

Aus den Asklepios-Fachkliniken München-Gauting

Klinik für Intensivmedizin und Langzeitbeatmung

Prof. Dr. med. Karl Häußinger, Chefarzt der Klinik für Pneumologie

**Die Entwicklung der intermittierenden nichtinvasiven  
außerklinischen Beatmung  
in der Klinik für Intensivmedizin und Langzeitbeatmung der  
Asklepios Fachkliniken München-Gauting von 1997 – 2008**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilian-Universität München

vorgelegt von

Alexandra Knie  
aus Bayreuth  
2010

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Karl Häußinger

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Matthias Angstwurm  
Prof. Dr. Wolfgang Kellermann

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Jens Geiseler

Dekan: Herr Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.10.2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Das Respiratorische System .....</b>	<b>5</b>
1.1.1 Pulmonale Insuffizienz.....	6
1.1.2 Ventilatorische Insuffizienz.....	7
1.1.3 Die Atempumpe.....	7
<b>1.1.4 Pathophysiologie, Symptomatik und Diagnostik der Atempumpinsuffizienz .....</b>	<b>8</b>
1.1.5 Therapie .....	10
<b>1.2 Die nichtinvasive Beatmung anhand spezifischer Krankheitsbilder .....</b>	<b>11</b>
1.2.1 Obstruktive Atemwegserkrankungen.....	12
1.2.2 Thorakal-restiktive Erkrankungen.....	14
1.2.3 Obestitas - Hypoventilationssyndrom (OHS).....	14
1.2.4 Neuromuskuläre Erkrankungen .....	15
1.3 Historie der nichtinvasiven Beatmung .....	17
<b>1.4 Die nichtinvasive Beatmung in der Lungenfachklinik München-Gauting</b>	<b>17</b>
1.5 Zielsetzung.....	18
<b>2. Patienten und Methoden .....</b>	<b>19</b>
2.1 Entwicklung der Patientenzahlen.....	19
2.2 Verteilung der Diagnosen .....	20
2.3 Erfassung der funktionellen Parameter.....	21
2.4 Datenerfassung und statistische Berechnungen .....	22
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
3.1 Veränderungen des Patientenspektrums.....	26
3.1.1 Verteilung der Diagnosegruppen im Verlauf.....	26
3.1.2 Charakterisierung des Patientenkollektives .....	28
3.2 Ergebnisse der Funktionsuntersuchungen .....	30
3.2.1 Vitalkapazität und FEV1 .....	30

3.2.2 Blutgasuntersuchungen .....	33
3.2.3 Mundverschlussdruckwerte .....	37
3.2.4 Unterschiede innerhalb der Gruppe der neuromuskulären Erkrankungen: ALS versus non-ALS .....	38
3.3 Veränderungen hinsichtlich der Beatmung .....	40
3.3.1 Beatmungszugang .....	40
3.3.2 Beatmungsmodus .....	41
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>42</b>
4.1 Verteilung der Diagnosen sowie der Patientencharakteristika im nationalen und internationalen Vergleich .....	42
4.2 Methodik der Datenerfassung .....	46
4.3 Beatmungseffekte bei stabiler chronischer COPD .....	46
4.4 Beatmungseffekte bei thoraxrestriktiven Erkrankungen .....	47
4.5 Beatmungseffekte bei OHS .....	48
4.6 Beatmungseffekte bei neuromuskulären Erkrankungen .....	49
4.7 Veränderungen hinsichtlich des Beatmungsmodus und Beatmungszubehörs .....	51
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>53</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>7. Verzeichnis der Abbildungen .....</b>	<b>55</b>
<b>8. Verzeichnis der Tabellen .....</b>	<b>56</b>
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>10. Danksagung .....</b>	<b>69</b>
<b>11. Lebenslauf .....</b>	<b>70</b>

## 1. Einleitung

Die nichtinvasive außerklinische Beatmung ist eine etablierte Therapie der schweren chronischen ventilatorischen Insuffizienz. Da der aus dem englischen stammende Begriff „home mechanical ventilation“ in Deutschland unzutreffend übersetzt wurde, wurde die nichtinvasive außerklinische Beatmung lange Zeit auch als „Heimbeatmung“ bezeichnet. Es handelt sich dabei um eine meist intermittierende Beatmung bzw. Unterstützung der Spontanatmung ohne direkten Zugang eines künstlichen Atemwegs zur Trachea. Die rasante Entwicklung in den letzten 20 Jahren ist zum einen auf die stark zunehmende Patientenzahl und zum anderen auf die technischen Fortschritte des Beatmungsequipments zurückzuführen. Die zunehmende Häufigkeit der außerklinischen Beatmung auf der einen Seite und die aktuellen gesundheitspolitischen Diskussionen bezüglich des Kostendrucks im Gesundheitssystem auf der anderen Seite unterstreichen die Aktualität und das Interesse an dieser Therapie. In den letzten Jahren kam es daher bereits zu einer Häufung der wissenschaftlichen Publikationen.

Diese Arbeit beschreibt die Entwicklung der nichtinvasiven außerklinischen Beatmung in der Klinik für Intensivmedizin und Langzeitbeatmung der Asklepios Fachkliniken München-Gauting in dem Zeitraum von 1997 bis 2008.

### 1.1 Das Respiratorische System

Aufgabe des respiratorischen Systems ist die Sicherstellung eines adäquaten Gasaustausches, d.h. die Aufnahme von Sauerstoff ( $O_2$ ) und die Abgabe von Kohlendioxid ( $CO_2$ ). Dafür besteht es aus zwei, unabhängig voneinander limitierbaren Anteilen: dem gasaustauschenden System der Lunge und dem ventilierenden System der Atempumpe. Voraussetzung für eine suffiziente Atmung ist somit das koordinierte Zusammenwirken der Lunge und der Atempumpe [Roussos 82, Criée 95, Kabitz 07a]. Abbildung 1 gibt einen Überblick über das respiratorische System mit den beiden grundlegenden Störungen, der dazugehörigen Blutgaskonstellation sowie des Behandlungsansatzes.

## Das respiratorische System

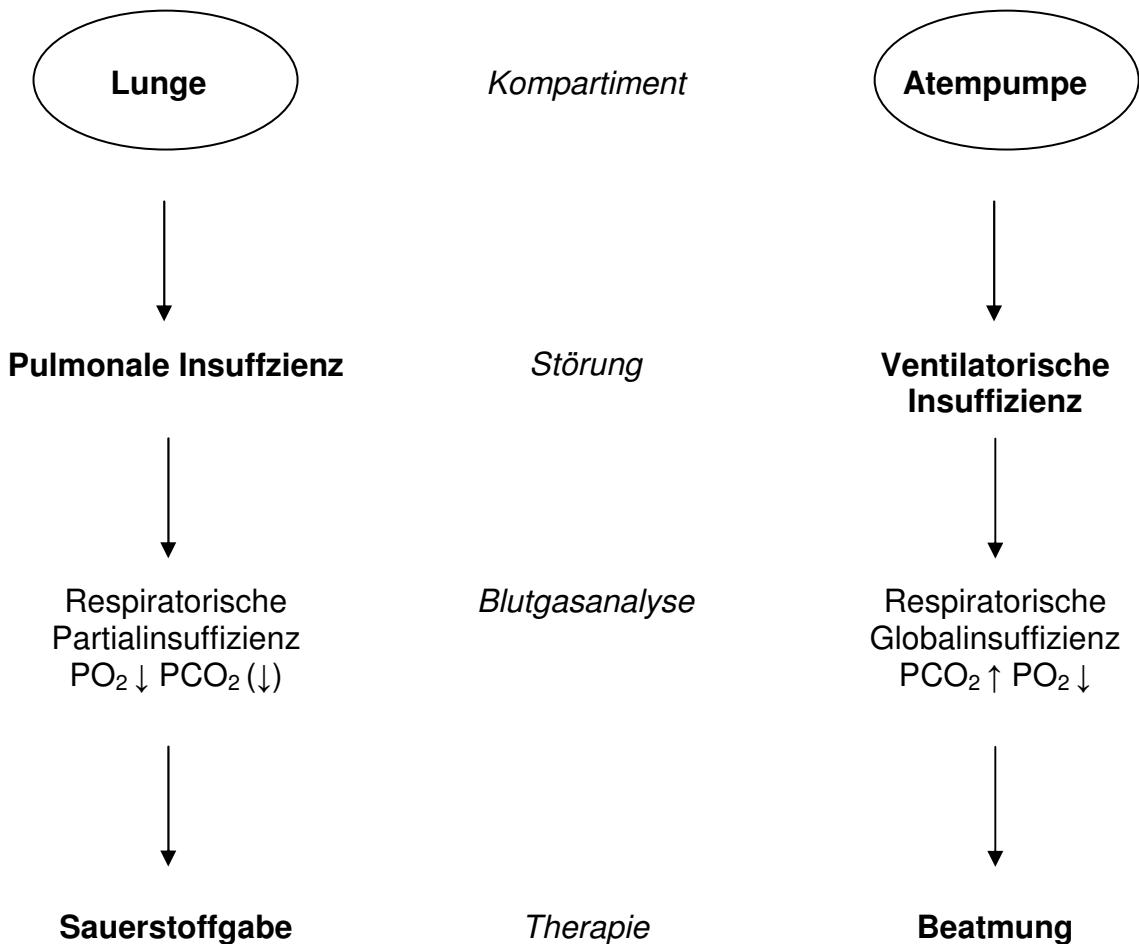


Abb. 1 Das respiratorische System, modifizierte Darstellung nach W. Windisch (Pneumologie 08)

### 1.1.1 Pulmonale Insuffizienz

Ventilations-, Perfusions- und Diffusionsstörungen der Lunge führen zu einer pulmonalen Insuffizienz mit führender Hypoxämie. Aufgrund der im Vergleich zum Sauerstoff über 20-fach besseren Diffusionskapazität für Kohlendioxid ist nur die  $O_2$ -Aufnahme und nicht die  $CO_2$ -Abgabe klinisch relevant gestört. Häufig ist der Kohlendioxidpartialdruck wegen der begleitenden Hyperventilation sogar erniedrigt. Therapie der pulmonalen Insuffizienz ist die Verabreichung von Sauerstoff.

### 1.1.2 Ventilatorische Insuffizienz

Eine Störung des zweiten Kompartiments, der Atempumpe, führt dagegen zur ventilatorischen Insuffizienz. Diese zieht eine Störung primär der CO<sub>2</sub>-Abgabe nach sich – aufgrund der Alveolargasgleichung liegt begleitend bei erhöhtem Kohlendioxidpartialdruck auch eine meist leichte Hypoxämie vor. Therapeutisch ist eine Beatmung notwendig, wobei bei kombinierten Störungen auch eine zusätzliche Sauerstofftherapie erforderlich sein kann.

### 1.1.3 Die Atempumpe

Das komplexe System der Atempumpe dient dem An- und Abtransport der Atemgase zur Lunge. Die Impulse des im Hirnstamm gelegenen Atemzentrums werden über das erste Motoneuron nach synaptischer Umschaltung auf Rückenmarksebene über das zweite Motoneuron des peripheren Nervensystems auf die neuromuskuläre Endplatte und von dort auf die Atemmuskulatur weitergeleitet. Die Kontraktion der Inspirationsmuskulatur bewirkt eine Volumenzunahme des Thorax mit Erniedrigung des Alveolardrucks. Dieser im Vergleich zum Umgebungsdruck nun geringere Druck bewirkt den Einstrom von Luft in die Lunge.

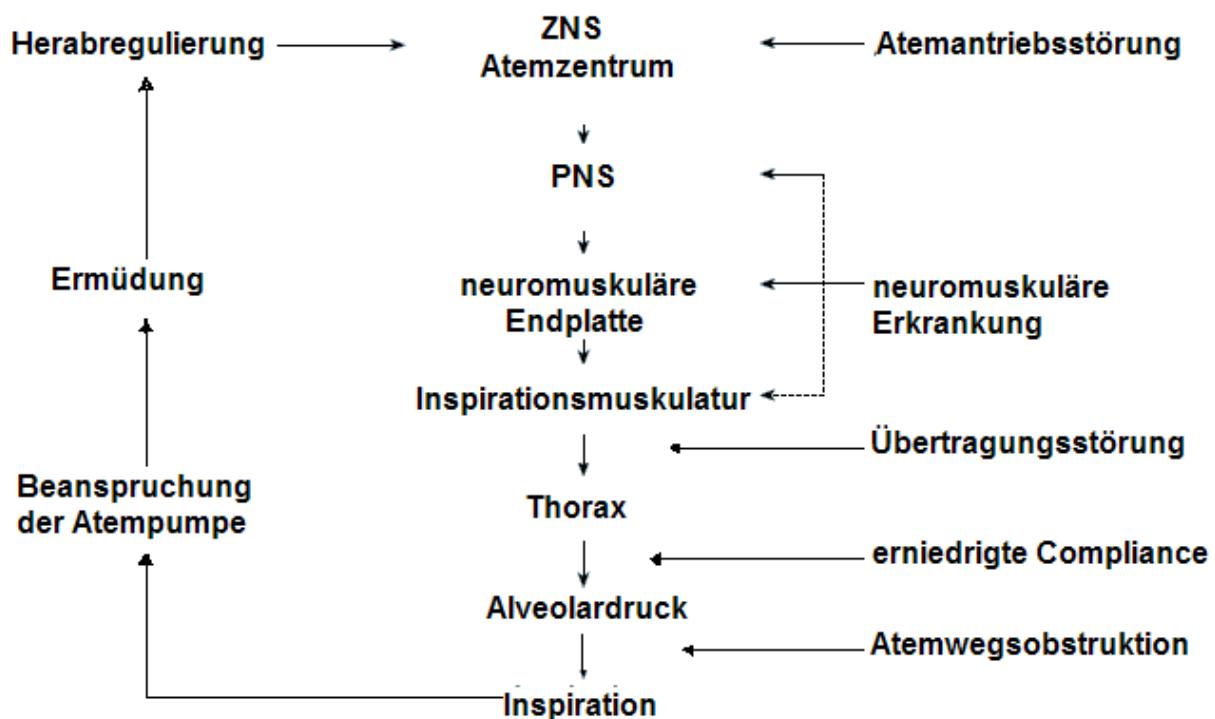


Abb. 2 Modell der Atempumpfunktion mit den möglichen Störungen, modifiziert nach W. Windisch (Pneumologie 08). ZNS = zentrales Nervensystem, PNS = peripheres Nervensystem

Der wirkungsvollste Inspirationsmuskel ist das Diaphragma, das vom Nervus (N.) phrenicus innerviert wird. Daneben existiert eine Reihe weiterer Inspirationsmuskeln, die u.a. bei Zwerchfellschwäche oder Zwerchfellüberlastung die Inspiration unterstützen. Die Exspiration erfolgt bei Ruheatmung vorwiegend passiv über Retraktionskräfte. Bei erhöhten Anforderungen wie Husten, Niesen, Singen oder stärkerer körperlicher Belastung wird auch die Exspirationsmuskulatur (v.a. Bauchmuskulatur) aktiv eingesetzt.

#### **1.1.4 Pathophysiologie, Symptomatik und Diagnostik der Atempumpinsuffizienz**

Die Atempumpe kann auf verschiedenen Niveaus gestört sein. Entsprechend der schematischen Darstellung der Atempumpfunktion in Abb. 2 kann die Störung in Abhängigkeit von der Grunderkrankung bereits im Atemzentrum, im neuromuskulären Übertragungsweg oder an der Atemmuskulatur vorliegen. Pathophysiologisch kommt es zur Störung des empfindlichen Gleichgewichtes zwischen der verfügbaren Kapazität der Atempumpe und der ihr auferlegten Last. Dies kann in einer atemmuskulären Überbeanspruchung münden.

Entsprechend der Komplexität der Atempumpe sind die möglichen Störanfälligkeit vielseitig, wobei neuromuskuläre Erkrankungen, Thoraxdeformitäten, COPD und OHS die Hauptursachen der ventilatorischen Insuffizienz sind [Criée 95, Kabitz 07a]. Alle Störungen der Atempumpe können somit zur alveolären Hypoventilation mit resultierender Hyperkapnie führen. Diese kann sowohl akut wie auch chronisch auftreten.

Das Spektrum der Symptome der ventilatorischen Insuffizienz ist vielfältig und unspezifisch. Neben den Symptomen der zugrunde liegenden Erkrankung klagen die Patienten über eine typische Hypoventilationssymptomatik mit ausgeprägter Tagesmüdigkeit und pathologischer Einschlafneigung bei monotoner Tätigkeit. Merkfähigkeit und Konzentration lassen nach und der Nachtschlaf wird als nicht erholsam empfunden. Oft fühlen sich die Patienten bereits gleich nach dem Aufstehen erschöpft mit morgendlichen, v.a. frontalen Kopfschmerzen, die Folge der nächtlichen Hyperkapnie sind. Die körperliche Belastbarkeit lässt meist progredient

bis zum Auftreten von Sprech- und Ruhedyspnoe nach [Kabitz 07a, Anonymous 99a, Mehta 01a]. Das Atemmuster entspricht oft dem so genannten rapid shallow breathing mit Tachpnoe bei erniedrigtem Atemzugvolumen.

Die Diagnostik des Hypoventilationssyndroms besteht aus Anamnese - Erkennen der typischen klinischen Beschwerdesymptomatik - , körperlicher Untersuchung – z.B. Kyphoskoliose, Atemmuster des rapid shallow breathing, paradoxe Atmung - sowie den messtechnischen Parametern der Blutgasanalyse, der Lungenfunktionsuntersuchung und der Mundverschlussdruckmessung. Diagnostisches Hauptkriterium ist dabei der Nachweis einer Hyperkapnie. Eine Hypoventilation manifestiert sich häufig zunächst in der Nacht und hier insbesondere während des REM-Schlafes sowie unter Belastung. Messmethoden zur Erfassung der nächtlichen Hyperkapnie sind die kontinuierliche transkutane Kohlendioxidpartialdruckmessung, die Polygraphie oder die wiederholte Blutgasanalyse [Storre 07, Cuvelier 05]. Bei fortgeschrittener Atempumpenschwäche kann die Hyperkapnie auch tagsüber in der Blutgasanalyse nachgewiesen werden. Eine akute ventilatorische Insuffizienz geht mit einer respiratorischen Azidose einher. Bei der chronischen ventilatorischen Insuffizienz wird die respiratorische Azidose dagegen metabolisch durch verstärkte Bikarbonat-Retention durch die Niere kompensiert. Lungenfunktionsanalytisch können in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung obstruktive oder restriktive Muster vorliegen. Oftmals demaskiert sich eine manifeste Atempumpenstörung durch eine Verminderung der Vitalkapazität (VK). Allerdings kann die Lungenfunktion auch normal sein, wie z.B. bei Patienten mit kongenitaler zentraler Hypoventilation (sog. Undine-Fluch-Syndrom). Eine einfache Methode zur Detektion einer beginnenden Atempumpeninsuffizienz bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen ist die Messung der VK im Sitzen und im Liegen. Kommt es in der liegenden Körperposition durch einen Wegfall der Schwerkraft zu einer Abnahme der VK von mehr als 20%, liefert dies einen starken Hinweis auf das Vorliegen einer Zwerchfellschwäche [Geiseler 08]. Bei der COPD dominiert die Reduktion der Einsekundekapazität mit Überblähung und sekundär erniedrigter VK. Eine im klinischen Alltag durchführbare Methode zur Messung der Atemmuskelkraft ist die Mundverschlussdruckmessung. Hier dominiert weltweit die Bestimmung des maximalen statischen Mundverschlussdrucks (Pimax). Bei dieser Messung überträgt sich der Pleuradruck

auf die Atemwege und wird schließlich an einem Mundstück gemessen. Der Patient wird dazu aufgefordert, ein maximales Inspirationsmanöver gegen eine selektiv in der Inspiration verschlossene Klappe am Mundstück durchzuführen. Vorteilhaft ist, dass diese Messmethode spezifisch für die Atemmuskulatur ist und aufgrund der einfachen Durchführbarkeit ubiquitär einsetzbar ist [Windisch 08d]. Nachteil dieser Messung ist zum einen die Abhängigkeit der Untersuchungsergebnisse von der Mitarbeit des Probanden und zum anderen, dass es bislang noch nicht möglich ist, individuelle prozentuale Normwerte wie z.B. bei der Lungenfunktion zu berechnen [Windisch 08d]. Allerdings ist eine Orientierung der Werte an Perzentilen und Grenzwerten möglich. Solche „Normwerte“ wurden vor einigen Jahren von Criée und Windisch für den deutschen Sprachraum publiziert [ Criée 03, Windisch 04 ].

