

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR

INNERE MEDIZIN II

Direktor: Professor Dr. med. G. Rieger

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Mortalität und Prognosefaktoren bei chronisch-hyperkapnisch
respiratorischer Insuffizienz infolge eines Obesitas-
Hypoventilationssyndromes**

Inaugural – Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Medizinischen Fakultät

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Simon Riedl

2009

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR

INNERE MEDIZIN II

Direktor: Professor Dr. med. G. Rieger
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Mortalität und Prognosefaktoren bei chronisch-hyperkapnisch
respiratorischer Insuffizienz infolge eines Obesitas-
Hypoventilationssyndromes**

Inaugural – Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

der Humanmedizin

der

Medizinischen Fakultät

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Simon Riedl

2009

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter: PD Dr. Stephan Budweiser
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Loew
Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2009

1	Einleitung	8
1.1	Geschichte, Epidemiologie und Definition des OHS	8
1.2	Ätiologie, Pathogenese und Klinik des OHS	9
1.3	Effekte der nicht-invasiven Beatmung und aktuelle Studienlage	11
1.4	Fragestellung	13
2	Methodik	14
2.1	Patientenkollektiv	14
2.2	Erhebung der Messwerte	15
2.3	Technik der nicht-invasiven Beatmung	16
2.4	Kontrollaufenthalt	16
2.5	Statistische Analysen	17
3	Ergebnisse	18
3.1	Patientenkollektiv	18
3.2	Ausgangsparameter und deren Veränderung unter Therapie	19
3.2.1	Body mass index	21
3.2.2	Lungenfunktion	21
3.2.2.1	Ein-Sekunden-Kapazität (FEV ₁)	21
3.2.2.2	Tiffeneau-Index (FEV ₁ /IVC)	22
3.2.2.3	Inspiratorische Vitalkapazität (IVC)	22
3.2.2.4	Totale Lungenkapazität (TLC)	22
3.2.2.5	Relative Überblähung (RV/TLC)	23
3.2.3	Blutgase	23
3.2.3.1	Blutgaswerte tagsüber unter Raumluftbedingungen	23
3.2.3.2	Blutgaswerte tagsüber unter Sauerstoffzufuhr	24
3.2.3.3	Nächtliche Blutgaswerte unter Sauerstoffzufuhr	25

3.2.4	Laborparameter	26
3.2.4.1	Hämoglobin und Hämatokrit	26
3.2.4.2	Leukozyten und C-reaktives Protein	26
3.3	Respiratoreinstellungen und Therapiecompliance	27
3.4	Langzeitüberleben und Todesursachen - Vergleich mit historischem Kollektiv	28
3.5	Prognostische Bedeutung der untersuchten Parameter	31
3.5.1	BMI und Alter	33
3.5.2	Lungenfunktion	34
3.5.3	Blutgase	34
3.5.3.1	Blutgaswerte tagsüber unter Raumluftbedingungen	34
3.5.3.2	Blutgaswerte tagsüber unter Sauerstoffzufuhr	34
3.5.3.3	Nächtliche Blutgaswerte unter Sauerstoffzufuhr	36
3.5.4	Laborparameter	37
3.5.4.1	Hämoglobin und Hämatokrit	37
3.5.4.2	Leukozyten und C-reaktives Protein	38
3.5.5	Begleiterkrankungen und Respiratoreinstellungen	40
4	Diskussion	41
4.1	Langzeitüberleben	42
4.2	Prognosefaktoren	43
4.2.1	BMI	43
4.2.2	Lungenfunktion	44
4.2.3	Blutgase	45
4.2.4	Laborparameter	47
4.3	Limitierende Faktoren	49
5	Zusammenfassung	50
6	Literaturverzeichnis	51

7	Abkürzungsverzeichnis	58
8	Abbildungsverzeichnis	60
9	Danksagungen	61
10	Lebenslauf	62

1 Einleitung

1.1 Geschichte, Epidemiologie und Definition

Das Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS) wird erstmals 1956 von Burwell in einem Fallbericht als „Pickwick-Syndrom“ beschrieben¹. Der Patient in Burwells Fallbericht ähnelte nämlich dem Charakter des „fetten Jungen“ Joe Joseph, der von Charles Dickens in seiner Geschichtenreihe „The Posthumous Papers of the Pickwick Club“ als adipös mit exzessiver Schläfrigkeit beschrieben wird. Dies ist Dickens‘ erster Roman, mit ihm begründet er seinen literarischen Ruhm. Bezeichnend ist eine Szene aus Kapitel 5: „Der fette Junge erwachte, öffnete die Augen, würgte das ungeheure Stück Taubenpastete hinunter, an dem er gerade gekaut hatte, als ihn der Schlaf übermannt“². Über diese eindrückliche Schilderung der Klinik hinaus beschreibt Burwell bei seinem Patienten bereits die klassischen Symptome des OHS: Hypoventilation unter Wachheit, durch Hypoxämie induzierte Erythrozytose, eine pulmonale Hypertonie und ein Cor pulmonale.

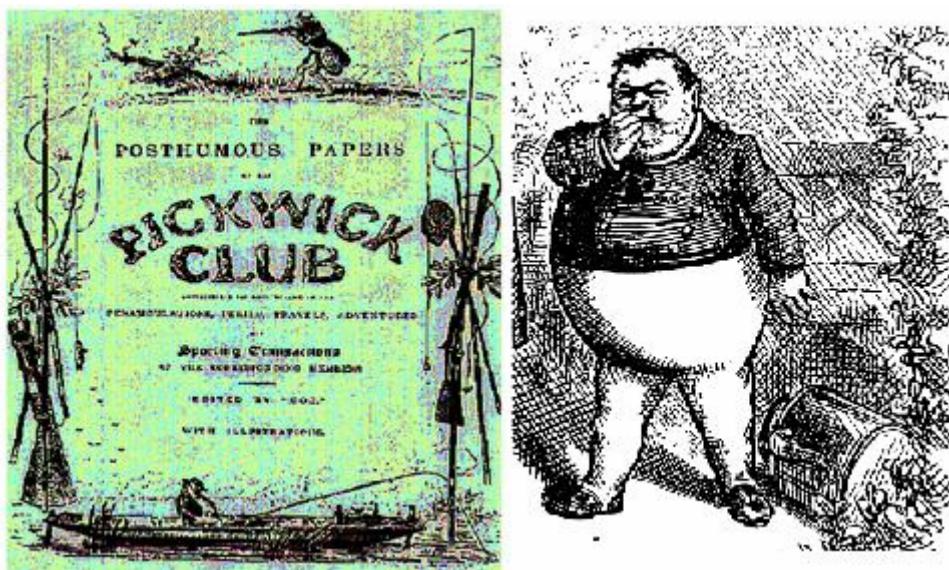


Abb. 1. Titelseite von „The posthumous papers of the Pickwick Club“ von Charles Dickens und Zeichnung der Hauptfigur „Fat Joe“, 1836³.

Auf Grund seiner in den letzten Jahren bis Jahrzehnten steigenden Inzidenz – vor allem in den westlichen Industrieländern – wird dem OHS immer größere Aufmerksamkeit zu Teil, wenn auch die genaue Prävalenz unbekannt ist. Adipositas, definitionsgemäß Grundlage dieser Erkrankung, entwickelt sich zu einem immer größer werdenden Problem, das in hoch entwickelten Nationen bereits epidemieähnliche Ausmaße erreicht^{4, 5}. So beziffern aktuelle Schätzungen des US-amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) Programms von 1999-2002 die Rate der Erwachsenen mit einem BMI (Body mass index) $>30 \text{ kg/m}^2$ zwischen 20 und 74 Jahren auf 31,1 %⁶.

Die Kombination aus Adipositas (i.d.R. $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) und einer arteriellen Hyperkapnie während des Tages (kapillärer Kohlendioxidpartialdruck, $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) in Abwesenheit anderer für die respiratorische Insuffizienz ursächlicher Gründe definieren das OHS⁷⁻⁹. Diese beiden Charakteristika sind in bis zu 90 % der Fälle verknüpft mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (Apnoe-Hypopnoe-Index, AHI ≥ 5)¹⁰, in bis zu 10 % mit einem Schlafhypventilationssyndrom ($\text{AHI} < 5$) oder aber einer Kombination beider¹¹. Differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden sollte eine Hypothyreose, welche sich auch als möglicher Grund für eine verminderte alveoläre Ventilation erwiesen hat^{12, 13}. Das OHS geht oft einher mit den übrigen Komponenten des metabolischen Syndroms wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonie und koronarer Herzkrankheit.

1.2 Ätiologie, Pathogenese und Klinik

Trotz intensiver Forschung ist es bislang nicht gelungen, die exakten pathophysiologischen Mechanismen, die zu einem OHS führen, zu identifizieren. Das Syndrom setzt sich wahrscheinlich aus einem Komplex von Interaktionen einer gestörten zentralen Atemregulation, einer schlafbezogenen Atemstörung, neurohormonalen Veränderungen und einer pathologisch veränderten Atemmechanik zusammen^{14, 15}.

Der Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes, meist begleitet von einer Hypoxämie (respiratorische Globalinsuffizienz), ist das klinische Resultat einer ventilatorischen

Insuffizienz als Folge einer primären Störung der Atempumpe (Atemzentrum, periphere Nerven, Thoraxwand und Atemmuskulatur)¹⁶.

Vergleicht man etwa die Lungenfunktionswerte von OHS-Patienten mit denen ebenso adipöser Patienten ohne erhöhte PaCO₂-Spiegel während des Tages, so zeigen sich auffällige Indikatoren für eine restriktive Ventilationsstörung: erniedrigte Werte für die totale Lungenkapazität, die Vitalkapazität und das funktionelle Residualvolumen sowie ein erhöhtes Residualvolumen¹⁵. Da OHS-Patienten jedoch über willkürliche Hyperventilation durchaus normale PaCO₂-Spiegel erreichen können¹⁷, geht man davon aus, dass Störungen in der Atemmechanik nicht die alleinige Ursache für die Hyperkapnie darstellen. Vielmehr nehmen einige Autoren an, dass die Antwort auf Stellgrößen der Atemregulation wie Hyperkapnie und Hypoxämie gestört ist^{15, 18-21}.

Darüber hinaus wird postuliert, dass das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS), welches bei einem Großteil der Patienten mit OHS ebenfalls diagnostiziert werden kann²², wesentlich zu einer verminderten Atemantwort und zur Hypoventilation beitragen kann, und so in enger Beziehung zum OHS steht^{14, 23}. In den letzten Jahren wird zudem diskutiert, ob das im Fettgewebe produzierte Hormon Leptin eine Rolle in der Pathogenese des OHS spielt. Es konnte gezeigt werden, dass Leptin über zentrale Rezeptoren die Ventilation stimuliert und ein Leptinmangel im Gegenzug zur Hypoventilation führt. Demgemäß nimmt man an, dass Übergewicht mit den entsprechend hohen Serum-Leptinspiegeln einhergeht, um eine ausreichende Ventilation zu gewährleisten²⁴. Dies würde erklären, warum die meisten übergewichtigen Patienten normale PaCO₂-Werte zeigen, andere jedoch aufgrund einer angenommenen Leptinresistenz zur Hypoventilation und zu konsekutiver Hyperkapnie neigen²⁴⁻²⁷. Diese Hypothese erfordert allerdings noch weitere Forschungsarbeit.

Aus diesen pathophysiologischen Grundlagen ergibt sich folglich das klinische Bild der OHS-Patienten mit einer anfangs unklaren Hypoxie, einer oft nicht diagnostizierten Hyperkapnie²⁸ und – wie bereits oben am Beispiel der Romanfigur „Fat Joe“ veranschaulicht – einem breiten Spektrum an Symptomen von Abgeschlagenheit, erhöhter Tagesschläfrigkeit, Monotonieintoleranz und Dyspnoe bis hin zur Rechtsherzinsuffizienz. Bei Patienten mit einer gleichzeitig bestehenden schlafbezogenen Atemstörung zählen auch Stimmungsschwankungen, Müdigkeit und nächtliche oder morgendliche Kopfschmerzen zum Erscheinungsbild²⁹. In der Folge

entwickeln unbehandelte Patienten dann, wie bereits in Burwells Fallbericht beschrieben, eine sekundäre Polyglobulie, eine pulmonale Hypertonie und durch die fortdauernde Rechtsherzbelastung ohne suffiziente Therapie schließlich ein Cor pulmonale⁷.

1.3 Effekte der nicht-invasiven Beatmung und aktuelle Studienlage

Erstaunlicherweise haben sich bis dato erst wenige Publikationen mit adipösen Patienten befasst, die entweder aufgrund einer akuten³⁰⁻³² oder einer chronischen respiratorischen Insuffizienz^{23, 33-35} mit nicht-invasiver Beatmung, engl. „non-invasive positive pressure ventilation (NPPV)“, behandelt wurden, gilt es doch als allgemein akzeptiert, dass im Vergleich zur reinen Gasaustauschsstörung (hier ist eine Erhöhung des Sauerstoffangebotes angezeigt) bei der ventilatorischen Insuffizienz eine mechanische Unterstützung der Ventilation durch Beatmung notwendig ist. Auch wurden in diesen Studien meist nur wenige Patienten mit einer kurzen Beobachtungsdauer eingeschlossen.

Die NPPV hat sich mittlerweile als primäre Therapie etabliert. Darüber hinaus obliegt einer obligatorischen Gewichtsabnahme^{14, 18}, einer entsprechenden Schlafhygiene ebenso wie einer strikten Sedativakarenz eine besondere therapeutische Bedeutung.

Tatsächlich zeigten sich in einigen Verlaufsstudien unter NPPV deutliche Verbesserungen der klinischen Symptome, der Blutgase und der Lungenfunktionsparameter. De Llano und Mitarbeiter beobachteten beispielsweise über mindestens ein Jahr eine relativ große Gruppe von 54 adipösen Patienten, die aufgrund einer akuten (n=34) oder chronischen (n=20) Hyperkapnie einer NPPV-Therapie zugeführt wurden. Diese Studie offenbarte, dass sich sowohl die vorbestehende Hyperkapnie als auch die Hypoxie tags- und auch nachtsüber signifikant besserten. Ebenso verbesserten sich die subjektive Dyspnoe und die Tagesmüdigkeit (nach dem Epworth sleepiness scale score). Bemerkenswert ist, dass unter den 15 Patienten, die eine Behandlung mit NPPV von vorneherein ablehnten, eine signifikant höhere Sterblichkeit als unter den behandelten Patienten konstatiert wurde³⁶. Ähnliche Resultate in Bezug auf verbesserte Oxygenierung, Schlaf- und Lebensqualität ergab erst kürzlich die Untersuchung von Storre et al³⁷. Für diese Studie wurden die Patienten

allerdings mit einer neuen Form der Bilevel positive airway pressure (BiPAP)-Beatmung, average volume-assured pressure support (AVAPS), beatmet. Masa et al. verglichen eine Gruppe von OHS-Patienten ($n = 22$) mit einer Gruppe von Kyphoskoliose-Patienten ($n = 14$), bei denen NPPV bereits eine anerkannte und wirkungsvolle Therapiemöglichkeit darstellt. Die OHS-Patienten unter NPPV wiesen in dieser vergleichenden Studie die gleichen Verbesserungen in den Blutgasen und den klinischen Symptomen wie Tagesmüdigkeit, morgendliche Kopfschmerzen, Dyspnoe und Unterschenkelödeme auf wie die Patienten der Kyphoskoliose-Gruppe³⁵. In einer an der Universität Marburg im Jahr 2007 veröffentlichten Arbeit konnte für eine Gruppe von OHS-Patienten gezeigt werden, dass sich unter NPPV die Atemarbeit um etwa 50% verringern lässt, ebenso die Atemmuskelaktivität und die Atemfrequenz. Gleichzeitig kommt es zu einer Zunahme der Atemstromstärke³⁸. In Anbetracht der Tatsache, dass bei OHS-Patienten im Vergleich zu Normalgewichtigen die Atemarbeit um das vierfache erhöht ist³⁹, scheint dies ein wichtiger Effekt der NPPV-Therapie zu sein. Wataru et al. konnten beweisen, dass sich die vor Einleitung einer nicht-invasiven Beatmungstherapie deutlich reduzierte Lebensqualität durch NPPV auf für die Normalbevölkerung typische Werte steigern lässt⁴⁰.

