

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen
eingereicht von Prof. Dr. med. G. Laier-Groeneveld

Lungenfunktionsuntersuchungen bei Patienten
mit Myasthenia gravis pseudoparalytica

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Kaj Todt, geb. Teufert

aus Schlema

Göttingen 2010

Diese Dissertation wurde unter der Anleitung
von Prof. Dr. med. G. Laier-Groeneveld
in den Jahren 2004-2010 am
Helios Klinikum Erfurt erstellt.

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel
I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Laier-Groeneveld
II. Berichterstatter/in:
III. Berichterstatter/in:
Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Historische Entwicklung	1
1.2 Klinik	4
1.3 Pathogenese	6
1.4 Diagnostik	9
1.5 Differentialdiagnosen	13
1.6 Therapie	14
1.6.1 Symptomatische Therapie	14
1.6.2 Immunsuppression	15
1.6.3 Weiterführende Therapien	15
1.7 Atmungsorgan und Atmungspumpe	17
1.7.1 Pulmonale Insuffizienz	18
1.7.2 Ventilatorische Insuffizienz	18
1.7.3 Kompensationsmechanismen der Atmungspumpe	19
1.7.4 Diagnostik der ventilatorischen Insuffizienz	20
1.8 Lungenfunktion	20
1.9 Ziel der Arbeit	21
2 Material und Methoden	23
2.1 Probanden und Patienten	23
2.2 Gruppenbildung	24
2.3 Ordnung der Messwerte	24
2.4 Normwerte	24
2.5 Geräte	25
2.5.1 Technische Daten des Bodyplethysmographen	25
2.5.2 Datenerfassung	26
2.6 Studienbeschreibung	27
2.7 Methoden	27
2.7.1 Besonderheiten der bodyplethysmographischen Untersuchung	28
2.7.2 Die spirometrische Untersuchung	29
2.7.3 Die bodyplethysmographische Untersuchung in Verbindung mit dem Tensilontest	29
2.7.4 Messung der Inspirationsdrücke	30
2.8 Angaben zur Statistik	30
2.9 Anhang	31
3 Ergebnisse	34
3.1 Ergebnisse der allgemeinen Statistik	34
3.1.1 Verteilung der Patienten auf die Osserman-Klassen	34
3.1.2 Patientenkollektiv	34
3.1.3 Gruppe I	34
3.1.4 Gruppe II	35
3.2 Ergebnisse der Bodyplethysmographie	36
3.2.1 Inspiratorische Vitalkapazität - IVC	36

3.2.2	Forcierte Vitalkapazität expiratorisch - FVC_{ex}	37
3.2.3	Forciertes expiratorisches Volumen der 1. Sekunde - FEV_1	38
3.2.4	Relative Einsekundenkapazität - FEV_1/IVC	39
3.2.5	Verhältnis FEV_1 zur FVC_{ex} - FEV_1/FVC_{ex}	40
3.2.6	Expiratorischer Spitzenfluss - PEF	41
3.2.7	Totale Atemwegsresistance - RAW_{tot}	42
3.2.8	Spezifische Atemwegsresistance - $sRAW_{tot}$	43
3.2.9	Intrathorakales Gasvolumen - ITGV	44
3.2.10	Totale Lungenkapazität - TLC	45
3.2.11	Residualvolumen - RV	46
3.2.12	Verhältnis thorakales Gasvolumen zur totalen Lungenkapazität - TGV/TLC	47
3.2.13	Verhältnis Residualvolumen zur totalen Lungenkapazität - RV/TLC	48
3.2.14	Atemzugvolumen - VT	49
3.2.15	Atemfrequenz - Bf	50
3.2.16	Atemminutenvolumen in Ruhe - VE	51
3.2.17	Inspirationsgeschwindigkeit - VT/T_i	52
3.2.18	Verhältnis Inspirationszeit zur Atemzugdauer - T_i/T_{tot}	53
3.2.19	Maximaler Mundverschlussdruck 0,1 Sekunde nach Beginn der Inspiration - $P_{0,1max}$	54
3.2.20	Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck - PI_{max}	55
3.2.21	Verhältnis Mundverschlussdruck zum Atemminutenvolumen - $P_{0,1}/VE$	56
3.2.22	Verhältnis Mundverschlussdruck zum maximalen Mundverschlussdruck - $P_{0,1}/P_{0,1max}$	57
3.2.23	Verhältnis maximaler Mundverschlussdruck zum maximalen Inspirationsdruck - $P_{0,1max}/PI_{max}$	58
3.2.24	Respiratorische Kapazität - $P_{0,1}/PI_{max}$	59

4 Diskussion 60

4.1	Interpretationsstrategien	60
4.2	Diskussion der ermittelten Größen der Ganzkörperbodyplethysmographie	60
4.2.1	Inspiratorische Vitalkapazität - IVC	60
4.2.2	Forcierte Vitalkapazität expiratorisch - FVC_{ex}	61
4.2.3	Forciertes expiratorisches Volumen der 1. Sekunde - FEV_1	62
4.2.4	Relative Einsekundenkapazität - FEV_1/IVC	63
4.2.5	Verhältnis FEV_1 zur FVC_{ex} - FEV_1/FVC_{ex}	63
4.2.6	Expiratorischer Spitzenfluss - PEF	64
4.2.7	Totale Atemwegsresistance - RAW_{tot}	65
4.2.8	Spezifische Atemwegsresistance - $sRAW_{tot}$	66
4.2.9	Intrathorakales Gasvolumen - ITGV	67
4.2.10	Totale Lungenkapazität - TLC	67
4.2.11	Residualvolumen - RV	68
4.2.12	Verhältnis thorakales Gasvolumen zur totalen Lungenkapazität - TGV/TLC	69
4.2.13	Verhältnis Residualvolumen zur totalen Lungenkapazität - RV/TLC	69
4.2.14	Atemzugvolumen - VT	70

4.2.15	Atemfrequenz - Bf	71
4.2.16	Atemminutenvolumen in Ruhe - VE	72
4.2.17	Inspirationsgeschwindigkeit - VT/Ti	72
4.2.18	Verhältnis Inspirationszeit zur Atemzugdauer - Ti/T _{tot}	73
4.2.19	Maximaler Mundverschlussdruck 0,1 Sekunde nach Beginn der Inspiration - P _{0,1max}	76
4.2.20	Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck - P _I _{max}	77
4.2.21	Verhältnis Mundverschlussdruck zum Atemminutenvolumen - P _{0,1} /VE	78
4.2.22	Verhältnis Mundverschlussdruck zum maximalen Mundverschlussdruck - P _{0,1} /P _{0,1max}	79
4.2.23	Verhältnis maximaler Mundverschlussdruck zum maximalen Inspirationsdruck - P _{0,1max} /P _I _{max}	80
4.2.24	Respiratorische Kapazität - P _{0,1} /P _I _{max}	80
4.3	Schlussfolgerungen	82
5	Zusammenfassung	85
6	Ausblick	87
7	Literaturverzeichnis	88

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
AChE	Acetylcholinesterase
AChR	Acetylcholinrezeptor
ATP	ambient temperature and pressure
ATS	American Thoracic Society
Bf	Atemfrequenz
BTPS	body temperature ambient barometric pressure and saturated with vapour
bzw.	beziehungsweise
CH ₄	Summenformel Methan
CO ₂	Summenformel Kohlendioxid
CT	Computertomograph
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
ERS	European Respiratory Society
FDG-PET	Fluor-Deoxyglykose-Positronen-Emissions-Tomographie
FEV ₁	Forciertes Expirationsvolumen der ersten Sekunde
FEV ₁ /FVC _{ex}	Anteil des Volumens der ersten Sekunde an der Forcierten expiratorischen Vitalkapazität
FEV ₁ /IVC	Relative Einsekundenkapazität, Bezugsgröße IVC
et al.	et alii
FVC _{ex}	Forcierte expiratorische Vitalkapazität
g	Gramm
HLA	human leucozye antigen
IRNS	intercostal repetitive nerve stimulation
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität

i. v.	intravenös
k	Kilo
l	Liter
m	Milli
min	Minuten
MRT	Magnetresonanztomograph
MusK	Muskelspezifische Kinase
N.	Nervus
nT	nach Tensilongabe
NDC	numerical drift compensation
O ₂	Summenformel Sauerstoff
P _{0,1} /P _{0,1max}	Verhältnis von P _{0,1} zum P _{0,1max}
P _{0,1} /PI _{max}	Respiratorische Kapazität
P _{0,1} /VE	Verhältnis P _{0,1} zum Atemminutenvolumen
P _{0,1max}	Maximaler Mundverschlußdruck 0,1 Sekunde nach Beginn der Inspiration
P _{0,1max} /PI _{max}	Verhältnis von P _{0,1max} zum PI _{max}
Pa	Pascal
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
PEF	Peak expiratory flow
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computer-Tomographie
PI _{max}	Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
PRNS	phrenic repetitive nerve stimulation
RAW _{tot}	Totale Atemwegsresistance
RV	Residualvolumen

RV/TLC	Anteil RV am TLC
S.	Seite
s	Sekunde
s.	siehe
sRAW _{tot}	Spezifische totale Atemwegsresistance
Tab.	Tabelle
Te	Zeit für die Expiration eines Atemzugs
TGV	Thorakales Gasvolumen
TGV/TLC	Anteil des TGV am TLC
Ti	Zeit für die Inspiration eines Atemzugs
Ti/T _{tot}	Inspirationszeit zu Gesamtdauer eines Atemzuges
TLC	Total lung capacity
VC	Vitalkapazität
VE	Atemminutenvolumen in Ruhe
vT	vor Tensilongabe
VT	Atemzugvolumen
VT/Ti	Atemzugvolumen durch Inspirationszeit, Inspirationsgeschwindigkeit
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Historische Entwicklung

Im Jahre 1672 wurde ein wissenschaftliches Werk mit dem Titel „De anima brutorum“ veröffentlicht. Im Kapitel „Paralysis spuria non habitualis“ wird ein Symptomenkomplex von Dysarthrie, Diplopie und eine rasche Ermüdbarkeit bei körperlicher Arbeit und anschließender Erholung bei Ruhe beschrieben. Autor ist der englische Arzt Thomas Willis, der damit wohl als erster einige Symptome der Krankheit niederschrieb, die heute als Myasthenia gravis bekannt ist. Willis berichtet in dem Buch über mehrere Patientenfälle: am Morgen gingen diese Patienten noch spazieren, am Nachmittag waren sie so ermüdet, dass sie ihre Betten nicht verlassen konnten. Andere Patienten zeigten die Symptome einer Dysarthrie oder eine Diplopie. Organisch schienen die Patienten aber gesund. Deshalb vermutete Willis, den zeitgenössischen Vorstellungen von Körper und Kraft entsprechend, einen Verlust von „Spiritus“, welcher durch seine blähende Wirkung auf die Muskulatur beim Gesunden für ausreichend Kraft sorgte. Ein Mangel an „Spiritus“ würde also im Umkehrschluss die Symptomatik seiner Patienten erklären. Diese Vermutung ergänzte er um eine, physiologisch nicht ganz unrichtige, Explosionstheorie zwischen Nerv und Muskulatur und vertrat die Ansicht, dass der Ablauf der Explosion bei seinen Patienten gestört sein müsse (Köhler 2000).

Obwohl diese Beschreibung von Willis als richtungweisend anzusehen ist, blieben die folgenden 200 Jahre ohne nennenswerte Berichte oder gar Fortschritte auf diesem Gebiet. Erst 1877 beschrieb mit Sir Samuel Wilks, wieder ein englischer Arzt, einen Patientenfall, den er selbst noch dem Komplex der Bulbärparalysen zuordnete. Ein junges Mädchen wurde anfangs für hysterisch gehalten, weil ihre Aussprache langsam und bedächtig, ihr körperlicher Zustand schwächlich war. Nach einmonatigem Krankenhausaufenthalt verstarb das Mädchen überraschend an einer Zwerchfelllähmung.

Wilks konnte seinen Patientenfall nicht mit der Beschreibung von Willis verbinden, denn eine körperliche Ermüdung als Hinweis auf einen Myastheniefall erwähnte er nicht, auch wenn dies gern in seinen Bericht hinein interpretiert wird (Köhler 2000, Eadie 2008).

Nur zwei Jahre später veröffentlichte Wilhelm-Heinrich Erb die Krankenberichte von drei Patienten in seiner Arbeit „Zur Casuistik der bulbären Lähmungen“. Den drei Patienten gemein ist das Auftreten einer bulbären Symptomatik, einhergehend mit Dysphagie und einer Schwäche der Nackenmuskulatur. Erb war davon überzeugt, dass es sich um eine Erkrankung des zentralen Nervensystems handeln müsse, eine Autopsie an einer 30-jährigen Frau aus

einem der Krankenberichte blieb den Beweis dafür aber schuldig. Als Todesursache wurden hier die Folgen einer Zwerchfelllähmung angenommen. Trotz seiner, durch ihn selbst widerlegten, Vermutung hinsichtlich einer Erkrankung des zentralen Nervensystems geht auf Erb die Erkenntnis zurück, dass es sich um ein neues Syndrom handeln müsse, weil die Schwäche der Muskulatur unter Erbs Elektrotherapie zurückging, bei einer Bulbärparalyse hingegen blieb die Extremitätenschwäche progredient (Köhler 2000).

Die Veröffentlichungen von Wilks und Erb spiegeln den Zeitgeist Ende des 19. Jahrhunderts wider: hysterische Zustände zu diagnostizieren war eine Modeerscheinung der Neurologie, allerdings dürften nicht wenige der als hysterisch eingestuften Patienten an einem myasthenen Syndrom gelitten haben.

Gut dokumentiert sind Fälle von Eisenlohr (1887), Oppenheim (1887), Shaw (1890), Hoppe (1892) und Dreschfeld (1893), welche immer wieder Zwerchfelllähmungen als Todesursache angeben. Ihre Publikationen halfen Samuel Wulfowitsch Goldflam, im Jahre 1893 die bis dahin umfangreichste Abhandlung zu diesem Thema zu verfassen. Goldflam berücksichtigte alle bis dahin erschienene Literatur und lieferte die umfassendste Beschreibung eines Syndroms, welches er deutlich von Duchenne's Definition einer Bulbärparalyse abgrenzte. Seine Zusammenfassung der klinischen Symptomatik und des Krankheitsverlaufs konnte später nur noch durch wenige klinische Aspekte ergänzt werden (Köhler 2000).

Friedrich Jolly zeigte in seiner Publikation von 1895, „Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica“ erstmals die Erschöpfungsreaktion der Muskulatur anhand von Vergleichen mit gesunden Probanden. Die Bezeichnung der Erkrankung als eben diese Myasthenia gravis pseudoparalytica (von griechisch *mys* „Muskel“, *asthenie* „Schwäche“, lateinisch *gravis* „schwer“, *pseudo* „falsch“ und *paralysis* „Lähmung“) hatte er bereits im Jahr zuvor anlässlich eines Treffens der Berliner Medizinischen Gesellschaft vorgeschlagen, als er den Fall eines 14-jährigen Jungen mit belastungsabhängiger Ptosis, Schluckstörungen und generalisierter Muskelschwäche vorstellte. Jolly deckte Parallelen in der Erschöpfungsreaktion zur Wirkung des Nervengifts Curare auf und empfahl die Anwendung von Physostigmin unter klinischer Kontrolle zur Therapie (Köhler 2000).

Bis zum Jahr 1900 wurden zwar annähernd 100 Fälle beschrieben, deren Beschreibungen auf die Erkrankung Myasthenia gravis pseudoparalytica schließen lassen (Campbell und Bramwell 1901), dennoch folgte man Jollys Empfehlung hinsichtlich der Therapie mit Alkaloiden nicht bzw. nur selten.

1899 wurde durch Oppenheim erstmals ein Thymustumor bei einem myasthenischen Patienten gefunden. In den folgenden Jahren beschrieben Laquer (1901) und Buzzard (1905) eine enge Verbindung von Thymustumoren und der Myasthenia gravis (Köhler 2000).

Holmes berichtete 1923 von gesicherten Thymusveränderungen an 6 von 8 Fällen mit Myasthenia gravis. Norris zeigte 1936 mit seiner Übersichtsarbeit, dass Thymusveränderungen bei einem Großteil der Myastheniepatienten nachzuweisen sind und beschwor mehr Sorgfalt bei der Suche nach solchen pathogenen Veränderungen im Thymus.

Welcher Art die Verbindung zwischen Muskelschwäche und der Thymusdrüse war, hatte der Schwede Hammar bereits 1905 entdeckt, als er myoidale Zellen im Zentralmark von Thymusdrüsen entdeckte und eine Verbindung zu den Zellen der quergestreiften Muskulatur herstellte. Die Ergebnisse seiner Arbeit veröffentlichte Hammar erst im Jahre 1932 und trotzdem dauerte es noch bis 1964, bis Van der Geld et al. den Beweis lieferten, dass das Serum von Myastheniepatienten Antikörper enthält, welche sowohl mit Muskelzellen als auch mit myoidalen Thymuszellen reagieren (Köhler 2000).

