertance einen Lautsprecher, der von einem 70 W Verstärker gespeist wurde. Der Lautsprecher erzeugt in einem Ganzkörperplethysmographen kleine Druckschwankungen in einem Bereich zwischen 2 und 10 Hz. Diese Druckschwankungen übertragen sich auf die Strukturen des respiratorischen System und erzeugen einen kleinen, periodischen Atemfluß, der zu einer Schwankung der Volumenlage um die Ruhelage FRC führt (die Atmungsmuskulatur ist entspannt). Bei variabler Frequenz des applizierten Druckes wurde aus der Phasenbeziehung zwischen Druck und Atemfluß die natürliche Frequenz bestimmt (ca. 4,5 Hz) und, bei bekannter Elastance, die Inertance berechnet [83].

Mit dem RC- und dem LRC-Modell gelingt eine Modellierung realistischer Atemflußkurven, wenn der „richtige“ äußere Druck nachgebildet wird (Abbildung 3). Unter äußerem Druck ist der, durch die Aktivität der Atmungsmuskulatur hervorgerufene, intrathorakale Druck zu verstehen, der die Volumenlage des respiratorischen Systems aus der Gleichgewichtslage in positiver oder negativer Richtung verschiebt. Dieser Druck P_{trs} ist positiv definiert, was mit der Vorzeichenwahl von Atemfluß und den Systemparametern Inertance, Resistance und Elastance zusammenhängt.

P_{trs} kann durch eine Sinushalbwelle definiert werden. Der Druck steigt zunächst zu seinem maximalen Wert an, fällt dann in gleicher Form auf Null zurück und bleibt dort eine halbe Periode lang bis zum nächsten Anstieg. Die Inspiration beginnt, wenn der alveoläre Druck negativ wird. Zunächst sind die elastischen Retraktionskräfte bei kleinen Auslenkungen aus der Ruhelage klein, so daß Fluß und Druck linear zusammenhängen ($P_{trs} \approx R\dot{V}$). Im weiteren Verlauf der Inspiration wird ein immer größerer Teil der Atmungsarbeit als potentielle Energie in den elastischen Strukturen von Thorax und Lunge gespeichert. Im abfallenden Verlauf von P_{trs} wird daher ein Punkt erreicht in dem der elastische Retraktionsdruck bis auf das Vorzeichen gleich P_{trs} ist. Zu diesem Zeitpunkt ist P_{aw} =0 und die Exspiration wird eingeleitet. In der ersten Phase der Exspiration wird die Ausatmung durch die immer noch aktive Atmungsmuskulatur abgebremst. Erst später (in der Abbildung 3 bei t=2,6 s) verläuft der Atemfluß exponentiell unter alleinigem Einfluß des elastischen Retraktionsdruckes.

Das RC- und das LRC-Modell beschreiben die tatsächliche Dynamik gut, wenn

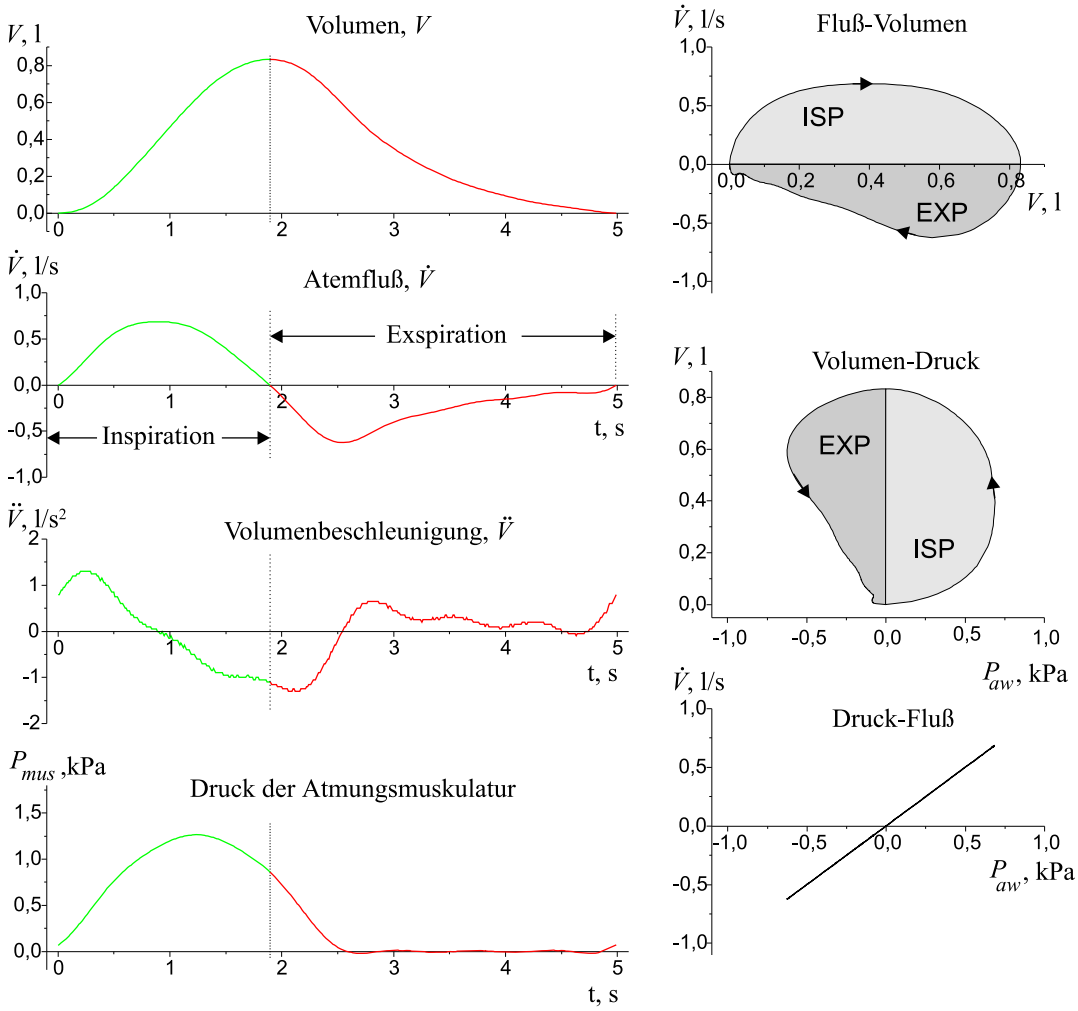

Abbildung 3: *Dynamik des respiratorischen Systems unter Einwirkung der Atmungsmuskulatur. Die Bewegungsgleichung des LRC-Modells wurde benutzt, um den zeitlichen Verlauf des Lungenvolumens, des Atemflußes und der Volumenbeschleunigung zu berechnen, wenn die Atmungsmuskulatur einen „äußeren" Druck in Form einer Sinushalbwelle hervorruft. Als Systemparameter wurden die Werte I=0,02 kPa·s²/l, R=1,0 kPa·s/l und E=1,0 kPa/l eingesetzt (Dämpfungskonstante D ≈3,5).*

man berücksichtigt, daß lediglich 2 bzw. 3 Systemparameter in das Modell einfließen. Unberücksichtigt bleiben jedoch z.B. nicht-lineares elastisches Verhalten, Extrawiderstände der Atemwege oder unterschiedliche Strömungswiderstände während der beiden Ventilationsphasen.

1.2 Atmung und Schlaf

Die Atmung ist eng mit anderen Systemen, wie dem Kreislaufsystem, dem Endokrinium oder dem autonomen Nervensystem verknüpft, die alle das gemeinsame Ziel der Homöostase verfolgen. Die Kenntnis über die Wechselwirkung der Schlaf-, Atmungs- und Kreislaufregulation stellt die Grundlage für die diagnostischen und therapeutischen Konzepte der schlafbezogenen Atmungsstörungen dar. Mit dem Übergang vom Wachzustand in den Schlaf verändert sich die Mechanik und die Regulation der Atmung.

1.2.1 Struktur des Schlafes

Der Schlaf ist mehr als nur ein Nicht-Wach-Zustand und muß funktionell weiter unterteilt werden. Es finden sich auch unterschiedliche Atmungsformen in verschiedenen Schlafstadien. Für die Differenzierung des Schlafes in verschiedene Stadien werden hauptsächlich elektrophysiologische Größen wie das Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG) und das Elektromyogramm (EMG) der quergestreiften Muskulatur herangezogen. Nach internationalem Standard werden neben dem Wachzustand fünf weitere Zustände unterschieden, die durch bestimmte Muster in den elektrophysiologischen Ableitungen definiert sind [72]. Für die Atmungsphysiologie ausreichend erscheint eine Einteilung in Wach, Leichtschlaf (Stadium I+II), Tiefschlaf (Stadium III+IV) und REM-Schlaf. Bei dem Übergang von Schlafstadium I bis IV wird mit zunehmender Abnahme der höherfrequenten EEG-Aktivität auch eine Reduzierung der EMG-Aktivität beobachtet (orthodoxer Schlaf). Dagegen ist der REM-Schlaf (paradoxer Schlaf) gekennzeichnet durch eine sehr geringe EMG-Aktivität bei einer vergleichsweisen hochfrequenten EEG-Aktivität (vergleichbar mit Stadium I). Eine kurzzeitige Unterbrechung aus dem Schlaf heraus mit einer Dauer von 2-5 s (mit einem Frequenzanstieg des EEG und Aktivitätssteigerung des EMG) wird kurzzeitige Weckreaktion oder Microarousal genannt.

Im REM-Schlaf ist der Muskeltonus derartig reduziert, daß man von einer Paralyse der quergestreiften Muskulatur sprechen kann, die durch eine Hemmung der α-Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks erreicht wird. Diese Hemmung scheint jedoch erst caudal von C3-C4 wirksam zu sein, da die Innervation des Diaphragmas durch den N. phrenicus nur wenig gestört ist. Typisch für die REM-Phase ist auch ein

weitgehender Verlust autonomer Regulationsmechanismen, wie die Temperatur- und Atmungsregulation.

1.2.2 Veränderung der Atmungsregulation

Die Empfindlichkeit der autonomen Atmungsregulation für Hypoxie und Hyperkapnie unterliegt schlafstadienabhängigen Schwankungen ([21], [71]). Zusätzlich zur tageszeitlichen Variation treten schlafstadienabhängige Schwankungen der Chemosensibilität auf. Die Atemantwort auf einen hyperkapnischen Reiz erreicht im NREM-Schlaf nur etwa 50% der Werte des Wachzustandes und sinkt im REM-Schlaf um weitere 28%. Die CO_2 - Atemantwortkurve verschiebt sich dabei nicht nur zu höheren Partialdrücken, sondern flacht auch ab ([9], [20]). In ähnlicher Weise reagiert der Körper auf hypoxische Reize. Auch hier zeigt sich eine Abflachung der Atemantwortkurve [9]. Meßtechnisch ist die Untersuchung der Chemosensibilität im Schlaf problematisch, da die Verabreichung modifizierter Atemgase nicht ohne Rückwirkung auf die Schlaftiefe bleibt und zu einer Arousal-Reaktion führen kann.

Schwankungen der Chemosensibilität im Schlaf sind bedeutsam bei der Entstehung schlafbezogener Atmungsregulationsstörungen. Ihre Ursache ist noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden afferent wirksame Verstellungen der Chemorezeptoren (Fehler der Meßeinrichtung) und Veränderungen der neuronalen Aktivität des medullären Rhytmusgenerators, die zu einer Verschiebung der Toleranzschwelle führen (Regelfehler). Zu berücksichtigen sind insbesondere auch Änderungen der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis als Folge einer veränderten Funktion der Blut-Hirn-Schranke.

1.2.3 Veränderungen der Volumenlage

Die Baucheingeweide wirken auf die Atmungsbewegung wie ein mit Wasser gefüllter Behälter, der sich beliebig verformen läßt. In aufrechter Körperposition wird am Ende einer normalen Exspiration im oberen Teil dieses Behälters ein negativer Druck gemessen, im unteren Teil ein positiver Druck. Die Zone mit Umgebungsdruck (Nulldruck) befindet sich etwa 3-4 cm unterhalb der Zwerchfellkuppel [23]. Daher wirken die Gravitationskräfte der abdominellen Masse in dieser Position auf das Diaphragma in Inspirationsrichtung. Auf dem Thorax dagegen wirken sie in Richtung der Exspiration.

Gewöhnlich nimmt der Schlafende aber eine liegende Position ein. Im Vergleich zur aufrechten Position greifen die Gravitationskräfte jetzt um 90° versetzt an. Das Diaphragma wird kranial verschoben. Die Verschiebung wird aber durch eine, auch in der End-Exspirationsphase vorhandene, Anspannung des Diaphragmas begrenzt [53]. Die Gravitationskräfte der Baucheingeweide wirken in dieser Position in Exspirationsrichtung. Die Änderung der Körperlage führt insgesamt zu Veränderungen der elastischen Eigenschaften des respiratorischen Systems, die in dem Rahn-Diagramm deutlich werden [2]. Durch die abdominelle Druckverteilung in liegender Position verschiebt sich die $P_{stat,W}$-Kurve zu positiveren Drücken hin. In gleicher Weise verschiebt sich $P_{stat,RS}$-Kurve, wodurch sich eine neue Gleichgewichtslage des respiratorischen Systems ergibt, die in einer verkleinerten funktionellen Residualkapazität (FRC) resultiert (s. Abbildung 4).

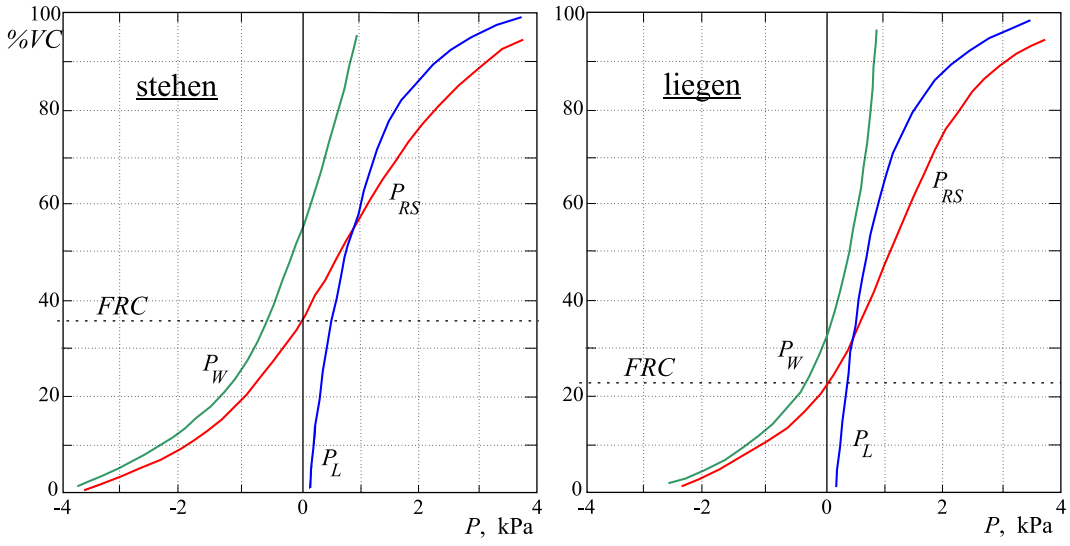

Abbildung 4: *Volumen-Druck Diagramm des Thorax ($P_{stat,W}$), der Lunge ($P_{stat,L}$) und des gesamten respiratorischen Systems ($P_{stat,RS}$) bei verschiedenen Körperlagen: links stehende Position, rechts liegende Position.*

Darüber hinaus fanden Hudgel et al., unabhängig von einer Änderung der Körperlage, eine Abnahme der funktionellen Residualkapazität im Tiefschlaf und REM-Schlaf [33]. Mit Hilfe der He-Mischmethode wurde bei 8 von 10 gesunden Probanden in liegender Position eine Abnahme der mittleren FRC von 3,14±0,01 (SE) l im Wachen

auf Werte von 2,95±0,01 l in Stadium II gefunden. Die niedrigsten Werte betrugen 2,86±0,01 im Stadium III+IV und 2,83±0,01 im Stadium REM. Wenngleich die Abnahme nur gering ist, verstärkt sie doch den Effekt, der auf eine Änderung der Körperposition zurückzuführen ist. Eine Erniedrigung der *FRC* verringert das Ventilations-Perfusions-Verhältnis, da sich die pulmonale Gasaustauschfläche verkleinert.

1.2.4 Die Rolle der oberen Atemwege

Die Kollapsabilität des Pharynx hängt von seiner Querschnittsöffnung, von der Wandspannung, dem transmuralen Druck und dem Atemfluß ab. Die mechanischen Eigenschaften des Pharynx werden von dem niedrigen Tonus der quergestreiften Muskulatur im Schlaf beeinflußt. Resistance und Compliance des Pharynx steigen beim Gesunden während des Schlafes an ([11], [36], [79]). Der Strömungswiderstand der gesamten Atemwege wird hauptsächlich durch die Resistance der oberen Atemwege bestimmt, da die Lungen-Resistance sich im Schlaf nur unwesentlich verändert ([41]). Die Veränderungen der Pharynx-Resistance beruhen hauptsächlich auf einer Verengung der Weichteile im Bereich des Hypopharynx. Bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe kommt es in diesem Bereich sogar zu einem vollständigen Verschluß der Atemwege [35]. Bei erhöhtem nasalen Widerstand liegen während der Inspiration im Hypopharynx große subatmosphärische Drücke vor, die in gleicher Weise wie ein von außen applizierter Überdruck im Halsbereich ein Kollabieren der Weichteile begünstigen können.

Einfluß des Lungenvolumens. Das Lungenvolumen hat einen Einfluß auf den Strömungswiderstand innerhalb des Pharynx. Brown et al. beobachteten eine Verringerung der pharyngealen Querschnittsöffnung mit abnehmenden Lungenvolumen [12]. Die daraus folgende Erhöhung der Resistance in diesem Abschnitt wurde von Series et al. und Begle et al. gezeigt ([78], [7]). Bei Patienten mit obstruktiven SBAS beobachteten Hoffstein et al. diesen Effekt in einem größeren Ausmaß, als bei Normalpersonen [31]. Als Ursache wird diskutiert, daß bei einer Volumenabnahme der Lunge die Trachea auf die oberen Atemwege eine Zugspannung in caudaler Richtung ausübt, und es daher zu einer Querschnittsverengung kommt.

1.2.5 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen lassen sich nach pathogenetischen Gesichtspunkten in Atmungsstörungen mit und ohne Zunahme des Strömungswiderstandes der oberen Atemwege einteilen (mit und ohne Obstruktion der oberen Atemwege) [66]. Die SBAS ohne Obstruktion können auch als Atmungsregulationsstörungen bezeichnet werden. Zwischen diesen beiden Formen existieren Mischformen, die Merkmale beider Klassen zeigen.

Die SBAS mit Obstruktion der oberen Atemwege sind die Folge einer mehr oder weniger reduzierten Wandspannung des Pharynx, insbesondere des Mesopharynx, die zu einer drastischen Erhöhung des Strömungswiderstandes führt. Ursache ist eine fehlende oder zu geringe Tonisierung der entsprechenden Wandmuskulatur. Besonders während der Inspiration, die zu einem subatmosphärischen Druck in diesem Bereich führt, kann es zu einem kompletten Pharynx-Verschluß kommen. Neben der nicht ausreichenden Muskeltonisierung können neben einer anatomischen pharyngealen Enge in geringerem Maße auch hyperplastische Teile des weichen Gaumens und Tonsillen sowie eine stark vergrößerte Zunge zu einer pharyngealen Verlegung beitragen.

Das Krankheitsbild wird je nach Ausmaß der vorliegenden Obstruktionen in obstruktive Atmungsstörungen mit partieller Obstruktion (Schnarchen, Hypopnoe) oder mit kompletter Obstruktion (Apnoe) unterteilt. Typische Signalverläufe dieser pathologischen Atmungsformen sind in Abbildung 6 und 7 der physiologischen Atmung eines gesunden Probanden gegenübergestellt (Abbildung 5).

Führt die Atmungsstörung bei einer partiellen Obstruktion nicht zu einer Beeinträchtigung der Schlafstruktur oder zu Störungen im Herz-Kreislaufsystem, wird ihr keine klinische Bedeutung zugemessen. Die Atmungsstörung wird als primäres Schnarchen, im Gegensatz zum obstruktiven Schnarchen, bezeichnet. Die Unterscheidung verlangt aber im Zweifelsfalle eine aufwendige Diagnostik.

Die obstruktive und die gemischte Apnoe sowie das obstruktive Schnarchen stellen die epidemiologisch bedeutsamsten Formen schlafbezogener Atmungsstörungen dar [67]. Die Prävalenz wird zwischen 1% und 4% ([84], [86]), in neueren Studien mit bis zu 10% angegeben [88]. Männer sind sieben bis zwanzig mal so häufig betroffen wie Frauen. Uneinigkeit besteht weiterhin in der Festlegung der Schwellenzahl von obstruktiven At-

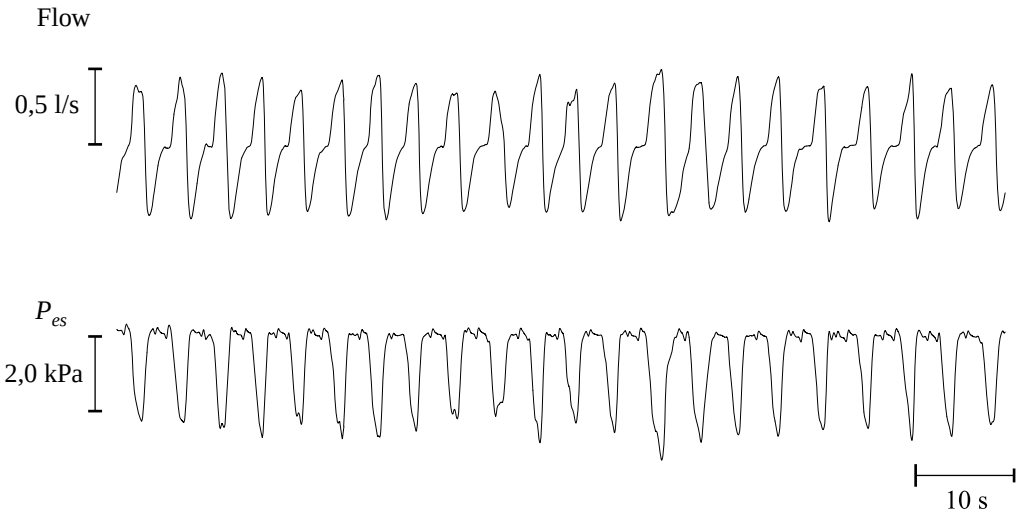

Abbildung 5: **Normoventilation.** *Beispielregistrierung der Atmung eines gesunden Probanden im Leichtschlaf. Die Atmungszyklen unterscheiden sich in Frequenz und Amplitude nicht signifikant voneinander.*

mungsereignissen, die als pathologisch zu werten sind (zwischen 5 und 10 Ereignisse pro Stunde). Das Schnarchen, als Folge einer partiellen Obstruktion der oberen Atemwege, hat eine weit größere Prävalenz. Wenngleich genauere Zahlen noch umstritten sind, so muß doch bei 25-50% der männlichen und 15-20% der weiblichen Bevölkerung mit dieser Störung gerechnet werden [42].

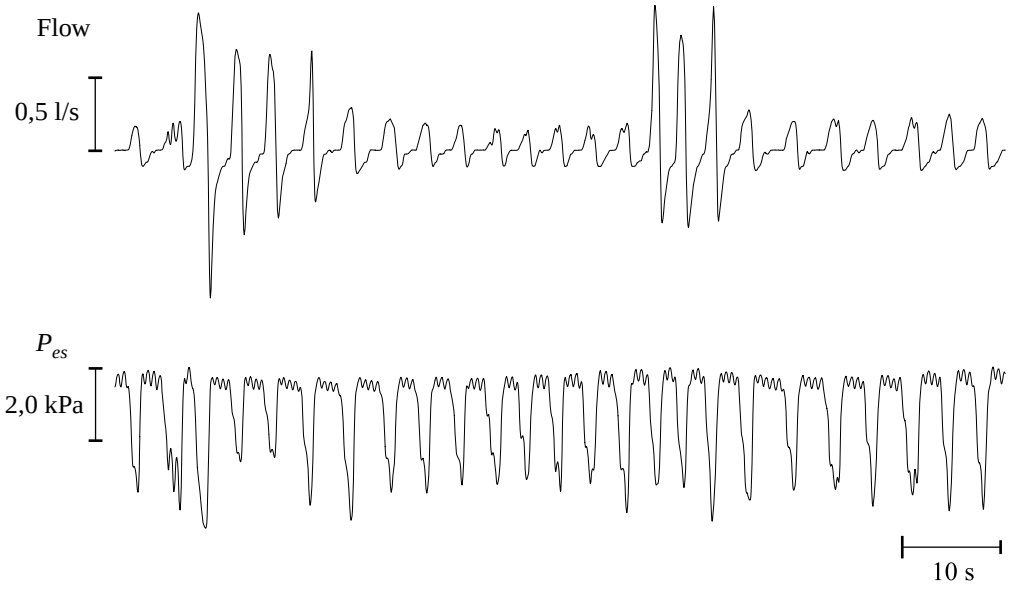

Abbildung 6: **Partielle Obstruktion.** *Der pharyngeale Strömungswiderstand ist erhöht, jedoch liegt kein totaler Verschluß oder Kollaps der oberen Atemwege vor. Die Weichteilstrukturen des Mesopharynx und das Gaumensegel führen oft in dem noch bestehenden Luftfluß Vibrationen aus, die als Schnarchgeräusch weitläufig bekannt sind.*

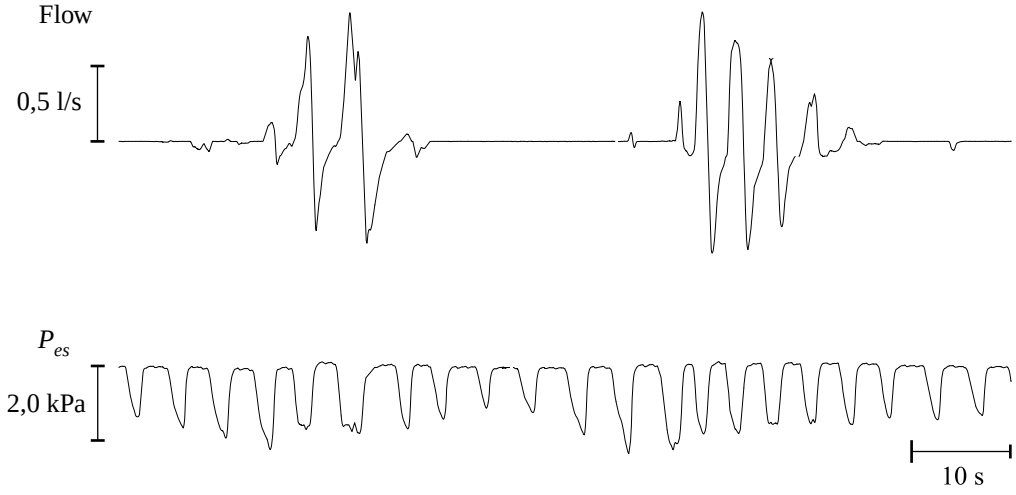

Abbildung 7: **Komplette Obstruktion.** *Verringert sich die Amplitude des Atemfluß um mehr als 50-80% der Normoventilation für eine Dauer von mehr als 10 s obwohl ein Atmungsantrieb vorliegt, so wird eine komplette Obstruktion der Atemwege diagnostiziert (obstruktive Apnoe). Der Strömungswiderstand ist dann sehr groß.*

1.3 Registrierung der Atmung

1.3.1 Bestimmung der Resistance und Elastance in der Lungenfunktionsdiagnostik

Im Rahmen der Lungenfunktionsdiagnostik stehen drei Methoden zur Verfügung um den Atemwegswiderstand zu bestimmen: Die Unterbrechertechnik, die Oszilloresistometrie und die Bodyplethysmographie. Letztere ist die vergleichsweise genauste Technik mit der größten Sensitivität. Der Atemwegswiderstand wird im Bodyplethysmographen bei offenen Atemwegen gemessen und ist definiert als der Quotient des resistiven Druckes in den Atemwegen und der korrespondierenden Gasströmung: $R_{aw} = P_{aw}/\dot{V}$. Die Gasströmung wird am Mund mit einem Pneumotachographen gemessen. Der strömungsresistive Druck wird über den Alveolardruck bestimmt. Je nach Bauform des Plethysmographen ist eine Alveolardruckänderung entweder proportional zu einer Druckänderung im Plethysmographenraum (Volumenkonstaner Plethysmograph) oder proportional zu einer Volumenänderung des Plethysmographen (Druckkonstanter Plethysmograph).