Heinemann und Mitarbeiter untersuchten die Langzeiteffekte von NPPV auf die Lungenfunktion und den Gasaustausch in einer Gruppe von 42 OHS-Patienten. Auch sie konnten eine signifikante Verbesserung der Blutgase sowie eine signifikante Reduktion der in der Gruppe vorbestehenden hypoxieinduzierten Erythrozytose zeigen. Außerdem konnten sie eine statistisch bedeutsame Verbesserung der restriktiven Ventilationsstörung unter NPPV belegen, wenngleich der BMI nur leicht rückläufig war⁴¹. Für die bei OHS-Patienten im Vergleich zu anderen Gruppen mit chronisch respiratorischer Insuffizienz eher gering reduzierte Sechs-Minuten-Gehstrecke konnte bislang zwar eine Verbesserung unter Therapie⁴², jedoch keine prognostische Bedeutung für das Langzeitüberleben nachgewiesen werden⁴³.

Darüber hinaus kann das Risiko einer endotrachealen Intubation durch NPPV vermindert werden, Hospitalisationen und damit verbundene Kosten können reduziert werden⁴⁴. So fand beispielsweise eine kanadische Studie heraus, dass Patienten rückblickend in einem Zeitraum von fünf Jahren vor Diagnose und Behandlung eines OHS bis zum definitiven Behandlungsbeginn im Vergleich zu schlach adipösen

Patienten durch deutlich höhere Gesundheitsausgaben und mehr Krankenhausaufenthalte auffielen. Zwei Jahre nachdem die Diagnose gestellt und mit der Therapie durch NPPV begonnen wurde, reduzierten sich sowohl die Tage stationärer Behandlung als auch die insgesamt entstehenden Kosten signifikant⁴⁵. An einigen Zentren, wenn auch regional verschieden, ist das OHS heute bereits die prozentual häufigste Erkrankung, die eine nächtliche Heimbeatmung (home mechanical ventilation, HMV) erfordert⁴⁶.

Bleibt das OHS jedoch unerkannt oder wird es nicht suffizient behandelt, zeigen Studien der letzten Jahre, dass es vermutlich mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung einhergeht^{28, 36}.

Trotz dieser günstigen Effekte ist zu berücksichtigen, dass bisher keine randomisierten, kontrollierten Studien vorliegen, die einen Überlebensvorteil durch HMV auf höchstem Evidenzniveau belegen.

1.4 Fragestellung

Da in der Zukunft mit einer weiteren erheblichen Zunahme dieser Krankheitsbildes zu rechnen ist, ist es das Ziel dieser Untersuchung, in einem retrospektiven Ansatz zu untersuchen, wie hoch die Mortalität von OHS-Patienten unter nicht-invasiver Beatmung tatsächlich ist und ob bestimmte Faktoren existieren, die das Überleben beeinflussen. Während mehrere Autoren übereinstimmend von positiven Effekten der NPPV auf Blutgase, Schlaf- und Lebensqualität berichteten^{35-37, 41}, liegen bis dato wenige Untersuchungen vor, die das Langzeitüberleben von Patienten mit OHS entweder ohne NPPV^{36, 47} oder mit NPPV³⁶ analysiert haben. Vermutlich aufgrund der geringen Fallzahlen der bisherigen Untersuchungen und der relativ günstigen Langzeitprognose, zumindest unter NPPV, gab es bislang keine Studie zu Prognosefaktoren bei OHS. Findet man solche Zielparameter, so kann eine bessere und evtl. auch frühere Indikationsstellung erfolgen; auch die Therapie kann dadurch optimiert werden.

Evaluier wurden zu diesem Zweck neben den anthropometrischen Daten und Begleiterkrankungen statische und dynamische Lungenfunktionsparameter, Blutgaswerte, Routinelaborparameter sowie die Einstellung bzw. die Anwendungsdauer

der Heimbeatmungsgeräte hinsichtlich ihrer Wertigkeit für das Langzeitüberleben von Patienten mit OHS.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der Studie umfasst Patienten des Krankenhauses Donaustauf mit Diagnose eines Obesitas-Hypoventilationssyndroms, die im Rahmen eines stationären Aufenthalts einer nicht-invasiven Beatmungstherapie (NPPV) zugeführt und mit dieser auch entlassen wurden. Die Indikationsstellung orientierte sich in der Regel an den Vorgaben der internationalen Konsensuskonferenz⁴⁸. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von Januar 1996 bis Dezember 2005. Bis zum 31.12.2001 erfolgte die Datenerhebung retrospektiv, ab 2002 wurde eine Datenbank (Microsoft Access, Windows 2000) prospektiv fortlaufend geführt. Das initiale Screening erfolgte anhand dieser bereits vorhandenen Daten. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden gewählt:

Einschlusskriterien:

- Body mass index >30 kg/m²
- Arterieller bzw. kapillärer CO₂ Partialdruck tagsüber >45 mmHg (Raumluft)
- Klinische Symptome einer chronisch respiratorischen Insuffizienz

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit signifikanter obstruktiver Atemstörung definiert durch forcierte ein-Sekunden-Kapazität / inspiratorische Vitalkapazität (FEV₁/IVC) <60 %
- Andere thorakale, pulmonale oder neuromuskuläre Erkrankungen, die für eine Hypoventilation ursächlich sein können
- unmittelbar zuvor tracheotomierte Patienten
- Patienten, die unmittelbar zuvor invasiv beatmet (intubiert) waren

Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom ($n = 87$, 69,0 %) wurden, wie bei den meisten anderen Untersuchern auch²², nicht ausgeschlossen.

Von 169 OHS-Patienten, die mit einer NPPV-Therapie entlassen wurden, wurden 43 aufgrund vorangegangener Intubation oder Tracheotomie ($n = 37$) ausgeschlossen, sechs aufgrund einer manifesten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease,COPD; siehe obige Kriterien). Es ergab sich somit ein Kollektiv von 126 Patienten.

2.2 Erhebung der Messwerte

Die für die Auswertung benötigten Daten wurden retrospektiv nach Auswahl der Teilnehmer den archivierten Krankenakten entnommen. Bei allen Studienpatienten wurde, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse garantieren zu können, bei Krankenhausaufnahme einheitlich nach folgendem Protokoll verfahren:

Alle Patienten wurden bei Aufnahme ausführlich klinisch untersucht, die Untersuchungsergebnisse wurden anschließend dokumentiert. Alter, Größe und sämtliche Komorbiditäten wurden ermittelt und erfasst. Das Körpergewicht wurde mit einer Digitalwaage erfasst. Anschließend wurden die Patienten den apparativen Untersuchungen zugeführt:

Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie (Masterlab; Viasys Inc., Würzburg, Germany) wurden gemäß den Kriterien der American Thoracic Society (ATS)⁴⁹ durchgeführt. Die Referenzwerte entsprachen denen der Europäischen Gemeinschaft für Stahl und Kohle⁵⁰. Eine aktuelle Blutgasanalyse (Rapidlab; Bayer Inc., East Walpole, MA, USA) wurde bei den Patienten in Ruhe und im Sitzen, wenn möglich unter Raumluft, andernfalls unter laufender Sauerstoffzufuhr, jedoch in jedem Fall vor Beginn der nicht-invasiven Beatmung am hyperämisierten Ohrläppchen entnommen. Eine weitere Blutgasanalyse wurde unter den gleichen Bedingungen um vier Uhr morgens durchgeführt. Dokumentiert wurden der pH-Wert, der kapilläre Sauerstoffpartialdruck (PaO_2), der PaCO_2 und der Base excess (BE).

Darüber hinaus wurde bei allen Patienten bei Aufnahme eine venöse Blutprobe zur Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten (ABX Micros 60-CT; Software: V.1.0, Montpellier, Frankreich) und C-reaktivem Protein

(Dimension®Xpand™, Dade Behring Schwalbach, Deutschland) entnommen. Die Sauerstoffsättigung des Blutes wurde mittels transkutaner Messung bestimmt.

2.3 Technik der nicht-invasiven Beatmung

Die nicht-invasive Beatmung hat sich im Laufe der letzten Jahre zu einer etablierten Methode zur Behandlung der chronisch ventilatorischen Insuffizienz entwickelt. Dabei wird mit Hilfe einer industriell gefertigten Nasen- oder Ganzgesichtsmaske unterschiedlicher Konfektion oder einer eigens angepassten Individualmaske und einem speziellen Beatmungsgerät ein positiver Atemwegsdruck erzeugt und eine unterstützende oder im Verlauf auch kontrollierte Beatmung durchgeführt und somit eine überwiegend nächtliche Ventilation erreicht. Individuell angefertigte Atemmasken setzt man nur bei andauernder Leckage und/oder Bildung von Druckulcera an der Nase ein. Die Beatmung wird meist im druckunterstützten Modus begonnen und nach einer Adoptionsphase auf assistiert-kontrolliert umgestellt. In der Einleitungsphase der NIV wurde dabei der inspiratorische positive Atemwegsdruck (IPAP) stufenweise erhöht, um mit Tidalvolumina von ca. 6-10 ml/kg (bezogenes auf das ideale Körpergewicht) normale PaCO₂-Werte zu erreichen ⁵¹. Bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung wurde ein relativ hoher exspiratorischer positiver Atemwegsdruck (EPAP, auch PEEP) gewählt, mit der Absicht, die Obstruktion der oberen Atemwege zu beseitigen. Konnte auch nach Optimierung der Beatmung eine Sauerstoffsättigung von mindestens 90 % im peripheren Blut nicht erreicht werden, wurde ggf. zusätzlich Sauerstoff appliziert.

2.4 Kontrollaufenthalt

Drei bis sechs Monate nach Therapiebeginn wurden die Patienten zu einem Kontrollaufenthalt (Follow-up) einbestellt, um eventuelle Effekte und die Anwendungsdauer der Geräte zu ermitteln. Letztere wird in Stunden pro Tag angegeben und mit Hilfe der Betriebsstundenzähler an den Geräten berechnet. Die Einstellung der Beatmung wurde mittels Blutgasanalyse und transkutaner Messung der Sauerstoffsättigung nachts unter NPPV sowie tagsüber vier bis sechs Stunden nach

nächtlicher Geräteanwendung überprüft. Die übrigen Messungen wurden analog zum ersten Aufenthalt durchgeführt. Für die Überlebensanalyse wurden die Teilnehmer bis zu deren Tod, zum vorzeitigen Abbruch der Therapie aus verschiedenen Gründen, oder bis zum letzten Tag des Studienzeitraumes, dem 31. Dezember 2005, beobachtet. Kam es nicht zum vorzeitigen Therapieende, betrug der Mindestbeobachtungszeitraum drei Monate. Informationen über Verbleib, Tod oder die eventuelle Todesursache wurden telefonisch bei Angehörigen oder Hausärzten der Patienten nachgefragt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt.

2.5 Statistische Analysen

Zur Erfassung und Auswertung der Patientendaten wurde mit Microsoft Access (Version 2000, Microsoft Corp., USA) eine Datenbank erstellt. Die allgemeine und deskriptive statistische Auswertung erfolgte mit SPSS für Windows (Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA), die schriftliche Ausarbeitung mit Microsoft Word (Version 2003, Microsoft Corp., USA).

Die Parameter wurden, da eine Normalverteilung der Werte vorlag, als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) dargestellt.

Änderungen der Parameter zwischen NPPV-Einleitung und Kontrollaufenthalt wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest analysiert. Der Vorhersagewert jeder einzelnen Variable oder Komorbidität in Bezug auf die Mortalität wurde nach adäquater Definition der Variablen nach der Kaplan-Meier Methode quantifiziert, wobei der log-Rang-Test zugrunde gelegt wurde. Die cut-off Werte wurden von der 25sten, 50sten oder 75sten Perzentilen abgeleitet. Die multivariate Cox-Regressions-Analyse wurde durchgeführt, um unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben zu verifizieren. Vergleiche in oder zwischen Gruppen, getrennt durch einen definierten cut-off Wert, wurden mit dem unpaarigen oder gepaarten t-Test auf ihre Signifikanz geprüft. Korrelationskoeffizienten wurden als lineare Koeffizienten nach Pearson oder als Rangkoeffizienten nach Spearman bestimmt. Ergebnisse wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit (Fehler 1. Art) von weniger als 5 % (p-Wert <0.05) vorlag.

3 Ergebnisse

Der empirische Teil dieser Arbeit gibt zunächst einen Überblick über die Zusammensetzung des Patientenkollektivs, die Respiratoreinstellungen und die Therapiecompliance. Im Anschluss daran werden die Änderungen aller untersuchten Parameter wie Lungenfunktion, Blutgase und Laborwerte unter NPPV-Therapie dargestellt. Schließlich folgt die Analyse der Ergebnisse im Hinblick auf ihre prognostische Bedeutung und die gewonnenen Daten zum Langzeitüberleben.

3.1 Patientenkollektiv

Von den 169 Patienten, die mit der Diagnose Obesitas-Hypoventilationssyndrom aus dem Krankenhaus Donaustauf mit einer Heimbeatmungstherapie entlassen wurden, mussten 43 von der Studie ausgeschlossen werden. 37 aufgrund vorangegangener Intubation oder Tracheotomie und sechs aufgrund einer massiven COPD. Das mittlere Alter der Patienten lag bei $55,6 \pm 10,6$ Jahre, 70 Teilnehmer waren männlichen Geschlechts, 56 weiblich. Einige ($n = 13; 10,3\%$) dieser 126 verbleibenden Patienten boten bei Therapiebeginn klinische Zeichen einer Atemwegsinfektion, erhöhte laborchemische Entzündungsparameter oder wurden aufgrund eines respiratorischen Infektes antibiotisch behandelt. 17 Patienten (13,5 %) fielen durch eine akute, nicht vollständig kompensierte respiratorische Azidose ($\text{pH} < 7,35$) auf. Zehn Teilnehmer (8 %) hatten bereits vor Krankenhausaufnahme eine Sauerstofflangzeittherapie (long-term oxygen therapy, LTOT), während bei 87 (69 %) zusätzlich zur NPPV eine nächtliche LTOT begonnen wurde; darunter bekamen 70 Patienten (56 %) auch eine LTOT tagsüber. Die ebenfalls erfassten Begleiterkrankungen (siehe Tabelle 1) schließen unter anderem die arterielle Hypertonie, die Linksherzinsuffizienz, chronisches Vorhofflimmern und Diabetes Mellitus Typ II mit ein.

Bezüglich der bei Therapiebeginn bestehenden häuslichen Medikation ist anzumerken, dass diese zwar systematisch erfasst wurde, jedoch aufgrund der großen Vielfalt der Präparate und Therapiestrategien nicht mit in die Analyse einging. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über alle erhobenen Parameter bei Einleitung und deren Veränderung unter NPPV für das komplette Kollektiv.

Tabelle 1. Prävalenz der Begleiterkrankungen

Bezeichnung der Komorbidität	N	%
Arterielle Hypertonie	80	63,5
OSAS	87	69
Hyperlipidämie	13	10,3
Diabetes mellitus Typ II	38	30,2
Chronisches Vorhofflimmern	8	6,3
Herzinsuffizienz (linksführend oder global)	21	16,7

OSAS = obstruktives Schlafapnoe-Syndrom;

3.2 Ausgangswerte und deren Veränderung unter Therapie

In der unten stehenden Tabelle 2 sind die erfassten Ausgangswerte vor Therapiebeginn und die mit dem Wilcoxon-Rangsummentest für verbundene Stichproben untersuchten Veränderungen der Parameter unter NPPV dargestellt, auf die in den folgenden Punkten näher eingegangen wird.