Diese Verbindung von Thymom und Myasthenia gravis veranlasste Ferdinand Sauerbruch 1912 dazu, an einem Patienten den Versuch einer Thymektomie durchzuführen. Während die erste Operation in zwei Schritten erfolgreich verlief, starben zwei andere Patienten an den Komplikationen des Eingriffs. Erst 1936 wurde von Alfred Blalock wieder erfolgreich eine Thymektomie durchgeführt. Die Zahl der erfolgreichen Operationen war nun dank fortschrittlicherer Methoden zur Beatmung während des chirurgischen Eingriffs wesentlich größer, so dass hier der Beginn der Thymektomie als Therapie bei Myasthenia gravis zu sehen ist (Köhler 2000).

Trotz Fortschritten in der chirurgischen Therapie von Myasthenia gravis, blieb die Frage nach der Ursache der Erkrankung lange Zeit ungeklärt. Erst die Aufklärung der Wirkung von Nerven auf die Skelettmuskulatur und die Entdeckung des Acetylcholins als Neurotransmitter, erbrachte zahlreiche neue Erkenntnisse und Schlussfolgerungen. Diese Entdeckungen auf dem Gebiet der Neurophysiologie führten wiederum zu der Frage, ob es sich um einen prä- oder einen postsynaptischen Defekt handeln könnte. Toyka et al. konnten 1975 nachweisen, dass die Antikörper gegen die Acetylcholinrezeptoren wirken, und bewiesen damit die postsynaptische Entstehung der Muskelschwäche (Köhler 2000).

Während Erb noch mit Elektrotherapie kleine Erfolge an seinen Myastheniepatienten zu erkennen glaubte, blieben Therapieversuche anderer mit Strychnin, Jod, Arsen, Eisen und Kalziumsalzen noch hinter den Ergebnissen von Erb zurück. Erst 1933 erfuhr die medikamentöse Therapie durch Selbstversuche der Myasthenikerin Harriet Edgeworth mit Ephedrin zu einem Aufschwung alternativer Therapien. Sieb und Engel konnten 1993 nachweisen, dass die Wirkung von Ephedrin eher als zentral stimulierend zu erklären ist, ursächlich aber keine objektiv messbare Besserung erreicht werden kann (Köhler 2000).

Die Anwendung von Cholinesterasehemmern geht schließlich auf die Ärztin Mary Walker zurück, die, obwohl schon mehrfach vorher erfolgreiche Versuche mit Physostigmin unternommen wurden, die Verwendung von Physostigmin bzw. Prostigmin in ihrem Artikel von 1934 eindrucksvoll mit Fotografien unter Beweis stellte (Walker 1934).

1969 ergänzten Merstens et al. diese Form der medikamentösen Therapie um die Möglichkeit der immunsuppressiv wirkenden Medikamente. Damit ist das therapeutische Basiskonzept, so nennt es Köhler in seinem Buch „Myasthenia gravis“, komplett und findet so heute noch, wenn auch modifiziert, seine Anwendung. (Köhler 2000)

1.2 Klinik

Die ausgeprägte, im Tagesverlauf und unter Belastung abnehmende Kraft bzw. verminderte Leistungsfähigkeit der quergestreiften Muskulatur mit deutlicher Erholung nach Ruhephasen, gilt als Leitsymptom der Myasthenie. In milden Ausprägungsformen oder bei Krankheitsbeginn können die Symptome noch flüchtig sein und dazu verführen, psychogene Ursachen zu vermuten (Thieme 2000). Spontane Remissionen sind ebenso anzutreffen wie fulminante Progressionen, wobei letztere nicht selten die intensivmedizinische Intervention nötig machen. Stress durch seelische Belastungen, bestimmte Antibiotika (z.B. Tetracycline, Aminoglycoside, Penicilline und Sulfonamide), Muskelrelaxanzien unter Narkosebedingungen (Klaus 2000, Schneider-Gold und Hartung 2004), hormonelle Veränderungen und Therapiefehler durch Überdosierung von Cholinesterasehemmern können die Symptome verstärken.

Die Muskelschwäche kann generalisiert vorliegen, meist sind aber bestimmte Muskelgruppen bevorzugt betroffen. Es lassen sich okuläre, bulbäre und Extremitäten-betonte (proximal oder distal) Verlaufsformen bzw. auch Kombinationen der drei Formen unterscheiden (Köhler 2000). Gold et al. schlagen eine praxisbezogener Unterteilung in okuläre Myasthenie, eine generalisierte Myasthenie mit den unterschiedlichen Schweregraden 'leicht', 'mittel' und

‘schwer’, sowie eine paraneoplastische Myasthenie bei Vorhandensein eines Thymoms vor (Gold et al. 2008).

Gerade die okulären Symptome, wie Ptosis und Diplopie, sind in mehr als 50% aller Fälle die Frühsymptome (Wöhrle 2000). Die Beschwerden sind meist deutlich subjektiv und führen nicht immer sicher zur Diagnose ‘Myasthenie’. Die Abgrenzung zu isolierten Augenmuskelparesen ist schwierig, zumal in diesem Krankheitsstadium der Nachweis von Antikörpern meist negativ bleibt. Nur die Beobachtung der zirkadianen Rhythmik der okulären Beschwerden kann Aufschluss über das Vorliegen einer rein okulären Myasthenie geben. Gerade bei Altersmyasthenien kann die okuläre Symptomatik bei guten Aussichten auf einen milden Krankheitsverlauf singularär bestehen bleiben.

Die bulbäre und faziale Symptomatik wird dem generalisierten Krankheitsbild der Myasthenia gravis zugerechnet. Dysarthrie und Dysphagie sind schwerwiegende Störungen, die sich häufig in einem reduzierten Allgemeinzustand des Patienten zeigen. Weiterhin ist durch eine Ermüdung der pharyngealen und perioralen Muskulatur das Sprechen gestört, in Kombination mit einer Schwächung der Gesichtsmuskulatur ergibt sich ein Erschlaffen der Gesichtszüge mit eingeschränktem Mundschluss, die so genannte *Facies myasthenica*.

Die Schwäche der parapharyngealen Muskulatur kann zu einer verminderten Belüftung der Tuba auditiva mit verminderter Hörleistung führen, andererseits kann durch eine Schwächung des Muskulus stapedius eine Geräuschüberempfindlichkeit entstehen. Stammbnahe Muskelgruppen von Hals und Schultergürtel können betroffen sein und stellen meist einen fortgeschrittenen Krankheitsverlauf dar.

Bei jüngeren Patienten geht man davon aus, dass eher die Extremitätenmuskulatur betroffen sein wird, wodurch belastungsabhängig die Leistungsmöglichkeiten im beruflichen wie privaten Leben stark eingeschränkt sein können.

Ganz selten ist die Schwäche der Atmungsmuskulatur erstes Symptom einer Myasthenie und wird deshalb in ihrer lebensbedrohenden Bedeutung meist unterschätzt, obwohl ihr Verlauf nicht vorhersehbar ist. Trotzdem sind Todesfälle auf Grund einer Atmungslähmung heute glücklicherweise sehr selten geworden. Gerade aber nach Narkosen kann eine vorher nicht bekannte Myasthenie durch eine schwer wieder herzustellende autonome Atmung imponieren (Vaidya 2006, Kim et al. 2010).

Obwohl das Auftreten von Muskelatrophien lokal oder generalisiert bei Myastheniepatienten bekannt ist, bleibt zu klären, ob es sich um ein begleitendes Symptom, eine Folge der Erkrankung, eine Neuropathie oder um eine sekundäre Erkrankung wie Polymyositis handelt. Muskelatrophien treten bereits früh auf, größere Bedeutung erlangen sie bei

fortgeschrittenen Krankheitsverläufen wegen der häufigeren Beatmungspflichtigkeit in den rezidivierenden myasthenen Krisen (Köhler 2000).

Die Angaben für Inzidenz und Prävalenz der Myasthenia gravis pseudoparalytica sind trotz zahlreicher Literatur zum Thema recht vage, da die teilweise schwierige Diagnostik im Initialstadium, die nicht geringe Zahl spontaner Remissionen bzw. langsame Krankheitsverläufe eine definitive Aussage erschweren. Gold et al. geben in ihren Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für Myasthenia gravis eine Inzidenz zwischen 0,25 und 2,0 pro 100.000 Einwohner an, die Prävalenz wird mit bis zu 50 pro 100.000 Einwohner angegeben (Gold et al. 2008). Köhler gibt die Inzidenz mit 3-4 pro Million und die Prävalenz mit zirka 60-150 pro Million Einwohner an (Köhler 2000).

Schneider-Gold und Hartung geben die Inzidenz mit 0,5-1 pro 100.000 und die Prävalenz mit 8-15 pro 100.000 an und beziehen sich dabei auf andere Quellen als Gold et al. oder Köhler.

Das Auftreten der Myasthenie ist nicht altersabhängig, bekannt sind allerdings zwei Häufigkeitsgipfel bei männlichen Patienten: der erste liegt in der dritten Lebensdekade, der zweite zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, wobei der zweite Häufigkeitsgipfel ausgeprägter ist. Bei weiblichen Patienten gibt es nur einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, hier jedoch wesentlich ausgeprägter als bei Männern (Oosterhuis et al. 1993 a, Oosterhuis et al. 1993 b). Frauen sind insgesamt doppelt so häufig betroffen wie Männer, erkrankten Kinder vor der Pubertät gibt es keine Unterschiede in der Häufigkeit.

1.3 Pathogenese

Die motorische Endplatte besteht aus dem efferenten Motoneuron und der jeweils zugehörigen Muskelfaser. Dabei bildet jedes Axon mehrere Nervenendigungen aus, die sich um die Faser gruppieren. In den Nervenendigungen liegen dicht gepackt die Acetylcholinvesikel und Mitochondrien. Die präsynaptische Membran der Nervenendigung trennt das Zytosol des Axons vom synaptischen Spalt ab, dessen zweite räumliche Begrenzung, der präsynaptischen Membran direkt gegenüberliegend, die postsynaptische Membran darstellt, welche ihrerseits das Myoplasma vom synaptischen Spalt trennt. Ebenfalls der Nervenendigung gegenüberliegend, finden sich sogenannte sekundäre synaptische Spalten, die in der Tiefe spannungsgesteuerte Natriumkanäle tragen. Die Acetylcholinrezeptoren (AChR) sitzen dagegen im Eingangsbereich der Falten und damit möglichst nah der präsynaptischen Membran. Die Acetylcholinesterase (AChE) findet sich an der Basallamina von primären und sekundären synaptischen Spalten. Zahlenmäßig geringer,

aber in direkter Nachbarschaft der Acetylcholinrezeptoren (AChR) finden sich die Muskelrezeptoren für Tyrosinkinase (MusK). Bekannt sind auch andere wichtige Areale in der Struktur der motorischen Endplatte: neben MusK ist Agrin ein notwendiges Protein zur Strukturierung der AChR-Cluster und Rapsyn dient als Verbindungselement von AChR an die postsynaptische Membran (Hoch 1999; Livanage et al. 2002). Andere nervale Proteine in der Basallamina und ein von Scuderi et al. als p110 bezeichnetes Protein sind zwar bekannt, ihre Funktion ist allerdings noch Gegenstand der aktuellen Forschung (Scuderi et al. 2002).

Während die Ausschüttung von Acetylcholin aus der Nervenendigung abhängig von Kalzium ist, entsteht das Aktionspotential an der Muskelfaser durch Öffnung der Liganden-gesteuerten AChR, dem nachfolgenden Einstrom von Natrium aus dem synaptischen Spalt, sowie der anschließenden Öffnung der spannungsgesteuerten Natriumionenkanäle in den sekundären synaptischen Spalten.

Die Phase der Repolarisation an der Nervenendigung beginnt mit dem Öffnen von Kaliumkanälen. Nach dem Öffnen der AChR wird das Acetylcholin durch AChE in Cholin und Acetat gespalten, wobei Cholin anschließend aktiv von der Nervenendigung aufgenommen wird, um dort mit Hilfe der Cholinacetyltransferase wieder Acetylcholin zu bilden.

Um an der Muskelfaser ein Aktionspotential auslösen zu können, ist eine, dem Endplattenpotential entsprechende Ausschüttung an Acetylcholinvesikeln nötig. Auch in Ruhe entstehen immer wieder Miniatur-Endplattenpotentiale, welche aber durch eine verhältnismäßig geringe Menge an Acetylcholinvesikeln keine muskulären Aktionspotentiale auslösen können. Zwischen beiden Potentialen liegt der sogenannte Schwellenwert, bei dem die ausgeschüttete Menge an Acetylcholin gerade noch ausreicht, um ein Aktionspotential auslösen zu können. Der Bereich zwischen Endplattenpotential und Schwellenpotential ist als Sicherheitsbereich definiert und garantiert, dass auch bei geringerer Anzahl an Acetylcholinvesikeln bzw. auch bei einem Mangel an AChR noch Aktionspotentiale in der Muskelfaser entstehen können (Köhler 2000).

Dieser Mechanismus ist gerade im Hinblick auf das Krankheitsbild Myasthenia gravis bedeutsam, bei dem zirkulierende Antikörper im synaptischen Spalt die Bindungsstellen für Acetylcholin blockieren bzw. durch die Aktivierung des lokalen Komplements die Destruktion der Acetylcholinrezeptoren beschleunigen. Der entstehende Mangel an

Bindungsstellen für Acetylcholin lässt den Sicherheitsbereich zwar schwinden, eine totale Blockade der motorischen Endplatte entsteht dabei aber nie.

Die Beschleunigung der Endozytose an der motorischen Endplatte ist Folge einer Vernetzung der einzelnen Acetylcholinrezeptoren durch die Antikörper. Die Wirkung des Komplements bleibt nicht nur auf den primären synaptischen Spalt begrenzt, in fortgeschrittenen Stadien wird durch das Komplement eine Vereinfachung der Strukturen in den sekundären synaptischen Spalten herbeigeführt.

Fehlen die Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor (in 10-30% aller Fälle), spricht man zwar von einer seronegativen Myasthenie, aber in vielen Fällen finden sich hier Antikörper gegen MusK. Immunologisch unterscheiden sich also diese beiden Myasthenieformen, therapeutisch gibt es heute allerdings noch keine Unterschiede.

Bei Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter finden sich bei einem negativen Befund auf AChR-Antikörper hingegen eher Antikörper gegen Titin bzw. das MGT30-Fragment des Titins. Titin ist Bestandteil des myofibrillären Zytoskeletts und dient dem Erhalt der Sarkomerstruktur. Ebenfalls bekannt sind Antikörper gegen den Ryanodin-Rezeptor als Bestandteil des Kalzium-Kanals im sarkoplasmatischen Retikulum (Köhler 2000, Gold et al. 2008).

Die im Serum der Myastheniepatienten zu findenden Antikörper werden in der Thymus-Drüse gebildet. Myoide Zellen in der Medulla des Thymus präsentieren oberflächliche Strukturen, die dem Acetylcholinrezeptor gleichen. Unter der Kontrolle von spezifischen autoreaktiven T-Helfer-Zellen entstehen so die Immunglobuline gegen AChR (Schneider-Gold und Hartung 2004).

Zur Diskussion steht auch das Modell eines antigenen Mimikry, bei dem endogene oder exogene Antigene autoreaktive T-Zellen aktivieren (Köhler 2000).

Bei Gold et al. findet sich eine dritte Hypothese, welche in ihrer Konsequenz aber gut mit den beiden vorangestellten Modellen harmoniert: Giraud et al. vermuten eine genetisch bedingte Intoleranz gegen Epitope des Acetylcholinrezeptors, welche eine Aktivierung der T-Zellen überhaupt erst ermöglicht (Giraud et al. 2007, Gold et al. 2008).

Wie schon Norris 1936 forderte, sollte der Diagnostik der Thymus-Drüse große Aufmerksamkeit eingeräumt werden, denn die immunologischen Vorgänge in der Drüse führen in der Mehrzahl aller Erkrankungen der Myasthenia gravis zu einer Hyperplasie der Lymphfollikel innerhalb der Drüse. Gerade bei paraneoplastischen Formen der Myasthenia gravis kann es sich aber auch um ein Thymom handeln. Immunologisch unterscheidet sich

das Thymom von der Thymitis durch eine exzessive Expression von Neurofilamenten, welche ein AChR-ähnliches Epitop präsentieren.

Am häufigsten kommen bei paraneoplastischer Myasthenie die Tumor-Typen B2 (kortikales Thymom) und B3 (gut differenziertes Thymuskarzinom) vor.

Antikörper gegen Titin bzw. MGT30 bei Patienten mit einem Lebensalter unter 40 Jahren sprechen immer für das Vorhandensein eines Thymoms. Sind die Patienten älter, wird die Korrelation schwächer, aber ein besonders schwerer Krankheitsverlauf kann angenommen werden.