Zur Bestimmung der Lungendehnbarkeit (Compliance), dem Reziprokwert der Elastance, wird die Druckdifferenz zwischen Pleuraspalt und Außendruck (transpulmonaler Druck) gemessen und diese in Beziehung zum gleichzeitig ein- oder ausgeatmeten Volumen gesetzt. Anstelle des Drucks im Pleuraspalt wird der Druck im Ösophagus (P_{es}) gemessen. Definitionsgemäß ist die Compliance C der Quotient aus Volumen- und Druckänderung: $C = \Delta V/\Delta P$.

Die Bestimmung der Resistance und Compliance geschieht durch Analyse der Kurvenverläufe in dem Druck-Fluß- bzw. Druck-Volumen-Diagramm. Dabei werden zwei definierte Punkte innerhalb des Atemzuges selektiert und durch eine Gerade verbunden (Zwei-Punkt-Methode). Der eingenommene Winkel zur Abszisse wird dann zur Bestimmung der Resistance bzw. der Compliance herangezogen.

Die Methoden der Lungenfunktionsdiagnostik eignen sich nicht für die Bestimmung atmungsmechanischer Kenngrößen über längere Zeiträume im Schlaf. Die erforderlichen Geräte (Bodyplethysmograph) sind für die Messung und Analyse weniger Atmungszyklen ausgelegt und gestatten keine liegende Position des Patienten. Für viele Messungen

ist auch eine aktive Mitarbeit des Patienten erforderlich, die im Schlaf nicht möglich ist. Eine Langzeitanalyse der Atmung in einer ganzen Nacht ist jedoch notwendig, da die Anzahl der Atmungsstörungen und ihr Bezug zu den einzelnen Schlafstadien wesentlich die Schwere des Krankheitsbildes SBAS bestimmen.

1.3.2 Langzeitregistrierung der Atmung im Schlaf

Zur Erfassung der Atmung im Schlaf sind spezielle Verfahren entwickelt worden und klinisch etabliert. Atmungsanstrengungen (Effort), der tatsächliche Luftfluß sowie die Blutgasveränderungen können dazu abgeleitet werden. Ziel des Langzeitmonitorings der Atmung ist die Erkennung von schlafbezogenen Atmungsstörungen mit und ohne Obstruktion der oberen Atemwege.

Nichtinvasive Standardmethode zur Messung des Efforts ist die Induktionsplethysmographie mit einem thorakalen und abdominellen Atmungsgurt zur Registrierung von Exkursionen von Thorax und Abdomen. Zwei Atmungsgurte sind notwendig, um eine Phasenverschiebung von thorakalem und abdominellem Kompartiment bei obstruktiven Atmungsstörungen zu erkennen. Die Methode ist semiquantitativ und mißt die relativen Volumenänderungen im umschlossenen Raum.

Die Anstrengung der Atmung läßt sich auch mit der Messung der intrathorakalen Druckschwankungen erfassen. Diese Methode ist quantitativ. Dazu wird eine Ösophagussonde verwendet, deren Druckaufnehmer ca. 5-10 cm oberhalb der Kardia plaziert wird. Klinisch ist diese minimalinvasive Untersuchungsmethode indiziert zur Erkennung geringer Obstruktionen, der Quantifizierung der intrathorakalen Druckschwankungen oder bei der Unterscheidung von zentralen und obstruktiven Störungen.

In der Routine wird die Luftflußmessung überwiegend durch Temperaturmessung über einen Nasenfühler durchgeführt. Durch die thermischen Veränderungen der kalten Inspirations- und warmen Exspirationsluft werden die semiquantitativen Flußsignale geliefert. Aussagen über das tatsächlich ventilierte Volumen lassen sich jedoch nur über ein geschlossenes System mit Mund-Nasen-Maske und Pneumotachograph erzielen. Aus der Kombination von Atmungsanstrengung und Atemfluß werden obstruktive und zentrale Atmungsstörungen eingeteilt.

Zur Erfassung von Blutgasveränderungen wird die Pulsoxymetrie am häufigsten ver-

wendet. Der Meßfühler ist leicht am Finger oder dem Ohr zu applizieren. Bei der Interpretation der Meßergebnisse muß die physiologische Beziehung zwischen dem P_{O_2} des Blutes und dem Wert der Sauerstoffsättigung beachtet werden: Bei guter Lungenfunktion und hohem P_{O_2} Niveau werden Abfälle des arteriellen O_2-Partialdrucks P_{O_2} entweder gar nicht oder nur durch eine geringe Abnahme der Sauerstoffsättigung wiedergespiegelt. Bei niedrigen P_{O_2}-Werten hingegen ziehen geringe P_{O_2}-Abnahmen schon erhebliche SpO_2-Senkungen nach sich. Dieses Verhalten der Sauerstoffsättigung folgt aus der O_2-Bindungskurve des Blutes.

Die in der Routine eingesetzten Methoden zur Registrierung der Atmung im Schlaf zeichnen sich dadurch aus, daß nur semiquantitative Größen erhoben werden. Die bei besonderer Indikation durchzuführende Messung der ösophagealen Druckschwankungen kann in Verbindung mit dem semiquantitativ gemessenen Atemfluß nur bedingt das Ausmaß der obstruktiven Atmungsstörungen bestimmen. Besonders bei der Unterscheidung zwischen zentraler und obstruktiver Hypopnoe ist eine quantitative Bestimmung des Obstruktionsgrades entscheidend. Mit den herkömmlichen Methoden ist eine solche Unterscheidung nur unvollkommen zu erreichen.

1.3.3 Möglichkeiten einer neuen Methodik

Der aktuelle Stand der Methodik beinhaltet keine quantitative Messung atmungsmechanischer Kenngrößen über längere Zeiträume. Durch Kombination vorhandener quantitativer Meßmethoden (Pneumotachograph, ösophageale Drucksonde) und bestehender Aufnahmesysteme ist jedoch eine Erfassung atmungsmechanischer Rohdaten möglich. Die Auswertung dieser Daten würde eine Analyse der atmungsmechanischen Kenngrößen mit einer hohen Zeitauflösungen erlauben, so daß die respiratorische Situation des Patienten für jeden einzelnen Atmungszyklus bestimmbar ist.

2 Fragestellung und Ziel

Unter atmungsmechanischen Gesichtspunkten gelingt eine physikalische Beschreibung der Ventilation in Form von Bewegungsgleichungen des respiratorischen Systems. In den Gleichungen wird das elastische und das visköse Verhalten in Form von Parametern berücksichtigt. Atmungsmechanische Methoden tragen wesentlich zur Diagnose von Erkrankungen des Atmungssystems bei. Eine besondere Form von Ventilationsstörungen mit hoher Prävalenz sind die obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen mit ihrer charakteristisch gestörten Atmungsmechanik. Diese Erkrankung kann nicht mit den Mitteln der Lungenfunktionsdiagnostik am Tage erkannt werden. Mithin stehen Methoden aus, die einerseits auf physikalische Ansätze der Atmungsmechanik beruhen und andererseits eine Langzeitdiagnostik im Schlaf ermöglichen.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die quantitative Messung und die Analyse von Atemfluß und intrathorakaler Druckschwankung von Patienten mit obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen. Auf der Basis physikalischer Modelle des respiratorischen Systems soll eine Methode erarbeitet werden, die es gestattet, aus den gemessenen Zeitreihen atmungsphysiologische Kenngrößen zu berechnen. Die Relevanz dieses Vorgehens wird anhand der Vorhersage obstruktiver Atmungsereignisse verdeutlicht. Im einzelnen ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Entwicklung einer computergestützten Methode zur Berechnung der atmungsphysiologischen Parameter Inertance, Resistance und Elastance. Bei der Abschätzung des Schweregrades nächtlicher Obstruktionen oder bei Vorliegen zentraler Atmungsregulationsstörungen kann die minimalinvasive Messung des intrathorakalen Druckes mittels Druckaufnehmer im Ösophagus, indiziert sein. Eine zusätzliche quantitative Erfassung des Atemflusses eröffnet dabei die Möglichkeit lungenfunktionsdiagnostische Verfahren auf längere Zeiträume auszudehnen. Um der zu erwartenden Dynamik der atmungsphysiologischen Kenngrößen gerecht zu werden, soll die computergestützte Methode eine Analyse der Atmungsmechanik für einzelne Atmungszyklen erlauben, die jeweils getrennt für die In- und Exspirationsphase durchzuführen ist.

2. Abschätzung des nicht-linearen Verhaltens. Die physiologischen Vorgänge der At-

mung und die anatomischen Verhältnisse der an der Atmung beteiligten Strukturen lassen darauf schließen, daß die Atmungsmechanik nur bedingt durch ein lineares Modell des respiratorischen Systems beschrieben werden kann. Insbesondere die nächtliche Atmung bei Patienten mit obstruktiven SBAS verläßt diesen Gültigkeitsbereich, weshalb weiterführende Modelle eine präzisere Beschreibung versprechen. Die benutzte Methode gestattet eine Analyse der Atmungsmechanik auf der Basis verschiedener nicht-linearer Ansätze, die miteinander verglichen werden.

3. Obstruktive Atmungsereignisse werden von Phasen erhöhter Ventilation unterbrochen. Unter der Annahme, daß sich während dieser Hyperventilationsphase die folgende Obstruktion in Form von veränderten Kenngrößen anbahnt, ist eine Vorhersage des obstruktiven Ereignisses möglich. Es wird untersucht, ob die vorgestellte Analysemethode eine praktikable Kenngröße berechnen kann und mit welcher Sensitivität und Spezifität die folgende Obstruktion erkannt wird.

3 Methode

3.1 Untersuchungskollektiv und Versuchsplan

Zur Erprobung der Analysemethode wurden zunächst 3 Probanden gemessen. Es wurden dann 23 Patienten mit einer gesicherten obstruktiver Schlafapnoe untersucht und 12 geeignete Messungen ausgewertet. In Tabelle 1 ist das Untersuchungskollektiv dargestellt. Die Patienten verbrachten mindestens zwei Nächte im Schlafmedizinischen Labor der Philipps-Universität. Vor der nächtlichen Messung erfolgte eine ausführliche klinische Untersuchung und eine Lungenfunktionsdiagnostik. Zusätzliche Erkrankungen, wie schwere Herzrhythmusstörungen oder schwere Lungenerkrankungen konnten so ausgeschlossen werden.

Tabelle 1: *Beschreibung des Untersuchungskollektivs (*: Body-Mass-Index, †: Packyears)*

ID	Alter	Geschl.	Größe, cm	Gewicht, kg	BMI*, kg/m^2	Rauchen†
PA01	60	M	169	78	27,3	0
PA02	63	M	174	80	26,4	10
PA03	61	M	176	124	40,0	25
PA04	50	M	176	145	46,8	9
PA05	59	W	151	88	38,6	20
PA06	70	M	190	165	45,7	15
PA07	63	M	164	92	34,2	22
PA08	64	M	178	116	36,6	28
PA09	65	M	162	120	45,7	27
PA10	54	M	178	129	40,7	20
PA11	67	M	179	102	31,8	13
PA12	52	M	175	132	43,1	9

Die in der Nacht durchgeführten Messungen erfolgten im Rahmen einer kardiorespiratorischen Polysomnographie, wie sie routinemäßig im Schlafmedizinischen Labor durchgeführt wird [63]. In der zweiten Nacht wurde zusätzlich der Ösophagusdruck und

der Atemfluß gemessen. Die gemessenen Biosignale ermöglichen 1. Die Bestimmung der Schlafphasen (elektrophysiologische Signale) und 2. Eine quantitative Auswertung der Atmungsmechanik unter Verwendung von Atemfluß und ösophagealen Druckschwankungen (respiratorische Signale). Nach Applikation aller Sensoren und Abschluß verschiedener Tests, die eine korrekte Funktion der Meßanordnung gewährleistete, begann die Messung etwa um 22:30 Uhr. Die Atmung wurde vor und während des Schlafes aufgezeichnet. Die Messungen wurden grundsätzlich in liegender Körperposition durchgeführt.

Während der Nacht erfolgte eine ständige visuelle Kontrolle des Atemflusses mit Hilfe eines Papierschreibers. Als weitere Kontrolle diente der Monitor des Aufnahme-Computers. Ein Wechsel der Körperposition führt in vielen Fällen zu einem undichten Sitz der Mund-Nasen-Maske. Ein entsprechender Fehler wurde umgehend korrigiert, was in den der Regel jedoch zu einer Weckreaktion des Patienten führte. Als meßtaugliche Körperpositionen kamen nur die Rücken- und die beiden Seitenlagen in Frage. Ein korrekter Sitz der Mund-Nasen-Maske ist mit der Bauchlage nicht vereinbar. Die Messungen wurden gegen 7:00 Uhr mit einer abschließenden Kalibrierung der Drucksonde beendet.

3.2 Methodik der Messung

Neben der Messung elektrophysiologischer und respiratorischer Signale umfaßt die kardiorespiratorische Polysomnographie weitere Meßgrößen, die teilweise verwendet wurden.

Die Atmungsbewegung wurde durch Induktionsänderungen eines thorakalen und abdominellen Atmungsgurtes erfaßt (Induktionsplethysmographie). Diese semiquantitative Methode mißt die Volumenänderung im umschlossenen Raum und wurde zur Online-Kontrolle obstruktiver Atmungsereignisse benutzt. In diesem Fall zeigt sich eine typische Phasenverschiebung zwischen thorakaler und abdomineller Bewegung.

Zur Erfassung von Blutgasveränderungen wurde die Pulsoxymetrie verwendet. Der Meßfühler kann leicht am Finger plaziert werden, ohne daß Nebenwirkungen auftreten.

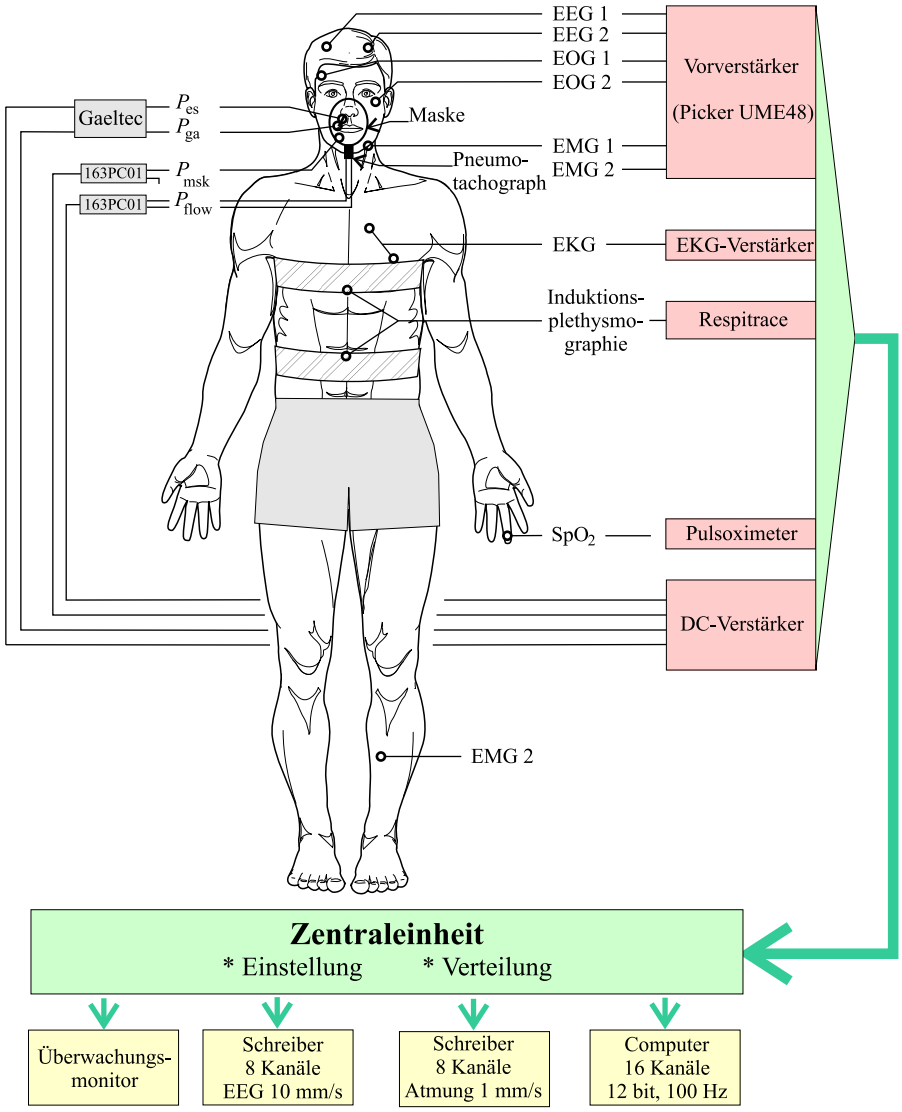

Abbildung 8: *Schema des Meßaufbaus. In der oberen Hälfte sind die verschiedenen Meßwandler mit dem Ort ihrer Applikation dargestellt. Nach einer signaltypischen Verstärkung erfolgt die Darstellung und Registrierung von einer Zentraleinheit aus (untere Hälfte).*

3.2.1 Messung der elektrophysiologischen Signale

Die Registrierung des EKG erfolgte in modifizierter Brustwandableitung über 3 Elektroden. Die Ableitungen des EEG, EOG und EMG zur Schlafstadienbestimmung wurden nach den Richtlinien von Rechtschaffen und Kales vorgenommen [72]. Für das EEG wurden nach dem 10-20 Standard der Elektrodenplazierung zwei Ableitungen, C3-A2 und CZ-O2 gewählt. Die Einteilung der verschiedenen Schlafstadien und des Wachzustandes erfolgte durch visuelle Auswertung von 30 s-Epochen.

3.2.2 Messung der respiratorischen Signale

Der Atemfluß wurde mit einem an einer Gesichtsmaske (Respironics Inc., Murryswille, PA, USA) befestigten Pneumotachographen (Bicore, Irvine, CA, USA) bestimmt. Das Volumen der Maske und des daran befestigten Pneumotachographen variierte in Abhängigkeit von der erforderlichen Größe der Maske zwischen 140 ml und 170 ml. Die Druckdifferenz über der variablen Öffnung des Pneumotachographen wurde mit einem Microswitch Druckaufnehmer (163PC01D36, Honeywell Inc., Freeport, Illinois, USA) ermittelt. Bei diesem System ist der Differenzdruck über dem Meßwiderstand zum Atemfluß nicht linear. Daher wurde der Atemfluß mit Hilfe eines Mikrocomputers (Biscope, Sing Medical, Stäfa, Switzerland) aus der Druckdifferenz und der individuellen Kennlinie des Pneumotachographen berechnet. Aus Atemfluß und Maskendruck konnte der Strömungswiderstand des Pneumotachographen ermittelt werden. Er erhöht den natürlichen Widerstand um ca. 5% und führt in Verbindung mit dem zusätzlichen Totraumvolumen zu größerer Atemtiefe und geringfügig erhöhter Anstrengung der Atmungsmuskeln (s. Abbildung 9). Die Kalibration des Atemflusses erfolgte über eine besondere Funktion des Mikrocomputers. Ein zuvor durchgeführter Test, bei dem verschieden große Atemflüße durch eine zyklisch betätigte Kalibrierpumpe (1 l) erzeugt wurden, zeigte eine gute Reproduktion des Atemflußes durch das System. Das definierte Volumen der Pumpe wurde mit einem Fehler von 2-10% aus der Aufzeichnung reproduziert. Der größte Meßfehler ergab sich bei einem Spitzenfluß von 3 l/s, etwa dem 6-fachen Wert des normalen Atemflußes.

Die intrathorakalen Druckschwankungen wurden mit Hilfe einer Meßsonde bestimmt, die durch eine an der Maske angebrachten Öffnung geschoben wurde. Die Sonde

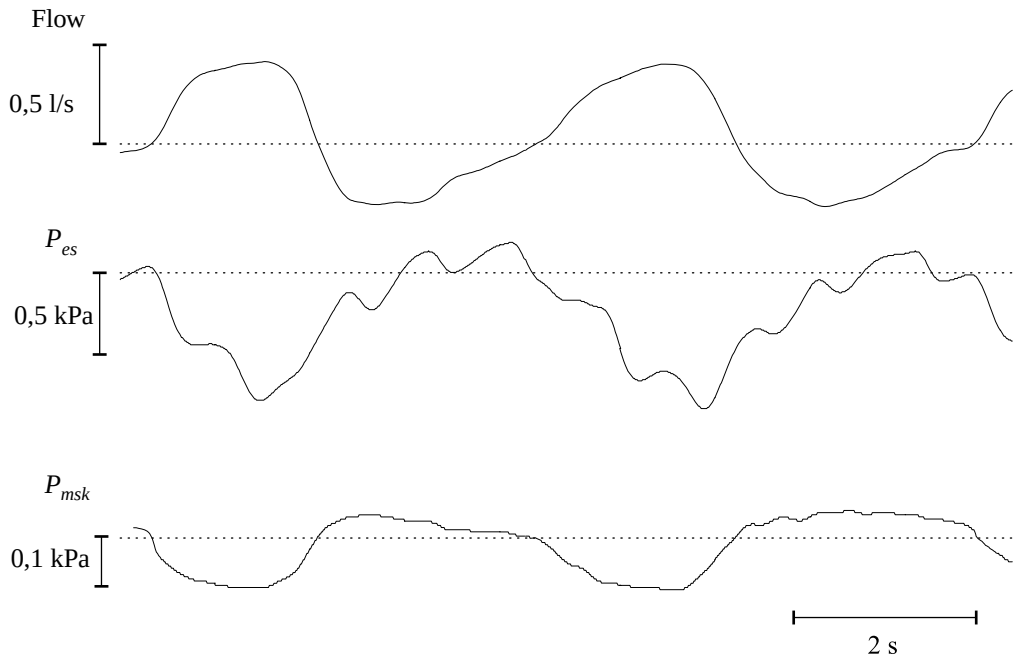

Abbildung 9: *Der Strömungswiderstand des Pneumotachographen führt in der Inspiration zu einem Unterdruck und in der Exspiration zu einem Überdruck in der Gesichtsmaske. Dieser meßtechnisch bedingte Druck ist jedoch klein gegenüber den ösophagealen Druckschwankungen.*

war mit zwei piezoelektrischen Druckaufnehmern bestückt, positioniert an der Spitze zur Ermittlung des gastralen Drucks (P_{ga}) und 20 cm proximal davon zur Ermittlung des ösophagealen Drucks (P_{es}) (Gaeltec, Dunvegan, Isle of Sky, GB). Der Katheter wurde über die Nase und den Ösophagus soweit vorgeschoben, bis beide Drucksensoren im Magen positioniert waren. Der Katheter wurde daraufhin einige Zentimeter zurückgeschoben, bis bei Einatmungs-Manövern gegensätzliche Ausschläge der beiden Drucksignale, als Hinweis auf die Lage des P_{es}-Sensors am gastroösophagealen Übergang, registriert wurden. In liegender Körperpostion mit leicht angehobenem Oberkörper wurde der Katheter weitere 10-15 cm zurück gezogen, bis Artefakte durch Herzaktionen auf dem P_{es}-Signal minimal und die Korrelation zwischen P_{es} und P_{msk} beim Okklusionstest optimal waren. Beide Meßsonden wurden nach der Applikation durch fest definierte Druckstufen von -2 kPa bis 2 kPa mit einer Schrittstufe von 0,5 kPa kalibriert. Die Kalibrierung dieser Drücke erfolgte mit Hilfe einer Wasserwaage.

3.2.3 Digitalisierung und Nachbearbeitung der Meßdaten

Alle elektrophysiologischen und atmungsphysiologischen Signale wurden mit einer Abtastrate von 100 Hz (SpO_2 nur 25 Hz) und einer Auflösung von 12 bit digitalisiert. Als A/D-Wandlerkarte wurde eine SORCUS Modular Z80 Basis Karte mit einem 16 Kanal A/D Wandlermodul M-AD-16/12 verwendet. Die Meßkarte stellt einen eigenen, von dem Träger-PC unabhängigen Computer dar, der mit einem für Meßzwecke optimierten Betriebssystem arbeitet. Die aufgezeichneten Daten wurden in dem standardisierten EDF-Datenformat (*European Data Format*) auf Festplatten gespeichert [37]. Das Format findet in der medizinischen Zeitreihenanalyse breite Verwendung. Als Aufnahmecomputer wurde ein PC Typ 486-DX/33 mit 300 MB Festplatte verwendet. Die niederfrequenten atmungsphysiologischen Signale $\dot{V}$, P_{es}, P_{ga} und P_{msk} wurden vor der Auswertung digital tiefpaß gefiltert (-3 dB bei 1,65 Hz und -25 dB bei 4,54 Hz). Auf diese Weise können die Auswirkungen von Artefakte, etwa Druckschwankungen aufgrund der Herzaktivität, reduziert werden, ohne das eigentliche Atmungsmuster wesentlich zu verändern (s. Abbildung 10).