Tabelle 2. Werte bei Therapieeinleitung und zum Kontrolltermin.

Variable	n*	Einleitung	Kontrolle	p-Wert [†]
BMI (kg/m ²)	110	44,6 ± 7,8	43,0 ± 7,6	<0,001
VC (l)	111	2,39 ± 0,89	2,87 ± 0,88	<0,001
VC (%)	111	64,2 ± 15,6	78,8 ± 16,6	<0,001
TLC (l)	107	4,98 ± 1,30	5,46 ± 1,28	<0,001
TLC (%)	107	84,7 ± 16,0	92,8 ± 15,7	<0,001
RV/TLC (%)	107	52,3 ± 11,5	47,0 ± 11,2	<0,001
FEV ₁ (%)	111	59,8 ± 16,5	72,6 ± 17,6	<0,001
FEV ₁ /VC (%)	111	75,0 ± 9,2	73,8 ± 9,8	0,124
Leukozyten (10 ³ /µl)	118	8,32 ± 2,67	8,19 ± 2,19	0,537
Kreatinin (mg/dl)	107	0,91 ± 0,28	1,10 ± 1,01	0,029
CRP (mg/dl)	62	17,6 ± 22,4	13,3 ± 12,9	0,001
Hämoglobin (g/dl)	118	15,2 ± 2,3	13,9 ± 1,7	<0,001
Hämatokrit (%)	118	46,9 ± 7,3	40,9 ± 5,4	<0,001
<u>Blutgasanalyse tagsüber (O₂/min)</u>		1,7 ± 1,0 1	0,4 ± 1,0 1	
pH	110	7,40 ± 0,05	7,42 ± 0,05	<0,001
PaO ₂ (mmHg)	110	57,8 ± 11,5	65,6 ± 10,4	<0,001
PaCO ₂ (mmHg)	110	55,5 ± 7,7	42,1 ± 5,5	<0,001
BE (mmol/l)	110	6,80 ± 4,30	2,84 ± 2,95	<0,001
<u>Blutgasanalyse nachts (O₂/min)</u>		1,5 ± 1,0 1	1,1 ± 1,1 1	
PaO ₂ (mmHg)	38	55,6 ± 13,8	72,4 ± 12,4	<0,001
PaCO ₂ (mmHg)	38	59,0 ± 9,6	44,7 ± 7,5	<0,001
BE (mmol/l)	38	6,28 ± 3,53	4,30 ± 7,89	<0,001

VC = Vitalkapazität, TLC = totale Lungenkapazität, RV = Residualvolumen, FEV₁ = Ein-Sekunden-Kapazität, CRP = C-reaktives Protein, pH = pH-Wert, PaO₂ = kapillärer Sauerstoffpartialdruck, PaCO₂ = kapillärer Kohlendioxidpartialdruck, BE = Basenexzess. Abkürzungen, siehe auch Verzeichnis unter Gliederungspunkt 7. Der Kontrollaufenthalt (n = 118) war im Durchschnitt 5,66 ± 2,45 Monate nach NPPV-Therapiebeginn. Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung. *Anzahl der Patienten, für die Werte sowohl bei Therapie als auch beim Kontrollaufenthalt vorhanden waren. [†] Wilcoxon Rangsummentest für verbundene Stichproben.

3.2.1 Body mass index (BMI)

Da ein BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ die Bedingung für die Diagnose eines OHS darstellt, war der über 126 Patienten gemittelte Wert bei Therapieeinleitung mit $44,6 \pm 7,8 \text{ kg/m}^2$ erwartungsgemäß hoch und spiegelt eindrucksvoll die Physiognomie der Teilnehmer wider.

Die Analyse der BMI-Werte, welche von 110 Patienten sowohl vom Einleitungsaufenthalt als auch von der Kontrolle zur Verfügung standen, ergab eine nicht sehr ausgeprägte, jedoch statistisch signifikante Senkung auf $43,0 \pm 7,6 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$).

3.2.2 Lungenfunktion

Auch bei der Lungenfunktion waren nicht für alle Patienten Werte bei Einleitung und Kontrolle verfügbar, da einige aufgrund ihrer schlechten Konstitution lediglich zu einer Spirometrie, nicht aber zu einer Ganzkörperplethysmographie in der Lage waren. So konnten die Veränderung der Spirometrieregebnisse bei 111 Patienten analysiert werden, die komplette Lungenfunktion bei 107.

3.2.2.1 Ein-Sekunden-Kapazität (FEV₁)

Wie erwartet, war die absolute Ein-Sekunden-Kapazität im Sinne einer obstruktiven Ventilationsstörung mit $59,8 \pm 16,5 \%$ des Sollwertes deutlich erniedrigt, konnte aber unter Therapie signifikant auf $72,6 \pm 17,6 \%$ ($p < 0,001$) verbessert werden.

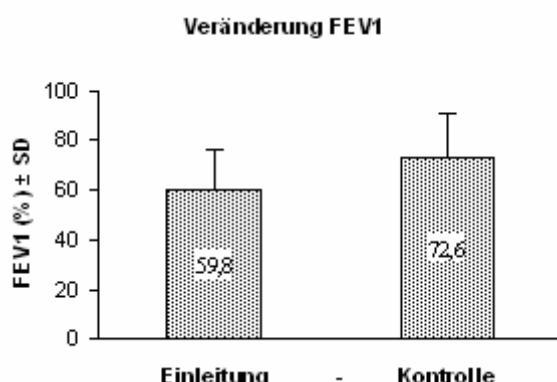


Abb. 2. Veränderung der FEV₁ unter NPPV ($p < 0,001$).

3.2.2.2 Tiffeneau-Index (FEV₁/IVC)

Statistisch unbedeutend jedoch blieb die FEV₁ im Verhältnis zur inspiratorischen Vitalkapazität (FEV₁/IVC). Das Verhältnis verringerte sich sogar minimal von $75,0 \pm 9,2\%$ auf $73,8 \pm 9,8\%$ ($p = 0,124$), wobei hier anzumerken ist, dass Patienten mit einer sehr geringen FEV₁/IVC <60 % ohnehin aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in die Studie miteinbezogen wurden. Bei diesen Patienten ist die obstruktive Ventilationsstörung, in der Regel im Rahmen einer COPD, der führende Grund für die PaCO₂ Retention, nicht aber das OHS.

3.2.2.3 Inspiratorische Vitalkapazität (IVC)

Die erhebliche Verkleinerung der ventilatorischen Volumenreserve (inspiratorische Vitalkapazität) konnte unter Therapie ebenso wie die FEV₁ deutlich und statistisch signifikant von $64,2 \pm 15,6\%$ des Sollwertes auf $78,8 \pm 16,6\%$ ($p < 0,001$) verbessert werden. Dies erklärt das auch unter Therapie wenig veränderte Verhältnis (FEV₁/IVC) der beiden Messwerte (siehe 3.2.2.2).

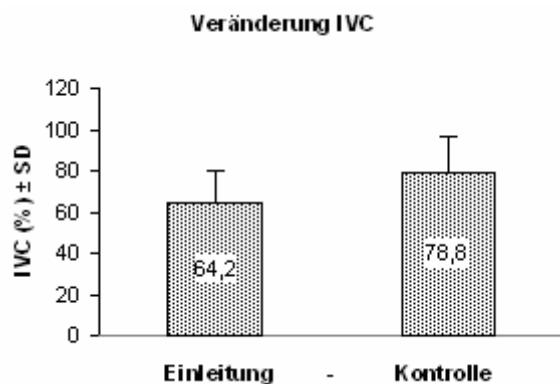


Abb. 3. Veränderung der IVC unter NPPV ($p < 0,001$).

3.2.2.4 Totale Lungenkapazität (TLC)

Auch die eingangs im Sinne einer durch die extreme Adipositas bedingten restriktiven Ventilationsstörung erniedrigte TLC, Vergleichswerte waren bei 107 Patienten vorhanden, konnte deutlich und ebenfalls statistisch signifikant von $87,4 \pm 16,0\%$ des Sollwertes auf $92,8 \pm 15,7\%$ angehoben werden ($p < 0,001$).

3.2.2.5 Relative Überblähung (RV/TLC)

Die relative Überblähung, dargestellt durch den Quotienten von Residualvolumen zu totaler Lungenkapazität (RV/TLC), verringerte sich von durchschnittlich $52,3 \pm 11,5\%$ auf $47,0 \pm 11,2\%$. Diese Verbesserung war mit einem p-Wert von $<0,001$ ebenfalls statistisch bedeutsam.

3.2.3 Blutgase

Nicht für alle Patienten waren bei Einleitung tagsüber Blutgaswerte unter Raumluftbedingungen vorhanden. Teilweise war die klinische Situation zu schlecht, um die Teilnehmer so lange ohne zusätzlichen Sauerstoff atmen zu lassen, dass man davon ausgehen hätte können, unverfälschte Werte unter Raumluft zu erhalten. Falls möglich, wurden jedoch vor Therapiebeginn auch Blutgase ohne Sauerstoffzufuhr bestimmt. Für den Vergleich der Werte zwischen Einleitung und Kontrollaufenthalt wurden für beide Aufenthalte die Blutgaswerte verwendet, die unter zusätzlicher Sauerstoffapplikation gemessen wurden, da bei Kontrolle ein großer Teil der Patienten bereits eine begleitende LTOT hatte und nur so eine Vergleichbarkeit gegeben war. Ebenso verhält es sich bei den nächtlich ermittelten Werten. Hier erhielten nämlich bereits beim ersten Aufenthalt die meisten Patienten unterstützend Sauerstoff.

3.2.3.1 Blutgaswerte tagsüber unter Raumluftbedingungen

Betrachtet man zuerst die Ergebnisse unter Raumluft ($n = 107$), so fällt die chronisch respiratorische Insuffizienz der Patienten mit einem deutlich erhöhten PaCO_2 von $53,8 \pm 6,1$ mmHg auf. Die Hyperkapnie wird erwartungsgemäß begleitet von einer ausgeprägten Hypoxämie ($\text{PaO}_2 = 50,7 \pm 8,5$ mmHg) und einem kompensatorisch erhöhten Basenexzess ($\text{BE} = 6,76 \pm 3,93$ mmol/l). Der pH-Wert bewegt sich mit $7,41 \pm 0,05$ im Normalbereich, es liegt im Patientenkollektiv also eine metabolisch kompensierte respiratorische Azidose vor. Wie bereits eingangs erwähnt, fielen jedoch 17 Patienten (13,5 %) durch eine akute, nicht vollständig kompensierte respiratorische Azidose ($\text{pH} < 7,35$) auf. Da wie schon oben erläutert für den Kontrollaufenthalt nicht

genügend Blutgaswerte unter Raumluftbedingungen vorliegen, entfällt hier der Vergleich für diese Bedingungen.

3.2.3.2 Blutgaswerte tagsüber unter Sauerstoffzufuhr

Unter $1,7 \pm 1,0$ l/min zusätzlich angebotenem Sauerstoff ($n = 126$) bietet sich ein nur wenig verändertes Bild mit $\text{PaCO}_2 = 55,5 \pm 7,7$ mmHg, $\text{PaO}_2 = 57,8 \pm 11,5$, $\text{BE} = 6,8 \pm 4,3$ mmol/l und $\text{pH} = 7,40 \pm 0,05$. Die Veränderungen dieser Werte unter NPPV jedoch sind durchwegs statistisch signifikant (alle $p < 0,001$). Der Kohlendioxidpartialdruck sinkt deutlich auf $42,1 \pm 5,5$ mmHg, der PaO_2 steigt auf $65,6 \pm 10,4$ mmHg, der Basenexzess reduziert sich auf $2,84 \pm 2,95$ mmol/l und der pH-Wert steigt mit $7,42 \pm 0,04$ leicht an. Beim Kontrollaufenthalt war die zusätzliche O_2 -Gabe mit $0,4 \pm 1,0$ l/min zwar etwas geringer, jedoch nicht signifikant.

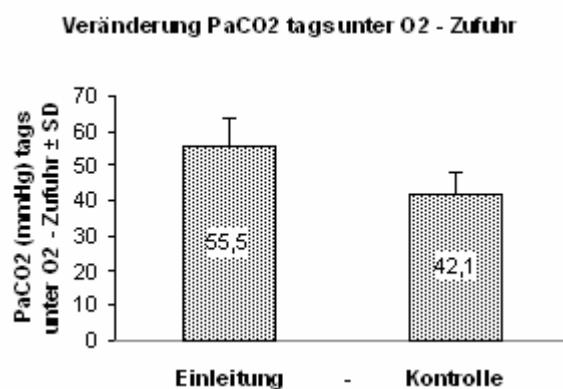


Abb. 4. Veränderung des PaCO_2 tagsüber unter O_2 – Zufuhr ($p < 0,001$).

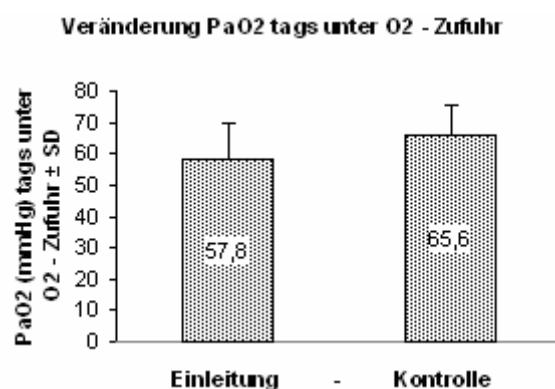


Abb. 5. Veränderung des PaO_2 tagsüber unter O_2 -Zufuhr ($p < 0,001$).

3.2.3.3 Nächtliche Blutgaswerte unter Sauerstoffzufuhr

Mit $n = 38$ ist die Anzahl der vergleichbaren Wertpaare für die nächtlich ermittelten Blutgase zwischen Erstaufenthalt und Kontrolle wesentlich geringer. Dies ist in erster Linie auf den retrospektiven Studienansatz zurückzuführen.

Dennoch bietet sich ein ähnliches Bild wie während des Tages: Mit einem PaCO_2 von $59,0 \pm 9,6 \text{ mmHg}$, einem PaO_2 von $55,6 \pm 13,8 \text{ mmHg}$, einem BE von $6,28 \pm 5,53 \text{ mmol/l}$ und einem pH von $7,37 \pm 0,06$ stellt sich die respiratorische Situation noch schlechter, wenn auch immer noch kompensiert dar. Die Sauerstoffzufuhr war mit $1.6 \pm 0.9 \text{ l/min}$ bei Einleitung und $1.1 \pm 1.1 \text{ l/min}$ bei Kontrolle etwa im gleichen Bereich wie tagsüber. Unter NPPV verbessern sich auch diese Werte zum Kontrolltermin deutlich und signifikant (alle $p < 0,001$). Die Hyperkapnie ist rückläufig auf $44,7 \pm 4,5 \text{ mmHg}$, der PaO_2 steigt auf $72,4 \pm 12,4 \text{ mmHg}$. Gleichzeitig reduziert sich der BE auf $4,30 \pm 7,89 \text{ mmol/l}$ mit einem daraus folgenden pH Anstieg auf $7,42 \pm 0,05$.

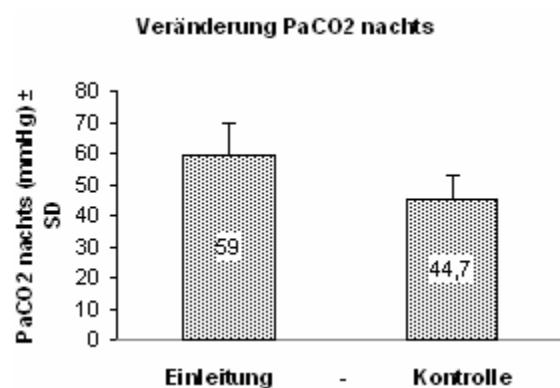


Abb. 6. Veränderung des PaCO_2 nachts ($p < 0,001$).