Ebenfalls mit der Entwicklung eines Thymoms ist das Vorhandensein der Antikörper gegen den Ryanodin-Rezeptor assoziiert (Gold et al. 2008).

1.4 Diagnostik

Die Diagnostik bei dem Verdacht auf Myasthenia gravis lässt sich in mehrere Teilschritte unterteilen:

1. Anamnese
2. Klinische Untersuchung
3. Elektrophysiologische Untersuchung
4. Pharmakologische Testung
5. Labordiagnostik mit Antikörper-Bestimmung
6. Bildgebende Verfahren
7. Spirometrie und Bodyplethysmographie
8. Weiterführende bzw. fakultative Tests.

Grundlage einer zielgerichteten Untersuchung ist eine ausführliche Anamnese, welche erste Hinweise auf das Vorliegen zunehmender, schmerzloser Ermüdung einzelner Muskelgruppen im Tagesverlauf aufdecken kann. Es sollte nach Kau- und Schluckbeschwerden sowie nach dem Vorhandensein von Doppelbildern gefragt werden. Eine lückenlos erhobene Medikationsliste kann zusätzliche Hinweise auf Myasthenie-verstärkende Medikamente geben.

Bei der körperlichen Untersuchung ist der Befund des Allgemeinzustandes meist auffallend normal, welches den Verdacht auf Vorliegen einer Myasthenie erhärten kann. Neurologische

Tests und Untersuchungen zur Ermüdung einzelner Muskeln können subjektive Beschwerden aus dem anamnestischen Gespräch objektivieren und lassen sich zudem gut in klinischen Scores ordnen. Sie dienen der Erfassung der aktuellen Leistungsfähigkeit der Patienten und können zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden. In den Ermüdungstests, die eine Abhängigkeit zur Motivation des Patienten zeigen, lassen sich eventuell betroffene Muskelgruppen von nicht betroffenen unterscheiden. So erfasst der Myastheniescore nach Besinger et al. das Armvorhalten, das Beinvorhalten in mittlerer Rückenlage, das Kopfhieven in mittlerer Rückenlage, einen Vigorimetertest zur Suche nach Dekrementen nach zehn maximalen Faustschlüssen, die Vitalkapazität aus der Spirometrie, die Gesichtsmuskulatur, Behinderung von Kauen und Schlucken, sowie den okulären Symptomenkomplex mit Doppelbildern und Ptosis (Besinger et al. 1983) (s. Tabelle 2.1.1, S. 31).

Bestehen nur oder vorwiegend okuläre Symptome, kann die Verwendung des Simpson-Tests oder eine Nervenstimulation des N. accessorius bzw. des N. facialis nach Schumm mit dem entsprechenden Score sinnvoll sein (Schumm und Stöhr 1984, Thieme 2000, Gold et al. 2008).

In dieser Arbeit wurde zur Klassifikation der Myastheniepatienten die Osserman-Klassifikation verwendet (s. Tab 2.2.1, S. 32). Die Osserman-Klassifikation dient dabei der Unterscheidung zwischen vorwiegend okulären und generalisierten Krankheitsverläufen bzw. der Prognoseeinschätzung.

Ein modifizierter Myastheniescore mit elf Test-Items diene der Verlaufskontrolle und der momentanen Einschätzung der Schwere der Erkrankung und soll in dieser Arbeit nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden (Thieme 2000). Basis dieses Scores bildet der Myastheniescore nach Besinger und Toyka mit 8 Test-Items (Besinger et al. 1983).

Im Jahr 2000 veröffentlichten Jaretzki et al. für die „Myasthenia Gravis Foundation of America“ eine Arbeit, die dafür plädierte, sowohl die klinische Klassifikation der Myasthenia gravis als auch den Myastheniescore den aktuellen Erfordernissen in Klinik und Forschung anzupassen.

Die überarbeitete Klassifikation fand rasch Eingang in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie durch Gold et al. und in die Arbeiten von Schneider-Gold und Toyka. Der quantitative Myastheniescore nach Jaretzki et al. mit 13 Test-Items wird modifiziert angewendet. Schneider-Gold und Toyka erweitern ihren modifizierten

Myastheniescore um die Verwendung des Forcierten Expirationsvolumens in der 1. Sekunde (FEV₁) (Schneider-Gold und Toyka 2007, Gold 2008).

Ein wichtiger Bereich der Diagnostik sind die pharmakologischen Tests mit Acetylcholinesterasehemmern und die Labordiagnostik zur Bestimmung von Routineparametern und die Antikörper-Titer-Bestimmung.

Wichtigster Vertreter der pharmakologischen Tests ist der Tensilontest. Dabei soll unter Verwendung von Edrophoniumchlorid (Tensilon), intravenös verabreicht, eine Verbesserung der myasthenen Symptomatik in den ersten 10 Minuten nach Verabreichung des Acetylcholinesterasehemmers zu verzeichnen sein. Dieser Test lässt sich mit jedem Belastungstest kombinieren, um einen Vergleich zwischen den Ergebnissen vor und nach Tensilongabe zur Diagnosefindung heranziehen zu können. Ein negativer Tensilontest schließt allerdings eine Myasthenia gravis nicht sicher aus. Ein positives Testergebnis ist andererseits aber auch kein eindeutiges Kriterium für die Beurteilung, ob eine Myasthenia gravis pseudoparalytica vorliegt. Der Formenkreis der myasthenen Syndrome kann hier falsch-positive Ergebnisse verursachen, so dass dieser Test lediglich als ein diagnostisches Instrument von vielen zu sehen ist (Köhler 2000).

Der Einsatz von Tensilon wird heute kritisch hinterfragt, da in Einzelfällen drastische systemische Reaktionen zu erwarten sind (Hartmann 1996, Liu 2005).

Alternativen zum Edrophoniumchlorid-Test stellen die jeweiligen Tests mit Neostigmin oder der Test mit einer oralen Pyridostigmingabe dar, welche mit Tensilon vergleichbare Ergebnisse erbringen können (Gold et al. 2008, Kim et al. 2010).

In der Labordiagnostik finden sich in 90% der ausgeprägten Fälle mit generalisierter Myasthenie Antikörper gegen AChR. Bei Vorliegen von Anzeichen für ein frühes Krankheitsstadium oder einer rein okulären Myasthenie liegt die Häufigkeit der gefundenen AChR-Antikörper deutlich niedriger (Thieme 2000). Oosterhuis et al. stellten 1993 in einer Übersichtsarbeit fest, dass auch bei anderen Erkrankungen der Befund auf AChR-Antikörper positiv sein kann, obwohl keine Myasthenie vorliegt (Oosterhuis et al. 1993 a, Oosterhuis et al. 1993 b, Oosterhuis et al. 1993 c).

Liegt der Befund einer seronegativen Myasthenie vor, kann es sinnvoll sein, den Titer der Antikörper gegen die unter 1.3. erwähnten Proteine zu erheben, um den immunologischen Status der Erkrankung bestimmen zu können. Sowohl Thieme als auch Köhler weisen darauf hin, dass die Bestimmung der *human-leucocyte-antigen*-Subtypen (HLA) therapeutisch

relevant ist, da der Nachweis bestimmter HLA-Subtypen mit bestimmten Krankheitsstadien korreliert.

Als bildgebende Methoden zur Beurteilung des Thorax samt des Mediastinums stehen heute mit dem konventionellen Röntgen in zwei Ebenen, dem CT und dem MRT, zuverlässige und flächendeckend vorhandene Mittel zur Verfügung, um pathologische Veränderung im Mediastinum bzw. der Thymus-Drüse sicher diagnostizieren zu können.

Aus dem Bereich der Lungenfunktionsdiagnostik, die Aussagen zum Zustand der Lunge und der Atmungspumpe erlaubt, wurden durch Besinger et al. nur die Vitalkapazität in den klinisch bedeutsamen Myastheniescore aufgenommen (Besinger et al. 1983). Trotz teilweise umfangreicher Arbeiten aus dem Gebiet der Pneumologie mit Bestimmung der Atmungskraft setzte sich das forcierte Expirationsvolumen der ersten Sekunde (FEV_1) als Ergänzung der Vitalkapazität VC in den modifizierten Myastheniescores durch (Schneider-Gold und Toyka 2007).

Zur Abgrenzung der Myasthenia gravis gegenüber anderen myasthenen Syndromen und zur Verlaufskontrolle nach Thymektomie stehen weitere Untersuchungen zur Verfügung. So kann ein Schädel-CT zum Ausschluss von intrakraniellen Läsionen bzw. zur Suche nach raumfordernden Prozessen nötig sein. FDG-PET und PET-CT können zur Diagnostik bei unklarem Befund des Mediastinums und zur Verlaufskontrolle nach einer Thymektomie eingesetzt werden. Liquoruntersuchungen zum Ausschluss von entzündlichen Veränderungen im ZNS gehören ebenso in diese Gruppe wie auch Muskelbiopsien zum Ausschluss einer Myopathie. In Einzelfällen kann ein EMG zur Abgrenzung gegen andere Diagnosen nötig sein. Bei Verdacht auf ein kongenitales myasthenes Syndrom sollte eine molekulargenetische Diagnostik vorgenommen werden. Obwohl heute eine Vielzahl von Antikörpern bekannt ist, liegt der Verdacht nahe, dass längst nicht alle in Frage kommenden Antikörper identifiziert sind, so dass eine diagnostische Plasmapharese bei mehrfach seronegativer Antikörper-Titer-Bestimmung den Hinweis auf pathogene Prozesse geben kann (Gold et al. 2008).

Sind alle Untersuchungen abgeschlossen und die Ergebnisse entsprechend dokumentiert, folgt abschließend die Klassifikation der Erkrankung. Klinisch bewährt hat sich die Klassifikation nach Osserman und Genkins (Osserman und Genkins 1971) (s. Tabelle 2.2.1, S. 32).

1.5 Differentialdiagnosen

Vollständige Tabellen zu wichtigen klinischen Differentialdiagnosen und mit Hinweisen zum weiteren diagnostischen Vorgehen finden sich zum Beispiel bei Gold et al. in den Leitlinien der DGN (Gold et al. 2008). An dieser Stelle soll nur eine Übersicht über die möglichen Differentialdiagnosen gegeben werden, um eine Einordnung bzw. Abgrenzung der Myasthenia gravis pseudoparalytica gegen andere Krankheitsbilder zu ermöglichen.

Wesentlich ausführlicher sind die Beschreibungen von Köhler (Köhler 2000).

Eng verwandt mit der Myasthenia gravis sind das Lambert-Eaton-Syndrom und das kongenitale myasthene Syndrom. Das Lambert-Eaton-Syndrom ist häufiger mit nicht Thymus-assoziierten Tumoren zu finden, das kongenitale myasthene Syndrom kommt seltener vor und lässt sich durch molekulargenetische Untersuchungen mit einem häufig autosomal-rezessiven Erbgang diagnostizieren. Treten die myasthenen Syndrome im Umfeld eines Patienten gehäuft auf, sollte hier an Botulismus, ausgelöst durch entsprechende Nahrungsmittel, oder an eine Überdosierung von therapeutischem Butolinum-Toxin gedacht werden. Polymyositis und Dermatomyositis sind meist schon in der Anamnese durch Schmerzbefunde und in der Labordiagnostik durch erhöhte Werte für Muskelproteine auffällig. Die mitochondriale Myopathie imponiert dagegen in der histologischen Untersuchung durch sogenannte ragged-red-Fasern. Ebenfalls durch eine Muskelbiopsie mit anschließender histologischer Untersuchung lässt sich die okulopharyngeale Muskeldystrophie durch rimmed-red-Vakuolen identifizieren. Die Bulbärparalyse bzw. eine Erkrankung der Motoneuronen ist im klinischen Bild auffälliger und durch elektrophysiologische Unterschiede von der Myasthenia gravis abgrenzen.

Die akute Polyradikulitis fällt im Labor durch einen entsprechend positiven Liquorbefund mit zytoalbuminärer Dissoziation auf. Das Guillain-Barré-Syndrom, das Miller-Fisher-Syndrom und die Hirnnervenneuritis imponieren klinisch durch rasch aufsteigende Paresen und Dysästhesien, was für eine Beteiligung von afferenten und efferenten Nervenfasern spricht. Schwellung und Bewegungsschmerz direkt am Auge und in der Orbita sind eher ein Zeichen für eine okuläre Myositis. Bei erhöhten Laborwerten für Schilddrüsenhormone können okuläre Symptome auch auf die endokrine Orbitopathie hinweisen. Liegen als Diagnose eine 'okuläre Myositis' oder die 'endokrine Orbitopathie' vor, ist darauf zu achten, dass beide Erkrankungen durchaus mit der Myasthenia gravis gemeinsam vorkommen können. Multiple Sklerose kann isolierte okuläre Symptome verursachen, die sich nicht immer korrekt gegen

die Symptome der Myasthenia gravis abgrenzen lassen. Pathologische Liquorbefunde und die charakteristischen Erkrankungsschübe helfen dem Mediziner bei der Unterscheidung beider Krankheitsbilder. Raumforderungen im pharyngealen und parapharyngealen Raum können bulbäre Symptome wie Dysarthrie und Dysphagie vortäuschen. Bildgebende Verfahren des Schädels können auch hier hilfreich sein. Anamnestisch bereits auffällig sind Patienten mit funktionellen Paresen. Hier sollte aber darauf geachtet werden, dass auch eine Myasthenia gravis durch psychogene Einflüsse überlagert sein kann (Gold et al. 2008, Köhler 2000).

1.6 Therapie

Patienten mit Myasthenia gravis pseudoparalytica leiden an einer chronischen Krankheit, deren Verlauf durch, immer wieder an neue wissenschaftliche Erkenntnisse, adaptierte Therapiestrategien heute wesentlich vorhersagbarer ist als in den Anfangszeiten von Diagnostik und Therapie.

Die beiden wesentlichen Ansatzpunkte der Therapie sind die symptomatische Muskelschwäche, als Ausdruck der gestörten Erregungsleitung an den neuromuskulären Synapsen, und die Autoimmunerkrankung. Ein Mehr an Acetylcholin an der postsynaptischen Membran mildert den raschen Kraftabbau in der circumdianen Rhythmik eines Myastheniepatienten und eine gezielte Immunsuppression verhindert den weiteren Abbau der Rezeptoren. Auch wenn die Ziele der Therapie durch Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften sicher definiert und immer aktuell sind, bleibt die Therapie an sich für jeden Patienten sehr individuell. Operationen und Narkosen, notwendige Immunisierungen, Änderungen der zirkulierenden Hormone und hinzukommende Begleiterkrankungen machen oftmals eine erneute Einstellung und Umstellung der Therapie nötig. Spontanremissionen sind möglich und können eine Therapie über Monate überflüssig machen. Chronische Ateminsuffizienz kann eine Indikation für den Einsatz einer Heimbeatmung sein, eine grundsätzlich verbesserte Lebensqualität ist dabei zu erwarten.

Ausgehend von einer Basistherapie werden verschiedene Stufen der Therapie angewendet, um diese dem Zustand des Patienten anpassen zu können.

1.6.1 Symptomatische Therapie

Mittel der Wahl sind Cholinesterasehemmer, welche die Verfügbarkeit von Acetylcholin als Neurotransmitter an der Synapse erhöhen. 1934 postulierte Walker die Anwendung von

Physostigmin als Hemmer der Acetylcholinesterasen anhand eines Patientenfalles. Neostigmin gilt heute als das älteste Medikament der symptomatischen Therapie bei Myasthenia gravis. Pyridostigminbromid ist allerdings als Medikament bei oraler Langzeittherapie der Verwendung von Neostigmin vorzuziehen, da cholinerge Überdosierungserscheinungen bei Einhalten der Grenzdosis nicht zu erwarten sind. Ambenoniumchlorid wird nur selten verwendet und Edrophoniumchlorid wirkt nur kurzzeitig und findet daher hauptsächlich in der Myastheniediagnostik Anwendung (Endler 2000).

1.6.2 Immunsuppression

Reicht eine Therapie mit den Acetylcholinesteraseinhibitoren allein nicht aus und soll der Patient langfristig stabilisiert werden, ist eine Anwendung von Medikamenten zur Immunsuppression angezeigt.

Auch wenn unter der Gabe von Glukokortikoidsteroiden initial eine Verschlechterung und eine Besserung der Symptome erst nach bis zu drei Wochen eintritt, wird diese Gruppe von Medikamenten genutzt, um in Kombination mit Azathioprin die Zeit bis zu dessen Wirkeintritt nach einigen Monaten zu überbrücken. Diese Medikamentenkombination stellt die Basistherapie dar. Zu beachten ist hierbei die Möglichkeit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung in Form einer Steroidmyopathie (Knop et al. 2004).

