

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
INNERE MEDIZIN II
PROFESSOR DR. MED. G.A.J. RIEGGER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PROGNOSEFAKTOREN FÜR DAS LANGZEITÜBERLEBEN VON
PATIENTEN MIT THORAKAL-RESTRIKTIVEN ERKRANKUNGEN
UND CHRONISCHER RESPIRATORISCHER INSUFFIZIENZ
UNTER NICHT-INVASIVER HEIMBEATMUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Raymund Egid Mürbeth

2008

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
INNERE MEDIZIN II
PROFESSOR DR. MED. G.A.J. RIEGGER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PROGNOSEFAKTOREN FÜR DAS LANGZEITÜBERLEBEN VON
PATIENTEN MIT THORAKAL-RESTRIKTIVEN ERKRANKUNGEN
UND CHRONISCHER RESPIRATORISCHER INSUFFIZIENZ
UNTER NICHT-INVASIVER HEIMBEATMUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Raymund Egid Mürbeth

2008

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

PD Dr. Stephan Budweiser

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Loew

Tag der mündlichen Prüfung:

18.05.2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Pathophysiologie der chronisch-respiratorischen Insuffizienz	7
1.2	Thorakal-restriktive Erkrankungen	7
1.3	Heimbeatmung bei thorakal-restriktiven Erkrankungen	8
1.4	Nicht-invasive Beatmung (NIV)	9
1.4.1	Indikation von NIV bei thorakal-restriktiven Erkrankungen	10
1.4.2	Physiologische Wirkmechanismen der NIV bei thorakal-restriktiven Erkrankungen	11
1.4.3	Effekte der NIV	11
1.4.3.1	Blutgase	11
1.4.3.2	Lungenfunktion	12
1.4.3.3	Atemmuskelkraft	12
1.4.3.4	Pulmonale Hämodynamik	12
1.4.3.5	Lebensqualität	12
1.4.3.6	Leistungsfähigkeit	13
1.4.3.7	Krankenhausaufenthalte	14
1.4.3.8	Langzeitüberleben	14
2	Fragestellung	16
3	Patienten und Methoden	17
3.1	Patienten	17
3.2	Messungen	17
3.3	Technik und Einstellungen der NIV	18
3.4	Folgeuntersuchungen	18

3.5	Statistische Analyse	19
4	Ergebnisse	20
4.1	Charakteristika der Studienpopulation	20
4.2	Einstellungen der NIV bei Entlassung	22
4.3	Veränderungen der Messwerte zum Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung	23
4.4	Langzeitüberleben und Compliance	25
4.5	Prognosefaktoren	25
4.6	Subgruppenanalyse von Patienten mit mindestens 5 Jahren Follow-up	33
4.7	Subgruppenanalyse von Patienten mit Diuretika	40
4.8	Subgruppenanalyse von Patienten ohne Infektanzeichen	45
5	Diskussion	50
5.1	Effekte der NIV	50
5.2	Überleben und Compliance	51
5.3	Prognosefaktoren	52
5.4	Limitationen	57
6	Zusammenfassung	59
7	Literaturverzeichnis	60
8	Abkürzungsverzeichnis	69
9	Danksagung	70
10	Lebenslauf	71

1 Einleitung

1.1 Pathophysiologie der chronisch-respiratorischen Insuffizienz

Grundsätzlich kann eine respiratorische Insuffizienz durch eine Pathologie in einem der beiden funktionellen Kompartimente des respiratorischen Systems verursacht sein. Einerseits kann es auf Ebene der Lunge als das dem Gasaustausch dienenden Organ zu Störungen kommen. Als zweite Möglichkeit kann ein Problem der so genannten Atempumpe zugrunde liegen, bestehend aus Atemzentrum inklusive peripherer Innervation, der Atemmuskulatur und der Thoraxwand.

Bei isolierten pathologischen Veränderungen auf pulmonaler Ebene und daraus resultierendem reduzierten Gasaustausch kommt es durch unzureichende Oxygenierung zu arterieller Hypoxämie. Die kompensatorisch gesteigerte Ventilation kann dann zu einem erniedrigten Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) führen.

Dem gegenüber ist ein erhöhter PaCO_2 eher ein Zeichen für eine ventilatorische Insuffizienz, also einer primären Störung der Atempumpe, bei der es oft begleitend zu einer Hypoxämie kommt (respiratorische Globalinsuffizienz). [1]

Die ventilatorische Insuffizienz kann durch Anomalien in den verschiedenen Komponenten der Atempumpe begründet sein. Akute wie auch chronische Ursachen umfassen einerseits eine verminderte Atemmuskelausdauer oder -kraft (z.B. neuromuskuläre Erkrankungen). Zum anderen kann die mechanische Last erhöht sein, wie dies bei fortgeschrittenen pulmonalen Erkrankungen mit hoher mechanischer Last der Fall sein kann (z.B. Lungenemphysem), oder auf thorakaler Ebene bei thorakal-restriktiven Erkrankungen (RTD, restrictive thoracic disorders).

1.2 Thorakal-restriktive Erkrankungen

Zur Gruppe der RTD zählen vor allem die (idiopathische) Kyphoskoliose oder sonstige Thoraxdeformitäten, Folgezustände der Poliomyelitis, Fibrothorax sowie das Post-TBC-Syndrom. [2] Bei Patienten mit Kyphoskoliose sind die Lungenvolumina und der Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) invers mit dem Skoliosewinkel korreliert, und die Leistungsfähigkeit ist im Vergleich zu gesunden Probanden eingeschränkt. [3-7] Allen

RTD gemeinsam ist die reduzierte Compliance des Thorax und eine ungünstige Atemmechanik.

Diese kann im Verlauf zu zunehmender Hypoventilation und Hyperkapnie führen. [8, 9] Es liegt dann eine respiratorische Insuffizienz aufgrund einer ineffektiven Ventilation (sog. ventilatorische Insuffizienz) vor, mit der Hyperkapnie als Leitwert des Atmungspumpenversagens. Das Ausmaß der Hyperkapnie gilt als ein Index für den Schweregrad der ventilatorischen Insuffizienz, die bei diesen Erkrankungen auf eine periphere Ursache zurückzuführen ist. [10] Im Gegensatz zu Lungenparenchymerkrankungen tritt eine Hypoxämie in der Regel sekundär auf.

Im Frühstadium findet sich eine Hyperkapnie zunächst nur unter Belastung oder nachts während des Schlafs, während die Tageswerte der Blutgasanalyse noch im Normalbereich sind. [11] Als mögliche Symptome der respiratorischen Insuffizienz können Morgenkopfschmerzen, Müdigkeit und Dyspnoe auftreten. Weitere Beschwerden umfassen Konzentrationsschwäche, Schlafstörungen, Ängste und Depressionen, sowie zunehmende Mobilitätseinschränkung bei physischer Erschöpfung.

1.3 Heimbeatmung bei thorakal-restriktiven Erkrankungen

Während bei reinen Gasaustauschstörungen als Ursache einer respiratorischen Insuffizienz therapeutisch oft eine Erhöhung des Sauerstoffangebots ausreicht, erfordert die ventilatorische Insuffizienz hingegen eine mechanische Unterstützung der Ventilation durch Beatmung. Um einer chronischen Dysbalance von Belastung und Kapazität der Atemmuskulatur und dem daraus drohenden Erschöpfungszustand der Atemmuskulatur zu begegnen, kann eine mechanische Atemunterstützung durchgeführt werden, die auch im häuslichen Umfeld erfolgen kann (home mechanical ventilation: HMV).

Inzwischen eher historisch relevant ist die Negativdruckbeatmung, z.B. in ihrer bekanntesten Form, der „Eisernen Lunge“, die ihren wichtigsten Platz in der Therapie der Folgezustände der Poliomyelitis einnahm. [12, 13] Die Beatmung erfolgt dabei durch Unterdruck in einer luftdichten Kammer, die nur den Kopf des Patienten ausschließt, wodurch zum Druckausgleich Luft in die Lungen einströmt wird. Häufige Ablehnung durch die Patienten und Gründe der Praktikabilität verhinderten eine weitere

Verbreitung. [14] Mit dem vermehrten Einsatz moderner Geräte zur nicht-invasiven Positivdruckbeatmung findet die Negativdruckbeatmung nur noch in Ausnahmefällen Anwendung. [15-17] Bei der Positivdruckbeatmung hingegen wird die Luft durch die Applikation von Überdruck in die Atemwege gepresst. Dies kann invasiv erfolgen, im Falle der HMV über ein Tracheostoma, oder aber, wie heute in der Mehrzahl der Fälle, nicht-invasiv über Nasen- oder Gesichtsmasken (siehe unten). [18]

Nach einer Erhebung in Irland 2001 war dort bei 33% von 157 Patienten mit Heimbeatmung eine Brustkorbverformung die zugrunde liegende Erkrankung. [19] In Europa betrug im Jahr 2002 die geschätzte Anwendung der Heimbeatmung 6,6 / 100000 Einwohner. [20] Diese Zahl stammt aus der Eurovent-Erhebung bei 21526 heimbeatmeten Patienten aus 329 europäischen Zentren. Danach liegt der Anteil der Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen an allen Patienten mit Heimbeatmung in Deutschland bei ca. 30%. Von diesen wurden wiederum ca. 75% über eine Nasenmaske, ca. 20% über eine Gesichtsmaske und ca. 5% über ein Tracheostoma beatmet. Zwischen verschiedenen Ländern, aber auch innerhalb dieser, gibt es erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit von HMV. [21-23]

1.4 Nicht-invasive Beatmung

Die nicht-invasive Heimbeatmung als non-invasive / nasal intermittent positive pressure ventilation (NIV) findet Anwendung bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz verschiedenster Genese. Erstmals eingesetzt wurde sie in den 30er-Jahren des letzten Jahrhunderts zunächst bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz. [24] Zur vermehrten Verwendung als eigentliche Heimbeatmung kam es in den 70er-Jahren des letzten Jahrhunderts anfangs hauptsächlich via Tracheostomie in Dänemark und Frankreich. [10] Mit der von Patientenseite deutlich bevorzugten Möglichkeit der nicht-invasiven Maskenbeatmung mit Positivdruckverfahren [25, 26] konnte sich diese Form der Beatmungsmedizin seit den 80er-Jahren auch in Deutschland durchsetzen. Bei chronischen Erkrankungen erfolgt die Beatmung bei den meisten Patienten vorzugsweise nachts [27] im assistiert-druckkontrollierten Modus, bei fortgeschrittener Erkrankung findet sie auch tagsüber Anwendung. „Assistiert“ bedeutet dabei, dass die Beatmung Patienten-getriggert erfolgt und die patienteneigene Atmung somit

unterstützt wird. Außerdem wird die Beatmungstechnik nach Volumen- oder Druckvorgabe unterschieden. [28] Während in den 80er-Jahren hauptsächlich volumenkontrolliert beatmet wurde, hat sich heute die Druckkontrolle vermehrt durchgesetzt. Bei insgesamt relativ vergleichbaren Ergebnissen beider Verfahren spielen dabei auch andere Faktoren eine Rolle, wie beispielsweise die Erfahrung des entsprechenden Zentrums, Kosten, Bedienerfreundlichkeit und Patientenkomfort [10, 29-31]

Als Verbindung zum Patienten kommen Nasen- oder Gesichtsmasken zum Einsatz, in Sonderfällen auch individuell angefertigte Masken. [28, 32-34] Bei den Beatmungsgeräten stehen heutzutage verschiedene portable, speziell für die Heimbeatmung entwickelte, Optionen zur Auswahl. [35]

Die Indikationsstellung lehnt sich heute häufig an eine 1999 abgehaltene Consensus Conference in Washington mit der Teilnahme mehrerer beteiligter Fachgesellschaften an. [36] Eine 2006 in Deutschland veröffentlichte Leitlinie mit dem Titel „Empfehlungen zur Heim- und Langzeitbeatmung“ enthält einen Algorithmus zur chronischen ventilatorischen Insuffizienz sowie Empfehlungen zur Indikationsstellung und deren Evidenzgrad. [11]

1.4.1 Indikation für NIV bei thorakal-restriktiven Erkrankungen

Seit Beginn der weiteren Verbreitung von NIV als Heimbeatmung in den 1980er Jahren stellen thorakal-restriktive Erkrankungen eine wichtige Indikationsgruppe für eine NIV dar. Trotz fehlender prospektiver randomisierter Studien gibt es für ihren Einsatz in dieser Patientengruppe relativ hohe Evidenz, zum Beispiel im Vergleich mit Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). [8, 18, 37, 38] Bei vorhandenen Symptomen wie Morgenkopfschmerz, Müdigkeit oder Dyspnoe hat die Consensus Conference 1999 als weitere Kriterien zur Initiierung einer NIV bei thorakal-restriktiven Erkrankungen den CO_2 -Partialdruck sowie nächtliche Sauerstoff-Sättigungswerte vorgeschlagen. Demnach ist die Indikation bei einem $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$ und/oder einer nächtlichen O_2 -Sättigung $\leq 88\%$ über 5 Minuten gegeben. [36]

1.4.2 Physiologische Wirkmechanismen der NIV bei thorakal-restriktiven Erkrankungen

Der eigentliche Wirkmechanismus der NIV ist bislang noch nicht umfassend geklärt, jedoch gibt es mehrere Theorien. Wie bei der komplexen Pathophysiologie der Grunderkrankung ist auch bei den Mechanismen der NIV eine multifaktorielle Wirkung anzunehmen, wobei der Anteil einzelner Aspekte auch individuell oder während verschiedener Krankheitsphasen variieren kann. [39] Wahrscheinlich setzt sich der Effekt aus folgenden drei Faktoren zusammen: Erholung der Atemmuskulatur, Rückstellung der CO₂-Empfindlichkeit des Atemzentrums und Änderungen der Atemmechanik. [40]

Ergebnisse einer prospektiven Studie (n=20) von Nickol und Mitarbeitern wiesen auf eine höhere CO₂-Empfindlichkeit als Hauptmechanismus hin, da sich die mittlere hyperkapnische Atemantwort signifikant steigern ließ, während keine Verbesserung hinsichtlich Atemmuskelkraft, Compliance oder Lungenfunktion festzustellen war. [41] Von anderen Autoren wird als Hauptursache der chronischen ventilatorischen Insuffizienz die Ermüdung der Atemmuskelkraft gesehen, die durch Entlastung reversibel ist. [10, 42] Die Rolle der Atemmuskulatur in der Pathophysiologie dieser Erkrankungsgruppe unterstreicht ebenfalls eine Studie von Budweiser und Mitarbeitern, in der Patienten mit Atemmuskeltraining im Vergleich zur Kontrollgruppe nach drei Monaten eine höhere inspiratorische Muskelkraft und Leistungsfähigkeit aufwiesen. [43]

1.4.3 Effekte der NIV

1.4.3.1 Blutgase

Als Therapieziel der NIV wird meist eine Verbesserung der Blutgasanalyse-Parameter angestrebt, vor allem eine Reduktion des Kohlendioxidpartialdrucks ($\text{PaCO}_2 \leq 45\text{mmHg}$) sowie die Anhebung des Sauerstoffpartialdrucks ($\text{pO}_2 \geq 60\text{mmHg}$). [44] In vielen Arbeiten konnten sowohl kurzfristige als auch dauerhafte Verbesserungen nachgewiesen werden. [29, 41, 45-56]

1.4.3.2 Lungenfunktion

Budweiser und Mitarbeiter zeigten 3,8 ± 0,8 Monate nach Initialisierung der Beatmung neben einer signifikanten Verbesserung der Vitalkapazität (VC) auch eine größere totale Lungenkapazität (TLC) (n=44, p<0,0001). Auch viele andere Arbeitsgruppen berichteten ähnliche Ergebnisse [46, 57, 58], während in anderen Studien keine Veränderungen gefunden wurden [47, 59]

1.4.3.3 Atemmuskulatur

Unter NIV ist eine Entlastung der inspiratorischen Muskulatur zu beobachten. [60] Verbesserte Ausdauer der Atemmuskulatur, sowie eine verbesserte Funktion unter NIV sind beschrieben. [45, 61]

1.4.3.4 Pulmonale Hämodynamik

Im Gegensatz zu Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz aufgrund von COPD konnten Schönhofer und Mitarbeiter bei Patienten mit RTD eine verbesserte pulmonale Hämodynamik ein Jahr nach Therapiebeginn mit NIV feststellen. [59] So konnte der mittlere pulmonalarterielle Druck durchschnittlich um 8.5 mm Hg (p<0.01) gesenkt werden.

1.4.3.5 Lebensqualität

Trotz möglicher Einschränkungen durch das Tragen der Maske während der Nacht [62] wurde gezeigt, dass die Anwendung von NIV auch bei thorakal-restriktiven Erkrankungen die ursprünglich eingeschränkte [63] HRQL (health-related quality of life) verbessern kann. [62, 64] Der positive Effekt der häuslichen Beatmung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit thorakal-restriktiven und den meisten neuromuskulären Erkrankungen wurde in vielen Untersuchungen belegt. [65] So fanden Leger und Mitarbeiter, dass 70% der Patienten mit einer neu begonnenen NIV über erhebliche Verbesserung der Leistungsfähigkeit zur Ausführung alltäglicher

Aktivitäten berichteten. Auch gaben 62% der Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen trotz der Maske und des Geräusches des Beatmungsgeräts bessere Schlafqualität an (n=276). [47]

Domenéch-Clar und Mitarbeiter fanden bei 27 Patienten mit thorakal-restriktiven und 18 mit neuromuskulären Erkrankungen anhand von Fragebögen verbesserte Leistungsfähigkeit sowie eine positive Entwicklung im Bezug auf den emotionalen Status der Patienten 3 Monate nach Beginn der NIV. [66] Diese Verbesserungen waren auch noch nach 18 Monaten nachweisbar.

Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität wurde auch mit Hilfe des Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ) gefunden. [67]

Mit dem SRI (Severe Respiratory Insufficiency) Questionnaire steht ein weiteres Instrument zur Verfügung, die Lebensqualität speziell von Patienten mit Heimbeatmung zu erfassen. [68] Erste Ergebnisse zeigten die höchsten Werte bei Patienten mit Kyphoskoliose, signifikant schlechtere Werte ergaben sich bei COPD, entsprechend früheren Untersuchungen, bei denen Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen die beste Lebensqualität angaben. [69, 70]

1.4.3.6 Leistungsfähigkeit

Bereits nach einer Woche Therapie mit NIV bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz aufgrund einer Kyphoskoliose fanden Fuschillo und Mitarbeiter einen signifikanten Anstieg der im 6-minute-walk bewältigten Distanz von 244,7 +/- 13,2 auf 340 +/- 122,3 m. [71] In einer prospektiven Studie zur Leistungsfähigkeit bei thorakal-restriktiven Erkrankungen hatten Patienten nach drei-monatiger NIV-Therapie eine signifikant erhöhte Ausdauerleistung. [72] Beim „inspiratory threshold loading test“ wurde eine Steigerung um $278 \pm 269\%$ gemessen, auf dem Fahrradergometer um $176 \pm 159\%$ sowie $32 \pm 22\%$ beim „shuttle walking test“.

Für die Auswirkungen von NIV unter Belastung gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Bei Highcock und Mitarbeitern waren die auf dem Laufband gemessenen Strecken bis zum Eintritt von Atemlosigkeit unter Beatmung über ein Mundstück signifikant kürzer als unter Spontanatmung mit und ohne Mundstück. [73] In einer Pilotstudie von Vila und Mitarbeitern hingegen waren bei Kyphoskoliose-Patienten, die NIV über eine

oronasale Maske erhielten, die Hyperkapnie und Hypoxämie nicht signifikant unterschiedlich zu den Ausgangswerten vor Belastung. [74] Beide Parameter waren nach 6 Minuten Belastung mit 20W auf dem Fahrradergometer signifikant besser als in der Vergleichsgruppe ohne NIV.

1.4.3.7 Krankenhausaufenthalte

Auch eine reduzierte Anzahl bzw. Dauer von Krankenhausaufenthalten aufgrund respiratorischer Probleme konnte in Studien gezeigt werden. [29, 46, 52] Leger und Mitarbeiter konnten für Patienten mit Kyphoskoliose eine Reduktion der Krankenhaustage von 34 ± 31 vor Initiierung einer NIV auf 6 ± 6 im ersten Jahr der Therapie zeigen. [47] Bezüglich der NNT (number needed to treat) fanden Doménech-Clar und Mitarbeiter bei thorakal-restriktiven Erkrankungen, dass mit der Behandlung von zwei Patienten ein Krankenhausaufenthalt pro Jahr vermieden werden konnte, wobei deren durchschnittliche Anzahl von 1,52 vor Behandlungsbeginn auf danach 0,89 sank. [66] Auch der Beginn einer NIV bei älteren Patienten (über 75 Jahre) erbrachte eine signifikante Reduktion der Krankenhausaufenthalte sowie auch deren Dauer im Jahr nach Therapiebeginn. [75]

1.4.4 Langzeitüberleben

Als Maß für das Langzeitüberleben lag die Wahrscheinlichkeit, dass die HMV 5 Jahre nach Therapiebeginn noch fortgesetzt wurde, bei Simonds und Mitarbeitern für Patienten mit Kyphoskoliose bei 79% (nur 1 Therapieabbruch wegen verbesserter Symptomatik), für Post-TBC-Syndrom bei 81 %. [76]

Im Vergleich einer Gruppe von Kyphoskoliose-Patienten mit Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) (n=15) mit Patienten, die zusätzlich mit NIV behandelt wurden (n=18), zeigte die NIV-Gruppe bei Buyse und Mitarbeitern im 1-Jahres-Überleben mit 100% das bessere Ergebnis, gegenüber 66% in der LTOT-Gruppe. [57] Auch Gustafson und Mitarbeiter zeigten die Überlegenheit von HMV bei Kyphoskoliose nicht-paralytischer Genese in einer prospektiven Studie mit Follow-up über bis zu 10 Jahren. [77] 100 Patienten, die HMV erhielten, zeigten signifikant längeres Überleben im Vergleich zu

188 Patienten, die nur mit LTOT therapiert wurden. Jäger und Mitarbeiter untersuchten prospektiv das Langzeitüberleben über bis zu 12 Jahre bei 188 Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz durch Thoraxdeformität bei Post-TBC-Syndrom. [78] Dabei fanden sie signifikant bessere Ergebnisse in der Gruppe mit HMV im Vergleich zur Gruppe, die nur LTOT erhielt, weshalb sie HMV alleine oder in Kombination mit LTOT auch als first-line-Therapie in dieser Patientengruppe empfehlen.

2 Fragestellung

NIV ist bei Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz aufgrund RTD eine etablierte Therapie, deren positive Effekte allgemein anerkannt sind, wie in der Einleitung dargestellt.

Hauptziel dieser Arbeit war die Identifikation von Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben von Patienten mit RTD und chronischer respiratorischer Insuffizienz unter nicht-invasiver Heimbeatmung.

Zunächst sollten dazu die Basischarakteristika der vorliegenden Population von Patienten mit RTD und chronischer respiratorischer Insuffizienz zu Beginn der HMV erfasst werden. Die Effekte der eingeleiteten NIV sollten überprüft, die Veränderung der Ausgangsparameter bis zum ersten Kontrollaufenthalt untersucht werden.

Es galt, den prognostischen Wert verschiedener Parameter auf das Langzeitüberleben zu analysieren. Basislaborwerte, Lungen- und Atemmuskelfunktion, Tages- und Nacht-Blutgas-Analysen, wie auch tägliche Anwendungsdauer des Beatmungsgerätes und verschiedene NIV-Parameter sollten daraufhin evaluiert werden.

Auch die Änderung der Baseline-Werte bei einem Kontrollaufenthalt nach Therapiebeginn sollte auf ihre Aussagekraft im Bezug auf das Langzeitüberleben hin analysiert werden.

Neben dem Informationsgewinn zur genaueren Evaluierung der Patienten könnte die Kenntnis von Prognosefaktoren auch Einfluss auf die Indikationsstellung haben, wenn genauer bekannt wäre, welche Patienten am ehesten von NIV profitieren. Auch der Zeitpunkt des Therapiebeginns könnte optimiert werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine retrospektiven Analyse von archivierten Patientendaten durchgeführt. Zunächst ausgewählt wurden alle Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen und chronischer respiratorischer Insuffizienz, die zwischen Januar 1996 und Dezember 2005 in der Klinik Donaustauf auf eine NIV eingestellt wurden.

Die Indikationsstellung für die NIV erfolgte im wesentlichen angelehnt an die aktuelle Leitlinie [36], die klinische Symptome (Morgenschmerz, Müdigkeit, Dyspnoe) und einen $\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg fordert.

Ein Ausschlusskriterium stellte eine gleichzeitige signifikante obstruktive Einschränkung von $\text{FEV}_1/\text{VC} \leq 50\%$ dar, wobei Patienten, die bei einem der beiden Aufenthalte einen entsprechenden Wert zeigten, ausgeschlossen wurden. Außerdem wurden alle Patienten, die über ein Tracheostoma beatmet wurden, ausgeschlossen.

Die Patienten wurden bis zu ihrem Tod, der Beendigung der NIV oder bis zum Studienende im Dezember 2005 über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren beobachtet.

3.2 Messungen

Erfasst wurden vor dem Beginn der NIV unter Spontanatmung sowohl Tages- als auch Nacht-Blutgasanalysen aus dem hyperämischen Ohrläppchen (Rapidlab, Bayer Inc., East Walpole, MA, USA). Wenn vorhanden, wurden ohne Sauerstofftherapie gemessene Werte verwendet. Messwerte bei auf Sauerstofflangzeittherapie angewiesenen Patienten wurden unter deren üblichem Sauerstofffluss gemessen. Spirometrie und Body-Plethysmographie wurden gemäß anerkannter Richtlinien [79] und Referenzwerte [80] durchgeführt. Der Mundverschlussdruck bei 100 ms ($P_{0.1}$) und der maximale inspiratorische Druck ($P_{I_{\max}}$) [81] wurden bestimmt, wie von Budweiser und Mitarbeitern beschrieben [82], den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Messung der inspiratorischen Muskelfunktion folgend.[83] Erfasste Laborparameter beinhalteten unter anderem Hämoglobin (Hb), Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP) (Micros 60-CT, ABX Inc., Montpellier, France; Dimension Xpand, Dada Behring Inc.,

Schwalbach, Germany). Das Körpergewicht wurde zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes bestimmt, der Body-Mass-Index (BMI) als Körpergewicht (kg)/ Körperlänge (m)² errechnet.

3.3 Technik und Einstellungen der NIV

Initiiert wurde die NIV im assistiert-druckkontrollierten Modus mit niedrigem inspiratorischen Druck und niedriger Atemfrequenz. Nach einer Anpassungszeit wurden die Einstellungen schrittweise geändert, mit dem Ziel einer effizienten passiven Beatmung unter Berücksichtigung des Patientenkomforts. [49, 84] Sauerstoff wurde appliziert, um Sättigungswerte >90% zu erzielen. Der Effekt der NIV und der Sauerstofftherapie wurde durch wiederholte Blutgasanalysen überwacht. Beim überwiegenden Anteil der Patienten wurden Nasenmasken verwendet, während bei manchen Gesichts- oder individuell angepasste Masken und/oder ein Befeuchtungssystem erforderlich waren. Im Einsatz waren Geräte zehn verschiedener Hersteller, wobei der Großteil der Patienten den Onyx plus (Nellcor Puritan Bennett Inc., Couraboeuf Cedex, France) und BIPAP synchrony ST (Respironics Inc., Murrysville, PA, USA) verwendeten.

3.4 Folgeuntersuchungen

Die Wiederaufnahme der Patienten erfolgte in 6-monatigen Abständen. Die durchschnittliche tägliche Anwendungsdauer der NIV in den der Wiedervorstellung vorausgehenden sechs Monaten wurde über den Zählerstand am Beatmungsgerät ermittelt. Während dieser Aufenthalte wurden etwaige Nebenwirkungen oder Probleme mit der Maskenanwendung oder den Einstellungen des Beatmungsgerätes über ein standardisiertes Interview erhoben, bei dem Angaben zu Anwendungsdauer und Patientenzufriedenheit abgefragt wurden. Kapillare Blutgasproben aus dem hyperämischen Ohrläppchen wurden nachts unter NIV, tagsüber unter Spontanatmung gewonnen. Nächtliche Sauerstoffsättigungswerte wurden durch Finger-Pulsoxymetrie bestimmt. Die Einstellungen des Beatmungsgerätes wurden mit dem Ziel optimierter nächtlicher Beatmung und Sauerstoffsättigungswerte geändert. Lungenfunktion

Bodyplethysmographie, Spirometrie (VC (% Sw), FEV₁ (L), FEV₁ (% Sw), FEV₁/VC (%), TLC (% Sw), RV/TLC (%), sRaw (% Sw)) und Atemmuskelfunktion (nicht-invasive Mundverschlussdruckmessung) (P_{0.1} (% Sw), P_{I_{max}} (% Sw)) wurden erneut gemessen.

Alle Patienten wurden bis zu ihrem Tod, der Beendigung der NIV oder bis zum Studienende erfasst. Dazu wurden alle Patienten telefonisch zu ihrem derzeitigen Status befragt. Informationen über die Todesursache wurden beim Hausarzt und/oder von Familienangehörigen eingeholt und entsprechend der Angaben als nicht-respiratorisch oder respiratorisch klassifiziert. Die Studie wurde vom Ethikkomitee der Universität Regensburg genehmigt.

3.5 Statistische Analyse

Die Ergebnisse werden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. Änderungen der gemessenen Variablen zwischen den Ausgangsdaten und den Werten der ersten Folgeuntersuchung wurden unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummen-Tests evaluiert. Der ungepaarte T-Test wurde angewandt, um Untergruppen zu vergleichen, die durch Festlegung von Grenzwerten definiert wurden. Die Beziehung verschiedener Ausgangswerte zueinander wurde durch lineare Korrelationsanalysen untersucht. Um den prognostischen Wert einzelner Parameter bezüglich der Mortalität respiratorischer Ursache zu bestimmen, wurden univariate Regressionsanalysen der Gesamt-Überlebenszeit durchgeführt. Überlebenskurven mit Beginn am ersten Tag der NIV-Behandlung, wurden durch die Kaplan-Meier Methode (log-rank) abgeschätzt, unter Verwendung des gerundeten Mittelwertes oder der 25., 50. bzw. 75. Perzentile als Grenzwert. Eine stufenweise multivariate Cox-Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um unabhängige Prognosefaktoren zu bestimmen. Ein p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit) <0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe einer Datenbank (Microsoft Access®). Für die Analysen sowie zur Erstellung der Grafiken, wurden SPSS (Version 10.0, SPSS Inc. Chicago IL, USA) und MedCalc (Version 9.2.0.1., Mariakerke, Belgien) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studienpopulation

Während des Studienzeitraums wurden 94 Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen mit neu initiiertem NIV-Therapie aus der Klinik Donaustauf entlassen. Von diesen erfüllten 17 nicht die Einschlusskriterien, woraus eine Studienpopulation von 77 Patienten (Tabelle 1) resultiert. Die thorakal-restriktiven Erkrankungen der Studienpatienten setzten sich zusammen aus Fällen von Kyphoskoliose (n=50), Post-TBC-Syndrom (n=12), Post-Poliomyelitis-Syndrom (n=5), Rachitisfolgen (n=4), Fibrothorax (n=3), Pectus excavatum (n=2) und M. Bechterew (n=1) (Abb. 1).

27 Patienten (35,1%) hatten vor Therapiebeginn mit NIV eine Sauerstofflangzeittherapie, und 58 Patienten (75,3%) wurden mit Sauerstofflangzeittherapie zusätzlich zu NIV aus dem Krankenhaus entlassen. Zu den Komorbiditäten zählten arterielle Hypertonie (37,7%), Linksherzinsuffizienz (10,4%), Diabetes mellitus (9,1%), Vorhofflimmern (10,4%), Hyperlipidämie (9,1%) und koronare Herzerkrankung (3,9%).

Abb.1 Zusammensetzung der Studienpopulation nach Grunderkrankung

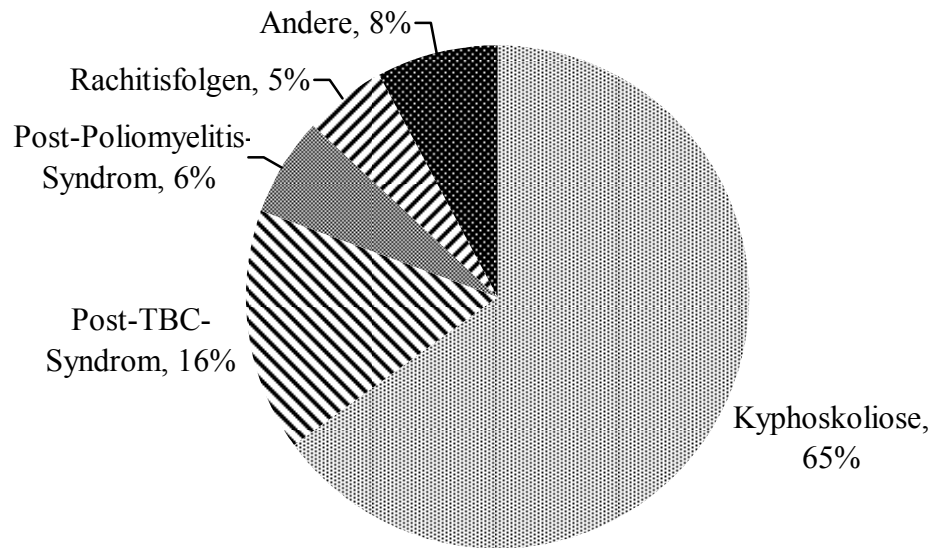


Tabelle 1. Basis-Charakteristika der Studienpopulation

Variable	n	Mittelwert ± SD	Variable	n	Mittelwert ± SD
Alter (Jahre)	77	62,3 ± 12,2			
Geschlecht	77	-			
BMI (kg/m ²)	77	27,6 ± 6,3			
Lungenfunktion					
VC (% Sw)	76	38,6 ± 12,6			
FEV ₁ (% Sw)	76	37,0 ± 10,3			
FEV ₁ /VC (%)	76	79,6 ± 17,9			
TLC (% Sw)	73	58,3 ± 14,1			
RV/TLC (%)	73	159,6 ± 24,9			
sR _{aw} (% Sw)	73	126,7 ± 69,0			
P _{0,1} (% Sw)	70	279 ± 163			
PI _{max} (% Sw)	70	33,2 ± 16,1			
Labor					
Hb (g/L)	77	148 ± 21			
Leuko (x 10 ⁹ /L)	77	7,6 ± 2,6			
CRP (mg/L)	77	11,6 ± 21,5			
			Tages-Blutgasanalyse		
			pH	77	7,40 ± 0,04
			PaO ₂ (mmHg)	77	60,2 ± 13,2
			PaCO ₂ (mmHg)	77	57,0 ± 9,0
			BE (mmol/l)	77	8,1 ± 4,5
			Nacht-Blutgasanalyse		
			pH	67	7,38 ± 0,06
			PaO ₂ (mmHg)	67	63,3 ± 19,8
			PaCO ₂ (mmHg)	67	59,9 ± 12,6
			BE (mmol/l)	67	8,5 ± 5,0

Abkürzungen: BMI = Body mass index; VC = Vitalkapazität; % Sw = % des Sollwertes; FEV₁ = Forcierte Einsekunden-Ausatemkapazität; TLC = Totale Lungenkapazität; RV = Residualvolumen; sR_{aw} = spezifischer Atemwegswiderstand; P_{0,1} = Mundverschlussdruck bei 100 ms; PI_{max} = maximaler inspiratorischer Druck; Hb = Hämoglobin; Leuko = Leukozyten; CRP = C-reaktives Protein; BE = Base Excess;

4.2 Einstellungen der NIV bei Entlassung

Die Beatmungsparameter bei Entlassung sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Anwendungszeit des Geräts durch die Studienpatienten war hoch, wie an der durchschnittlichen täglichen Beatmungsdauer zu ersehen.