Um die inspiratorische Last abzuschätzen kann so auch der Inspirationsdruck während der Ruheatmung bestimmt werden. Dieser wird als P0.1 bezeichnet. Die Ruheatmung erfolgt beim Gesunden mit weniger als 5% der maximalen Kapazität der Atempumpe. Bei Patienten mit einer Atempumpenschwäche liegt das Verhältnis deutlich höher.

### **1.1.5 Therapie**

Die Therapie der ventilatorischen Insuffizienz ist neben der Therapie der Grunderkrankung die Beatmung. Eine akute ventilatorische Insuffizienz erfordert eine zügige teils nichtinvasive, teils invasive Beatmung zumeist unter intensivmedizinischen Bedingungen. Patienten mit einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz können in den meisten Fällen auf eine außerklinische intermittierende Beatmung eingestellt werden. In der Regel wird der Patient nachts beatmet und atmet tagsüber spontan [Anonymous 99a, Metha 01a, Windisch 02a Simonds 95 und 03]. So bleibt dem Patienten tagsüber die Mobilität erhalten. Selbstverständlich ist bei gestörter Schlafqualität auch eine Beatmung tagsüber mit gleicher Effektivität möglich [Schönhöfer 97a]. Grundsätzlich kann eine maschinelle Beatmung invasiv über die Einlage von Tuben (nasotracheal, orotracheal oder Tracheostoma) oder nichtinvasiv durchgeführt werden. Bei schwerer Atempumpinsuffizienz mit einer notwendigen Beatmungsdauer von mehr als 18 Stunden pro Tag ist als Beatmungszugang häufig ein Tracheostoma notwendig. In Einzelfällen kann jedoch auch ein 24-stündige nichtinvasive Beatmung durchgeführt werden. In den meisten Fällen erfolgt die nichtinvasive Beatmung über individuell angepasste oder industriell

vorgefertigte Nasen- oder Nasen-Mund-Masken. Ergänzend gibt es insbesondere zum Überbrücken von Ulzerationen und Druckstellen Total-Face-Masken. Mundstücke kommen praktisch nur im Wechsel mit Masken bei langen Beamtungszeiten bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen zum Einsatz. Die Einleitung der Therapie erfolgt im Krankenhaus. Dort erlernen die Patienten die Handhabung der Therapie, um sich zuhause selbstständig und vorwiegend nachts zu beatmen. In den Asklepios Fachkliniken München-Gauting wird in der Regel eine Beatmungsdauer von tgl. ca. acht Stunden empfohlen. In der Cochrane-Analyse von Annane zeigte sich bei einer Mindestbeatmungsdauer von drei Stunden tgl. bei den in acht Studien insgesamt eingeschlossenen 144 Patienten eine schwache aber konsistente Evidenz für einen Kurzzeiteffekt in Hinblick auf die Symptombesserung [Annane 07]. Während dieser Zeit kann sich die überlastete Inspirationsmuskulatur erholen. Es kommt zu einer Verbesserung der Blutgase sowohl unter Beatmung wie auch im nachfolgenden Spontanatmungsintervall, das laut Windisch definiert ist als die Zeitspanne 1-3 Stunden nach Pausieren der NIV. Subjektiv beschreiben die Patienten eine Verbesserung der Hypoventilationssymptomatik. Nebenwirkungen der Therapie sind zum einen durch den Beamtungszugang und zum anderen durch die Beatmung selbst zu nennen. Bei der nichtinvasiven Beamtung überwiegen Probleme wie Druckstellen und Austrocknung der Schleimhäute. Das Hauptproblem stellen Leckagen dar, die zu einer ineffektiven Beatmung führen können. Außerdem kann es durch den Luftaustritt zu Konjunktividen kommen. Selten sind Nasenbluten, Pneumothorax und Aspiration.

## **1.2 Die nichtinvasive Beamtung anhand spezifischer Krankheitsbilder**

Entsprechend der Grunderkrankung gibt es unterschiedliche Indikationen und Empfehlungen zum geeigneten Zeitpunkt für die Einleitung der Beamtung. Bislang liegen nur Expertenmeinungen aus der Konsensus Konferenz 1999 [Anonymous 99a] sowie aus der aktuellen S2-Leitlinie „Nichtinvasive und invasive außerklinische Beamtung bei chronisch respiratorischer Insuffizienz“ [bislang nur online auf der Seite der deutschen Gesellschaft für Pneumologie Beamtungsmedizin veröffentlicht] vor. Diese kommen zu dem allgemeinen Schluss, dass bereits bei Zeichen einer nächtlichen Hyperkapnie eine Beamtung eingeleitet werden sollte, um eine manifeste ventilatorische Insuffizienz zu vermeiden.

Im Folgenden wird auf die krankheitsspezifischen Besonderheiten der vier Hauptdiagnosegruppen COPD, Thoraxdeformitäten, OHS und neuromuskulären Erkrankungen eingegangen.

### **1.2.1 Obstruktive Atemwegserkrankungen**

Die COPD als größte Gruppe der obstruktiven Atemwegserkrankungen ist weltweit eine an Häufigkeit zunehmende Erkrankung. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation wird sie im Jahr 2020 auf Platz 5 der häufigsten Erkrankungen und auf Platz 3 der am häufigsten zum Tode führenden Erkrankungen stehen [Lopez 06, Murray 97]. Da die Patienten teils über Jahrzehnte krank und behandlungsbedürftig sind, sind die volkswirtschaftlichen Kosten der Erkrankung enorm und werden sich in den nächsten Jahren noch deutlich erhöhen. Nach den Ergebnissen der Bold-Studie liegt aktuell die Prävalenz der COPD bei Erwachsenen, die mindestens 40 Jahre alt sind, in Deutschland bei den Männern bei 18,1% und bei den Frauen bei 9,3 % [Geldmacher 07]. Die chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen führen in fortgeschrittenen Stadien zur Überblähung der Lunge mit Zunahme des anatomischen Totraums durch Zunahme von Residualvolumen und funktioneller Residualkapazität. Zudem kommt es aufgrund der Überblähung zu einer Weitstellung des Thorax und Behinderung der Atemmechanik. Durch die dauerhafte Überbeanspruchung kann es zur Atempumpinsuffizienz und letztlich zum ventilatorischen Versagen kommen.

Bei akuter respiratorischer Insuffizienz wird der Einsatz von NIV gemäß der S3-Leitlinie NIV bei akuter respiratorischer Insuffizienz empfohlen [Schönhöfer 08]. Bei Patienten mit chronischer ventilatorischer Insuffizienz stellt die nichtinvasive Beatmung eine Option dar, das gesicherte Wissen über den langfristigen Nutzen ist jedoch noch begrenzt. Hinsichtlich der Parameter Blutgase, Spontanatemfrequenz, Lungenfunktion bzw. Überblähung zeigte sich in etlichen, teils prospektiven, teils retrospektiven Untersuchungen Verbesserungen [Meecham 95, Clini 02, Budweiser 07a, Nickol 08, Budweiser 05, Windisch 02c, Windisch 06c, Windisch 05b, Windisch 09 b, Dreher 09]. Ebenfalls konnte eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit gemessen in der 6-min-Gehstrecke sowie eine Reduktion des Dyspnoeempfindens nachgewiesen werden [Wijkstra 03, Dreher 07a, Dreher 08 und 09b, Windisch 06c, 06b, 08a, Tsolaki 08]. Neben einer Zunahme der Lebensqualität findet sich auch ein ökonomischer Aspekt mit Reduktion der

Krankenhausaufenthalten und somit der Behandlungskosten [Budweiser 07b, Windisch 08b, 08a, 06c, Dreher 09a, Clini 02, 09, Leger 94, Jones 98, Tuggey 03]. Ein Problem der vorliegenden randomisierten Studien, die überwiegend bzgl. Exazerbationsrate und Langzeitüberleben keine signifikanten Vorteile für die NIV erbrachten, ist sicher die niedrige Beatmungsintensität mit inspiratorischen Spitzendrücken unter 20 mbar. Demgegenüber wird in Deutschland mit deutlich höheren Drücken, teilweise über 30 mbar, beatmet, und die Ergebnisse dieser sogenannten „high-intensity-Beatmung“ sind, wenn auch die Studien nicht randomisiert sind, erfolgversprechend.

Gemäß den Kriterien, die 1999 im Consensus-Conference-Report [Anonymous 99] sowie in der aktuellen S2-Leitlinie „Nichtinvasive und invasive außerklinische Beatmung bei chronisch respiratorischer Insuffizienz“ [Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin 2010] veröffentlicht wurden, besteht die Indikation zur Einleitung einer nichtinvasiven Beatmung bei Patienten mit chronischer Hyperkapnie bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, wenn diese mit typischen Hypoventilationssymptomen und somit einer Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Zudem muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- $pCO_2 \geq 55$  mmHg
- $pCO_2$  zwischen 50 und 54 mmHg und nächtliche Entzästigungen, d.h. eine Sauerstoffsättigung von  $\leq 88\%$  über fünf Minuten unter Sauerstofftherapie von mindestens 2l/min
- $pCO_2$  zwischen 50 und 54 mmHg und wiederholter stationärer Aufenthalt (mindestens zwei innerhalb von 12 Monaten) aufgrund von ventilatorischer Insuffizienz

Patienten mit einer geringen Tageshyperkapnie ( $pCO_2 < 50$  mm Hg) erhalten eine nächtliche transkutane  $CO_2$  Messung. Bei einem Anstieg von mindestens 10 mmHg besteht ebenfalls die Indikation zur Einleitung einer NIV [Iber 07].

Hinsichtlich der Mortalität von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen und NIV liegen bislang nur wenige Studien vor. Zwei prospektive Studien mit einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten konnten keinen Überlebensvorteil zeigen. [Casanova 00, Clini 02]. Dagegen ergab sich in der 2009 von McEvoy veröffentlichten prospektiven Studie über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren eine statistisch signifikant niedrigere Mortalität bei einer durchschnittlichen Beatmungszeit von durchschnittlich 4,5 Stunden täglich.

## 1.2.2 Thorakal-restiktive Erkrankungen

Die Gruppe der thorakal-restiktiven Erkrankungen umfasst Patienten mit schweren Veränderungen des Thoraxskelettes, der Thoraxwand oder der Wirbelsäule. Diese können angeboren, aber auch postentzündlich oder postoperativ entstanden sein. Pathophysiologisch ist aufgrund der veränderten Anatomie vor allem die Atemmechanik mit reduzierter pulmonaler bzw. thorakaler Compliance gestört. Dazu kommt noch der ungünstige Wirkungsgrad der Atemmuskeln durch die verschobene Anatomie. Durch die starke Überlastung der Atemmuskulatur resultiert daraus eine Atempumpschwäche. Unter Beatmungstherapie kommt es neben der Verbesserung der typischen Hypoventilationssymptomen zu einer Verbesserung der Lebensqualität, der Belastbarkeit, des Schlafprofils der Lungenfunktion, der Atemmuskelkraft sowie zu einer Reduktion der Hospitalisierungsrate [Leger 94, Budweiser 07d, 06b, Ferris 00, Domenech-Clar 03, Ellis 88, Gonzalez 03b, Nauffal 02, Schönhöfer 01a, 01b, Buyse 03, Windisch 06c]. Hinsichtlich der Mortalität zeigt sich in allerdings nicht randomisierten Studien im Vergleich zu Patienten unter LTOT ein klarer Überlebensvorteil unter NIV [Buyse 03, Jager 08, Gustafson 06].

Indiziert ist eine NIV bei Patienten mit einer thorakalen Restriktion nach dem Consensus Bericht von 1999 [Anonymous 99a] sowie der aktuellen S2-Leitlinie, wenn der Patient unter einer Hypoventilationssymptomatik leidet und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- $pCO_2 \geq 45$  mmHg
- nächtliche Entzündungen, d.h. eine Sauerstoffsättigung von  $\leq 88\%$  über 5 Minuten

Zudem sollte auch bei einem nächtlichen Anstieg des  $pCO_2$  um  $\geq 10$  mmHg über 25% der Schlafzeit mit einer NIV begonnen werden.

## 1.2.3 Obesitas - Hypoventilationssyndrom (OHS)

Definitionsgemäß handelt es sich bei dem früher als „Pickwick“-Syndrom bezeichneten OHS um die Kombination einer Adipositas mit einem  $BMI > 30$  kg/m<sup>2</sup> und einer chronischen alveolären Hypoventilation mit konsekutiver Hyperkapnie. Dabei ist das OHS in bis zu 90% mit einem zusätzlichen OSAS kombiniert [Olson 05, Anonymous 99b, Mokhlesi 07]. Klinisch beklagen die Patienten ein typisches Hypoventilationssyndrom mit ausgeprägter Tagesmüdigkeit und morgendlichen

Kopfschmerzen. Häufig finden sich bereits Zeichen einer rechtskardialen Dekompensation [Kessler 01]. Aufgrund der weltweiten Zunahme der Adipositas steigt auch die Anzahl der Patienten mit einem behandlungsbedürftigen OHS. Die dem OHS zugrunde liegende Pathophysiologie ist bislang noch nicht abschließend geklärt. Wichtige zugrunde liegende Faktoren sind die ungünstige Atemmechanik einschließlich der extrathorakal restiktiven Ventilationsstörung wie auch die erhöhte Atemarbeit durch die Belastung des Zwerchfells seitens des Übergewichts. Ein weiterer Mechanismus ist das fast regelmäßige Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe. Der optimale Zeitpunkt und die exakten Kriterien zur Einleitung einer NIV bzw. CPAP-Therapie sind bislang noch nicht einheitlich festgelegt [Moklesi 07]. Bei Vorliegen einer ausgeprägten Hyperkapnie oder zusätzlichen symptomatischen Komorbiditäten wie COPD, Rechtsherzdekompensation, Pleyglobulie kann direkt mit einer NIV begonnen werden. Nach den S2-Leitlinien ergibt sich die Indikation zur Einleitung einer NIV bei symptomatischer chronisch ventilatorischer Insuffizienz in den folgenden Situationen:

Trotz einer adäquaten CPAP-Therapie bei

- $\geq$  fünf-minütigem Anstieg des nächtlichen transkutanen  $pCO_2 > 55$  mmHg bzw. ein Anstieg des  $pCO_2 \geq 10$  mmHg im Vergleich zum Wachzustand oder
- Desaturationen  $< 80\%$  Sauerstoffsättigung über mindestens zehn Minuten

Hinsichtlich der Effekte konnte in etlichen Studien eine Verbesserung der Blutgase sowohl nachts unter Beatmung wie auch tagsüber während Spontanatmung, eine Reduktion von Tagesschlafigkeit und Atemnot sowie eine Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität nachgewiesen werden [de Lucas-Ramos 04, Storre 06, Budweiser 07e, Perez de Llano 05, Heinemann 07, Masa 01]. Bei signifikanter Gewichtsreduktion können durchaus die erneute Umstellung von NIV auf CPAP oder auch ein Auslassversuch möglich sein.

#### **1.2.4 Neuromuskuläre Erkrankungen**

Die Gruppe der neuromuskulären Erkrankungen die zu einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz führen können ist vielseitig. Sie beinhaltet Patienten mit:

- Muskeldystrophien (z.B. Duchenne, Becker-Kiener, Gliedergürtel MD...)
- Myotonen Dystrophien (Typ I Cursmann-Steinert)

- Kongenitalen Myopathien (Myotubulär- Nemalin, Central core disease)
- Metabolische Myopathien (Glycogenose Typ II, Mitochondriale Myopathien)
- Spinale Muskelatrophie (SMA I bis SMA IV)
- Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)
- Polyneuropathien
- Post-Polio-Syndrom
- Neuromuskuläre Übertragungsstörungen (Myasthenia gravis)
- Hohe Querschnittslähmung
- Isolierte Phrenicusparesen
- Critical illness Polyneuropathie

Bei diagnostizierter neuromuskulärer Erkrankung mit dem Risiko der Entwicklung einer Atempumpschwäche sollte zunächst regelmäßig eine Untersuchung der Lungenfunktion und der Blutgase stattfinden. Die Indikation zur Einleitung einer NIV besteht bei Vorliegen von [Cazzolli 96, Bourke 03, Finder 04, Barthlen 97, Winterholler 97, Farrero 05, Kleopa 99, Lo Coco 06, Anonymous 99a, Simonds 95, Hill 02, Mellies 03a, Shneerson 02, Simonds 08]:

- Hypoventilationssymptome und
- chronische Tageshyperkapnie mit  $pCO_2 \geq 45$  mmHg
- nächtlicher Hyperkapnie mit  $pCO_2 \geq 50$  mmHg
- bei Normokapnie tagsüber mit nächtlichem Anstieg des  $pCO_2$  um  $\geq 10$  mmHg über mindestens 25% der Schlafenszeit
- rascher relevanter Abnahme der VC

Bei der Indikationsstellung sollte auch die Progression der Erkrankung berücksichtigt werden und daher z.B. bei ALS eher großzügig gestellt werden [Dreher 07b].

In etlichen teils randomisierten Studien konnten mittlerweile die positiven Effekte der Beatmung bei neuromuskulären Erkrankungen nachgewiesen werden. Neben der Verbesserung der Symptomatik, der Blutgase, der Schlafqualität und der Rehospitalisierungsrate konnte eine Verlängerung der Überlebenszeiten gefunden werden [Butz 03, Bourke 01, 03, 06, Bach 02b, 97, 87, 00, 02c, Aboussouan 01, Toussaint 06, Vianello 94, Winterholler 97, Farrero 05, Kleopa 99, Lo Coco 06, Pinto 95, Simons 98, Hein 99, Young 07, Windisch 08a, Hess 06, Tzeng 00, Jannsen 03].

### **1.3 Historie der nichtinvasiven Beatmung**

In den zwanziger Jahren, während der Poliomyelitisepidemie in den USA, schuf Philip Drinker die erste „eiserne Lunge“. Sie besteht aus einer Metallkammer, die den Körper des Erkrankten bis zum Hals einschließt. Der Thorax wird während der Inspiration einem negativen Druck ausgesetzt. Die Expiration erfolgt entweder passiv, oder die Lungen werden in der Ausatmungsphase durch Überdruck zusammengepresst. Diese Form der Beatmung war durch die Größe und den Geräuschpegel der Geräte schwer zu handhaben. Dennoch ermöglichte und sicherte sie vielen Patienten, deren Atemmuskulatur durch die Polio-Infektion geschwächt war, das Überleben. In den fünfziger Jahren verbreitete sich dann auch eine Poliomyelitisepidemie in Europa. Aufgrund eines Mangels an Tankrespiratoren kam in Dänemark 1953 erstmalig die Überdruckbeatmung über ein Tracheostoma zum verbreiteten Einsatz. [Lassen 54]. Als weiteres alternatives Beatmungsverfahren wurde ab 1982 die nichtinvasive nasale Überdruckbeatmung in Frankreich eingeführt [Delaubier 84]. Zwei Jahre später wurde bei einem Patienten mit Multipler Sklerose erstmalig eine 24-Stunden-Beatmung über eine Nasenmaske erfolgreich durchgeführt [Bach 87]. In Frankreich wurde die nichtinvasive intermittierende Beatmung seit 1984 in zunehmendem Umfang praktiziert [Leger 89]. Aufgrund der guten Ergebnisse wurde sie 1988 auch an mehreren pneumologischen Zentren in Deutschland eingeführt.

Eines dieser Krankenhäuser war das damals so genannte Zentralkrankenhaus Gauting, jetzt die Asklepios Fachkliniken München-Gauting.

### **1.4 Die nichtinvasive Beatmung in der Lungenfachklinik München-Gauting**

Der erste Patient, der 1988 in Gauting eine NIV erhielt, litt an einer ALS. In den weiteren Jahren wurde diese Therapieform zunehmend bekannt und Patienten mit Atempumpenschwäche wurden aus weiten Teilen Bayerns in das Zentralkrankenhaus Gauting eingewiesen. Es kam zu einem stetigen Zuwachs von Patienten mit intermittierender außerklinischer Beatmung. Bis 1996 bestand bei insgesamt 208 Patienten die Indikation zur Einleitung einer Heimbeatmungstherapie. Die ersten Erfahrungen und die Entwicklung der Heimbeatmung von 1988 bis 1996 im Zentralkrankenhaus Gauting wurden 1997 von Dr. Fritz Bullemer in seiner Dissertation beschrieben. Von diesen 208 Patienten führten im Februar 1996 137

Patienten die Beatmungstherapie zu Hause durch, 32 waren bereits verstorben und 33 hatten die Therapie abgelehnt. Von 6 Patienten lagen keine Daten vor.