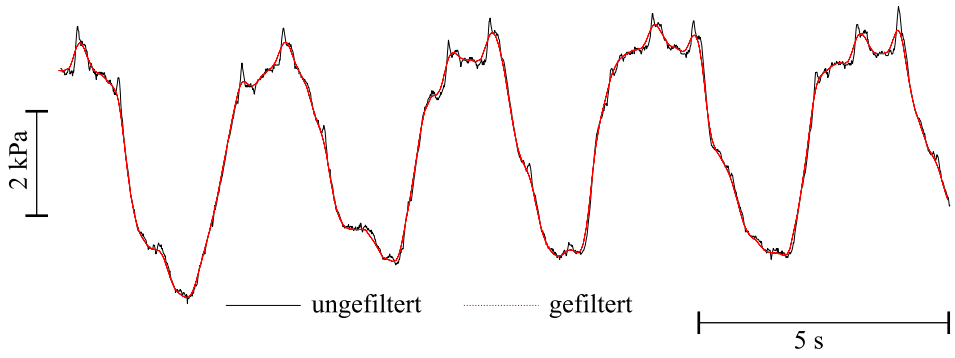

Abbildung 10: *Tiefpaßfilterung der ösophagealen Druckschwankung. Mit dem beschriebenen Filter gelingt eine Unterdrückung unerwünschter hochfrequenter Artefakte, ohne das Nutzsignal wesentlich zu verändern.*

3.3 Methodik der Auswertung

Basis für die Analyse der Atmungsmechanik ist der in Gleichung (5) vorgestellte Polynomansatz für die elastische, viskose und inertive Druckkomponente:

$$\begin{aligned} P(t) &= P_{el}(V(t)) + P_{aw}(\dot{V}(t)) + P_{irt}(\ddot{V}(t)) + P_0 \\ \Rightarrow P(t) &= \sum_{i=1}^{N_E} E_i V^i(t) + \sum_{j=1}^{N_R} R_j \dot{V}^j(t) + \sum_{k=1}^{N_I} I_k \ddot{V}^k(t) + P_0 \end{aligned} \tag{9}$$

Der Grad der einzelnen Polynome N_E, N_R und N_I ist zunächst frei und führt zu verschiedenen Bewegungsgleichungen. Zur Bezeichnung der einzelnen Modellansätze wird die Abkürzung $\mathbf{M}_{N_E N_R N_I}$ benutzt. Das lineare RC-Modell, ohne inertive Druckkomponente, erhält so die Bezeichnung $\mathbf{M}_{110}$. In ersten Untersuchungen wurde in Übereinstimmung mit Hantos et al. gefunden, daß Polynome 2. und 3. Grades das elastische bzw. viskose Verhalten ausreichend beschreiben [29]. Das inertive Verhalten wird, sofern es nicht vernachlässigbar ist, durch ein Polynom 1. Grades erfaßt. Die Bewegungsgleichung mit der maximalen Anzahl von Parametern, die in dieser Arbeit benutzt wird, ist somit $\mathbf{M}_{331}$.

Im Mittelpunkt der atmungsmechanischen Analyse stehen Gleichungssysteme, die aus Bewegungsgleichungen des respiratorischen Systems folgen. Die Berechnung der Parameter beruht auf folgender Überlegung: Beschreibt eine bestimmte Bewegungsgleichung das respiratorische System für die Dauer der In- bzw. Exspiration, so erfüllt auch jedes zu einem bestimmten Zeitpunkt simultan gemessene Werte-Quadrupel $(p, V, \dot{V}, \ddot{V})$ die Bewegungsgleichung. Für die verschiedenen Meßzeitpunkte ergibt sich dann ein System von Gleichungen, die jeweils *linear* von den gesuchten Koeffizienten abhängen. Für den Modellansatz $\mathbf{M}_{121}$ ergibt sich zum Beispiel das System:

$$\begin{array}{rcccccccccc} P(t_1) &=& E_1 V(t_1) &+& R_1 \dot{V}(t_1) &+& R_2 \dot{V}^2(t_1) &+& I_1 \ddot{V}(t_1) &+& P_0 \\ P(t_2) &=& E_1 V(t_2) &+& R_1 \dot{V}(t_2) &+& R_2 \dot{V}^2(t_2) &+& I_1 \ddot{V}(t_2) &+& P_0 \\ P(t_3) &=& E_1 V(t_3) &+& R_1 \dot{V}(t_3) &+& R_2 \dot{V}^2(t_3) &+& I_1 \ddot{V}(t_3) &+& P_0 \\ \vdots && \vdots && \vdots && \vdots && \vdots && \vdots \\ P(t_n) &=& E_1 V(t_n) &+& R_1 \dot{V}(t_n) &+& R_2 \dot{V}^2(t_n) &+& I_1 \ddot{V}(t_n) &+& P_0 \end{array} \tag{10}$$

Bei einer Abtastrate von 100 Hz und einer Meßzeit von 1 s entstehen somit 100 Gleichungen für die, in dem benutzten Beispiel gesuchten 5 unbekannten Größen E_1,

R_1, R_2, I_1 und P_0. Aus dem überbestimmten Gleichungssystem können mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate die unbekannten Koeffizienten bestimmt werden. Bedingung für die Lösung ist, daß der Approximationsfehler

$$q_{model} = \sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(P_{mess}(t_i) - P_{model}(V(t_i), \dot{V}(t_i), \ddot{V}(t_i)))^2} \tag{11}$$

minimal sein soll (least squares fit). Dabei ist p_{mess} der gemessene Druck (z.B. P_{es}) und P_{model} der Druck, den das Modell nach Berechnung der Parameter aus Volumen, Fluß und Volumenbeschleunigung reproduziert. Diese Vorgehensweise zur Berechnung atmungsmechanischer Kenngrößen wurde zuerst von Hantos et al. (1982) beschrieben und später von Brunner und Gutmann zum Monitoring beatmeter Patienten eingesetzt ([29],[13],[27]). Heutzutage wird die Messung der totalen Atemwegs-Resistance und der Lungen-Elastance auf Basis der linearen Ansätze $\mathbf{M}_{110}$ bzw. $\mathbf{M}_{111}$ in der klinischen Routine bei beatmeten Patienten eingesetzt ([8],[61],[76]).

Zur numerischen Lösung des überbestimmten Gleichungssystem wurde die Methode der *Singular Value Decomposition* benutzt [68]. Dieses Verfahren ist sehr stabil gegenüber Gleichungssystemen, die in numerischer Hinsicht fast singulär sind. Die Kenngrößen werden derart bestimmt, daß die Fehlerfunktion (11) minimiert wird.

Mit der vorgestellten Methode gelingt ein Mustervergleich zwischen Atemfluß- und Druckkurve. In diesem Sinne sind die gewonnen Parameter in erster Linie zu nutzen.

3.3.1 Interpretation der Polynom-Koeffizienten

Bei einem Vergleich verschiedener Bewegungsgleichungen untereinander entsteht zunächst das Problem, die Koeffizienten zweier Polynome unterschiedlichen Grades zu vergleichen. Zum Beispiel ist die mit der Bewegungsgleichung $\mathbf{M}_{110}$ berechnete Resistance nicht unbedingt mit dem entsprechenden Koeffizienten der Bewegungsgleichung $\mathbf{M}_{120}$ identisch, da der quadratische Ausdruck $R_2\dot{V}^2$ das viskose Verhalten im allgemeinen mitbestimmt. Um dennoch einen Vergleich zu ermöglichen, werden die Polynome zweiten bzw. dritten Grades der viskosen und elastischen Druckkomponente einer linearen Regression unterworfen. Auf diese Weise kann eine *mittlere Elastance* und eine *mittlere Resistance* berechnet werden. Es kann gezeigt werden, daß ein Polynom 3.Grades $b_3x^3 + b_2x^2 + b_1x$ im Definitionsbereich $0 < x < x_0$ am besten durch eine

Ursprungsgerade mit der Steigung

$$a = b_1 + \frac{3}{4} b_s x_0 + \frac{3}{5} b_3 x_0^2 \tag{12}$$

beschrieben wird. Für die elastische Druckkomponente wird für die rechte Intervallgrenze x_0 das Atemzugvolumen V_T benutzt, für die viskose Druckkomponente entsprechend der mittlere inspiratorische bzw. expiratorische Atemfluß $\dot{V}_M$. Für jeden Atmungszyklus können somit 4 Größen berechnet werden. Eine mittlere Elastance und mittlere Resistance, die sich jeweils auf die In- bzw. Exspirationsphase beziehen. Im Falle des linearen Ansatzes ist die mittlere Elastance identisch mit E_1 und die mittlere Resistance identisch mit R_1. Anschaulich definieren die gemittelten (R,E)-Wertepaare Punkte in einer Resistance-Elastance-Ebene (RE-Ebene), die einen Abstand

$$d_{RE} = \sqrt{R^2 + E^2} \tag{13}$$

vom Ursprung aufweisen. Diesen Punkten kann zusätzlich ein Gradient $\vec{z}$ zugeordnet werden, der aus der Steigung der elastischen und viskosen Druckkomponente an bestimmten Stellen konstruiert wird:

$$z_x = -\frac{d}{\dot{V}} p_{aw}(\dot{V}) = -3b_{aw,3}\dot{V}^2 - 2b_{aw,2}\dot{V} - 3b_{aw,1}, \qquad \dot{V} = \frac{1}{2}\dot{V}_m \tag{14}$$

$$z_y = -\frac{d}{V} p_{el}(V) = -3b_{el,3}V^2 - 2b_{el,2}V - 3b_{el,1}, \qquad V = \frac{1}{2}V_T \tag{15}$$

Die Ableitungen werden im folgenden jeweils an den halben Intervallgrenzen berechnet. Bei geeigneter Vorzeichenwahl zeigen die Vektoren, die mit Hilfe der linearen Bewegungsgleichung $\mathbf{M}_{110}$ berechnet wurden, immer in Richtung Koordinatenursprung, und die Länge der Vektoren wächst linear mit dem Abstand zu diesem Punkt. Die Hinzunahme des Gradienten beinhaltet in diesem Fall keinen Informationsgewinn. Werden dagegen nicht-lineare Bewegungsgleichungen benutzt, so können Abweichungen von der „Ideal-Richtung“ zum Koordinatenursprung hin auftreten. Diese Abweichungen werden dann als Hinweis für das Vorhandensein von Nicht-Linearität gedeutet. Die Informationen, die aus den berechneten Koeffizenten gewonnen werden, können auf anschauliche Weise in einem Vektor-Diagramm dargestellt werden (Abbildung 11).

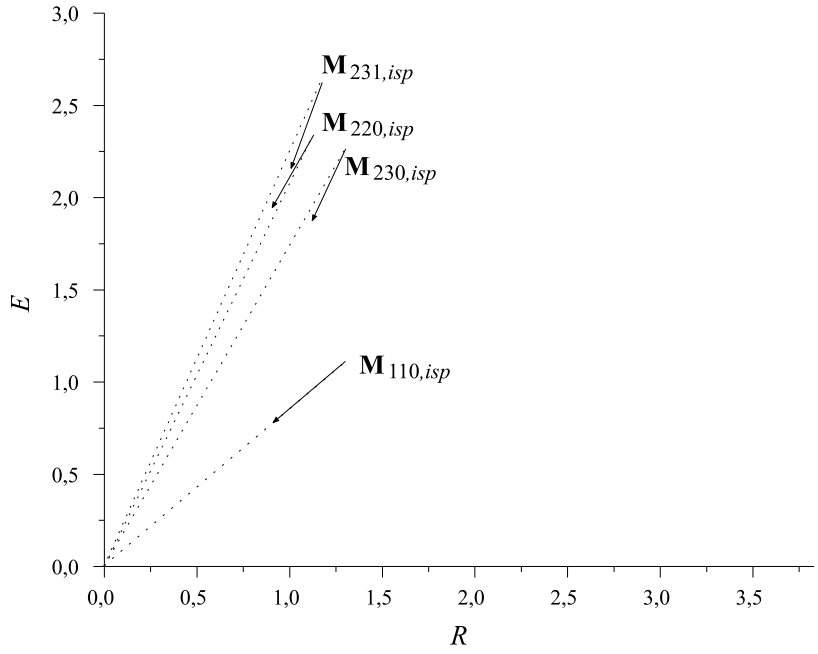

Abbildung 11: *Darstellungsebene der Resistance (Abzisse) und Elastance (Ordinate). Die Vektorpfeile zeigen in Richtung der Änderung, die in den Gleichungen (15) definiert ist. Ausgewertet wurde die Inspiration eines Atmungszylus mit mehreren Bewegungsgleichungen.*

3.3.2 Analyse der Atmungsmuster

Die beschriebenen Berechnungsschritte sind nur mit Hilfe eines geeigneten Computerprogrammes realisierbar, das folgende Anforderungen erfüllt:

1. Lesen von EDF-Dateien und Darstellung beliebiger Zeitausschnitte aus der gesamten Aufzeichnungsdauer.

2. Kalibrierung und Zuordnung der einzelnen Meßsignale.

3. Erkennung der In- und Exspirationsphasen.

4. Berechnung der atmungsphysiologischen Parameter mit verschiedenen Modellansätzen.

5. Speicherung der Ergebnisse zur Weiterverarbeitung.

Es gibt kein kommerziell erhältliches Programm, das alle Anforderungen gleichzeitig erfüllt. Eine Kombination verschiedener Softwareprodukte erwies sich als sehr umständlich. Für die Analyse wurde daher das selbst entwickelte Programm **AR** (Analysis of Respiration) eingesetzt, das eine Langzeitanalyse von Atmungsmustern ermöglicht [81].

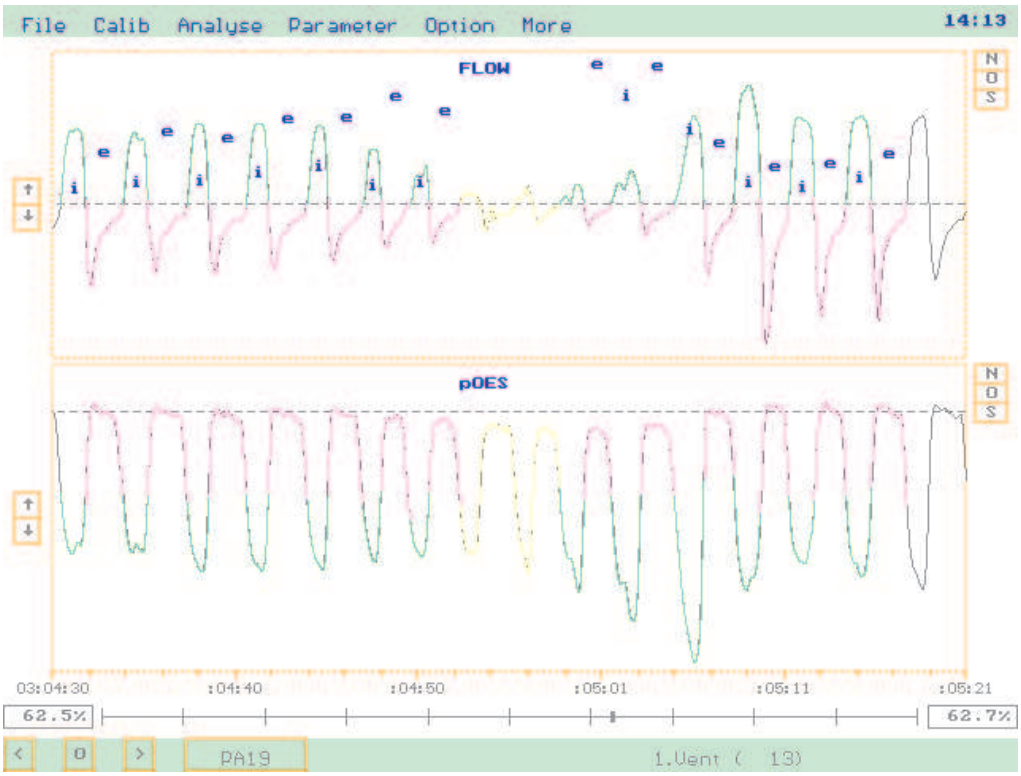

Abbildung 12: *Zur Analyse der Atmungsmuster wurde das Programm AR entwickelt. Das Programm erkennt In- und Exspiration und ermöglicht so eine automatische Berechnung, die visuell kontrolliert werden kann.*

Das Auswerteprogramm AR ermittelt zunächst die Ventilationsphasen anhand der Nulldurchgänge des Atemflußes. Dadurch werden drei Zeitpunkte festgelegt: 1. Inspirationsbeginn, 2. Inspirationsende bzw. Exspirationsbeginn und 3. Exspirationsende. Die In- und Exspirationsphase werden in der Atemfluß- und Druckkurve farblich besonders markiert, wenn der betrachtete Ventilationszyklus bestimmte Kriterien erfüllt. (s. Abbildung 12) So werden die Werte „Dauer der In- und Exspiration“ und „in- und exspiratorisches Atemzugvolumen“ auf ihrer Plausibilität hin getestet. Eine weitere Überprüfung berücksichtigte die Korrelation zwischen Atemfluß und ösophagealem

Druck und weiterer Größen, die den zeitlichen Verlaufs des Druckes beschreiben (z.B. Min- und Maximum).

Nach der Vorauswahl und visuellen Kontrolle erfolgte für die nicht verworfenen Atmungszyklen eine Analyse der Atmungsmechanik, d.h. eine Berechnung der Elastance, Resistance und Inertance. Die Ergebnisse wurden anschließend in einer dBase III kompatiblen Datenbank gespeichert.

3.3.3 Auswahl der Atmungsmuster

Zur Parametergewinnung für den Erkennungsalgorithmus wurde gefordert, daß die In- und Exspiration mindestens 0,2 s dauerte, das Atemzugvolumen mindestens 0,02 l betrug und die Korrelation zwischen ösophagealem Druck und Atemfluß mindestens 0,2 erreichte. Zusätzlich wurde gefordert, daß die relative Änderung zwischen Druck zum Zeitpunkt des Inspirationsbeginns und Druck zum Zeitpunkt des Exspirationsendes maximal um 40% voneinander abweicht.

Für die Auswertung der Atmung im Wachzustand wurde ein möglichst langer Zeitabschnitt mit einem kontinuierlichen Atmungsmuster analysiert. Für diese Phase wurde bei allen Patienten der Zeitabschnitt unmittelbar nach erfolgreicher Applikation aller Meßwertaufnehmer gewählt. Die Auswertung der Atmungsmuster im Schlaf bei Vorliegen von obstruktiven Ereignissen, erfolgte in der sogenannten Hyperventilationsphase zwischen zwei Apnoen.

Die Apnoe selber ist keiner Analyse der Atmungsmechanik zugänglich, da kein oder nur sehr geringer Atemfluß meßbar ist und die entsprechenden Gleichungssysteme singulär werden.

Die Atmungsformen Apnoe und Hypopnoe werden zusammengefaßt und als *obstruktives Ereignis* bezeichnet. Ein Atmungszyklus wurde als obstruktives Ereignis klassifiziert, wenn das entsprechende Atemzugvolumen kleiner war als 10% des Atemzugvolumens in der Wachphase. Zur Beurteilung der Hyperventilationsphase wurden jeweils die drei letzten Atmungszyklen betrachtet, die vor einer Obstruktion auftraten (s. Abbildung 13). Diese Atmungszyklen bilden eine zusammengehörige Ventilationsfolge und werden im folgenden auch als *Zyklustripel* bezeichnet.

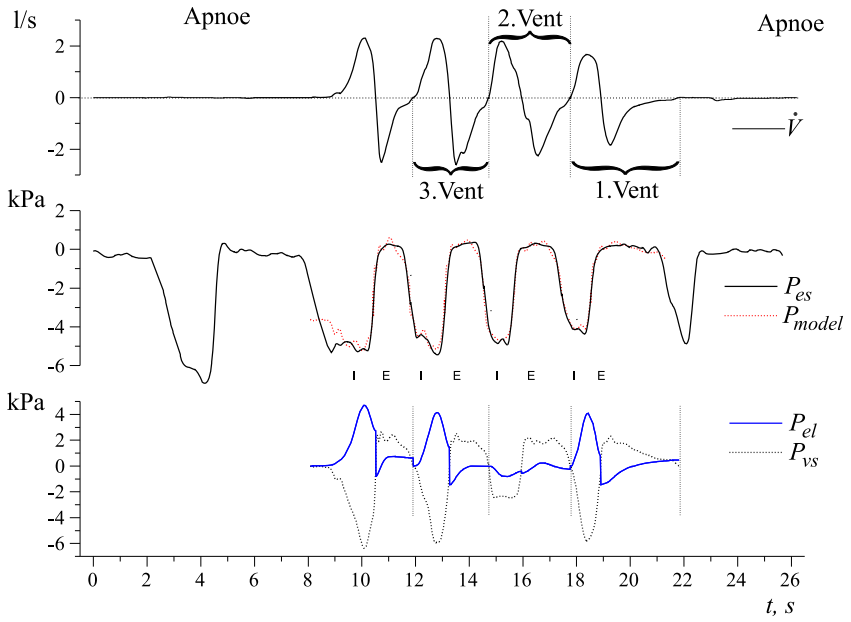

Abbildung 13: *Oben: Unterteilung der Hyperventilation zwischen zwei Apnoephasen (Ventilationsfolge). Mitte: gemessene ösophageale Druckdifferenz und aus dem Modell* $\mathbf{M}_{230}$ *reproduzierter Druck. Unten: Trennung in elastische und viskose Druckkomponente mit* $\mathbf{M}_{230}$.

3.3.4 Statistische Methoden

Die unterschiedlichen Modelle liefern bei der Analyse der Atmung verschiedene Approximationsfehler und verschiedene Werte für die respiratorischen Kenngrößen, da verschiedene Bewegungsgleichungen benutzt werden. Zur statistischen Absicherung auftretender Differenzen wurde zunächst ein *F-Test* benutzt, um Abweichungen zu erkennen. Treten innerhalb des Vergleichskollektives Differenzen auf, zeigt der *Multiple Range Test*, welche Mittelwerte sich signifikant unterscheiden, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit von α=5% vorausgesetzt wird.

Es wird eine verbundene Stichprobe angenommen, wenn die Berechnungsergebnisse zweier Ansätze miteinander verglichen werden, da jeweils ein Atmungszyklus eines Patienten mit verschiedenen Ansätzen analysiert wird. Für die Zweistichprobentests wird die Differenz der jeweiligen Wertepaare unter der H_0-Hypothese „Keine Differenz“ untersucht. Benutzt wird der T-Test, wenn die Verteilungsfunktion der Differenzen

normalverteilt ist. Kann diese Forderung nicht erfüllt werden, wird der Vorzeichen-Rang-Test eingesetzt.

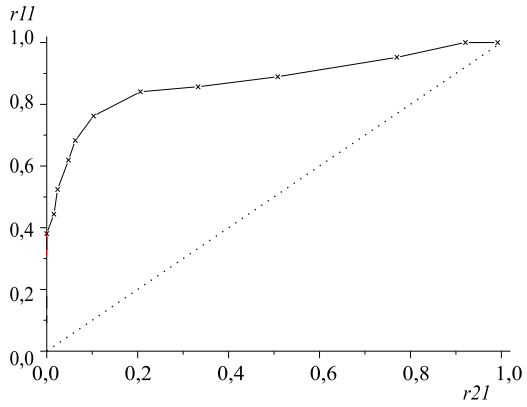

Abbildung 14: *ROC-Kurve zur Darstellung der Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Verfahrens. Dargestellt ist die Sensitivität* $r11$ *in Abhängigkeit vom falsch positiven Anteil* $r21$ *bei verschiedenen kritischen Schranken des Verfahrens.*

Ein im Folgenden vorgestelltes diagnostisches Verfahren hängt von einer quantitativen Schranke x ab. Die Entscheidung, ob das Ergebnis positiv oder negativ gewertet wird, kann daher in Abhängigkeit von x betrachtet werden. Es sind dann auch Sensitivität und Spezifität Funktionen von x. Die graphische Darstellung der Sensitivität, abhängig vom falsch positiven Anteil für verschiedene Werte von x, heißt ROC-Kurve (*Receiver Operating Characteristics*). Die ROC-Kurve bietet die Möglichkeit, auf graphischem Wege das Testverhalten zu studieren und einen optimalen Wert für die kritische Schranke x zu gewinnen (s. Abbildung 14)

4 Ergebnisse

4.1 Atmung in der Wachphase

Für die Auswertung der Atmung wurden im Mittel 37 Atmungszyklen entspannter Wachheit herangezogen. In Tabelle 2 sind charakteristische Werte der Ventilation aufgeführt. Mit V_T ist das Atemzugvolumen und mit AF die Atemfrequenz bezeichnet. Aus beiden Werten wurde das Atemzeitvolumen $\dot{V}_T$ berechnet, das als Maß für die Ventilationsleistung gelten kann. Mit T_i/T_{tot} ist die relative Inspirationszeit gekennzeichnet, die auch als Arbeitszyklus bezeichnet wird.

Tabelle 2: *Beschreibung der Ventilation im Wachen. Angegeben sind jeweils Mittelwerte und Standardabweichung.*

	N	V_T, l	AF, 1/min	$\dot{V}_T$, l/min	T_i/T_{tot}
PA01	34	0,50±0,07	13,9±1,6	6,9±1,0	0,44±0,03
PA02	34	0,62±0,12	15,1±1,7	9,2±1,3	0,44±0,03
PA03	42	0,40±0,05	17,1±1,3	6,8±0,7	0,44±0,02
PA04	33	0,64±0,09	16,1±1,1	10,3±1,4	0,42±0,03
PA05	37	0,55±0,06	17,2±1,5	9,3±0,9	0,43±0,03
PA06	37	0,47±0,05	17,5±0,9	8,2±0,7	0,44±0,02
PA07	46	0,71±0,06	16,2±0,4	11,5±0,8	0,38±0,01
PA08	28	0,39±0,06	16,9±0,8	6,7±0,9	0,47±0,02
PA09	42	0,48±0,06	20,2±1,1	9,6±0,9	0,44±0,02
PA10	38	0,67±0,09	13,1±1,2	8,7±1,0	0,41±0,02
PA11	42	0,49±0,10	19,3±1,6	9,4±1,4	0,44±0,03
PA12	33	0,58±0,08	16,3±1,3	9,4±1,3	0,42±0,02
$\bar{X}$±SD	37	0,54±0,10	16,6±2,0	8,8±1,6	0,43±0,02

Das Atemzugvolumen beträgt im Mittel 0,54±0,10 l. Die mittlere Atmungsfrequenz ist 16,6±2,0 min^{-1} und zeigt die typische größere interindividuelle Variation. Das mittlere Atemzeitvolumen beträgt 8,8±1,6 l/min. Auffallend ist die geringe Schwankung der relativen Inspirationszeit, die im Mittel 0,43±0,02 beträgt.