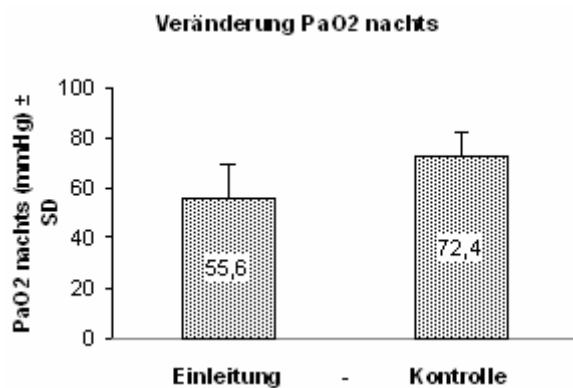


Abb. 7. Veränderung des PaO_2 nachts ($p < 0,001$).

3.2.4 Laborparameter

Für alle 126 Patienten bei Studienbeginn sowie für alle 118 Patienten, die auch zum Kontrolltermin evaluiert werden konnten, waren sowohl Hämoglobin- und Hämatokritwerte als auch Leukozytenzahlen vorhanden. Da jedoch vor einigen Jahren das C-reaktive Protein noch nicht routinemäßig bei Aufnahme bestimmt wurde, sind hier nur 122 Werte bei Aufnahme bzw. 62 bei Aufnahme und Kontrolle vorhanden.

3.2.4.1 Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Hkt)

Wie erwartet wiesen die Patienten vor der Therapieeinleitung verhältnismäßig hohe Hämoglobin- und Hämatokritwerte im Sinne einer sekundären Erythrozytose durch die chronische Hypoxie auf. Definiert man eine sekundäre Erythrozytose/Polyglobulie durch Hb-Werte von ≥ 18 g/dl bei Männern und $\geq 16,3$ g/dl bei Frauen (in der Literatur finden sich verschiedene Referenzwerte), so wurde diese bei $n = 24$; 19 % der Patienten diagnostiziert. Im Verlauf aber nahmen unter NPPV sowohl der Hb (von $15,2 \pm 2,3$ g/dl auf $13,9 \pm 1,7$ g/dl) als auch der Hämatokrit (von $46,9 \pm 7,3$ % auf $40,9 \pm 5,4$ %) mit Besserung der Hypoxie konsekutiv signifikant ab ($p < 0,001$).

3.2.4.2 Leukozyten und C-reaktives Protein (CRP)

Einige ($n = 13$; 10,3 %) der 126 zu Beginn untersuchten Patienten boten klinische Zeichen einer Atemwegsinfektion, erhöhte laborchemische Entzündungsparameter oder wurden antibiotisch behandelt. Neben Leukozytenzahlen von $8,32 \pm 2,67 * 10^3/\mu\text{l}$, die im Verlauf unter Therapie nur gering und nicht signifikant auf $8,19 \pm 2,19 * 10^3/\mu\text{l}$ rückläufig waren ($p = 0,537$), erbrachte vor allem die Laboranalyse für den Entzündungsparameter CRP überraschend hohe Werte. Da dieser Parameter jedoch nicht bei allen Aufenthalten routinemäßig bestimmt wurde, konnten nur 62 Wertpaare zum Vergleich ermittelt werden. Der Rückgang von $17,6 \pm 22,4$ mg/l auf $13,3 \pm 12,9$ mg/l war signifikant ($p < 0,001$). Darüber hinaus fand sich eine signifikant positive Korrelation des CRP mit dem BE (Korrelationskoeffizient $r = 0,311$; $p < 0,05$) und eine

signifikant negative Korrelation mit dem PaO₂ ($r = -0,222$; $p < 0,05$; Tagwert, mit zus. Sauerstoff) nach Spearman.

3.3 Respiratoreinstellungen und Therapiecompliance

Alle Patienten wurden im Rahmen der intermittierenden Selbstbeatmung (ISB) assistiert-kontrolliert beatmet. Der mittlere inspiratorische Spitzenbeatmungsdruck (IPAP) lag bei Entlassung bei $22,5 \pm 3,6$ mbar (Mittelwert \pm Standardabweichung), wobei auch Drücke >20 mbar in der Regel gut toleriert wurden. Der mittlere endexspiratorische Druck (EPAP, PEEP) lag bei $5,8 \pm 3,1$ mbar und die mittlere Atemfrequenz bei $19,2 \pm 3,5$ /min. Bevor es 5,7 \pm 2,5 Monate nach Therapieeinleitung zum Kontrollaufenthalt kam, starben zwei Patienten (1,6 %) und bei zwei Patienten konnte die Therapie aufgrund deutlicher Verbesserung der klinischen Symptomatik beendet werden. Weitere fünf Patienten (4,0 %) konnten nicht zum geplanten Kontrollaufenthalt einbestellt werden, da sie sich für ambulante Kontrollen entschieden oder die Krankenhausaufnahme verweigerten. So konnten 118 (93,7 %) nachbeobachtet werden.

Bei sieben dieser Patienten (5,9 %) erbrachte die Ablesung des Zählerstandes am Beatmungsgerät eine tägliche Nutzungsdauer von weniger als 3 h. Bei den 111 (94,1 %) Anwendern, die ihr Gerät regelmäßig nutzten, erbrachte die Auswertung eine tägliche Beatmungsdauer von $6,5 \pm 2,3$ h/Tag.

Nach dem Kontrollaufenthalt schließlich beendeten weitere fünf Patienten (4,2 %) die Heimbeatmung wegen mangelnder Akzeptanz, drei (2,5 %) nach im Schnitt 66 ± 13 Monaten wegen deutlicher Verbesserung der Klinik und bei fünf Patienten konnte nach $54,4 \pm 10,6$ Monaten auf eine continuous positive airway pressure (CPAP)-Therapie umgestellt werden.

3.4 Langzeitüberleben und Todesursachen - Vergleich mit historischem Kollektiv

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum der mit NPPV entlassenen Patienten (n =126) betrug $41,3 \pm 27,6$ Monate mit einer Spanne von drei bis zu 109 Monaten. Während des Beobachtungszeitraumes belief sich die Gesamt mortalität auf 12,7 %, wobei zehn Patienten (7,9 %) an kardio-pulmonalen Ursachen verstarben. Bei den anderen sechs verstorbenen Patienten führten nicht kardio-pulmonale Ursachen zum Tod.

Tabelle 3. Todesursachen

Todesursache	N	in % der insg.
		Verstorbenen
AML	1	6,3
Cerebraler Insult	1	6,3
Hirnblutung	1	6,3
Lungenembolie	2	12,5
MOV	2	12,5
Respiratorische Insuffizienz	4	25,0
Sekundenherztod	3	18,8
Suizid	1	6,3
Verkehrsunfall	1	6,3

AML = akute myeloische Leukämie; MOV = Multiorganversagen; bei dem durch einen Verkehrsunfall zu Tode gekommenen Patienten konnte ein Einschlafen am Steuer o.ä. fremdanamnestisch eindeutig ausgeschlossen werden.

Nach einem Jahr lebten noch 97,1 % (n = 102/105; 95 % CI: 91,9 – 99,4 %), nach zwei Jahren 92,0 % (n = 80/87; 84,1 – 96,7 %) und nach fünf Jahren noch 70,2 % (n = 33/47; 55, 1 – 82,7 %). Nach 18 Monaten betrug die Sterblichkeit aus kardio-pulmonalen Gründen 2,1 %, die Gesamtsterblichkeit 3,1 %.

Mangels einer nicht behandelten Kontrollgruppe, deren Etablierung aber aufgrund der zum jetzigen Zeitpunkt bereits allgemein anerkannten Wirksamkeit der nicht-invasiven Beatmung unethisch erschien⁴⁶, war die einzige Möglichkeit, um die Auswirkung der nicht-invasiven Beatmung auf das Langzeitüberleben zu beurteilen, der Vergleich mit einem historischen, in den entscheidenden Punkten sehr ähnlichen Patientenkollektiv von Nowbar et al.⁵² (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Vergleich der beiden Kollektive.

Variable	Nowbar et al. (Mittelwert ± SD) (Anzahl in %)	OHS-Studie (Mittelwert ± SD)(Anzahl in %)
Patientenzahl (n)	47	126
Alter (Jahre)	55 ± 14	56 ± 11
männl. Geschlecht (n)	23 (49%)	70 (56%)
BMI (kg/m ²)	45 ± 9	45 ± 8
Polyzythämie* (n)	2 (4)	24 (19)
PaCO ₂ (mmHg)	52 ± 7	56 ± 8
PaO ₂ (mmHg)	51 ± 1,2	58 ± 12
pH	7,38 ± 0,04	7,40 ± 0,05
Zus. Sauerstoffgabe (n)	8 (17)	34 (46)
FVC (% d. Sollwerts)	57 ± 16	64 ± 16
FEV ₁ (% d. Sollwerts)	53 ± 14	60 ± 17
FEV ₁ /FVC (%)	76 ± 9	75 ± 9

Abkürzungen, siehe Tabelle 2 sowie Verzeichnis unter Gliederungspunkt 7. *Eine Polyzythämie ist definiert durch Hb-Werte ≥18 g/dl bei Männern bzw. ≥16,3 g/dl bei Frauen.

Die 47 Patienten im Kollektiv von Nowbar et al. waren im Vergleich zu den Patienten der vorliegenden Studie überwiegend ohne Beatmungstherapie (lediglich n = 6; 13 %). Bei einer Therapieakzeptanz von 94,5 % und einer mittleren (± SD) Anwendungsdauer der NPPV von 6,5 ± 2,3 Stunden pro Tag betrug die Mortalität im gesamten mittleren Beobachtungszeitraum von 41,3 ± 27,6 Monaten in dem von mir untersuchten Kollektiv

wie oben erwähnt 12,7 %. Die 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 97,1, 92,0 und 70,2 %. Verglichen mit dem historischen Kollektiv, bei dem nur 13 % aller Patienten NPPV erhielten, war die 18-Monatsmortalität mit 3,1 % gegenüber 23 % der Patienten des historischen Kollektivs deutlich niedriger (Abb. 8). Dieser erhebliche Unterschied der Mortalität unterstreicht die hohe Therapieeffektivität der NPPV.

Im Folgenden ist das Langzeitüberleben der mit NPPV therapierten 126 Patienten im Vergleich zu zwei unbehandelten Gruppen aus der Studie von Nowbar et al. graphisch dargestellt. Die schlechteste Überlebenswahrscheinlichkeit hat demnach die bereits oben beschriebene Gruppe (Tabelle 2) der weitgehend unbehandelten OHS Patienten ($n = 47$; Alter 55 ± 14 Jahre; BMI $45 \pm 9 \text{ kg/m}^2$; PaCO₂ $52 \pm 7 \text{ mmHg}$). Zwischen diesen beiden Kollektiven findet sich eine Gruppe von 103 Patienten, die zwar massiv adipös (BMI $42 \pm 8 \text{ kg/m}^2$; Alter 53 ± 13 Jahre), im Vergleich zu den anderen beiden jedoch eukapnisch und somit ohne OHS gemäß der offiziellen Definition waren mit einer mittleren Sterblichkeitsrate nach 18 Monaten von 9 %.

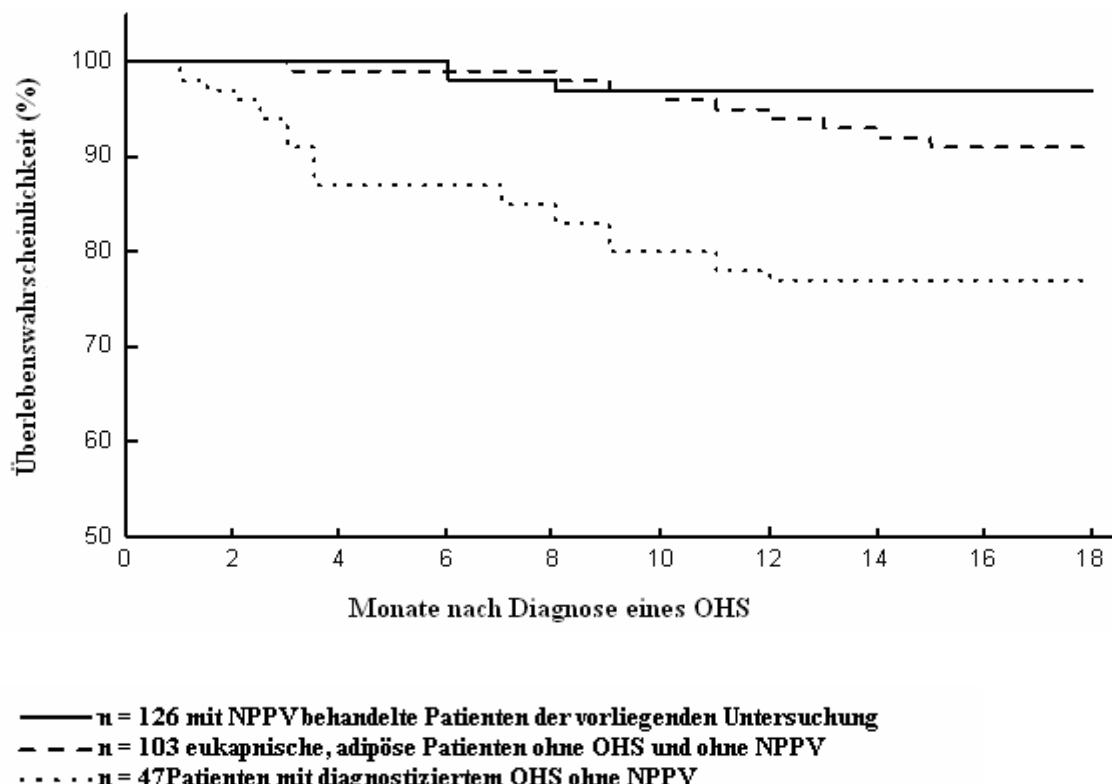


Abb. 8⁵³. Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich zu zwei Patientengruppen der Studie von Nowbar et al.

3.5 Prognostische Bedeutung der untersuchten Parameter

Um nun einzelne Prognosefaktoren für OHS-Patienten zu ermitteln, wurden sowohl die bei Aufnahme erfassten Werte als auch deren Änderung unter Therapie in der univariaten Kaplan Meier log Rang Analyse auf ihre prognostische Relevanz und schließlich in der multivariaten Analyse auf ihre Unabhängigkeit als Prognosefaktor hin geprüft. Die Ergebnisse der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier finden sich in der folgenden Tabelle 5, die der multivariaten Cox-Regressions-Analyse in Tabelle 6.

Tabelle 5. Prognostische Bedeutung der Ausgangswerte entsprechend der univariaten Analyse im Gesamtkollektiv.