Tabelle 2. Beatmungsparameter (n = 77) und ihr prognostischer Wert für das Überleben (Univariate Analyse)

	Mittelwert ± SD	p-Wert*	HR	95%-KI
EPAP (cmH ₂ O)	3,3 ± 2,0	0,106	2,823	0,760 – 17,771
IPAP (cmH ₂ O)	20,1 ± 3,5	0,344	0,476	0,137 – 2,010
Frequenz (1/min)	19,8 ± 3,7	0,333	0,471	0,131 – 1,988
Druckdifferenz (cmH ₂ O)	16,9 ± 4,1	0,201	0,374	0,113 – 1,583
Druckdifferenz/Gewicht (cmH ₂ O/kg)	0,27 ± 0,10	0,284	0,495	0,125 – 1,840
Dauer der Geräteanwendung (h) [†]	6,7 ± 2,9	0,948	1,058	0,190 – 5,893

* Univariate Analyse mit dem Mittelwert als Cut-off-Wert; HR = Hazard ratio; KI = Konfidenz-Intervall; IPAP = inspiratorischer positiver Atemwegsdruck; EPAP = expiratorischer positiver Atemwegsdruck; Druckdifferenz definiert als IPAP – EPAP;

[†] Daten von 63 Patienten verfügbar.

4.3 Veränderungen der Messwerte zum Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung

Tabelle 3 zeigt die Daten, die bei dem ersten Folgeaufenthalt 6,7 ± 2,9 Monate nach Einleitung der NIV erhoben wurden. Ein Patient war vor dieser Kontrolluntersuchung verstorben, ein weiterer lehnte bei stabilem Zustand und erklärter regelmäßiger Geräteanwendung eine Wiederaufnahme ab.

Bei der ersten Folgeuntersuchung zeigte sich insgesamt eine Verbesserung der Lungenfunktion, unter anderem an einer signifikant höheren VC (% Sw) nach Beginn der HMV. Auch für die Atemmuskelfunktion konnten in der nicht-invasiven Mundverschlussdruckmessung (P_{0.1} (% Sw), PI_{max} (% Sw)) signifikante Verbesserungen festgestellt werden. Tages- wie auch Nacht-Blutgasanalyse ergaben eine signifikante Reduktion des PaCO₂ und des BE sowie einen signifikanten Anstieg des PaO₂.

Tabelle 3. Beim ersten Nachsorgeaufenthalt beobachtete Veränderungen

Variable	n*	Ausgangswert	Kontroll- Aufenthalt	p-Wert [†]
BMI (kg/m ²)	75	27,7 ± 6,3	27,7 ± 6,0	0,874
Lungenfunktion				
VC (% Sw)	72	38,2 ± 12,5	49,1 ± 13,8	<0,001
FEV ₁ (L)	72	0,81 ± 0,32	0,97 ± 0,35	<0,001
FEV ₁ (% Sw)	72	36,8 ± 9,9	45,2 ± 12,9	<0,001
FEV ₁ /VC (%)	72	79,1 ± 17,7	73,4 ± 11,3	0,001
TLC (% Sw)	69	58,4 ± 14,3	64,7 ± 14,5	<0,001
RV/TLC (%)	69	62,5 ± 9,5	56,6 ± 10,3	<0,001
sR _{aw} (% Sw)	69	127,1 ± 70,8	106,8 ± 53,8	0,002
P _{0.1} (% Sw)	60	281,8 ± 167,3	226,4 ± 108,0	<0,001
PI _{max} (% Sw)	60	32,0 ± 15,7	38,0 ± 18,0	0,002
Labor				
Hb (g/L)	75	149 ± 21	135 ± 17	<0,001
Leuko (x 10 ⁹ /L)	75	7,56 ± 2,61	7,32 ± 3,39	0,415
CRP (mg/dl)	41	13,9 ± 25,4	10,1 ± 28,9	0,528
Tages-Blutgasanalyse				
pH	71	7,40 ± 0,04	7,42 ± 0,04	0,003
PaO ₂ (mmHg)	71	59,7 ± 13,4	65,9 ± 11,1	0,003
PaCO ₂ (mmHg)	71	57,0 ± 8,9	44,4 ± 5,6	<0,001
BE (mmol/L)	71	8,20 ± 4,48	3,92 ± 3,54	<0,001
Nacht-Blutgasanalyse				
pH	60	7,38 ± 0,06	7,44 ± 0,05	<0,001
PaO ₂ (mmHg)	60	62,8 ± 20,6	80,5 ± 16,5	<0,001
PaCO ₂ (mmHg)	60	60,2 ± 12,5	43,4 ± 8,5	<0,001
BE (mmol/L)	60	8,6 ± 5,1	4,5 ± 3,4	<0,001

Abkürzungen: siehe Tab.1

Der Kontrollaufenthalt erfolgte 6,7 ± 2,9 (Mittelwert ± Standardabweichung) Monate nach Einleitung der NIV. Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung.

*Zahl der Patienten, bei denen sowohl Ausgangswerte, als auch Daten vom

Nachsorgeaufenthalt verfügbar waren. †Wilcoxon-Rangsummentest zum Vergleich der Veränderungen.

4.4 Langzeitüberleben und Compliance

Das durchschnittliche Follow-up war $42,9 \pm 34,6$ Monate, bei einem Maximum von 119 Monaten. 18 Patienten starben während des Beobachtungszeitraums (23,4%), 9 davon an nicht-respiratorischen und 9 (11,7%) an respiratorischen Ursachen, die sich wiederum aus respiratorischer Insuffizienz (n=8) und Lungenembolie (n=1) zusammensetzten. Die 1-, 2-, und 5-Jahresüberlebensraten betragen 92,5% (62/67), 81,0% (47/58) und 59,0% (23/39). Drei Patienten (3,9 %) brachen die eingeleitete NIV aufgrund mangelnder Compliance ab, nach einer Therapiedauer von 21 ± 32 Monaten (1, 4 und 58 Monate).

4.5 Prognosefaktoren

In der untersuchten Gesamtpopulation von Patienten mit RTD waren Basis-Charakteristika wie Alter, Geschlecht und BMI prognostisch nicht relevant (Tabelle 4.1). Bei den erhobenen Laborwerten zeigte sich ein signifikant besseres Überleben in der Gruppe der Patienten mit höheren Hb-Werten. So war ein Hämoglobin < 131 g/L (25. Perzentile) mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Abb. 2b).

Tabelle 4.1 Prognostischer Wert der Basis-Charakteristika und -laborparameter der Studienpopulation (univariate Analyse)

Variable	n	Mittelwert ± SD	Cut-off Wert	p-Wert*	HR	95%-KI
Alter (Jahre)	77	62,3 ± 12,2	60	0,431	0,537	0,146 – 2,274
Geschlecht	77	-	-	0,099	3,451	0,811 – 11,077
BMI (kg/m ²)	77	27,6 ± 6,3	28	0,944	0,954	0,254 – 3,576
Labor						
Hb (g/L)	77	148 ± 21	148	0,067	3,858	0,917 – 12,853
“	77		131 [†]	0,008	4,915	1,779 – 46,870
Leuko (x 10 ⁹ /L)	77	7,6 ± 2,6	7,6	0,887	0,909	0,242 – 3,142
CRP (mg/L)	77	11,6 ± 21,5	12,0	0,226	- [§]	- [§]

Abkürzungen: siehe Tab.1; HR = Hazard ratio; KI = Konfidenz-Intervall. *Kaplan-Meier Analyse (log rank-Wert) bezüglich angegebener Cut-off-Werte. Als Cut-off-Werte wurden gerundete Mittelwerte verwendet; [†] 25. Perzentile; [§] Werte konnten aufgrund mangelnder Ereignisse in einer Gruppe nicht berechnet werden.

Bei der Analyse der Ausgangswerte von Lungenfunktion und Parametern der Atempumpe zeigten sich keine prognostisch relevanten Ergebnisse. (Tabelle 4.2)

Tabelle 4.2 Prognostischer Wert der Basis-Lungen- und Atemfunktions-Parameter (univariate Analyse)

Variable	n	Mittelwert ± SD	Cut-off Wert	p-Wert*	HR	95%-KI
VC (% Sw)	76	38,6 ± 12,6	39,0	0,908	1,087	0,261 – 4,542
FEV ₁ (% Sw)	76	37,0 ± 10,3	37,0	0,616	0,703	0,170 – 2,859
FEV ₁ /VC (%)	76	79,6 ± 17,9	80,0	0,966	1,032	0,247 – 4,308
TLC (% Sw)	73	58,3 ± 14,1	58,0	0,205	0,410	0,097 – 1,648
RV/TLC (% Sw)	73	159,6 ± 24,9	160,0	0,901	1,092	0,272 – 4,389
sR _{aw} (% Sw)	73	126,7 ± 69,0	130,0	0,988	0,990	0,236 – 4,147
P _{0,1} (% Sw)	70	279 ± 163	280	0,428	0,566	0,142 – 2,287
PI _{max} (% Sw)	70	33,2 ± 16,1	33,0	0,746	0,796	0,197 – 3,207
“	67		11,2 [‡]	0,012	0,196	0,026 – 0,649

Abkürzungen: siehe Tab.1, *Kaplan-Meier Analyse (log rank-Wert) bezüglich angegebener Cut-off-Werte. Als Cut-off-Werte wurden gerundete Mittelwerte verwendet; ‡ 75. Perzentile.

Prognostisch signifikante Parameter zeigte die Untersuchung der Tages- und Nacht-Blutgasanalysen vor Beginn der NIV (Tabelle 4.3). So war in der univariaten Analyse der tagsüber gemessene Ausgangs-BE ein signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben. Prognostisch schlecht war ein Tages-BE > 8,1 mmol/L (Mittelwert, p = 0,028; Abb. 2a), insbesondere für Werte > 11,0 mmol/L (75. Perzentile, p = 0,019). In Subgruppenanalysen war ein erhöhter Tages-BE mit erhöhten Tages- und Nacht-PaCO₂ (p < 0,001; p = 0,035), Residualvolumen (RV, p < 0,001), P_{0,1}% des Sollwertes (P = 0,031) und mit niedrigerem BMI (p = 0,001) assoziiert.

Ein nächtlicher BE > 8,5 mmol/L war ebenso prädiktiv für kürzeres Langzeitüberleben (Tabelle 4.3, Abb. 2c). Diese Patienten zeigten auch erhöhte Tages-BE-Werte (p < 0,001), Tages- und Nacht-PaCO₂ (p < 0,001; p = 0,004), RV (p = 0,018), P_{0,1}% des Sollwertes (p = 0,012) und niedrigem BMI (p = 0,022).

Nacht-PaCO₂ > 8,5 mmol/L (75. Perzentile) war mit längerem Gesamtüberleben assoziiert (Tabelle 4.3, Abb. 2d), während sich der Tages-PaCO₂ nicht als signifikanter prognostischer Faktor erwies. Patienten mit einem höheren Nacht-PaCO₂ zeigten auch

höhere Tages-PaCO₂-Werte (p < 0,001), Tages- und Nacht-BE (p = 0,006; p = 0,002), nächtlichen pH (p < 0,001) und P_{0,1}% des Sollwertes (p = 0,033), während sie einen niedrigeren BMI aufwiesen (p = 0,019).

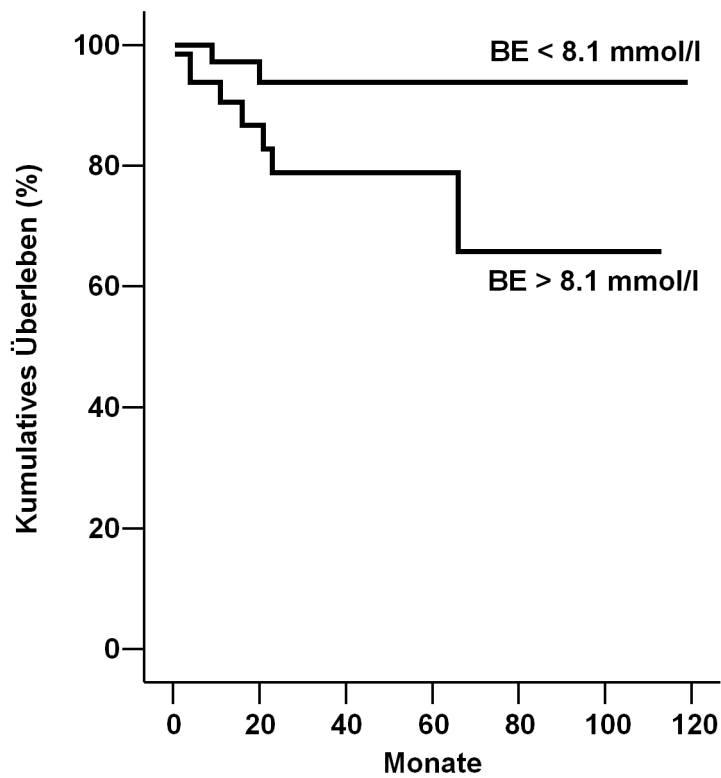
Tabelle 4.3 Prognostischer Wert der Basis-Blutgasanalyse-Parameter (univariate Analyse)

Variable	n	Mittelwert ± SD	Cut-off Wert	p-Wert*	HR	95%-KI
Tages-Blutgasanalyse						
pH	77	7,40 ± 0,04	7,40	0,620	0,705	0,190 – 2,693
PaO ₂ (mmHg)	77	60,2 ± 13,2	60,0	0,441	0,585	0,160 – 2,222
PaCO ₂ (mmHg)	77	57,0 ± 9,0	57,0	0,183	0,403	0,110 – 1,524
BE (mmol/l)	77	8,1 ± 4,5	8,1	0,028	0,210	0,059 – 0,850
“	77		11,0 [‡]	0,019	0,238	0,032 – 0,733
Nacht-Blutgasanalyse						
pH	67	7,38 ± 0,06	7,38	0,950	0,956	0,230 – 3,974
PaO ₂ (mmHg)	67	63,3 ± 19,8	63	0,304	2,250	0,511 – 8,60
PaCO ₂ (mmHg)	67	59,9 ± 12,6	60	0,072	0,257	0,068 – 1,121
“	67		65 [‡]	0,004	0,137	0,023 – 0,497
BE (mmol/l)	67	8,5 ± 5,0	8,5	0,024	0,130	0,050 – 0,808
“	67		11,2 [‡]	0,012	0,196	0,026 – 0,649

Abkürzungen: siehe Tab.1 u. Tab. 4.1; *Kaplan-Meier Analyse (log rank-Wert)

bezüglich angegebener Cut-off-Werte. Als Cut-off-Werte wurden gerundete Mittelwerte verwendet; ‡ 75. Perzentile.

Abb. 2a Kaplan–Meier Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Tages-
BE (Cut-off = 8,1 mmol/l (gerundeter Mittelwert), $p = 0,028$, HR = 0,210).



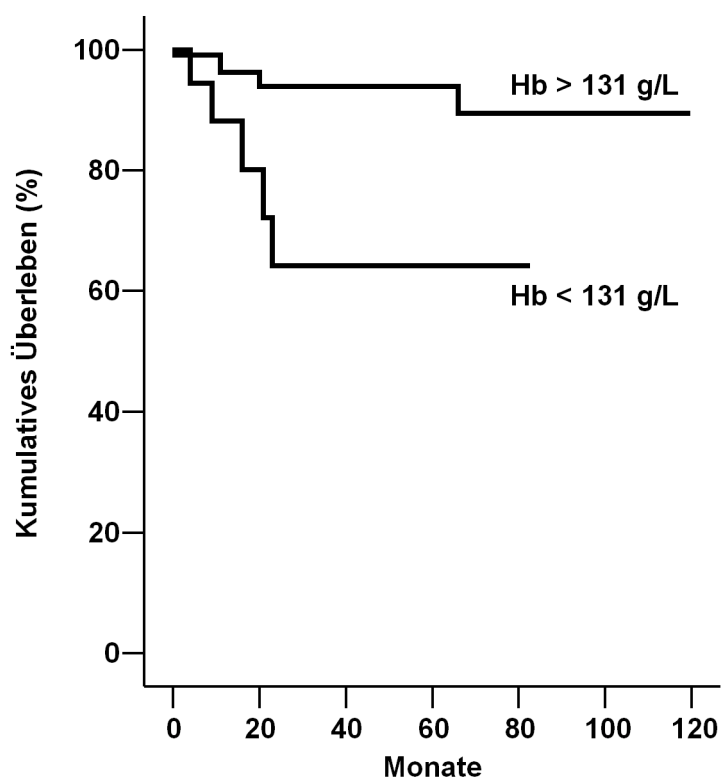
BE < 8.1 mmol/l

44 27 21 17 14 3 0

BE > 8.1 mmol/l

33 22 10 6 3 1 0

Abb. 2b Kaplan–Meier Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Hämoglobin (Hb) (Cut-off = 131 g/L (25.Perzentile), $p = 0,008$, HR = 4,915).