In den folgenden Jahren kam es parallel zur rasanten technischen Entwicklung der Heimbeatmungsgeräte zu einer stetigen Zunahme der Anzahl der heimbeatmeten Patienten. Unter der Leitung von Chefärztin Frau Dr. Karg entstand 1999 eine eigene Klinik für Intensivmedizin und Langzeitbeatmung. Bis Dezember 2008 wurden insgesamt 1476 Patienten in die Heimbeamtungsdatenbank aufgenommen.

### **1.5 Zielsetzung**

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung der intermittierenden nichtinvasiven außerklinischen Beatmung in der Klinik für Intensivmedizin und Langzeitbeatmung der Asklepios Fachkliniken München-Gauting über einen Zeitraum von 12 Jahren von 1997 bis einschließlich 2008. Ziel der Arbeit ist es, die Auswirkungen der Beatmungstherapie auf die vier Hauptdiagnosegruppen COPD, thorakal-restriktive Erkrankungen, OHS und NME zu analysieren. Diesbezüglich werden Veränderungen der Blutgasanalyse und insbesondere des Kohlendioxidpartialdruckes, der Lungenfunktionsuntersuchung sowie der Messung der Atemmuskelstärke untersucht. Des Weiteren werden die Entwicklung des Patientenspektrums und die Veränderungen der Beatmungsmodalitäten analysiert. Um auch einen Verlauf innerhalb der untersuchten 12 Jahre darzustellen, werden die Ergebnisse der Jahre 1997 bis 2002 den Ergebnissen der Jahre 2003 bis 2008 gegenübergestellt.

## 2. Patienten und Methoden

In die Auswertung wurden alle Patienten eingeschlossen bei denen in den Jahren 1997 bis 2008 eine nichtinvasive außerklinische Beatmung in der Klinik für Intensivmedizin und Langzeitbeatmung der Fachkliniken München-Gauting eingeleitet wurde. Untersucht wird der Verlauf der Patientenzahl insgesamt und in Hinblick auf die einzelnen Diagnosegruppen. Die Patienten werden anhand der Parameter Alter, Geschlechts, BMI sowie der Ergebnisse der Funktionsuntersuchungen charakterisiert und der Verlauf dieser Parameter unter Beatmung bis zu einer Kontrolluntersuchung nach drei bis sechs Monaten analysiert.

### 2.1 Entwicklung der Patientenzahlen

Betrug die Gesamtzahl der nichtinvasiv beatmeten Patienten von 1988 bis 1996 noch  $n=175$ , konnte in den folgenden Jahren ein deutlicher Anstieg der Patientenzahlen vermerkt werden. Insgesamt wurde im untersuchten Zeitraum von 1997 bis 2008 bei  $n=942$  Patienten eine nichtinvasive Heimbeatmung eingeleitet. Der durchschnittliche jährliche Patientenzuwachs lag bei 78,5 Patienten. Abbildung 3 stellt die kumulative Patientenzahl dar.

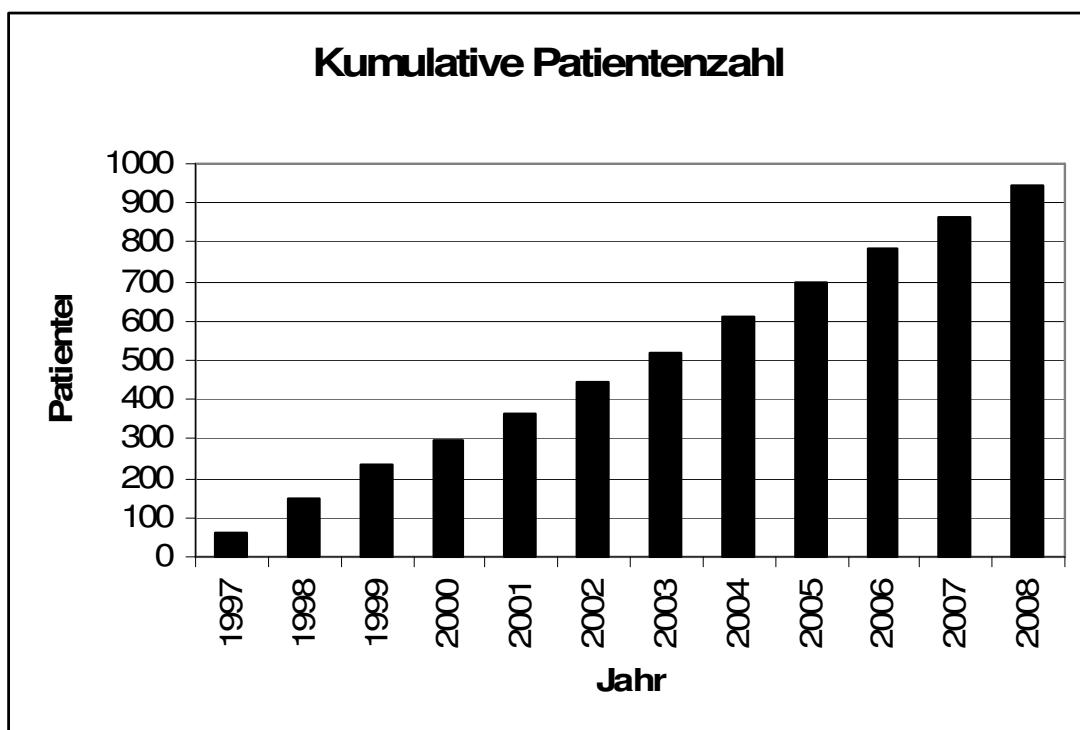


Abb. 3 Darstellung der kumulativen Patientenzahl von 1997 bis 2008

## 2.2 Verteilung der Diagnosen

Hinsichtlich der Diagnosen wurden die Patienten den in der Einleitung beschriebenen vier Hauptdiagnosegruppen zugeordnet:

Gruppe 1 (COPD) umfasst alle Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen, Gruppe 2 (Thoraxrestriktion) beinhaltet Patienten mit primär restiktiver Thoraxwanderkrankung wie auch vereinzelte Patienten mit restiktiver Ventilationsstörung. In der homogenen dritten Gruppe sind nur Patienten mit Obesitashypoventilationssyndrom (OHS). Die vierte Gruppe der neuromuskulären Erkrankungen (NME) ist in Bezug auf die Einzeldiagnosen die inhomogenste Gruppe. Tabelle 1 gibt die Verteilung der Hauptdiagnosegruppen wie auch der Einzeldiagnosen wieder.

COPD n = 192	Thoraxrestriktion n = 220	OHS n = 165	NME n = 365
COPD	188	Juvenile Kyphoskoliose	113
Mukoviszidose	4	Post-TB- Syndrom	60
		Restriktive Ventilations- störung, z.B. Z.n. Radiatio	19
		Z.n. Thorakoplastik oder posttraumatische Deformität	15
		Deformitäten bei Osteogenesis imperfecta, Klippel-Feil- Syndrom oder Athroryposis multiplex	5
		M. Bechterew	4
			Zentrale Hypo- ventilationssyndrome

		Pleuraschwarten	4		Querschnittslähmungen	8
					Weitere neuromuskuläre Erkrankungen (Myopathien, Myasthenia gravis, Lambert Eaton Syndrom, Devic-Syndrom....)	56

Tab. 1: Verteilung der Einzeldiagnosen innerhalb der Hauptdiagnosegruppe

### 2.3 Erfassung der funktionellen Parameter

Vor Einleitung der nichtinvasiven Beatmung wurden bei möglichst allen Patienten eine Lungenfunktionsuntersuchung (Bodyplethysmograph der Firma Jäger, Würzburg, Deutschland), eine Blutgasanalyse (ABL 500 und 520 Radiometer, Willich, Deutschland) sowie eine Atemmuskulaturstärkemessung (Ganshorn, Niederlauer, Deutschland) durchgeführt. Ausgenommen waren lediglich die Patienten, die körperlich nicht zur Durchführung der Untersuchungen in der Lage waren oder Patienten, die die Ergebnisse extern durchgeführter Untersuchungen mitbrachten. Eine erste Kontrolluntersuchung unter Beatmungstherapie fand nach jeweils drei Monaten, eine zweite Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten sowie eine dritte nach 12 Monaten statt. Im weiteren Verlauf erfolgten jährliche Kontrolluntersuchungen.

Lungenfunktionsanalytisch war zum einen die Vitalkapazität in Litern als Maß für die Restriktion bei Patienten mit Thoraxdeformierung oder neuromuskulärer Erkrankung und zum anderen das forcierte exspiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) in Litern als Maß der Obstruktion von besonderem Interesse.

Die Kontrolle der Blutgase und insbesondere des Kohlendioxidpartialdrucks (pCO<sub>2</sub>) sowie des Sauerstoffpartialdrucks (pO<sub>2</sub>) waren entscheidende Kriterien zur Therapieeinleitung und –kontrolle. Die Bestimmung dieser Werte erfolgte aus Kapillarblut der Ohrmuschel nach Hyperämisierung unter Raumluft.

Bei der Mundverschlussdruckmessung zur Erfassung der Stärke der Atempumpe erfolgte die Messung des Pimax als Parameter der maximalen Kapazität der Atempumpe sowie von p0.1 zur Messung unter Ruhebedingungen.

## **2.4 Datenerfassung und statistische Berechnungen**

Bereits im März 1995 wurde die so genannte Heimbeatmungsdatenbank in Form einer Access-Datenbank angelegt und rückwirkend alle Patienten, bei denen im Krankenhaus Gauting eine Heimbeatmungstherapie eingeleitet wurde, eingegeben. Seither wurde die Datenbank stetig aktualisiert. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich nur auf die Patienten, die seit 1997 bis 2008 neu therapiert wurden.

Neben den Patientendaten mit Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Gewicht und Größe wurden die Diagnose, der Beatmungszugang, der Beatmungsmodus sowie der Beginn der Beatmung erfasst. Des Weiteren erfolgte die Eingabe eines evtl. Therapieabbruchs mit Datum- und Ursachenangabe. Falls ein Patient im dokumentierten Zeitraum verstarb, wurde der Sterbezeitpunkt sowie soweit bekannt die Todesursache in der Datenbank dokumentiert. Hinsichtlich der Untersuchungsparameter wurden die Blutgase mit Kohlendioxid- und Sauerstoffpartialdruck, die FEV<sub>1</sub>, die VC sowie Pimax und p0.1 zu den jeweiligen Untersuchungsterminen: vor Therapiebeginn, nach 3; 6 und 12 Monaten sowie dann einmal jährlich eingegeben. Ein Großteil der Patienten nahm die empfohlenen Kontrolltermine pflichtbewusst wahr. Einige wenige Patienten kamen jedoch auch lediglich zur Einleitung und ließen die Kontrolluntersuchungen auswärts durchführen. Diese Patienten, bei denen die Werte nicht paarig vorlagen, wurden lediglich in die Auswertungen zur Patientenanzahl und nicht in die Auswertungen zur Wirkung der Beatmung auf die verschiedenen Parameter eingeschlossen.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Programm Microsoft Excel aus Microsoft Office 10 sowie SPSS 15.0 für Windows. Mittels des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests (KSA-Test) wurde zunächst getestet, ob es sich bei den vorhandenen Daten um Normalverteilungen handelt. Exemplarisch für alle untersuchten Datenreihen wird der KSA-Test für die Daten der Kohlendioxidpartialdruckwerte der COPD Patienten der Jahre 97 bis 02 sowie 03 bis 08 vor Einleitung einer Therapie demonstriert. Zur Verdeutlichung der Normalverteilung wurde aus den Daten ein Histogramm, das die Gaußsche Normalverteilung zeigt, angefertigt.

### Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

		VAR00002
N		84
Parameter der Normalverteilung(a,b)	Mittelwert	58,8571
	Standardabweichung	12,10112
Extremste Differenzen	Absolut	,141
	Positiv	,141
	Negativ	-,074
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,292
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,071

a Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

b Aus den Daten berechnet.

Abb. 4: KSA des  $p\text{CO}_2$  der COPD Patienten von 97 bis 02 vor Therapiebeginn

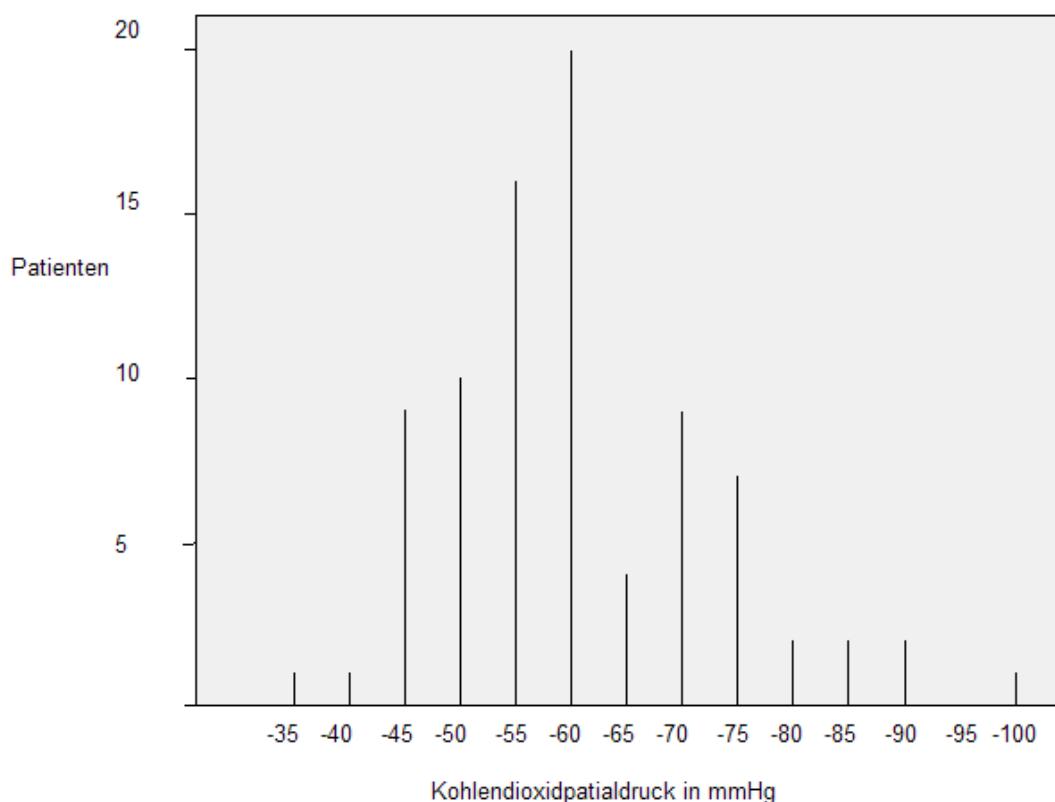


Abb. 5: Histogramm des  $p\text{CO}_2$  der COPD Patienten von 97 bis 02 vor Therapiebeginn

### Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

		VAR00001
N		103
Parameter der Normalverteilung(a,b)	Mittelwert	60,8155
	Standardabweichung	11,59170
Extremste Differenzen	Absolut	,093
	Positiv	,093
	Negativ	-,069
Kolmogorov-Smirnov-Z		,943
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,336

a Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

b Aus den Daten berechnet.

Abb. 6: KSA des  $\text{pCO}_2$  der COPD Patienten von 03 bis 08 vor Therapiebeginn

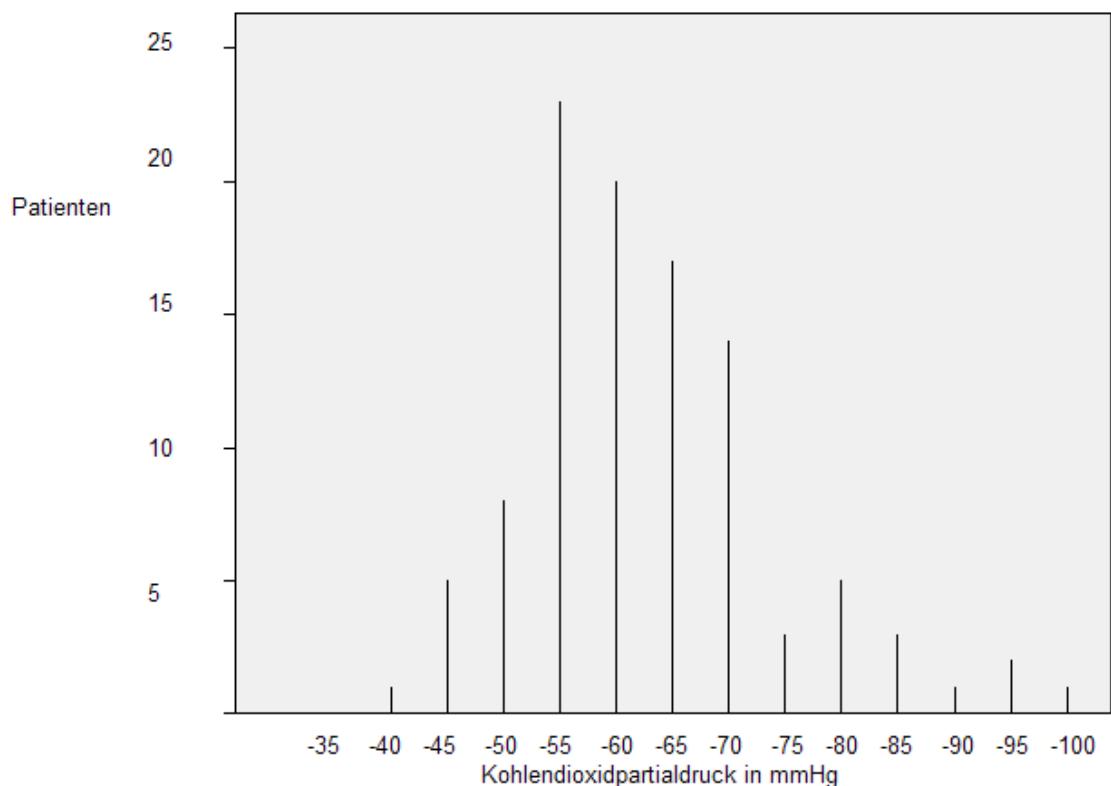


Abb. 7: Histogramm des  $\text{pCO}_2$  der COPD Patienten von 03 bis 08 vor Therapiebeginn

Nach Bestätigung der Normalverteilungen erfolgten die Berechnungen der Mittelwerte mit Standardabweichung sowie Angabe von Minimum und Maximum.

Ein Vergleich der Daten fand nur bei Vorliegen von paarigen Werten eines Patienten statt. Es konnte daher ein t-Test für verbundene Stichproben angewendet werden. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p<0,05$  definiert.

### 3. Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum von 1997 bis 2008 wurde bei insgesamt n=942 Patienten mit chronischer ventilatorischer Insuffizienz eine nichtinvasive außerklinische Beatmung in der Klinik für Intensivmedizin und Langzeitbeatmung der Asklepios Fachkliniken München-Gauting eingeleitet.

#### 3.1 Veränderungen des Patientenspektrums

Im Folgenden wird zunächst die Entwicklung des Patientenspektrums anhand der Diagnosen wie auch einer Charakterisierung des Patientenkollektives beschrieben.

##### 3.1.1 Verteilung der Diagnosegruppen im Verlauf

Hinsichtlich der Diagnosen, die zur Einleitung der Beatmung von 1997 bis 2008 führten, ist die Gruppe der neuromuskulären Erkrankungen mit n=365 Patienten führend vor der Gruppe der thoraxrestriktiven Erkrankungen mit n=220 Patienten und der Gruppe der obstruktiven Erkrankungen mit n=192 Patienten. Die Gruppe mit der mit n=165 geringsten Patientenzahl ist die Gruppe der Patienten mit OHS. Abbildung 8 zeigt die Verteilung der absoluten Patientenzahlen unterteilt nach Diagnosegruppen und Jahr der Einleitung der Beatmung.