Alternativ zu den Kortikosteroiden steht Ciclosporin A als Therapieoption zur Verfügung, allerdings sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen hier meist häufiger und deutlich von der Höhe der Dosis abhängig. Neben diesen drei Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen gibt es noch eine Reihe weiterer Wirkstoffe der 2. und 3. Wahl, deren Anwendung sorgfältig abgewogen werden sollte. Einerseits können hier unerwünschte Arzneimittelwirkungen verstärkt auftreten, andererseits fehlen gesicherte Erkenntnisse zu Therapieerfolgen (Gold et al. 2008).

1.6.3 Weiterführende Therapien

Verschlechtern sich die Symptome der Patienten rasch, ist die myasthene Krise manifest, bei Feststellung eines therapierefraktären Verlaufs und bei Entbindung eines Kindes einer Myasthenie-erkrankten Mutter, sind intensivmedizinische Maßnahmen zu ergreifen. Wie intensiv letztendlich therapiert werden muss, ist vom Zustand des Patienten und der Wahl der

Maßnahmen abhängig, die nötig sind, um eine weitere Verschlechterung zu verhindern und letztlich eine Verbesserung der klinischen Situation zu erreichen.

Schon aus den ersten Schilderungen über Myasthenia gravis pseudoparalytica lassen sich Rückschlüsse auf die Bedeutung der Atmungsmuskulatur ziehen: das Auftreten einer myasthenen Krise zeigt sich dabei häufig in einer progressiven Dyspnoe. Allerdings ist die Vitalkapazität kein zuverlässiger Indikator für eine bevorstehende Krise mit Dyspnoe (Rieder et al. 1995). Weil die Vitalkapazität aber recht einfach messbar ist, wird sie in der Neurologie und der Intensivmedizin als Leitwert für die Intubationspflicht genannt (Klingelhöfer et al. 2003, Treutheit 2008).

Die Zufuhr von Sauerstoff bei gleichzeitigem Offenhalten der Atemwege stellt zu Beginn der Krise das vorrangigste Ziel dar und geht den medikamentösen Therapieschritten voraus. Diese bestehen meist aus hochdosierten immunsuppressiv wirkenden Medikamenten und vorbereitenden Maßnahmen für eine Plasmapherese oder Immunadsorption. Immunglobuline sollten bevorzugt eingesetzt werden, wenn eine Sepsis mit Disseminierter intravasaler Koagulopathie diagnostiziert wurde. Bei Vorliegen einer thymomassoziierten Myasthenie ist eine möglichst frühe Thymektomie angezeigt. Über eine grundsätzliche Entscheidung zur Thymektomie wird heute intensiv diskutiert, da hochevidente Studien zum Thema nicht vorliegen (Gold et al. 2008).

Bachman et al. veröffentlichten Anfang 2009 eine Studie zum Vergleich der konservativen Therapiestrategien mit einer forcierten Thymektomie bei Patienten mit einer generalisierten Myasthenie und kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Thymektomie eine bessere Langzeitprognose bei gleichzeitig verbessertem quality-of-life-Score haben (Bachman et al. 2009).

Der Nutzen einer Heimbeatmung zur Entlastung der Atmungspumpe liegt nicht nur im Gewinn an Lebensqualität, sondern kann dazu beitragen, krankheitsassoziierte Schlafstörungen und Ermüdungserscheinungen der Atmungsmuskulatur zu lindern (Biniek et al. 1994). Bockelbrink beschrieb als positiven Effekt der noninvasiven Heimbeatmung eine Verminderung der Folgen von chronischer Dyspnoe (Bockelbrink 1991). Laier-Groeneveld und Criée postulierten eine verlängerte Lebenserwartung bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen unter Anwendung der intermittierenden Selbstbeatmung (Laier-Groeneveld und Criée 1994, Laier-Groeneveld 1998) und verfassten Richtlinien zur Anwendung eben dieser Therapie für die „Arbeitsgruppe Heim- und Langzeitbeatmung“ (Laier-Groeneveld 1993) bzw. zur „Epidemiologie und Diagnostik zur intermittierenden Selbstbeatmung“ (Laier-Groeneveld und Criée 1997). Weiner et al. untersuchten die Möglichkeiten eines

Muskeltrainings für die Atmungsmuskulatur und fanden bei Patienten mit milder und generalisierter Myasthenie deutlich verbesserte Werte des maximalen inspiratorischen Drucks (PI_{max}) und zeigten mit ihren Ergebnissen (Weiner et al. 1998) eine gleichzeitige Verbesserung der Ausdauer bei Verwendung einer Testmethode nach Nickerson und Keens (Nickerson und Keens 1982).

1.7 Atmungsorgan und Atmungspumpe

Das respiratorische System besteht, funktionell betrachtet, aus zwei Anteilen: der Lunge als Atmungsorgan und Ort des Gasaustauschs durch Diffusion und Perfusion, sowie der Atmungspumpe mit ihren vier Hauptkompartimenten Atemzentrum, Nerven, Atmungsmuskulatur und Thorax. Die Ventilation der Lunge erfolgt durch die kontinuierliche Arbeit der Atmungspumpe (Laier-Groeneveld 1998).

Primäre Atemmuskeln, wie das Zwerchfell und die Interkostalmuskulatur, dehnen das Volumen des Brustkorbes und erzeugen so einen, nach intrapulmonal gerichteten, Luftstrom. Die Abnahme des Muskeltonus dieser inspiratorisch tätigen Muskeln führt zum vorwiegend passiv ablaufenden Vorgang der Expiration, bei dem die Retraktionskraft von Thorax und Lunge für den Luftausstrom sorgt.

Die Regulation dieser Arbeit erfolgt über das Atemzentrum im Hirnstamm. Hier werden die Informationen aus der Peripherie durch Afferenzen der zahlreichen Rezeptoren und Sensoren autonom verarbeitet, und über Efferenzen der Rhythmus für Inspiration und Expiration geregelt (Bungeroth 2005).

Wie jeder Bestandteil des Organismus sind Atmungsorgan und Atmungspumpe in der Lage, ihre Funktion an die metabolischen Erfordernisse des Körpers anzupassen. Durch leistungsförderndes Training sind diese Funktionsreserven noch erweiterbar. Trotz dieser Reserven führen unphysiologische Belastungen, durch nur begrenzt akut wirkende Kompensationsmechanismen, zum Abbruch der Untersuchung.

Auch chronische Erkrankungen beeinträchtigen Atmungsorgan und Atmungspumpe, so dass deren Funktion eben auch chronisch eingeschränkt wird. Sind die funktionellen Reserven aufgebraucht, wird die Atmung zum limitierenden Faktor der körperlichen Belastbarkeit.

Beim chronisch Kranken entwickeln sich über die Dauer seiner Erkrankung Adaptionsmechanismen, welche die Funktion von Lunge und Atmungspumpe auch bei Bedingungen aufrecht erhalten, die für Gesunde unphysiologisch und nicht zu tolerieren wären (Laier-Groeneveld 1998).

Sowohl Lunge als auch Atmungspumpe können die Ursache der chronischen Erkrankung darstellen.

Die Lunge besteht, vereinfacht dargestellt, aus dem Lungenparenchym, den Blut zu- und abführenden Gefäßen, den Luft leitenden Wegen und den Alveolarräumen. Sind Perfusion, Diffusion, Ventilation oder deren Verhältnis zueinander gestört, spricht man von einer pulmonalen Insuffizienz. Störungen der Atmungspumpe werden als ventilatorische Insuffizienz bezeichnet, da sie immer mit einer alveolären Minderbelüftung einhergehen und bei vollkommenem Funktionsverlust zum Atemstillstand führen.

1.7.1 Pulmonale Insuffizienz

Ist der Gasaustausch in der Lunge gestört, ist eine verminderte Sauerstoffaufnahme die Folge. Ursache können die Verminderung des Sauerstoffgehaltes bzw. des Sauerstoffpartialdruckes der Atemluft, ein verminderter Sauerstoffübertritt an der Alveolar-Kapillar-Schranke, ein Shunt oder eine regionale bzw. globale Ventilations- und Perfusionsstörung sein.

Zur Kompensation der Störung kann die Leistung der Atmungspumpe gesteigert werden, um durch erhöhte Ventilation funktionelle Reserven nutzbar zu machen. Gesteigerte Ventilation führt regelmäßig zu normalen bis erniedrigten $p\text{CO}_2$ und trotz erhöhter Ventilation kann eine Hypoxämie vorliegen. Eine rein pulmonale Insuffizienz führt erst dann zu einer klinisch erfassbaren Hyperkapnie, wenn die Belastungsgrenze der Atmungspumpe erreicht wird. Die Retention von CO_2 ist eine Folge der ventilatorischen Insuffizienz (Laier-Groeneveld 1998). Kennzeichen der pulmonalen Insuffizienz ist der Abfall des $p\text{O}_2$.

1.7.2 Ventilatorische Insuffizienz

Der komplexe Aufbau der Atmungspumpe führt zu verschiedenen Ursachen für eine mögliche ventilatorische Insuffizienz.

- a) Störungen des Atemzentrums (Hirnstamminfarkt oder -tumor, Narkotika- und Sedativawirkung, Myxödem, metabolische Störungen, zentrale Schlafapnoe, Undine-Fluch-Syndrom)

- b) Muskuläre Störungen führen zu einem Verlust an Kraft und Leistungsvermögen (z.B. Progressive Muskeldystrophie, Polymyositis, Muskelatrophie, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Steroidmyopathie)
- c) Neurale Störungen der Afferenzen und/oder Efferenzen (Poliomyelitis, ALS, Multiple Sklerose, Querschnittslähmungen, Guillain-Barré-Syndrom)
- d) Neuromuskuläre Übertragungsstörungen (Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom)
- e) Störungen der Atmungspumpe durch Deformitäten des Thorax (Skoliose, Rippenserienfrakturen, Lungenemphysem, etc.)
- f) Übertragungsstörungen durch Verlegung der Luft leitenden Wege (Asthma, Atemwegsobstruktion, Trachealstenosen, etc.).

Jedes dieser Krankheitsbilder bedingt eine Veränderung der Leistungsdaten der Atmungspumpe (Laier-Groeneveld 1998, Ulmer 2004, Bals und Vogelmeier 2006, Matthys 2008).

1.7.3 Kompensationsmechanismen der Atmungspumpe

Wie unter 1.7. und 1.7.1 dargestellt, ist die Anpassung des chronisch Kranken an die respiratorische Insuffizienz effektiver, als kurzzeitig wirkende Kompensationsmechanismen aus dem Grenzbereich der Akutversuche, denn hier wirkt die einsetzende Dyspnoe akut limitierend (Younes 1991).

Beim chronisch Kranken nimmt zuerst die aufzuwendende Kraft pro Atemzug zu. Diese Mehrarbeit leistet vor allem das Zwerchfell. Um die Ventilation bei Ermüdung des Zwerchfells aufrecht zu erhalten, werden die Atemhilfsmuskeln zur Entlastung des Zwerchfells und der Interkostalmuskulatur aktiviert. Dadurch ändert sich das Atemmuster: die Frequenz der Atmung steigt und das Atemzugvolumen sinkt. Durch die verminderte Ventilation ist die, in der Blutgasanalyse nachweisbare, Hyperkapnie erklärbar. Zwischen diesem Zustand der dekompensierten ventilatorischen Insuffizienz und der kompensierten ventilatorischen Insuffizienz, liegt aber ein Bereich, der nicht zwingend durch pathologische Werte in der Blutgasanalyse auffällt. In diesem Bereich funktionieren die neurogene Anpassung der Atmung und die erhöhte Ausdauerleistung der Atmungsmuskulatur noch relativ gut, obwohl hier die Weichen zu einer chronischen Ermüdung bzw. zu einer Überlastung der Atmungsmuskulatur gestellt werden.

1.7.4 Diagnostik der ventilatorischen Insuffizienz

Da die Blutgasanalyse offensichtlich im Bereich der kompensierten ventilatorischen Fehlleistung kaum Aussagekraft besitzt, sind nichtinvasive Methoden zur Erfassung eben dieser klinisch bedeutsam.

Soll der Kraftaufwand der Atmungsmuskulatur in Ruhe bestimmt werden, ist der Mundverschlussdruck 100 ms nach begonnener Inspiration, ausgehend von der Atemmittellage, ein sicheres Mittel zur Abschätzung (Criée 1988). Je negativer $P_{0,1}$ ist, desto größer ist die eingesetzte Kraft zur Inspiration. Der Mundverschlussdruck entspricht dem Pleuradruck, der über die Alveolen in die luftleitenden Wege übertragen wird und deshalb als Negativdruck am Mund gemessen wird. Mit der gleichen Methode, aber deutlich mitarbeitsabhängiger, lassen sich Werte für den maximalen Mundverschlussdruck $P_{0,1\max}$ und den maximalen Inspirationsdruck PI_{\max} bestimmen. PI_{\max} wird als Maximalwert aus der gleichen Kurve wie $P_{0,1\max}$ bestimmt, allerdings etwa 400 ms nach Inspirationsbeginn.

Der Quotient aus $P_{0,1}$ und $P_{0,1\max}$ lässt Rückschlüsse auf die Beanspruchung der Atmungsmuskulatur zu und ist gleichzeitig ein guter Indikator für den relativen Atemtrieb. Criée und Laier-Groeneveld bestimmten an Gesunden und Kranken einen Anteil des $P_{0,1}$ am $P_{0,1\max}$ von 35% als kritische Grenze, bei der es zum Abbruch der Belastung innerhalb weniger Minuten kommt (Criée 1988, Laier-Groeneveld und Criée 1994). Für chronisch Kranke gibt Laier-Groeneveld einen kritischen Wert für $P_{0,1}/P_{0,1\max}$ von 25-35% an, da nie eine dauerhafte Belastung darüber von den Probanden toleriert wurde.

Daraus zog er den Schluss, dass auch die Kompensationsmechanismen der Atmungspumpe begrenzt sind. Weiterhin postulierte er, dass die Belastungsgrenze deutlich vor einer feststellbaren Ermüdung der Atmungsmuskulatur erreicht wird und es sich dabei um einen Schutzmechanismus der Atmungsmuskulatur vor irreversiblen Schaden handelt (Laier-Groeneveld 1998).

1.8 Lungenfunktion

Die Lungenfunktionsdiagnostik kennt verschiedene Verfahren, um den Zustand aller unter 1.7. erwähnten anatomischen und funktionellen Einheiten des Atemapparates untersuchen zu können. Dabei sind invasive Verfahren, wie die Zwerchfellstimulation und die Messung des Sniffs mittels ösophagaler Ballonkatheter, die *phrenic repetitive nerve stimulation* (PRNS) und die *intercostal repetitive nerve stimulation* (IRNS) von nicht-invasiven Verfahren, wie

Spirometrie und Bodyplethysmographie, zu unterscheiden (Laier-Groeneveld 1998, Hien 1999, Zhuang et al. 2003, Matthys 2008). Das Verfahren der PRNS durch Nadelstimulation gilt heute als überholt, da Magnetstimulation und transkutane Stimulation nicht-invasive Alternativen darstellen (ATS/ERS 2002).

Die Spirometrie gilt historisch als das älteste Verfahren um direkt dynamische Lungenvolumina zu bestimmen (Bals und Vogelmeier 2006). Die Ganzkörperbodyplethysmographie erweitert deren diagnostische Möglichkeiten um die direkte Bestimmung der statischen Volumina. Ebenfalls direkt gemessen wird der spezifische Atemwegswiderstand, der eine unmittelbare Berechnung der Atemwegsresistance erlaubt.

Die Güte der Messwerte aus der Bodyplethysmographie wird höher bewertet, weil die Qualität der Messungen am Pneumotachographen mitarbeiterabhängiger sind (Criée et al. 2009). Andere Autoren führen die gute Reproduzierbarkeit von Messwerten aus der Spirometrie an und attestieren der Spirometrie damit, eine verlässliche Untersuchungsmethode zu sein (Matthys 2008).

Aussagen zum Zustand der in das Regelsystem der Atmung implementierten Rezeptoren, Afferenzen und Efferenzen, sind bei Anwendung beider Verfahren indirekt möglich.

1.9 Ziel der Arbeit

Gingen Osserman und Genkins noch davon aus, dass eine Beteiligung der Atmungsmuskulatur bzw. der Stammuskulatur erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien oder in Fällen rascher Progredienz der Erkrankung zu finden sind (Osserman und Genkins, 1966, Osserman und Genkins 1971), weisen aktuellere Publikation darauf hin, dass möglicherweise schon früh in der Erkrankung eine Beteiligung der Atmungsmuskulatur zu erwarten ist (Dushay et al. 1990, Mier et al. 1990, Vaidya 2006, Gold et al. 2008, Kim et al. 2010).