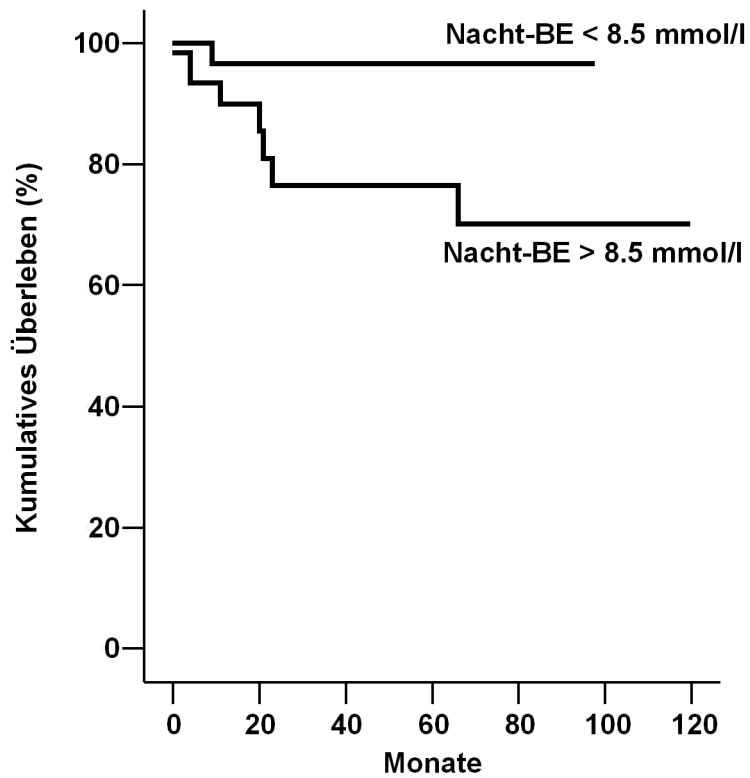
Hb < 131 g/L

19 10 4 2 1 0 0

Hb > 131 g/L

58 39 27 21 16 4 0

Abb. 2c Kaplan–Meier Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Nacht-BE) (Cut-off = 8.5 mmol/l (gerundeter Mittelwert), $p = 0,024$, HR = 0,130).



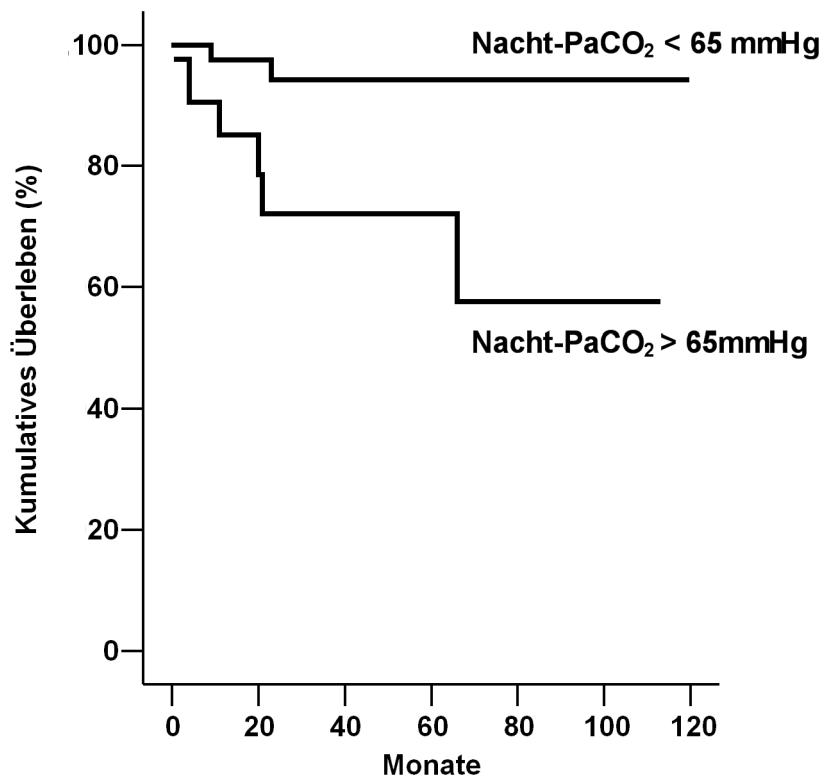
Nacht-BE < 8.5 mmol/l

36 23 14 9 7 0 0

Nacht-BE > 8.5 mmol/l

31 19 12 12 8 2 0

Abb. 2d Kaplan–Meier Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Nacht-PaCO₂ (Cut-off = 67 mmHg (75. Perzentile), p = 0,004, HR = 0,137).



Nacht-PaCO₂ < 65 mmHg

36 23 14 9 7 0 0

Nacht-PaCO₂ > 65mmHg

31 19 12 12 8 2 0

Die stufenweise multivariate Cox-Regressionsanalyse, die Hb, Tages-BE und Nacht-PaCO₂ einschließt, zeigt nur den Nacht-PaCO₂ als signifikanten unabhängigen Prognosefaktor für das Langzeitüberleben (Tabelle 5). Wegen der hohen Korrelation zum Tages-BE ($r = 0,7$; $p < 0,001$) wurde der Nacht-BE aus dieser Analyse ausgeschlossen.

Tabelle 5. Prognostischer Wert von Basis-Charakteristika für das Überleben (Cox multivariate Regressionsanalyse)

	Cut-off	B	SE	p-Wert	Exp(B)	95% KI von Exp(B)
Hb (g/L)	131	1,089	0,769	0,157	0,337	0,075-1,508
BE (mmol/l) (Tag)	11	-0,321	0,800	0,688	1,379	0,290-6,567
PaCO ₂ (mmHg) (Nacht)	65	-1,771	0,872	0,042	5,874	1,073-32,175

Abk.: siehe Tab. 1 u. Tab. 4.1; B = Schätzung des Regressionskoeffizienten, SE = Standardfehler der Schätzung.

Andere Faktoren, die untersucht wurden, aber keine prognostischen Aussagekraft für das Langzeitüberleben hatten, sind die durchschnittliche tägliche Beatmungsdauer (Tabelle 2), die Einstellungen des Beatmungsgeräts, die Änderung der Basisparameter bis zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung, der Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofflangzeittherapie und/oder die Präsenz von Komorbiditäten.

4.6 Subgruppenanalyse Patienten mit mindestens 5 Jahren Follow-up

In einer Analyse, in der nur Patienten mit einem Follow-up von mindestens 5 Jahren berücksichtigt wurden ($n = 39$), waren in der univariaten Analyse der Tages- (7,9 mmol/L; 50. Perzentile; $p = 0,006$) und Nacht-BE (11,7 mmol/L; 75. Perzentile; $p = 0,019$), Hb (159 g/L; 50. Perzentile; $p = 0,006$) und Nacht-PaCO₂ (67,0 mmol/L; 75. Perzentile; $p = 0,002$) von hohem prädiktiven Wert für das Überleben. Wiederum war in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse der Nacht-PaCO₂ der einzige signifikante Prognosefaktor ($p = 0,032$).

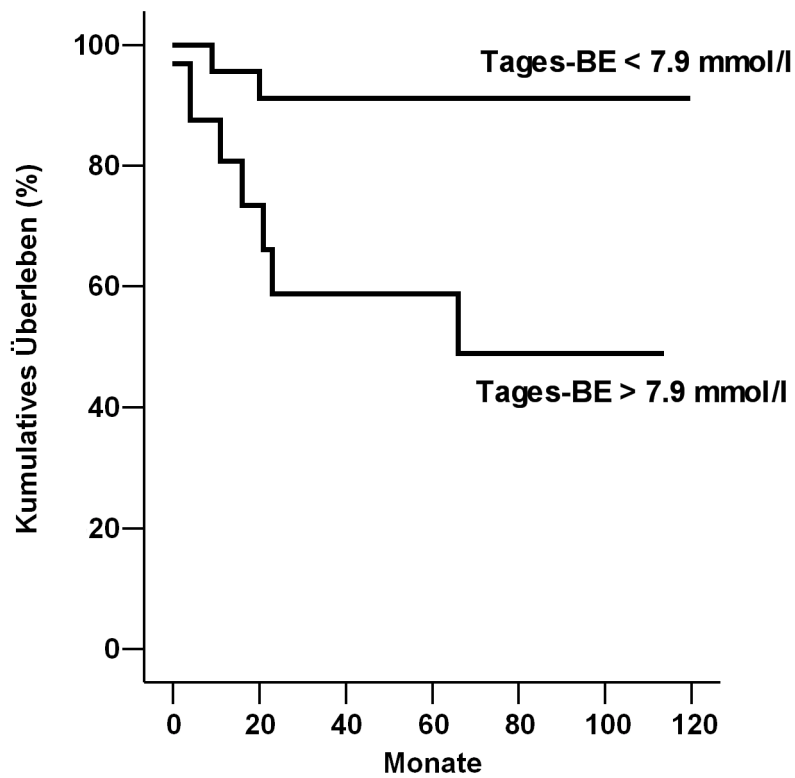
Tabelle 6. Basis-Charakteristika der Subgruppe mit mindestens 5 Jahren Follow-up und ihr prognostischer Wert (univariate Analyse)

Variable	n	Mittelwert ± SD	Cut-off Wert	p-Wert*	HR	95%-KI
Alter (Jahre)	39	63,5 ± 8,9	64	0,257	0,458	0,127-1,737
Geschlecht	39	-	-	0,072	3,822	0,900-12,346
BMI (kg/m ²)	39	27,7 ± 5,8	28	0,649	0,738	0,189-2,827
Lungenfunktion						
VC (% Sw)	38	36,9 ± 12,8	37	0,935	0,942	0,222-3,989
FEV ₁ (% Sw)	38	35,8 ± 10,7	36	0,497	0,622	0,146-2,541
FEV ₁ /VC (%)	37	102,6 ± 21,7	103	0,735	0,773	0,165-3,569
TLC (% Sw)	36	56,0 ± 13,6	56	0,353	0,515	0,128-2,081
RV/TLC (% Sw)	36	161,4 ± 24,1	161	0,854	1,139	0,284-4,573
sR _{aw} (% Sw)	36	116,9 ± 48,3	117	0,053	0,235	0,061-1,019
P _{0.1} (% Sw)	36	296,8 ± 176,6	297	0,351	0,512	0,128-2,073
PI _{max} (% Sw)	36	31,7 ± 17,5	32	0,680	0,748	0,183-3,024
Labor						
Hb (g/L)	39	156 ± 21	15,6	< 0,001	16,894	3,368-55,723
“			14,5 [†]	0,009	4,878	1,729-44,473
Leukozyten (x 10 ⁹ /L)	39	7,6 ± 2,6	7,6	0,828	0,864	0,228-3,260
CRP (mg/L)	39	9,3 ± 15,3	9,3	0,910	0,913	0,181-4,570
Tages-Blutgasanalyse						
pH	39	7,40 ± 0,04	7,40	0,576	0,675	0,183- 2,573
PaO ₂ (mmHg)	39	59,4 ± 14,4	59	0,265	0,464	0,128-1,759
PaCO ₂ (mmHg)	39	56,6 ± 6,9	57	0,172	0,394	0,107-1,490
BE (mmol/l)	39	7,9 ± 4,2	7,9	0,006	0,151	0,0368-0,580
“			10,8 [‡]	0,023	0,246	0,0350-0,776
Nacht-Blutgasanalyse						
pH	35	7,39 ± 0,06	7,39	0,784	0,819	0,202-3,347
PaO ₂ (mmHg)	35	58,4 ± 17,0	58	0,595		
PaCO ₂ (mmHg)	35	59,9 ± 12,6	60	0,070	0,255	0,0672-1,110
“			67 [‡]	0,006	0,173	0,0184-0,518
BE (mmol/l)	35	8,9 ± 4,9	8,9	0,037	0,147	0,0569-0,914
“			11,7 [‡]	0,019	0,212	0,0313-0,735

Abkürzungen: siehe Tab. 1 u. Tab. 4.1; *nach Kaplan-Meier Analyse (log rank-Wert)

bezüglich der angegebenen Cut-off-Werte. Als Cut-off-Werte wurde der gerundete Mittelwert verwendet; † 25. und ‡ 75. Perzentile.

Abb.3a Subgruppenanalyse von Patienten mit einem Follow-up von mindestens 5 Jahren. Kaplan–Meier Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Tages-BE (Cut-off = 7,9 mmol/l (gerundeter Mittelwert), $p = 0,006$, HR = 0,151).



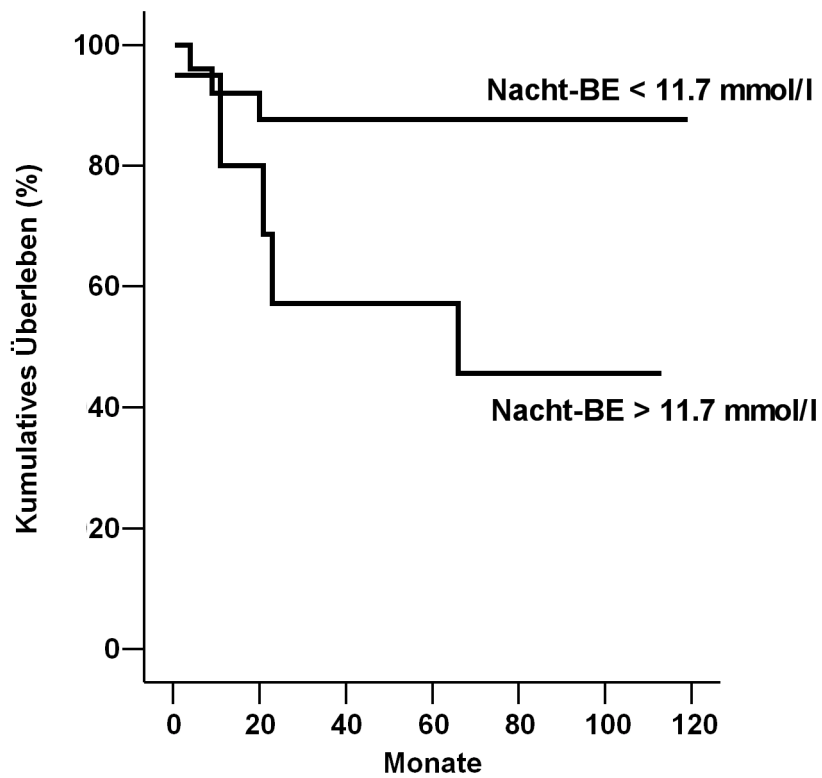
Tages-BE < 7.9 mmol/l

23 20 18 17 14 3 1

Tages-BE > 7.9 mmol/l

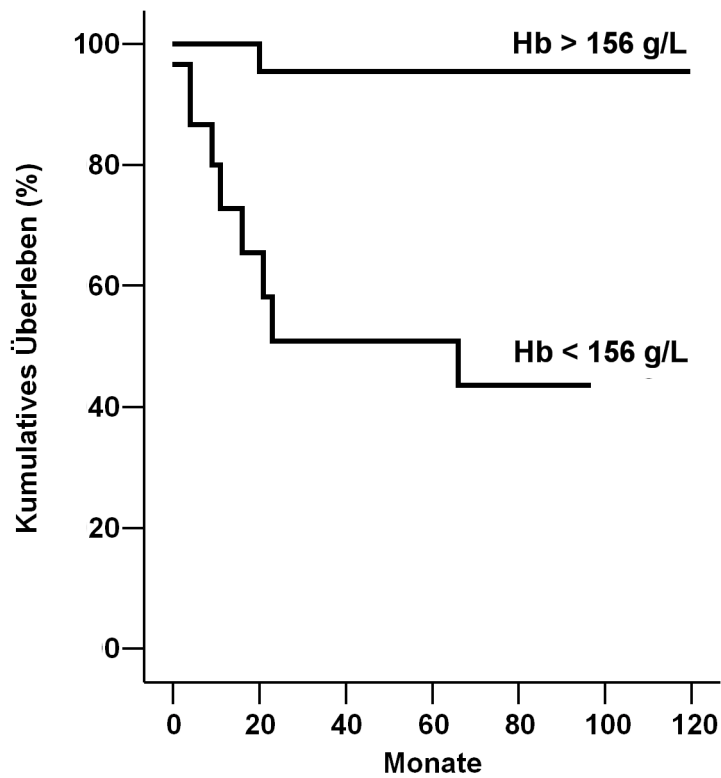
16 10 7 6 3 1 0

Abb. 3b Subgruppenanalyse von Patienten mit einem Follow-up von mindestens 5 Jahren. Kaplan–Meier Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Nacht-BE (Cut-off = 11,7 mmol/l (75. Perzentile), $p = 0,019$, HR = 0,212).