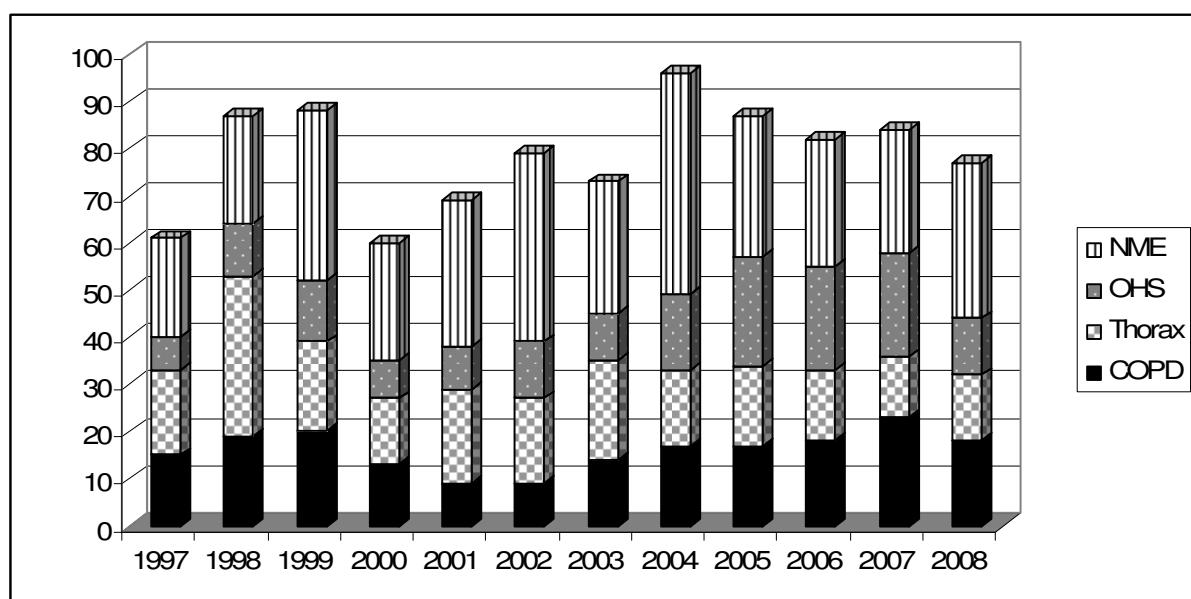


Abb. 8: Absolute Patientenzahlen nach Diagnosegruppe und Jahr

NME: Patienten mit neuromuskulärer Erkrankung, OHS: Patienten mit OHS, Thorax: Patienten mit thoraxrestriktiven Erkrankungen, COPD: Patienten mit COPD

Abbildung 9 zeigt den Verlauf der jeweiligen prozentualen Verteilung.

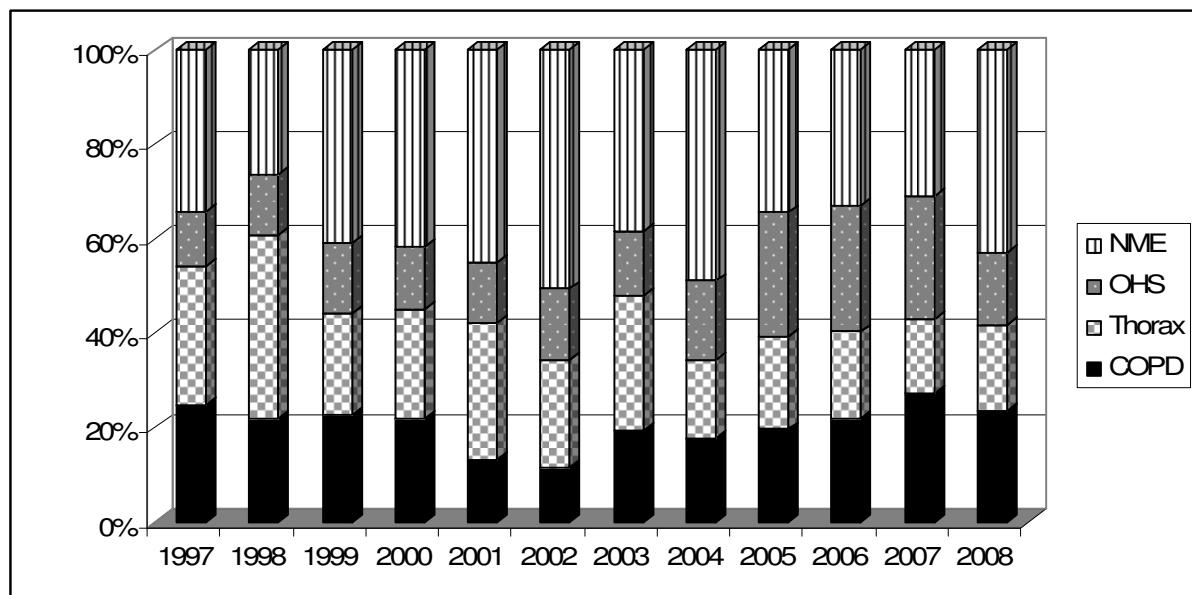


Abb. 9: Prozentuale Patientenzahlen nach Diagnosegruppe und Jahr

Beim Vergleich der Zeiträume 1997 bis 2002 versus 2003 bis 2008, zeigt sich eine Zunahme der Beatmungseinleitungen um 13% von n=443 Patienten in den ersten sechs Jahren auf n=499 Patienten. Bei Abnahme der Patienten mit Thoraxwandrestriktion von initial 28% (n=123) auf 19% (n=97), findet sich eine Zunahme am deutlichsten bei den OHS-Patienten von 13% (n=60) auf 21% (n=105) sowie eine geringe Zunahme bei den COPD-Patienten von 19% (n=84) auf 22% (n=108). Die größte Gruppe der neuromuskulären Erkrankungen blieb annährend stabil bei 40% (n=176) bzw. 38% (n=189). Die graphische Verteilung geben Abbildungen 10 und 11 wieder.

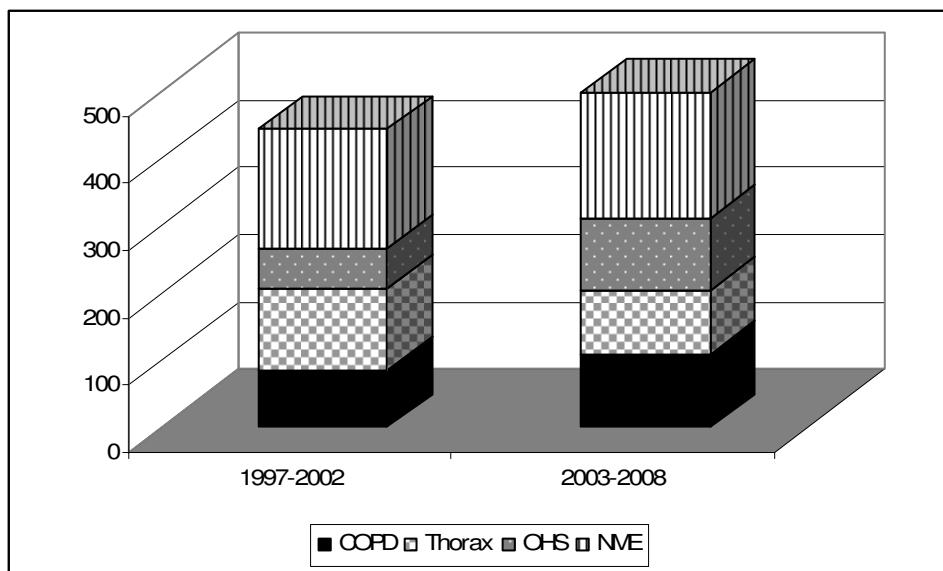


Abb. 10: Absolute Patientenzahlen der Zeiträume 97-02 versus 03-08 nach Diagnosegruppe und Jahr

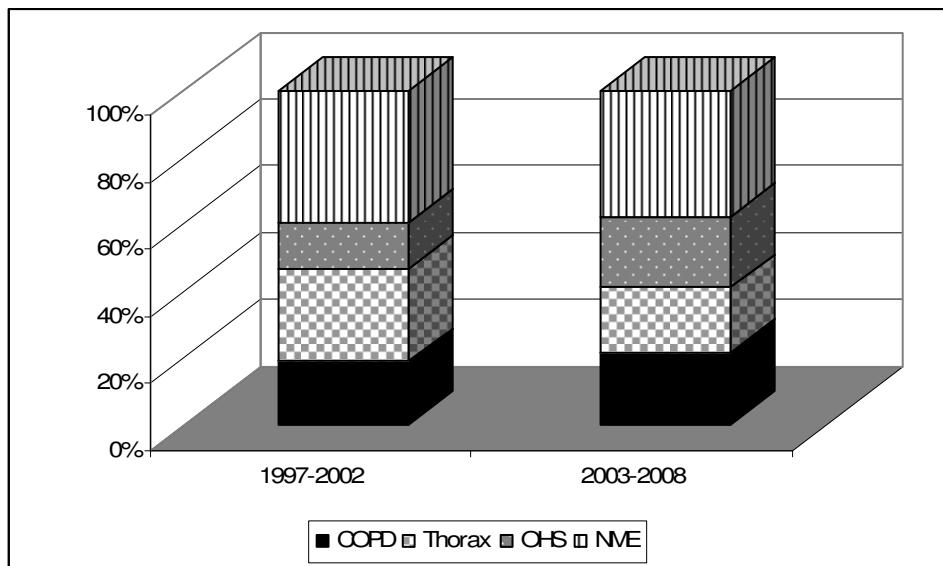


Abb. 11: Prozentuale Patientenzahlen der Zeiträume 97-02 versus 03-08 nach Diagnosegruppe und Jahr

### 3.1.2 Charakterisierung des Patientenkollektives

#### Alters- und Geschlechtsverteilung sowie BMI

Um die Unterschiede der Patienten in den einzelnen Diagnosegruppen aufzuzeigen, wird auch bei der Charakterisierung des Patientenkollektives zum einen die Aufteilung in die Hauptdiagnosegruppen und zum anderen auch die Aufteilung in die Zeitcluster 1997 bis 2002 versus 2003 bis 2008 beibehalten. Tabelle 2 bietet einen Überblick über die demographischen Daten wie Alter, Geschlecht und BMI.

Variable		COPD n=192		Thorax n=220		OHS n=165		NME n=365	
Alter, y	MW	62		62		60		57	
	SD	±10		±10		±11		±15	
	min	24		17		28		10	
	max	80		87		82		85	
Geschlecht	w	78 (41%)		127 (58%)		85 (52%)		118 (32%)	
	m	114 (59%)		93 (42%)		80 (48%)		247 (68%)	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	MW	24		25		43		24	
	SD	±6		±6		±9		±6	
	min	14		12		30		10	
	max	45		54		72		47	
Zeitcluster		97-02 n=84	03-08 n=108	97-02 n=123	03-08 n=97	97-02 n=60	03-08 n=105	97-02 n=176	03-08 n=189
Alter, y	MW	63	63	60	64	58	62	56	59
	SD	±12	±9	±14	±15	±10	±12	±16	±10
	min	24	39	17	19	28	32	10	12
	max	80	79	85	87	73	82	82	85
Geschlecht	w (%)	32(38)	46(43)	73(59)	54(56)	26(43)	59(56)	55(31)	63(33)
	m (%)	52(62)	62(57)	50(41)	43(44)	34(57)	46(44)	121(69)	126(67)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	MW	23	25	24	26	42	44	23	24
	SD	±6	±6	±5	±7	±9	±10	±5	±6
	min	14	14	12	14	30	30	12	10
	max	42	45	44	54	72	68	46	47

Tab. 2: Demographische Daten des Patientenkollektivs nach Diagnosegruppen und Zeitcluster

Hinsichtlich der Altersverteilung liegt das mittlere Alter bei Einleitung der Beatmung in allen Diagnosegruppen um 60 Jahre. Das mit 57 Jahren geringste mittlere Alter und die größte Standardabweichung findet sich bei der Gruppe der neuromuskulären Erkrankungen und lässt sich durch das teils noch jugendliche Alter einiger Patienten, z.B. mit SMA oder Muskeldystrophie Typ Duchenne erklären.

Bei der Geschlechtsverteilung zeigt sich insgesamt mit n=534 (57%) männlichen versus 408 (43%) weiblichen Patienten/innen ein geringes Überwiegen der männlichen Patienten. Werden die Diagnosegruppen separat betrachtet, überwiegt der Anteil der Männer in der Gruppe der COPD-Patienten sowie bei den

neuromuskulären Patienten. Bei der Gruppe der Thoraxdeformitäten und der Gruppe der OHS-Patienten werden mehr Frauen als Männer beatmet. Im Verlauf der untersuchten 12 Jahre nimmt der Anteil der Frauen bei den COPD-Patienten mit 38% in den ersten 6 Jahren im Vergleich zu 43% in den folgenden sechs Jahren und in der Gruppe der OHS-Patientinnen von 43% auf 56% zu.

Der mittlere BMI ist in den Gruppen COPD, Thorax und NME beträgt 24 bzw. 25 kg/m<sup>2</sup>. Nur in der Gruppe der OHS-Patienten, bei denen definitionsgemäß der BMI erhöht ist, findet sich mit 43 kg/m<sup>2</sup> ein deutlich erhöhter BMI. Dieser ist im Verlauf der zwei Zeitintervalle leicht ansteigend von 42 kg/m<sup>2</sup> auf 44 kg/m<sup>2</sup>.

### **3.2 Ergebnisse der Funktionsuntersuchungen**

In diesem Abschnitt werden zuerst die Ergebnisse der Untersuchungen vor Einleitung der Beamtungstherapie präsentiert. Daraus ist bereits der Schwergrad der Erkrankungen ersichtlich. Im Verlauf werden dann die durch die Therapie bedingten Veränderungen dargestellt.

#### **3.2.1 Vitalkapazität und FEV1**

Eine lungenfunktionsanalytisch nachgewiesene Restriktion mit reduzierter Vitalkapazität ist bei fast allen Patienten ein Parameter der Beeinträchtigung der Atempumpe. In allen Diagnosegruppen fand sich eine deutliche Einschränkung der VK, wobei die Gruppe der Thoraxdeformitäten die kleinste VK und die Gruppe der OHS Patienten die größte VK aufweisen. Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Mittelwerte mit Standardabweichung sowie Minimum und Maximum der VK der einzelnen Diagnosegruppen unterteilt in die beiden 6-Jahres Zeitcluster. Da aufgrund der gesundheitlichen Situation nicht alle Patienten für eine Lungenfunktionsuntersuchung in der Lage waren, entspricht n-Werte der Anzahl der Patienten mit vorliegenden Daten, wobei n-Pat. die Gesamtanzahl der Patienten angibt.

	COPD		Thorax		OHS		NME	
Jahr	97-02	03-08	97-02	03-08	97-02	03-08	97-02	03-08
n-Pat.	84	108	123	97	60	105	176	189
VK-Initialwerte								
n-Werte	58	89	106	84	48	76	135	152
MW	1,85	1,73	1,13	1,20	2,16	1,72	1,77	1,75
SD	±0,78	±0,62	±0,39	±0,42	±0,83	±0,73	±0,84	±0,80
min	0,7	0,8	0,5	0,3	0,9	0,4	0,4	0,4
max	4,3	3,3	2,2	2,2	4,1	3,9	5,3	4,4
VK nach 3-6 Monaten								
n-Werte	34	59	100	74	46	58	86	95
MW	2,07	1,78	1,23	1,24	2,50	2,36	1,79	1,75
SD	±0,96	±0,72	±0,36	±0,48	±0,88	±0,96	±0,79	±0,83
min	1,1	0,7	0,5	0,5	0,7	0,7	0,7	0,3
max	6,2	3,7	2,5	2,3	4,2	4,8	4,8	4,7

Tab. 3: Vitalkapazität initial sowie nach 3-6 Monaten nach Diagnosegruppen und Zeitcluster

Um den Unterschied zwischen den Initialwerten und den Werten nach 3-6 Monaten nach Beatmungsbeginn zu analysieren und die Signifikanz mittels eines zweiseitigen t-Test für verbundene Stichproben durchzuführen, wurden nur diejenigen Patienten in die folgende Auswertung einbezogen, bei denen beide Werte vorlagen.

	COPD		Thorax		OHS		NME	
Jahr	97-02	03-08	97-02	03-08	97-02	03-08	97-02	03-08
n-Pat	27	54	91	68	40	48	75	83
MW initial	2,07	1,77	1,11	1,18	2,23	1,86	1,79	1,82
MW nach 3-6 Mon	2,17	1,81	1,24	1,28	2,50	2,30	1,83	1,81
t-Test p=	0,330	0,353	7,834 E-09	0,0005	0,005	3,036 E-06	0,436	0,845
Signifikanz (p<0,05)	n	n	j p<0,001	j p<0,001	j p<0,01	j p<0,001	n	n

Tab. 4: Veränderung der VK nach Diagnosegruppen und Zeitcluster unter Beatmung

In den Gruppen der Patienten mit Thoraxdeformitäten und OHS konnte eine signifikante Zunahme der Vitalkapazität nach Beatmungstherapie nachgewiesen werden. Bei den COPD-Patienten zeigte sich eine geringfügige Verbesserung, wohingegen sich eine geringe Verschlechterung einzig in der Gruppe der neuromuskulären Erkrankungen nachweisen lies.

Für das Ausmaß der Atemwegsobstruktion ist die FEV1 in Litern der entscheidende Parameter. Dies ist vor allem für die Gruppe der COPD Patienten relevant. Mit einem Mittelwert von  $0,74 \pm 0,39$  l der COPD Patienten 97 bis 02 bzw. einem Mittelwert von  $0,75 \pm 0,32$  l der COPD Patienten 03 bis 08 kann die schwere Obstruktion bei den COPD Patienten verdeutlicht werden. Tabelle 5 stellt eine Übersicht des Verlaufes der FEV1 Werte vor und 3 bis 6 Monaten nach Beatmungsbeginn dar, wobei nur die paarig vorhandenen Werte in die Auswertung einflossen.

	COPD		Thorax		OHS		NME	
Jahr	97-02	03-08	97-02	03-08	97-02	03-08	97-02	03-08
n-Pat	28	54	91	68	40	48	75	82
MW initial	0,82	0,78	0,74	0,87	1,46	1,31	1,45	1,49
MW nach 3-6 Mon	0,88	0,80	0,86	0,97	1,70	1,59	1,45	1,46
t-Test p=	0,408	0,335	2,810 E-10	0,006	0,001	2,916 E-05	0,975	0,535
Signifikanz (p<0,05)	n	n	j p<0,001	j p<0,01	j p<0,01	j p<0,001	n	n

Tab. 5: Veränderung der FEV1 nach Diagnosegruppen und Zeitcluster unter Beatmung

Die niedrige FEV1 der Patienten mit Thoraxwandrestriktion kann durch die ausgeprägte Restriktion erklärt werden und ist somit nicht Ausdruck einer Obstruktion per se. Folglich zeigt sich auch bei der FEV1 analog zur VK eine signifikante Verbesserung nach Beatmung. Bei den COPD Patienten verbesserte sich die FEV 1 nur geringfügig.

### 3.2.2 Blutgasuntersuchungen

Die initial oftmals ausgeprägte Hyperkapnie ist Ausdruck der schweren Hypoventilation und Kriterium zur Einleitung der Beatmungstherapie. Bei einem mittleren  $pCO_2$  von 55 mmHg aller Patienten fanden sich die höchsten  $pCO_2$  Werte bei den COPD Patienten und die niedrigsten bei den Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. Tabelle 6 stellt die Kohlendioxid- sowie Sauerstoffpartialdruckwerte des Patientenkollektives vor Einleitung der Beatmung dar, dabei erfolgte die Blutgasanalyse unter Raumluft.

Hinsichtlich des Sauerstoffpartialdrucks erhielten die Patienten entsprechend der Leitlinien [Magnussen 08] eine Sauerstofflangzeittherapie, wenn unter Beatmungstherapie die entsprechenden Grenzwerte unterschritten wurden. Dementsprechend benötigten fast alle COPD Patienten Sauerstoff. Der höchste Sauerstoffpartialdruck und somit eine Sauerstofflangzeittherapie bei lediglich 14% bzw. 18% fand sich bei den Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen.

	COPD		Thorax		OHS		NME	
Jahr	97-02	03-08	97-02	03-08	97-02	03-08	97-02	03-08
n-Pat	84	108	123	97	60	105	176	189
$pCO_2$								
n-Werte	84	103	122	94	60	105	170	185
$pCO_2$ MW	59	61	54	52	56	60	49	46
$pCO_2$ SD	$\pm 12$	$\pm 12$	$\pm 10$	$\pm 9$	$\pm 9$	$\pm 15$	$\pm 13$	$\pm 10$
$pCO_2$ min	34	38	37	34	40	34	28	30
$pCO_2$ max	97	100	104	83	92	118	106	84
$pO_2$								
n-Werte	72	71	111	81	51	84	136	171
$pO_2$ MW	52	47	54	56	50	47	65	66
$pO_2$ SD	$\pm 13$	$\pm 12$	$\pm 12$	$\pm 13$	$\pm 10$	$\pm 10$	$\pm 13$	$\pm 12$
$pO_2$ min	30	29	29	29	34	25	29	32
$pO_2$ Max	99	94	85	112	84	71	94	98
LTOT (n)	76	105	57	52	33	81	32	27
% von ges.	90%	97%	46%	54%	55%	77%	18%	14%

Tab. 6: Blutgase vor Einleitung der Beatmung

## **Entwicklung der CO<sub>2</sub>- Werte unter Therapie im beatmungsfreien Intervall**

Die Entwicklung der CO<sub>2</sub> Werte unter Spontanatmung ist der am besten geeignete Parameter zur Beurteilung der Effektivität der Beatmung. Auch Qualität und indirekt auch die Quantität der Beatmung können so beurteilt werden. Nach Verbesserung der Ventilation mittels Beatmung zeigen sich rückläufige CO<sub>2</sub> Werte. Insgesamt fand sich bei allen Hauptdiagnosegruppen eine signifikante Reduktion der CO<sub>2</sub> Werte.