Für den Erkennungsalgorithmus der Atmungsstörungen bedeutsam ist die Korrelation zwischen Atemfluß und Druck. Mit dem in dieser Arbeit im Vordergrund stehenden ösophagealen Druck betrug der mittlere Korrelationskoeffizent des Untersuchungskollektivs 0,75±0,05. Ein Koeffizent von 0,2 wurde für die automatische Erkennung vorausgesetzt.

4.1.1 Approximationsfehler der verschiedenen Modellansätze

In den Abbildungen 15 und 16 sind die Approximationsfehler q_{model} gemäß Gleichung (11) der Berechnungen dargestellt. In fast allen Fällen reduziert sich der Fehler, wenn Bewegungsgleichungen mit mehr Freiheitsgraden als mit der linearen Bewegungsgleichung $\mathbf{M}_{110}$ benutzt werden. In Tabelle 3 und 4 sind die Ergebnisse der statistischen Untersuchung wiedergegeben:

Tabelle 3: *Statistische Untersuchung zum Verhalten des Approximationsfehlers in der Inspiration. Verglichen wurden die Ansätze in der ersten Spalte mit dem linearen Modell.* $\bar{X}$, $\hat{X}$*=Mittelwert und Median der Differenzverteilung, Skw=Skewness, Krt=Kurtosis, VRT=Vorzeichen-Rang-Test.*

	$\bar{X}$	$\hat{X}$	Skw	Krt	T-Test,p	VRT,p
$\mathbf{M}_{210}$	0,010	0,009	2,3	1,8	0,00011	0,00249
$\mathbf{M}_{310}$	0,019	0,017	2,0	1,7	0,00005	0,00252
$\mathbf{M}_{120}$	0,007	0,006	2,3	2,0	0,00020	0,00251
$\mathbf{M}_{130}$	0,014	0,011	3,0	3,7	0,00030	0,00251
$\mathbf{M}_{230}$	0,024	0,022	1,7	1,0	0,00005	0,00251
$\mathbf{M}_{330}$	0,033	0,031	1,0	-0,2	<0,00001	0,00253

Approximationsfehler in der Inspirationsphase. Mit der linearen Bewegungsgleichung $\mathbf{M}_{110}$ wurde im Mittel ein Fehler von 0,07±0,03 erreicht. Die Verteilung der Differenzen kann in einigen Fällen als normalverteilt gelten, in anderen Fällen nicht ($\mathbf{M}_{210}$, $\mathbf{M}_{120}$ und $\mathbf{M}_{130}$). In allen Fällen zeigt der Vorzeichen-Rang-Test eine signifikante Verringerung des Approximationsfehlers. Mit dem Multiple-Range-Test ergeben

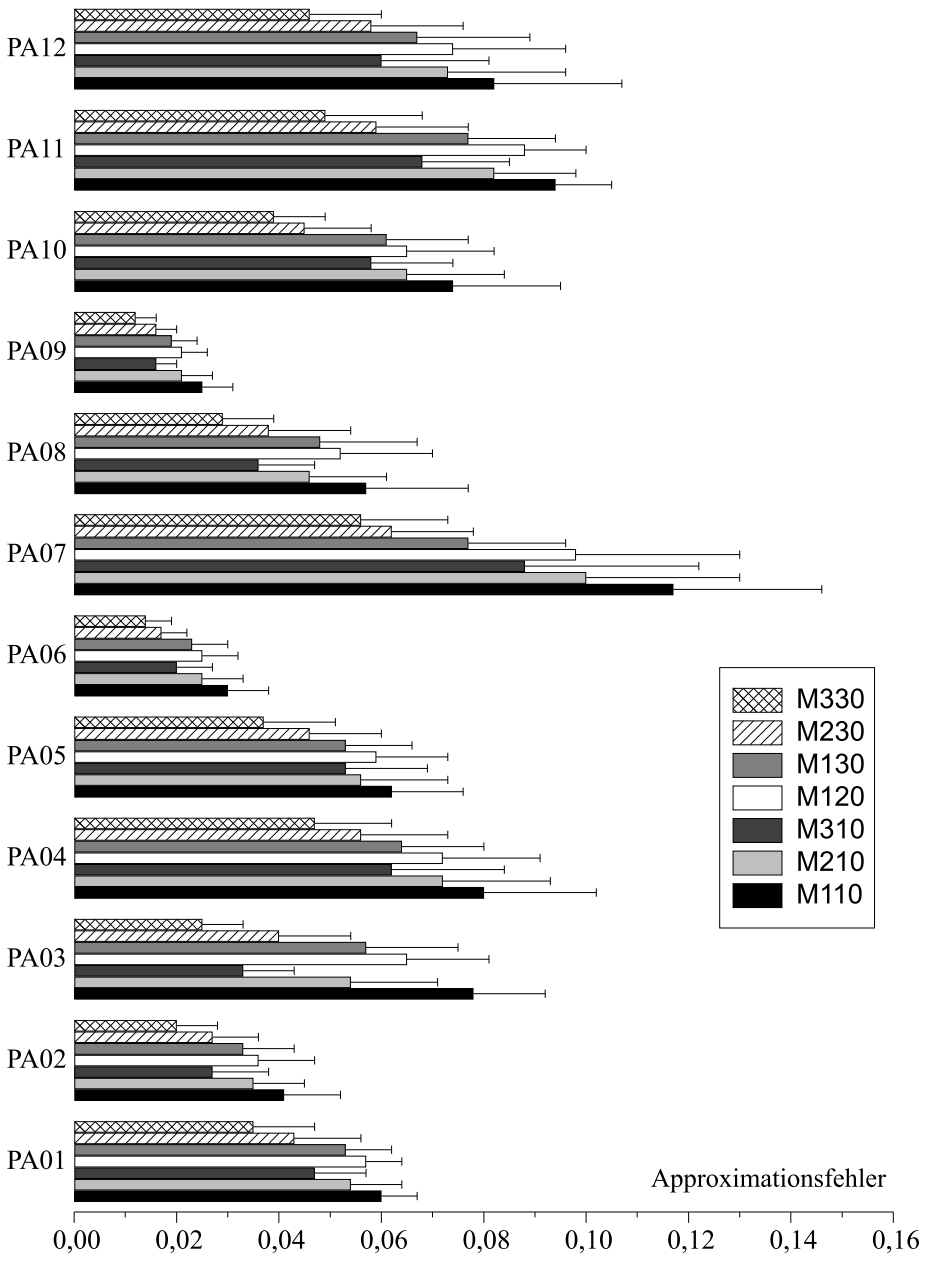

Abbildung 15: *Darstellung sind die inspiratorischen Approximationsfehler q_{model} für verschiedene Bewegungsgleichungen. Ausgewertet wurde die Atmung in der Wachphase der Patienten.*

sich mit den Ansätzen $\mathbf{M}_{230}$ (0,04±0,02), $\mathbf{M}_{310}$ (0,05±0,03) und $\mathbf{M}_{210}$ (0,03±0,01) signifikante Unterschiede.

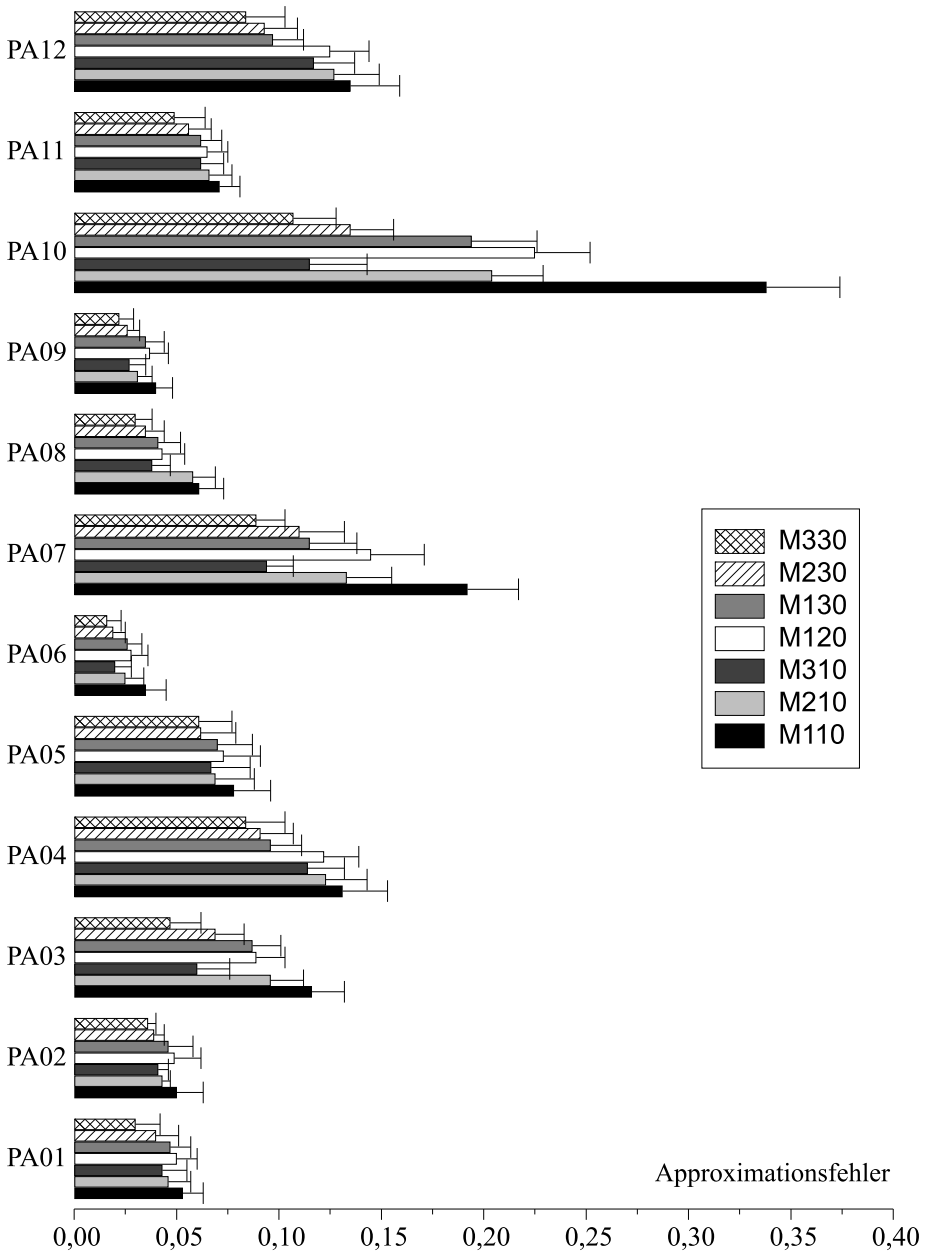

Abbildung 16: *Approximationsfehler q_{model} für die Exspiration (s. Abbildung 15)*

Approximationsfehler in der Exspirationsphase. Der lineare Ansatz erzielte im Mittel einen Approximationsfehler von 0,11±0,09. Die Verteilung der Differenzen kann nicht als normalverteilt gelten. In allen Fällen wurde der Approximationsfehler signifikant verringert (Vorzeichen-Rang-Test). Deutlich kleinere Approximationsfehler wurden für die Ansätze $\mathbf{M}_{230}$ (0,06±0,04) und $\mathbf{M}_{330}$ (0,06±0,03) berechnet. Eine si-

Tabelle 4: *Statistische Untersuchung zum Verhalten des Approximationsfehlers in der Exspiration. (vergl. Tabelle 3).*

	$\bar{X}$	$\hat{X}$	Skw	Krt	T-Test,p	VRT,p
$\mathbf{M}_{210}$	0,023	0,009	3,8	5,3	0,05853	0,00252
$\mathbf{M}_{310}$	0,042	0,016	3,7	5,0	0,04195	0,00252
$\mathbf{M}_{120}$	0,021	0,008	3,7	5,1	0,04649	0,00253
$\mathbf{M}_{130}$	0,032	0,015	3,1	3,5	0,02079	0,00253
$\mathbf{M}_{230}$	0,044	0,021	3,8	5,5	0,01781	0,00253
$\mathbf{M}_{330}$	0,054	0,027	3,5	4,8	0,01196	0,00253

gnfikante Abweichung ließ sich im multiplen Vergleich nicht absichern.

4.1.2 Verhalten der Elastance und der Resistance im Modellvergleich

Mit den Bewegungsgleichungen $\mathbf{M}_{210}$ und $\mathbf{M}_{310}$ wird das nicht-lineare Verhalten der elastischen Druckkomponente in Form einer quadratischen bzw. kubischen Abhängigkeit vom Volumenverlauf beschrieben. Die Resistance wird dabei als konstant vorausgesetzt. In entsprechender Weise berücksichtigen die Bewegungsgleichungen $\mathbf{M}_{120}$ und $\mathbf{M}_{130}$ ein nicht-lineares Verhalten der viskosen Druckkomponente vom Flußverlauf, wobei in diesen Ansätzen die Elastance als konstant vorausgesetzt wird. Im Gegensatz zu diesen Modellen basiert der lineare Ansatz $\mathbf{M}_{110}$ auf einer konstanten Elastance und einer konstanten Resistance.

In der Tabelle 5 wird die mittlere Elastance der Bewegungsgleichungen $\mathbf{M}_{210}$ und $\mathbf{M}_{310}$ der Elastance der linearen Bewegungsgleichung $\mathbf{M}_{110}$ gegenüber gestellt. In ähnlicher Weise erfolgt eine Darstellung der mittleren Resistance der Ansätze $\mathbf{M}_{120}$ und $\mathbf{M}_{130}$ im Vergleich mit dem linearen Ansatz in Tabelle 6. Aufgeführt sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung.

Nicht-lineares elastisches Verhalten. Eine Beschreibung der Volumenabhängigkeit durch Bewegungsgleichungen höherer Ordnung führte zu einer größeren Streuung der für jeden Patienten berechneten Einzelwerte, insbesondere für den kubischen Ansatz $\mathbf{M}_{310}$. Die Werteveränderung der mittleren Elastance für verschiedene Bewegungsglei-

Tabelle 5: *Mittlere Elastance ([E]=kPa/l) berechnet mit den Modellansätzen* $\mathbf{M}_{110}$, $\mathbf{M}_{210}$ *und* $\mathbf{M}_{310}$.

	Inspiration			Exspiration		
	$\mathbf{M}_{110}$	$\mathbf{M}_{210}$	$\mathbf{M}_{310}$	$\mathbf{M}_{110}$	$\mathbf{M}_{210}$	$\mathbf{M}_{310}$
PA01	0,84±0,17	0,79±0,46	0,80±0,48	1,05±0,14	1,44±0,64	1,49±0,66
PA02	0,67±0,15	0,64±0,38	0,65±0,39	0,99±0,11	0,75±0,46	0,80±0,51
PA03	0,95±0,12	1,30±0,94	1,22±0,97	2,07±0,23	1,06±0,81	2,03±0,60
PA04	0,70±0,29	0,62±0,53	0,71±0,53	1,87±0,25	1,72±0,68	2,57±0,80
PA05	1,43±0,12	1,31±0,37	1,28±0,38	2,13±0,22	1,67±0,23	1,79±0,29
PA06	0,33±0,09	0,39±0,32	0,34±0,30	0,78±0,07	0,44±0,13	0,58±0,16
PA07	0,55±0,15	0,05±0,74	0,05±0,75	1,87±0,19	0,70±0,38	2,62±0,79
PA08	0,50±0,24	0,54±0,82	0,42±0,73	1,48±0,16	1,16±0,29	1,65±0,42
PA09	0,88±0,11	0,74±0,23	0,72±0,24	1,37±0,15	0,96±0,16	1,07±0,20
PA10	0,54±0,19	0,71±0,48	0,68±0,42	2,39±0,27	0,34±0,70	2,47±0,80
PA11	0,58±0,23	0,30±0,87	0,26±0,92	0,64±0,17	0,74±1,00	0,54±1,64
PA12	0,80±0,34	0,67±0,58	0,78±0,59	2,10±0,29	1,92±0,89	2,96±0,93
$\bar{X}$±SD	0,73±0,29	0,67±0,36	0,66±0,36	1,56±0,59	1,07±0,52	1,72±0,84

chungen ist in der Inspirationsphase kleiner als während der Exspirationsphase. Ein deutlicher Unterschied wurde zwischen den Ansätzen $\mathbf{M}_{210}$ und $\mathbf{M}_{310}$ gefunden. Der Ansatz $\mathbf{M}_{210}$ führte zumeist zu einer Reduzierung der mittleren Elastance. Mit dem Übergang zu einer nicht-linearen Beschreibung wurde für die Atmung des Patienten PA07 eine mittlere Elastance berechnet, die nahe bei Null liegt. Teilweise wurden für diesen Patienten negative Werte ermittelt, die den Mittelwert in Richtung Null verschieben.

Nicht-lineares viskoses Verhalten. Bei den Patienten ergaben sich mit einem nicht-linearen Ansatz für die viskose Druckkomponente in der Inspiration nur geringe Unterschiede im Vergleich zum linearen Ansatz. Es ist jedoch eine Tendenz zu größeren Werten für die Resistance erkennbar, wenn mit Ansätzen höherer Ordnung gearbeitet

Tabelle 6: *Mittlere Resistance ([R]=kPa·s/l). Berechnet mit den Modellansätzen* $\mathbf{M}_{110}$, $\mathbf{M}_{120}$ *und* $\mathbf{M}_{130}$.

	Inspiration			Exspiration		
	$\mathbf{M}_{110}$	$\mathbf{M}_{120}$	$\mathbf{M}_{130}$	$\mathbf{M}_{110}$	$\mathbf{M}_{120}$	$\mathbf{M}_{130}$
PA01	0,91±0,22	0,80±0,49	0,96±0,38	0,80±0,31	0,74±0,48	1,00±0,55
PA02	0,88±0,11	0,98±0,23	1,04±0,21	1,10±0,23	1,23±0,32	1,00±0,30
PA03	1,41±0,27	1,06±0,82	1,22±0,37	1,59±0,35	3,57±0,57	3,78±0,74
PA04	0,95±0,25	1,37±0,53	1,45±0,54	0,72±0,18	1,21±0,69	2,41±0,89
PA05	1,72±0,24	1,87±0,35	2,14±0,45	1,93±0,16	2,29±0,35	2,51±0,49
PA06	1,16±0,11	1,35±0,25	1,29±0,25	1,03±0,13	1,41±0,14	1,51±0,26
PA07	1,21±0,18	1,63±0,36	2,06±0,44	0,76±0,12	2,15±0,27	3,31±0,43
PA08	3,00±0,72	3,03±0,67	3,13±0,59	2,50±0,43	3,59±0,74	3,61±0,72
PA09	1,02±0,09	1,22±0,14	1,25±0,12	1,37±0,13	1,57±0,13	1,48±0,18
PA10	1,78±0,26	2,07±0,60	2,11±0,59	1,55±0,37	6,30±1,11	8,56±1,26
PA11	1,06±0,25	1,05±0,71	1,15±0,50	1,18±0,22	1,17±0,56	1,20±0,45
PA12	1,05±0,26	1,50±0,56	1,58±0,55	0,79±0,21	1,45±0,73	2,81±0,96
$\bar{X}$±SD	1,35±0,60	1,49±0,61	1,62±0,63	1,28±0,54	2,22±1,57	2,77±2,08

wird. Während der Exspiration fanden sich zwischen den benutzten Ansätzen bei einigen Patienten größere Änderungen der mittleren Resistance. Die größte Änderung ergab die Analyse bei Patienten PA10. Hier führten die nicht-linearen Ansätze zu ungewöhnlich hohen Werten in der Exspiration.

4.1.3 RE-Abstand als Kenngröße

Die Ergebnisse des in 4.1.2 vorgestellten Modellvergleiches zeigen, daß die mittlere Resistance und mittlere Elastance der Atmung im Wachzustand während der Inspiration für die einzelnen Ansätze nur wenig voneinander abweichen. Für die Exspiration ergeben sich in einigen Fällen größere Abweichungen. Bei diesen Vergleichen bleibt jedoch die jeweils korrespondierende Größe, in Tabelle 5 die Resistance und in Tabelle 6 die Elastance, unberücksichtigt. Durch den Übergang zu höheren Ordnungsansätzen kann

z.B. die viskose Druckkomponente einen größeren Beitrag leisten und dafür der Beitrag der elastischen Druckkomponente verringert werden. Für einen Mustervergleich zwischen ösophagealem Druck und Atemfluß ist daher eine Größe vorteilhaft, die beide Komponenten berücksichtigt. Dies gelingt mit Hilfe des mittleren RE-Abstand d_{RE}, der mittlere Resistance und mittlere Elastance zu einer Kenngröße zusammenfaßt (s. Gleichung 13). In Tabelle 7 werden die mittleren RE-Abstände des linearen Ansatzes $\mathbf{M}_{110}$ mit den Kombinationsansätzen $\mathbf{M}_{230}$ und $\mathbf{M}_{330}$ verglichen.

Tabelle 7: *Mittlerer RE-Abstand für verschiedene Bewegungsgleichungen.*

	Inspiration			Exspiration		
	$\mathbf{M}_{110}$	$\mathbf{M}_{230}$	$\mathbf{M}_{330}$	$\mathbf{M}_{110}$	$\mathbf{M}_{230}$	$\mathbf{M}_{330}$
PA01	1,24±0,27	1,23±0,76	1,22±1,03	1,33±0,30	1,97±1,33	2,89±1,53
PA02	1,11±0,18	1,40±1,01	1,29±1,04	1,48±0,24	1,13±0,66	1,27±1,10
PA03	1,70±0,29	2,09±1,94	1,92±1,96	2,61±0,40	3,09±0,87	3,14±1,03
PA04	1,18±0,37	1,66±0,81	1,57±0,83	2,01±0,30	3,14±1,04	4,22±2,66
PA05	2,24±0,26	2,55±0,78	2,58±0,95	2,88±0,27	2,48±0,47	2,39±0,71
PA06	1,20±0,13	1,33±0,38	1,35±0,47	1,29±0,15	1,27±0,23	1,22±0,27
PA07	1,33±0,22	2,09±1,08	2,20±0,80	2,02±0,22	2,94±0,43	3,73±0,81
PA08	3,04±0,75	3,14±0,94	3,17±0,90	2,90±0,45	3,43±0,77	3,59±0,84
PA09	1,35±0,14	1,51±0,32	1,52±0,38	1,94±0,20	1,52±0,27	1,70±0,59
PA10	1,85±0,30	2,20±0,91	2,20±0,89	2,84±0,43	5,02±0,92	4,36±1,26
PA11	1,21±0,33	1,25±1,14	1,46±0,35	1,34±0,27	1,89±1,42	2,73±2,60
PA12	1,32±0,42	1,79±0,99	1,72±0,87	2,25±0,35	3,54±1,22	4,90±2,71
$\bar{X}$±SD	1,56±0,57	1,85±0,59	1,85±0,59	2,07±0,63	2,62±1,13	3,01±1,21

RE-Abstand in der Inspirationsphase. Die Kenngrößen der verschiedenen Ansätze streuen nur sehr gering innerhalb eines Patienten. Relativ große Werte für d_{RE} ergaben sich für die Patienten PA05 und PA08.

RE-Abstand in der Exspirationsphase. In dieser Ventilationsphase zeigt der RE-Abstand größere Änderungen, wenn verschiedene Ansätze miteinander verglichen werden, insbesondere zwischen $\mathbf{M}_{110}$ und $\mathbf{M}_{330}$. Ein Unterschied der Mittelwerte läßt sich jedoch statistisch nicht sichern.

4.1.4 Verhalten der Inertance

Die Berechnung der Inertance, die in Kombination mit unterschiedlichen Ansätzen für das viskose und elastische Druckverhalten berechnet wurde, führt in den meisten Fällen zu einem betraglich sehr kleinen Wert im Vergleich zur mittleren Resistance bzw. mittleren Elastance. Es ist daher nicht verwunderlich, daß häufig Werte mit negativen Vorzeichen ermittelt wurden. In Tabelle 8 sind die atmungsmechanischen Kenngrößen Elastance E, Resistance R und Inertance I aufgeführt.

Tabelle 8: *Atmungsmechanische Kenngrößen berechnet mit der Bewegungsgleichung* $\mathbf{M}_{111}$. *Mit* $[E]$=*kPa/l,* $[R]$=*kPa·s/l und* $[I]$=*kPa·s*^{2}*/l.*

	Inspiration			Exspiration		
	E	R	I	E	R	I
PA01	0,75±0,35	0,94±0,26	0,04±0,12	1,16±0,25	0,87±0,34	-0,04±0,09
PA02	0,71±0,42	0,88±0,20	-0,01±0,10	1,13±0,23	1,24±0,31	-0,05±0,06
PA03	1,06±0,64	1,39±0,30	-0,02±0,14	3,56±0,66	2,84±0,68	-0,29±0,09
PA04	0,58±0,28	1,01±0,30	0,03±0,05	3,13±0,85	1,63±0,53	-0,21±0,13
PA05	1,55±0,25	1,69±0,27	-0,02±0,04	2,57±0,52	2,25±0,39	-0,06±0,07
PA06	0,31±0,30	1,17±0,16	0,01±0,05	0,94±0,20	1,16±0,26	-0,03±0,03
PA07	1,16±0,69	1,00±0,25	-0,10±0,11	1,52±0,18	0,59±0,13	0,04±0,02
PA08	0,77±0,64	2,90±0,67	-0,07±0,12	2,60±0,60	3,32±0,74	-0,25±0,10
PA09	0,97±0,21	1,01±0,10	-0,01±0,03	1,77±0,22	1,64±0,13	-0,06±0,02
PA10	0,59±0,31	1,77±0,26	-0,02±0,06	1,85±0,81	1,05±0,65	0,10±0,16
PA11	0,74±0,69	1,02±0,27	-0,03±0,12	0,73±0,48	1,25±0,31	-0,02±0,08
PA12	0,66±0,31	1,11±0,32	0,03±0,06	3,57±0,90	1,84±0,55	-0,24±0,14
$\bar{X}$±SD	0,82±0,32	1,33±0,57	-0,01±0,04	2,04±1,01	1,64±0,81	-0,09±0,12

Inertance in der Inspirationsphase. Die Berechnungen führten zu sehr kleinen Werten. Der betraglich größte Wert wurden für die Patienten PA07 und PA08 ermittelt, während die übrigen Patienten einen betraglich kleineren Wert von im Mittel nur 0,02 $kPa \cdot s^2/l$ erreichten.