Variable	N*	Mittelwert ± SD	Cut – off ^a	P – Wert	HR	95% KI
Geschlecht (m/w)	126	70/56	–	0,4537	1,6527	0,4532–5,8749
Alter (Jahre)	126	55,6 ± 10,6	69,0	0,0021	0,1600	0,0014–0,2361
BMI (kg/m ²)	126	44,6 ± 7,8	44,0	0,9853	1,0117	0,2920–3,5055
FEV ₁ (%)	122	59,8 ± 16,5	57,9	0,6009	1,2436	0,3358–4,6041
FEV ₁ /IVC (%)	122	75,0 ± 9,2	75,0	0,2869	2,0783	0,5483–7,6199
IVC (%)	122	64,2 ± 15,6	63,9	0,6726	1,3258	0,3580–4,9129
TLC (%)	118	84,7 ± 16,0	83,9	0,7582	0,7462	0,2013–2,7635
RV/TLC (%)	118	52,3 ± 11,5	52,2	0,8444	1,1447	0,3083–4,2512
Hämoglobin (g/dL)	126	15,2 ± 2,3	15,2	0,0797	3,1276	0,8751–10,8631
Hämatokrit (%)	126	46,9 ± 7,3	47,0	0,5005	1,5228	0,4333–5,5423
Leukozyten (10 ³ /µL)	126	8,3 ± 2,7	7,80	0,0184	0,1906	0,0627–0,7754
CRP (mg/L)	122	17,6 ± 22,4	5,10	0,0368	0,1504	0,0741–0,9209
<u>Blutgasanalyse tagsüber</u> (unter Raumluftbedingungen)						
pH	107	7,41 ± 0,05	7,45	0,0434	0,2660	0,0312–0,9494
PaO ₂ (mmHg)	107	50,7 ± 8,5	50,0	0,0196	5,5820	1,3774–17,1014
PaCO ₂ (mmHg)	107	53,8 ± 6,1	52,0	0,0725	0,1818	0,0688–1,1241
BE (mmol/L)	107	6,76 ± 3,93	6,70	0,2558	0,4494	0,1069–1,8122
<u>Blutgasanalyse tagsüber</u> (1,7 ± 1,0 l O ₂ /min)						
pH	126	7,40 ± 0,05	7,44	0,0034	0,1933	0,0145–0,4319
PaO ₂ (mmHg)	126	57,8 ± 11,5	50,0	0,0004	7,8284	3,3598–65,3278
PaCO ₂ (mmHg)	126	55,5 ± 7,7	53,0	0,5583	0,6930	0,1934–2,4286
BE (mmol/L)	126	6,8 ± 4,3	7,20	0,0840	0,3250	0,0934–1,1609
<u>Blutgasanalyse nachts</u> (1,5 ± 1,0 l O ₂ /min)						
PaO ₂ (mmHg)	81	55,5 ± 9,7	54,0	0,7598	0,8152	0,2200–3,0203
PaCO ₂ (mmHg)	81	58,8 ± 9,0	58,0	0,2551	2,1832	0,5763–7,9845
BE (mmol/L)	81	6,2 ± 3,7	6,10	0,4786	0,6118	0,1645–2,3313

Abkürzungen, siehe Tabelle 2 sowie Verzeichnis unter Gliederungspunkt 7. ^a, 50ste Perzentile, wenn im Text nicht anders bezeichnet; *, nach Kaplan-Meier (log Rank); HR, hazard ratio; KI, Konfidenzintervall. Signifikante Parameter sind fett gedruckt (p <0,05).

3.5.1 BMI und Alter

Sowohl für den Ausgangswert des BMI, der eines der Diagnosekriterien beim OHS ausmacht, als auch für dessen statistisch signifikante Senkung unter NPPV konnte keine prognostische Bedeutung hinsichtlich des Überlebens ermittelt werden. Weder haben Patienten mit einem hohen BMI bei Aufnahme eine schlechte Prognose, noch Patienten, bei denen der BMI deutlich bis zum Kontrollaufenthalt gesenkt werden konnte, eine bessere. Waren die Patienten jedoch bei Studienbeginn älter als 69 Jahre, so war dies im Vergleich zu jüngeren Patienten erwartungsgemäß prognostisch ungünstiger ($p < 0,05$).

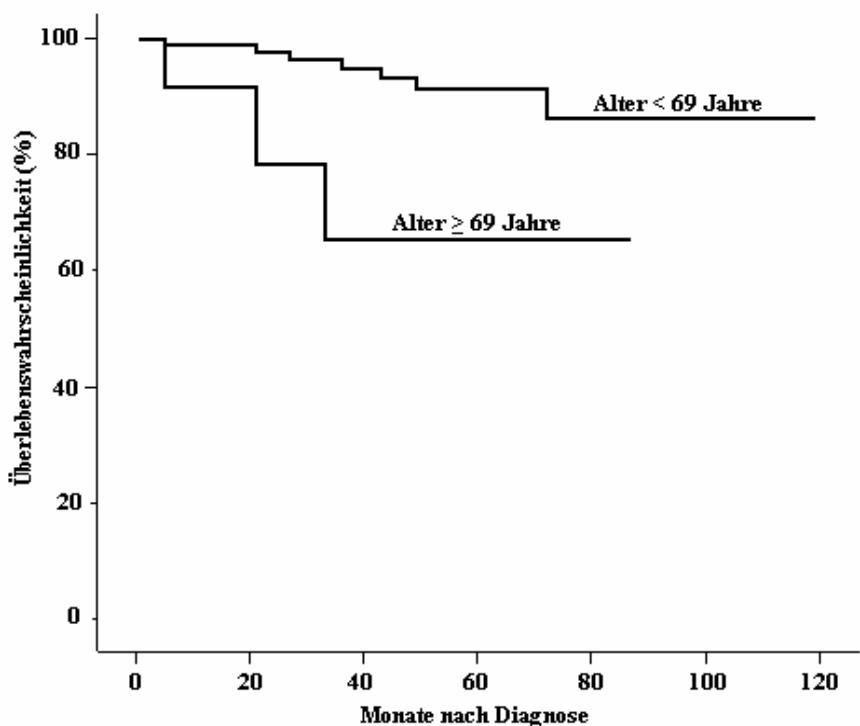


Abb. 9. Prognostische Bedeutung des Patientenalters; ($p = 0,0021$, $HR = 0,1600$, $95\% - CI = 0,0014 - 0,2361$).

3.5.2 Lungenfunktion

Konnten auch einige Lungenfunktionsparameter unter Therapie signifikant gebessert werden (siehe 3.2.2), konnte auch hier eine prognostische Bedeutung für alle oben angegebenen Parameter sowohl bei Therapieeinleitung als auch bei der Veränderung bis zum Kontrolltermin nicht bewiesen werden.

3.5.3 Blutgase

3.5.3.1 Blutgaswerte tagsüber unter Raumluftbedingungen

In der univariaten Analyse der tagsüber unter Raumluftatmung ermittelten Blutgaswerte ($n = 107$) zeigte sich, dass PaO_2 -Werte $<50 \text{ mmHg}$ (50ste Perzentile) ebenso prognostisch ungünstig in Bezug auf die Mortalität waren wie hohe pH-Werte $>7,45$ (50ste Perzentile). Keine prognostische Bedeutung ließ sich hingegen sowohl für den PaCO_2 als auch für den BE nachweisen (Tabelle 5). Die Analyse der Veränderung unter Therapie muss hier, wie bereits oben diskutiert, mangels Vergleichswerte am Kontrolltermin entfallen.

3.5.3.2 Blutgaswerte tagsüber unter Sauerstoffzufuhr

Auch unter zusätzlicher Sauerstoffgabe von $1,7 \pm 1,0 \text{ l/min}$ ($n = 126$) bot sich ein ähnliches Bild. Wiederum erwiesen sich PaO_2 -Werte $<50 \text{ mmHg}$ (25ste Perzentile; Abb.10) und hohe pH-Werte (hier $>7,44$; 75ste Perzentile; Abb. 11) schlecht für die Prognose. Patienten, die zu Beginn PaO_2 -Werte $>50 \text{ mmHg}$ boten, fielen gleichzeitig durch signifikant niedrigere BE -Werte als die stark hypoxämischen Patienten ($\text{PaO}_2 <50 \text{ mmHg}$) auf ($p <0,05$; t - test bei unabhängigen Stichproben). Darüber hinaus erbrachte die Analyse signifikant niedrigere PaCO_2 -Werte und höhere BE-Werte (jeweils $p <0,05$) für Patienten mit einem pH $>7,44$. In der multivariaten Cox-Regressions Analyse erwiesen sich dann der PaO_2 - und der pH-Wert als unabhängige Prognosefaktoren ($p <0,05$; Tabelle 6).

Obwohl ein hoher pH-Wert wie oben beschrieben prognostisch ungünstig war, zeigte sich der gesunkene pH-Wert zum Kontrolltermin als Vorhersagewert für eine erhöhte Mortalität ($p < 0,05$). Dies ist gleichzeitig das einzige signifikante Ergebnis bei der Analyse der Veränderung der tagsüber bestimmten Blutgase.

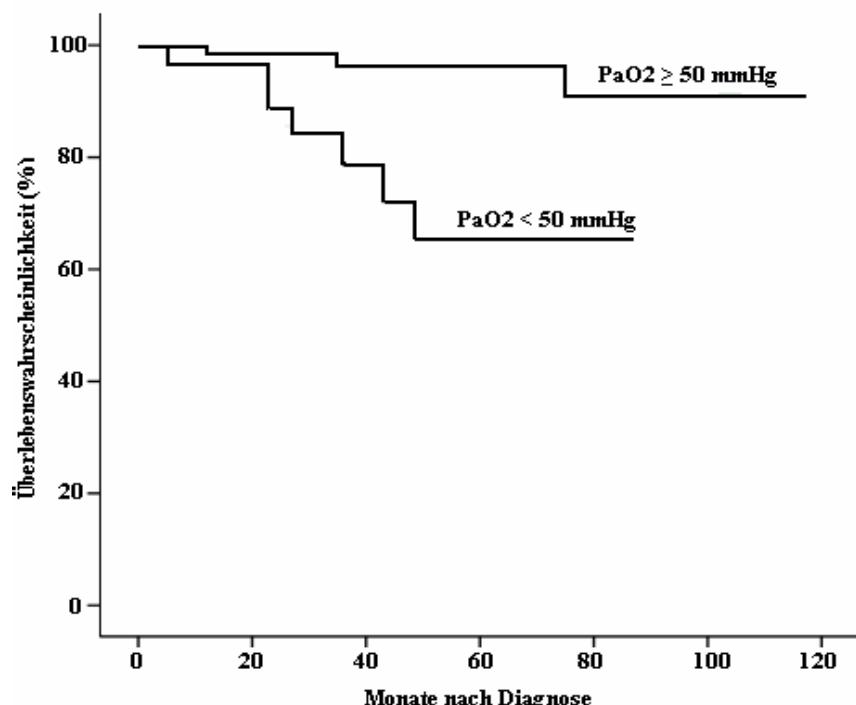


Abb. 10. Prognostische Bedeutung der Hypoxie ($p = 0,0004$, HR = 7,8284, 95% - CI = 3,3598 – 65,3278).

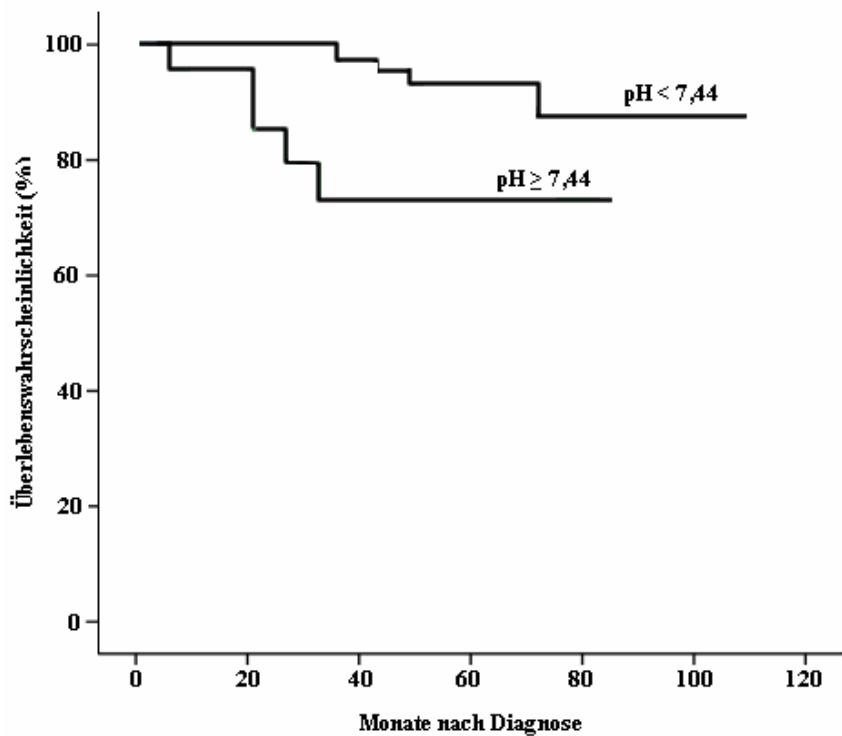


Abb. 11. Prognostische Bedeutung der Alkalose ($p = 0,0034$, HR = 0,1933, 95% - CI = 0,0145 – 0,4319).

3.5.3.3 Nächtliche Blutgaswerte unter Sauerstoffzufuhr

Bei der Analyse der nächtlichen Blutgase fiel einzig die prognostisch günstige PaCO₂-Senkung auf. Gelingt es mit NPPV, den CO₂-Partialdruck nachts um mehr als 23 % (50ste Perzentile) zu senken, bedeutet dies für die Patienten ein signifikant besseres Überleben ($p < 0,05$; univariate Analyse).

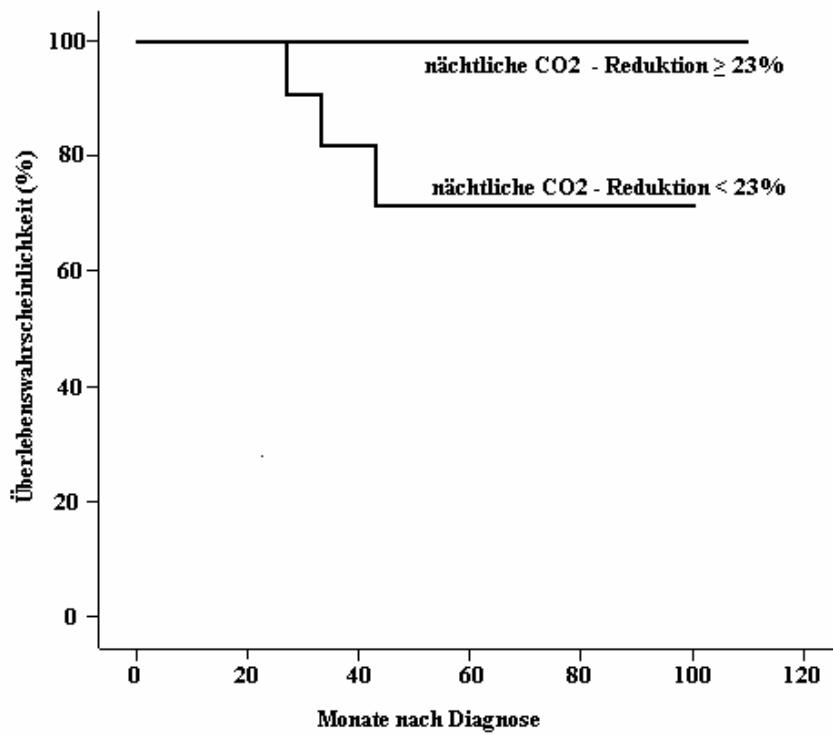


Abb. 12. Prognostische Bedeutung der nächtlichen PaCO₂-Reduktion unter NPPV; ($p = 0,037$, HR = 3,1435, 95% - CI = 0,5476 – 6,9875).

3.5.4 Laborparameter

3.5.4.1 Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Hkt)

Obwohl der Höhe der Ausgangswerte für Hb und Hkt per se keine prognostische Bedeutung beigemessen werden kann, so wirkt sich doch der Rückgang des Hb-Wertes zum Kontrolltermin, also die Reduktion der unter 3.2.4.1 beschriebenen Polyglobulie ($p < 0,05$; univariate Analyse; Abb. 13), vorteilhaft auf das Überleben der Patienten aus.