Die initial höchsten Werte fanden sich bei den COPD Patienten. Sowohl in der Gruppe der 45 Patienten von 97 bis 02 wie auch in der Gruppe der 62 Patienten von 03 bis 08 zeigte sich eine signifikante Verbesserung der CO<sub>2</sub> Werte, wobei sie im Vergleich zu den anderen Hauptdiagnosegruppen auch nach Beatmung noch stark erhöht sind. Der Vergleich der beiden nach Jahren getrennten Gruppen ergibt keinen großen Unterschied. Entsprechend der o.g. niedrigeren Werte der VK und der FEV1 in den späteren Jahren bei den COPD sowie OHS Patienten finden sich in diesen Gruppen auch höhere CO<sub>2</sub> Werte als Ausdruck der zunehmenden Schweregrade. Als Ausdruck der im Lauf der Jahre erfolgten Verbesserung der Beatmung finden sich die niedrigsten CO<sub>2</sub>-Werte in den Gruppen der n=75 Patienten mit Thoraxdeformitäten, den n=64 OHS Patienten sowie den n=109 Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen der Jahre 03 bis 08.

Abbildung 12 zeigt die jeweiligen Mittelwerte und die dazugehörige Standardabweichung der CO<sub>2</sub>-Werte vor Einleitung der Beatmung und nach max. sechs Monaten. Daraus ist ersichtlich, dass die deutlichste Verbesserung bei den OHS-Patienten sowohl bei den n=47 Patienten von 97 bis 02 wie auch den späteren Patienten gelang. Eine Normalisierung des Mittelwertes war nur bei den n=98 Patienten der Jahre 97 bis 02 sowie den n=109 Patienten der Jahre 03 bis 08 in der Gruppe der neuromuskulären Erkrankungen möglich. Hier reduzierte sich der MW von 50±14 mmHg auf 43±8 mmHg bzw. von 46±10 mmHg auf 42±10 mmHg.

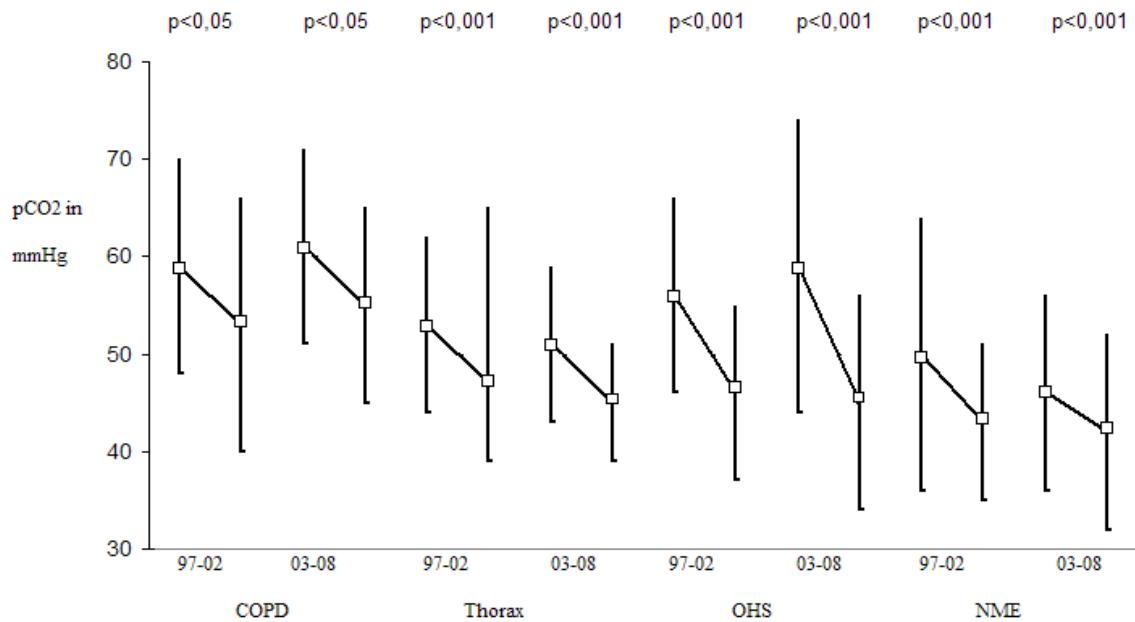


Abb. 12: Auswirkung der Beatmung auf die pCO<sub>2</sub>-Werte mit MW und SD nach Diagnosegruppen und Zeitcluster

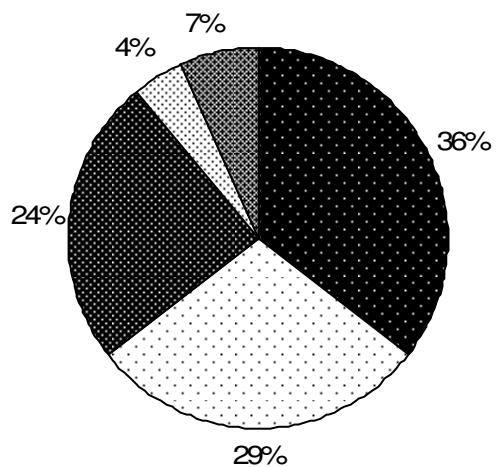
Neben den signifikanten Unterschieden der mittleren pCO<sub>2</sub> Werte fiel der unterschiedliche Grad der Veränderung auf. Um dies zu analysieren, erfolgte entsprechend der Hauptdiagnosegruppen sowie der Höhe der Veränderung der pCO<sub>2</sub> Werte folgende Einteilung in 5 Gruppen:

- Besserung der pCO<sub>2</sub> Werte um mindestens 10 Torr
- Besserung der pCO<sub>2</sub> Werte um mindestens 5 Torr
- Gleichbleiben der pCO<sub>2</sub> Werte  $\pm 4$  Torr
- Verschlechterung der pCO<sub>2</sub> Werte um mindestens 5 Torr
- Verschlechterung der pCO<sub>2</sub> Werte um mindestens 10 Torr

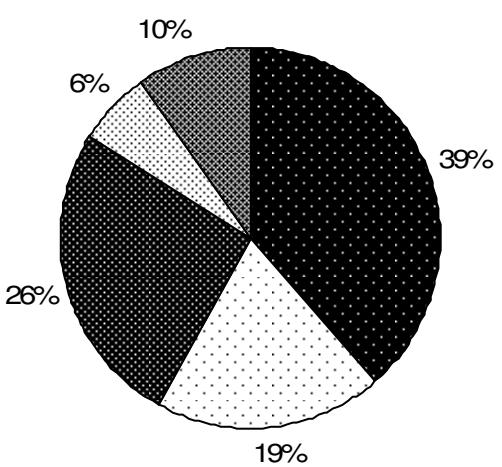
Abbildung 13 veranschaulicht entsprechend dieser Einteilung die Höhe der Veränderungen der pCO<sub>2</sub> Werte durch die Beatmung. Das beste Ansprechen zeigte sich bei den OHS Patienten mit einer Verbesserung der Hyperkapnie bei 69% bzw. 68% aller Patienten. Das niedrigste Ansprechen lag bei den Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen bei max. 50% vor. Auffällig ist der große Prozentsatz der Patienten, bei denen keine wesentliche Veränderung der Hyperkapnie durch Beatmungstherapie erreicht werden konnte. Dieser lag abhängig von den unterschiedlichen Diagnosen zwischen 24% bei den COPD Patienten und 59% bei

den Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. Andererseits fand eine Zunahme der Hyperkapnie gerade in dieser Gruppe nur bei max. 5% statt.

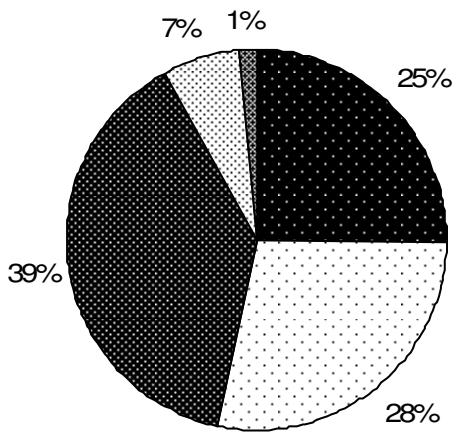
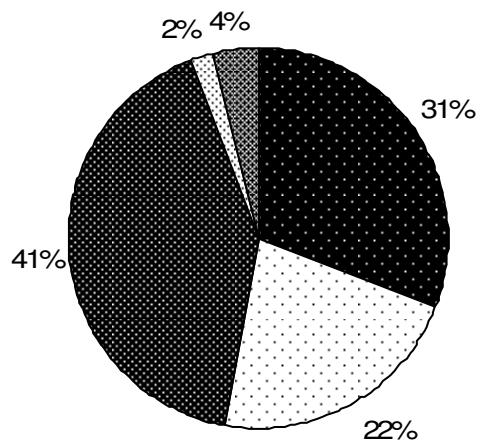
**97 bis 02**



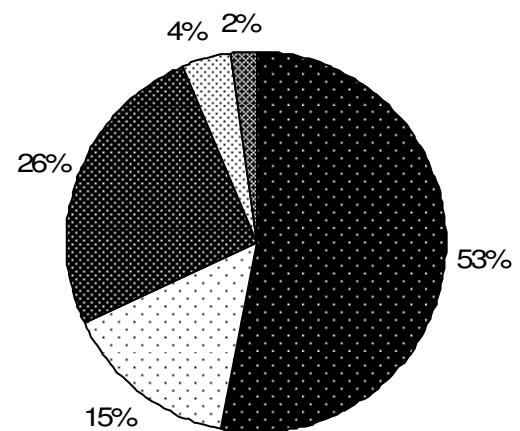
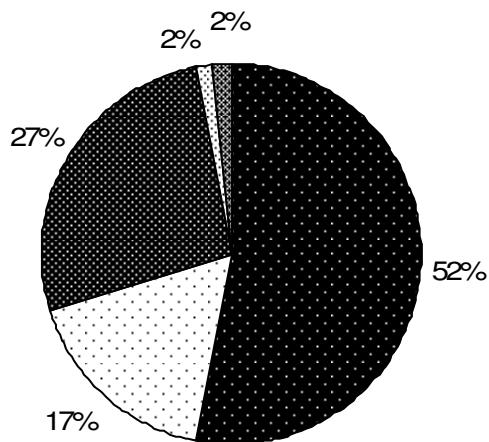
**03 bis 08**



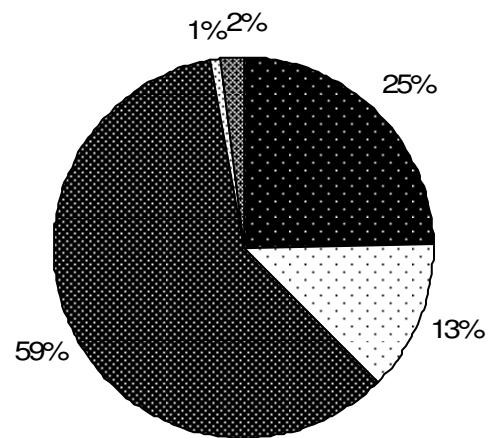
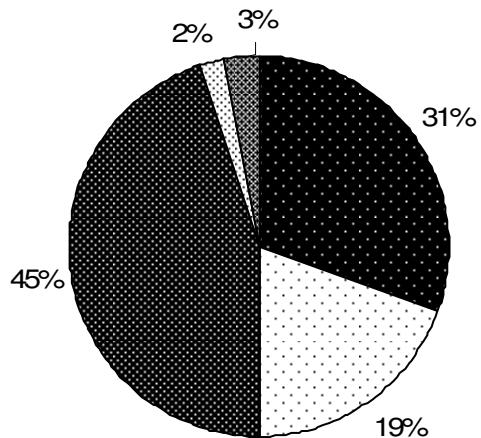
**Thorax**



## OHS



## NME



### Legende:

- $\geq 10$  torr verbessert
- $\geq 5$  torr verbessert
- gleich
- $\geq 5$  torr verschlechtert
- $\geq 10$  torr verschlechtert

Abb 13.: Anprechen des  $pCO_2$  unter Beatmungstherapie nach Diagnosegruppen und Zeitcluster

### 3.2.3 Mundverschlussdruckwerte

Der maximale Inspirationsdruck Pimax dient zur Erfassung der maximalen Kapazität der Atempumpe. Bei Entlastung der Atempumpe durch eine intermittierende

Beatmungstherapie besteht die Annahme, dass sich der Pimax unter Beatmung verbessert.

Wie aus Tabelle 7 zu entnehmen ist, findet sich die initial deutlichste Einschränkung des Pimax bei den Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen mit einem Durchschnittswert von  $3,24 \pm 1,85$  kPa bzw.  $3,22 \pm 1,40$  kPa. In dieser Gruppe konnte ebenso wie bei den COPD-Patienten nur eine geringfügige jedoch keine signifikante Verbesserung erzielt werden.

	COPD		Thorax		OHS		NME	
Jahr	97-02	03-08	97-02	03-08	97-02	03-08	97-02	03-08
n-Pat	19	23	91	58	25	34	65	70
MW initial	4,58	4,66	3,57	3,82	4,46	4,16	3,24	3,22
MW nach 3-6 Mon	4,76	4,92	4,30	4,36	6,60	5,46	3,50	3,41
t-Test p=	0,583	0,225	1,41 E-6	5,37 E-5	3,19 E-5	6,02 E-05	0,259	0,256
Signifikanz ( $p < 0,05$ )	n	n	j $p < 0,001$	j $p < 0,001$	j $p < 0,001$	j $p < 0,001$	n	n

Tab. 7: Verlauf des Pimax unter Beatmungstherapie

Somit zeigt sich trotz der stark mitarbeitsabhängigen Untersuchung eine signifikante Verbesserung der Pimax-Werte bei den Patienten mit Thoraxdeformitäten sowie den OHS-Patienten.

### 3.2.4 Unterschiede innerhalb der Gruppe der neuromuskulären Erkrankungen: ALS versus non-ALS

Die Gruppe der Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen ist anzahlmäßig im Gautinger Kollektiv die größte Gruppe. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher neuromuskulärer Erkrankungen mit unterschiedlicher Progredienz der Erkrankung wird die Gruppe im folgenden nochmals in die rasch progrediente Gruppe der ALS-Patienten sowie eine Gruppe mit allen anderen neuromuskulären Erkrankungen aufgeteilt und Veränderungen des  $\text{CO}_2$ , der FEV1, der VK sowie des Pimax im Verlauf unter Beatmung analysiert. Auch hier wurden die beiden Zeitcluster 97 bis 02 sowie 03 bis 08 getrennt voneinander betrachtet. Im ersten Zeitcluster von 97 bis 02

fanden sich n=97 ALS Patienten versus n=79 non-ALS-Patienten, im zweiten von 03 bis 08 waren es n=102 ALS-Patienten und n= 87 non-ALS-Patienten. Um einen Vergleich der Parameter zu ermöglichen, gehen erneut nur die Patienten in die Auswertung ein, von denen ein Wert vor sowie nach 3-6 Monaten Beatmungstherapie vorliegt. Vor allem bei den ALS Patienten fällt auf, dass die Kontrolluntersuchung nur noch bei 30-50 % der Patienten durchführbar war. Dies ist Ausdruck des teils raschen Verlaufs der Erkrankung. Tabelle 8 zeigt den Vergleich der Mittelwerte vor und nach Beatmung und gibt Auskunft über einen evtl. signifikanten Unterschied.

	97 bis 02		03-08	
	ALS	non-ALS	ALS	non-ALS
<b>pCO<sub>2</sub></b>				
Patienten n=	41	57	47	62
MW vor Therapie	47	53	43	48
MW nach Beatmung	42	44	42	42
p nach t-Test	0,028	8,49 E-7	0,472	2,50 E-6
Signifikanzniveau		< 0,001		<0,001
<b>FEV1</b>				
Patienten n=	33	42	33	49
MW vor Therapie	1,88	1,11	1,86	1,24
MW nach Beatmung	1,74 ↓	1,22 ↑	1,70 ↓	1,33 ↑
p nach t-Test	0,04	0,034	0,034	0,064
Signifikanzniveau	<0,05	<0,05	<0,05	
<b>VK</b>				
Patienten n=	32	43	31	50
MW vor Therapie	2,35	1,37	2,34	1,53
MW nach Beatmung	2,18↓	1,56 ↑	1,97 ↓	1,73 ↑
p nach t-Test	0,07	9,197 E-5	0,00047	0,0043
Signifikanzniveau		<0,001	<0,001	<0,005
<b>Pimax</b>				
Patienten n=	29	37	29	41
MW vor Therapie	3,60	2,99	3,04	3,34
MW nach Beatmung	3,06 ↓	3,65 ↑	2,90 ↓	3,77 ↑

p nach t-Test	0,0042	0,0022	0,57	0,06
Signifikanzniveau	<0,005	<0,005		

Tab. 8: Vergleich ALS versus non-ALS anhand pCO<sub>2</sub>, FEV1, VK und Pimax

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, ergibt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen, jedoch keinen Unterschied zwischen den Jahreszeiträumen. Die ALS-Patienten sprechen insgesamt deutlich schlechter auf die Therapie an. Der pCO<sub>2</sub> Wert verbessert sich zwar, jedoch nicht signifikant und bei den Parametern FEV1, VK und Pimax kommt es sogar zu einer Verschlechterung unter Therapie. In der Gruppe der non-ALS-Patienten findet sich eine signifikante Verbesserung der CO<sub>2</sub>-Werte wie auch der FEV1, der VK und des Pimax.

### 3.3 Veränderungen hinsichtlich der Beatmung

#### 3.3.1 Beatmungszugang

In den vergangenen Jahren kam es durch die zunehmenden Patientenzahlen auch zu einer rasanten Entwicklung der Beatmungsgeräte und des Beatmungszubehörs. In den ersten Jahren war die Anzahl der maßangefertigten Individualmasken mit 83 bis 92% sehr hoch. Im Lauf der Jahre führte die Weiterentwicklung der konfektionierten Industriemasken mit einem immer breiteren Angebot zu einer Zunahme des Tragekomforts, so dass der Anteil der Industriemasken in den Jahren 03 bis 08, wie in Tabelle 9 ersichtlich ist, bei 34 bis 63 % lag. Der weiterhin teils sehr hohe Anteil an Individualmasken bei unseren Patienten ist durch die teils hohen Beatmungsdrücke und langen Beatmungszeiten zu erklären, die einen optimalen Tragekomfort erfordern.

	n-Pat.	Industriemaske	Individualmaske
COPD			
97-02	84	14 (17%)	70 (83%)
03-08	108	68 (63%)	40 (37%)
Thorax			
97-02	123	10 (8%)	113 (92%)
03-08	97	33 (34%)	64 (66%)
OHS			

97-02	60	4 (7%)	56 (93%)
03-08	105	41 (39%)	64 (61%)
NME			
97-02	176	26 (15%)	150 (85%)
03-08	189	86 (46%)	103 (54%)

Tab.9 Verteilung der Industrie- bzw. Individualmasken

### 3.3.2 Beatmungsmodus

Die Auswahl des Beatmungsmodus ist abhängig von der Grundkrankheit, der Beatmungseinstellung sowie der Akzeptanz des Patienten. In den ersten Jahren zeigte sich noch eine breite Variabilität hinsichtlich des Beatmungsmodus. Die volumenkontrollierte Beatmung wurde mit 15% bis 60% regelmäßig eingesetzt. In den folgenden Jahren wurde die Beatmung mit Druckvorgabe bevorzugt. Im untersuchten Patientenkollektiv wurden in den Jahren 03 bis 08 je nach Akzeptanz 85 bis 100% mit Druckvorgabe beatmet.

	n-Pat.	Druckvorgabe	Volumenvorgabe
COPD			
97-02	84	63 (75%)	21 (25%)
03-08	108	108 (100%)	
Thorax			
97-02	123	76 (62%)	47 (38%)
03-08	97	91 (94%)	6 (6%)
OHS			
97-02	60	51 (85%)	9 (15%)
03-08	105	105 (100%)	
NME			
97-02	176	71 (40%)	105 (60%)
03-08	189	160 (85%)	29 (15%)

Tab.10: Verteilung der Beatmungsmodi

## 4. Diskussion

In den vergangenen 15 Jahren zeigte sich ein rasanter Zuwachs der nichtinvasiven außerklinischen Beatmung zur Therapie der chronischen ventilatorischen Insuffizienz [Leger 94]. Die vorliegende Arbeit stellt die Entwicklung der nichtinvasiven intermittierenden außerklinischen Beatmung in der Klinik für Intensivmedizin und Langzeitbeatmung an den Asklepios Fachkliniken München–Gauting über den 12-jährigen Zeitraum vom 1997 bis 2008 dar. In Übereinstimmung mit den internationalen Daten fand sich auch in Gauting eine deutliche Zunahme der Therapieeinleitungen. Waren es von 1988 bis 1996 noch 175 Patienten, die eine NIV erhielten, so steigerte sich im untersuchten Zeitraum die Anzahl der erstmalig mit NIV therapierten Patienten auf 942. 2005 wurde die Prävalenz der außerklinischen Beatmung in Europa auf 6,6 heimbeatmete Menschen pro 100.000 Einwohner geschätzt mit der größten Prävalenz in Frankreich (17) und der niedrigsten in Polen (0,5). Deutschland lag mit einer Prävalenz von 6,5 im mittleren Bereich [Lloyd 05]. Die Gründe für diesen schellen Anstieg sind zum einen in der Entwicklung der nichtinvasiven Beatmung selbst mittels fortschreitender Verbesserung des Equipments und zum anderen in der Ausdehnung geeigneter Diagnosen zu sehen [Lloyd 05]. In etlichen Untersuchungen konnte inzwischen neben einer Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik auch eine Reduktion von Mortalität und Morbidität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden [Leger 94, Simonds 95, Meecham 95]. Dabei ist die Evidenz der Senkung der Mortalität nicht hoch. Aus ethischen Gründen sind jedoch große randomisierte Studien nicht zu erwarten.