Die Anwendung von Acetylcholinesterasehemmern zur Überprüfung der Reversibilität der abnormen Muskelermüdung bei Myasthenikern ist eine einerseits anerkannte, andererseits kontrovers diskutierte Untersuchungsmethode. Ihre Anwendung im Rahmen einer Lungenfunktionsuntersuchung ist belegt. Grund dafür ist die Annahme, dass auch Muskeln mit ausgeprägter Dauerbelastung, zum Beispiel das Zwerchfell, unter der Anwendung von Tensilon, Neostigmin oder Pyridostigmin eine Reversibilität der Erschöpfung zeigen müssen, wenn sie, gleich in welchem Osserman-Stadium, in das Krankheitsbild involviert sind

(Szathmary et al. 1981, Goti et al. 1995, Keenan et al. 1995, Hartmann 1996, Endler 2000, Thieme 2000, Liu 2005, Kim et al. 2010).

Szathmary et al. bestimmten bei 25 Myastheniekranken einen maximalen respiratorischen Druck, dessen Interpretation dem heute verwendeten PI_{max} ähnelt. 9 Patienten mit Osserman-Klasse IIb wurden von Goti et al. untersucht. Dabei wurden VC, RV, FEV_1 , TLC, FEV_1/IVC , PI_{max} , VE, VT, Bf, VT/Ti und Ti/T_{tot} jeweils vor und nach Gabe von Pyridostigmin bestimmt. Keenan et al. bestimmten bei 17 Myastheniepatienten FVC_{ex} , FEV_1 und PI_{max} und verglichen diese Ergebnisse mit einer Gruppe aus 10 neuromuskulär gesunden Probanden. Die Tests wurden jeweils vor und nach Gabe von Neostigmin als Acetylcholinesterasehemmer durchgeführt. Jeweils einen Einzelfall analysierten sowohl Dushay et al. als auch Mier et al. und Kim et al. (Dushay et al. 1990, Mier et al. 1990, Kim et al. 2010). Die Aussagen dieser Arbeiten differieren teilweise stark voneinander. Die von Goti et al. und Keenan et al. untersuchten Patienten sind, anders als in unserer Studie, teilweise therapiert und unterzogen sich für die Studie einem Auslassversuch. Die Einzelfalldokumentationen zeigen zwar, dass eine Schwäche der Atmungsmuskulatur ein Initialsymptom sein kann, die erhobenen Messwerte entsprechen aber der klinischen Notwendigkeit. Allen Studien gemein ist die Feststellung, dass weiterführende Studien notwendig sind.

Aus Studien mit neuromuskulär erkrankten Patienten stammt die Erkenntnis, dass solche Erkrankungen auch Änderungen am Atemmuster der Erkrankten hervorrufen (Criée 1985, Laier-Groeneveld 1998).

Diese Veränderungen wurden für Myastheniepatienten in verschiedenen Krankheitsstadien nach unseren Erkenntnissen noch nie ausführlich beschrieben. Da die Bodyplethysmographie, insbesondere die Erfassung der Ventilation und der Inspirationdrücke, die dafür geeigneten Messwerte mit erhebt, ist eine Charakterisierung des Atemmusters ein Ziel dieser Arbeit.

Weiterhin sollen aus den zahlreichen Messwerten der Bodyplethysmographie und der Mundverschlussdruckmessung jene herausgearbeitet werden, die eindeutige Rückschlüsse auf die Kraft der Atmungsmuskulatur ermöglichen. Besonders soll dabei auf die Verwendung von VC und FEV_1 in den klinisch angewendeten Myastheniescores eingegangen werden.

Da die unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei der Anwendung von Tensilon cholinerge Krisen auslösen können und die Anwendung nicht immer unproblematisch ist, soll der Frage nachgegangen werden, ob die Kombination von Bodyplethysmographie und Tensilontest die Erkenntnisse aus älteren Publikationen bestätigen kann.

2. Material und Methoden

2.1 Probanden und Patienten

Im Helios Klinikum Erfurt werden Myastheniepatienten sowohl ambulant als auch stationär von der Klinik für Neurologie betreut. Von Dezember 2000 bis Juni 2006 wurden alle konsekutiven Patienten an die 1. Medizinische Klinik (Pneumologie) im Zentrum für Innere Medizin überwiesen. Hier erfolgte im Rahmen der Myastheniediagnostik die bodyplethysmographische Untersuchung und die Messung der Atmungsfunktion. In allen Fällen erfolgte diese Untersuchung im Rahmen der Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen einer Myasthenia gravis pseudoparalytica.

In die retrospektive Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen nach 1.4 und 1.5 eine Erkrankung mit dem Lambert-Eaton-Syndrom oder dem kongenitalen Myasthenie-Syndrom ausgeschlossen werden konnte. Ein weiteres Einschlusskriterium war die Art und Weise der durchgeführten Bodyplethysmographie. Sowohl die Lungenfunktionsuntersuchung als auch die Messung der Ventilation und der Inspirationsdrücke musste in Kombination mit einem Tensilon-Test erfolgt sein, um, ähnlich der neurologisch-pharmakologischen Diagnostik, die vermuteten Unterschiede zwischen individuell normaler und pharmakologisch veränderter Lungenfunktion feststellen zu können. Dazu waren zwei komplette, zeitlich voneinander getrennte Messungen notwendig. Idealerweise erfolgte die zweite Messung direkt nach der Injektion des Tensilons (s. 2.7.3, S. 29).

Die Untersuchungen erfolgten vormittags zwischen 8 und 12 Uhr, um der circumdianen Rhythmik in der Belastungsfähigkeit der potentiell Erkrankten gerecht werden zu können (Thieme 2000).

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten, deren Allgemeinzustand eine bodyplethysmographische Untersuchung verbot. Fortgeschrittene degenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Demenz waren ebenso Ausschlusskriterien wie das Vorliegen von restriktiven oder obstruktiven Erkrankungen der Lunge (Lungentuberkulose, Bronchialkarzinom oder pulmonale Metastasen, Lungenabszess, Kollagenosen der Lunge, Lungenemphysem, Silikosen).

Daten zu den jeweiligen patientenbezogenen Untersuchungen wurden über den Bodyplethysmographen und den angeschlossenen Personalcomputer aufgezeichnet, und der statistischen Auswertung zugeführt. Aus diesen Untersuchungsdaten stammen alle verwendeten Datensätze.

2.2 Gruppenbildung

Die Beobachtungen von Osserman lassen den Schluss zu, dass Patienten erst ab einem bestimmten Punkt ihrer chronischen Erkrankung Einschränkungen ihrer Atmungskraft erwarten müssen. Diese Grenze liegt in der Osserman-Klassifikation zwischen dem Stadium IIa und Stadium IIb und diente in dieser Studie zum Teilen des Patientenkollektivs in zwei annähernd gleich große Gruppen (s. Tabelle 3.1.1, S. 34). In der Gruppe I finden sich Patienten der Klasse I und IIa, eine Beeinträchtigung der Atmungskraft wäre hier nicht zu erwarten. In der Gruppe II befinden sich Patienten, die zum Zeitpunkt der bodyplethysmographischen Untersuchung den Osserman-Klassen IIb und III zugeordnet werden konnten. Hier ist eine ausgeprägte Beeinträchtigung der Atmungsmuskulatur zu erwarten.

2.3 Ordnung der Messwerte

Jeder Gruppe wird zur Unterscheidung der ersten Messung ohne Tensilon und der zweiten Messung mit Tensilon eine Abkürzung nachgestellt: „vT“ steht für die erste bodyplethysmographische Untersuchung vor Tensilongabe. „nT“ entspricht der zweiten Messung nach Tensilongabe.

So finden sich für das gesamte Patientenkollektiv, für Gruppe I und Gruppe II jeweils eine Spalte mit dem Zusatz „vT“ und eine Spalte mit dem Zusatz „nT“.

2.4 Normwerte

Referenzwerte für die Spirometrie, die Resistance und die bodyplethysmographischen Volumina sind den Publikationen von Quanjer und Tammeling (Quanjer und Tammeling 1980, Quanjer und Tammeling 1984) bzw. von Quanjer et al. (Quanjer et al. 1993) entnommen.

Die Erkenntnisse von Quanjer und Tammeling decken sich mit den aktuellsten Veröffentlichungen zu den beiden Messwerten des Atemwegwiderstandes von Criée et al. (Criée et al. 2009).

Für den Messwert von T_i/T_{tot} wurde ein Referenzwert aus den Publikationen von Younes festgelegt (Younes 1991, Laier-Groeneveld 2009).

Der Sollwert für $P_{0,1max}$ wurde einer Publikation von Criée entnommen (Criée 1988).

Der Sollwert für den maximalen Druck bei Inspiration (PI_{\max}) aus der von ZAN verwendeten Software wurde zu Gunsten aktuellerer Ergebnisse von Criée geändert. Gleiches gilt für die Messwerte $P_{0,1}/VE$ und $P_{0,1}/PI_{\max}$ (Criée et al. 2003).

Aus diesen aktuellen Normwerten wurde für die Messwerte $P_{0,1}/P_{0,1\max}$ und $P_{0,1\max}/PI_{\max}$ neue Referenzwerte für die statistische Auswertung errechnet und angewendet.

2.5 Geräte

Die notwendigen Untersuchungen wurden von geschulten Medizin-Technischen Assistenten durchgeführt und die Tensilon-Gabe durch Ärzte der 1. Medizinischen Klinik durchgeführt. Für die Bodyplethysmographie, für die Erfassung der Ventilation und die Messung der Inspirationsdrücke wurde ein ZAN 500-Bodyplethysmograph (ZAN is a registered trademark of nSpire Health, Inc., 2009) mit folgenden technischen Spezifikationen verwendet:

2.5.1 Technische Daten des Bodyplethysmographen

Fluss & Volumen:

Fluss:	ZAN VIP Flow-Sensor
Messbereich:	$\pm 2E-5 - \pm 0,02m^3/s$ (Herstellerangabe: $\pm 0,02 - \pm 20$ l/s)
Genauigkeit:	$5E-5 - 0,015m^3/s \pm 2 \%$ (Herstellerangabe: $0,05 - 15$ l/s $\pm 2 \%$)
Auflösung:	$< 5E-6m^3$ (Herstellerangabe: < 5 ml)
Gegendruck:	$< 930Pa$ bei $0,014m^3/s$ (Herstellerangabe: $< 0,93$ kPa bei 14 l/s)
Totraum:	$< 0,005l$ (Herstellerangabe: < 50 ml)
Luftfeuchtigkeit, Sensibilität:	$< 2 \%$ (Messbereich $0-99 \%$)

Kabinendruck:

Druckbereich:	$\pm 250Pa$ (Herstellerangabe: $\pm 0,25$ kPa)
Genauigkeit:	$0,05\%$ full scale
Auflösung:	16 Bit
Temperatursensor, Genauigkeit:	$\pm 0,5$ °C
BTPS-Korrektur:	Automatische Korrektur durch Softwarealgorithmen

NDC: Automatische Kompensation

Munddruck:

Druckbereich: $\pm 7000\text{Pa}$ (Herstellerangabe: $\pm 7\text{ kPa}$)
Genauigkeit: 0,2%, full scale
Auflösung: 16 Bit

Shutter:

Zusätzlicher Totraum: $3\text{E-}5\text{ l}$ (Herstellerangabe: 30 ml)
Zusätzlicher Widerstand: $<81\text{ Pa/l/s}$ bei $0,014\text{m}^3/\text{s}$
(Herstellerangabe: $0,081\text{ kPa/l/s}$ bei 14 l/s)
Abmessungen B x T x H: $0,18\text{ m} \times 0,05\text{ m} \times 0,08\text{ m}$
Gewicht: $0,42\text{ kg}$

Testgas:

Testgaszusammensetzung: $0,18\% - 0,3\% \text{ CO}$, $0,3\% \text{ CH}_4$, Rest: synthetische Luft mit „balanced nitrogen“
Testgaszufuhr: ausschließlich durch den für medizinische Zwecke zugelassenen Druck- und Atemautomaten

2.5.2 Datenerfassung

Erfasst wurden die Messwerte über die bodyplethysmographische Apparatur. Die firmeneigene Software der Firma nSpire stellte die Messwerte über einen handelsüblichen Personalcomputer dar, die Ausgabe der Ergebnisse erfolgte zur sofortigen Kontrolle am Monitor. Bei Bedarf wurden die Ergebnisse über einen angeschlossenen Drucker ausgedruckt.

2.6 Studienbeschreibung

Die Aufzeichnung der oben genannten Messungen erzeugt die in Tabelle 2.6.1 (S. 33) gezeigten Messwerte.

Insgesamt wurden 28 Parameter in die statistische Auswertung aufgenommen, davon entfallen 24 auf Messwerte der Spirometrie, Inspirationsdrücke und Bodyplethysmographie und 4 auf allgemein beschreibende Werte (Körpergröße, Körpergewicht, Geschlecht und Lebensalter). Die Messwerte von Spirometrie, Atmungsfunktion und Lungenfunktion wurden jeweils nativ und unter der pharmakologischen Wirkung des Tensilon ermittelt.

Zur Untersuchung, ob es einen lungenfunktionsdiagnostisch nachweisbaren oder bedeutsamen Unterschied zwischen Patienten der Osserman-Klassen gibt, wurde das Patientenkollektiv in 2 Gruppen unterteilt. Gruppe 1 umfasste jene 20 Patienten, für die zum Zeitpunkt der bodyplethysmographischen Untersuchung eine Osserman-Klasse von I oder IIa dokumentiert war. Zur Gruppe II gehörten 22 Patienten, bei denen eine Osserman-Klasse IIb oder III dokumentiert war.

2.7 Methoden

Wie Criée ausführte, geht die Erfindung des Ganzkörperbodyplethysmographen auf Du Bois aus dem Jahre 1956 zurück (Criée et al. 2009). Die Kabine eines Bodyplethysmographen ist so ausgelegt, dass der Patient oder Proband in einem geschlossenen Glaskasten sitzend, die vorgegebenen Untersuchungen absolviert. Die spirometrische Untersuchungen, die Aufzeichnung von Ventilation und der Inspirationsdrücke wurden im zeitlichen Zusammenhang mit der bodyplethysmographischen Untersuchung bei offener Kammer durchgeführt.

Zur Anwendung kommen heute meist Ganzkörperbodyplethysmographen des volumenkonstanten Typs, seltener die druckkonstanten Typen oder eine Kombinationen aus beiden. Ihrer physikalischen Präzision wegen sind volumenkonstante Bodyplethysmographen den beiden anderen Typen vorzuziehen (Criée et al. 2009). Druckkonstante Bodyplethysmographen besitzen in der Kabine eine Leckage mit Flusssensor, über den Strömungen gemessen werden können. Diese Ausführung der Bodyplethysmographen ist physikalisch und technisch anspruchsvoller, was wiederum in einer etwas geringeren Präzision im Vergleich zu volumenkonstanten Geräten seinen Ausdruck findet.

2.7.1 Besonderheiten der bodyplethysmographischen Untersuchung

Sitzt der Proband in der geschlossenen Kabine des Bodyplethysmographen, können sowohl Drücke und daraus abgeleitete Volumina, als auch Volumenänderungen am Mundstück ermittelt werden.

Dabei sind das Lungenverschiebevolumen und das Kabinenverschiebevolumen grundsätzlich voneinander zu unterscheiden, da das Kabinenvolumen nicht direkt mit den Volumina in Lunge und Atemwegen gleichzusetzen ist. Gleichwohl ist dieses Verschiebevolumen in der Kabine ein Ausdruck von, durch Kompression und Dekompression wirkende, Kräfte. Die Aufzeichnung des Verschiebevolumens ist Ausgangspunkt der bodyplethysmographischen Aufzeichnung. Wird in Ruheatmung der Atemstrom eines Atemzyklus gegen das Verschiebevolumen aufgezeichnet, erhält man eine Atemschleife. Das Reziprok der Steilheit der Atemkurve ist die spezifische Atemwegsresistance $sRAW_{tot}$. Dieser spezifische Atemwegswiderstand ist ein Maß der Atemarbeit und daher nicht zu verwechseln mit der totalen Atemwegsresistance RAW_{tot} . Um diese zu ermitteln, ist eine Verschlussdruckmessung am Ende der regulären Expiration nötig. Der Patient versucht gegen den Verschluss in seinem Mundstück weiter zu atmen und erzeugt im Mund einen Druck, der dem Druck in den Alveolen entspricht. Dies lässt sich auch als Verschiebevolumen in der Kabine messen. Dieses Verhältnis von Verschiebevolumen und Änderung des Alveolardrucks ergibt als Grafik eine Verschlussdruckkurve, an welcher sich das Lungenvolumen (Intrathorakales Gasvolumen ITGV) ablesen lässt.

Korrigiert man nun die Atemschleife mit der Verschlussdruckkurve, so ergibt sich aus dem Quotient von $sRAW_{tot}$ und ITGV der Totale Atemwegswiderstand RAW_{tot} (Criée et al. 2009).

Primär werden also nur der $sRAW_{tot}$ und das intrathorakale Gasvolumen bestimmt. Das ITGV wird am Punkt der Funktionellen Residualkapazität bestimmt, womit ein dritter Messwert bekannt ist.