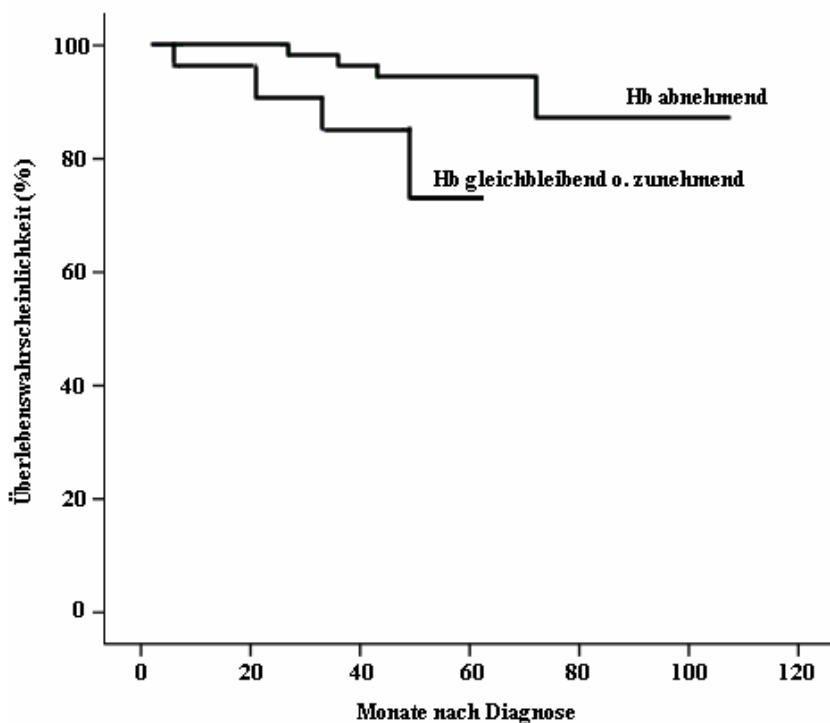


Abb. 13. Prognostische Bedeutung der Hb-Reduktion ($p = 0,036$, $HR = 0,9812$, $95\% - CI = 0,2395 - 2,5718$).

3.5.4.2 Leukozyten und C-reaktives Protein (CRP)

Sowohl eine Leukozytenzahl $> 7,80 * 10^3/\mu\text{l}$ (50ste Perzentile; Abb. 14) als auch ein CRP $> 5,10 \text{ mg/l}$ (Abb. 15) vor Therapiebeginn waren mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert (beide $p < 0,05$; univariate Analyse).

Die Leukozytose konnte darüber hinaus mit der Cox-Regressions-Analyse als unabhängiger, mit einer schlechteren Prognose assoziierter Parameter bestätigt werden ($p < 0,05$). Die Patienten in der Subgruppe mit Leukozytenwerten $> 7,80 * 10^3/\mu\text{l}$ unterschieden sich in keinem anderen Merkmal von den Patienten mit Werten unter dem cut-off.

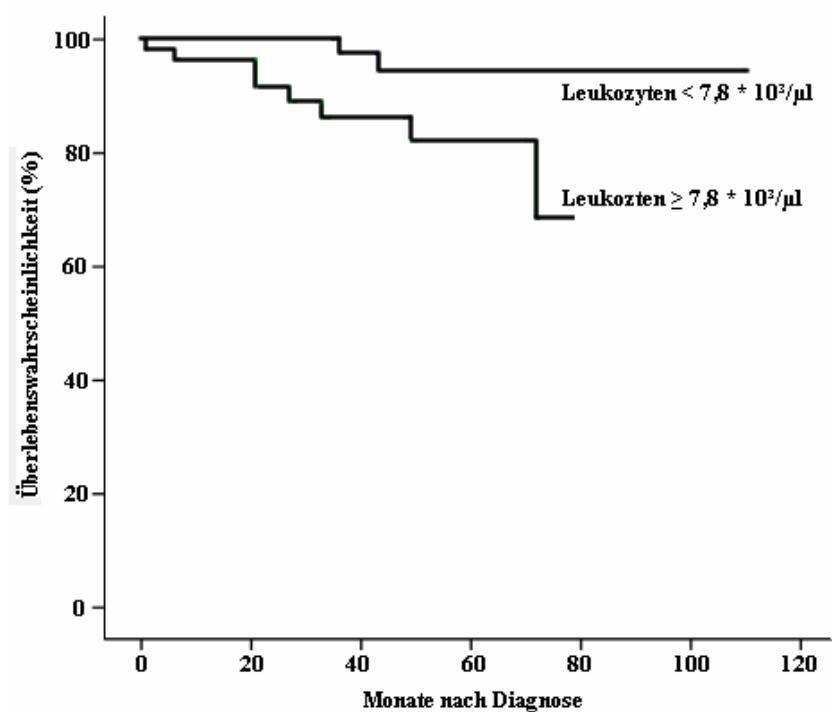


Abb. 14. Prognostische Bedeutung der Leukozytose ($p = 0,0184$, $HR = 0,1906$, 95% - CI $= 0,0627 - 0,7754$).

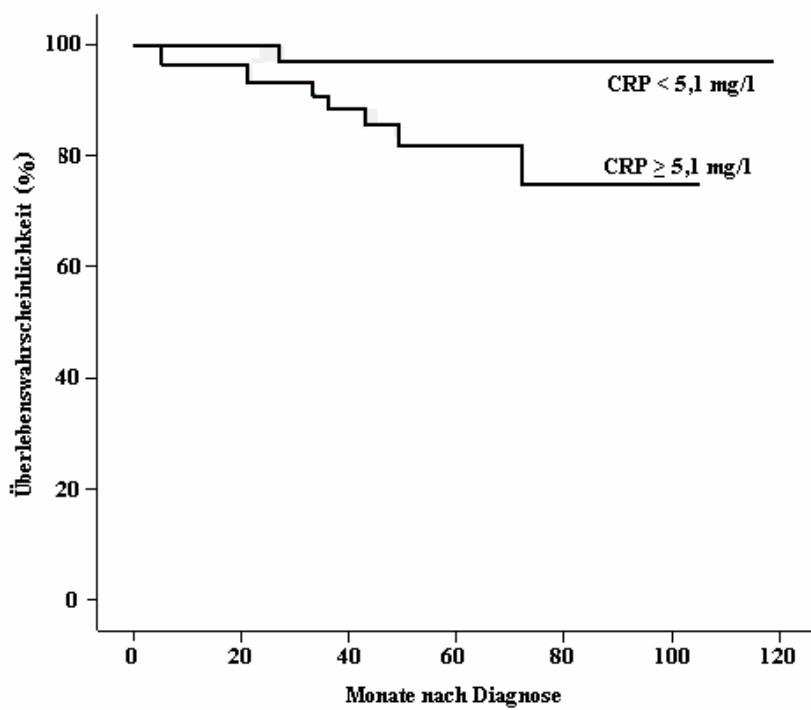


Abb. 15. Prognostische Bedeutung des CRP ($p = 0,0368$, $HR = 0,1504$, 95% - CI $= 0,0741 - 0,9209$).

Tabelle 6. Prognostische Bedeutung der Ausgangswerte entsprechend der multivariaten Cox-Regressions-Analyse im Gesamtkollektiv.

Variable	B	SE	p-Wert	Exp (B)	95 % KI
pH ^a	-1,702	0,697	0,015	5,487	1,400 – 21,505
PaO ₂ (mmHg) ^a	2,121	0,732	0,004	9,120	0,029 – 0,503
Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$)	-2,141	0,887	0,016	8,512	1,496 – 48,41

Abkürzungen, siehe Tabelle 2 sowie Verzeichnis Gliederungspunkt 8. B = Schätzung des Regressions-Koeffizienten, SE = Standardfehler der Schätzung, KI = Konfidenzintervall; ^a Werte mit $1,7 \pm 1,0$ l Sauerstoff/min.

3.5.5 Begleiterkrankungen und Respiratoreinstellungen

Statistisch keine Rolle in Bezug auf das Langzeitüberleben spielten die zu Studienbeginn zahlreich erfassten Begleiterkrankungen (siehe Tabelle 1). Auch Respiratoreinstellungen wie die Druckniveaus (IPAP, EPAP), die Beatmungsfrequenz oder die Geräteanwendungsdauer (siehe 3.3) beeinflussten das Langzeitüberleben der OHS-Patienten nicht signifikant.

4 Diskussion

Ziel der Untersuchung war es, während eines Beobachtungszeitraumes von bis zu zehn Jahren sowohl das Langzeitüberleben als auch Prognosefaktoren für Patienten mit OHS unter NPPV-Therapie zu ermitteln. Die gefundenen Überlebensraten von 97 % bzw. 70 % nach einem bzw. fünf Jahren scheinen höher zu sein als für OHS-Patienten ohne NPPV in der Literatur beschrieben⁵². Sowohl vor NPPV-Beginn als auch danach waren eine Hypoxämie während des Tages, ein hoher pH-Wert und erhöhte Entzündungsparameter mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Eine Reduktion der nächtlichen Hyperkapnie und des Hämoglobins unter Therapie erwiesen sich als Vorhersageparameter für ein besseres Überleben, während der Rückgang des hohen und damit wie eingangs erwähnt per se schlechten pH-Wertes wiederum Indikator für eine schlechtere Prognose war.

Kürzlich erschienene Veröffentlichungen zum Obesitas-Hypoventilationssyndrom bezogen sich hauptsächlich auf die Veränderung physiologischer Messwerte unter NPPV oder untersuchten die Wirkung von NPPV auf OHS-Patienten im Vergleich zu neuromuskulär Erkrankten oder Kyphoskoliosepatienten^{35, 36, 54-56}. In Übereinstimmung mit diesen Untersuchungen konnten auch in dieser Studie Verbesserungen bei den Lungenfunktionswerten, den Blutgaswerten und eine Reduktion des Hämoglobins ermittelt werden^{35, 36}. Um diese Ergebnisse zu erreichen, war allerdings die Applikation von vergleichsweise hohen inspiratorischen Beatmungsdrücken ($22,5 \pm 3,6$ mbar) nötig. Tatsächlich aber bestätigt eine aktuelle Arbeit, dass bei OHS-Patienten mit höheren IPAP-Werten eine deutlich effizientere PaCO_2 Reduktion möglich ist³⁷. Die Beobachtung, dass höhere Druckniveaus (>20 mmHg) schlechter toleriert werden³⁶, konnte in unserem Kollektiv nicht gemacht werden. Vielmehr wird die Akzeptanz dieser vergleichsweise hohen Drücke durch die gute durchschnittliche tägliche Geräteanwendungsdauer von $6,5 \pm 2,3$ h/d unterstrichen.

4.1 Langzeitüberleben

Bis dato sind allerdings keine Daten vorhanden, die beweisen, dass NPPV die Langzeitprognose von OHS-Patienten verbessern kann. Bei der Untersuchung eines Kollektivs von 47 OHS-Patienten, die nach der Krankenausentlassung weiter beobachtet wurden⁵², fand man eine überraschend hohe Mortalität von 23 % nach 18 Monaten im Vergleich zu 9 % bei schlicht adipösen Patienten ohne begleitende Ventilationsstörung. Diese Studie untersuchte jedoch nicht die Effizienz der nicht-invasiven Beatmung.

In der Praxis aber wäre eine randomisiert-kontrollierte Studie, eigentlich das ideale Studiendesign, für Patienten mit OHS als unethisch zu betrachten. Nach der allgemeinen Meinung scheinen OHS-Patienten sehr wohl deutlich von NPPV zu profitieren⁵⁶, so dass ein Vorenthalten der nicht-invasiven Beatmung in einigen Fällen sogar lebensbedrohlich sein könnte. Eine 2004 publizierte Studie untersuchte Patienten mit Ausgangswerten, die denen der vorliegenden Untersuchung sehr ähnlich sind, wobei nur 13 % einer Therapie mit NPPV zugeführt wurden⁵². Vergleicht man nun die Sterblichkeitsraten dieser Patienten nach 18 Monaten (23 %) mit denen durch eine hohe Therapiecompliance gekennzeichneten Patienten der vorliegenden Untersuchung (3,1 %), erscheint es wahrscheinlich, dass NPPV einen deutlichen Einfluss auf das Überleben dieser Patienten hat. Nichtsdestotrotz darf man bei diesem Vergleich nicht außer Acht lassen, dass die Patienten in der Studie von Nowbar et al.⁵² nicht ausschließlich aus Gründen respiratorischer Insuffizienz, sondern auch aufgrund anderer Erkrankungen, welche die Mortalität hätten erhöhen können, ins Krankenhaus aufgenommen wurden. Bedingung für eine Aufnahme in die Untersuchung von Nowbar war lediglich ein diagnostiziertes OHS. Ob nun das OHS oder aber ein ganz anderer Grund zur Vorstellung in der Notaufnahme führte (so erfolgte die Rekrutierung der Patienten) spielte hier keine Rolle. Auf der anderen Seite sind sogar Mortalitätsraten von bis zu 46 % bei nicht behandelten OHS-Patienten an anderer Stelle in der Literatur beschrieben³⁶. Darüber hinaus existieren zwei ältere Untersuchungen^{47, 57}, die hohe Mortalitätsraten bei OHS-Patienten im Krankenhaus beschreiben. Die häufigsten Todesursachen waren hier, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, die progrediente respiratorische Insuffizienz und die Lungenembolie.

4.2 Prognosefaktoren

Zusätzlich gelang es im Rahmen dieser Untersuchung, Prognosefaktoren zu identifizieren, die das Überleben der Patienten signifikant beeinflussen. Dies war nicht zuletzt aufgrund der Tatsache möglich, dass es sich hier um die gegenwärtig größte Gruppe von Patienten handelt, die wegen chronischer respiratorischer Insuffizienz bei OHS mit NPPV behandelt und über einen Zeitraum von bis zu zehn Jahren beobachtet wurde.

4.2.1 BMI

Der BMI, als ein wichtiges Charakteristikum der OHS-Patienten, konnte unter NPPV zwar signifikant aber nicht drastisch gesenkt werden.

Gründe für den BMI-Rückgang könnten eine bei Therapieeinleitung optimierte und verstärkte diuretische Therapie, ein Flüssigkeitsverlust infolge der Entlastung des rechten Herzens durch die Beatmung oder aber ein tatsächlicher Verlust an Körper(fett)masse sein. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass die Motivation der OHS-Patienten, ihr Körpergewicht durch körperliche Aktivität oder Änderung der Ernährungsgewohnheiten zu reduzieren, durch die eingangs diskutierte ohnehin bereits durch NPPV erreichte Verbesserung ihrer Lebensqualität möglicherweise deutlich vermindert ist.

Weder für den Ausgangswert des BMI noch für dessen Rückgang unter Therapie konnte jedoch eine prognostische Relevanz ermittelt werden. Würde man in diesem Patientenkollektiv ja eher erwarten, dass ein geringerer BMI oder eine Reduktion unter NPPV prognostisch günstig wären. Schließlich ist der Krankheitswert der Adipositas per se allgemein unbestritten und die Folgen sind hinreichend bekannt^{14, 58}. Interessanterweise ist der BMI bei COPD-Patienten ein seit Jahrzehnten anerkannter Prognosefaktor. Dort aber hat der untergewichtige Patient, der ja hier definitionsgemäß ausgeschlossen ist, die deutlich schlechtere Prognose und ein guter Ernährungszustand wirkt sich positiv auf das Überleben aus⁵¹.

Möglicherweise war die Reduktion des BMI in der vorliegenden Arbeit unter Therapie eben nicht stark genug, oder der Beobachtungszeitraum war in einigen Fällen zu kurz,

sind doch sowohl die negativen Folgen der Adipositas als auch die positiven der Gewichtsabnahme eher auf längere Sicht relevant. Ein anderer Grund kann sein, dass die Gruppe zu heterogen war und ein eventueller Effekt der BMI-Abnahme möglicherweise nur bei einem Vergleich mit einem Kontrollkollektiv zutage tritt.

4.2.2 Lungenfunktion

Wenngleich die unter Therapie doch signifikant verbesserten Lungenfunktionsparameter in dieser Studie ohne prognostische Relevanz blieben, sollte man dennoch in Betracht ziehen, dass sie neben der verbesserten Ventilation ein objektives Korrelat der reduzierten Atemnot und verbesserten Lebensqualität sein könnten (wenn auch die HRQL in dieser Studie nicht untersucht wurde), wie es in anderen Untersuchungen gezeigt wurde³⁵⁻³⁷. Die Tatsache, dass andere Autoren diese Verbesserungen in der Lungenfunktion nicht beobachten^{35, 36}, könnte durchaus an den in diesen Studien relativ zu niedrigen Beatmungsdrücken liegen. In einer kürzlich vorgestellten Studie, die einen Teil des hier untersuchten Kollektivs mit den gleichen hohen Beatmungsdrücken beinhaltet, kommt die Wirkung der NPPV auf die leicht- bis mittelgradige restriktive Ventilationsstörung ebenfalls zum Vorschein⁴¹. In erster Linie basierten diese Verbesserungen auf einer Zunahme des exspiratorischen Reservevolumens (ERV).