### 4.1 Verteilung der Diagnosen sowie der Patientencharakteristika im nationalen und internationalen Vergleich

Die Einteilung der Patienten nach Hauptdiagnosegruppen in der vorliegenden Arbeit erfolgte in Anlehnung an die internationale Literatur [Lloyd 05, Laub 06, Janssens 03]. Gelegentlich wurden Patienten mit Tuberkulose, Kyphoskoliose oder Post-Polio-Patienten als separate Gruppe analysiert. In der vorliegenden Arbeit wurde in der Gruppe der Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen zudem nochmals eine Unterteilung nach ALS und Nicht-ALS vorgenommen. Dies wurde aufgrund der Spezialisierung der Klinik als sinnvoll erachtet.

Verglichen mit anderen Beamtungszentren in Deutschland fällt der mit 20% vom Gesamtkollektiv niedrige Anteil von COPD-Patienten auf. Der durchschnittliche Anteil der COPD Patienten liegt sowohl in Deutschland mit 42% als auch in Europa mit 34,5% deutlich höher [Lloyd 05]. Ursächlich dafür kann sowohl die historische Entwicklung in Gauting mit dem Schwerpunkt neuromuskulärer Patienten wie auch die strenge Indikationsstellung bei Patienten mit COPD gesehen werden. Bis Mitte der 90iger Jahre des letzten Jahrhunderts wurde eine nichtinvasive außerklinische Beatmung in Gauting in erster Linie bei Patienten mit Thoraxdeformitäten oder neuromuskulären Erkrankungen eingeleitet. Für diese Gruppen existierten bereits erfolgsversprechende Untersuchungen [Leger 94].

Für die COPD-Patienten wurde die Wirksamkeit einer nichtinvasiven Beamtung zunächst beim akuten hyperkapnischen Ventilationsversagen erst ab 1990 in verschiedenen Arbeitsgruppen nachgewiesen [Brochard 90, Meduri 91, Foglio 92, Vitacca 93]. Auch in den folgenden Jahren lagen nur wenige Studienergebnisse vor, die den Einfluss von NIV auf die Mortalität zeigten. Ein Langzeitüberlebensvorteil konnte in zwei prospektiven Studien mit einer Beobachtungszeit von 12 Monaten zunächst nicht nachgewiesen werden [Casanova 00, Clini 02]. In den Metaanalyse von Wijkstra 2003 konnte bei COPD Patienten, die über mindestens 3 Monate mindestens 5 Stunden nächtlich beatmet wurden, keine Verbesserung hinsichtlich der Lungenfunktionsparameter, des Gasaustausches oder der Schlafqualität gezeigt werden [Wijkstra 03]. Erst in neueren Untersuchungen, sowohl retrospektiv von Budweiser 2007 sowie in der bislang größten publizierten prospektiven Studie von Mc Evoy 2009, die eine Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren aufweist, konnten Überlebensvorteile nachgewiesen werden. Demnach resultiere eine Langzeit-NIV über durchschnittlich 4,5h täglich in einer statistisch signifikant niedrigeren Mortalität. [Mc Evoy 09]. Aus dem Grund der initial noch unzureichenden Studienergebnissen, wurde die NIV in Gauting während der ersten Jahre nur als letzte Therapieoption bei COPD-Patienten eingesetzt, die die Phase der stabilen Hyperkapnie bereits verlassen hatten. Des Weiteren wurde eine nichtinvasive außerklinische Beatmung nur bei denjenigen Patienten eingeleitet, die bereits den Nikotinabusus beendet hatten. Kritisch muss angemerkt werden, dass eine Nikotinabstinentz nicht von allen Zentren als Voraussetzung einer nichtinvasiven außerklinischen Beatmung gesehen wird. Es müssen jedoch alle Anstrengungen unternommen werden, um eine komplette Einstellung des Rauchens zu erreichen [Andreas 08]. Daher ist der

niedrige Anteil an COPD-Patienten am Gesamtkollektiv sicherlich ein Gautinger Spezifikum. Lediglich einige skandinavische Länder wie Schweden, Dänemark, Finnland, die Niederlande, Norwegen sowie Polen und Spanien wiesen ebenfalls einen Anteil der COPD-Patienten vom Gesamtkollektiv von kleiner 20% vor [Laub, Lloyd 05]

Einen Schwerpunkt am Gautinger Heimbeatmungskollektiv bilden sicherlich die Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. Diese stellen einen Anteil von insgesamt 39% aller Patienten dar, wobei der Anteil mit 40% in den Jahren 97 bis 02 versus 38% in den Jahren 03 bis 08 annähernd stabil bleibt. Auch dies lässt sich zum einen historisch noch durch die Poliomyelitis-Epidemie in den 50iger Jahren erklären. Der Anteil der Post-Polio-Patienten in dieser Gruppe beträgt immer noch 10%. Zum anderen erfolgte durch den engen Kontakt zu Prof. Borasio der Klinik für Neurologie des Klinikums Großhaderns sowie des Friedrich Baur Institutes eine Spezialisierung auf die Behandlung von ALS-Patienten. Da trotz bestehender internationaler Empfehlungen [Miller 1999] einige neurologische Kliniken eine Beatmung der ALS-Patienten immer noch zurückhaltend beurteilen, liegt der Anteil der ALS-Patienten am untersuchten Gesamtkollektiv der heimbeatmeten Patienten somit mit insgesamt 21% sehr hoch. Dies bestätigt die gute Zusammenarbeit der Gautinger Klinik mit dem Friedrich Baur Institut sowie mit Prof. Borasio der LMU München. Der durchschnittliche Anteil der neuromuskulären Erkrankungen liegt in Deutschland dagegen bei ca. 25% [Lloyd 05]. Europaweit schwankt der Anteil zwischen einem Minimum von 22% in Frankreich und Italien bis zu einem Anteil von ca. 84% in Dänemark und Polen [Lloyd 05].

Leider wurden in der europäischen Untersuchung die beiden Gruppen der Thoraxdeformitäten und der OHS-Patienten zu einer Gruppe zusammengefasst. Der Anteil dieser Gruppe von allen beatmeten Patienten betrug in der Eurovent-Studie 31%. In dem untersuchten Patientenkollektiv liegt der Anteil mit 41%, unterteilt in die Gruppe der Thoraxdeformitäten mit 23% und die Gruppe der OHS Patienten mit 18% deutlich höher. Auffallend ist die starke relative wie auch absolute Zunahme von OHS-Patienten im zeitlichen Verlauf [Janssens 03]. Betrug der Anteil 1997 bis 2002 noch 13% vom Gesamtkollektiv, so liegt er nun bei 21%. Dies spiegelt die in Deutschland seit Jahrzehnten kontinuierlich zunehmende Prävalenz der Adipositas (BMI  $\geq 30$ ) wieder. Nach einer Analyse von Daten der seit Mitte der 1980er Jahre durchgeführten Gesundheitssurveys und des Bertelsmann Gesundheitsmonitors

2003 stieg unter den Männern der Anteil der Übergewichtigen (BMI 25 bis < 30) um 2,8% auf insgesamt 52,9% sowie der Anteil der Adipösen (BMI > 30) um 6,3% auf insgesamt 22,5% Prozent. Bei Frauen stiegen die Quoten um 3,6% auf 35,6% (Übergewicht) sowie um 7,1% auf 23,3% (Adipositas) [Gesundheitbericht 2006]. Wie das Statistische Bundesamt mitteilt, waren im Jahr 2005 bereits insgesamt 58% der erwachsenen Männer und 42% der erwachsenen Frauen in Deutschland übergewichtig. Damit weist nur noch etwa ein Drittel der erwachsenen Deutschen ein gesundheitlich wünschenswertes Gewicht auf.

In der Analyse der Schweizer Heimbeatmungsdatenbank lag der Anteil der OHS Patienten bei 34% [Janssens 03].

Auch der Vergleich der Patientencharakteristika des vorliegenden Kollektivs mit den internationalen Daten ergab übereinstimmende Ergebnisse. Bei allen untersuchten Kollektiven war das im Mittel jüngste Alter bei Beatmungsbeginn bei den Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen zu finden. Dies ist durch das oft noch jugendliche Alter einiger Patienten z.B. mit Muskeldystrophien zu erklären. Lag das Durchschnittsalter im Schweizer Kollektiv bei  $47 \pm 22$  Jahren und im schwedischen Register bei  $49 \pm 16$  Jahren, zeigte sich im Gautinger Kollektiv ein mit  $57 \pm 15$  Jahren etwas älteres Durchschnittsalter. In den übrigen Diagnosegruppen lag das Alter übereinstimmend um das 60igste Lebensjahr. Auch bei der Geschlechtsverteilung zeigte sich eine Übereinstimmung zwischen den Gautinger und den internationalen Daten der Eurovent Untersuchung. Frauen waren schwerpunktmäßig bei den Thoraxwanderkrankungen am häufigsten vertreten. Dies konnte die vorliegende Untersuchung mit einem Frauenanteil von 58% bei den Patienten mit Thoraxwanderkrankungen sowie mit 52% bei den OHS-Patienten bestätigen. [Janssens 03, Laub, Lloyd 05]. Während die Frauen bei den Thoraxwanderkrankungen bereits in den Jahren 97 bis 02 häufiger beatmet wurden, zeigte sich bei den OHS-Patienten ein Wandel von einer männlichen Dominanz in den ersten Jahren zu einer weiblichen in den letzten Jahren. Ob dies mit einer stärkeren Zunahme der weiblichen Adipositas korreliert, oder die Frauen bislang länger bis zur Einleitung einer Beatmungstherapie abwarteten bleibt zu diskutieren. Auch hinsichtlich des BMI ergeben sich übereinstimmende Werte mit einem BMI von 42 bzw.  $43 \text{ kg/m}^2$  bei den OHS-Patienten versus ca. 21 bis  $26 \text{ kg/m}^2$  bei den übrigen Diagnosegruppen.

## **4.2 Methodik der Datenerfassung**

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Beurteilung des Verlaufs der auszuwertenden Parameter wie  $pCO_2$ , Pimax etc. vor und unter Beatmung im Rahmen einer Zweipunktanalyse. Kritisch angemerkt werden muss, dass sehr kranke Patienten, die bereits vor der ersten Kontrolluntersuchung verstorben nicht in die Auswertungen eingingen. Auch Patienten, die in den ersten 6 Monaten nach Einleitung nicht zu einer empfohlenen Kontrolluntersuchung erschienen, da sie diese entweder gar nicht oder woanders durchführen ließen, konnten nicht in die Analysen eingehen. Eventuell waren diese Patienten mit der Therapie so zufrieden und die Werte hatten sich so gebessert, dass ein Kontrolltermin als unnötig empfunden wurde. Dies ist jedoch rein spekulativ. Aufgrund der Zweipunktanalyse ist eine Aussage zum Longitudinalverlauf einzelner Patienten oder auch der Patientengruppe nicht möglich.

## **4.3 Beatmungseffekte bei stabiler chronischer COPD**

In der Literatur finden sich mittlerweile viele Arbeiten, die zeigen, dass mittels NIV physiologische Parameter wie die Blutgase, die Spontanatemfrequenz und die Lungenfunktion bzw. Überblähung verbessert werden können [Meecham 95, Clini 02, Budweiser 07a, Nikcol 08, Budweiser 05, Windisch 02c, 06c, 05b, 09b, Dreher 09]. In Übereinstimmung dazu fand sich auch bei den Gautinger Patienten, die nach dem Prinzip der High-Intensity-Beatmung behandelt werden, eine signifikante Reduktion des Spontan- $pCO_2$  durch die Beatmungstherapie. Dabei erfolgte die Messung des Spontan- $pCO_2$  jeweils 1-3 Stunden nach Pausieren der NIV. Der mittlere  $pCO_2$  fiel im Zeitraum 97 bis 02 von 59 auf 52 Torr, bzw. im Zeitraum 03 bis 08 von 61 auf 55 Torr. Auffällig ist jedoch, dass sich bei einem Viertel der Patienten der initiale  $pCO_2$  nicht verändert, bzw. sich sogar bei 11% (97 bis 02) bzw. bei 16% (03 bis 08) verschlechtert. Eine effektive Beatmung vorausgesetzt, würde das bedeuten, dass durch intermittierende Beatmung nicht bei allen Patienten die Hypoventilation am Tag verbessert werden könnte. Viel wahrscheinlicher sind jedoch eine nicht effektive Beatmung mit zu geringer Beatmungsdauer, Leckagebeatmung oder zu niedrige Beatmungsdrücken. Bei einem gewissen Anteil der non-responder kam es auch zur Krankheitsprogression mit Zunahme der obstruktiven Störung als Ursache. Bei diesen Patienten ist die Erkrankung bereits so weit fortgeschritten ist, dass sich die Blutgase auch unter Therapie stetig verschlechtern und sie sich ohne Therapie

mutmaßlich noch viel deutlicher verschlechtert hätten. Aufgrund der verbesserten Lebensqualität unter Beatmung mit vor allem Reduktion der empfundenen Dyspnoe [Clini 02, Meecham 95, Windisch 06c, 06b, 08a Tsolaki 08] hat die Beamtungstherapie dennoch einen wichtigen Platz in der Therapie, zumal Clini et al. 2009 annähernd gleiche Kosten für das Gesundheitssystem im Vergleich zu einer reinen Sauerstofflangzeittherapie angeben. Anzumerken bleibt, dass der Stellenwert der nichtinvasiven außerklinischen Beatmung noch nicht auf hohem Evidenzniveau geklärt ist. Die Daten von der Deutschen Multi-Center-Studie werden diesbezüglich von der Arbeitsgruppe um Dr. T. Köhnlein, Hannover, erwartet. Budweiser et al. beschreiben 2005 auch eine signifikante Verbesserung der VK sowie der FEV1. Bei den vorliegenden Daten zeigte sich zwar eine geringe, jedoch keine signifikante Verbesserung. Auch bei der Mundverschlussdruckmessung kam es unter Therapie zu einer Verbesserung des Pimax-Wertes. Diese war jedoch im Gegensatz zu Untersuchungen von Windisch et al. [Windisch 06c] nicht signifikant.

#### **4.4 Beatmungseffekte bei thoraxrestriktiven Erkrankungen**

Die chronisch ventilatorische Insuffizienz dieser Gruppe war neben den neuromuskulären Erkrankungen eine der ersten und häufigsten Indikationen zur NIV. In den letzten Jahren nimmt der Anteil der beatmeten Patienten mit Thoraxwanddeformitäten am Gesamtkollektiv zunehmend ab. Von 97 bis 02 waren es noch 28% aller Patienten, in den Jahren von 03 bis 08 nur noch 19%. Ursächlich dafür ist am ehesten die abnehmende Zahl von Patienten mit einem Post-Tuberkulose-Syndrom, bzw. Z.n. Thorakoplastik und die teils bereits im Vorfeld orthopädische Verhinderung der Entwicklung einer schweren Kyphoskoliose.

Bereits seit Jahren sind die positiven Effekte der NIV bekannt und in etlichen Untersuchungen veröffentlicht. Neben der Verbesserung der typischen Hypoventilationssymptomatik mit Verbesserung der Hyperkapnie wird auch eine Verbesserung der Lebensqualität, der körperlichen Belastbarkeit, eine Verringerung der Hospitalisierungsrate sowie eine Verbesserung der Lungenfunktion und der inspiratorischen Atemmuskelkraft beschrieben. [Leger 94, Budweiser 07d, Ferris 00, Domenech 03, Ellis 88, Gonzalez 03b, Nauffal 02, Schönhofer 01a, 01b, Buyse 03, Windisch 06c, Budweiser 06b]. Diese Ergebnisse konnten allesamt mit der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. Der mittlere  $pCO_2$  konnte 97 bis 02 signifikant von 53 Torr auf 47 Torr und von 03 bis 08 signifikant von 51 Torr auf 45

Torr gesenkt werden. Als Ausdruck der Verbesserung der Compliance mit Abnahme der restriktiven Ventilationsstörung konnte eine signifikante Verbesserung der VK nachgewiesen werden. Auch diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit den Ergebnissen von Budweiser und Estenne [Budweiser 07d, 06b, Estenne 93]. Bei der Messung der inspiratorischen Atemmuskelkraft mittels Pimax zeigte sich eine signifikante Zunahme um 21%, von initial 3,57 auf 4,30 von 97 bis 02. Da die restriktiven Veränderungen zumeist knöchern bedingt und somit irreversibel sind, ist die Therapie bei diesen Patienten im Gegensatz z.B. zu den Patienten mit OHS lebenslang notwendig.

#### **4.5 Beatmungseffekte bei OHS**

Bei der in den vergangenen Jahren deutlich zunehmenden Gruppe der OHS-Patienten hat sich der Einsatz der NIV bereits als eine effektive Therapie etabliert, auch wenn das Verständnis der Wirkungsweise noch teilweise lückenhaft ist [Redolfi 07]. Im Gautinger Patientenkollektiv sind die n=165 OHS-Patienten diejenigen, die die höchsten Ansprechraten auf NIV vorweisen konnten. Nur bei 4% der Patienten in den Jahren 97 bis 02 bzw. bei 6% in den Jahren 03-08 kam es zu einem Therapieversagen der NIV mit Verschlechterung der Blutgase. Hinsichtlich des mittleren pCO<sub>2</sub> kam es in dieser Gruppe zu dem größten signifikanten Abfall von initial 56 Torr auf 46 Torr 97-02 bzw. von 59 Torr auf 45 Torr 03-08. Auch bezüglich der Parameter FEV1, VK und Pimax fanden sich signifikante Verbesserungen. Die Ergebnisse sind übereinstimmend mit einigen Untersuchungen, die ebenfalls eine Verbesserung der Blutgase nachts unter Beatmung wie auch tagsüber unter Spontanatmung sowie eine Reduktion der Hypoventilationssymptomatik zeigten [de Lucas-Ramos 04, Storre 06, Budweiser 07e, Perez de Llano 05, Heinemann 07, Masa 01]. Die Arbeitsgruppen um Budweiser und Heinemann konnten 2007 eine Verbesserung der statischen Lungenfunktionsparameter unter NIV mit hohen Beatmungsdrücken nachweisen. Dies kann durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden. Ursächlich dafür ist, dass krankhaftes Übergewicht die Atmung durch eine restriktive Ventilationsstörung beeinträchtigt. Die Restriktion alleine reicht jedoch zur Erklärung des OHS nicht aus: Es gibt nur eine schwache Korrelation zwischen Körpergewicht und Ausmaß der Hypoventilation oder zwischen der Adipositas und der Thorax-Compliance [Randerath 08]. Die Pathophysiologie ist bis heute nicht zweifelsfrei verstanden, so dass es bislang nur unsichere mögliche

Ursachen gibt. Adipositas erhöht die Atemarbeit durch die größere Körpermasse, den erhöhten Sauerstoffbedarf, die reduzierte Zwerchfellbeweglichkeit und die Einengung der oberen Atemwege. Warum nur ein Teil der adipösen Menschen ein OHS entwickelt, bleibt noch unklar [Perez de Llano 05]. Bei einigen Patienten kann eine Überbeanspruchung der muskulären Atempumpe durch eine Veränderung der Schwellenwerte der Chemorezeptoren vermieden werden. Dies führt zur Hyperkapnie. Außerdem kommt auch dem Leptin eine Bedeutung in der Pathophysiologie des OHS zu [Randerath 08]. Aufgrund einer Leptin-Resistenz scheint bei übergewichtigen Patienten ein relativer Leptin-Mangel im zentralen Nervensystem zu bestehen, so dass die Ventilation nicht im ausreichenden Masse gesteigert werden kann, um eine Hyperkapnie zu verhindern.