Danach werden bei geöffneter Kabinentür alle anderen Messwerte über den integrierten Flusssensor und über die integrierte Spirometrie bestimmt. Der modulare Aufbau von Bodyplethysmograph und verwendeter Software ermöglicht die Implementierung weiterer Messmethoden.

2.7.2 Die spirometrische Untersuchung

Im praktischen Alltag ist die Spirometrie ein einfaches und nicht-invasives Mittel, um Lungenvolumina und Atemstromstärken zu messen. Obstruktionen sind auf diese Weise sicher erkennbar und sogar in ihrer Schwere objektiv beurteilbar. Andere Ursachen eingeschränkter Lungenfunktion (z. B. aus 1.7.2) sind nicht oder nur eingeschränkt mittels einer spirometrischen Untersuchung beurteilbar.

Zur Anwendung kommen heute Pneumotachographen, die im Idealfall in einen Ganzkörperbodyplethysmographen integriert sind. Die Messung erfolgt bei BTPS-Bedingungen, damit gelten die Daten für 37° und 100% Luftfeuchtigkeit. Da diese Bedingungen nie zu erfüllen sind, korrigieren aktuelle Geräte softwareseitig die Messwerte um die Abweichung aus den ATP-Umgebungsbedingungen (*ambient temperature and pressure*) auf die geforderten BTPS-Bedingungen.

Gemessen werden statische und dynamische Lungenvolumina. Statische Lungenvolumina sind nicht vom zeitlichen Verlauf des Spirogramms abhängig (z. B. die Vitalkapazität). Dynamische Volumina sind hingegen vom zeitlichen Verlauf des Spirogramms abhängig (z. B. die Einsekundenkapazität) (Criée et al. 2006).

2.7.3 Die bodyplethysmographische Untersuchung in Verbindung mit dem Tensilontest

Wie unter 1.4 ausgeführt wird, ist der Tensilontest bzw. die Anwendung anderer Acetylcholinesterasehemmer mit jeder Untersuchung kombinierbar, um indirekt die gestörte Erregungsleitung nachweisen zu können.

Die Anwendung in Verbindung mit spirometrischen oder bodyplethysmographischen Untersuchungen ist bekannt (Szathmary et al. 1981, Goti et al. 1995, Keenan et al. 1995, Thieme 2000).

Die Anwendung von Tensilon obliegt dem untersuchenden Arzt und sollte wegen unerwünschten Arzneimittelwirkungen nur unter Bereithalten von Atropin als Antidot erfolgen. Zu Beginn sind nicht mehr als 2 mg Edrophoniumchlorid zu injizieren. Danach sollte 1-2 Minuten gewartet werden, bei guter Verträglichkeit können weitere 3 mg injiziert werden. Sollte die Untersuchung inkonklusiv sein, können weitere 5 mg Tensilon verabreicht werden.

Die Wirkung des Tensilons hält ca. 3 – 10 Minuten an, selten auch darüber hinaus (Köhler 2000).

Dies gilt es in der bodyplethysmographischen Untersuchung zu beachten, da je nach Allgemeinzustand und Motivation des Patienten, mehrere Messversuche unternommen werden müssen, um eine hohe Güte und Reproduzierbarkeit der Messwerte zu erreichen (Criée 1988, Criée et al. 2003, Miller et al. 2005, Criée et al. 2006, Haber 2007, Bösch und Criée 2009, Criée et al. 2009).

2.7.4 Messung der Inspirationsdrücke

Der $P_{0,1}$ wird in Ruheatmung durch einen Verschluss des Ventils 100ms nach Inspirationsbeginn. Da für eine willkürliche Beeinflussung des Manövers mindestens 180ms vergehen, entspricht $P_{0,1}$ damit der unwillkürlich entwickelten Kraft der Inspirationsmuskulatur. Aus mindestens 6 Einzelmessungen wird für $P_{0,1}$ ein Mittelwert errechnet.

Auf eine maximale Expiration folgt eine maximale Inspiration, auf deren Kurve bei Schluss des Ventils der $P_{0,1max}$ und der PI_{max} bestimmt werden. Hier werden vier Versuche durchgeführt, von denen mindestens zwei Maximalwerte identisch sein müssen.

2.8 Angaben zur Statistik

Die Erfassung aller statistisch relevanten Parameter erfolgte in Microsoft Excel 2007. Mit selbiger Software wurden auch die Werte der deskriptiven Statistik errechnet und der überwiegende Teil der Grafiken erstellt. Für die Darstellung des Verhältnisses Inspirationszeit zu Zeit pro Atemzug wurde das Programm SigmaPlot verwendet.

Zur Analyse von Unterschieden zwischen den Messwerten aus erster und zweiter Messung und Unterschieden beider zu den Referenzwerten wurde über die Software SPSS 10.0.7 ein T-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. Die Abhängigkeit der Messwerte führt zu fehlenden Wertepaaren in den Tabellen 3.2.1.1 bis 3.2.24.1, wenn Referenzwerte softwareseitig nicht zu Verfügung standen oder Messwerte unterhalb der vom Hersteller vorgegebenen Genauigkeit lag.

Nach Abgleich des Konfidenzintervalls mit dem errechneten Mittelwert wurde entschieden, ob die Messwerte signifikant voneinander bzw. vom Referenzwert verschieden sind.

2.9 Anhang

Tabelle 2.1.1: Myastheniescore

Modifizierter Myastheniescore nach Besinger et al. (1983), Helios Klinikum Erfurt, Klinik für Neurologie					
Ausprägung der Schwäche	Ohne Symptome	Geringe Symptome	Mäßige Symptome	Starke Symptome	Punktzahl
Score-Wert	0	1	2	3	
Extremitäten- und Rumpfmuskulatur					
Armvorhalten (in Sekunden), 90°, stehend	>240	90-240	10-90	<10	
Beinvorhalten (in Sekunden) 45°, Rückenlage	>100	30-100	0-30	0	
Kopfeheben (in Sekunden) 45°, Rückenlage	>120	30-120	0-30	0	
Vigorimetertest (in Prozent) Dekrement nach 10 maximalen Faustschlüssen	<15	15-30	30-75	>75	
Vitalkapazität (in Liter) männlich	>3,5	2,5-3,5	1,5-2,5	<1,5	
Vitalkapazität (in Liter) weiblich	>2,5	1,8-2,5	1,2-1,8	<1,2	
Faziopharyngeale Muskulatur					
Gesichtsmuskulatur	Normal	Mimische Schwäche Lidschlussstest	Lidschluss inkomplett	Amimie	
Kauen	Normal	Kauschwäche beim Essen	Nur zerkleinerte Kost	Magensonde	
Schlucken	Normal	Ermüdung beim Essen und Trinken	Verschlucken durch inkompletten Gaumenschluss, nasale Sprache	Magensonde	
Okuläre Symptome					
Doppelbilder (in Sekunden)	>60	10-60	0-10	spontan	
Ptoxis (in Sekunden)	>60	10-60	1-10	spontan	
Minimaler Punktescore: 0 = keine myasthene Symptomatik Maximaler Punktescore: 34 = schwerste Myasthenie					

(Thieme 2000)

Tabelle 2.2.1: Osserman-Klassifikation

Klassifikation der Myasthenia gravis nach Osserman			
Gruppe	Bezeichnung	Leitsymptome	Atemmuskulatur betroffen ja/nein
Gruppe I	Okuläre Myasthenie	- Ptosis - Diplopie - jeweils ein- oder beidseitig	nein
Gruppe IIa	Milde generalisierte Myasthenia gravis	-okuläre Symptome -allmählich bulbäre und skelettale Muskeln betroffen	nein
Gruppe IIb	Mäßig generalisierte Myasthenia gravis	-häufig okuläre Symptome wie Gruppe I -Dysarthrie -Dysphagie -Kaukraft verringert	nein
Gruppe III	Akut progrediente Myasthenia gravis	-Bulbärmuskulatur und Skelettmuskulatur früh und stark involviert -Stammuskulatur früh betroffen	ja
Gruppe IV	Späte, stark ausgeprägte Myasthenia gravis	- entwickelt sich nach 2 Jahren allmählich oder plötzlich aus Gruppe I und Gruppe IIa/IIb	ja

(Osserman und Genkins 1971)

Tabelle 2.6.1: Abkürzungen aus der Software des ZAN 500

Abkürzung aus der Software	Bezeichnung	Maßeinheit aus der Software
Größe	Körpergröße	Zentimeter
Gewicht	Körpergewicht	Kilogramm
Geschlecht	männlich/weiblich	
Alter	Lebensalter	Jahre
FVC _{ex}	Forcierte expiratorische Vitalkapazität	Liter
FEV ₁	Forciertes Expirationsvolumen der 1. Sekunde	Liter
FEV ₁ /IVC	Relative Einsekundenkapazität, Bezugsgröße IVC	%
FEV ₁ /FVC _{ex}	Anteil des Volumens der ersten Sekunde an der Forcierten expiratorischen Vitalkapazität	%
PEF	Maximaler expiratorischer Fluss	Liter/Sekunde
RAW _{tot}	Totale Atemwegsresistance	kPa/l*s
sRAW _{tot}	Spezifische Atemwegsresistance	kPa*s
TGV	Thorakales Gasvolumen	Liter
TLC	Totale Lungenkapazität	Liter
VC	Vitalkapazität	Liter
RV	Residualvolumen	Liter
TGV/TLC	Anteil des TGV am TLC	%
RV/TLC	Anteil RV am TLC	%
VT	Atemzugvolumen	Liter
Bf	Atemfrequenz	Anzahl/Minute
VE	Atemminutenvolumen in Ruhe	Liter/Minute
VT/Ti	Atemzugvolumen durch Inspirationszeit (Inspirationsgeschwindigkeit)	Liter/Sekunde
Ti/T _{tot}	Inspirationszeit zu Dauer eines Atemzuges	
P _{0,1max}	Maximaler Mundverschlussdruck 0,1 Sekunde nach Beginn der Inspiration	kPa
PI _{max}	Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck	kPa
P _{0,1} /VE	Verhältnis P _{0,1} zum Atemminutenvolumen	kPa*min/l
P _{0,1} /P _{0,1max}	Verhältnis von P _{0,1} zum P _{0,1max}	%
P _{0,1max} /PI _{max}	Verhältnis von P _{0,1max} zum PI _{max}	%
P _{0,1} /PI _{max}	Respiratorische Kapazität	%

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der allgemeinen Statistik

3.1.1 Verteilung der Patienten auf die Osserman-Klassen

Wie die Tabelle 3.1.1 zeigt, konnte für die einzelnen Osserman-Klassen folgende Verteilung im Patientenkollektiv gefunden werden: Sechs Patienten wurden zum Zeitpunkt der bodyplethysmographischen Untersuchungen der Klasse I zugeordnet, 14 Patienten der Klasse IIa, 20 Patienten der Klasse IIb, zwei Patienten wurden der Klasse III zugeordnet. Der Klasse IV wurde kein Patient zugeordnet.

Tabelle 3.1.1: Verteilung der Häufigkeiten

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
I	6	14,29	14,29
IIa	14	33,33	33,33
IIb	20	47,62	47,62
III	2	4,76	4,76
IV	0	0,00	0,00
Gesamt	42	100,00	100,00

3.1.2 Patientenkollektiv

Insgesamt erfüllten 42 Patienten die Kriterien aus 2.1, davon waren 24 weiblichen und 18 männlichen Geschlechts (weiblich: 57,2 %; männlich: 42,8 %). Die durchschnittliche Körpergröße lag bei 170,1cm (SD = ±8,85), das durchschnittliche Körpergewicht lag bei 78,76kg (SD = ±14,90), welches einem normgewichtigen Patientenkollektiv entspricht. Das Alter der Probanden betrug im Mittel 57,76 Jahre (SD = ±17,94). Der Beginn der ersten der zwei aufeinander folgenden Untersuchungen lag im Mittel bei 10:42 Uhr, die zweite Messung erfolgte im Anschluss und unmittelbar nach Tensilongabe i. v. .

3.1.3 Gruppe I

Insgesamt umfasste Gruppe I 20 Patienten, davon waren 13 Patienten weiblich und 7 Patienten männlich (weiblich: 65 %; männlich: 35 %). Die mittlere Körpergröße lag bei 170,75 cm (SD = ±10,07) und das mittlere Körpergewicht lag bei 78,55 kg (SD = ±16,58).

Das Durchschnittsalter lag bei 50,80 Jahren ($SD = \pm 20,69$). Die Untersuchung begann im Mittel um 10:51 Uhr, die zweite Messung schloss sich nach Tensilongabe i. v. der ersten Messung an. 6 Patienten wurden der Osseman-Klasse I und 14 Patienten wurden der Klasse IIa zugeordnet.

3.1.4 Gruppe II

In der Gruppe II befanden sich 22 Patienten, von denen 10 Patienten weiblich und 12 Patienten männlich waren (weiblich: 45,45 %; männlich: 54,55 %). Der Durchschnitt der Körpergröße betrug 170,68 cm ($SD = \pm 7,83$), das arithmetische Mittel des Gewichts betrug 78,95 kg ($SD = \pm 13,59$). Der Durchschnitt des Alters lag bei 64,09 Jahren ($SD = \pm 12,36$). Die Untersuchung begann im Mittel um 10:34 Uhr die zweite Messung schloss sich nach Tensilongabe i. v. der ersten Messung an. Von den 22 Patienten entfielen 20 auf die Osseman-Klasse IIb und 2 auf die Osseman-Klasse III.

3.2 Ergebnisse der Bodyplethysmographie

3.2.1 Inspiratorische Vitalkapazität - IVC (Liter)

Der Tensilontest führt zu einem geringen Anstieg der Mittelwerte von IVC in allen drei Gruppen (Tab.: 3.2.1.1 und Abb.: 3.2.1.1), dabei ist der Unterschied im Gesamtkollektiv mit $p=0,130$, in Gruppe I mit $p=0,290$ und in Gruppe mit $p=0,297$ nicht signifikant. IVC vT ist im Vergleich zum Referenzwert signifikant verringert ($p<0,001$), IVC nT ist im Vergleich zum Referenzwert bei einem $p=0,001$ ebenfalls signifikant verringert. Die Messwerte von Gruppe I (vT: $p=0,217$; nT: $p=0,195$) und Gruppe II (vT: $p=0,748$; nT: $p=0,971$) im Vergleich zum Referenzwert sind nicht signifikant verringert.

Tab.: 3.2.1.1: Deskriptive Statistik zu IVC

		IVC vT	IVC nT	IVC Gruppe I vT	IVC Gruppe I nT	IVC Gruppe II vT	IVC Gruppe II nT	IVC Soll vT/nT
N	Gültig	41	41	19	19	22	22	41
	Fehlend	1	1	1	1	0	0	1
Mittelwert		3,13	3,23	3,35	3,45	2,94	3,04	3,60
Standardabweichung		1,15	1,13	1,14	1,21	1,16	1,06	0,90
Varianz		1,33	1,28	1,29	1,45	1,34	1,12	0,82
Median		3,16	3,09	3,32	3,55	2,85	2,89	3,55

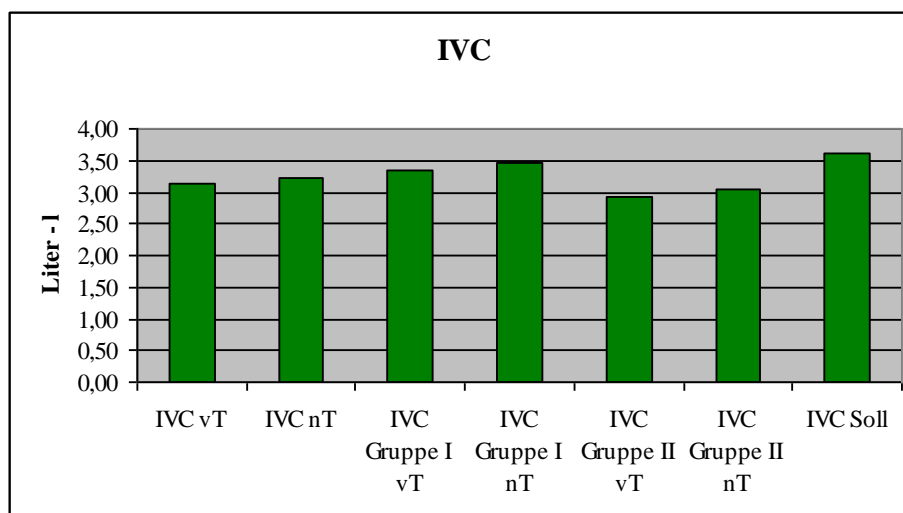


Abbildung 3.2.1.1: Die Tensilongabe führt zu keinen signifikanten Veränderungen bei IVC. Die Mittelwerte des Gesamtkollektivs unterscheiden sich signifikant vom Sollwert (beide $p=0,001$).