Inertance in der Exspirationsphase. Für die Exspirationsphase ergeben sich in einigen Fällen betraglich große Werte für die Inertance, besonders bei den Patienten PA03, PA04, PA08 und PA12. Die Werte liegen jedoch immer noch um etwa eine Größenordnung niedriger als die Werte für die Elastance und Resistance.

Weitere Ansätze. Die beschrieben Eigenschaften finden sich nicht nur für den Ansatz $\mathbf{M}_{111}$, sondern zeigten sich auch für die untersuchten Ansätze $\mathbf{M}_{231}$ und $\mathbf{M}_{331}$. Auch für diese Ansätze ist der Beitrag der Inertance klein gegenüber der mittleren Elastance und mittleren Resistance. Die Unterschiede sind auch hier größer als eine Größenordnung. Der Approximationsfehler liegt im selben Bereich wie der der Ansätze $\mathbf{M}_{230}$ und $\mathbf{M}_{330}$.

4.2 Atmung in der Schlafphase

Die Patienten zeigten, als Folge ihres erhöhten Schlafbedürfnisses, keine wesentliche Veränderung in ihrer Schlafstruktur im Vergleich zur Eingewöhnungsnacht ohne Applikation der Ösophagussonde und Mund-Nasen-Maske. Sie verbrachten die Nacht überwiegend im Leichtschlaf, unterbrochen von Wachphasen, die zumeist auf einer Korrektur des Maskensitzes zurückzuführen sind (s. Abbildung 17).

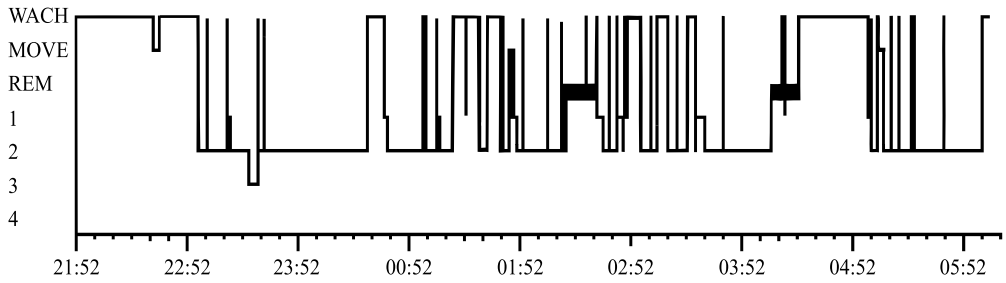

Abbildung 17: *Typisches Hypnogramm eines Patienten (PA08) mit OSA. Der Patient durchläuft nur für kurze Zeit eineTiefschlafphase und wacht öfter kurzzeitig auf.*

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der Polysomnographie aufgeführt. Mit TIB (time in bed) wird die Zeit zwischen Licht-aus (abends) und Licht-an (morgens) bezeichnet. Der Anteil der Nacht, der in irgendeiner Schlafphase verbracht wurde, wird mit der Größe TST (total sleep time) angegeben. Ebenfalls anteilmäßig sind die einzelnen Schlafphasen aufgeführt: SS1/2 Schlafstadium 1 und 2 (Leichtschlaf), SS3/4 Schlafstadium 3 und 4 (Tiefschlaf) und REM-Schlaf.

In der rechten Hälfte der Tabelle 9 werden die Atmungsstörungen erfaßt. Mit SpO_2 W und SpO_2 S wird die mittlere Sauerstoffsättigung in der Wach- bzw. Schlafphase bezeichnet. Mit dem Apnoe-Index (AI) und dem Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI) wird die Anzahl der entsprechenden Atmungsereignisse pro Stunde angegeben.

Die Atmung der Patienten in der Schlafphase unterschied sich grundlegend von der Atmung in der Wachphase. Bei allen Patienten wurden Obstruktionen beobachtet, die den maximalen Atemfluß auf maximal 50% (Hypoventilation) oder oft sogar auf 10% oder weniger (Apnoe) des Normalwertes der Wachphase reduzierten. In einigen Fällen zeigten sich Veränderungen der Atmungsregulation, die als gemischte Apnoe klassifiziert wurden.

Tabelle 9: *Ergebnisse der polysomnographischen Untersuchung.*

	TIB [min]	TST [%]	SS1/2 [%]	SS3/4 [%]	REM [%]	SpO_2 W [%]	SpO_2 S [%]	AI [n/h]	AHI [n/h]
PA01	464	43	64	28	8	97	92	2	5
PA02	452	77	60	19	21	84	71	11	49
PA03	412	45	85	4	11	93	75	20	46
PA04	369	59	90	1	9	95	87	65	70
PA05	387	72	95	1	4	82	53	0	47
PA06	456	69	78	9	13	88	59	53	57
PA07	431	50	81	14	5	96	87	42	73
PA08	495	65	89	2	9	94	89	16	19
PA09	447	70	87	13	0	92	87	23	57
PA10	394	35	91	0	9	90	73	25	27
PA11	511	25	74	19	7	92	71	16	24
PA12	478	75	84	8	8	93	81	27	64

Grundlage für die folgende Untersuchung ist die Bezeichnung der Ventilationsfolge, die in Abschnitt 3.3.3 definiert wurde. Die 3. Ventilation entspricht der Hyperventilationsphase, zwischen zwei obstruktiven Ereignissen. Die 2. und 1. Ventilation vor dem eigentlichen obstruktiven Ereignis können selber schon obstruktives Verhalten zeigen.

Im folgenden beschränkt sich der Vergleich verschiedener Ansätze auf drei Modelle. Neben dem linearen Ansatz $\mathbf{M}_{110}$ wird das Modell $\mathbf{M}_{120}$ betrachtet, das dem Ansatz von Rohrer entspricht (Gleichung 2) und turbulentes Verhalten beschreibt. Als gemischt nicht-linearer Ansatz wurde die Bewegungsgleichung $\mathbf{M}_{230}$ gewählt.

4.2.1 Approximationsfehler

Der Approximationsfehler wird innerhalb der gesamten Ventilationsfolge reduziert, wenn die beiden nicht-linearen Ansätze benutzt werden. Das entspricht den Ergebnissen für die Wachphase in Abschnitt 4.1.1. Die einzelnen Approximationsfehler sind in Abbildung (18) für die Inspiration und in Abbildung (19) für die Exspiration darge-

stellt.

In Tabelle 10 sind die mittleren Approximationsfehler des Untersuchungskollektivs für die betrachtete Ventilationsfolge aufgeführt.

Tabelle 10: *Mittlere Approximationsfehler des Untersuchungskollektivs für die betrachtete Ventilationsfolge vor einem obstruktiven Ereignis.*

	Inspiration			Exspiration		
	$\mathbf{M}_{110}$	$\mathbf{M}_{120}$	$\mathbf{M}_{230}$	$\mathbf{M}_{110}$	$\mathbf{M}_{120}$	$\mathbf{M}_{230}$
1. Vent	0,32±0,19	0,27±0,16	0,16±0,09	0,13±0,06	0,11±0,05	0,08±0,02
2. Vent	0,23±0,14	0,19±0,11	0,12±0,06	0,13±0,06	0,10±0,03	0,08±0,02
3. Vent	0,25±0,15	0,20±0,12	0,13±0,08	0,14±0,05	0,11±0,03	0,08±0,02

Im Vergleich zum linearen Ansatz veringert sich der Fehler, wenn turbulente Strömung in der Form des Ansatzes $\mathbf{M}_{120}$ berücksichtigt werden. Die genaueste Reproduktion der ösophagealen Druckschwankung liefert der Ansatz $\mathbf{M}_{230}$ mit seinen sechs optimierten Parametern. Mit allen Ansätze ergeben sich für die Inspiration Fehler, die im Vergleich zur Exspiration etwa doppelt so groß sind.

In einem direkten Vergleich zwischen den Ansätzen $\mathbf{M}_{110}$ und $\mathbf{M}_{230}$ ergibt sich eine signifikante Verringerung des Approximationsfehlers (Vorzeichen-Rang-Test). In Tabelle 11 ist eine entsprechende Untersuchung aufgeführt. Die Verteilung der Approximationsfehler kann in der Inspiration für alle drei Ventilationen als ausreichend normalverteilt gelten, für die Exspiration nicht.

Tabelle 11: *Statistische Untersuchung der Abweichungen der Approximationsfehler der beiden Ansätze* $\mathbf{M}_{110}$ *und* $\mathbf{M}_{230}$. *Skw=Skewness, Krt=Kurtosis, VRT=Vorzeichen-Rang-Test.*

	Inspiration				Exspiration			
	Skw	Krt	T-Test,p	VRT,p	Skw	Krt	T-Test,p	VRT,p
1. Vent	1,1	-0,2	0,00029	0,00251	2,6	1,4	0,00137	0,00253
2. Vent	2,1	1,7	0,00084	0,00253	4,4	7,2	0,00077	0,00253
3. Vent	0,9	-0,7	0,00024	0,00252	3,7	5,6	0,00028	0,00252

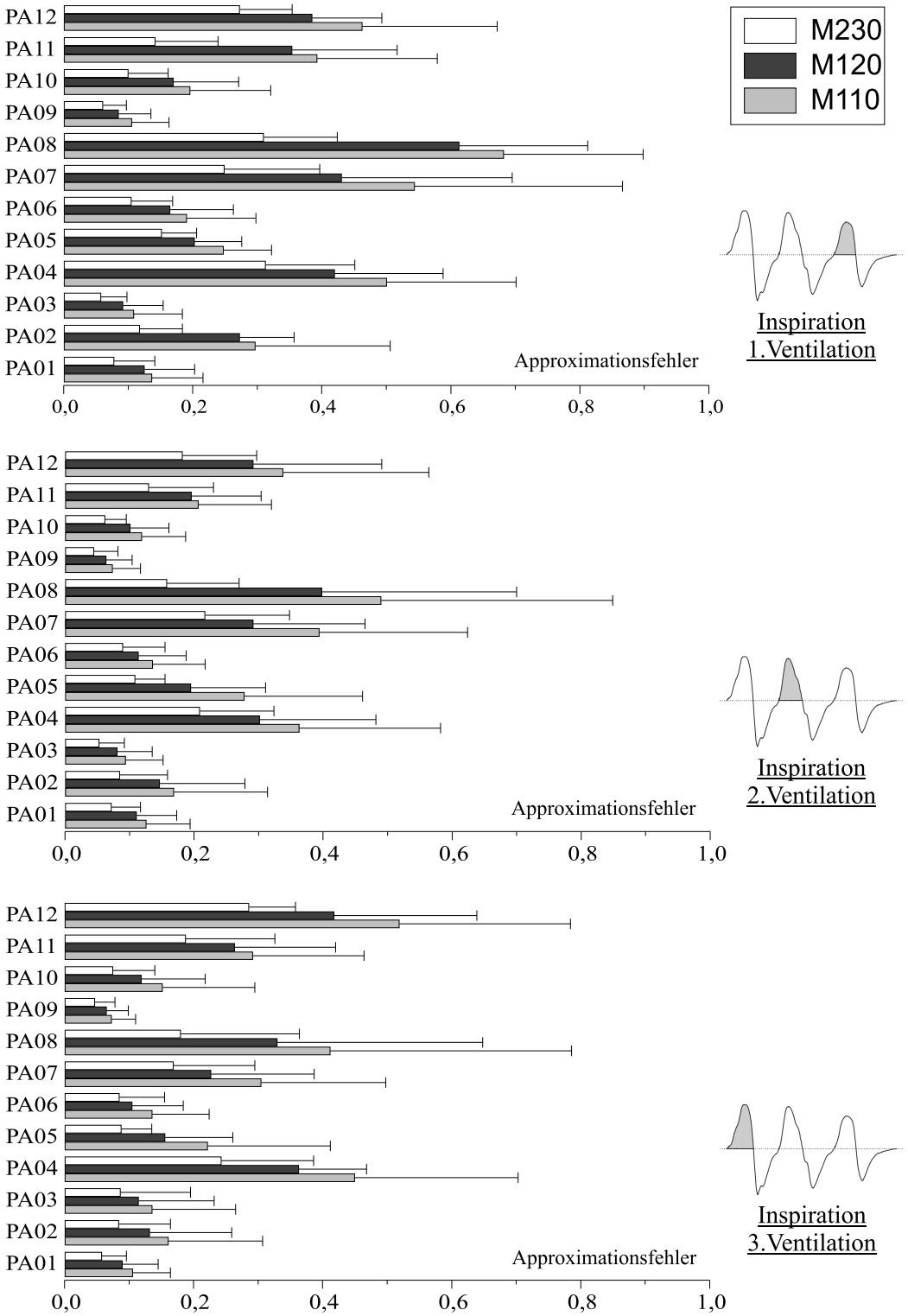

Abbildung 18: *Dargestellt sind die inspiratorischen Approximationsfehler von drei Bewegungsgleichungen für eine Ventilationsfolge vor einem obstruktiven Ereignis.*

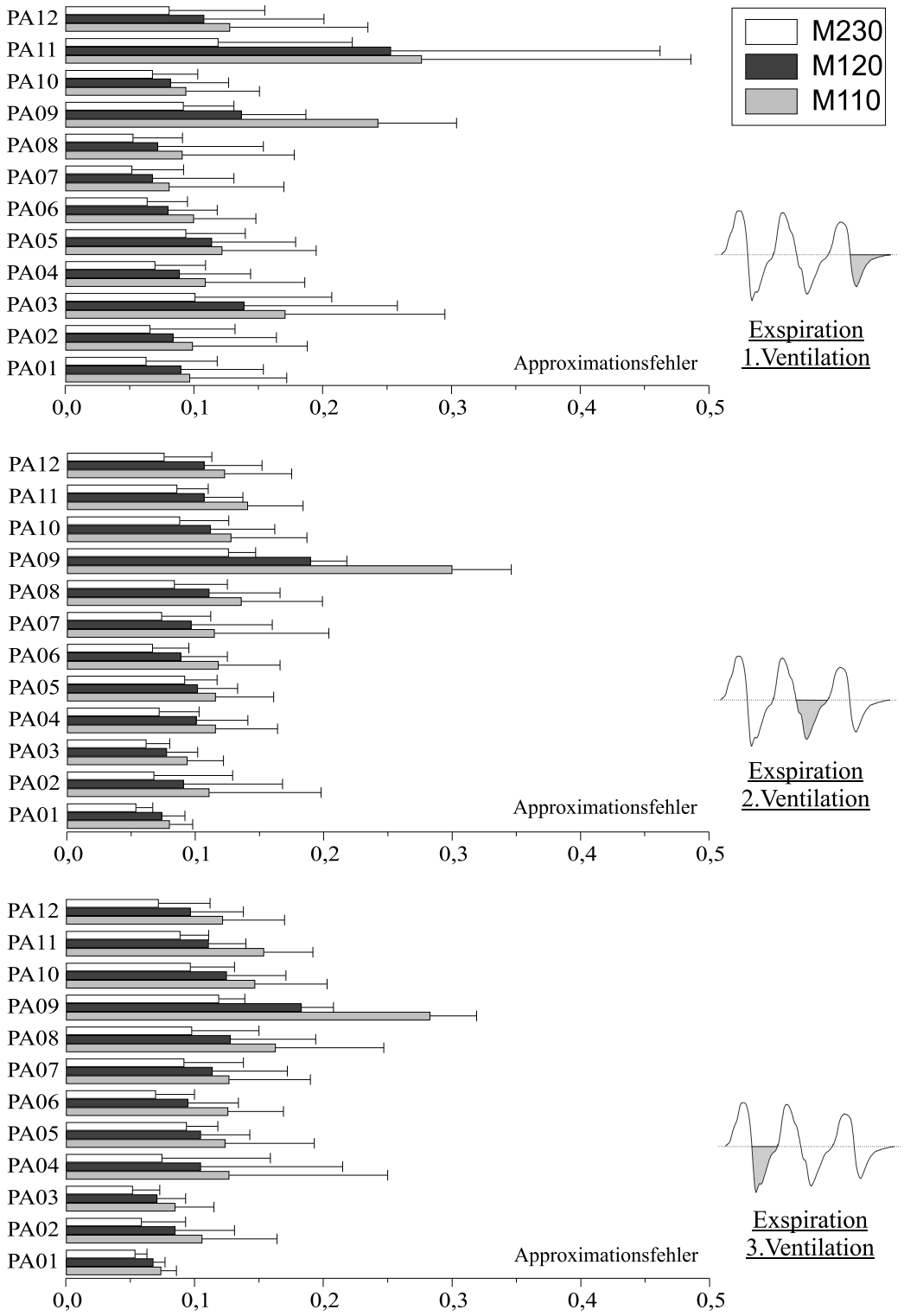

Abbildung 19: *Approximationsfehler für die Exspiration (s. Abbildung 18).*

4.2.2 RE-Abstand als Maßzahl für obstruktive Ereignisse

Die modellhafte Beschreibung des Atemflußes und der ösophagealen Druckdifferenz soll dazu benutzt werden, eine quantitative Maßzahl für das Vorliegen von Obstruktionen zu berechnen. Dazu wird mit verschiedenen Ansätzen der RE-Abstand d_{RE} für die einzelnen Atmungszyklen in der betrachteten Ventilationsfolge berechnet. Die Ergebnisse der In- und Exspiration werden dann mit Hilfe des quadratischen Mittels zu einem Wert zusammengefaßt.

In der betrachteten Ventilationsfolge zeichnete sich die dritte Ventilation durch geringe Obstruktionen aus. Umgekehrt muß in den meisten Fällen die 1. Ventilation als obstruktiv angesehen werden. Dieses Verhalten zeigt sich in einem Vergleich der Atemzugvolumina V_T und der maximalen Druckdifferenz ΔP_{max}, die aus der Differenz des maximalen und minimalen ösophagealen Druckes in einem Atmungszyklus berechnet wurden (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: *Aufgeführt sind die Mittelwerte des Atemzugvolumens und der maximalen Druckdifferenz für die betrachtete Ventilationsfolge.*

	3.Ventilation		2. Ventilation		1. Ventilation	
	V_T, l	ΔP_{max}, kPa	V_T, l	ΔP_{max}, kPa	V_T, l	ΔP_{max}, kPa
PA01	0,47	1,23	0,37	1,11	0,26	1,06
PA02	0,74	2,57	0,58	2,51	0,30	2,76
PA03	0,64	2,40	0,59	2,18	0,49	2,08
PA04	1,21	4,23	0,93	3,77	0,23	3,44
PA05	0,76	3,07	0,68	3,24	0,37	3,85
PA06	0,99	2,16	0,67	2,04	0,24	1,94
PA07	0,81	3,43	0,70	3,60	0,18	3,85
PA08	0,64	4,02	0,55	3,95	0,15	4,40
PA09	0,60	2,31	0,47	2,29	0,18	2,11
PA10	0,94	3,14	0,72	2,84	0,40	2,95
PA11	0,73	2,98	0,65	2,50	0,24	2,63
PA12	1,15	4,48	1,02	3,93	0,35	3,56

In den Abbildungen 20 und 21 ist der Verlauf des mittleren RE-Abstandes d_{RE} für die einzelnen Patienten dargestellt. Bei allen Patienten wurden mit den benutzten Bewegungsgleichungen ein erhöhter d_{RE}-Wert für die 1. Ventilation ermittelt, wenn von den Werten für die 3. und 2. Ventilation ausgegangen wird (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: *Mittlere Werteveränderung des RE-Abstandes in der Ventilationsfolge. Der Index entspricht der Ventilationsbezeichnung.*

	$d_{RE,3} - d_{RE,2}$	$d_{RE,2} - d_{RE,1}$	$d_{RE,3} - d_{RE,1}$
$\mathbf{M}_{110}$	0,44	10,33	10,76
$\mathbf{M}_{120}$	0,67	16,03	16,70
$\mathbf{M}_{230}$	0,35	15,29	15,64

Besonders große Änderungen wurden mit den beiden nicht-linearen Ansätzen erzielt. Diese Ansätze liefern zumeist vergleichbare Werte (außer PA05 und PA08). Bei den Patienten PA03, PA11 und PA12 sind die d_{RE}-Werte der 2. Ventilation geringfügig kleiner als in der 1. Ventilation.

Die Zunahme des RE-Abstandes bei Betrachtung der Ventilationsfolge in Richtung Obstruktion werden auch in einem Modell-Vergleich der 3. und 1. Ventilation innerhalb des Patientenkollektives deutlich. In Tabelle 14 ist ein statistischer Vergleich der Differenzen dargestellt.

Tabelle 14: *Werteveränderung des RE-Abstandes der betrachteten Ansätze zwischen Hyperventilation und Obstruktion - Differenz zwischen 1. und 3. Ventilation.* $\bar{X}$, $\hat{X}$*=Mittelwert und Median der Differenzverteilung, Skw=Skewness, Krt=Kurtosis, VRT=Vorzeichen-Rang-Test.*

	$\bar{X}$	$\hat{X}$	Skw	Krt	T-Test,p	VRT,p
$\mathbf{M}_{110}$	10,8	7,4	2,6	2,6	0,00395	0,00252
$\mathbf{M}_{120}$	16,7	12,1	1,7	0,6	0,00234	0,00252
$\mathbf{M}_{230}$	15,6	13,4	1,0	-0,5	0,00029	0,00252

Alle Änderungen sind nach dem Vorzeichen-Rang-Test signifikant (p<1%). Die Differenzen der nicht-linearen Ansätze sind im Mittel um etwa 50% größer und ihre Ver-

teilung annähernd normalverteilt.

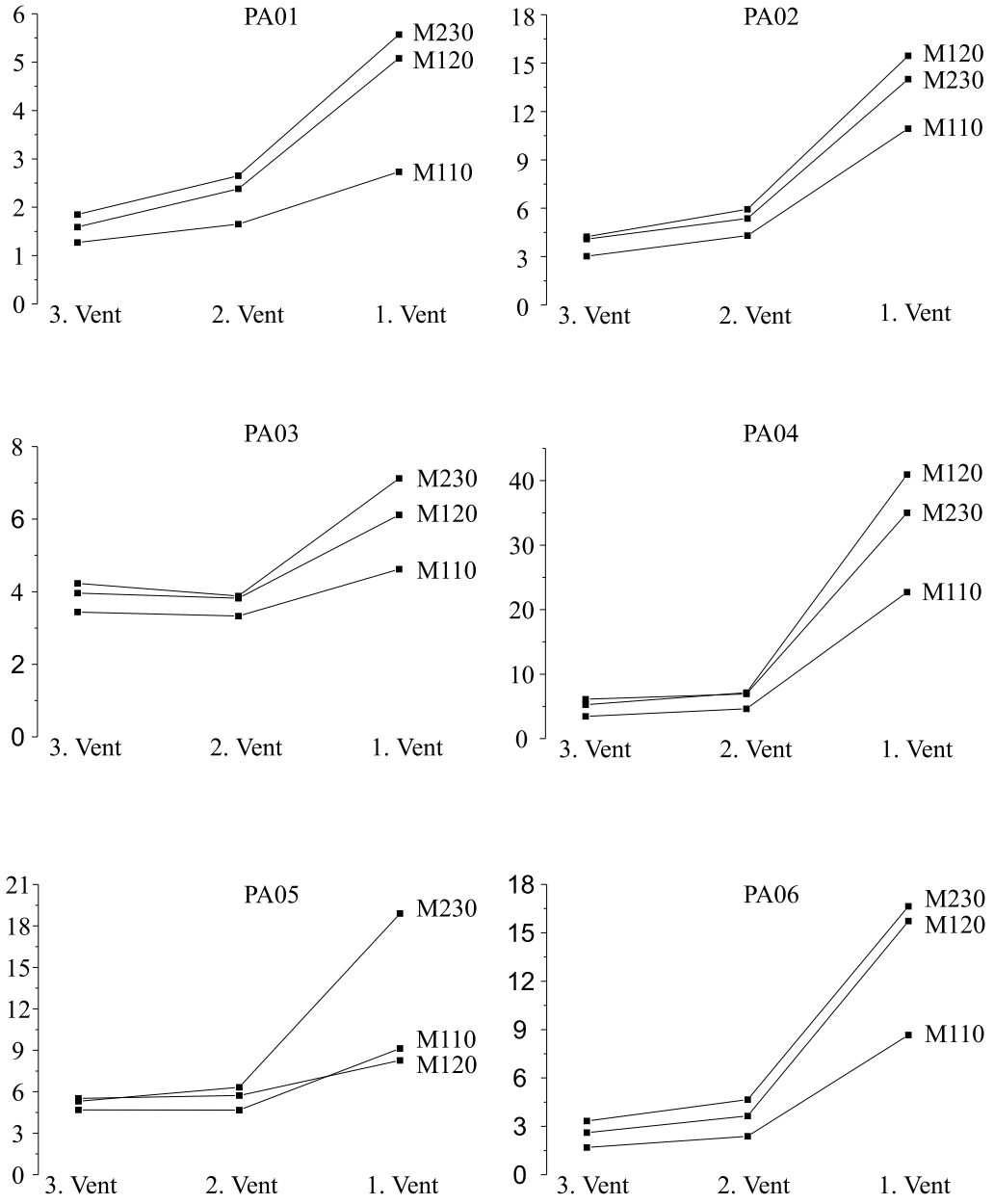

Abbildung 20: *RE-Abstand der Ventilationsfolge für die Patienten 1-6.*

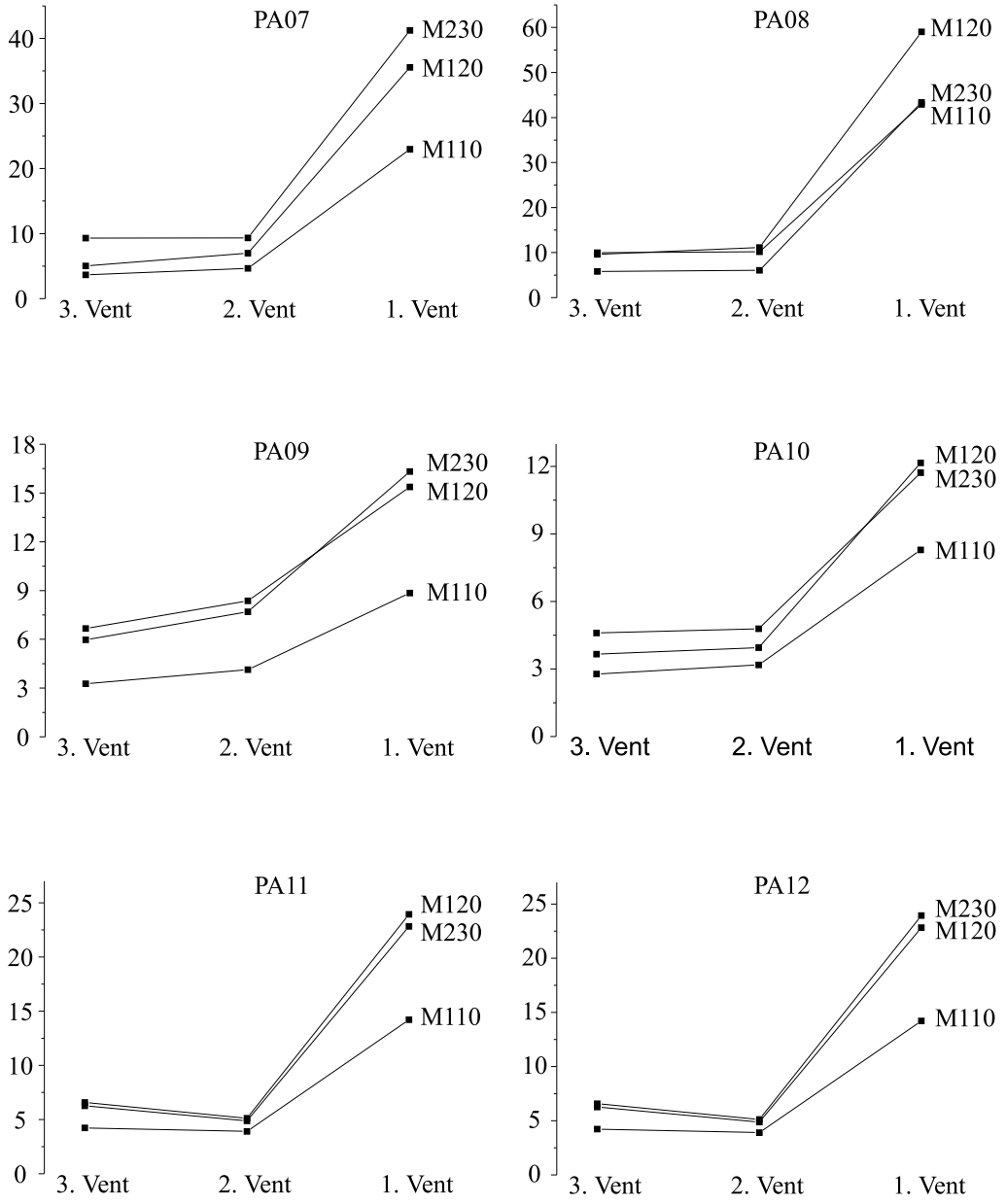

Abbildung 21: *RE-Abstand der Ventilationsfolge für die Patienten 7-12.*

4.2.3 Test zur Vorhersage von obstruktiven Ereignissen

Der Vergleich der einzelnen Bewegungsgleichungen in Abschnitt 4.2.1 zeigt, daß der Ansatz $\mathbf{M}_{230}$ im Vergleich zum linearen Ansatz für beide Ventilationsphasen einen signifikant kleineren Approximationsfehler liefert. Für diesen Ansatz wurde in Abschnitt 4.2.2 gezeigt, daß die beginnende Obstruktion sich besonders deutlich in einer Änderung des RE-Abstandes wiederspiegelt. Für die folgende Untersuchung wird daher die Bewegungsgleichung $\mathbf{M}_{230}$ bevorzugt.