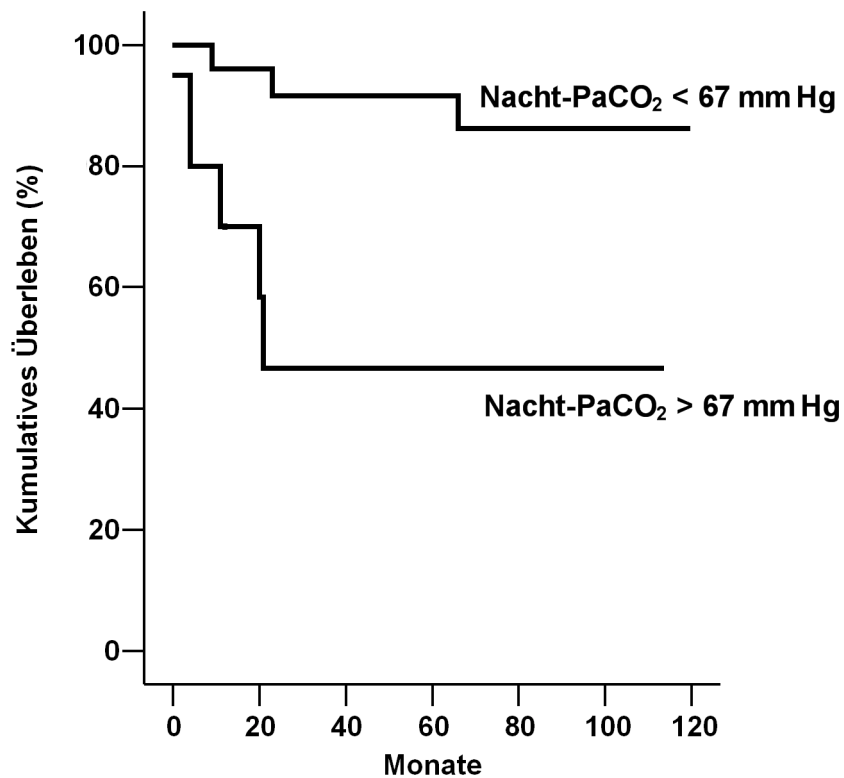
Nacht-BE < 11.7 mmol/l						
25	20	18	16	13	1	1
Nacht-BE > 11.7 mmol/l						
10	7	5	5	2	1	0

Abb. 3c Subgruppenanalyse von Patienten mit einem Follow-up von mindestens 5 Jahren. Kaplan–Meier Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Hb (Cut-off = 156 g/L (gerundeter Mittelwert), $p < 0,001$, HR = 16,894).



Hb < 156 g/L							
	15	9	7	7	4	0	0
Hb > 156 g/L							
	24	21	18	16	13	4	1

Abb. 3d Subgruppenanalyse von Patienten mit einem Follow-up von mindestens 5 Jahren. Kaplan–Meier Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Nacht-PaCO₂ (Cut-off = 67 mmHg (75. Perzentile), p = 0,006, HR = 0,174).



Nacht-PaCO₂ < 67 mm Hg						
25	22	19	17	11	1	1
Nacht-PaCO₂ > 67 mm Hg						
10	5	4	4	4	1	0

Tabelle 7. Prognostischer Wert von Basis-Charakteristika für das Überleben (Cox multivariate Regressionsanalyse), Subgruppe der Patienten mit einem Follow-up von mindestens 5 Jahren.

	Cut-off	B	SE	p-Wert	Exp(B)	95% CI of Exp(B)
Hb (g/L)	145	-0,995	0,736	0,177	0,370	0,088-1,554
BE (mmol/l) (Tag)	10.8	1,142	0,749	0,127	3,132	0,727-13,484
PaCO ₂ (mmHg) (Nacht)	67	1,650	0,768	0,032	5,208	1,165- 23,275

Abk.: siehe Tab. 1 u. Tab. 4.1; B = Schätzung des Regressionskoeffizienten, SE = Standardfehler der Schätzung.

4.7 Subgruppenanalyse von Patienten mit Diuretika

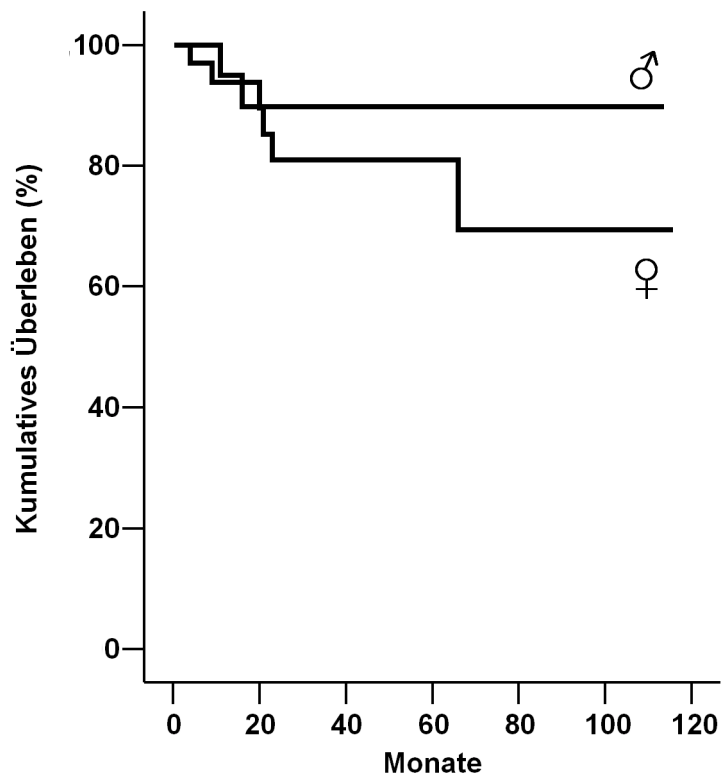
Es wurde eine gesonderte Analyse der Patienten mit Diuretika-einnahme (n = 58) durchgeführt, da eine Therapie mit Diuretika zu Alkalose führen kann, was insbesondere im Hinblick auf die BE-Werte Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte.

Tabelle 8. Basis-Charakteristika der Patienten mit Diuretikum und ihr prognostischer Wert (univariate Analyse)

Variable	n	Mittelwert ± SD	Cut-off Wert	p-Wert*	HR	95%-KI
Alter (Jahre)	58	63,3 ± 10,6	63	0,278	0,4250	0,113-1,870
Geschlecht	58	-	-	0,023	7,7396	1,244-20,018
BMI (kg/m ²)	58	27,1 ± 6,4	27	0,606	0,6883	0,172-2,790
Lungenfunktion						
VC (% Sw)	57	37,4 ± 11,2	37	0,422	1,929	0,412-8,321
FEV ₁ (% Sw)	57	35,7 ± 9,2	36	0,704	0,750	0,157-3,498
FEV ₁ /VC (%)	56	102,5 ± 21,3	103	0,912	1,101	0,206-5,853
TLC (% Sw)	55	58,0 ± 14,1	58	0,199	0,392	0,074-1,720
RV/TLC (% Sw)	55	161,6 ± 25,0	162	0,986	0,987	0,220-4,415
sR _{aw} (% Sw)	55	124,3 ± 69,5	124	0,336	0,487	0,104-2,163
P _{0,1} (% Sw)	55	280,3 ± 161,5	280	0,195	0,355	0,085-1,656
PI _{max} (% Sw)	55	32,7 ± 15,5	33	0,736	1,292	0,292-5,679
Labor						
Hb (g/L)	58	148 ± 22	14,8	0,011	8,959	1,522-26,304
Leuko (x 10 ⁹ /L)	58	7,5 ± 2,7	7,5	0,728	1,288	0,316-5,202
CRP (mg/L)	58	13,8 ± 24,3	13,8	0,220	- §	- §
Tages-Blutgasanalyse						
pH	58	7,40 ± 0,04	7,40	0,824	0,850	0,209-3,483
PaO ₂ (mmHg)	58	58,5 ± 12,8	59	0,405	0,552	0,136-2,235
PaCO ₂ (mmHg)	58	58,5 ± 8,9	59	0,094	0,316	0,066-1,238
BE (mmol/l)	58	8,7 ± 4,8	8,7	0,052	0,238	0,058-1,012
“			11,2 [‡]	0,004	0,160	0,0146-0,445
Nacht-Blutgasanalyse						
pH	49	7,38 ± 0,06	7,38	0,954	0,953	0,187-4,855
PaO ₂ (mmHg)	49	60,4 ± 17,8	60	0,925	1,074	0,239-4,838
PaCO ₂ (mmHg)	49	60,8 ± 13,0	61	0,090	0,268	0,0594-1,229
BE (mmol/l)	49	9,3 ± 5,3	9,3	0,106	0,283	0,0638-1,304

Abkürzungen: siehe Tab. 1 u. Tab. 4.1; *nach Kaplan-Meier Analyse (log rank-Wert) bezüglich der angegebenen Cut-off-Werte. Als Cut-off-Werte wurde der gerundete Mittelwert verwendet; [‡] 75. Perzentile; [§] Werte konnten aufgrund mangelnder Ereignisse in einer Gruppe nicht berechnet werden.

Abb. 4a. Subgruppenanalyse von Patienten mit Diuretika. Kaplan–Meier-Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Geschlecht ($p = 0,023$, HR = 7,740).



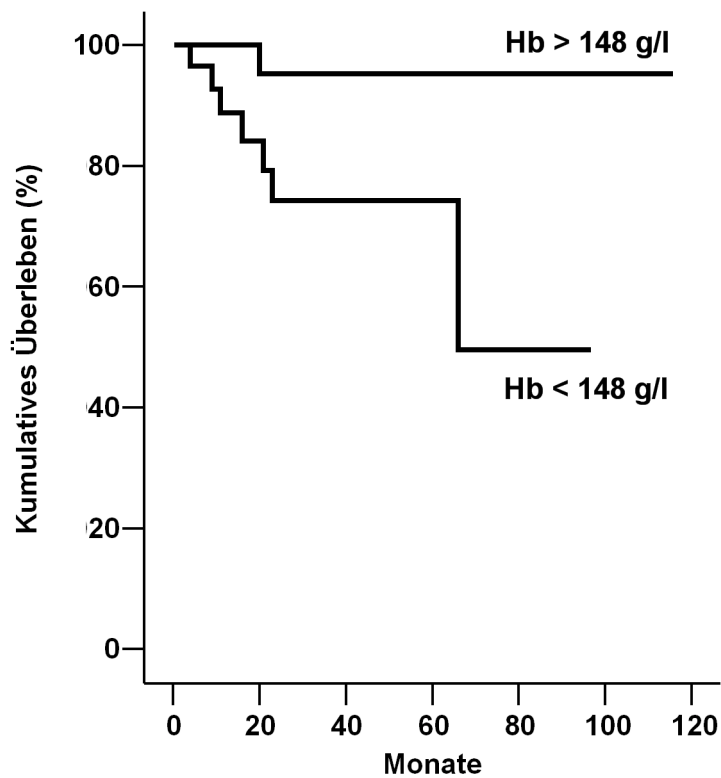
weiblich

31 18 9 7 6 0 0

männlich

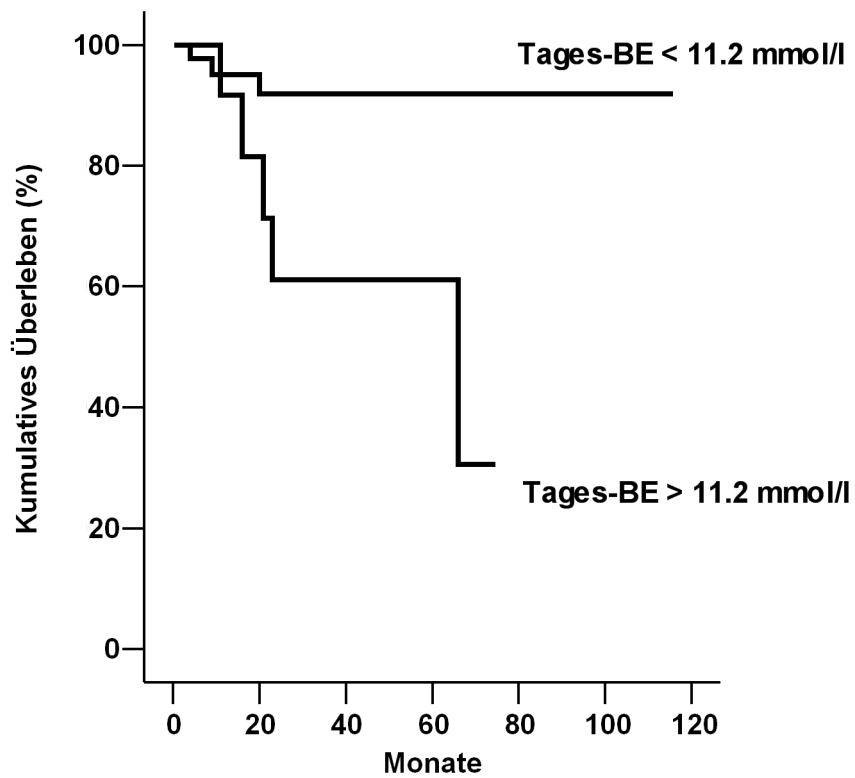
27 19 14 9 6 3 1

Abb. 4b. Subgruppenanalyse von Patienten mit Diuretika. Kaplan–Meier Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Hb (Cut-off = 148 g/L (gerundeter Mittelwert), $p = 0,011$, HR = 8,959).



Hb < 148 g/l	31	17	7	3	2	0	0
Hb > 148 g/l	27	20	16	13	10	3	1

Abbildung 4c. Subgruppenanalyse von Patienten mit Diuretika. Kaplan–Meier Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Tages-BE (Cut-off = 11,2 mmol/l (75. Perzentile), $p = 0,004$, HR = 0,160).



Tages-BE < 11.2 mmol/l							
44	29	21	14	12	3	1	
Tages-BE > 11.2 mmol/l							
14	8	2	2	0	0	0	

4.8 Subgruppenanalyse von Patienten ohne Infektzeichen

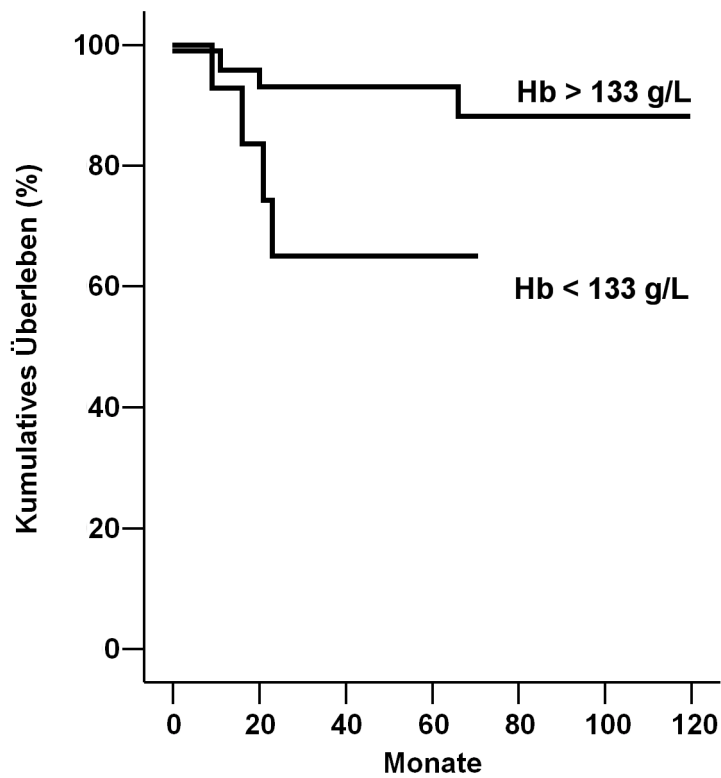
Um den möglichen Einfluss von Infekten zu untersuchen, wurden in einer weiteren Subgruppenanalyse nur Patienten ohne Anzeichen für einen Infekt berücksichtigt. Dazu wurden Patienten mit CRP-Werten > 20 mg/L und Patienten, die während des Erstaufenthalts Antibiotika erhalten hatten, ausgeschlossen.