3.2.2 Forcierte Vitalkapazität expiratorisch - FVC_{ex} (Liter)

Die Gabe von Tensilon führt zu einem Anstieg von FVC_{ex} . Der Anstieg ist im Gesamtkollektiv mit $p=0,087$, in Gruppe I mit $p=0,247$ und in Gruppe II mit $p=0,219$ nicht signifikant.

FVC_{ex} vT ist mit $p<0,001$ signifikant gegenüber dem Normwert verringert, FVC_{ex} nT mit $p<0,001$ ebenfalls.

Die Mittelwerte von beiden Messungen der Gruppe I (vT: $p=0,484$; nT: $p=0,229$) und Gruppe II (vT: $p=0,461$; nT: $p=0,779$) unterscheiden sich nicht signifikant vom Referenzwert (Tab.: 3.2.2.1 und Abb.: 3.2.2.1).

Tab.: 3.2.2.1: Deskriptive Statistik zu FVC_{ex}

		FVC_{ex} vT	FVC_{ex} nT	FVC_{ex} Gruppe I vT	FVC_{ex} Gruppe I nT	FVC_{ex} Gruppe II vT	FVC_{ex} Gruppe II nT	FVC_{ex} Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	42
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		3,02	3,16	3,22	3,37	2,84	2,97	3,54
Standardabweichung		1,12	1,11	1,14	1,18	1,09	1,03	0,83
Varianz		1,25	1,23	1,30	1,39	1,20	1,06	0,68
Median		2,98	3,06	3,31	3,48	2,84	2,79	3,52

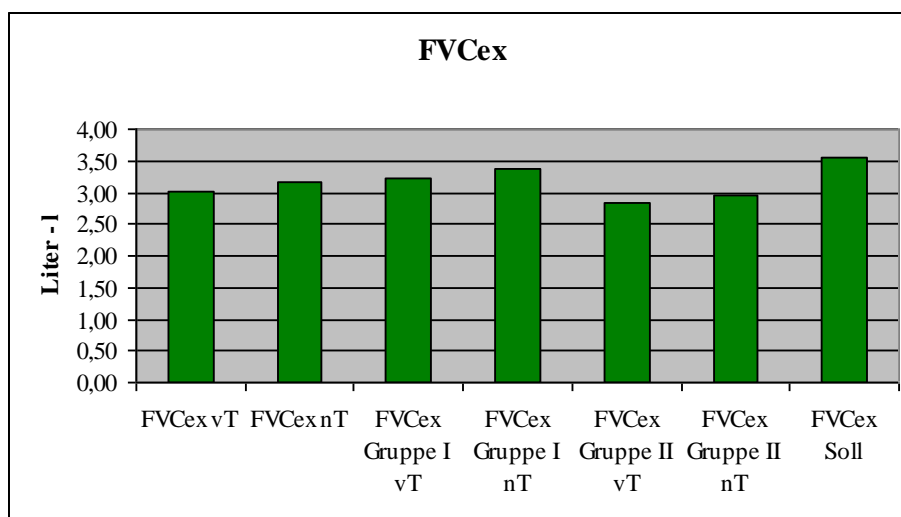


Abbildung 3.2.2.1: Die Tensilongabe führt zu keinen signifikanten Veränderungen bei FVC_{ex} . Die Mittelwerte des Gesamtkollektivs unterscheiden sich signifikant vom Sollwert (beide $p<0,001$).

3.2.3 Forciertes expiratorisches Volumen der 1. Sekunde - FEV₁ (Liter)

FEV₁ zeigt im Tensilontest einen leichten Anstieg der Mittelwerte im Gesamtkollektiv und den beiden Untergruppen. Dabei ist der Unterschied im Gesamtkollektiv mit $p=0,322$, in Gruppe I mit $p=0,590$ und in Gruppe II mit $p=0,379$ jeweils nicht signifikant. FEV₁ vT unterscheidet sich mit einem $p=0,007$ signifikant vom Referenzwert, FEV₁ nT ebenfalls mit $p=0,013$.

In der Gruppe I ist der Unterschied zum Normwert sowohl vT ($p=0,264$) als auch nT ($p=0,189$) jeweils nicht signifikant. Gleiches gilt für die Gruppe II, hier sind vT ($p=0,272$) und nT ($p=0,374$) nicht signifikant vom Normwert verschieden (Tab.: 3.2.3.1 und Abb.: 3.2.3.1).

Tab.: 3.2.3.1: Deskriptive Statistik zu FEV₁

		FEV ₁ vT	FEV ₁ nT	FEV ₁ Gruppe I vT	FEV ₁ Gruppe I nT	FEV ₁ Gruppe II vT	FEV ₁ Gruppe II nT	FEV ₁ Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	42
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		2,59	2,65	2,84	2,90	2,35	2,42	2,88
Standardabweichung		0,98	0,93	1,04	1,04	0,88	0,77	0,64
Varianz		0,96	0,86	1,09	1,07	0,77	0,59	0,41
Median		2,49	2,66	2,95	2,96	2,29	2,34	2,80

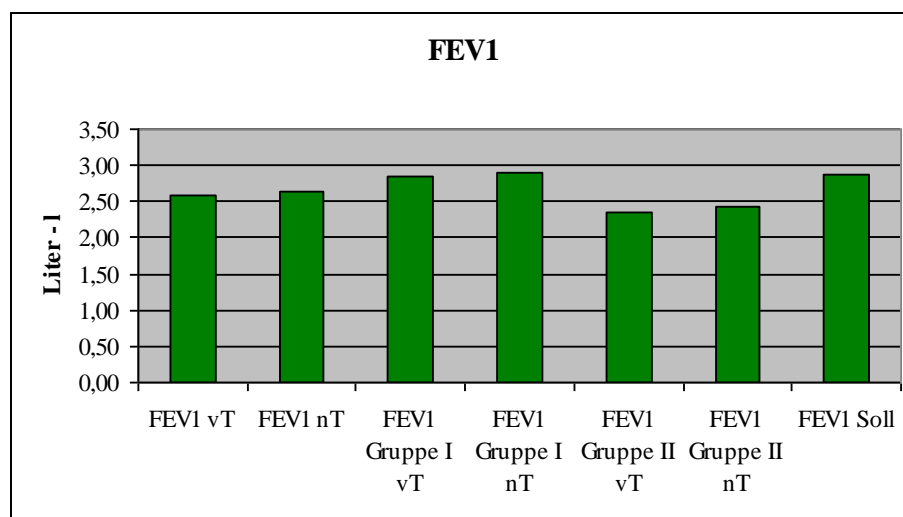


Abbildung 3.2.3.1: Die Tensilongabe führt zu keinen signifikanten Veränderungen bei FEV₁. Die Mittelwerte des Gesamtkollektivs unterscheiden sich signifikant vom Sollwert (vT $p=0,007$; nT $P=0,013$).

3.2.4 Relative Einsekundenkapazität - FEV₁/IVC (%)

Nach Tensilongabe erhöht sich die Relative Einsekundenkapazität im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen. Im Gesamtkollektiv ist der Unterschied mit $p=0,248$, in Gruppe I mit $p=0,345$ und in Gruppe II mit $p=0,527$ jeweils nicht signifikant. Signifikant erhöht gegenüber dem Referenzwert sind sowohl FEV₁/IVC vT ($p<0,001$) als auch FEV₁/IVC nT ($p<0,001$). Für FEV₁/IVC Gruppe I vT besteht eine signifikante Erhöhung gegenüber dem Referenzwert ($p=0,012$). Gleiches gilt für FEV₁/IVC Gruppe I nT und dem Referenzwert ($p=0,023$).

Für die Mittelwerte der Gruppe II im Vergleich zum Sollwert lassen sich für vT ($p=0,269$) und nT ($p=0,456$) keine signifikanten Unterschiede feststellen (Tab.: 3.2.4.1 und Abb.: 3.2.4.1).

Tab.: 3.2.4.1: Deskriptive Statistik zu FEV₁/IVC

		FEV ₁ / IVC vT	FEV ₁ / IVC nT	FEV ₁ / IVC Gruppe I vT	FEV ₁ / IVC Gruppe I nT	FEV ₁ / IVC Gruppe II vT	FEV ₁ / IVC Gruppe II nT	FEV ₁ / IVC Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	42
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		82,43	81,52	84,35	83,10	80,68	80,09	77,48
Standardabweichung		7,91	7,10	8,07	6,73	7,51	7,27	3,31
Varianz		62,49	50,35	65,08	45,25	56,42	52,85	10,99
Median		82,50	82,00	83,5	82,50	81,00	80,50	76,00

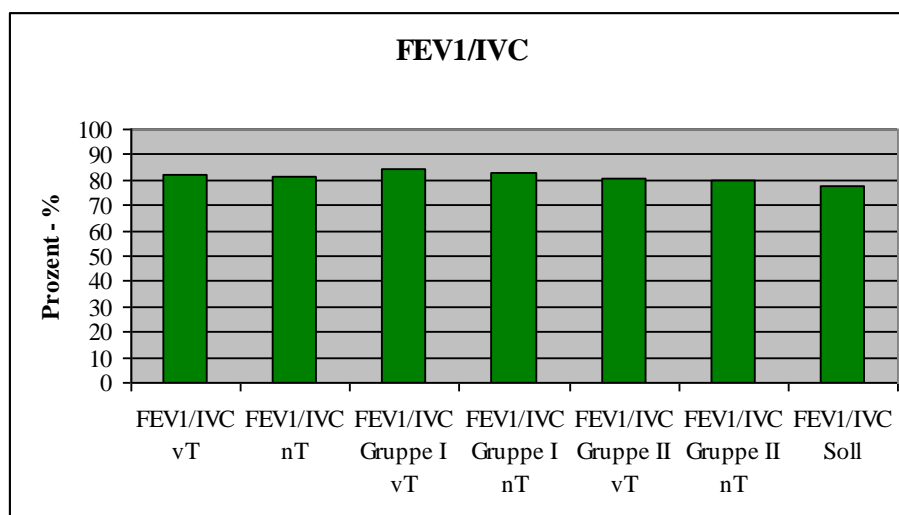


Abbildung 3.2.4.1: Die Tensilongabe führt zu keinen signifikanten Veränderungen bei FEV₁/IVC. Die Mittelwerte des Gesamtkollektivs unterscheiden sich signifikant vom Sollwert (beide $p<0,001$). FEV₁/IVC Gruppe I vT ($p=0,012$) und FEV₁/IVC Gruppe I nT ($p=0,023$) sind signifikant erhöht.

3.2.5 Verhältnis FEV_1 zur FVC_{ex} - FEV_1/FVC_{ex}

Die Gabe von Tensilon führt im Gesamtkollektiv zu einer signifikanten Verringerung von FEV_1/FVC_{ex} nT im Vergleich FEV_1/FVC_{ex} vT mit $p=0,046$, in den Gruppen I ($p=0,093$) und II ($p=0,271$) bleibt der Unterschied nicht signifikant.

Die Erhöhung von FEV_1/FVC_{ex} im Gesamtkollektiv gegenüber dem Sollwert ist sowohl vT als auch nT mit einem $p<0,001$ signifikant. Für die Gruppe I ist die Erhöhung gegenüber dem Sollwert sowohl vT ($p<0,001$) als auch nT ($p=0,003$) signifikant. In der Gruppe II ist die Erhöhung gegenüber dem Referenzwert mit einem $p=0,015$ vT und einem $p=0,047$ ebenfalls signifikant (Tab.: 3.2.5.1 und Abb.: 3.2.5.1).

Tab.: 3.2.5.1: Deskriptive Statistik zu FEV_1/FVC_{ex}

		FEV_1/FVC_{ex} vT	FEV_1/FVC_{ex} nT	FEV_1/FVC_{ex} Gruppe I vT	FEV_1/FVC_{ex} Gruppe I nT	FEV_1/FVC_{ex} Gruppe II vT	FEV_1/FVC_{ex} Gruppe II nT	FEV_1/FVC_{ex} Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	41
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	1
Mittelwert		86,24	84,24	88,65	86,15	84,05	82,50	77,32
Standardabweichung		8,87	8,22	8,36	8,07	8,93	8,15	3,19
Varianz		78,67	67,65	69,92	65,19	79,76	66,45	10,17
Median		87,00	84,00	88,00	85,00	86,00	83,00	76,00

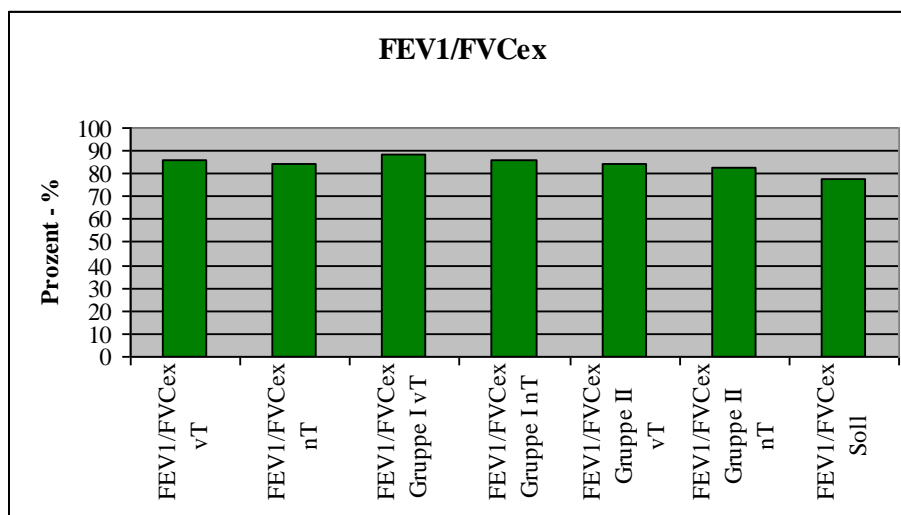


Abbildung 3.2.5.1: Die Tensilongabe führt zu einer signifikanten Erhöhung von FEV_1/FVC_{ex} nT gegenüber FEV_1/FVC_{ex} vT ($p=0,046$). FEV_1/FVC_{ex} ist im Gesamtkollektiv gegenüber der Referenz erhöht (beide $p<0,001$). Gleiches gilt für FEV_1/FVC_{ex} Gruppe I (vT $p<0,001$; nT $p=0,003$) und FEV_1/FVC_{ex} Gruppe II (vT $p=0,015$; nT $p=0,047$).

3.2.6 Expiratorischer Spitzenfluss - PEF (Liter/Sekunde)

Die Gabe von Tensilon führt beim PEF im Gesamtkollektiv und den beiden Untergruppen zu Änderungen in den Mittelwerten. Im Gesamtkollektiv ist der Unterschied mit $p=0,591$, in Gruppe I mit $p=0,159$ und in Gruppe II mit $p=0,606$ jeweils nicht signifikant.

PEF vT und PEF nT sind gegenüber dem Referenzwert jeweils mit $p<0,001$ signifikant verringert. In Gruppe I ist PEF vT gegenüber dem Normwert verringert, mit $p=0,088$ ist der Unterschied nicht signifikant. Für PEF Gruppe I nT ist der Unterschied ebenfalls nicht signifikant ($p=0,161$).

PEF Gruppe II vT ist mit einem $p=0,007$ signifikant gegenüber dem Referenzwert verringert, PEF Gruppe II nT ist ebenfalls signifikant gegenüber dem Referenzwert verringert ($p=0,002$).

Tab.: 3.2.6.1: Deskriptive Statistik zu PEF

		PEF vT	PEF nT	PEF Gruppe I vT	PEF Gruppe I nT	PEF Gruppe II vT	PEF Gruppe II nT	PEF Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	42
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		5,24	5,31	5,35	5,62	5,14	5,04	7,18
Standardabweichung		2,23	2,05	2,60	2,34	1,90	1,76	1,20
Varianz		4,98	4,20	6,74	5,48	3,60	3,08	1,45
Median		4,98	4,93	4,90	5,06	4,98	4,72	7,14

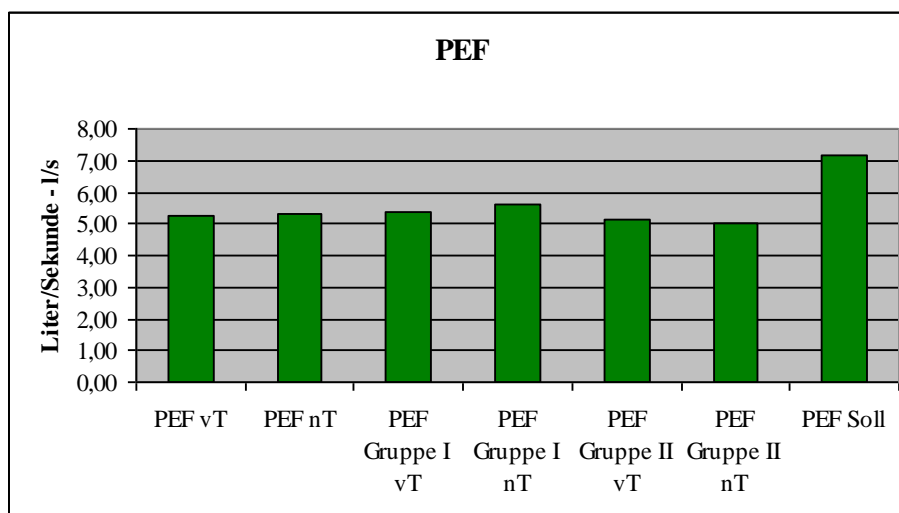


Abbildung 3.2.6.1: Die Tensilongabe hat keinen Einfluss auf PEF. Im Gesamtkollektiv ist PEF jeweils vT und nT mit $p<0,001$ gegenüber dem Referenzwert verringert. Gleiches gilt für Gruppe II vT ($p=0,007$) und nT ($p=0,002$).