Mit Hilfe des mittleren RE-Abstandes d_{RE} wird ein diagnostischer Test gebildet, der entscheiden soll, ob der *folgende* Atmungszyklus obstruktiv wird oder nicht. Die Testentscheidung ist positiv (es folgt eine Obstruktion), wenn d_{RE} größer ist als eine vorgegebene Schranke x. Der Test wird mit der beschriebenen Ventilationsfolge nach folgendem Schema gebildet:

3. Ventilation	Berechne $d_{RE,3}$.	Wenn $V_2 < V_0$ und $d_{RE,3} > x$ dann **rp**.
		Wenn $V_2 > V_0$ und $d_{RE,3} < x$ dann **rn**.
2. Ventilation	Berechne $d_{RE,2}$ und	Wenn $V_1 < V_0$ und $d_{RE,2} > x$ dann **rp**.
	Atemzugvol. V_2.	Wenn $V_1 > V_0$ und $d_{RE,2} < x$ dann **rn**.
1. Ventilation	Berechne $d_{RE,1}$ und	Wenn $d_{RE,1} > x$ dann **rp**.
	Atemzugvol. V_1.	
0. Obstruktion	Atemzugvol. $< V_0$	

Mit **rp** wird eine richtig positive und mit **rn** eine richtig negative Testentscheidung bezeichnet. Für die Erkennung der Atmungsmuster ergab sich die Forderung, daß mindestens die drei letzten Ventilationszyklen vor einem obstruktiven Ereignis (Zyklustripel) den Erkennungskriterien genügten.

Das diagnostische Verfahren hängt von einer quantitativen Schranke x ab. Eine Untersuchung des Testverhaltens kann daher mit Hilfe von ROC-Kurven erfolgen. In Abbildung (22) und Abbildung (23) sind die ROC-Kurven für alle und für die ersten 20 Zyklustripel dargestellt. Die Zahlenwerte bezeichnen die entsprechenden Werte für die kritische Schranke.

Je nach Anforderungen an den Test kann die kritische Schranke so gewählt werden,

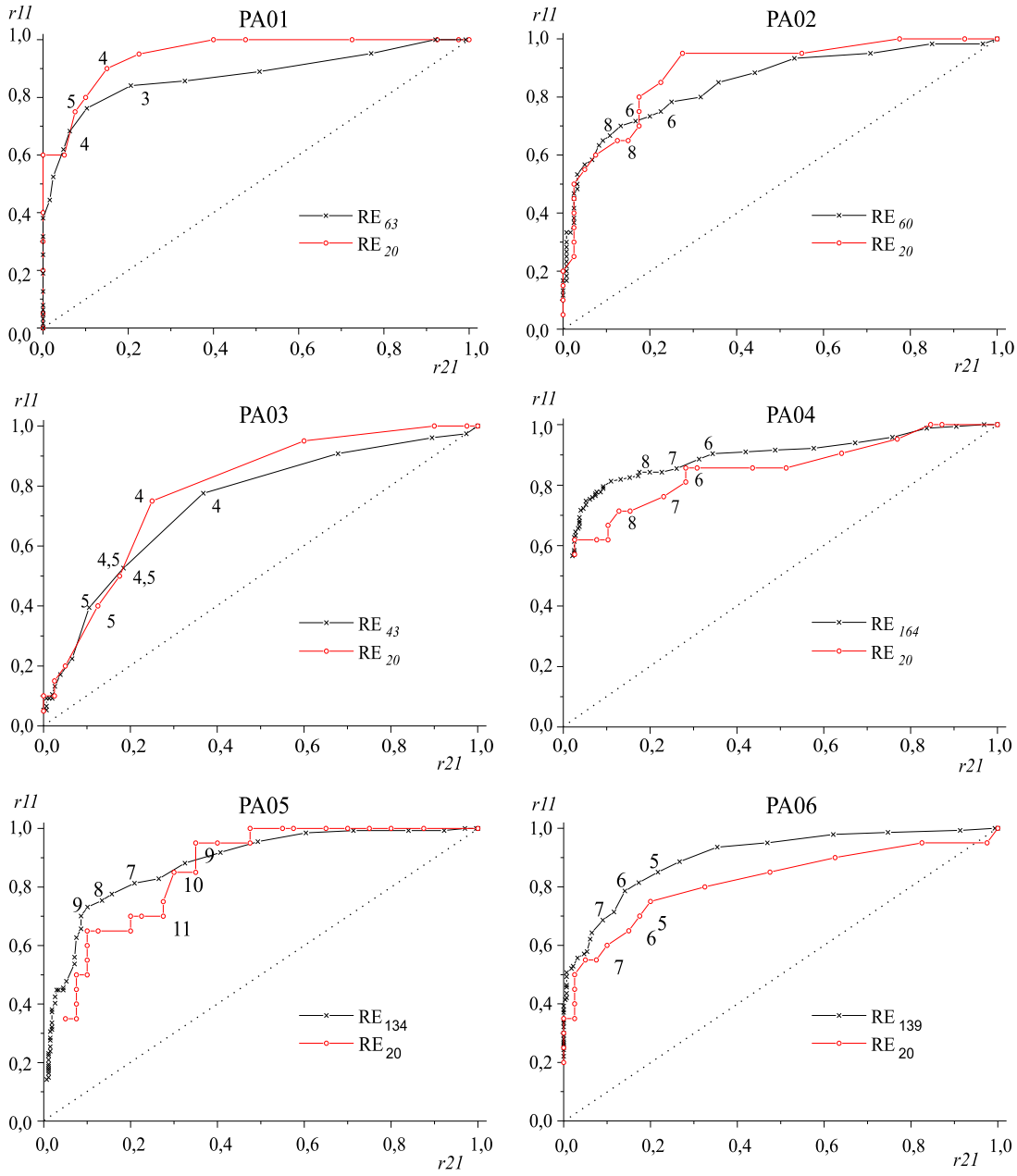

Abbildung 22: *ROC-Kurven des diagnostischen Verfahrens (Patienten 1-6). r11: Sensitivität, r21: falsch positiver Anteil. Dargestellt ist die Abhängigkeit für alle ausgewerteten Zyklustripel und für die ersten 20 Zyklustripel.*

daß eine hohe Sensitivität oder eine hohe Spezifität erreicht wird. Es liegt in der Natur derartiger Testverfahren, daß sich beide Anforderungen in einem gewissen Sinne widersprechen. Als optimale kritische Schranke d_{opt} wird der Wert von x bezeichnet, der

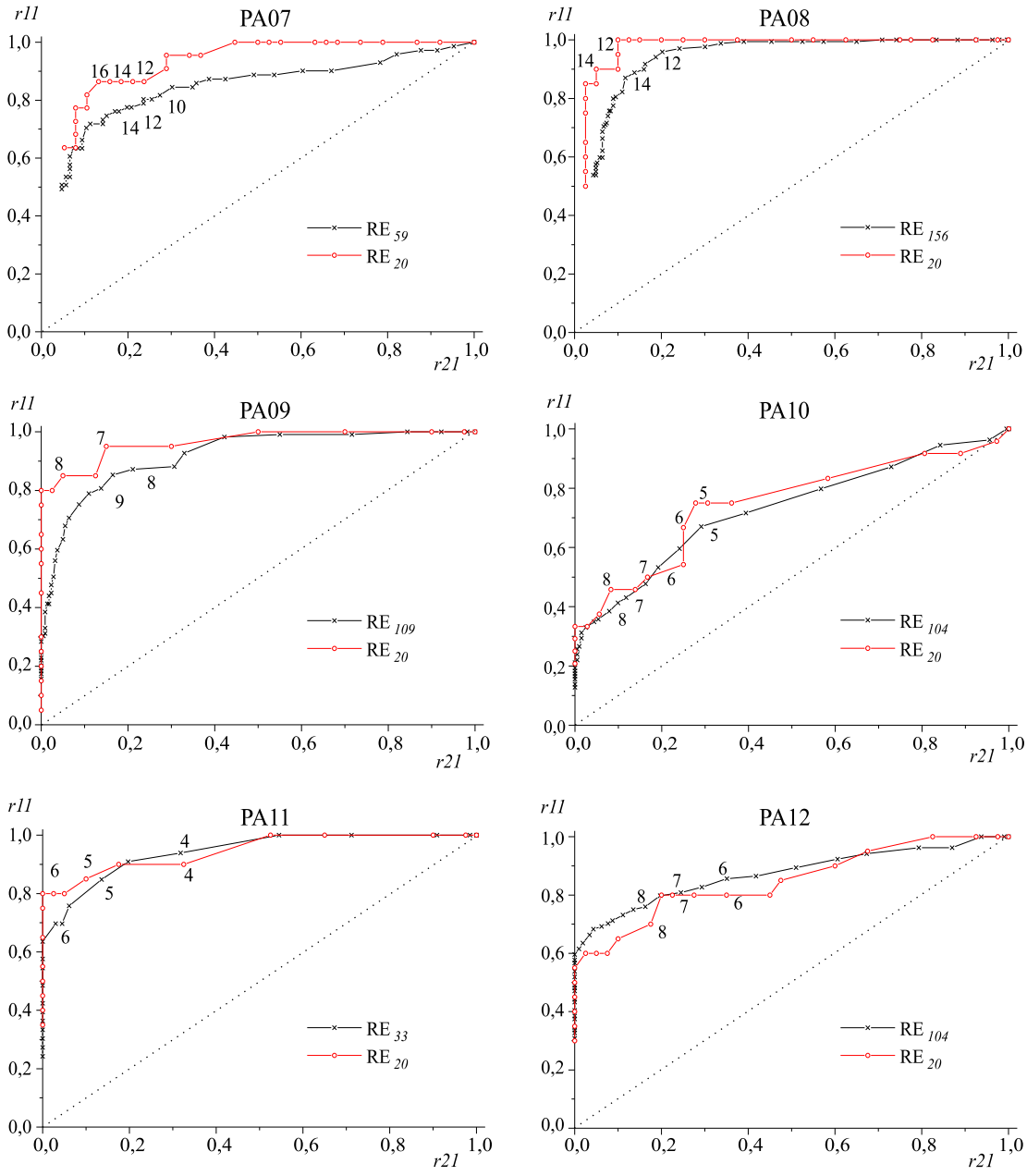

Abbildung 23: *ROC-Kurven des diagnostischen Verfahrens (Patienten 7-12). s. Abbildung (22)*

gleichzeitig eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität liefert. In Tabelle 15 sind die Ergebnisse dieser optimalen Auswahl aufgeführt.

Tabelle 15: *Sensitivität und Spezifität bei optimaler Auswahl der kritischen Schranke. Berücksichtigt wurden alle ausgewerteten Ventilationsfolgen.*

	N_{tripel}	Sensitivität	Spezifität	d_{opt}
PA01	63	84%	79%	3,0
PA02	60	78%	75%	5,5
PA03	43	78%	63%	4,0
PA04	164	83%	83%	9,0
PA05	134	81%	79%	7,0
PA06	139	85%	78%	5,0
PA07	59	82%	73%	10,0
PA08	156	92%	84%	12,5
PA09	109	85%	84%	8,5
PA10	104	72%	61%	4,5
PA11	33	91%	80%	5,0
PA12	104	81%	76%	7,0
$\bar{X}\pm$SD	97	83%	76%	6,8

4.2.4 Abschätzung der kritischen Schranke

Die im Abschnitt 4.2.3 vorgenommene Optimierung der kritischen Schranke erfolgte retrospektiv. Für den praktischen Einsatz ist es jedoch vorteilhaft, wenn schon wenige Atmungszyklen ausreichten, um eine kritische Schranke zu bestimmen, die in der Nähe der optimalen Schranke für die ganze Nacht liegt.

Zur Überprüfung des Testverhaltens wurden in gleicher Weise wie in Abschnitt 4.2.3 vorgegangen, jedoch nur die ersten 20 Zyklustripel berücksichtigt. Die entsprechenden ROC-Kurven sind in Abbildung (22) und Abbildung (23) mit dargestellt. Die kleinere Anzahl der ausgewerteten Atmungszyklen führt in vielen Fällen zu einem Kurvenverlauf, der mehrstufig ist. In Tabelle 16 ist die optimale Schranke mit den Werten für Sensitivität und Spezifität für die einzelnen Patienten aufgeführt. Die letzte Spalte gibt die relative Abweichung der gefundenen Schranke in Bezug auf die Ergebnisse in Abschnitt 4.2.3 wieder.

Tabelle 16: *Sensitivität und Spezifität bei optimaler Auswahl der kritischen Schranke. Berücksichtigt wurden die ersten 20 Ventilationsfolgen.*

	Sensitivität	Spezifität	$d_{opt,20}$	rel. Abweichung
PA01	80%	90%	4,5	50%
PA02	80%	83%	4,5	-18%
PA03	75%	75%	4,0	0%
PA04	86%	72%	6,0	-33%
PA05	75%	73%	10,5	50%
PA06	75%	80%	4,5	-10%
PA07	87%	77%	12,0	20%
PA08	95%	90%	12,5	0%
PA09	85%	88%	7,5	-12%
PA10	75%	72%	5,5	22%
PA11	90%	83%	5,0	0%
PA12	80%	80%	7,5	7%

Ein Vergleich der kritischen Schranken d_{opt} und $d_{opt,20}$ zeigt, daß in vielen Fällen die ersten 20 Zyklustripel ausreichen, um einen guten Schätzwert für die optimale Schranke zu gewinnen. Die größten Abweichungen finden sich bei den Patienten PA01 und PA05. Das Vorgehen ist dann erfolgreich, wenn die Mechanik der ersten Atmungszyklen typisch für die ganze Nacht ist.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Meßmethode

Die größten Schwierigkeiten, die bei der quantitativen Messung des Atemflusses auftreten, sind Leckagen. Auch wenn die Maske zunächst optimal angepaßt wurde und Lecks ausgeschlossen werden konnten, verrutschte die Maske doch bei vielen der Patienten und Probanden mehrmals während der Nacht auf Grund von unbewußten Körperbewegungen. Die gemessenen Signale wurden jedoch fortdauernd kontrolliert. Ein Leck fiel auf den mitlaufenden analogen Schreibern durch Abfall der Atemfluß-Amplitude auf. Die daraufhin erfolgte Neubefestigung der Maske führte aber in aller Regel zu einem Erwachen der Patienten und damit zu einer unphysiologischen Schlafstruktur. Die meisten Patienten schliefen nach dieser Störung jedoch innerhalb weniger Minuten wieder ein.

Unter Spontanatmung führt der Strömungswiderstand des Pneumotachographen dazu, daß sich während der Inspiration im Maskeninneren subatmosphärische Drücke aufbauen. Die Maske wird dadurch fester an das Gesicht gedrückt und dichtet sich ab. In der Exspiration entsteht umgekehrt ein Überdruck innerhalb der Maske, der zu einem Leck führen kann. In der Offline-Analyse sind solche kleinen, von der Ventilationsphase abhängigen Lecks durch einen Vergleich der in- und exspiratorischen Volumina möglich, die durch Integration der Atemflußkurve über mehrere Zyklen berechnet wurden.

Die atmungsabhängigen ösophagealen Druckschwankungen können durch Schlucken oder Körperbewegung überlagert werden. Die Herzaktivität kann sich als rhythmisches Artefakt im Drucksignal widerspiegeln. Störungen der letzteren Art wurde bei der Applikation der Meßsonde zwar minimiert, jedoch kann der Einfluß der Herzaktivität sich durch Wechsel der Körperlage ändern. Größere Artefakte fielen bei der halbautomatischen Auswertung auf, die entsprechenden Atmungszyklen wurden dann nicht weiter berücksichtigt. Kleinere, hochfrequente Störungen wurden durch die vorgenommene Tiefpaßfilterung reduziert. Der Mittelungseffekt der Methode der kleinsten Quadrate führte zu einer weiteren Unterdrückung unerwünschter Artefakte.

Unberücksichtigt blieb die Änderung des physiologischen Atmungsmusters infolge des vergrößerten Totraumvolumens und des zusätzlichen Strömungswiderstandes des

Pneumotachographen. Diese Fehlerquelle könnte durch eine verbesserte Meßmethode zwar minimiert werden (kleine, individuell angepaßte Maske, Pneumotachograph mit sehr kleinem Widerstand), der Meßvorgang ist aber prinzipiell als Eingriff in das zu messende Subjekt zu werten, der Veränderungen der Physiologie zur Folge hat.

5.2 Diskussion der Auswertemethode

Die Methode der kleinsten Quadrate bestimmt die atmungsmechanischen Kenngrößen unter der Forderung, daß die Lösung den Approximationsfehler minimiert. Die computergestützten Berechnungen bestimmen die Kenngrößen mit einem Fehler $< 0,1\%$, wie die Auswertung künstlich erzeugter Daten zeigte. Numerische Probleme, im Hinblick auf die Dimension der zu behandelnden Gleichungssysteme, können somit ausgeschlossen werden. Peslin et al. benutzten ein abgewandeltes Verfahren zur respiratorischen Analyse beatmeter Kaninchen. Sie stellten ein vergleichbares Gleichungssystem nicht im Zeitbereich sondern im Frequenzbereich auf [62]. Es gelingt dann die Dimension des Gleichungssystem zu reduzieren, wenn nur solche Frequenzen betrachtet werden, die einen wesentlichen Beitrag zur „Signalenergie“ liefern. Dieses Vorgehen entspricht in der Praxis im wesentlichen der benutzten Tiefpaßfilterung.

Die Methode der kleinsten Quadrate führt zu einer Mittelung der atmungsmechanischen Größen im Betrachtungszeitraum. Klinische Verfahren berechnen die Elastance bzw. Resistance zumeist aus nur zwei speziellen Punkten in einem Volumen-Druck- bzw. Fluß-Druck-Diagramm. Die in dieser Arbeit benutzte Methode ist daher weniger empfindlich gegenüber zufälligen Signalartefakten. Im Vergleich mit klassischen Methoden der Lungenfunktionsdiagnostik ergeben sich noch weitere Vorteile:

1. Eine atemzugweise (breath-by-breath) und kontinuierliche Analyse der Atmungsmechanik über längere Zeiträume ist möglich.

2. Die Methode ist vom Atmungsmuster unabhängig.

3. Die Methode benötigt keine speziellen Atmungsmanöver und keine Mithilfe des Patienten.

4. Die Methode liefert Elastance und Resistance simultan.

5. Ein Offset in der Druckmessung wirkt sich nur auf den konstanten Druck P_0 in Gleichung (9) aus und nicht auf die Koeffizienten aus denen die Elastance und die Resistance bestimmt werden.

Unterschiedliche Methoden sind der Grund dafür, daß die gewonnen Zahlenwerte für die Elastance und Resistance nicht unbedingt mit den im Bodyplethysmographen gemessenen Werten übereinstimmen müssen. Insbesondere wird mit der neuen Methode auch die Resistance der Nasenwege berücksichtigt.

Die Volumenbeschleunigung oder Flußänderung wurde durch $\ddot{V}(t_i) = 1/2/\Delta t(\dot{V}(t_{i+1}) - \dot{V}(t_{i-1}))$ bestimmt (Δt ist der Reziprokwert der Abtastrate). Ein geringes hochfrequentes Rauschen in dem gemessenen Atemflußsignal führt daher zu beträchtlichen Änderungen der interpolierten $\ddot{V}(t)$-Funktion. Dieser Effekt wurde durch die Tiefpaßfilterung unterdrückt und durch die Mittelungseigenschaft der Methode der kleinsten Quadrate weiter reduziert. Die in Kapitel 4.1.4 vorgestellten Werte für die Inertance sind, im Vergleich zu den anderen Kenngrößen, betraglich sehr klein. Ein kleiner Wert für die Inertance bedeutet jedoch nicht unbedingt auch eine kleine inertive Druckkomponente, da hierfür das Produkt $I\ddot{V}$ betrachtet werden muß. Verändert sich der Atemfluß sehr schnell, so erreicht die Volumenbeschleunigung $\ddot{V}$ große Werte. Unter diesen extremen Bedingungen gelingt eine bessere Beschreibung der Atmung, wenn eine inertive Druckkomponenete berücksichtigt wird.

Ein physikalisches Modell kann dann als zutreffend angesehen werden, wenn die Anzahl der benötigten Parameter möglichst klein ist. In diesem Sinne erfolgt folgende Überlegung:

Wenn der Atemfluß und der ösophageale Druck mit 100 Hz Abtastrate 4 s lang aufgezeichnet werden, müssen 800 Werte gespeichert werden. In diesen Signalen spielen für die Atmungsphysiologie nur die niederfrequenten Anteile eine Rolle, etwa bis 5 Hz, so daß 80 Werte für eine Atmungsanalyse ausreichen. Mit dem $\mathbf{M}_{230}$ Ansatz reichen $2 \cdot 6 = 12$ Parameter (In- und Exspiration) für eine sehr gute Beschreibung der Atmungsmechanik aus, wie die geringen Approximationsfehler zeigen. Die benutzte Analysemethode ist daher auch eine Methode zur Parameterreduktion.

In dieser Arbeit stand der ösophageale Druck als Parameter für die Atmungsanstrengung im Vordergrund. Es ist denkbar, daß der transdiaphragmale Druck

$P_{di} = P_{ga} - P_{es}$ besser geeignet ist, die Dynamik des respiratorischen Systems zu beschreiben, da hiermit die Druckdifferenz zwischen abdominellen und thorakalen Raum erfaßt wird. Die beiden Räume werden durch das Diaphragma getrennt. Der Druck P_{di} kann mit dem Druck der Atmungsmuskeln P_{mus} gleichgesetzt werden (ein externer Druck, der das respiratorische System aus dem Gleichgewichtszustand bewegt), wenn das Diaphragma der einzige aktive Atmungsmuskel wäre [1]. P_{ga} und P_{es} wurden synchron aufgezeichnet. Die Amplitude der gastralen Druckschwankungen entsprechen etwa 10-20% der Amplituden der entsprechenden ösophagealen Druckschwankungen. Die P_{di}-Kurve erscheint daher im wesentlich als eine, an der $p = 0$ Gerade gespiegelte P_{es} Kurve (s. Abbildung 24).