Tabelle 9. Basis-Charakteristika der Patienten ohne Infektzeichen (keine Antibiotika, CRP < 20 mg/L) und ihr prognostischer Wert (univariate Analyse)

Variable	n	Mittelwert ± SD	Cut-off Wert	p-Wert*	HR	95%-KI
Alter (Jahre)	67	61,4 ± 12,4	61	0,319	0,453	0,121-1,994
Geschlecht	67	-	-	0,188	2,799	0,635-10,180
BMI (kg/m ²)	67	27,6 ± 6,3	28	0,775	1,231	0,301-5,002
Lungenfunktion						
VC (% Sw)	67	38,6 ± 13,0	39	0,895	1,101	0,264-4,597
FEV ₁ (% Sw)	67	37,4 ± 10,5	37	0,647	0,725	0,176-2,943
FEV ₁ /VC (%)	66	104,5 ± 21,9	105	0,742	0,778	0,166-3,589
TLC (% Sw)	65	58,0 ± 13,3	58	0,275	0,461	0,113-1,861
RV/TLC (% Sw)	65	160,8 ± 25,2	161	0,788	1,208	0,299-4,902
sR _{aw} (% Sw)	65	125,7 ± 64,1	126	0,234	0,430	0,104-1,736
P _{0,1} (% Sw)	62	285,2 ± 167,2	285	0,531	0,632	0,160-2,574
PI _{max} (% Sw)	62	33,1 ± 16,5	33	0,715	0,774	0,190-3,124
Labor						
Hb (g/L)	67	149 ± 21	14,9	0,106	3,414	0,782-12,944
“			13,3 [†]	0,028	4,106	1,232-42,037
Leuko (x 10 ⁹ /L)	67	7,3 ± 2,3	7.3	0,930	0,940	0,235-3,762
CRP (mg/L)	67	5,7 ± 3,3	5.7	0,251	0,443	0,067-2,027
Tages-Blutgasanalyse						
pH	67	7,40 ± 0,04	7,40	0,439	0,538	0,137-2,374
PaO ₂ (mmHg)	67	60,3 ± 12,7	60	0,658	0,726	0,180-2,949
PaCO ₂ (mmHg)	67	56,6 ± 9,0	57	0,281	0,464	0,114-1,875
BE (mmol/l)	67	8,2 ± 4,6	8.2	0,070	0,256	0,067-1,113
“			11,0 [‡]	0,009	0,187	0,022-0,586
Nacht-Blutgasanalyse						
pH	58	7,38 ± 0,06	7,38	0,582	0,633	0,142-2,988
PaO ₂ (mmHg)	58	62,2 ± 19,2	62	0,079	5,353	0,855-16,998
PaCO ₂ (mmHg)	58	59,0 ± 12,3	59	0,101	0,279	0,062-1,281
“			67 [‡]	0,030	0,221	0,024-0,822
BE (mmol/l)	58	8,2 ± 5,1	8,2	0,040	0,148	0,048-0,929
“			11,1 [‡]	0,008	0,149	0,020-0,561

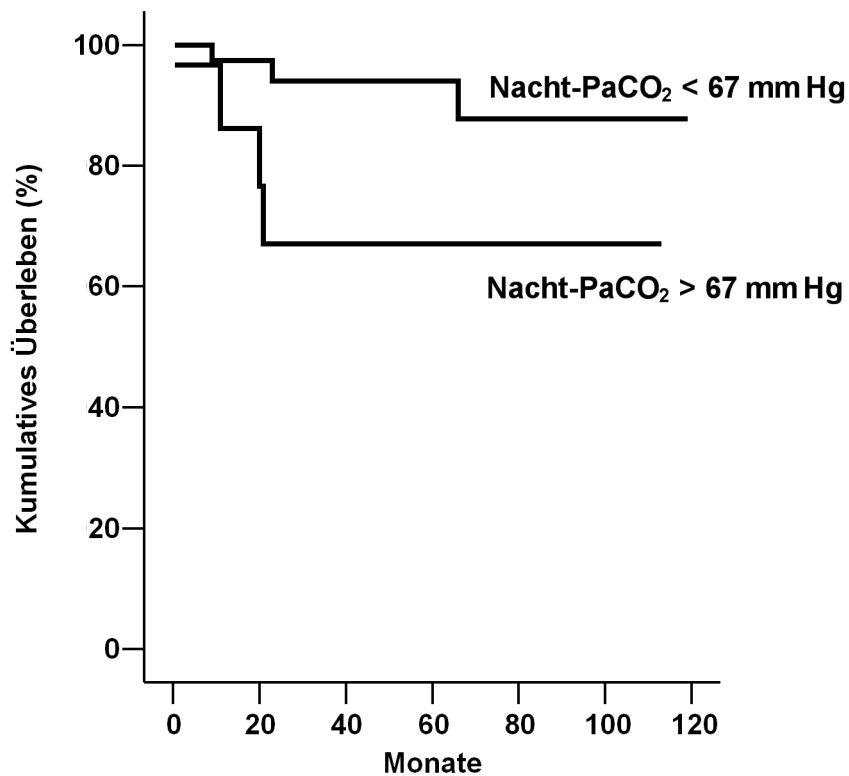
Abkürzungen: siehe Tab. 1 u. Tab. 4.1; siehe *nach Kaplan-Meier Analyse (log rank-Wert) bzgl. der angegebenen Cut-off-Werte. Als Cut-off-Werte wurde der gerundete Mittelwert verwendet; [†] 25. und [‡] 75. Perzentile.

Abb. 5a. Subgruppenanalyse von Patienten ohne Infektzeichen. Kaplan–Meier Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Hb (Cut-off = 133 g/L (25. Perzentile), $p = 0,028$, HR = 4,106)



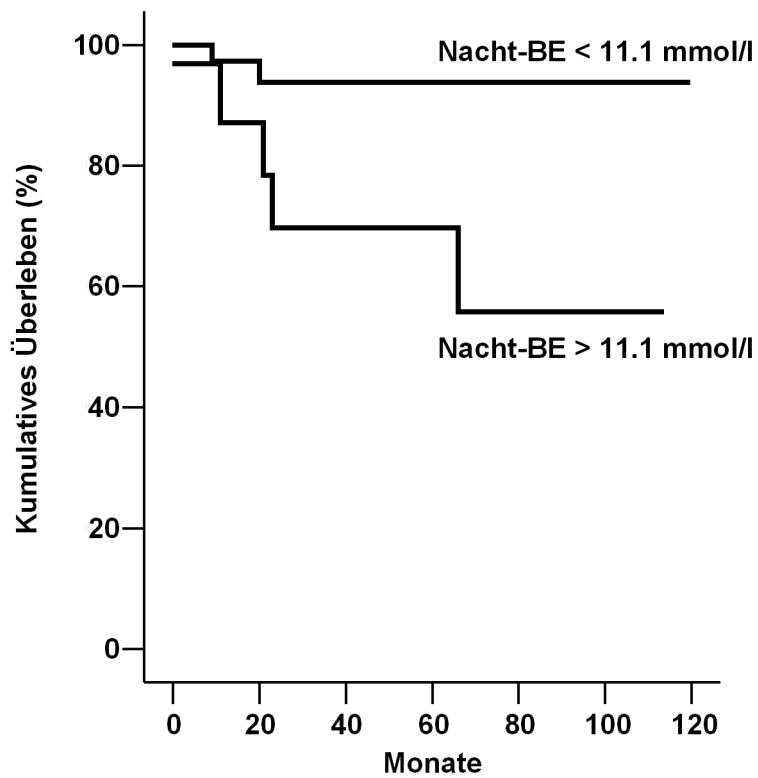
Hb < 133 g/L	16	9	2	1	0	0	0
Hb > 133 g/L	51	34	25	19	14	4	1

Abb. 5b. Subgruppenanalyse von Patienten ohne Infektzeichen. Kaplan–Meier Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Nacht-PaCO₂ (Cut-off = 67 mmHg (75. Perzentile), p = 0,030, HR = 0,221).



Nacht-PaCO₂ < 67 mm Hg						
43	29	20	15	9	1	1
Nacht-PaCO₂ > 67 mm Hg						
15	8	3	3	3	1	0

Abb. 5c. Subgruppenanalyse von Patienten ohne Infektzeichen. Kaplan–Meier Überlebenskurven (respiratorische Todesursache) nach Nacht-BE (Cut-off = 11,1 mmol/l (75.Perzentile), $p = 0,008$, HR = 0,149).



Nacht-BE < 11.1 mmol/l	42	27	18	13	10	1	1
Nacht-BE > 11.1 mmol/l	16	10	5	5	2	1	0

5 Diskussion

Die über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren beobachtete Patientenkohorte mit chronisch respiratorischer Insuffizienz und NIV bei RTD zeichnete sich durch eine sehr hohe Compliance aus. Der Therapieerfolg zeigte sich an signifikant niedrigeren Tages- und Nacht- PaCO₂-Werten nach Beginn der Heimbeatmung. Als hauptsächlicher unabhängiger Prognoseparameter für das Langzeitüberleben konnte der Nacht-PaCO₂ gefunden werden. Ebenso erwiesen sich Tages- wie auch Nacht-BE in der univariaten Analyse als prognostischen Marker. Auch niedrige Hb-Werte waren mit einer schlechteren Prognose assoziiert, während für verschiedene Beatmungsparameter sowie variierende Anwendungsdauer der NIV keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben gefunden werden konnten.

5.1 Effekte der NIV

In vielen Studien wurden die Effekte von NIV bei Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen untersucht. Die vorliegende Arbeit zeigte mit den bisher veröffentlichten Daten übereinstimmende Ergebnisse. So verbesserten sich beispielsweise die Tages-Blutgaswerte, erkennbar an erhöhten PaO₂- und reduzierten PaCO₂-Werten. [41, 45-48, 52, 58, 59, 61, 85-89] Dieser positive Effekt speziell bei Patienten mit RTD zeigt sich in einer großen Studie von Leger und Mitarbeitern, bei der die Subgruppe der Patienten mit Kyphoskoliose und Folgezuständen der Tuberkulose die besten Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung der Blutgasanalyseparameter durch NIV erzielte. [47] Ein Jahr nach Beginn einer NIV konnte ein signifikanter Anstieg des PaO₂ gezeigt werden, wobei diese Verbesserung auch nach 2 Jahren noch nachzuweisen war. Ebenso wurde eine signifikante Senkung des PaCO₂ nach einem sowie nach 2 Jahren gefunden. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei Budweiser und Mitarbeitern. [45] Auch Nickol und Mitarbeiter fanden bei 20 Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen eine signifikante Reduktion des PaCO₂ nach fünf Tagen, wie auch drei Monate nach Beginn einer NIV. [41] Damit konnten in der vorliegenden Arbeit bereits bekannte Effekte der NIV bei RTD auf die Blutgase nachgewiesen werden. Dass die Ergebnisse auch

längerfristig sichtbar waren, bestätigt die Effektivität dieser Beatmungsform wie auch den hohen Standard der Versorgung mit regelmäßigen Kontrollen in engen Zeitabständen.

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich weiterhin Verbesserungen in der Lungenfunktion und der Funktion der Atemmuskulatur, was die funktionelle Effektivität der NIV zeigt und bereits vielfach berichtet wurde. [45, 46, 58, 59, 88] Die Tatsache, dass nicht alle Untersuchungen solche Veränderungen zeigen, [41, 47, 59, 61, 87] ist möglicherweise durch Unterschiede in Geräteeinstellungen oder Compliance zu erklären. [18, 37, 45, 90]

5.2 Überleben und Compliance

Langzeit-Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass NIV eine effektive Therapie bei Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen und chronischer respiratorischer Insuffizienz darstellt. [18, 47, 91] Die in der vorliegenden Studie relativ hohen Überlebensraten nach ein, zwei und fünf Jahren bestätigen die günstigen Langzeitergebnisse bei Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen, verglichen mit Patienten, die aufgrund anderer Erkrankungen mit NIV behandelt werden. [18, 47, 76, 91, 92] Die Überlegenheit dieser Therapieoption zeigten auch Gustafson und Mitarbeiter, die das Überleben von Patienten mit respiratorischer Insuffizienz aufgrund einer Kyphoskoliose untersuchten. [77] Die Patienten mit Heimbeatmung (97% über Nasen-/Gesichtsmaske) hatten eine dreifach längere Überlebenszeit gegenüber Patienten, die nur eine Sauerstofflangzeittherapie erhielten, auch nach Korrektur für Alter, Geschlecht, respiratorische Begleiterkrankungen und Blutgaswerte.

Auf der Grundlage dieser Daten und anderer veröffentlichten Untersuchungen ist eine randomisierte kontrollierte Studie mit dem Überleben als primärem Endpunkt bei Patienten mit fortgeschrittener thorakal-restriktiver Erkrankung ethisch nicht vertretbar. [8, 18]

Im Einklang mit bisherigen Ergebnissen war bei der untersuchten Population eine sehr hohe Compliance festzustellen (97,1 %). Bei Janssens und Mitarbeitern betrug die Non-Compliance-Rate über alle Indikationsgruppen hinweg 15%. [29] Eine Studie von Criner und Mitarbeitern beendeten nur 50% der Patienten mit COPD, während 80% der

Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen die NIV bis zum Ende der Untersuchung beibehielten. [87] Auch bei Leger und Mitarbeitern war die Rate der Therapieabbrüche jeglicher Ursache bei Kyphoskoliose (20 %) und Post-TBC-Syndrom (24 %) niedriger als die der bei COPD (44%) beobachteten.[47] Somit war auch die Wahrscheinlichkeit einer fortgeführten NIV zwei Jahre nach Therapiebeginn bei dieser Patientengruppe am höchsten. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine 2003 veröffentlichte prospektive Studie über einen Zeitraum von sieben Jahren in der Gegend rund um den Genfer See. [29] Die hohe Compliance, die in den genannten Studien wie in der vorliegenden Arbeit gefunden wurde, könnte ein Hinweis auf den vom Patienten empfundenen Effekt der NIV darstellen. Patienten, die subjektiv von der Anwendung profitieren, werden auch auf eine regelmäßige Anwendung achten. Ein weiterer Grund für die gute Mitarbeit auf Patientenseite könnte die Routine des Erstaufenthalts bzw. der Kontrollaufenthalte in der Klinik sein. Optimale Anpassung des Beatmungs-Interfaces, fachgerechte Geräteeinweisung sowie schnelle Beseitigung von eventuellen Problemen und Missverständnissen reduzieren mögliche Gründe für einen Therapieabbruch.

5.3 Prognosefaktoren

In bisherigen Untersuchungen zu respiratorischer Insuffizienz wurden Prognosefaktoren für verschiedene Krankheitsgruppen analysiert. [82, 93-97]

Cano und Mitarbeiter fanden PaO_2 , BMI und CRP als Prognosefaktoren. [92] Bei dieser prospektiven Multicenter-Kohorten-Studie (n=446) stellten Patienten mit COPD mit 42,8% die größte Gruppe, nur 36,3% der Patienten wurden als thorakal-restriktiv eingestuft. Von diesen erhielten wiederum nur 88% eine Heimbeatmung. Die Heterogenität der Studienpopulation wird von den Autoren als mögliche Einschränkung bezeichnet, da die zugrunde liegenden Erkrankungen sehr verschieden waren. Dass sich keiner dieser Parameter in der vorliegenden Arbeit als prognostisch relevant herausstellte, könnte seinen Grund in der bewusst homogener gewählten Gruppe von Patienten mit chronisch-respiratorischer Insuffizienz und NIV bei RTD haben. In einer Auswertung umfassender französischer Daten (Association Nationale pour le Traitement à Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique, ANTADIR) fanden Chailleux und Mitarbeiter in der Untergruppe der Post-Tuberkulose-Syndrom-

(n=4147) und Kyphoskoliose-Patienten (n=1574) weibliches Geschlecht, jüngeres Alter, höherer BMI, PaO₂ und PaCO₂ als unabhängige Faktoren für eine bessere Prognose. [91] Von den Patienten mit Post-TBC-Syndrom wurden nur 11,2% mit nicht-invasiver Beatmung therapiert, bei den Kyphoskoliose-Patienten 30,2%. Auch über Tracheostoma ventilierter Patienten wurden mit einbezogen, und der größte Anteil der Patienten beider Gruppen erhielt eine alleinige Sauerstofflangzeittherapie, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der vorliegenden Arbeit deutlich einschränkt. Trotzdem konnte der PaCO₂ auch in dieser Patientenkohorte als unabhängiger Prognoseparameter ermittelt werden. Ähnliche Einschränkungen gelten bei Aida und Mitarbeitern, die ausschließlich Patienten mit Sauerstofflangzeittherapie untersuchten. [98] In einer Untersuchung zum prädiktiven Wert der „6-minute walk distance“ (6-MWD) bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz fanden Budweiser und Mitarbeiter in der Gruppe der Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen, dass nur eine starke Einschränkung der zurückgelegten Strecke (≤ 204 m, 1.Quartile) signifikant mit einem schlechteren Überleben assoziiert war ($p = 0.003$). [97] Die Autoren sehen eine mögliche Erklärung darin, dass durch das generell gute Langzeitüberleben in dieser Patientengruppe eventuelle Unterschiede im Überleben schwieriger zu detektieren sind. Außerdem ist durch den hohen Anteil an Thoraxdeformitäten als Ursache der RTD bereits der Ausgangswert der 6-MWD in dieser Gruppe reduziert, wodurch wiederum statistisch signifikante Unterschiede größere Fallzahlen erfordern würden.

Duiverman und Mitarbeiter analysierten Daten von 114 Patienten über einen Zeitraum von 48 Jahren. Dabei wurden eine Kyphoskoliose- (n=64), eine Post-Poliomyelitis- (n=30) und eine gemischte Gruppe (n=20) unterschieden. In den 3 Subgruppen wurden keine signifikanten Unterschiede der Ausgangsparameter vor Beatmung zwischen verstorbenen und zum Zeitpunkt der Auswertung noch lebenden Patienten gefunden. [58] Dass bei Patienten großer Zentren im Vergleich zu kleineren Krankenhäusern kein Unterschied im Überleben besteht, konnten Laub und Mitarbeiter zeigen. [99]

In der Annahme, dass Risikofaktoren eng mit der Pathophysiologie thorakal-restriktiver Erkrankungen verbunden und durch NIV beeinflussbar sind, stellt es einen sinnvollen Ansatz dar, solche Risikofaktoren zu identifizieren und sie als möglicherweise relevante Faktoren für die Entscheidung des Beginns einer NIV zu betrachten. Die vorliegende

Untersuchung zeigte eine nächtliche Hyperkapnie als den vorrangigen unabhängigen prognostischen Parameter für ein schlechteres Langzeitüberleben dieser Patienten. Die Gasaustauschstörungen während des Schlafs sind größer als diejenigen, die während Wachheitsphasen gemessen werden, und werden möglicherweise durch Tages-PaCO₂-Werte nicht ausreichend charakterisiert. Es sollte angemerkt werden, dass durch die Messung des nächtlichen PaCO₂-Wertes am hyperämischen Ohrläppchen möglicherweise einige Patienten aufgewacht sind, was zu einer Unterschätzung der nächtlichen Hyperkapnie führen könnte. Jedoch konnte eine neuere Studie zeigen, dass die Verwendung nächtlicher transkutaner Kohlendioxid-Messungen bei Patienten ohne Tages-Hyperkapnie eine mögliche Hilfe bei der Entscheidung des Therapiebeginns einer NIV darstellt. [100]

Zusätzlich zur nächtlichen Hyperkapnie, wiesen auch erhöhte Tages- und Nachts-BE-Werte auf ein schlechteres Langzeitüberleben hin, was darauf hindeuten könnte, dass der BE ein unempfindlicherer Parameter für chronische respiratorische Insuffizienz ist als der Tages- PaCO₂. Während erhöhte PaCO₂-Werte möglicherweise tagsüber durch verstärkte Ventilation partiell kompensiert werden, scheint der Tages-BE eine Art „Erinnerung“ an nächtliche Hyperkapnie zu behalten. Tatsächlich wies P_{0.1} als ein Parameter für den Atemantrieb bei Patienten mit erhöhtem BE höhere Werte auf. Es besteht die Möglichkeit, dass die Einnahme von Diuretika die Interpretation der Ergebnisse erschweren könnte, da diese in der untersuchten Population häufig verwendete Medikamentengruppe zu einer Alkalose führen kann. [101, 102] Daher wurde eine Subgruppenanalyse nur der Patienten durchgeführt, die Diuretika erhielten (n = 58). Der prädiktive Wert des Tages-BE war immer noch erkennbar (p = 0,048; Tabelle 8), was für die Aussagekraft dieses Parameters spricht.