Dass die positiven Effekte in der jetzigen Untersuchung nicht prognostisch relevant sind, mag auch an der im Vergleich zu anderen Patientengruppen, wie zum Beispiel im Vergleich zur COPD, doch relativ geringen Einschränkung der Lungenfunktion liegen. Konnte doch erst kürzlich für die COPD gezeigt werden, dass nicht nur die zur Einstufung der Schwere der Erkrankung verwendete FEV₁ als Prognosefaktor relevant ist, sondern auch der in RV/TLC gemessene Grad der Überblähung⁵⁹. Beide Parameter sind Messgrößen einer obstruktiven Ventilationsstörung und bei der COPD deutlich stärker beeinträchtigt als bei den OHS-Patienten.

Hier spielt wie auch bei Kyphoskoliose-, Post-Poliomyelitis- oder neuromuskulär erkrankten Patienten die Restriktion eine wichtige Rolle. Für diese Gruppe konnte zwar analog zu meinen Ergebnissen eine Verbesserung der Werte unter Beatmung, aber ebenfalls kein Einfluss der Lungenfunktionsparameter oder deren Verbesserung unter NPPV auf das Überleben nachgewiesen werden⁶⁰.

4.2.3 Blutgase

Die im Folgenden diskutierten Ergebnisse wurden für die Blutgaswerte tagsüber mit Sauerstoffgabe ermittelt, sind aber für die Blutgaswerte ohne zusätzlichen Sauerstoff ebenso reproduzierbar, wie wenn man die Patienten mit einer sich klinisch oder laborchemisch manifestierenden Atemwegsinfektion (und folglich zusätzlich verschlechtertem alveolären Gasaustausch) bei Aufnahme ausschließt.

Auf den ersten Blick überraschend, war eine schlechtere Prognose nicht mit einem hohen PaCO₂ bei Aufnahme, sondern mit einem niedrigen PaO₂ assoziiert. Überraschend nicht zuletzt deshalb, da erst unlängst eine Studie mit COPD-Patienten eindeutig den Zusammenhang zwischen rezidivierenden hyperkapnischen Dekompensationen und einer erhöhten Sterblichkeit nachweisen konnte⁶¹.

Dass der Grad der Hyperkapnie hier nicht prognoserelevant war, ist vermutlich auf die hohe Beatmungseffektivität zurückzuführen, die sich in einer annähernden Normalisierung der PaCO₂-Werte ausdrückte. Dekompensationen im Intervall können durch eine konsequente Geräteanwendung und regelmäßige Kontrollen schließlich gut vermieden werden. Es gelingt praktisch durch NPPV selbst diejenigen Patienten, die vor Therapieeinleitung extrem hyperkapnisch und somit besonders stark gefährdet waren, im Gasaustausch weitgehend zu normalisieren und dadurch einen wichtigen negativen Einfluss zu eliminieren.

Der PaO₂ hingegen konnte in der multivariaten Analyse erstmals für Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden. Wahrscheinlich wirken sich in diesem Fall Folgeschäden einer lange tolerierten und untherapierten Hypoxämie (pulmonal-arterielle Hypertonie, siehe unten), deren Besserung durch NPPV teils zu spät kommt, aus, da Patienten, die auch unter Beatmung noch hypoxämisch sind ja mit zusätzlichem Sauerstoff versorgt werden, um normale PaO₂-Werte zu erreichen. Interessanterweise unterschieden sich die Patienten mit niedrigen PaO₂-Werten in keinem anderen Merkmal von den nicht hypoxämischen außer in einem höheren BE-Wert tagsüber. Möglicherweise ist beim Obesitas-Hypoventilationssyndrom nicht nur die adäquate Antwort auf eine Hyperkapnie, sondern auch auf die Hypoxie gestört, wie bereits in einer anderen Veröffentlichung vermutet wurde²⁰. Diese Abnormalität wird an anderer Stelle genauer beschrieben und

als nicht genetisch bedingt und durch Applikation von positivem Atemwegsdruck behandelbar bezeichnet^{62, 63}. Auf jeden Fall führt die chronische Hypoxämie zur sekundären Erythrozytose und ist vor allem ein wichtiger Faktor in der Genese der pulmonalen Hypertonie, welche ihrerseits als wichtiger Vorhersagewert für die Prognose bei Erkrankungen des respiratorischen Systems gilt^{10, 64}. Dazu passt, dass Prävalenzzahlen von bis zu 50 % für die pulmonale Hypertonie beim OHS in der Literatur beschrieben sind^{7, 65}.

Ebenfalls mit einer schlechteren Prognose verknüpft war überraschender Weise ein hoher pH-Wert während des Tages, geht man doch primär davon aus, dass eine azidotische Stoffwechsellage eher schädigenden Einfluss auf den Organismus hat. Wie aber bereits zuvor bekannt und nun durch diese Arbeit bestätigt, sind die Hypoventilation und die mit ihr einhergehende respiratorische Azidose vor allem nächtliche Ereignisse. Die metabolische, vor allem die renale Kompensation als Folge dieser durch die nächtliche Hypoventilation bedingte Azidose ist allerdings ein träger Mechanismus, der Stunden benötigt um diese Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt auszugleichen und so möglicherweise erst während des Tages messbar wird⁶⁶. Nach dem morgendlichen Erwachen kann dann zusätzlich dazu eine verstärkte Ventilation zu einem PaCO₂-Abfall und einem pH-Anstieg auf normale bis erhöhte Werte führen⁶⁷. In Übereinstimmung dazu fielen diese Patienten mit hohem pH tagsüber auch durch einen erhöhten BE und niedrigere PaCO₂-Werte auf. Wie oben bereits angedeutet, ist es durchaus wahrscheinlich, dass tagsüber ermittelte BE- und pH-Werte im Sinne einer verzögerten Kompensation das Ausmaß der nächtlichen Hyperkapnie und folglich der nächtlichen Hypoventilation widerspiegeln⁶⁸ und so Marker des Schweregrades der Erkrankung sein könnten. In einer kürzlich erschienenen Studie wird sogar vorgeschlagen, bei sehr adipösen Patienten mit OSAS den einfach zu ermittelnden Bikarbonat-Serumspiegel zusammen mit dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) als eine Art Screeningparameter für das Vorhandensein eines OHS zu benutzen⁶⁹. Hier passt es ins Bild, dass sich der BE auch bei COPD-Patienten unlängst als unabhängiger Prognosefaktor das Langzeitüberleben betreffend erwiesen hat⁵⁹. Gleiches gilt für ein Kollektiv von thorakal-restriktiv Erkrankten⁶⁰.

Um den BE tatsächlich als Screeningparameter zu etablieren, ist es aber wohl erforderlich, die Ergebnisse um den Einfluss einer Schleifendiuretikagabe (wirken

alkalisierend; bei diesen Patienten mit diversen internistischen Komorbiditäten auch in höheren Dosen eine häufige Medikation) zu bereinigen. In diesem Zusammenhang scheint es erwähnenswert, dass eine alkalotische Stoffwechsellsage – wie in der Literatur beschrieben – unter anderem prädisponierend für Arrhythmien sein kann und mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate einhergeht⁷⁰. Greift man diese Argumente auf, so könnte die erhöhte Mortalitätsrate unter den Patienten mit erhöhtem pH sowohl durch die nächtliche Hyperkapnie, welche durch diese Tageswerte reflektiert wird, als auch zum Teil durch die Alkalose tagsüber direkt bedingt sein. Diese Überlegungen gehen einher mit der Tatsache, dass sich eine Reduktion des nächtlichen $\text{PaCO}_2 > 23\%$ in der gegenwärtigen Studie positiv auf die Prognose auswirkt. Die Erkenntnis, dass die Beseitigung einer nächtlichen Hyperkapnie einen entscheidenden Einfluss ausübt, deckt sich mit den Ergebnissen einer oben bereits erwähnten Untersuchung an einer Gruppe mit thorakal-restriktiver Ventilationseinschränkung. Dort ist ein hoher nächtlicher PaCO_2 -Wert vor Beatmungsbeginn mit schlechterer Prognose assoziiert⁶⁰.

Inwieweit diese Erkenntnisse hinsichtlich einer früheren Indikationsstellung für NPPV nützlich sind und für die Anwendung der Beatmungstherapie vor dem Auftreten einer Hyperkapnie am Tag sprechen, muss in prospektiven Untersuchungen geprüft werden.

4.2.4 Laborparameter

Auch eine Leukozytose und erhöhte CRP-Spiegel konnten als Vorhersagewerte für eine gesteigerte Mortalität identifiziert werden, mit cut-off Werten die ähnlich derer in Studien der letzten Jahre zu Arteriosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren⁷¹⁻⁷³. Cano et al. beispielsweise erbrachten für eine Gruppe von Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz, verursacht vor allem durch COPD und neuromuskuläre Erkrankungen den Beweis, dass der CRP-Wert im Serum bei diesen Patienten negativen Einfluss sowohl auf die Zahl und Dauer der Hospitalisationen als auch auf das Langzeitüberleben hat⁷⁴.

Auch beim obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom korrelieren die CRP-Spiegel⁷⁵ mit der Dauer der Hypoxämiephasen^{76, 77}, wahrscheinlich weil der hypoxische Stress neben der Produktion von Sauerstoffradikalen und Endothelschäden auch zu Entzündung und in der Folge zu Arteriosklerose führt^{78, 79}. In einer anderen Untersuchung wurden erhöhte

Spiegel von Interleukin 6, das eine wichtige Rolle bei Bildung des Akutphaseproteins CRP spielt, bei Patienten mit starker Schlaffragmentation und Tagesschlaftrigkeit gefunden⁸⁰. Das hohe CRP korrelierte in dieser Studie negativ mit dem PaO₂-Wert und positiv mit dem BE, ein weiterer Indikator für den direkten Zusammenhang von Hypoxämie, Hypoventilation und systemischer Entzündung.

Auch für die Leukozytose, ein wie oben erwähnt weiterer Vorhersagewert im untersuchten Kollektiv, wurde eine Assoziation mit einer gesteigerten kardio-vaskulären Mortalität besonders bei Patienten mit chronischen Herzerkrankungen beschrieben^{73, 81}. Jedoch ist dieser pathophysiologische Zusammenhang noch weit weniger erforscht als für das CRP und die Interaktion zwischen Leukozytose, systemischer Entzündung und kardio-vaskulärem Risiko wird bis dato noch kontrovers diskutiert^{73, 81}. Weiters muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass die absolute Leukozytenzahl unter Therapie mit NPPV nicht signifikant gesenkt werden konnte. Folglich handelt es sich hier um einen Prognosefaktor, der sich durch die Beatmungstherapie scheinbar nicht ausreichend beeinflussen lässt.

Waren die ermittelten CRP-Werte auch überdurchschnittlich hoch, blieb die prognostische Bedeutung selbst in der multivariaten Analyse unverändert, wenn die Patienten mit extrem hohen Spiegeln und/oder akuter Atemwegsinfektion ausgeschlossen wurden. Dies bestätigt, dass die gefundenen Ergebnisse nicht von akuten Exazerbationen, die die Ausgangswerte hätten beeinflussen können, abhängig waren oder gar verfälscht wurden.

Nicht außer Acht lassen sollte man in diesem Zusammenhang, dass Adipositas alleine bereits mit chronisch-systemischer Entzündung vergesellschaftet ist^{75, 77, 82}. Die hohen CRP-Werte könnten also zum Teil auch dadurch erklärt werden.

4.3 Limitierende Faktoren

Zuletzt sind noch einige Faktoren zu nennen, welche die Aussagekraft der Studie teilweise limitieren.

An erster Stelle ist hier das Studiendesign zu nennen, handelt es sich doch um eine retrospektive, nicht kontrollierte Untersuchung. Da jedoch die NPPV eine mittlerweile etablierte und anerkannt effektive Therapieform beim OHS ist⁴⁶, wäre das Etablieren einer Kontrollgruppe ohne NPPV-Therapie nicht zu rechtfertigen und unethisch gewesen, zumal die fehlende Behandlung einer Kontrollgruppe mitunter fatale Folgen gehabt hätte. Diese Einschätzung wird im Diskussionsteil der Arbeit eindrücklich verdeutlicht.

In Bezug auf den zur Analyse des Langzeitüberlebens angestellten Vergleich zum Kollektiv von Nowbar et al. ist anzumerken, dass es sich zwar um zufälligerweise sehr ähnliche, letztendlich aber nicht in den Ausgangsvariablen identische Kollektive handelt, was die Aussagekraft der Ergebnisse etwas schmälert. Auch waren in dieser Vergleichsgruppe, die als nicht behandelt in die Analyse eingeht, immerhin 13% der Teilnehmer mit NPPV versorgt.

Darüber hinaus wurden Parameter wie die Qualität des Schlafes, health related quality of life (HRQL), die Messwerte für die Atempumpe oder auch die sechs-Minuten-Gehstrecke, die teils erwiesenermaßen erheblich von der Therapie beeinflusst werden³⁷, nicht untersucht. Letztendlich verstarben in dem verhältnismäßig kleinen Kollektiv nur wenige Patienten während des Beobachtungszeitraumes. Dies ist positiv zu beurteilen und unterstreicht einerseits die Wirksamkeit der NPPV, schwächt aber andererseits ebenso wie die geringe Patientenzahl per se die statistische Aussagekraft der erzielten Ergebnisse.

Größere, multizentrische Studien sind nötig, um zu untersuchen, ob die Ergebnisse tatsächlich reproduzierbar sind. Schließlich waren aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht bei allen Studienteilnehmern auch alle Messwerte verfügbar, wie etwa bei der Lungenfunktion oder den Blutgaswerten. Trotz der angeführten Limitationen erscheinen die Studienergebnisse in der Zusammenschau plausibel und überzeugend.

5 Zusammenfassung

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die nicht-invasive Heimbeatmung sehr effektiv war hinsichtlich einer Verbesserung der Blutgase, der Lungenfunktion und vor allem auch der Langzeitüberlebensraten der OHS-Patienten. Vermutlich nicht zuletzt deshalb, weil die Compliance der Patienten hoch war. Diese wurde auch durch die vergleichsweise hohen aber notwendigen und effektiven Beatmungsdrücke nicht negativ beeinflusst.

Die Mortalität beim OHS unter NPPV-Therapie wird nicht wie erwartet in erster Linie durch die zwei wichtigen, für die Diagnose ausschlaggebenden Determinanten PaCO₂ und BMI bestimmt. Die Hypoxämie, das CRP und die Leukozytose als Zeichen der systemischen Entzündung und der hohe pH-Wert als Indikator einer ausgeprägten nächtlichen Hyperkapnie wurden als wichtige unabhängige Prognosefaktoren identifiziert. Hier bleibt anzumerken, dass die im Diskussionsteil formulierten Thesen zu den Zusammenhängen zwischen den einzelnen Prognosefaktoren wie Hypoxie, systemischer Entzündung, nächtlicher Hyperkapnie und tagsüber erhöhtem pH-Wert weiterer Untermauerung durch gezielte Untersuchungen bedürfen. Vor Beginn und während einer Therapie mit NPPV sollten in jedem Fall gerade diese Parameter in Zukunft stärker als bisher berücksichtigt und nach Möglichkeit entsprechend beeinflusst werden.

Schließlich unterstreicht der Vergleich mit den Mortalitätsraten anderer Studien mit weitgehend unbehandelten Patienten die Bedeutung und Wirksamkeit der nicht-invasiven Heimbeatmung beim OHS.