Wie auch aus den vorliegenden Daten zu entnehmen ist, steigt der Anteil der adipösen Menschen und insbesondere der Frauen in den letzten Jahren deutlich. Da NIV neben der Symptomatik auch die Mortalität senkt [Budweiser 07e], erhält die Beatmungstherapie in diesem Bereich in den nächsten Jahren sicherlich noch einen großen Zuwachs. Selbstverständlich sollte gleichzeitig eine signifikante Gewichtsreduktion angestrebt werden. Nach dem Algorithmus zur Therapieeinleitung bei OHS der S2-Leitlinie invasive und nicht invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz sollte nach Gewichtsabnahme eine erneute Reevaluation und ggf. die Umstellung auf eine CPAP-Beatmung erfolgen. Nach einer weiteren Reevaluation nach drei Monaten mit klinischer Besserung und Tagesnormokapnie wird eine Langzeit-CPAP-Therapie empfohlen. Ggf. kann nach einem Auslassversuch in seltenen Fällen die Therapie auch ganz beendet werden.

#### **4.6 Beatmungseffekte bei neuromuskulären Erkrankungen**

Die Gruppe der Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen ist anzahlmäßig mit n=365 Patienten die größte Gruppe im untersuchten Kollektiv. Allerdings ist sie aufgrund der vielfältigen Diagnosen auch die heterogenste Gruppe. Den größten Anteil bilden die n=199 ALS-Patienten. Hinsichtlich der Blutgasanalyse fand sich in der Gesamtgruppe der Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen die niedrigste Hyperkapnie mit einem initialen Mittelwert von einem pCO<sub>2</sub> von 49 Torr bei n=170 Pat von 97 bis 02 bzw. von 46 Torr bei n=185 Pat von 03-08. Nach Beatmungstherapie normalisierte sich der mittlere pCO<sub>2</sub> auf 43 bzw. 42 Torr. Die Verbesserung bzw. sogar Normalisierung der Blutgase fand sich übereinstimmend zu

den vorliegenden Daten auch in mehreren Studien [Hein 99, Toussaint 06, Young 07, Carrey 90]. Die mit 45% bzw. 59% auffallend hohe Rate an Patienten, deren  $pCO_2$  mit  $\pm 5$  Torr annähernd gleich bleibt, lässt sich somit auch durch die initial niedrige Hyperkapnie erklären, bei der es durch eine  $pCO_2$  Senkung von nur wenigen Torr bereits zu einer Normalisierung kommt.

Teilt man die Gruppe nach Diagnosen in ALS-Patienten versus non-ALS-Patienten, zeigt sich ein deutlicher Unterschied. Bei den ALS-Patienten wird gemäß den Daten von Dreher et al. 2007, die einen möglichst frühen Beginn der Beatmung empfehlen [Dreher 2007], bereits bei einer deutlich niedrigeren Hyperkapnie mit der Beatmungstherapie begonnen. Begründung für die Einleitung einer Beatmung ist auch die nächtliche Hyperkapnie, die mit einem Ansteigen des Sauerstoopartialdruckes von mindestens 10 Torr auch gemäß Leitlinie eine klare Indikation zur Beatmung ist. Im Laufe der Jahre verstärkte sich dies nochmals, so dass der tagsüber gemessene mittlere  $pCO_2$  der ALS-Patienten mit 43 torr vor Beatmungstherapie bereits im Normbereich lag. Hintergrund der frühzeitigen Einleitung der Beatmungstherapie ist es, die Verschlechterung bei dieser teils rasch progredienten Erkrankung zu verlangsamen, anstatt erst dann zu beginnen, wenn die Werte schon sehr schlecht sind und der Patient aufgrund des insgesamt deutlich reduzierten Allgemeinzustandes von der Therapie nicht mehr profitiert. Diese Vorgehensweise bestätigt auch die Studie von Wards et al., die zeigten konnten, dass Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und nächtlicher Hyperkapnie innerhalb von 2 Jahren in mehr als 90% beatmungspflichtig werden [Wards 2005].

Die rasche Progredienz der Erkrankung ist auch ersichtlich aus der teils signifikanten Reduktion von FEV1, VK und Pimax. Die initialen Werte vor Beatmung waren jeweils deutlich besser als in der Gruppe der non-ALS-Patienten, verschlechterten sich jedoch im Verlauf rasch, wohingegen in der non-ALS-Gruppe jeweils teils signifikante Verbesserungen erzielt werden konnten. Lechtzin beschreibt 2006 eine reduzierte Compliance der Lunge, die durch Beatmungstherapie verbessert werden kann. In Relation dazu kann die VK wie auch die TLC verbessert werden. Ebenso beschreiben Kleopa 1999 sowie Bourke 03, dass NIV den Abfall der VK verzögern kann. Übertragen auf die vorliegenden Daten, bedeutet das, dass die Werte sich ohne NIV wahrscheinlich noch schneller verschlechtert hätten. Vor dem Hintergrund der vielfach nachgewiesenen Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen [Butz 03, Bourke 03, 06, Bach 87, 95, 00, 02b, 02c,

Aboussouan 01, Toussaint 06, Vianello 94, Winterholler 97, Farrero 05, Kleopa 99, Lo Coco 06, Pinto 95, Simonds 98], der Reduktion der Rate von Rehospitalisierungen, der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Schlafqualität, sollte auch in der Zukunft frühzeitig mit einer NIV begonnen werden.

#### **4.7 Veränderungen hinsichtlich des Beatmungsmodus und Beatmungszubehörs**

Seit den ersten Beatmungen mit Negativdruckbeatmung in den 50iger Jahren entwickelte sich die nichtinvasive Langzeitbeatmung rasant. Bis auf wenige Ausnahmefälle ist die Negativdruckbeatmung fast komplett verlassen und durch die Positivdruckbeatmung ersetzt worden. Die Hauptgründe für diesen Trend waren die großen, unhandlichen Negative-Pressure-Ventilation-Beatmungsgeräte (NPV), der erschwerte Zugang für den Patienten und auch die Gefahr einer Obstruktion der oberen Atemwege zu induzieren [Levy 89]. Im weiteren Verlauf war zwischen den beiden Hauptmodi: Beatmung nach Volumen- oder Druckvorgabe sowie nach einem assistiertem, kontrolliertem oder assistiert-kontrolliertem Modus zu entscheiden.

In den frühen Studien der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde eine volumenkontrollierte Beatmung (VCV) bevorzugt [Meyer TJ 94, Mehta S, 01]. Simonds et al. berichtete 1995 von n=170 Patienten, die eine volumenkontrollierte Beatmung erhielten gegenüber n=10 Patienten mit druckkontrollierter Beatmung [Simonds 95]. In der vorliegenden Arbeit wurde eine volumenkontrollierte Beatmung in den Jahren 97 bis 02 bei 41% und in den Jahren 03 bis 08 nur noch bei 7% aller Patienten durchgeführt. Dieser Wechsel Ende der 90iger Jahre hin zur Beatmung mit Druckvorgabe fand sich auch in anderen nationalen Beatmungszentren. In Kloster Graftschaft Schmallenberg wurde von 1990 bis 99 bei n=530 Patienten eine nichtinvasive Beatmung eingeleitet. Zunächst lag der Anteil an VCV bei bis zu 50% und war im Lauf der Jahre zugunsten einer Beatmung mit Druckvorgabe rückläufig [Storre JH, Schönhofer B 08]. Der initial noch häufige druckunterstützte Modus war zugunsten einer druckkontrollierten bzw. assistiert-kontrollierten Beatmung rückläufig [Storre JH, Schönhofer B 08]. Ein Grund für den Wechsel zur druckkontrollierten Beatmung ist, dass aktuelle Studien bei COPD Patienten eine Überlegenheit der kontrollierten Beatmung mit maximaler CO<sub>2</sub>-Reduktion zeigten [Windisch 02c, 06c, 05b, 09b, Dreher 09]. Langfristige prospektiv randomisierte Studien fehlen jedoch.

Auch bei den 21526 Patienten des „Eurovent-survey“, der 2005 veröffentlicht wurde und die Beatmungsdaten von insgesamt 329 Zentren vornehmlich aus Westeuropa auswertete, zeigte sich schwerpunktmaßig eine druckkontrollierte Beatmung bei ca. zwei Dritteln der Patienten [Lloyd 05].

Hinsichtlich des Beatmungszugangs sind in der Regel industrielle angefertigte Konfektionsmasken ausreichend. In den Anfängen der außerklinischen Beatmung waren nur wenige Maskenmodelle verfügbar. Da diese teils hart und unkomfortabel waren, lag der Anteil an individuell angefertigten Masken hoch. Auch bei den vorliegenden Daten aus Gauting fällt der mit annährend 90% hohe Anteil Individualmasken in den Jahren 97 bis 02 auf. Im Laufe der letzten Jahre gelang es durch die Zunahme von verschiedenen Maskenmodellen und gleichzeitig besserer Materialien den Anteil der Individualmasken deutlich zu reduzieren. Somit verwenden die meisten Beatmungszentren in Deutschland nur noch in 5% individuelle Masken (personal communication Prof. Köhler, Schmallenberg). Im vorliegenden Kollektiv liegt auch aktuell der Anteil an Individualmasken mit 37 bis 66% noch deutlich höher. Ein Vorteil der maßangefertigten Masken besteht in der Minimierung des Totraums und reduzierten Leckage [Saatci 04, Tsuboi 99]. Aufgrund der guten Zusammenarbeit mit einem Hersteller für Individualmasken mit einer außerordentlich guten Qualität und daraus resultierendem gutem Comfort mit der möglichen Folge längerer Anwendungszeiten, findet sich noch immer ein hoher Anteil an Individualmasken. Nachteil ist, dass die Masken nur solange verwendet werden können, bis sich die Anatomie des Patienten verändert und dies auch durch Korrektur der Maske mittels Abschleifen nicht aufgehoben werden kann. Ebenso wird der initial hohe Erstanschaffungspreis häufig als Argument gegen individuelle Beatmungsmasken genannt. In Frankreich z.B. werden die Masken ebenfalls aus einer Silikomischung direkt am Patienten in nur ca. 30 min modelliert, sind jedoch auch nur ca. sechs Monate benutzbar. [Leger 94]. Neben der weiteren Entwicklung der industriellen Masken ist für die Zukunft auch die Anwendung von halbvorgefertigten Masken, die durch eine schnell trocknende Substanz individuell am Patienten fertiggestellt werden können möglich.

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der Gautinger Heimbeatmungsdatenbank von 1997 bis 2008 erfasst und mit Hilfe eines Statistikprogramms ausgewertet. Ziel der Untersuchung war die Entwicklung der nicht invasiven außerklinischen Beatmung in Gauting anhand der Patientenzahlen, der Diagnosegruppen sowie der Effektivität der Therapie zu analysieren. Insbesondere wurden der Kohlendioxidpartialdruck unter Spontanatmung, der maximale Mundverschlussdruck sowie Veränderungen der FEV1 und der VK vor und während der Beatmungstherapie miteinander verglichen.

Insgesamt wurde im untersuchten Zeitraum bei n=942 Patienten der vier Hauptdiagnosegruppen COPD, restriktive Thoraxwanderkrankungen, OHS und neuromuskuläre Erkrankungen eine nichtinvasive außerklinische Beatmung eingeleitet. Gegenüber den vorherigen Jahren konnte eine deutliche Steigerung der Patientenzahlen gezeigt werden. Im Vergleich mit den nationalen und internationalen Heimbeatmungsdatenbanken zeigte sich als Gautinger Spezifikum ein relativ großer Anteil an Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und ein etwas geringerer Anteil an COPD-Patienten am Gesamtkollektiv. Hinsichtlich der Kohlendioxidpartialdruckwerte fand sich bei allen Diagnosegruppen eine signifikante Reduktion durch die Beatmungstherapie. Bei den maximalen Mundverschlussdruckwerten konnte eine signifikante Verbesserung bei den Patienten mit restriktiven Thoraxwanderkrankungen sowie bei den OHS-Patienten gezeigt werden.

Aufgrund der Effektivität der Behandlung mit der vernachlässigbar niedrigen Rate an Nebenwirkungen sowie der in den nächsten Jahren weiterhin steigenden Anzahl von Patienten mit COPD und OHS ist die Heimbeatmungstherapie eine Therapie mit zunehmender klinischer Relevanz.

Um den optimalen Erfolg der Beatmungstherapie zu erreichen, bleibt es für die Zukunft, die Selektion der geeigneten Patienten, das technische Equipment sowie auch vor allem den interdisziplinären Umgang mit der nichtinvasiven außerklinischen Beatmung stetig zu verbessern.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	= Abbildung
ALS	= Amyotrophe Lateralsklerose
BGA	= Blutgasanalyse
CO <sub>2</sub>	= Kohlendioxid
COPD	= chronic obstruktive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
FEV1	= forcierter exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde
KSA	= Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests
LTOT	= Langzeitsauerstofftherapie
m	= männlich
max	= Maximum
min	= Minimum
MW	= Mittelwert
NIV	= nichtinvasive Ventilation)
NME	= neuromuskuläre Erkrankung
NPV	= negative pressure ventilation
O <sub>2</sub>	= Sauerstoff
OHS	= Obesitas-Hypoventilationssyndrom
PNS	= peripheres Nervensystem
Tab.	= Tabelle
SD	= Standardabweichung (standard deviation)
VCV	= Volumenkontrollierte Beatmung
VK	= Vitalkapazität
w	= weiblich
ZNS	= zentrales Nervensystem

## 7. Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1 Das respiratorische System
- Abb. 2 Modell der Atempumpe
- Abb. 3 Darstellung der kumulativen Patientenzahl von 1997 bis 2008
- Abb. 4: KSA des  $pCO_2$  der COPD Patienten von 97 bis 02 vor Therapiebeginn
- Abb. 5: Histogramm des  $pCO_2$  der COPD Patienten von 97 bis 02 vor Therapiebeginn
- Abb. 6: KSA des  $pCO_2$  der COPD Patienten von 03 bis 08 vor Therapiebeginn
- Abb. 7: Histogramm des  $pCO_2$  der COPD Patienten von 03 bis 08 vor Therapiebeginn
- Abb. 8: Absolute Patientenzahlen nach Diagnosegruppe und Jahr
- Abb. 9: Prozentuale Patientenzahlen nach Diagnosegruppe und Jahr
- Abb. 10: Absolute Patientenzahlen der Zeiträume 97-02 versus 03-08 nach Diagnosegruppe und Jahr
- Abb. 11: Prozentuale Patientenzahlen der Zeiträume 97-02 versus 03-08 nach Diagnosegruppe und Jahr
- Abb. 12: Auswirkung der Beatmung auf die  $pCO_2$ -Werte mit MW und SD nach Diagnosegruppen und Zeitcluster
- Abb 13.: Ansprechen des  $pCO_2$  unter Beatmungstherapie nach Diagnosegruppen und Zeitcluster

## **8. Verzeichnis der Tabellen**

- Tab. 1 Verteilung der Einzeldiagnosen innerhalb der Hauptdiagnosegruppe
- Tab. 2: Demographische Daten des Patientenkollektivs nach Diagnosegruppen und Zeitcluster
- Tab. 3 Vitalkapazität initial sowie nach 3-6 Monaten nach Diagnosegruppen und Zeitcluster
- Tab. 4: Veränderung der VK nach Diagnosegruppen und Zeitcluster unter Beatmung
- Tab. 5: Veränderung der FEV1 nach Diagnosegruppen und Zeitcluster
- Tab. 6: Blutgase vor Einleitung der Beatmung
- Tab. 7: Verlauf des Pi-max unter Beatmungstherapie
- Tab. 8: Vergleich ALS versus non-ALS anhand pCO<sub>2</sub>, FEV1, VK und Pimax
- Tab. 9 Verteilung der Industrie- bzw. Individualmasken
- Tab. 10: Verteilung der Beatmungsmodi

## 9. Literaturverzeichnis

1. Aboussouan LS, Khan SU, Banerjee M, Arroliga AC, Mitsumoto H. Objective measures of the efficacy of noninvasive positive-pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis, *Muscle Nerve* 2001; 24(3): 403-9.
2. Anonymous. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report, *Chest* 99a; 116(2): 521-34.
3. Anonymous. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force, *Sleep* 99b; 22(5): 667-689.
2. Andreas S, Batra A, Behr J, Berck H, Chenot J, Gillissen A, Hering T, Herth F, Meierjurgen R, Muhlig S, Nowak D, Pfeifer M, Raupach T, Schulz K, Sitter H, Worth H. Tabakentwöhnung bei COPD – S3 Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 2008; 62(5): 255-272.
3. Annane D, Quera-Salva MA, Lofaso F, et al. Mechanisms underlying effects of nocturnal ventilation on daytime blood gases in neuromuscular diseases. *Eur Respir J* 1999;13:157–162.
4. Annane D, Orlikowski D, Chevret S, Chevrolet JC, Raphaël JC. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 17;(4):CD001941. Review.
5. Bach JR, Alba AS, Bohatiuk G, Saporito L, Lee M. Mouth intermittent positive pressure ventilation in the management of postpolio respiratory insufficiency, *Chest* 1987; 91(6): 859-864.
6. Bach JR, Wang TG. Noninvasive long-term ventilatory support for individuals with spinal muscular atrophy and functional bulbar musculature, *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76(3): 213-217.
7. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy, *Chest* 1997; 112(4): 1024-1028.
8. Bach JR, Niranjan V, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: A noninvasive respiratory management approach, *Chest* 2000; 117(4): 1100-1105.

9. Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory aids, *Chest* 2002(b); 122(1): 92-98.
10. Bach JR, Baird JS, Plosky D, Navado J, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes, *Pediatr Pulmonol* 2002(c); 34(1): 16-22.
11. Barthlen GM. Nocturnal respiratory failure as an indication of noninvasive ventilation in the patient with neuromuscular disease, *Respiration* 1997; 64 Suppl 1S. 35-38.
12. Bergmann KE, Mensink GB. Körpermaße und Übergewicht. *Gesundheitswesen* 1999; 61: 115-120.
13. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, et al. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology* 2003; 61:171-177.
14. Bourke SC, Shaw PJ, Gibson GJ. Respiratory function vs sleep-disordered breathing as predictors of QOL in ALS, *Neurology* 2001; 57(11): 2040-2044.
15. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock R E, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial, *Lancet Neurol* 2006; 5(2): 140-147.
16. Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro D, Mancebo J, Messadi AA, Buisson CB, Rauss A, Lemaire F, Harf A, Reversal of acute exacerbation of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N England J Med* 1990; 323: 1523-1530
17. Budweiser S, Heinemann F, Fischer W, Dobroschke J, Pfeifer M. Long-term reduction of hyperinflation in stable COPD by non-invasive nocturnal home ventilation, *Respir Med* 2005; 99(8): 976-984.
18. Budweiser S, Heinemann F, Fischer W, Dobroschke J, Wild PJ, Pfeifer M. Impact of ventilation parameters and duration of ventilator use on non-invasive home ventilation in restrictive thoracic disorders, *Respiration* 2006(b); 73(4): 488-494.
19. Budweiser S, Hitzl AP, Jorres RA, Heinemann F, Arzt M, Schroll S, Pfeifer M. Impact of noninvasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD: a prospective observational study. *Int J Clin Pract* 2007(c); 61 (9): 1516-1522.
20. Budweiser S, Jorres RA, Riedl T, Heinemann F, Hitzl AP, Windisch W, Pfeifer M. Predictors of Survival in COPD Patients With Chronic Hypercapnic Respiratory

- Failure Receiving Noninvasive Home Ventilation, *Chest* 2007(a); 131(6): 1650-1658.
21. Budweiser S, Hitzl AP, Jorres RA, Schmidbauer K, Heinemann F, Pfeifer M. Health-related quality of life and long-term prognosis in chronic hypercapnic respiratory failure: a prospective survival analysis, *Respir Res* 2007(b); 8(17): 92.
  22. Budweiser S, Murbeth RE, Jorres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Predictors of long-term survival in patients with restrictive thoracic disorders and chronic respiratory failure undergoing non-invasive home ventilation, *Respirology* 2007(d); 12(4): 551-559.
  23. Budweiser S, Riedl SG, Jorres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation, *J Intern Med* 2007(e); 261(4): 375-383.
  24. Bullemer F. Die Entwicklung der nichtinvasiven Langzeitbeatmung in der Pneumologischen Fachklinik Gauting von 1988-1996. Dissertation an der LMU München 1997; 1-61.
  25. Butz M, Wollinsky KH, Wiedemuth-Catrinescu U, Sperfeld A, Winter S, Mehrkens HH, Ludolph AC, Schreiber H. Longitudinal effects of noninvasive positive-pressure ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82(8): 597-604.
  26. Buyse B, Meersseman W, Demedts M. Treatment of chronic respiratory failure in kyphoscoliosis: oxygen or ventilation? *Eur Respir J* 2003; 22(3): 525-8.
  27. Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest* 1990; 97:150-158.
  28. Casanova C, Celli BR, Post L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, Santolaria F. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118 (6): 1582-1590.
  29. Cazzolli PA, Oppenheimer EA. Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation, *J Neurol Sci* 1996; 139 SupplS. 123-8.
  30. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, Ambrosio N. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20 (3): 529-538.
  31. Clini EM, Magni G, Crisafulli E, Viaggi S, Ambrosino N. Home Non-Invasive Mechanical Ventilation and Long-Term Oxygen Therapy in Stable Hypercapnic

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Comparison of Costs, Respiration 2009; 77(1): 44-50.
- 32. Criée C, Laier-Groeneveld G. Die Atempumpe : Atemmuskulatur und intermittierende Selbstbeatmung. 1. Auflage 1995, Thieme, New York VIII: 82
  - 33. Criée C. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Messung der inspiratorischen Muskeleistung. Pneumologie 2003; 57: 98-100.
  - 34. Cuvelier A, Grigoriu B, Molano LC, Muier J. Limitations of transcutaneous carbon dioxide measurements for assessing long-term mechanical ventilation. Chest 2005; 127(5): 1744-1748.
  - 35. Delaubier A. Traitement de l'insuffisance respiratoire chronique dans les dystrophies musculaires. In : Mémoires de certificat d'études supérieures de rééducation et readaptation fonctionnelles. Paris : Université R Descartes, 1984 : 1-124.
  - 36. de Lucas-Ramos P, de Miguel-Diez J, Santacruz-Siminiani A, Gonzalez-Moro J MR, Buendia-Garcia MJ, Izquierdo-Alonso JL. Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome, Respir Med 2004; 98(10): 961-967.
  - 37. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S2-Leitlinie Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. Geplante Veröffentlichung 2010. Aktuell nur online bei der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin veröffentlicht.
  - 38. Domenech-Clar R, Nauffal-Manzur D, Perpina-Tordera M, Compte-Torrero L, Macian-Gisbert V. Home mechanical ventilation for restrictive thoracic diseases: effects on patient quality-of-life and hospitalizations, Respir Med 2003; 97(12): 1320-1327.
  - 39. Dreher M, Storre JH, Windisch W. Noninvasive ventilation during walking in patients with severe COPD: a randomised cross-over trial, Eur Respir J 2007(a); 29(5): 930-936.
  - 40. Dreher M, Rauter I, Storre JH, Geiseler J, Windisch W. When should home mechanical ventilation be started in patients with neuromuscular disorders? Respirology 2007 (b); 12(5): 749-753.
  - 41. Dreher M, Kenn K, Windisch W. Nichtinvasive Beatmung und körperliche Belastung bei Patienten mit COPD, Pneumologie 2008; 62(3): 162-168.

42. Dreher M, Doncheva E, Schwoerer A, Walterspacher S, Sonntag F, Kabitz HJ Windisch W. Preserving Oxygenation during Walking in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Noninvasive Ventilation versus Oxygen Therapy, *Respiration* 2009(b); 78(2): 154-160.
43. Dreher M, Storre J, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in stable hypercapnic COPD patients: a randomized cross-over trial, *Thorax* 2009(a), in press.
44. Ellis ER, Grunstein RR, Chan S, Bye PT, Sullivan CE. Noninvasive ventilatory support during sleep improves respiratory failure in kyphoscoliosis, *Chest* 1988; 94(4): 811-815.
45. Estenne M, Gevenois PA, Kinnear W, Soudon P, Heilporn A, de Troyer A. Lung volume restriction in patients with chronic respiratory muscle weakness: the role of microatelectasis, *Thorax* 1993; 48(7): 698-701.
46. Farrero E, Prats E, Povedano M, Martinez-Matos JA, Manresa F, Escarrabill J. Survival in amyotrophic lateral sclerosis with home mechanical ventilation: the impact of systematic respiratory assessment and bulbar involvement, *Chest* 2005; 127(6): 2132-2138.
47. Ferris G, Servera-Pieras E, Vergara P, et al. Kyphoscoliosis ventilatory insufficiency: noninvasive management outcomes. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79: 24–29.
48. Finder J D, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, Kovesi T, Kravitz RM, Panitch H, Schramm C, Schrot, M, Sharma G, Siever L, Silvestri JM, Sterni L. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement, *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(4): 456-465.
49. Foglio C, Vitaca M, Quadri A, Scalvini S, Marangoni S, Ambrosio N. Acute exacerbations in severe COLD patients. Treatment using positive pressure ventilation by nasal mask. *Chest* 1992; 101:1533-1538.
50. Geiseler J, Karg O. Management of secretion in patients with neuromuscular diseases. *Pneumologie* 2008; 62 Suppl 1: 43-48.
51. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist A, Hohlfeld J, Welte T. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133(50): 2609-2614
52. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes Tabelle 2.6.1: Verbreitung von Übergewicht und Adipositas im Zeitraum 1984 bis 2003 (in Prozent).

53. Gonzalez C, Ferris G, Diaz J, Fontana I, Nunez J, Marin J. Kyphoscoliotic ventilatory insufficiency: effects of long-term intermittent positive-pressure ventilation, *Chest* 2003(b); 124(3): 857-62.
54. Gustafson T, Franklin KA, Midgren B, Pehrsson K, Ranstam J, Strom, K. Survival of patients with kyphoscoliosis receiving mechanical ventilation or oxygen at home, *Chest* 2006; 130(6): 1828-33.
55. Hein, H., Schucher, B. und Magnussen, H. Intermittierende Selbstbeatmung bei neuromuskulären Erkrankungen: Verlauf und Lebensqualität, *Pneumologie* 1999; 53 Suppl 2: 89-90.
56. Heinemann, F., Budweiser, S., Dobroschke, J. und Pfeifer, M. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome, *Respir Med* 2007; 101(6): 1229-1235.
57. Helmert U, Strube H. Die Entwicklung der Adipositas in Deutschland im Zeitraum von 1985 bis 2002. *Das Gesundheitswesen* 2004; 66: 409–415.
58. Hess, D. R. Noninvasive ventilation in neuromuscular disease: equipment and application, *Respir Care* 2006; 51(8): 896-911.
59. Hill, N. S. Ventilator management for neuromuscular disease, *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23(3): 293-305.
60. Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. und Quan, S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1. Auflage 2007, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois
61. Jager, L., Franklin, K. A., Midgren, B., Lofdahl, K. und Strom K. Increased survival with mechanical ventilation in posttuberculosis patients with the combination of respiratory failure and chest wall deformity, *Chest* 2008; 133(1): 156-160.
62. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, Muralt B, Fitting JW, Chevrolet JC, Rochat T. Changing patterns in Long-term Noninvasive Ventilation. *Chest* 2003; 123: 67-79.
63. Jones SE, Packham S, Hebden M, Smith AP. Domiciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD: long-term follow up and effect on survival, *Thorax* 1998; 53(6): 495-498.
64. Kabitz H, Windisch W. Respiratory muscle testing: state of the art. *Pneumologie* 2007; 61(9): 582-587

65. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, Weitzenblum E. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases, *Chest* 2001; 120(2): 369-376.
66. Kleopa KA, Sherman M, Neal B, et al. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sci* 1999; 164: 82-88.
67. Lassen HCA. The Epidemic of Poliomyelitis in Copenhagen 1952. *Proc R Soc Med* 1954; 47: 67-71.
68. Laub M, Midgren B. Survival of patients on home mechanical ventilation: A nationwide prospective study. *Respir Med* 2007; 101: 1074-1078.
69. Lechtzin N, Shade D, Clawson L, Wiener C. Supramaximal Inflation Improves Lung Compliance in Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Chest* 2006; 129(5): 1322-1329.
70. Leger P, Jennequin M, Robert D, Home Positive Pressure Ventilation via Nasal Mask for Patients with Neuromuscular Weakness or Restrictive Lung or Chest-Wall Disease. *Resp Care* 1989; 34: 73-79.
71. Leger P, Bedicam JM, Crnette A, et al.. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994; 105: 100-105.
72. Levy RD, Bradley TD, Newman SL, Macklem PT, Martin JG. Negative pressure ventilation. Effects on ventilation during sleep in normal subjects. *Chest* 1989; 95: 95-99.
73. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosio N et al.. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: Results from the Eurovent survey. *Eur Respir J* 2005; 25: 1025-1031.
74. Lo Coco D, Marchese S, Pesco MC, La Bella V, Piccoli F, Lo Coco A. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival, *Neurology* 2006; 67(5): 761-765.
75. Lopez AD. et al. Chronic obstructive pulmonary disease : current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27 (2): 188-207.
76. Magnussen H, Kirsten AM, Köhler D, Morr H, Sitter H, Worth H. Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. *Pneumologie* 2008; 62(12): 748-756

77. Masa JF, Cell BR, Riesco JA, Hernandez M, Sanchez De Cos J, Disdier C. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation, *Chest* 2001; 119(4): 1102-1107.
78. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, O'Donoghue FJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Nocturnal Noninvasive Nasal Ventilation in Stable Hypercapnic COPD: A Randomised Controlled Trial. *Thorax* 2009, 64 (7): 561-566.
79. Meduri GU, Nabil AS, Fox RC, Jones CB, Leeper KV, Wunderink RG. Noninvasive face mask mechanical ventilation on patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1991; 100: 445-454.
80. Meecham JDJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 538-544.
81. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540-577.
82. Mellies U, Ragette R, Dohna Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders, *Eur Respir J* 2003 (a); 22(4): S. 631-636.
83. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120: 760-770.
84. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, Mitsumoto H, Newman D, Sufit R, Borasio GD, Bradley WG, Bromberg MB, Brooks BR, Kasarskis EJ, Munsat TL, Oppenheimer EA. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999; 52(7): 1311-1323.
85. Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome, *Chest* 2007; 132(4): 1322-36.
86. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
87. Nauffal D, Domenech R, Martinez Garcia MA, Compte L, Macian V, Perpina M. Noninvasive positive pressure home ventilation in restrictive disorders: outcome and impact on health-related quality of life, *Respir Med* 2002; 96(10): 777-783.

88. Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS, Hamnegard C, Moxham J, Simonds A, Polkey MI. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with COPD treated with NIV, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(3): 453-462.
89. Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz PM, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005; 128: 587-594.
90. Philipps MF, Quinlivan RCM, Edwards RHT, Calverley PMA. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2191–2194.
91. Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M, Alves MA, Sales Luis ML. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial, *J Neurol Sci* 1995; 129 SupplS: 19-26.
92. Randerath WJ, Stieglitz S, Galetke W, Laumanns C, Duchna HW, Schäfer T, Obesitas-Hypoventilationssyndrom - Pathophysiologische Aspekte, *Pneumologie* 2008; 62: 398-403.
93. Redolfi S, Corda L, La Piana G, Spandrio S, Prometti P, Tantucci C. Long-term non-invasive ventilation increases chemosensitivity and leptin in obesity-hypoventilation syndrome, *Respir Med* 2007; 101(6): 1191-1195.
94. Roussos C. The failing ventilatory pump. *Lung* 1982; 160 (2): 59-84.
95. Saatci E, Miller DM, Stell IM, Lee KC, Moxham J. Dynamic dead space in face masks used with noninvasive ventilators: a lung model study. *Eur Respir J* 2004; 23 (1): 129-135.
96. Schönhöfer B, Geibel M, Sonneborn M, Haidl P, Kohler D. Daytime mechanical ventilation in chronic respiratory insufficiency, *Eur Respir J* 1997 (a); 10(12): 2840-2846.
97. Schönhöfer B, Kohler D. Effect of non-invasive mechanical ventilation on sleep and nocturnal ventilation in patients with chronic respiratory failure. *Thorax* 2000; 55: 308–313.
98. Schönhöfer B, Wallstein S, Wiese C, Kohler D. Noninvasive mechanical ventilation improves endurance performance in patients with chronic respiratory failure due to thoracic restriction, *Chest* 2001 (a); 119(5): 1371-1378.
99. Schönhöfer B, Barchfeld T, Wenzel M, Kohler D. Long term effects of non-invasive mechanical ventilation on pulmonary haemodynamics in patients with chronic respiratory failure, *Thorax* 2001 (b); 56(7): 524-528.

100. Schönhöfer B, Kuhlen, R, Neumann P, Westhoff M, Berndt C, Sitter H. Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz, Pneumologie 2008; 62(8): 449-479.
101. Shneerson JM; Simonds A K Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 2002; 20(2): 480-487.
102. Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. Thorax 1995; 50: 604-609.
103. Simonds A K. Home ventilation, Eur Respir J 2003; Suppl 47S. 38s-46s.
104. Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy, Thorax 1998; 53(11): 949-952.
105. Simonds AK. NIV and neuromuscular disease. In: J.-F. Muir, N. Ambrosino und A. K. Simonds (Hg). Noninvasive ventilation, K. Larsson (Ed. in Chief). European Respiratory Monograph. 2. Auflage, ERS Journals, Sheffield.2008: 224- 239
106. Statistisches Bundesamt Deutschland, Pressemitteilung Nr. 227 vom 06.06.2006. Immer mehr Übergewichtige.
107. Storre JH, Schönhöfer B. Noninvasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: ventilators and interfaces. Eur Respir Mon 2008; 41: 319-337.
108. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, Windisch W. Average Volume-Assured Pressure Support in Obesity Hypoventilation: A Randomized Crossover Trial. Chest 2006; 130(3): 815-821.
109. Storre JH, Steurer B, Kabitz H, Dreher M, Windisch W. Transcutaneous PCO<sub>2</sub> monitoring during initiation of noninvasive ventilation. Chest 2007;132(6):1810-1816.
110. Toussaint M, Steens M, Wasteels G, Soudon P. Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients, Eur Respir J 2006; 28(3): 549-555.
111. Tsolaki V, Pastaka C, Karetzi E, Zygoulis P, Koutsokera A, Gourgoulianis KI, Kostikas K. One-year non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD: effect on quality of life, Respir Med 2008; 102(6): 904-911.

112. Tsuboi T, Ohi M, Kita H, Otsuka N, Hirata H, Noguchi T, Chin K, Mishima M, Kuno K. The efficacy of a custom-fabricated nasal mask on gas exchange during nasal intermittent positive pressure ventilation. *Eur Respir J* 1999; 13(1): 152-156.
113. Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis, *Thorax* 2003; 58(10): 867-871.
114. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease, *Chest* 2000; 118(5): 1390-1396.
115. Vianello A, Bevilacqua M, Salvador V, Cardaioli C, Vincenti E. Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy, *Chest* 1994; 105(2): 445-448.
116. Vitacca M, Rubini F, Foglio S, Scalvini S, Nava S, Ambrosio N. Non-invasive modalities of positive pressure ventilation improve the outcome of acute exacerbations in COLD patients. *Intensive Care Med* 1993; 19: 450-455.
117. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005; 60(12): 1019-1024.
118. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt G H, Casanova C, Gay PC, Jones J, Goldstein RS: A Meta-analysis of Nocturnal Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients With Stable COPD, *Chest* 2003; 124(1): 337-343.
119. Windisch W, Criée C. Nichtinvasive Beatmungstherapie der Atempumpsuffizienz. In: Heinrich Matthys (Hg). *Klinische Pneumologie* 3. Auflage, 2002 (a), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: 641-653.
120. Windisch W, Vogel M, Sorichter S, Hennings E, Bremer H, Hamm H, Matthys H, Virchow JCJ. Normocapnia during nIPPV in chronic hypercapnic COPD reduces subsequent spontaneous PaCO<sub>2</sub>, *Respir Med* 2002 (c); 96(8): 572-579.
121. Windisch W, Criee CP. Lebensqualität bei Patienten mit häuslicher Beatmung, *Pneumologie* 2006 (b); 60(9): 539-546.
122. Windisch W, Dreher M, Storre JH, Sorichter S. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation: physiological effects on spontaneous breathing, *Respir Physiol Neurobiol* 2006 (c); 150(2-3): S. 251-60.
123. Windisch W, Dreher M. NIV and chronic respiratory failure secondary to restrictive thoracic disorders. In: J.-F. Muir, N. Ambrosino und A. K. Simonds (Hg).

- Noninvasive ventilation, K. Larsson (Ed. in Chief). European Respiratory Monograph. 2008 (c); 2. Auflage, ERS Journals, Sheffield: 240-250.
124. Windisch W, Budweiser S, Heinemann F, Pfeifer M, Rzehak P. The Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire was valid for COPD patients with severe chronic respiratory failure, *J Clin Epidemiol* 2008 (b); 61(8): 848-53.
  125. Windisch, W. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life, *Eur Respir J* 2008 (a); 32(5): 1328-36.
  126. Windisch W. Pathophysiologie der Atemmuskelschwäche. *Pneumologie* 2008 (d); 62(1): 18-22.
  127. Windisch W, Hennings E, Sorichter S et al. Peak or plateau maximal inspiratory mouth pressure: which is better? *Eur Respir J* 2004; 23: 708-713.
  128. Windisch W, Kostic S, Dreher M, Virchow JCJ, Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of  $\text{Pa}(\text{CO}_2)$ , *Chest* 2005 (b); 128(2): 657-662.
  129. Windisch W, Haenel M, Storre JH, Dreher M. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD, *Int J Med Sci* 2009 (b); 6(2): 72-76.
  130. Winterholler M, Claus D, Bockelbrink A, Borasio GD, Pongratz D, Schrank B, Toyka KV, Neundorfer B. Empfehlungen der bayerischen Muskelzentren in der DGM zur Heimbeatmung bei neuromuskulären Erkrankungen Erwachsener, *Nervenarzt* 1997; 68(4): 351-357.
  131. Young HK, Lowe A, Fitzgerald DA, Seton C, Waters KA, Kenny E, Hynan LS, Iannaccone ST, North KN, Ryan MM. Outcome of noninvasive ventilation in children with neuromuscular disease, *Neurology* 2007; 68(3): 198-201.
  132. Zaccaria S, Ioli F, Lusuardi M, Ruga V, Spada EL, Donner CF. Long-term nocturnal mechanical ventilation in patients with kyphoscoliosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50: 433–437.
  133. Zaccaria S, Zaccaria E, Zanaboni S, et al. Home mechanical ventilation in kyphoscoliosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48: 161–164.

## **10. Danksagung**

Allen voran möchte ich Herrn Chefarzt Dr. Jens Geiseler für seine große Unterstützung und geduldige Beratung beim Zustandekommen dieser Arbeit danken.

Ebenso möchte ich mich bei Chefarzt Prof. Dr. Karl Häußinger für die immer vorhandene Unterstützung bedanken.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei meiner Familie, die mir die Zeit für die Erstellung dieser Arbeit schenkte.

## 11. Lebenslauf

### **Persönliche Daten:**

Name: Alexandra Knie, geb. Farnbacher  
Geburtstag und -ort: 01.06.1976 in Bayreuth  
Familienstand: verheiratet

### **Schulbildung:**

1982 – 1995 Grundschule Trebgast und Gymnasium Gilching mit Abschluss Abitur

### **Hochschulbildung:**

11/1995 - 04/2002 Studium der Humanmedizin an der LMU München mit Abschluss der Ärztlichen Prüfung  
04/2001 - 04/2002 Praktisches Jahr  
1. Tertial: Innere Medizin, KKH Starnberg  
2. Tertial: Chirurgie, KH Harlaching und University of Toronto, Canada  
3. Tertial : Pädiatrie, KKH Starnberg

### **Berufliche Erfahrung:**

06/2002 - 11/2003 Ärztin im Praktikum in der Medizinischen Klinik des Klinikums Starnbergs  
12/2003 Approbation  
seit 01/2005 Assistenzärztin an der Klink für Pneumologie der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting  
seit 08/2009 Assistenzärztin an der Klink für Intensivmedizin und Langzeitbeatmung der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting

Gilching, 01.03.2010