Während nicht alle Zentren die Kapazitäten für Nacht-Blutgasanalysen haben, ist die Erhebung des Tages-BE leicht durchzuführen und, den vorgelegten Daten folgend, klinisch signifikant. Änderungen des Tages-BE könnten dann den Ausschlag geben, eine erweiterte nächtliche Untersuchung anzuschließen, anstatt abzuwarten, bis der Tages PaCO₂-Wert steigt. Hukins und Hillman [103] haben auch vorgeschlagen, dass bei Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne ein erhöhter BE dazu verwendet werden könnte, Patienten mit dem Risiko einer nächtlichen Hypoventilation zu identifizieren.

Die multivariate Analyse wies jedoch darauf hin, dass die direkte Messung nächtlicher PaCO₂-Werte sogar noch mehr Information bietet als der BE.

Validierte Kriterien, zu welchem Zeitpunkt eine NIV bei Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen eingeleitet werden soll, fehlen noch immer.[100] Den Vorschlägen einer Konsensfindungskonferenz folgend ist eine NIV gerechtfertigt, wenn die Patienten Symptome der Hypoventilation und persistierende Tages-Hyperkapnie (PaCO₂ > 45 mm Hg) zeigen. [36] Viele Patienten, die anfänglich an nächtlicher Hypoventilation leiden, entwickeln jedoch innerhalb weniger Monate [100] eine Tages-Hyperkapnie und werden dann mit Zeichen des Rechtsherzversagens oder lebensbedrohlicher respiratorischer Insuffizienz stationär aufgenommen, bevor eine NIV begonnen wird. Diese Patienten würden möglicherweise von einem früheren Einsatz einer NIV profitieren, um ein manifestes respiratorisches Versagen zu verhindern. [85, 104, 105] Eine Definition der in Frage kommenden Patienten, die ausschließlich auf einer Tages-Hyperkapnie beruht, ist möglicherweise zu limitierend und klinisch nicht ausreichend. [100]

Niedrige Hb-Werte sind ein weiterer prognostisch relevanter Parameter, der in der vorliegenden Untersuchung gefunden wurde. Die Ergebnisse erscheinen plausibel, da bekannt ist, dass die Mortalität bei Patienten mit COPD mit niedrigen Hämatokrit-Werten assoziiert ist. [106] Ebenso ist bei chronischer Herzinsuffizienz [107], terminalem Nierenversagen [108] und schwerkranken Patienten [109] eine Anämie mit erhöhter Mortalität assoziiert, wie auch niedrige Hb-Werte bei älteren Menschen. [110] Die pathophysiologischen Mechanismen der Anämie bei chronischen Erkrankungen sind unzureichend erklärt, beinhalten aber möglicherweise oxidativen Stress, inflammatorische Marker oder ernährungsbedingte Faktoren. [111]

Die Bedeutung der prädiktiven Parameter für das Langzeitüberleben wird gestützt durch die Subgruppenanalyse der Patienten mit mindestens 5 Jahren Follow-up. Diese Prognoseparameter für Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen und chronisch-respiratorischer Insuffizienz sind bisher nicht beschrieben. Eine retrospektive Analyse von 114 Patienten mit restriktiven Ventilationsstörungen, [58] die Patienten mit NIV, Negativdruckbeatmung oder trachealer intermittierender positiver Druckbeatmung

einschloss, ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden bei Alter, Lungenfunktion oder Blutgasen vor dem Beginn einer mechanischen Heimbeatmung. Eine weitere Studie mit 446 Patienten mit chronisch-respiratorischer Insuffizienz und Langzeit-Sauerstofftherapie und/oder mechanischer Heimbeatmung fand CRP, BMI, PaO₂ unter Raumluft, sowie den Gebrauch oraler Kortikosteroide als prognostische Faktoren. [92] Während diese Untersuchungen wertvolle Informationen geliefert haben, war die vorliegende Studie auf eine homogenere Population von Patienten mit restriktiv-thorakalen Erkrankungen begrenzt. Bei diesen Patienten waren weder CRP noch BMI signifikant mit dem Überleben assoziiert. Die Interpretation der PaO₂-Werte war dadurch erschwert, dass bei den meisten Patienten der PaO₂ unter zusätzlicher Sauerstoffgabe gemessen wurde. Ein genauerer Vergleich dieser anderen Studien mit den vorliegenden Ergebnissen ist schwierig, da BE oder nächtliche Blutgaswerte nicht berichtet wurden, die in dieser Analyse als die Hauptprognoseparameter identifiziert wurden.

Die Ausgangswerte von Lungenfunktion und inspiratorischen Drücken waren nicht mit dem Überleben assoziiert, ebenso wenig die Veränderungen dieser Parameter. Möglicherweise ist ein Zeitraum von sechs Monaten zu kurz im Hinblick auf die niedrige Gesamtmortalität.

Die Tatsache, dass die Anwendungsdauer der NIV keine Verbindung zum Überleben zeigte, könnte mit der Komplexität der Erkrankung zusammenhängen. Während längerer täglicher Gebrauch längeres Überleben begünstigen könnte, verwenden Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und von vornherein erhöhtem Mortalitätsrisiko das Beatmungsgerät möglicherweise länger, um einen subjektiven Benefit zu erreichen, wodurch längerer Gebrauch als ein Parameter für kürzeres Überleben gemessen würde. Eine ähnliche Argumentation kann für die Beatmungseinstellungen gelten.

Obwohl Patienten mit akuter schwerer Erkrankung, wie zum Beispiel intubierte Patienten, von der Analyse ausgeschlossen wurden, zeigte eine Untergruppe von Patienten Zeichen einer respiratorischen Infektion. Um zu überprüfen, ob die Ergebnisse

eventuell durch Werte verfälscht wurden, die während einer zusätzlichen akuten Infektion erhoben worden waren, wurde eine weitere Subgruppenanalyse durchgeführt. Diese Re-Analyse nach Ausschluss von Patienten mit CRP-Werten > 20 mg/L und Patienten, die zum Zeitpunkt des ersten Aufenthalts Antibiotika erhielten, zeigte, dass die prognostischen Parameter, die in der Gesamtanalyse identifiziert worden waren, immer noch signifikant waren ($n=67$, Tabelle 9).

5.4 Limitationen

Da nur die Gruppe der Patienten mit RTD analysiert werden sollte, um die Homogenität der Studienpopulation zu gewährleisten, bildet ein eher kleines Patientenkollektiv die Grundlage der Ergebnisse. Dies hat jedoch den Vorteil, dass diese sehr spezifische Aussagen für die Gruppe der Patienten mit RTD unter Heimbeatmung enthalten. Größere Fallzahlen durch Einschluss weiterer Patienten mit nur ähnlicher Grunderkrankung, aber doch unterschiedlicher Pathophysiologie (z.B. progrediente neuromuskuläre Erkrankungen) haben den Nachteil, dass die unzureichende Differenzierung die Interpretation der Ergebnisse eventuell erschwert.

Eine weitere mögliche Einschränkung stellt auch die Untersuchung von prognostisch relevanten Werten da, die sich unter Therapie ändern. Im Falle des PaCO_2 stellt der untersuchte Wert sogar gleichzeitig einen Parameter dar, dessen Beeinflussung als Therapieziel verfolgt wird. Somit können die Ergebnisse nicht repräsentativ für einen natürlichen Krankheitsverlauf sein, sondern haben ihre Gültigkeit nur unter den untersuchten Bedingungen. Da mit diesem Kollektiv allerdings therapiebedürftige Patienten untersucht wurden, ließe sich eine Untersuchung ohne Therapie ethisch keinesfalls rechtfertigen. Das gewählte Umfeld hingegen bietet den Vorteil klinisch-praxisnaher Bedingungen.

Als Zeitpunkt der Erhebung der Basis-Charakteristika wurde die Einleitung einer NIV gewählt. Obwohl die Möglichkeit besteht, dass manche Patienten von einer früheren Einleitung profitiert hätten, und der Erhebungszeitpunkt damit nicht optimal definiert ist, so ist er doch repräsentativ für die aktuelle Praxis und bildet die Situation des untersuchten Kollektivs ab. Sichergestellt ist durch die Wahl dieses Zeitpunkts, dass nur Patienten mit fortgeschrittener, therapiebedürftiger Erkrankung eingeschlossen wurden.

Aufgrund des Designs waren bei den Blutgasanalysen oft nur Werte unter Sauerstoffgabe verfügbar. Dies hat den Nachteil, dass die Aussagekraft der Untersuchung der PaO₂-Werte erheblich eingeschränkt ist. Grundsätzlich wäre die Erhebung unter Spontanatmung zu bevorzugen. Da jedoch 75% der Patienten auch mit einer LTOT aus dem Krankenhaus entlassen wurden, belegt dies zwar den Schweregrad der Grunderkrankung im Kollektiv, wirft jedoch auch wiederum die Frage auf, ob manche Patienten nicht von einem früheren NIV-Beginn profitieren würden.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht den prognostischen Wert funktioneller Messwerte für das Überleben von Patienten, deren restriktiv-thorakale Erkrankung mit chronischer respiratorischer Insuffizienz mit NIV therapiert wird.

Parameter von 77 Patienten, die während eines Zeitraums von 10 Jahren eine NIV begonnen haben, wurden analysiert. Mit 65% stellten die Patienten mit Kyphoskoliose den größten Anteil des Patientenkollektivs. Das günstige Langzeitüberleben von Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen und NIV wurde bestätigt, mit 1-, 2-, und 5-Jahresüberlebensraten von 92,5%, 81,0 % und 59,0%. Die Patienten zeigten einen hohen Grad an Compliance bezüglich der NIV. Beim ersten Kontrollaufenthalt nach Einstellung der Patienten auf die NIV konnte eine signifikante Verbesserung der Lungen- und Atemfunktion gezeigt werden, insbesondere eine deutliche Reduktion der PaCO₂-Werte in der Blutgasanalyse.

Der nächtliche PaCO₂-Wert war der hauptsächliche unabhängige Prognoseparameter für das Langzeitüberleben. Die univariate Analyse zeigte sowohl den Tages-, als auch den nächtlichen BE-Wert als prognostischen Marker für das Langzeitüberleben. Auch niedrige Hb-Werte waren mit einer schlechteren Prognose assoziiert, während für Beatmungsparameter sowie Anwendungsdauer der NIV keine signifikanten Unterschiede gefunden werden konnten. Zur Überprüfung des Einflusses spezifischer Patienten-Charakteristika durchgeführte Subgruppenanalysen bei Patienten mit mindestens fünf Jahren Follow-up, Patienten mit Diuretika sowie von Patienten ohne Infektanzeichen zeigten mit der Auswertung der gesamten Studienpopulation übereinstimmende Ergebnisse.

Die gefundenen Parameter, insbesondere die nächtliche Hyperkapnie sollten für die Evaluation von Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen und NIV berücksichtigt werden. Auch legen die Ergebnisse nahe, dass nächtliche PaCO₂-Werte möglicherweise eine Rolle spielen könnten bei der Entscheidung eine NIV zu beginnen, wie auch bei der Identifizierung von Patienten, die von einer früheren Intervention profitieren könnten. Großangelegte, prospektive Langzeitstudien sind notwendig, um zu zeigen, ob diese Modifikation der Startkriterien für eine NIV in einem Vorteil für die Patienten resultiert, vor allem im Hinblick auf verbessertes Langzeitüberleben.

7 Literaturverzeichnis

1. Roussos, C. and A. Koutsoukou, Respiratory failure. *Eur Respir J*, 2003. 22(47_suppl): p. 3S-14.
2. Pozzi, E. and C. Gulotta, Classification of chest wall diseases. *Monaldi Arch Chest Dis.*, 1993. 48(1): p. 65-8.
3. Kafer, E., Idiopathic scoliosis. Mechanical properties of the respiratory system and the ventilatory response to carbon dioxide. *J Clin Invest.*, 1975. 55(6): p. 1153-63.
4. Kafer, E., Idiopathic scoliosis. Gas exchange and the age dependence of arterial blood gases. *J Clin Invest.*, 1976. 58(4): p. 825-33.
5. Barrios, C.M.D., et al., Significant Ventilatory Functional Restriction in Adolescents With Mild or Moderate Scoliosis During Maximal Exercise Tolerance Test. [Miscellaneous Article]. 2005: *Spine* July 15, 2005;30(14):1610-1615.
6. Barois, A., [Respiratory problems in severe scoliosis]. *Bull Acad Natl Med.*, 1999. 183(4): p. 721-30.
7. Zaba, R., Pulmonary compensatory indexes in children and adolescents with idiopathic scoliosis I degree. *Wiad Lek.*, 2003. 56(5-6): p. 250-3.
8. Shneerson, J.M. and A.K. Simonds, Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J*, 2002. 20(2): p. 480-487.
9. Coast, J.R. and C.C. Cline, The effect of chest wall restriction on exercise capacity. *Respirology*, 2004. 9(2): p. 197-203.
10. Schönhofer, B., Heimbeatmung bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz unter besonderer Berücksichtigung der Notfallmedizin. *Notfall Rettungsmed.*, 2006. 9(5): p. 425-436.
11. Hein, H., et al., Empfehlungen zur Heim- und Langzeitbeatmung. *Med Klin (Munich)*, 2006. 101(2): p. 148-52.

12. Baydur, A., et al., Long term non-invasive ventilation in the community for patients with musculoskeletal disorders: 46 year experience and review. *Thorax*, 2000. 55(1): p. 4-11.
13. Mehta, S. and N.S. Hill, Noninvasive Ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001. 163(2): p. 540-577.
14. Hillberg, R.E. and D.C. Johnson, Noninvasive Ventilation. *N Engl J Med*, 1997. 337(24): p. 1746-1752.
15. Corrado, A. and M. Gorini, Negative-pressure ventilation: is there still a role? *Eur Respir J*, 2002. 20(1): p. 187-197.
16. Corrado, A. and M. Gorini, Long-term negative pressure ventilation. *Respir Care Clin N Am.*, 2002. 8(4): p. 545-57.
17. Jackson, M., et al., The effects of five years of nocturnal cuirass-assisted ventilation in chest wall disease. *Eur Respir J.*, 1993. 6(5): p. 630-5.
18. Simonds, A.K., Home ventilation. *Eur Respir J*, 2003. 22(47_suppl): p. 38S-46.
19. Doherty, L. and W.M. Nicholas, Home mechanical ventilation. *Ir Med J.*, 2005. 98(7): p. 202-6.
20. Lloyd-Owen, S.J., et al., Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J*, 2005. 25(6): p. 1025-1031.
21. Chu, C.M., et al., Home mechanical ventilation in Hong Kong. *Eur Respir J*, 2004. 23(1): p. 136-141.
22. Midgren, B., et al., Home mechanical ventilation in Sweden, with reference to Danish experiences. *Swedish Society of Chest Medicine. Respir Med.*, 2000. 94(2): p. 135-8.
23. Midgren, B., U. Schedin, and J. Olofson, [Artificial respiration at home seen in a 5-year perspective. Established treatment, but remarkable differences among the counties]. *Lakartidningen.*, 2000. 97(47): p. 5483-4, 5487-90.
24. Köhnlein, T. and T. Welte, Nichtinvasive Beatmung. *Internist (Berl)*. 2006. 47(9): p. 917-928.
25. Bach, J.R., A comparison of long-term ventilatory support alternatives from the perspective of the patient and care giver. *Chest*, 1993. 104(6): p. 1702-1706.
26. Goldstein, R., J. Psek, and E. Gort, Home mechanical ventilation. Demographics and user perspectives. *Chest*, 1995. 108(6): p. 1581-6.