Nichtsdestotrotz unterlag diese Studie auch einigen Limitationen. In Zukunft müssen sich deshalb umfassendere Untersuchungen mit diesen Patienten beschäftigen, da die ausgesprochen hohe Mortalität Unbehandelter nun erwiesenermaßen drastisch gesenkt werden kann. Diese Studie liefert mit den Prognosefaktoren hierfür die richtigen Ansatzpunkte. Der klinisch tätige Arzt sollte deshalb bei adipösen Patienten mit entsprechender Symptomaik angesichts einer existierenden wirkungsvollen Therapie auch an das mögliche Vorhandensein eines OHS denken.

6 Literaturverzeichnis

- 1.** Burwell C, Robin E, Whaley R, Bickelmann A. Extreme obesity associated with hypoventilation: a Pickwickian syndrome. *Am J Med.* 1956;21:811-818.
- 2.** <http://de.wikipedia.org/wiki/Pickwick-Syndrom>.
- 3.** biomed.uninet.edu/2006/n1/rabec/graf1.jpg.
- 4.** World Health Organisation. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, Switzerland. 1998.
- 5.** Apovian C. Clinical obesity in adults and children. *N Engl J Med.* 2006;354:1101-1102.
- 6.** Health, United States, 2004 with chartbook on trends in the health of Americans. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 2004.
- 7.** Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, al. e. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Resp J.* 1996;9:787-794.
- 8.** Subramanian S, Strohl K. A management guideline for obesity hypoventilation syndrome. *Sleep.* 1999;3:131-138.
- 9.** Sugerman H, Fairman H, Baron P, Kwentus J. Gastric surgery for respiratory insufficiency of obesity. *Chest.* 1986;90:81-86.
- 10.** Kessler R, Chaouat A, Schinkewitz P, al. e. The obesity-hypoventilation syndrome revisited. *Chest.* 2001;120:369-376.
- 11.** Rapoport D, Garay S, Epstein H, Goldring R. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome: a reevaluation of the Pickwick syndrome. *Chest* 1986;89:627-635.
- 12.** Robinson R, Zwillich C. Medications, sleep and breathing. *Principle and practice of sleep medicine.* Philadelphia, PA: W.B. Saunders company. 2000:797-809.
- 13.** Glauser F, Fairman R, Bechard D. The causes and evaluation of chronic hypercapnia. *Chest.* 1987;91:755-759.
- 14.** Koenig S. Pulmonary complications for obesity. *Am J Med.* 1974;56:144-150.
- 15.** Rochester D: Obesity and pulmonary function. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc, 1998. (Alpert M, Alexander J, eds. The heart and lung in obesity).
- 16.** Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J Suppl* 2003;47:3s-14s

- 17.** Leech J, Onal E, Aronson R, Lopata M. Voluntary hyperventilation in obesity hypoventilation. *Chest*. 1991;100:1334-1338.
- 18.** Rochester D, Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity - hypoventilation syndrome. *Am J Med*. 1974;57:402-420.
- 19.** Sampson M, Grassino A. Neuromechanical properties in obese patients during carbon dioxide rebreathing. *Am J Med*. 1983;75:81-90.
- 20.** Zwillich C, Sutton F, Pierson D, al. e. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med*. 1975;59:343-348.
- 21.** Emigril C, Sobol B. The effects of weight reduction on pulmonary function and the sensitivity of the respiratory center in obesity. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108:831-842.
- 22.** Bandyopadhyay T. Obesity-hypoventilation syndrome: the name game continues [letter]. *Chest*. 2004;125:352.
- 23.** Piper A, Sullivan C. Effects of short - term NIPPV in the treatment of patients with severe OSAS and hypercapnia. *Chest*. 1994;105:434-440.
- 24.** O'Donnell C, Schaub C, Haines A, al. e. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1477-1484.
- 25.** Phipps P, Starritt E, Caterson I, al. e. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*. 2002;57:75-76.
- 26.** Schwartz M, Peskind E, Raskind M, al. e. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med*. 1996;2:589-593.
- 27.** Caro J, KKolaczynski J, Nice M, al. e. Decreased cerebrospinal fluid/srum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996;348:159-161.
- 28.** Olson A, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med*. 2005;118:948-956.
- 29.** Strumpf D, Millman R, Hill N. The management of chronical hypoventilation. *Chest*. 1990;98:474-480.
- 30.** Shivaram U, Cash M, Beal A. A nasal continous positive airway pressure in decompensated hypercapnic respiratory failure as a complication of sleep apnea. *Chest*. 1993;104:770-774.
- 31.** Sturani C, Galavotti V, Scarduelli C, al. e. Acute respiratory failure due to severe obstructive sleep apnea syndrome, managed with nasal positive pressure ventilation. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1994;49:558-560.

- 32.** Ordonneau J, Chollet S, Nogues B, al. e. Le syndrome d'apnée du sommeil en réanimation. *Rev Mal Resp.* 1994;11:51-55.
- 33.** Waldhorn R. Nocturnal NIPPV with blevel positive airway pressure in respiratory failure. *Chest.* 1992;101:516-521.
- 34.** Rabec C, Merati M, Baudouin M. Prise en charge de l'obèse en décompensation respiratoire. Intérêt de la ventilation nasale à double niveau de pression. *Rev Mal Resp.* 1998;15:269-278.
- 35.** Masa J, Celli B, Riesco J, al. e. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with non - invasive mechanical ventilation. *Chest.* 2001;119:1102-1107.
- 36.** Llano LD, Golpe R, Piquer M, et al. Short - term effects and long - term effects of NIPPV in patients with obesity hypoventilation syndrome. *Chest.* 2005;128:587-594.
- 37.** Storre J, Seuthe B, Fiechter R, et al. Average volume-assured pressure support in Obesity Hypoventilation Syndrome. *Chest.* 2006;130:815-821.
- 38.** H N: Der Einfluß der nicht-invasiven Beatmung auf die Atemarbeit. Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie, Marburg, 2007; 19-22.
- 39.** Rochester D: Obesity and abdominal distension. New York: Decker M, 1995. (Roussos C KA, ed. *The Thorax*).
- 40.** Hida W OS, Tatsumi K, Kimura H, Akasiba T, Chin K, Ohi M, Nakayama H, Satoh M, Kuriyama T. Nasal continuous positive airway pressure improves quality of life in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep Breath.* 2003;71:3-12.
- 41.** Heinemann F, Budweiser S, Dobroschke J, et al. NIPPV improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *European Resp J.* 2006 submitted.
- 42.** Schönhofer B ZC, Abramek P, Suchi S, Köhler D, Polkey MI. Non-invasive mechanical ventilation improves walking distance but not quadriceps strength in chronic respiratory failure. *Respir Med.* 2003;97:818-24.
- 43.** Budweiser S HF, Jörres RA, Heinemann F, Arzt M, Schroll S, Schmidbauer K, Hitzl AP, Pfeifer M. Predictive significance of the six-minute walk distance for long-term survival in chronic hypercapnic respiratory failure. *Respiration.* 2008;75 (4):418-426.
- 44.** Cuvelier A, Muir J. Acute and chronic respiratory failure in patients with obesity - hypoventilation syndrome. *Chest.* 2005;128:483-485.

- 45.** Berg G, Delaive K, Manfreda J, al e. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome *Chest*. 2001;120:377-380.
- 46.** Janssens J, Derivaz S, Breitenstein E, et al. Changing patterns in long-term non-invasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest*. 2003;124:699-713.
- 47.** MacGregor M, Block A, Ball W. Serious complications and sudden death in the Pickwickian syndrome. *Hopkins Med J*. 1970;126:279-295.
- 48.** 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*. 1999;116:521 - 34.
- 49.** Society TAT. Standardization of spirometry - 1987 update. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:1285-1298.
- 50.** Quanjer P, Tammeling G, Cotes J, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of thr European Respiratory Sociey. *Eur Respir J*. 1993;6:5-40.
- 51.** Budweiser S, Heinemann F, Meyer K, et al. Weight gain in cachectic COPD patients receiving noninvasive positive-pressure ventilation. *Respir Care*. 2006;51:126-132.
- 52.** Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med*. 2004;116.
- 53.** Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent Advances in Obesity Hypoventilation Syndrome. *Chest*. 2007;132:132 - 1336.
- 54.** BaHammam A, Syed S, Al-Mughairy A. Sleep-related breathing disorders in obese patients presenting with acute respiratory failure. *Respir Med*. 2005;99:718-725.
- 55.** Yee B, Cheung J, Phipps P, et al. Treatment of obesity hypoventilation syndrome and serum leptin. *Respiration*. 2005;published online.
- 56.** Pankow W, Hijjeh N, Schüttler F, et al. Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscle activity i obese subjects *Eur Respir J*. 1997;10:2847-2952.
- 57.** Miller A, Granada M. In-hospital mortality in the Pickwickian syndrome. *Am J Med*. 1974;56:144-150.

- 58.** Wyatt S, Winters K, Dubbert P. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes for a growing public health problem. *Am J Med Sci.* 2006;331:166-174.
- 59.** Budweiser S RT, Jörres RA, Heinemann F, Wild P, Pfeifer M Predictors of survival in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure receiving noninvasive home ventilation. *Chest.* 2007;131 (6):1650-8.
- 60.** Budweiser S MR, Jörres 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;12 (4):551-9.
- 61.** Budweiser S JR, Pfeifer M. Noninvasive home ventilation for chronic obstructive pulmonary disease: indications, utility and outcome. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14 (2):128-34.
- 62.** Han F, Chen E, Wei H. Treatment effects on carbon dioxide retention in patients with obstructive sleep - apnea hypopnea syndrome. *Chest.* 2001;119:1814 - 1819.
- 63.** Jokic R, Zintel T, Sridhar G. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome. *Thorax.* 2000;55:940 - 945.
- 64.** Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quoix E, al. e. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995;107:1193-1198.
- 65.** Atwood CJ, McCroy D, Garcia J, al. e. Pulmonary artery hypertension and sleep disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126s:72s - 77s.
- 66.** Grant B, Saltzman A: Respiratory functions of the lung, Vol. 1. Philadelphia: Lippinkott, Williams and Wilkins, 1993. (Baum G, Wolinsky E, eds. Textbook of pulmonary diseases).
- 67.** Effros R, Wesson J: Acid - Base Balance, Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders, 2005. (Mason R, Murray J, Broaddus C, et al., eds. Textbook of respiratory medicine).
- 68.** Hukins C, Hillman D. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:166-170.
- 69.** Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, al. e. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2007;11:117 - 124.

- 70.** Matthay M, Hopewell P: Critical Care for Acute Respiratory Failure, Vol. 2. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 1993. (Baum G, Wolinsky E, eds. Textbook of pulmonary diseases).
- 71.** Cushman M, Arnold A, Psaty B, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study *Circulation*. 2005;112:25-31.
- 72.** Burke A, Tracy R, Kolodgie F, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation*. 2002;105:2019-2023.
- 73.** Margolis K, Manson J, Greenland P, et al. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: The women's health initiative observational study. *Arch intern med*. 2005;165(5):500-508.
- 74.** Cano NJ PC, Roth H, Court-Fortuné I, Cynober L, Gérard-Boncompain M, Cuvelier A, Laaban JP, Melchior JC, Raphaël JC, Pison CM. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. 2004;126 (2):540-6.
- 75.** Visser M, Bouter L, McQuillan G, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282:2131-2135.
- 76.** Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107:1129-1134.
- 77.** Shamsuzzaman A, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105:2462-2464.
- 78.** Harrison D, Griendling K, Landmesser U, et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2003;91:7A-11A.
- 79.** Dhalla N, Temsah R, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens*. 2000;18:655-673.
- 80.** Vgontzas A, Papanicolaou D, Bixler E, et al. Elevation of plasma cytokines in disorder of excessive daytime sleepiness: Role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(1313-1316).
- 81.** Horne B, Anderson J, John J, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk ? *J Am Coll Card*. 2005;45(10):1638-1643.

- 82.** Gami A, Caples S, Somers V. Obesity and obstructive sleep apnea (Review). *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:869-984.

7 Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
BE	Basenexzess
BGA	Blutgasanalyse
BiPAP	bilevel positive airway pressure
BMI	Body mass Index
CI	Konfidenzintervall
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	c-reaktives Protein
EPAP	expiratory positive airway pressure
ERV	exspiratorisches Reservevolumen
evtl.	eventuell
FEV ₁	Ein-Sekunden-Kapazität
h	Stunde
HMV	home mechanical ventilation
HR	hazard ratio
HRQL	health-related quality of life
IPAP	inspiratory positive airway pressure
i.d.R.	in der Regel
insg.	insgesamt
ISB	intermittierende Selbstbeatmung
IVC	inspiratorische Vitalkapazität
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LTOT	Sauerstofflangzeittherapie (long-term oxygen therapy)
max	maximal
mbar	Millibar
min	Minuten
M.	Morbus

NPPV	non-invasive positive pressure ventilation
OHS	Obesitas-Hypoventilationssyndrom
OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom
PaCO ₂	kapillärer Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	kapillärer Sauerstoffpartialdruck
PEEP	positive end-exspiratory pressure
pH	pH-Wert
RV	Residualvolumen
SaO ₂	Sauerstoffsättigung im Blut
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TLC	totale Lungenkapazität
VC	Vitalkapazität
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

8 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1. Abb. 1. Titelseite von „The posthumous papers of the Pickwick Club“ von Charles Dickens und Zeichnung der Hauptfigur „Fat Joe“, 1836³.
- Abb. 2. Veränderung der FEV₁ unter NPPV.
- Abb. 3. Veränderung der IVC unter NPPV.
- Abb. 4. Veränderung des PaCO₂ tags unter O₂-Zufuhr.
- Abb. 5. Veränderung des PaO₂ tags unter O₂-Zufuhr.
- Abb. 6. Veränderung des PaCO₂ nachts.
- Abb. 7. Veränderung des PaO₂ nachts.
- Abb. 8. Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich⁵³.
- Abb. 9. Prognostische Bedeutung des Patientenalters.
- Abb. 10. Prognostische Bedeutung der Hypoxie.
- Abb. 11. Prognostische Bedeutung der Alkaklose.
- Abb. 12. Prognostische Bedeutung der nächtlichen PaCO₂-Reduktion unter NPPV.
- Abb. 13. Prognostische Bedeutung der Hb-Reduktion.
- Abb. 14. Prognostische Bedeutung der Leukozytose.
- Abb. 15. Prognostische Bedeutung des CRP.

9 Danksagungen

Herrn Professor Dr. med. Michael Pfeifer danke ich herzlich für die Überlassung des vorliegenden Themas sowie für die Möglichkeit, an der Klinik Donaustauf, Zentrum für Pneumologie arbeiten zu dürfen.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Oberarzt PD Dr. med. Stephan Budweiser, der ein immer erreichbarer, unermüdlicher und sehr geduldiger Betreuer war, für sein weit überdurchschnittliches Engagement und seine ständige Bereitschaft zum Gespräch.

Ein großer Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Krankenhauses Donaustauf – insbesondere Herrn Enrico Lugauer für seine Unterstützung bei EDV-Problemen – für ihre Hilfe bei der Erfassung der Patientendaten.

10 Lebenslauf

Name: Simon Georg Riedl
Geburtsdatum: 4. Juni 1982 in Pfarrkirchen
Familienstand: ledig
Konfession: römisch-katholisch

Schulausbildung:

1988 – 1992 Grundschule (Pfarrkirchen)
1992 – 2001 Gymnasium Pfarrkirchen, abgeschlossen mit der allgemeinen Hochschulreife

Berufsausbildung:

2001 – 2002 Zivildienst beim Bayerischen Roten Kreuz, Rettungsdienst
2002 – 2007 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
(vorklinischer und klinischer Abschnitt)
08/2007 – 07/2008 Praktisches Jahr am Klinikum Passau (Wahlfach Anästhesiologie)
seit 01/2009 Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Pfarrkirchen, Innere Medizin

Pfarrkirchen, 04.06.2009

Simon Riedl