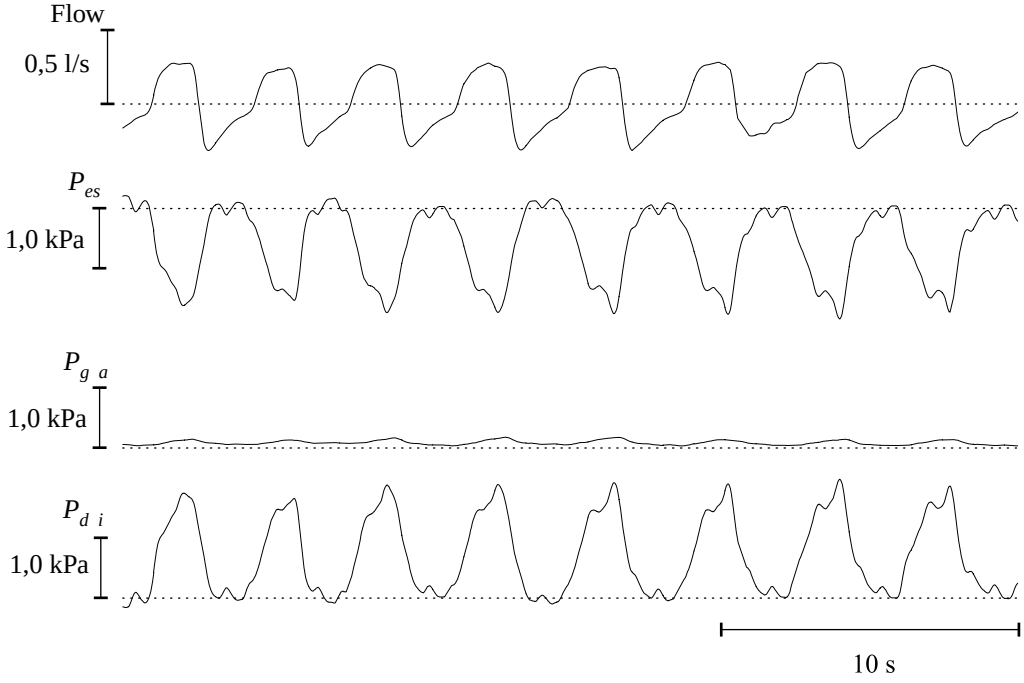

Abbildung 24: *Die transdiaphragmale Druckkurve P_{di} ist im wesentlichen eine gespiegelte P_{es}-Druckkurve, da der gastrale Druck P_{ga} nur kleine Beiträge liefert.*

Mit der Verwertung des P_{ga}-Zeitreihe treten jedoch neue Artefakte in die Analyse ein. Bei einer Differenzbildung überlagern sich diese Artefakte mit den davon unabhängigen Artefakten der ösophagealen Druckmessung, so daß die Ausbeute der verwertbaren Atmungszyklen verringert wird. Da im Hinblick auf eine Musterinterpretation kein wesentlicher Informationsgewinn zu erwarten war, wurde die Betrachtung

auf die ösophagealen Druckschwankungen reduziert.

Nach dem physikalischen Modell des respiratorischen Systems setzt sich der ösophageale Druck aus dem pulmonalen Retraktionsdruck und dem bronchialen Strömungsdruck zusammen. Somit werden Elastance der Lunge und Resistance der Atemwege erfaßt, die Elastance der Thoraxwand nicht. Die elastischen Eigenschaften der Lunge sollten sehr konstant sein. Teilweise wurden jedoch Werte mit größerer Variation berechnet. Zur möglichen Erklärung sei angeführt, daß die Konstanz der Lungen-Elastance eine einfache Hypothese darstellt. Inwieweit diese Hypothese im Hinblick auf Volumenabhängigkeit, Hysteresis-Effekte und Füllungs- und Druckzustand in den pulmonalen Gefäßen zutrifft, ist bisher kaum untersucht worden.

Mit dem entwickelten Analyseprogramm können nicht nur Resistance und Elastance berechnet werden, sondern auch weitere wichtige atmungsphysiologische Kenngrößen, wie z.B. die Atmungsarbeit oder Druck-Zeit-Produkte. Die Arbeit zur Überwindung der viskosen Widerstände wird aus der eingeschlossenen Fläche der Atmungsschleife in dem Volumen-Druck-Diagramm berechnet [56]. Die Bestimmung der Druck-Zeit-Produkte PTP_{es} und PTPDI geschieht durch Integration der korrespondierenden Drücke [58]. Darüber hinaus bieten die Bewegungsgleichungen die Möglichkeit die elastische und viskose Arbeit in der In- und Exspiration zu bestimmen, da eine entsprechende Separation des Druckes vorgenommen wird.

5.2.1 Wertung der berechneten Kenngrößen

Die Analysemethode erweitert den linearen Ansatz und beruht auf einer Separation des Druckes in eine volumen- und eine flußabhängige Komponente, bei Vernachlässigung der inertiven Druckkomponente. Denkbar ist, daß nicht nur die Lungen-Elastance, sondern auch die Resistance volumenabhängig ist [12]. Die berechneten Werte für die Resistance und Elastance lassen sich daher nicht voneinander trennen. Verläßt man den einfachen Weg des linearen Modellansatzes, um durch nicht-lineare Bewegungsgleichungen eine größere Realitätsnähe zu erreichen, so können Interpretationsprobleme auftreten. In der Literatur wird z.B. oft der Ansatz von Rohrer zur Beschreibung von Turbulenzen aufgeführt (Gleichung 2) ([50],[62]). Eine physiologische Deutung der einzelnen Parameter k_1 und k_2 konnte jedoch nicht gefunden werden [73]. In dieser Arbeit wurden durch

Einführung einer mittleren Resistance und mittleren Elastance Kenngrößen gebildet, die mit den Kenngrößen des linearen Ansatz vergleichbar sind. Zusätzliche Informationen können sich in der Abweichung von der Linearität verbergen. Solche Abweichungen lassen sich mit Hilfe von Vektoren anschaulich in der RE-Ebene darstellen.

Mit der Darstellung der Kenngrößen in der RE-Ebene wird auch die Problematik entkräftet, die bei der Interpretation von negativen Kenngrößen auftritt. Eine negative Elastance oder negative Resistance ist mit einem physikalischen Modell des respiratorischen Systems nicht vereinbar. Dennoch treten bei der Berechnung der Kenngrößen vereinzelt negative Vorzeichen auf.

In Abbildung 25 sind die Kenngrößen aller ausgewerteten Atmungszyklen des Patienten PA06 der 1. und 3. Ventilation in der RE-Ebene dargestellt (vergl. Abschnitt 3.3.1). Zunächst ist zu erkennen, daß die einzelnen Vektoren innerhalb der 1. Ventilation im Mittel weiter vom Koordinatenursprung entfernt sind, als die Vektoren der 3. Ventilation. Diese Eigenschaft wird durch den RE-Abstand erfaßt und ist Folge des erhöhten Widerstandes vor dem obstruktiven Ereignis. Bei näherer Betrachtung fällt auf, daß der Ursprung einiger Vektoren unterhalb der Geraden $E = 0$ liegt. Für diese Atmungszyklen wurde eine negative mittlere Elastance berechnet. Es ist jedoch nicht sinnvoll, diese Atmungszyklen zu verwerfen, da ein Zusammenhang mit den Atmungszyklen zu erkennen ist, für die eine positive mittlere Elastance berechnet wurde. Besonders deutlich ist dieser Zusammenhang in der Exspiration der 3. Ventilation zu erkennen. Da die benutzte Methode in erster Linie einen Mustervergleich zwischen Atemfluß und Druck durchführt, erscheint die Forderung nach positiven Vorzeichen aller Kenngrößen willkürlich.

5.2.2 Starling-Resistor

Das benutzte physikalische Modell $\mathbf{M}_{230}$ beschreibt die Nicht-Linearität der respiratorischen Dynamik mit Hilfe einer quadratischen bzw. kubischen Funktion. Diese Beschreibung ist für die Atmung im entspannten Wachzustand völlig ausreichend, erreicht jedoch bei größeren Obstruktionen bei Patienten mit obstruktiven SBAS ihre Grenzen. In Abbildung 25 sind diese Grenzen durch sehr große Werte der Resistance und Elastance in der Inspiration der 1. Ventilation zu erkennen. In dem enger werdenden Querschnitt

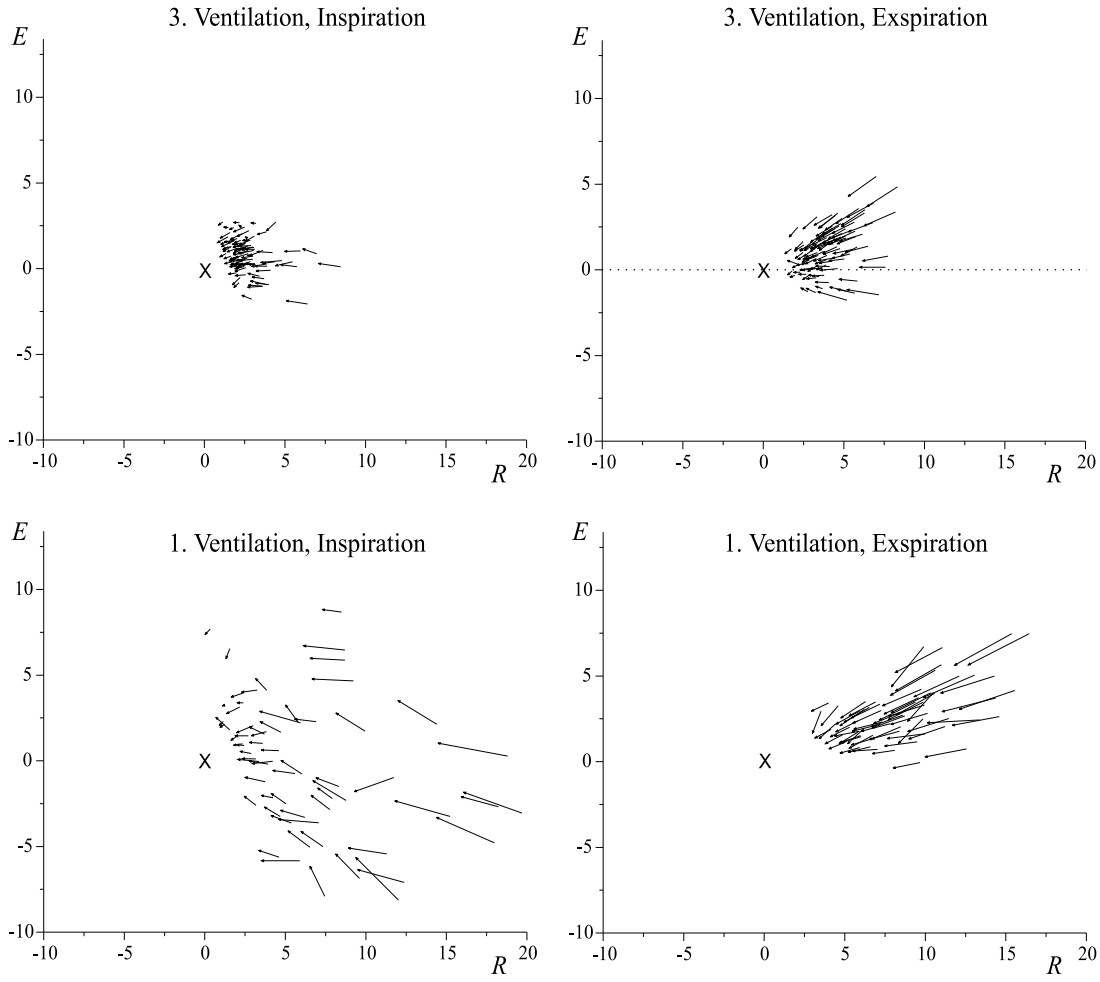

Abbildung 25: *Dargestellt sind mittlere Elastance und mittlere Resistance in der RE-Ebene. Grundlage sind die 1. und 3. Ventilation des Patienten PA06 deren Kenngrößen mit dem Ansatz* $\mathbf{M}_{230}$ *berechnet wurden. Mit „X" ist der Koordinatenursprung markiert.*

der pharyngealen Atemwege strömt die Luft schneller als in einem Abschnitt mit größerem Querschnitt, da pro Zeiteinheit die gleiche Menge an Luftmolekülen bewegt werden muß (Kontinuitätsgleichung für inkompressible Strömung). Infolgedessen kommt es im Bereich der Einschnürung zu einer Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit v. Nach der Gleichung von Bernoulli

$$p + \frac{1}{2}\rho\nu^2 = const \quad (p : \text{stat. Druck}, \rho : \text{Dichte}, \nu : \text{Flußgeschwindigkeit}),$$

die in dieser Form für eine Äquipotentialfläche gilt, führt dieser Umstand zur Ausbildung eines Unterdruckes innerhalb der Einschnürung. Betrachtet man den Pharynx als ein röhrenförmiges, radialsymmetrisches Gebilde mit einer *elastischen* Wandstruktur, so kann es an einem Engpaß mit kleinerem Radius zu einem sich selbst verstärkenden Prozeß kommen, der in einem Verschluß der Röhre endet: Ein enger werdender Querschnitt hat eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit zur Folge, die zu einem Abfall des statischen Druckes führt. Bei einer elastischen Wandstruktur führt dies zu einer weiteren Verkleinerung des Durchmessers, weshalb die Strömungsgeschwindigkeit weiter ansteigt. Dieses Verhalten des Strömungswiderstandes in einer elastischen Röhre wird als Starling-Resistor bezeichnet [38]. Das Strömungsverhalten des Starling-Resistors hat zwei kennzeichnende Eigenschaften: Flußlimitation und selbsterregende Schwingungen [10].

Die Dynamik der Strömung läßt sich mit der Grundgleichung der Hydrodynamik, der Navier-Stokes- Gleichung beschreiben. Die elastische Wandstruktur führt jedoch zu zeitlich abhängigen Randbedingungen, so daß eine analytische Lösung der Gleichung aussichtslos erscheint. Trotzdem konnten Lambert et al. unter verschiedenen Vereinfachungen einen quantitativen Ausdruck für die Abhängigkeit der Strömungsgeschwindigkeit U von der treibenden Druckdifferenz aufstellen [39]:

$$U(\hat{P}_{12}, \hat{P}_{01}) = \sqrt{\frac{2P_{cr}}{\rho} \frac{\hat{P}_{12}}{(\hat{P}_{12} + \hat{P}_{01})^2 - 1)}} \quad \text{mit} \quad \hat{P}_{12} = P_{12}/P_{cr} \quad \textit{und} \quad \hat{P}_{01} = P_{01}/P_{cr}. \tag{16}$$

(Wobei $P_{01} = P_0 - P_1$, $P_{02} = P_0 - P_2$ und $P_{12} = P_1 - P_2$ vergl. Abbildung 26). Die Geometrie und die elastischen Eigenschaften der Röhre bestimmen einen Parameter P_{cr} (kritischer Druck), der die Kollapsabilität der Röhre und damit das Strömungsverhalten bestimmt. Gleichung (16) beschreibt die Strömung in einem kollabierten Rohr wenn $(\hat{P}_{12} + \hat{P}_{01}) > 1$ ist. Für $(\hat{P}_{12} + \hat{P}_{01}) < 1$ liegt laminare Strömung vor, das Rohr ist nicht kollabiert. Wenn $\hat{P}_{01} > 1$ ist, so ist das Rohr für alle $\hat{P}_{12} > 0$ kollabiert.

Die Strömung zeigt ein paradoxes Verhalten. Eine Erhöhung der Druckdifferenz führt jenseits eines kritischen Druckwertes nicht zu einer Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit, wie bei einer laminaren Strömung zu erwarten ist, sondern zu einer Verringerung (s. Abbildung 26).

Der Starling-Resistor wird oft als Modell für das Strömungsverhalten innerhalb des

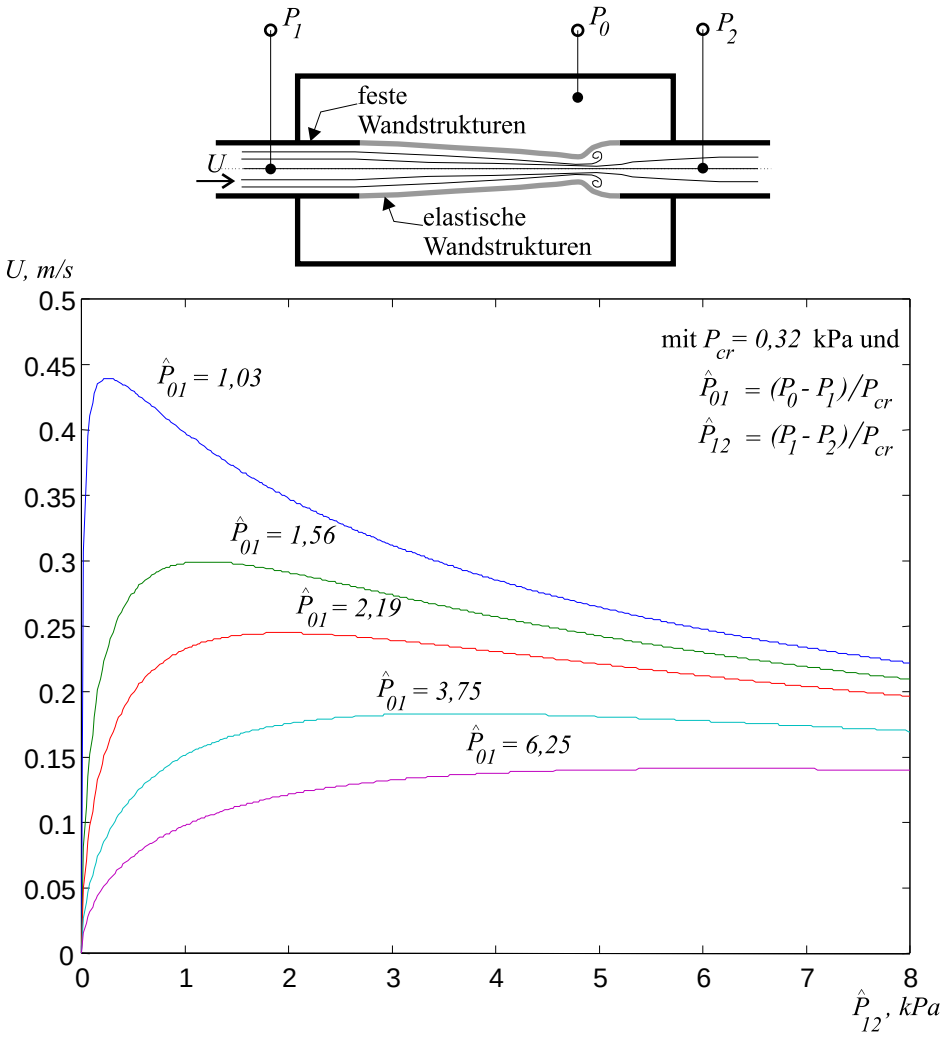

Abbildung 26: *Beziehung zwischen Druck und Strömungsgeschwindigkeit des Starling-Resistors. Dargestellt sind die Kennlinien für verschiedene Parameter* $\hat{P}_{01}$.

zum Kollaps neigenden Pharynx im Zusammenhang mit SBAS herangezogen. Die sich ergebende Druck-Fluß-Beziehung ist dann extrem nicht-linear. Als Folge dieser Eigenschaft kann die entsprechende $V(P)$-Funktion nicht in eine eindeutige $P(V)$-Funktion umgekehrt werden.

Der zum Kollaps neigende Pharynx des Patienten hat, ähnlich wie das Modell des Starling-Resistors, Ventilcharakter. Der Widerstand ist in einer Strömungsrichtung größer als in der anderen Richtung. In den Meßaufzeichnungen fanden sich in der Apnoephase immer wieder Stellen mit kleinem exspiratorischem Atemfluß, bei fehlendem

inspiratorischen Fluß. Die sich daraus ergebene geringere Volumenlage des respiratorischen Systems führte zu einer erhöhten Elastance am Ende einer Apnoe und verstärkte zugleich die Kollapsneigung des Pharynx (s. Abschnitt 1.2.3).

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Der in Gleichung (11) definierte Approximationsfehler wird als Maß für die Abweichungen zwischen Modell und Realität benutzt. Ein kleiner Approximationsfehler ist eine notwendige Bedingung für die Richtigkeit eines Modellansatzes. Ein Vergleich der Approximationsfehler verschiedener Modellansätze in Abschnitt 4.1.1 und 4.2.1 zeigte, daß nicht-lineare Ansätze deutlich kleinere Fehler liefern, als der lineare Ansatz. Die Ergebnisse zeigen, daß insbesondere bei erhöhter Ventilation oder ausgeprägten Obstruktionen der Atemwege eine nicht-lineare Beschreibung notwendig ist, um eine hinreichend genaue Modellierung zu gewährleisten.

5.3.1 Vergleich der Ergebnisse

Die Patienten wurden lungenfunktionsdiagnostisch im Bodyplethysmograph untersucht und der Strömungswiderstand R_{aw} der Atemwege gemessen. Diese Untersuchungen wurden sitzend durchgeführt. In Abbildung 27 wird ein Vergleich dieser Resistance-Werte mit den Resistance-Werten der Wachphase dargestellt, die mit Hilfe des Ansatzes $\mathbf{M}_{110}$ berechnet wurden (s. Abschnitt 4.1.2).

In beiden Fällen wurde aus der in- und exspiratorischen Resistance eine mittlere Resistance berechnet. Die Werte unterscheiden sich etwa um eine Größenordnung. Diese Diskrepanz kann zum Teil anhand der unterschiedlichen Ausgangsbedingungen erklärt werden. Die Messungen in dieser Arbeit erfolgten in Rückenlage und ohne Behinderung des nasalen Atemflusses. Dagegen sitzt der Patient im Bodyplethysmographen und atmet durch ein Mundstück. Durch die unphysiologische Mundatmung halbiert sich in etwa der Strömungswiderstand. Darüber hinaus wird in der Lungenfunktionsdiagnostik der Atemwegswiderstand aus einer Regressionsgerade im Druck-Fluß-Diagramm bestimmt, entsprechend dem Ansatzes $\mathbf{M}_{010}$.

Die in dieser Arbeit benutzte Methode wird für ein respiratorisches Monitoring künstlich beatmeter Patienten eingesetzt. Es sind keine Veröffentlichungen bekannt,

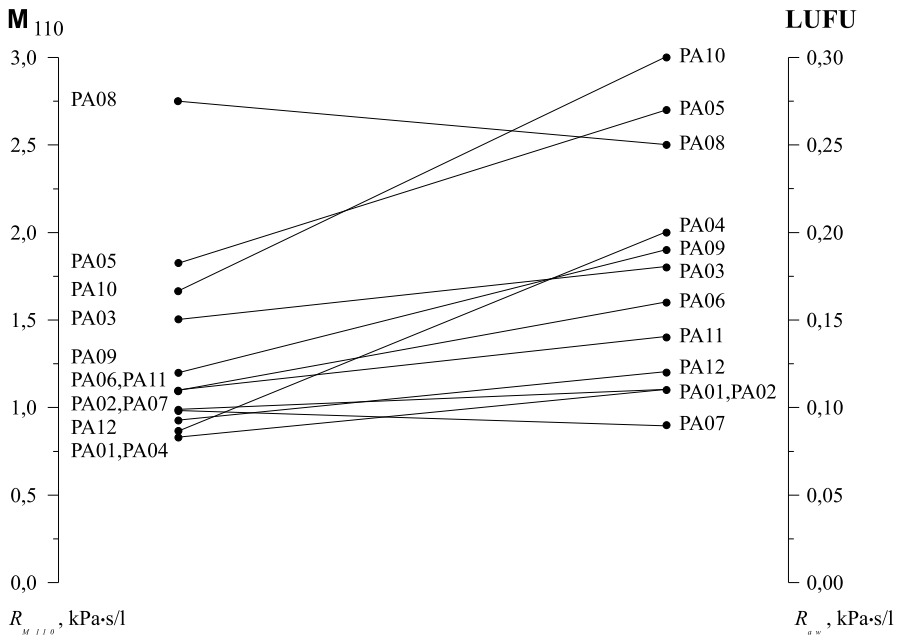

Abbildung 27: *Vergleich der Methoden. Links: Strömungswiderstand (Resistance) mit dem Ansatz* $\mathbf{M}_{110}$ *berechnet. Rechts: Atemwegswiderstand bestimmt im Bodyplethysmographen (Lungenfunktionsdiagnostik).*

welche die Spontanatmung von Patienten oder Probanden zum Gegenstand haben. Insbesondere finden sich keine Untersuchungen der Atmungsmechanik von Patienten mit obstruktiven SBAS.

Peslin et al. analysierten die Atmung von 12 Patienten, bei denen zumeist eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung diagnostiziert wurde, unter drei verschiedenen Beatmungssituationen. Variiert wurden Frequenz, Volumen und inspiratorische Pause des Beatmungsgerätes. Atemfluß und trachealer Druck wurden am distalen Ende eines nasal gelegten Endotrachealtubus gemessen [61]. Die Autoren verglichen verschiedene Modellansätze. Das 1. Modell entspricht dem Ansatz $\mathbf{M}_{110}$, jedoch wurden Elastance E und Resistance R für die ganze Ventilationsphase bestimmt. Mit dem 2. Modell wurde die Resistance getrennt für die In- und Exspiration (R_I und R_E) berechnet. Für dieses Modell ermittelten die Autoren Werte, die in Tabelle 17 zusammengefaßt werden.

Die Werte lassen sich nur bedingt mit den Ergebnissen aus Abschnitt 4.1.2 vergleichen, da Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen betrachtet werden und

Tabelle 17: *Kenngrößen beatmeter Patienten unter verschiedener Ventilatoreinstellung. Die Berechnungen von Peslin et al. beruhen auf einer Bewegungsgleichung, die im wesentlichen mit dem Ansatz* $\mathbf{M}_{110}$ *übereinstimmt (*†*: In- und Exspiration zusammengefaßt).*

	Vent. Mode 1	Vent. Mode 2	Vent. Mode 3	$\mathbf{M}_{110}$
E, kPa/l	2,38±1,01	2,44±0,82	2,25±0,86	1,15±0,62†
R_I, kPa·s/l	1,57±0,84	1,40±0,62	0,91±0,69	1,35±0,60
R_E, kPa·s/l	1,34±0,43	1,78±0,95	1,36±0,80	1,28±0,54

unterschiedliche Drücke zum Einsatz kommen. Es ist jedoch nicht zu erwarten, daß die Druckwerte sich um mehr als das 2-3-fache voneinander unterscheiden. Die berechneten Kenngrößen unterscheiden sich kaum und zeigen nicht die große Abweichung, wie sie bei einem Vergleich mit den Ergebnissen der Lungenfunktionsdiagnostik auftreten.

5.4 Ausblick

Mit der in dieser Arbeit entwickelten Methode ist eine Langzeitanalyse der Atmung mit der Bestimmung von Elastance und Resistance für jeden Atmungszylus realisierbar. Dabei ist von besonderem Vorteil, daß eine ständige Nachjustierung der Nullstellung der ösophagealen Druckschwankung für jeden Atmungszyklus entfallen kann. Die Methode eignet sich daher gut für ein respiratorisches Monitoring künstlich beatmeter Patienten.

In der Schlafmedizin liegen bisher keine verbindlichen Kriterien vor, die ein ungefährliches (primäres) Schnarchen von einem pathologischen Schnarchen abgrenzen. In beiden Fällen liegt eine partielle Obstruktion mit meßbarem Atemfluß vor, so daß eine Analyse der Atmungsmechanik ausführbar ist. Ein respiratorisches Monitoring kann die kardiorespiratorische Polysomnographie unterstützen, indem der Widerstand des respiratorischen Systems in der Wachphase mit den Werten der Schlafphase verglichen wird. Finden sich große Abweichungen, so liegt ein pathologisches Atmungsmuster vor. Durch die quantitative Methode wird es möglich, die Ausprägung von obstruktiven Ereignissen zu messen und somit harte Kriterien zu entwickeln, um ein primäres Schnarchen von obstruktivem Schnarchen abzugrenzen.