27. Schonhofer, B., et al., Daytime mechanical ventilation in chronic respiratory insufficiency. *Eur Respir J*, 1997. 10(12): p. 2840-2846.
28. Schonhofer, B. and S. Sortor-Leger, Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J*, 2002. 20(4): p. 1029-1036.
29. Janssens, J.-P., et al., Changing Patterns in Long-term Noninvasive Ventilation: A 7-Year Prospective Study in the Geneva Lake Area. *Chest*, 2003. 123(1): p. 67-79.
30. Windisch, W., et al., Comparison of volume- and pressure-limited NPPV at night: a prospective randomized cross-over trial. *Respir Med.*, 2005. 99(1): p. 52-9.
31. Tuggey, J.M. and M.W. Elliott, Randomised crossover study of pressure and volume non-invasive ventilation in chest wall deformity. *Thorax*, 2005. 60(10): p. 859-864.
32. Elliott, M.W., The interface: crucial for successful noninvasive ventilation. *Eur Respir J*, 2004. 23(1): p. 7-8.
33. Willson, G.N., et al., Nasal versus full face mask for noninvasive ventilation in chronic respiratory failure. *Eur Respir J*, 2004. 23(4): p. 605-609.
34. Criner, G.J., et al., Efficacy of a new full face mask for noninvasive positive pressure ventilation. *Chest*, 1994. 106(4): p. 1109-1115.
35. Battisti, A., et al., Performance Characteristics of 10 Home Mechanical Ventilators in Pressure-Support Mode: A Comparative Bench Study. *Chest*, 2005. 127(5): p. 1784-1792.
36. 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(2): p. 521-534.
37. Köhler, D., Noninvasive Ventilation Works in All Restrictive Diseases with Hypercapnia Whatever the Cause. *Respiration*, 2001. 68(5): p. 450-451.
38. Plant, P. and M.W. Elliott, Non-invasive positive pressure ventilation. *J R Coll Physicians Lond.*, 1999. 33(6): p. 521-5.
39. Elliott, M.W., Non-invasive ventilation--mechanisms of benefit. *Med Klin (Munich)*, 1999. 94((1 Spec No)): p. 2-6.

40. Hill, N., Noninvasive ventilation. Does it work, for whom, and how? *Am Rev Respir Dis.*, 1993. 147(4): p. 1050-5.
41. Nickol, A.H., et al., Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with non-invasive ventilation. *Thorax*, 2005. 60(9): p. 754-760.
42. Gibson, G.J., et al., Improvement of respiratory failure with NIV. *Thorax*, 2006. 61(6): p. 545-.
43. Budweiser, S., et al., Respiratory muscle training in restrictive thoracic disease: a randomized controlled trial. 2006. 87(12): p. 1559-65.
44. Claman, D.M., et al., Nocturnal noninvasive positive pressure ventilatory assistance [published erratum appears in *Chest* 1997 Apr;111(4):1148]. *Chest*, 1996. 110(6): p. 1581-1588.
45. Budweiser, S., et al., Impact of Ventilation Parameters and Duration of Ventilator Use on Non-Invasive Home Ventilation in Restrictive Thoracic Disorders. *Respiration*, 2006. 73(4): p. 488-494.
46. Gonzalez, C., et al., Kyphoscoliotic Ventilatory Insufficiency: Effects of Long-term Intermittent Positive-Pressure Ventilation. *Chest*, 2003. 124(3): p. 857-862.
47. Leger, P., et al., Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest*, 1994. 105(1): p. 100-105.
48. Brooks, D., et al., Long term follow-up of ventilated patients with thoracic restrictive or neuromuscular disease. *Can Respir J.*, 2002. 9(2): p. 99-106.
49. Budweiser, S., et al., Weight gain in cachectic COPD patients receiving noninvasive positive-pressure ventilation. *Respir Care.*, 2006. 51(2): p. 126-32.
50. Ergün, P., et al., Short-Term Effect of Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation in Patients with Restrictive Thoracic Disease. *Respiration*, 2002. 69(4): p. 303-308.
51. Ellis, E.R., et al., Noninvasive ventilatory support during sleep improves respiratory failure in kyphoscoliosis. *Chest*, 1988. 94(4): p. 811-815.
52. Zaccaria, S., et al., Long-term nocturnal mechanical ventilation in patients with kyphoscoliosis. *Monaldi Arch Chest Dis.*, 1995. 50(6): p. 433-7.

53. Carroll, N. and M. Branthwaite, Control of nocturnal hypoventilation by nasal intermittent positive pressure ventilation. *Thorax*, 1988. 43(5): p. 349-53.
54. Leger, P., et al., Home positive pressure ventilation via nasal mask for patients with neuromusculoskeletal disorders. *Eur Respir J Suppl.*, 1989(7): p. 640s-644s.
55. Finlay, G., D. Concannon, and T. McDonnell, Treatment of respiratory failure due to kyphoscoliosis with nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV). *Ir Med J.*, 1995. 164(1): p. 28-30.
56. Bach, J.R. and A.S. Alba, Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest*, 1990. 97(1): p. 52-57.
57. Buyse, B., W. Meersseman, and M. Demedts, Treatment of chronic respiratory failure in kyphoscoliosis: oxygen or ventilation? *Eur Respir J*, 2003. 22(3): p. 525-528.
58. Duiverman, M.L., et al., Home mechanical ventilatory support in patients with restrictive ventilatory disorders: A 48-year experience. *Respiratory Medicine*, 2006. 100(1): p. 56-65.
59. Schonhofer, B., et al., Long term effects of non-invasive mechanical ventilation on pulmonary haemodynamics in patients with chronic respiratory failure. *Thorax*, 2001. 56(7): p. 524-528.
60. Carrey, Z., S.B. Gottfried, and R.D. Levy, Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest*, 1990. 97(1): p. 150-158.
61. Goldstein, R.S., et al., Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscles. *Chest*, 1991. 99(2): p. 408-415.
62. Bach, J.R., et al., Sleep fragmentation in kyphoscoliotic individuals with alveolar hypoventilation treated by NIPPV. *Chest*, 1995. 107(6): p. 1552-1558.
63. Dellborg, C., et al., Quality of life in patients with chronic alveolar hypoventilation. *Eur Respir J*, 2002. 19(1): p. 113-120.
64. Meyer, T., et al., Air leaking through the mouth during nocturnal nasal ventilation: effect on sleep quality. *Sleep.*, 1997. 20(7): p. 561-9.
65. Windisch, W. and C. Criée, Lebensqualität bei Patienten mit häuslicher Beatmung. *Pneumologie*, 2006. 60(9): p. 539-546.

66. Domenech-Clar, R., et al., Home mechanical ventilation for restrictive thoracic diseases: effects on patient quality-of-life and hospitalizations. *Respiratory Medicine*, 2003. 97(12): p. 1320-1327.
67. Ali, S. and Z. Kabir, Domiciliary non-invasive ventilation and the quality of life outcome of patients suffering from chronic respiratory failure. *Ir Med J.*, 2007. 100(1): p. 336-8.
68. Windisch, W., et al., The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire A specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2003. 56(8): p. 752-759.
69. Pehrsson, K., et al., Quality of life of patients treated by home mechanical ventilation due to restrictive ventilatory disorders. *Respiratory Medicine*, 1994. 88(1): p. 21-26.
70. Janssens, J., et al., Quality of life of patients under home mechanical ventilation for restrictive lung diseases: a comparative evaluation with COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis.*, 1996. 51(3): p. 178-84.
71. Fuschillo, S., et al., Nocturnal mechanical ventilation improves exercise capacity in kyphoscoliotic patients with respiratory impairment. *Monaldi Arch Chest Dis.*, 2003. 59(4): p. 281-6.
72. Schonhofer, B., et al., Noninvasive Mechanical Ventilation Improves Endurance Performance in Patients With Chronic Respiratory Failure Due to Thoracic Restriction. *Chest*, 2001. 119(5): p. 1371-1378.
73. Highcock, M.P., I.E. Smith, and J.M. Shneerson, The Effect of Noninvasive Intermittent Positive-Pressure Ventilation During Exercise in Severe Scoliosis*. *Chest*, 2002. 121(5): p. 1555-1560.
74. Vila, B., et al., Noninvasive ventilatory assistance during exercise for patients with kyphoscoliosis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.*, 2007. 86(8): p. 672-7.
75. Farrero, E., et al., Outcome of non-invasive domiciliary ventilation in elderly patients. *Respiratory Medicine*, 2007. 101(6): p. 1068-1073.

76. Simonds, A. and M. Elliott, Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax*, 1995. 50(6): p. 604-9.
77. Gustafson, T., et al., Survival of Patients With Kyphoscoliosis Receiving Mechanical Ventilation or Oxygen at Home. *Chest*, 2006. 130(6): p. 1828-1833.
78. Jager, L., et al., Increased survival with mechanical ventilation in posttuberculosis patients with the combination of respiratory failure and chest wall deformity. *Chest*, 2008. 133(1): p. 156-60.
79. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994. 152(3): p. 1107-36.
80. Quanjer, P., et al., Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.*, 1993(16): p. 5-40.
81. Black, L. and R. Hyatt, Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis.*, 1969. 99(5): p. 696-702.
82. Budweiser, S., et al., Prognostic value of mouth occlusion pressure in patients with chronic ventilatory failure. *Respiratory Medicine*, 2007. 101(11): p. 2343-2351.
83. Criée, C., Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Messung der inspiratorischen Muskelfunktion. *Pneumologie*, 2003. 57(2): p. 98-100.
84. Tuggey, J.M. and M.W. Elliott, Titration of non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure. *Respiratory Medicine*, 2006. 100(7): p. 1262-1269.
85. Ward, S., et al., Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax*, 2005. 60(12): p. 1019-1024.
86. Piper, A.J. and C.E. Sullivan, Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders. *Eur Respir J*, 1996. 9(7): p. 1515-1522.
87. Criner, G.J., et al., Efficacy and Compliance With Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients With Chronic Respiratory Failure. *Chest*, 1999. 116(3): p. 667-675.

88. Ferris, G., et al., Kyphoscoliosis ventilatory insufficiency: noninvasive management outcomes. *Am J Phys Med Rehabil.*, 2000. 79(1): p. 24-29.
89. Laub, M. and B. Midgren, The effects of nocturnal home mechanical ventilation on daytime blood gas disturbances. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 2006. 26(2): p. 79-82.
90. Turkington, P.M. and M.W. Elliott, Rationale for the use of non-invasive ventilation in chronic ventilatory failure. *Thorax*, 2000. 55(5): p. 417-423.
91. Chailleux, E., et al., Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. *Chest*, 1996. 109(3): p. 741-749.
92. Cano, N.J.M., et al., C-Reactive Protein and Body Mass Index Predict Outcome in End-Stage Respiratory Failure. *Chest*, 2004. 126(2): p. 540-546.
93. Budweiser, S., et al., Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *Journal of Internal Medicine*, 2007. 261(4): p. 375-383.
94. Budweiser, S., et al., NT-proBNP in chronic hypercapnic respiratory failure: a marker of disease severity, treatment effect and prognosis. *Respir Med.*, 2007. 101(9): p. 2003-10. Epub 2007 May 25.
95. Budweiser, S., et al., Predictors of Survival in COPD Patients With Chronic Hypercapnic Respiratory Failure Receiving Noninvasive Home Ventilation. *Chest*, 2007. 131(6): p. 1650-1658.
96. Budweiser, S., et al., Impact of noninvasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD: a prospective observational study. *International Journal of Clinical Practice*, 2007. 61(9): p. 1516-1522.
97. Budweiser, S., et al., Predictive Significance of the Six-Minute Walk Distance for Long-Term Survival in Chronic Hypercapnic Respiratory Failure. *Respiration.*, 2007. [Epub ahead of print].
98. Aida, A., et al., Prognostic Value of Hypercapnia in Patients with Chronic Respiratory Failure during Long-term Oxygen Therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998. 158(1): p. 188-193.

99. Laub, M. and B. Midgren, Survival of patients on home mechanical ventilation: A nationwide prospective study. *Respiratory Medicine*, 2007. 101(6): p. 1074-1078.
100. Fauroux, B. and F. Lofaso, Non-invasive mechanical ventilation: when to start for what benefit? *Thorax*, 2005. 60(12): p. 979-980.
101. Khanna, A. and N.A. Kurtzman, Metabolic alkalosis. *Respir Care*, 2001. 46(4): p. 354-65.
102. Greenberg, A., Diuretic complications. *Am J Med Sci*, 2000. 319(1): p. 10-24.
103. Hukins, C.A. and D.R. Hillman, Daytime Predictors of Sleep Hypoventilation in Duchenne Muscular Dystrophy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000. 161(1): p. 166-170.
104. Masa, J.F., et al., Noninvasive positive pressure ventilation and not oxygen may prevent overt ventilatory failure in patients with chest wall diseases. *Chest*, 1997. 112(1): p. 207-213.
105. Raphael, J.-C., S. Chevret, and D. Annane, Is early noninvasive mechanical ventilation of first choice in stable restrictive patients with chronic respiratory failure? *Monaldi Arch Chest Dis.*, 1999. 54(1): p. 90-7.
106. Chambellan, A., E. Chailleux, and T. Similowski, Prognostic Value of the Hematocrit in Patients With Severe COPD Receiving Long-term Oxygen Therapy. *Chest*, 2005. 128(3): p. 1201-1208.
107. Al-Ahmad, A., et al., Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001. 38(4): p. 955-962.
108. Foley, R., et al., The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.*, 2003. 28(1): p. 53-61.
109. Vincent, J.L., et al., Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *JAMA*, 2002. 288(12): p. 1499-1507.
110. Zakai, N.A., et al., A Prospective Study of Anemia Status, Hemoglobin Concentration, and Mortality in an Elderly Cohort: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*, 2005. 165(19): p. 2214-2220.
111. Similowski, T., et al., The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J*, 2006. 27(2): p. 390-396.

8 Abkürzungsverzeichnis

6-MWD	6-minute walk distance
BE	Base excess
BMI	Body-Mass-Index
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
EPAP	Exspiratorischer positiver Atemwegsdruck
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
FEV ₁	Forcierte Einsekunden-Ausatemkapazität
HMV	Heimbeatmung (home mechanical ventilation)
HB	Hämoglobin
HR	Hazard ratio
IPAP	Inspiratorischer positiver Atemwegsdruck
KI	Konfidenz-Intervall
LTOT	Sauerstofflangzeittherapie (long-term oxygen therapy)
nCPAP	nasaler continuous positive airway pressure
NIV	Nicht-invasive Beatmung
OHS	Obesitas-Hypoventilations-Syndrom
P _{0.1}	Mundverschlussdruck bei 100 ms
PaCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PI _{max}	maximaler inspiratorischer Druck
RTD	thorakal-restriktive Erkrankungen (restrictive thoracic disorders)
RV	Residualvolumen
SD	Standardabweichung
sR _{aw}	spezifischer Atemwegswiderstand
Sw	Sollwert
TLC	Totale Lungenkapazität
VC	Vitalkapazität

9 Danksagung

Zuerst möchte ich mich sehr herzlich bedanken bei PD Dr. Stephan Budweiser für seine Anleitung und engagierte wie kompetente Betreuung in allen Phasen dieser Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Prof. Dr. Michael Pfeifer für die Ermöglichung der Durchführung des Projekts an der Klinik Donaustauf, wie auch Prof. Dr. Günter Riegger.

Ebenso danke ich allen Mitarbeiter/innen der Klinik Donaustauf für ihre exzellente Mitwirkung an der erfolgreichen Durchführung dieser Arbeit, besonders Herrn Enrico Lugauer, der mit seinem exzellenten Fachwissen und seiner permanenten Einsatzbereitschaft großen Anteil am Gelingen des Projekts hat.

Auch bei meinen Mitdoktoranden Simon Riedl und André Hitzl möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, für ihre permanente wertvolle Unterstützung nicht nur während der Durchführung dieser Arbeit.

10 Lebenslauf

Raymund Egid Mürbeth

Geboren	23.08.1981	Wörth/Donau
Nationalität	Deutsch	
Ausbildung	September 1987- August 1991	Grundschule Neustadt/Donau
	September 1991- Juni 2000	Gabelsberger-Gymnasium Mainburg
	Juli 2000- September 2001	Zivildienst mit Good Seed Mission, Massembeh, The Gambia/West Africa
	Oktober 2001- November 2007	Studium Humanmedizin, Universität Regensburg
	Juli 2005	Sommerakademie „Tropenmedizin/Globale Infektionen“, Missionsärztliches Institut Würzburg
	November 2007	2.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung/Approbation
	Januar- Dezember 2008	Fortbildungsstipendiat der Universität Tübingen am Hôpital Albert Schweitzer, Unité de Recherches Médicales, Lambaréné, Gabun
Famulaturen	Februar 2004	Chirurgie, Dr. Mehlhorn Kreiskrankenhaus Mallersdorf
	August 2004	Allgemeinmedizin, Dr. Egid Mürbeth, Neustadt/Donau
	September 2004	Anästhesie, Dr. Fink/Dr. Tichy, Evangelisches Krankenhaus Regensburg
	Februar 2005	Pädiatrie, Dr. Chandyo, Siddhi Memorial Hospital, Bhaktapur, Nepal
	August 2005	Innere Medizin, Dr. Habyara, Jinja Regional Referral Hospital, Jinja, Uganda

PJ

August 2006- Juli 2007

Chirurgie	Unfallchirurgie, Prof. Neugebauer, Krankenhaus Barmherzige Brüder, Regensburg General Surgery, Mr Atkinson, St. Thomas' Hospital, King's College London
Innere Medizin	Innere Medizin II, Prof. Riegger, Universitätsklinikum Regensburg Emergency Medicine, Dr. Peter Glazer, University Health Network, University of Toronto HIV&Infectious Diseases, Prof. Gough/Prof. Fong, St. Michael's Hospital, University of Toronto
Anästhesie	Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Dr. Altmeppen, Klinikum Weiden

Publikation

Budweiser S, Murbeth RE, Jorres RA, Heinemann F, Pfeifer M.
Predictors of long-term survival in patients with restrictive thoracic
disorders and chronic respiratory failure undergoing non-invasive home
ventilation. *Respirology*. 2007 Jul;12(4):551-9.

Raymund Murbeth, Neustadt/Donau, 14.12.2008