Ein System für die Heimbeatmung, das die mechanischen Verhältnisse des zu beatmenden Patienten mißt und an sich ändernde Verhältnisse anpaßt, wäre von großem therapeutischen Wert. Ein solches System könnte gleichzeitig als Monitor dienen und die Effizienz der Beatmung in Form eines Berichtes archivieren. Der in dieser Arbeit vorgestellte Test zur Vorhersage von obstruktiven Ereignissen (Abschnitt 4.2.3) hängt von einer variablen kritischen Schranke ab. Während der Beatmung kann mit jeder Testentscheidung und Überprüfung auf obstruktive Ereignisse eine vorläufige Schranke weiter verbessert werden. Das Beatmungsgerät kann sich auf diese Weise an den Patienten adaptieren und den Maskendruck reduzieren.

Einem praktischen Einsatz steht zur Zeit jedoch entgegen, daß die quantitative Messung des Atemflußes keine Standardmethode darstellt und die Erfassung des intrathorakalen Druckes mit invasiven Eingriffen verbunden ist. Neuere Entwicklungen zeigen jedoch, daß sich diese Situation ändern könnte: Im Bereich der Heimbeatmung sind Beatmungsgeräte auf dem Markt, die aus der Messung des Luftflußes auf die mechanischen Verhältnisse des respiratorischen Systems schließen. Als Kenngröße wird die Impedanz des respiratorischen Systems benutzt, die mit Hilfe schwingungsmechanischer Methoden bestimmt wird (vergl. Gleichung 8). Mit Einführung dieser Technik wird zugleich die quantitative Erfassung des Atemflusses etabliert ([80], [24]).

Eine kontinuierliche Messung des intrathorakalen Druckes ist durch die Implantation eines Drucksensors möglich. Eine solche Technik kann sich die jahrelangen Erfahrungen auf dem Gebiete der Herzschrittmacher zu Nutze machen. Entsprechende Geräte befinden sich in der Erprobungsphase. Die direkte Messung des intrathorakalen Druckes wird schon heute zur Triggerung eines Schrittmachers benutzt, der seinerseits den N. hypoglossus stimuliert. Dadurch kann ein Kollabieren der oberen Atemwege verhindert werden [82].

6 Zusammenfassung

Das Verständnis vieler lebensnotwendiger physiologischer Regulationsvorgänge des Organismus ist auch heute noch ungenügend. Zahlreiche weit verbreitete und gefährliche Volkskrankheiten wie Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit und Bluthochdruck beruhen auf Störungen der autonomen Regulationsvorgänge. Solche Störungen betreffen auch das System Schlaf-Atmung-Kreislauf. Für das pathogenetische Verständnis der Erkrankungen ist die Betrachtung der verschiedenen Funktionskreise und deren Interaktion grundlegend. Im besonderen Maße gilt dies für Störungen der Atmungsmechanik und der Atmungsregulation im Schlaf. Die klinische Bedeutung der schlafbezogenen Atmungsstörungen konnte in den letzten Jahren auch durch epidemiologische Untersuchungen zur kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gezeigt werden. Ein hohes Gefährdungspotential wurde bei solchen Störungen gefunden, die mit einer Obstruktion der oberen Atemwege im Schlaf einhergehen. Bei der Beurteilung des Pathomechanismus der pharyngealen Muskelerschlaffung im Schlaf kommt der Analyse und Überwachung der Atmungsmechanik eine Schlüsselrolle zu.

Viele Methoden, die in der Lungenfunktionsdiagnostik und zur Überwachung von mechanisch beatmeten Patienten eingesetzt werden, beruhen auf physikalischen Modellen des respiratorischen Systems. Die meisten Modelle sind linear. Kein Modell ist bisher für die quantitative Analyse obstruktiver schlafbezogener Atmungsstörungen etabliert. In dieser Arbeit werden bestehende Modelle des respiratorischen Systems eingesetzt, den Erfordernissen angepaßt und Techniken erarbeitet, die eine detaillierte Auswertung jedes einzelnen Atemzuges auch bei Schlafenden erlauben. Mit dem Verfahren wird die Atmung von 12 Patienten mit obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen in der Wach- und Schlafphase untersucht. Im Vergleich zu den bisherigen, linearen Modellen kann mit neuen nicht-linearen Ansätzen ein bessere Beschreibung erreicht werden, deren Qualität sich durch einen kleineren Approximationsfehler zeigt. Es wurden im Mittel 37 Atmungszyklen in der Wachphase der Patienten analysiert. Das favorisierte nicht-lineare Modell, mit einer kubischen Beschreibung der viskosen und quadratischen Beschreibung der elastischen Druckkomponente, erreichte eine signifikante Reduzierung des Approximationsfehlers um 36,5% (Inspiration) bzw. 40,4% (Exspiration) im Vergleich zum linearen Modell. Die Unterschiede sind signifikant ($p<0,05$).

In der Schlafphase werden die drei letzten zusammengehörigen Atmungszyklen vor einem obstruktiven Ereignis betrachtet. Diese Ventilationsfolge umfaßt Hyperventilation und zunehmende Obstruktion. Es wurden im Mittel 97 Ventilationsfolgen für jeden Patienten ausgewertet. Mit dem nicht-linearen Ansatz reduziert sich der Approximationsfehler in der Hyperventilation um 49,3% (Inspiration) bzw. 46,4% (Exspiration). Für die Ventilation unmittelbar vor dem obstruktiven Ereignis ergibt sich eine Verringerung um 42,7% (Inspiration) bzw. 40,7% (Exspiration). Die Reduktion ist signifikant (p=0,0025).

Aus Funktionsgrößen, die den atmungsphysiologischen Parametern Resistance und Elastance entsprechen, wurde eine Kenngröße zur Abschätzung der Widerstandsverhältnisse hergeleitet. Die Größe zeigt bei einem Vergleich zwischen Hyperventilation und beginnender Obstruktion für alle betrachteten Modelle eine Werterhöhung. Mit den nicht-linearen Ansätzen wurde eine im Vergleich zum linearen Ansatz etwa doppelt so hohe Werterhöhung für jeden Patienten ermittelt (p=0,0003). Die gute Spezifität des Verfahrens zeigt sich in einem Test auf Vorhersage obstruktiver Ereignisse. In einer retrospektiven Untersuchung konnten die Atmungsstörungen im Mittel mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 76% vorhergesagt werden. Eine für diesen Test individuell zu bestimmende kritische Schranke konnte schon aufgrund der Analyse weniger Ventilationsfolgen (n=20) ausreichend gut abgeschätzt werden.

Die möglichen Anwendungen einer computergestützten Langzeitanalyse der Atmung, die zugleich eine detaillierte Analyse jedes einzelnen Atemzuges beinhaltet, bleiben nicht auf das Gebiet der schlafbezogenen Atmungsstörungen beschränkt. Es ist auch für das Monitoring jeder Form der künstlichen Beatmung vorteilhaft die respiratorische Situation des Patienten abzuschätzen.

Literatur

[1] Agostini, E., Rahn, H., *Abdominal and thoracic pressures at different lung volumes.* J. Appl. Physiol, 5:1087-92, 1960.

[2] Agostini, E., Mead, J., *Statics of the respiratory system.* In: Handbook of Physiology. Respiration, edited by W.O. Fenn and H. Rahn. Washington, DC: Am. Physiol. Soc., sect. 3, vol. I, chapt. 13, 387-409, 1964.

[3] Agostini, E., Hyatt R.E. *Static behavior of the respiratory system.* In: Handbook of Physiology. The respiratory system. Mechanics of breathing, Bethesda, MD: Am Physiol. Soc., pt. 1, chapt. 9, 113-130, 1986.

[4] Bates, J.H.T., Milic-Emili, J., *Influence of the viscoelastic properties of the respiratory system on the energetically optimum breathing frequency.* Annals of Biom. Engineering, Vol. 21, 489-499, 1993.

[5] Bauer, C., *On the respiratory function of haemoglobin.* Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 70, 1, 1974.

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

[7] Begle, R.L., Badr, S., Skatrud, J.B., Dempsey, J.A., *Effect of lung inflation on airway resistance during NREM sleep.* Am. Rev. Respir. Dis. 141:854-860, 1990.

[8] Benhamou, D., Lorino, A.M., Lorino, H., Zerah, F., Harf, A., *Automated measurement of respiratory mechanics in anaesthetized ventilated patients.* Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 23:423-428, 1987.

[9] Berthon-Jones, M., Sullivan, C.E., *Ventilation and arousal response to hypercapnia in normal sleeping adults.* J. Appl. Physiol, 57:59-67, 1984.

[10] Bertram, C.D., Raymond C.J., Pedley, T.J., *Application of nonlinear dynamics concepts to the analysis of self-excited oscillations of a collapsible tube conveying a fluid.* J. Fluids and Structures 5:391-426, 1991.

[11] Brouillette, R.T., Thach, B.T., *Control of genioglossus muscle inspiratory activity.* J. Appl. Physiol. 49:801-808, 1980;

[12] Brown, I.G., Zamel, N., Hoffstein, V., *Pharyngeal cross-section area in normal men and women.* J. Appl. Physiol. 61:890-895, 1986.

[13] Brunner, J.X., Wolff G., *Pulmonary function indices in critical care patients.* New York:Springer, 18-33, 1988.

[14] Buttler, J., *The work of breathing through nose.* Clin. Sci.19:55-62, 1960.

[15] Buytendijk, H.J., *Oesophagusdruck en Longelasticiteit.* Dissertation, University of Groningen, 1949.

[16] Cherniack, R.M., Farhi, L.E., Armstrong, B.W., Proctor, D.F., *A comparison of esophageal and intrapleural pressure in man.* J. Appl. Physiol. 8: 203, 1955.

[17] Comroe, J.H., Jr., Nisell, O.I., Nims, R.G., *A simple method for concurrent measurement of compliance and resistance to breathing in anesthetized animals and man.* J. Appl. Physiol. 7: 225-228, 1954.

[18] Daly, W.J., Bondurant, S., *Direct measurement of respiratory pleural pressure changes in normal man.* J. Appl. Physiol. 18: 513-518, 1963.

[19] Dodd, D.S., Kelly, S., Collett, P.W. and Engel, L.A., *Pressure-time product, work rate and endurance during resistive breathing in humans.* Am. Phys. Soc 88: 1397-1403, 1988.

[20] Douglas, N.J., White D.P., Weil J.V., Pickett C.K. Zwillich, C.W., *Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults.* Am. Rev. Respir. Dis. 126:758-762, 1982.

[21] Douglas, N.J., White, D.P., Picket, J.V., et al. *Respiration during sleep in normal man.* Thorax 37: 840-844, 1982.

[22] DuBois, A.B., Brody, A.W., Lewis, D.H., Burgess,B.F., Jr., *Oscillation mechanics of lungs and chest in man.* J. Appl. Physiol. 8:587-594, 1955.

[23] Duomarco, J.L., Rimini, R., *La presion intra-abdominal en el hombre.* Buenos Aires: El Ateneo, 1947.

[24] Farré, R., Rotger, M., Montserrat, J.M., Navajas, D., *A system to generate simultaneous forced oscillation and continous positive airway pressure.* Eur. Respir. J. 10:1349-1353, 1997.

[25] Fry, D.L. *A preliminary lung model for simulating the aerodynamics of the bronchial tree.* Comput. Biomed. Res. 2:111-134, 1968.

[26] Guilleminault, C., Dement, W.C. (eds) *Sleep apnea syndromes.* Alan Liss, New York, 1978.

[27] Guttmann, J., Krieg, N., Vogel W.M. *A system for continuous long-term measurement of respiratory gas exchange in ventilated patients.* Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 23:339-345, 1987.

[28] Guttmann, J., Eberhard, L., Wolff, M.D., Bertschmann, W., Zeravik, J. *Maneuver-free determination of compliance and resistance in ventilated ARDS patients.* Chest 102:1235-42, 1992.

[29] Hantos, Z., Daróczy, B., Klebniczki, J., Dombos, K., Nagy S., *Parameter estimation of transpulmonary mechanics by a nonlinear inertive model.* J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 52:955-963, 1982.

[30] Henke, K.G., Badr, M.S., Skatrud, J.B., Dempsey, J.A., *Load compensation and respiratory muscle function during sleep.* J. Appl. Physiol. 72:1221-1234, 1992.

[31] Hoffstein, V., Zamel, N. Phillipson, E.A., *Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea.* Am. Rev. Respir. Dis. 130:175-178, 1984.

[32] Hollowell, D.E., Suratt, P.M., *Mandible position and activation of submental and masseter muscles during sleep* J. Appl. Physiol. 71:2267-2273, 1991.

[33] Hudgel, D.W., Martin, R.J., Johnson, B., Hill, P., *Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans.* J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 56:133-137, 1984.

[34] Hudgel, D.W., Devadatta P., *Decreases in functional residual capacity during sleep in normal humans.* J. Appl Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 57:1319-1322, 1984.

[35] Hudgel, D.W., Chapman, K.R., Faulks, C., Hendricks, C., *Changes in inspiratory muscle electrical activity and upper airway resistance during periodic breathing induced by hypoxia during sleep.* Am. Rev. Respir. Dis. 135:899-906, 1987.

[36] Issa, F.G., Sullivan, C.E., *Upper airway closing pressure in obstructive sleep apnea.* J. Appl. Physiol. 57:520-527, 1984.

[37] Kemp, B., Värri, A., Rosa, A.C., Nielsen, K.D., Gade, J., *A simple format for exchange of digitized polygraphic recordings.* Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 82:391-393, 1992.

[38] Knowlton, F.P., Starling, E.H., *The influence of variations in temperature and blood-pressure on the performance of the isolated mammalian heart.* J. Physiol. 44:206-219, 1912

[39] Lambert, R.,K., Wilson, T.A., *Flow limitation in a collapsible tube.* J. Appl. Physiol. 33(1):150-153, 1972.

[40] Lavie, P., *Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: A significant relationship with excessive daytime sleepiness.* Sleep 6:312-318, 1983.

[41] Lopes, J.M., Tabachnik, E., Muller, N.L., Levison, H., Bryan, A.C., *Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep.* J. Physiol. 54:773-777, 1983.

[42] Lugaresi, E., Cirignotta, F., Montagna, P., *Snoring: Pathogenic, clinical and therapeutic aspects.* In: Kryger, Roth and Dement (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. Saunders WB London, 494-500, 1989.

[43] Van Lunteren, E., van de Graaff, W.B., Parker, D.M., *Nasal and laryngeal reflex response to negative upper airway pressure.* J. Appl. Physiol. 56:746-752, 1984.

[44] MacIlroy, M.B., Tierney, D.F., Nadel, J.A., *A new method for measurement of compliance and resistance of lungs and thorax.* J. Appl. Physiol. 18:424-427, 1963.

[45] Marini, J.J., Crooke, P.S., *A general mathematical model for the respiratory dynamics relevant to the clinical settings.* Am. Rev. Respir. Dis. Vol 147,14-24, 1993.

[46] Martin, R.J., Pennock, B.E., Orr, W.C., Sanders M.H., Rogers, R.M., *Respiratory mechanics and timing during sleep in occlusive sleep apnea.* J. Appl. Physiol. 48(3):432-437, 1980.

[47] Martin, J.G, Shores, S., Engel L.A., *Effect of continuous positive pressure on respratory mechanics and pattern of breathing in induced asthma.* Am. Rev. Respir. Dis. 126:812-817, 1982.

[48] Mathew, O.P., *Upper airway negative-pressure effects on respiratory activity of upper airway muscles.* J. Appl. Physiol. 56:500-505, 1984.

[49] McGregor, M., Becklake, M.R., *The relationship of oxygen cost of breathing to respiratory mechanical work and respiratory force.* J. Clin. Invest 40:971-980, 1961.

[50] Mead, J., Wittenberger, J.L., *Physical properties of human lungs measured during spontameous respiration.* J. Appl. Physiol. 5:779-796, 1952.

[51] Milic-Emili, J., D'Angelo, E., *Role of the viscoelastic properties of respiratory system in respiratory dynamics.* In: Jones, L.J., Killian, K.J. (edt) Breathlessness: The Campbell Symposium. McMaster University. Hamilton, Ontario, Canada, 96-102, 1991.

[52] Mitchell, R.A., Berger A.J., *Neural regulation of respiration.* Am. Rev. Respir. Dis. 111:206-224, 1975.

[53] Muller, N., Volgyesi, G., Becker, L., Bryan, M.H., Bryan, A.C., *Diaphragmatic muscle tone.* J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 47::279-284, 1979.

[54] Murphy, B.G., Engel, L.A., *Models of the pressure-volume relationship of the human lung.* Respiration Physiology. 32, 183-194, 1978.

[55] Naimark, A., Cherniack, R.M., *Compliance of the respiratory system and ist components in health and obesity.* J. Appl Physiol. 15:377-382, 1960.

[56] Otis, A.B. *The work of breathing.* Physiol. Rev. 34:449-58, 1954.

[57] Paiva, M., Yernault, J.C., van Eerdeweghe, P., Englert, M., *A sigmoid model of the static volume-pressure curve of human lung.* Respir. Physiol. 23:317-323, 1975.

[58] Pankow, W., Hijjeh, N., Schüttler, F., Penzel, T., Becker, H.F., Peter, J.H., von Wichert, P., *Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscle activity in obese subjects.* Eur. Respir. J. 10:2847-2852, 1997.

[59] Pedley, T.J., Drazen, J.M., *Aerodynamic theroy.* In: Handbook of Physiology. The respiratory system. Mechanics of breathing, Bethesda, MD: Am Physiol. Soc., pt. 1, chapt. 4, 41-54, 1986.

[60] Peslin, R., Fredberg, J.J., *Oscillation mechanics of the respiratory system.* In: Handbook of Physiology. The respiratory system. Mechanics of breathing, Bethesda, MD: Am Physiol. Soc., pt. 1, chapt. 11, 145-177, 1986.

[61] Peslin, R., Felicio Da Silva, J., Chabot, F., Duvivier, C., *Respiratory mechanics studied by multiple linear regression in unsedated ventilated patients.* Eur. Respir. J. 5:871-878, 1992.

[62] Peslin, R., Gallina, C., Saunier, C., Duvivier, C., *Fourier analysis versus multiple linear regression to analyse pressure-flow data during artficial ventilation.* Eur. Respir. J. 7:2241-2245, 1994.

[63] Penzel, T., *Integrierte kardiorespiratorische Registrierung und Datenanalyse.* In: Peter, J.H., Penzel, T., Cassel, W., von Wichert, P. (Hrsg) Schlaf-Atmung-Kreislauf. Springer, Berlin Heidelberg New York, 183-198, 1993.

[64] Penzel, T., *Pathophysiologie schlafbezogener Atmungsstörungen.* Regensburg : Roderer, 1995.

[65] Peter, J.H., *Störungen der Atmungsregulation.* In: Hornbostel, H., Kaufmann, W., Siegenthaler, W. (Hrsg) Innere Medizin in Praxis und Klinik, Bd. I. Thieme, Stuttgart, 3263-80, 1992.

[66] Peter, J.H., Becker H., Blanke, J., Clarenbach, P., Mayer, G., Raschke, F., Rühle, K.H., et al. *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Langzeitbetreuung von Patienten mit Schlafapnoe.* Med Klin 86:46-50, 1991.

[67] Peter, J.H., Faust, M., Penzel T., Podszus, T., Schneider, H., Weber, K., von Wichert, P., *Atmung und Schlaf: Schlafbezogene Atmungsstörungen.* In: Berger (Hrsg). Handbuch des normalen und gestörten Schlafs. Springer Verlag Berlin, 268-300, 1992.

[68] Press,W.H., Flannery, B.P., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T., *Numerical Recipes.The art of scientific computing.* Cambridge University Press, Cambridge, 1986.

[69] Proctor, D.F., *The upper respiratory tract.* In: Pulmonary Diseases and Disorders, edited by A.P. Fishman. New York: McGraw-Hill, p. 3-17 ,1979.

[70] Rahn, H., Otis, A.B., Chadwich, L.E., Fenn, W.O., *The pressure-volume diagram of the thorax and lung.* Am. J. Physiol. 146:161-178, 1946.

[71] Raschke, F., Möller, K.H., *Untersuchungen zur Tagesrhytmik der Chemosensivität und deren Beitrag zu nächtlichen Atmungsregulationsstörungen.* Pneumol. 43:568-571, 1989.

[72] Rechtschaffen, A., Kales, A., *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subject.* Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 1968.

[73] Rodarte, J.R., Rehder, K., *Dynamics of respiration.* In: Handbook of Physiology. The respiratory system. Mechanics of breathing, Bethesda, MD: Am Physiol. Soc., pt. 1, chapt. 10, 131-144, 1986.

[74] Rohrer, F., *Der Strömungswiderstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluß der unregelmäßigen Verzweigung des Bronchialsystems auf den Atmungsverlauf in verschiedenen Lungenbezirken.* Pflügers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere 162:225-299, 1915.

[75] Rohrer, F., *Physiologie der Atembewegung.* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. II Band, Atmung. Springer, Berlin, 71-127, 1925.

[76] Rousselot, J.M., Peslin R., Duvivier C., *Evaluation of the multiple linear regression method to monitor respiratory mechanics in ventilated neonates and young children.* Pediat. Pulmonol. 13:161-168, 1992.

[77] Salazar, E., Knowles, J.H., *An analysis of pressure volume characteristics of lungs.* J. Appl. Physiol. 19:97-104, 1964.

[78] Sériès, F., Cormier, Y., Lampron, N., La Forge, J., *Influence of passiv changes of lung volume on upper airways.* J. Appl. Physiol. 68:2159-2164, 1990.

[79] Sauerland, S.K. and Harper, R.M., *The human tongue during sleep: electromygraphic activity of the genioglossus muscle.* Exp. Neurol. 51:160-170, 1976.

[80] Schlecker, E., Rühle, K.H., *Oscillatory impedance, a new method to detect upper airway obstruction during sleep.* Am. J. Resp. Crit. Care. Med. 85:151-167, 1995.

[81] Schüttler, F., Juhász, J., Pankow, W., Penzel, T., *Langzeitanalyse der Atmung im Schlaf.* Wien. med. Wschr. 146:382-384, 1996.

[82] Schwarz, A.R., Eisele, D.W., Hari, A., Testerman, R., Erickson, D., Smith, P.L., *Electrical stimulation of the lingual musculature in obstructive sleep apnea.* J. Appl. Physiol. 81(2):643-652, 1996.

[83] Sharp, J.T., Henry, J.P., Sweany, S.K. Meadows, W.R., Pietras, R.J., *Total respiratory inertance and its gas and tissue components in normal and obese men.* J. Clinic. Invest. No.3, 1964.

[84] Sullivan, C.E., Issa, F.G., *Obstructive sleep apnea.* In: Kryper (Hrsg). Symposium on sleep disorders. Clin. Chest. Med. 6:633, 1985.

[85] Tabachnik, E. , Muller, N. L., Bryan, A.C., Levison, H., *Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents.* J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 51:557-564, 1981.

[86] Telakivi T. , Partinen, M., Koskenvuo, M., Salmi, T., Kaprio, J., *Periodic breathing and hypoxia in snorers and controls: Validation of snoring history and association with blood pressure and obesity.* Acta Neurol. Scand. 76:69-75, 1987.

[87] Uhl, R.R., Lewis, F.J., *Digital computer calculation of human pulmonary mechanics using a least square fit technique.* Comput. Biomed. Res. 7:489-495, 1974.

[88] Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., Badr, S., *The occurence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults.* N. Engl. J. Med. 328:1230-1235, 1993.

[89] Wald, A., Jason, D., Murphy, T.W., Mazzia, V.D.B., *A computer system for respiratory parameters.* Comput. Biomed. Res. 2:411-429, 1969.

[90] Wilson,T.A., *Solid mechanics.* In: Handbook of Physiology. The respiratory system. Mechanics of breathing, Bethesda, MD: Am Physiol. Soc., pt. 1, chapt. 3, 35-39, 1986.

Lebenslauf

10.02.1965	Geboren in Wuppertal
1971-1975	Grundschule in Wuppertal
1975-1984	Gymnasium in Wuppertal
1984-1985	Bundeswehr
10/1985-04/1988	Studium der Physik in Wuppertal, Abschluß: Vordiplom.
04/1988-07/1991	Abschluß des Studiengangs Physik in Marburg, Abschluß: Diplom. Thema der Diplomarbeit: Anharmonische Analyse von Zeitreihen mit Fourierintegraltransformationen.
07/1991-09/1992	wissenschaftlicher Mitarbeiter am Fachbereich Physik. Anwendung der im Rahmen meiner Diplomarbeit entwickelten Methoden für die Analyse von EEG-Zeitreihen.
10/1992-10/1995	Ergänzungsstudium der Humanbiologie.
seit 10/1992	wissenschaftlicher Mitarbeiter im Schlafmedizinischen Labor. Die Tätigkeit umfaßt die Entwicklung von Hard- und Software für neue diagnostische Methoden und die technische Betreuung des Labors.
Familienstand	ledig
Staatangehörigkeit	deutsch

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten

in Wuppertal:
Becks, Burczyk, Drees, Fabricius, Gerndt, Heindl, Hoffmann, Jacobi, Kroll, Mütter, Piel, Schilling, Schulte, Stuhler;

in Marburg:
Aumüller, Braun, Eckhorn, Fischer, Fruhstorfer, Ganßauge, Kern, Koolmann, Lang, Maass, Neumann, Petzold, Reitböck, Rienhoff, Schachtschabel, Schäfer, Schindler, Schmidt, Weiser, von Wichert, Zimmermann.

Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel *Parameterschätzung atmungsmechanischer Modelle zur Vorhersage pharyngealer Obstruktionen bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen* im Schlafmedizinischen Labor unter Leitung von Prof. Dr. Dr. J.H. Peter mit Unterstützung durch PD Dr. T. Penzel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt. Teile der vorliegenden Arbeit wurden in dem Publikationsorgan Wien. med. Wschr. 146:382-384, 1996 veröffentlicht.

Marburg, den 03.04.1998 .....

Danksagung

Ich danke im besonderen Herrn PD Dr. T. Penzel für die Überlassung des Themas und für die intensive Betreuung, die ich in vielen Gesprächen erfahren habe.
Wichtige Anregungen und weiterführende Diskussionen auf dem Gebiet der Medizin verdanke ich den Herren Dr. J. Juhász und Dr. W. Pankow. Beide Herren gaben Hinweise zur Entwicklung des Analyseprogrammes und waren an der klinischen Interpretation der Ergebnisse wesentlich beteiligt.
Den Mitarbeitern des Schlafmedizinischen Labors der Universitätsklinik Marburg, unter Leitung von Prof. Dr. Dr. J.H. Peter, danke ich für die Unterstützung, die die Messungen an den Patienten ermöglicht haben.