3.2.7 Totale Atemwegsresistance - RAW_{tot} (kPa/l*s)

Die Totale Atemwegsresistance steigt nach Tensilongabe in allen drei Gruppen signifikant an. Dabei ist der Unterschied zwischen erster und zweiter Messung im gesamten Patientenkollektiv mit $p < 0,001$, in der Gruppe I mit $p = 0,018$ und in der Gruppe II mit $p = 0,016$ jeweils signifikant.

Im Gesamtkollektiv ist die Erhöhung des RAW_{tot} sowohl vor ($p = 0,005$) als auch nach Tensilongabe ($p < 0,001$) gegenüber dem Normwert signifikant. In der Gruppe I ist vT mit einem $p = 0,019$ signifikant erhöht, bei nT mit einem $p = 0,007$ ebenso.

In der Gruppe II ist die Erhöhung von vT gegenüber dem Referenzwert mit einem $p = 0,088$ nicht signifikant, bei nT ist die Erhöhung mit $p = 0,012$ signifikant (Tab.:3.2.7.1 und Abb.:3.2.7.1).

Tab.: 3.2.7.1: Deskriptive Statistik zu RAW_{tot}

		RAW_{tot} vT	RAW_{tot} nT	RAW_{tot} Gruppe I vT	RAW_{tot} Gruppe I nT	RAW_{tot} Gruppe II vT	RAW_{tot} Gruppe II nT	RAW_{tot} Soll vT/nT
N	Gültig	42	41	20	19	22	22	42
	Fehlend	0	1	0	1	0	0	0
Mittelwert		0,38	0,46	0,38	0,47	0,38	0,45	0,30
Standardabweichung		0,17	0,24	0,13	0,24	0,20	0,25	0,01
Varianz		0,03	0,06	0,02	0,06	0,04	0,06	0,00
Median		0,35	0,38	0,35	0,37	0,37	0,39	0,30

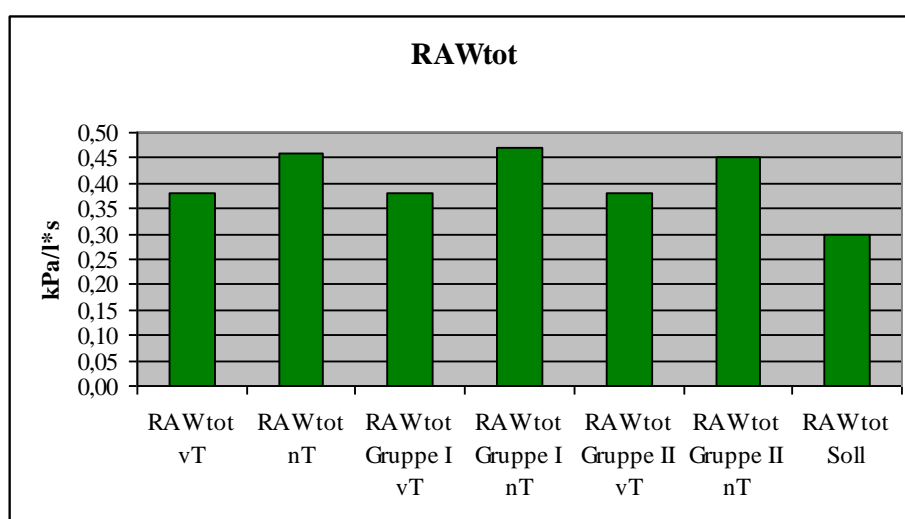


Abbildung 3.2.7.1: Die Tensilongabe führt zur Erhöhung von RAW_{tot} . Diese Erhöhung ist im Gesamtkollektiv signifikant ($p < 0,001$), in Gruppe I ($p = 0,018$) und Gruppe II ($p = 0,016$) ebenso. Im Gesamtkollektiv ist RAW_{tot} sowohl vor ($p = 0,005$), als auch nach Tensilongabe ($p < 0,001$) gegenüber dem Sollwert erhöht. Gleiches gilt für Gruppe I (vT $p = 0,019$; nT $p = 0,007$) und Gruppe II nT ($p = 0,012$).

3.2.8 Spezifische Atemwegsresistance - $sRAW_{tot}$ (kPa*s)

Die Spezifische Atemwegsresistance zeigt nach Tensilongabe einen signifikanten Anstieg der Mittelwerte in allen drei Gruppen. Dabei ist der Anstieg im gesamten Kollektiv mit einem $p < 0,001$ signifikant, in Gruppe I mit einem $p < 0,001$ signifikant und in Gruppe II mit einem $p < 0,001$ signifikant.

Der Anstieg der Mittelwerte im Gesamtkollektiv gegenüber dem Sollwert ist sowohl bei $sRAW_{tot}$ vT als auch bei $sRAW_{tot}$ nT mit $p < 0,001$ signifikant. Gleiches gilt für die beiden Untergruppen: auch hier sind die Mittelwerte sowohl vT als auch nT gegenüber dem Sollwert mit $p < 0,001$ signifikant erhöht (Tab.: 3.2.8.1 und Abb.: 3.2.8.1).

Tab.: 3.2.8.1: Deskriptive Statistik zu $sRAW_{tot}$

		$sRAW_{tot}$ vT	$sRAW_{tot}$ nT	$sRAW_{tot}$ Gruppe I vT	$sRAW_{tot}$ Gruppe I nT	$sRAW_{tot}$ Gruppe II vT	$sRAW_{tot}$ Gruppe II nT	$sRAW_{tot}$ Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	41
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	1
Mittelwert		1,2712	1,5100	1,2470	1,4860	1,2932	1,5318	0,7520
Standardabweichung		0,5589	0,7440	0,3694	0,5884	0,6968	0,8755	0,1080
Varianz		0,3124	0,5536	0,1364	0,3463	0,4855	0,7664	0,0117
Median		1,1350	1,2400	1,2450	1,3400	1,0850	1,1600	0,7300

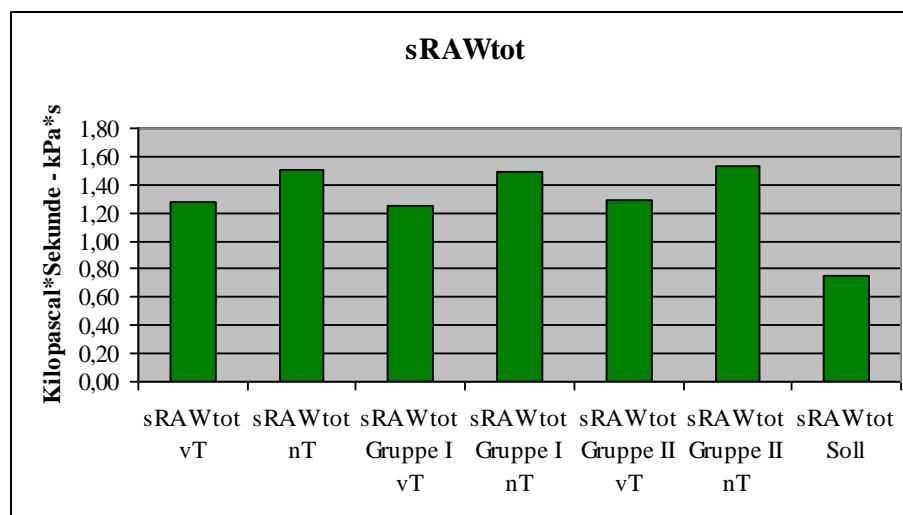


Abbildung 3.2.8.1: Die Tensilongabe führt zum Anstieg von $sRAW_{tot}$ im Gesamtkollektiv ($p < 0,001$) und in den beiden Gruppen (jeweils $p < 0,001$). Der Unterschied zum Sollwert ist für das gesamte Kollektiv signifikant (vT und nT $p < 0,001$), gleiches gilt für Gruppe I (vT und nT $p < 0,001$) und Gruppe II (vT und nT $p < 0,001$).

3.2.9 Intrathorakales Gasvolumen - ITGV (Liter)

Auf das Thorakale Gasvolumen bzw. das intrathorakale Gasvolumen hat der Tensilonstest keine Wirkung. Der Unterschied zwischen erster und zweiter Messung im Gesamtkollektiv bleibt mit $p=0,862$, in der Gruppe I mit $p=0,741$ und in der Gruppe II mit $p=0,553$ nicht signifikant.

Werden im Gesamtkollektiv ITGV vT und nT mit dem Normwert verglichen, sind beide Werte signifikant erhöht (vT $p=0,009$; nT $p=0,004$). Dies gilt auch für die Gruppe I vT mit $p=0,010$ und nT bei $p=0,008$. In der Gruppe II ist vT mit einem $p=0,003$ gegenüber dem Sollwert signifikant erhöht, bei nT mit einem $p=0,004$ ebenfalls (Tab.: 3.2.9.1 und Abb.: 3.2.9.1).

Tab.: 3.2.9.1: Deskriptive Statistik zu ITGV

		ITGV vT	ITGV nT	ITGV Gruppe I vT	ITGV Gruppe I nT	ITGV Gruppe II vT	ITGV Gruppe II nT	ITGV Soll vT/nT
N	Gültig	42	41	20	19	22	22	42
	Fehlend	0	1	0	1	0	0	0
Mittelwert		3,45	3,46	3,46	3,38	3,44	3,52	3,11
Standardabweichung		1,01	0,99	1,13	0,92	0,91	1,07	0,48
Varianz		1,02	0,99	1,28	0,85	0,83	1,14	0,23
Median		3,40	3,48	3,22	3,48	3,56	3,48	2,88

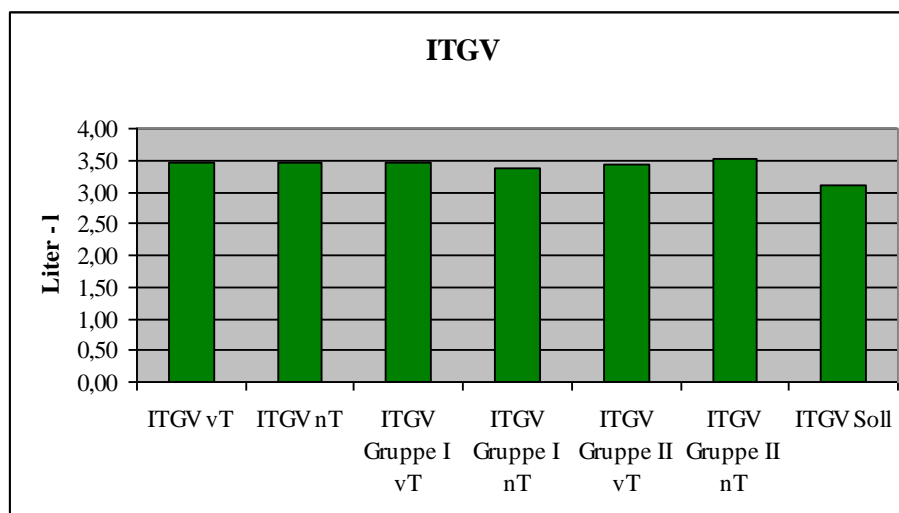


Abbildung 3.2.9.1: Die Tensilongabe führt zu keiner signifikanten Änderung beim ITGV. Die Mittelwerte des Gesamtkollektivs unterscheiden sich vT ($p=0,009$) und nT ($p=0,004$) signifikant vom Referenzwert. Gleiches gilt für Gruppe I (vT $p=0,010$; nT $p=0,008$) und Gruppe II (vT $p=0,003$; nT $p=0,004$).

3.2.10 Totale Lungenkapazität - TLC (Liter)

Auf die Totale Lungenkapazität hat die Gabe von Tensilon keine Wirkung. Im Gesamtkollektiv ist der Unterschied mit $p=0,073$, in Gruppe I mit $p=0,136$ und in Gruppe II mit $0,228$ nicht signifikant. Im gesamten Patientenkollektiv sind TLC vT ($p=0,087$) und nT ($p=0,934$) jeweils nicht signifikant gegenüber dem Sollwert verändert. In der Gruppe I ist die verringerte TLC bei vT gegenüber dem Sollwert mit $p=0,070$ nicht signifikant, bei nT ist die TLC mit $p=0,037$ signifikant verringert. In der Gruppe II ist die verringerte TLC bei vT mit $p=0,151$ nicht signifikant, bei nT mit einem $p=0,059$ ebenfalls (Tab.: 3.2.10 und Abb.: 3.2.10.1).

Tab.: 3.2.10.1: Deskriptive Statistik zu TLC

		TLC vT	TLC nT	TLC Gruppe I vT	TLC Gruppe I nT	TLC Gruppe II vT	TLC Gruppe II nT	TLC Soll vT/nT
N	Gültig	42	41	20	19	22	22	42
	Fehlend	0	1	0	1	0	0	0
Mittelwert		5,70	5,92	5,75	5,93	5,66	5,92	5,97
Standardabweichung		1,47	1,62	1,46	1,55	1,52	2,71	1,10
Varianz		2,18	2,62	2,14	2,39	2,31	2,94	1,22
Median		5,52	5,62	5,48	5,62	5,63	5,52	5,50

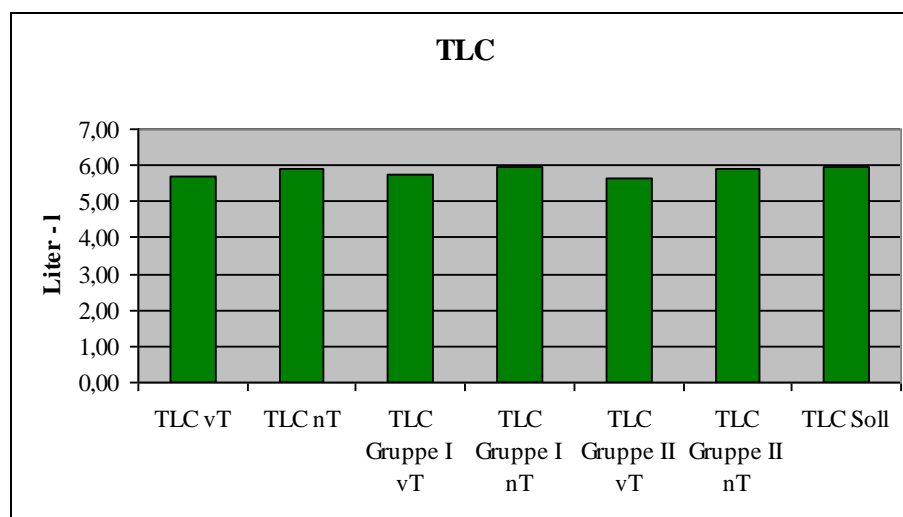


Abbildung 3.2.10.1: Die Gabe von Tensilon hat keine Wirkung auf die TLC. Lediglich TLC Gruppe I nT ist gegenüber dem Sollwert signifikant verringert ($p=0,037$).

3.2.11 Residualvolumen - RV (Liter)

Das Residualvolumen steigt nach Tensilongabe in allen drei Gruppen an, dieser Anstieg ist im Gesamtkollektiv mit $p=0,388$, in Gruppe I mit $p=0,775$ und in Gruppe II mit $p=0,420$ nicht signifikant.

RV vT und des RV nT sind gegenüber dem Normwert jeweils mit einem $p<0,001$ signifikant erhöht. In der Gruppe I ist die Erhöhung ebenfalls signifikant: bei Gruppe I vT mit $p=0,025$, und Gruppe I nT mit $p=0,007$.

In der Gruppe II ist die Erhöhung des Residualvolumens sowohl bei vT als auch bei nT jeweils mit $p<0,001$ signifikant.

Tab.: 3.2.11.1: Deskriptive Statistik zu RV

		RV vT	RV nT	RV Gruppe I vT	RV Gruppe I nT	RV Gruppe II vT	RV Gruppe II nT	RV Soll vT/nT
N	Gültig	42	41	20	19	22	22	42
	Fehlend	0	1	0	1	0	0	0
Mittelwert		2,54	2,64	2,35	2,39	2,71	2,87	2,13
Standardabweichung		0,80	0,91	0,87	0,68	0,71	1,03	0,44
Varianz		0,64	0,82	0,75	0,46	0,51	1,06	0,19
Median		2,59	2,62	2,28	2,55	2,75	2,78	2,11

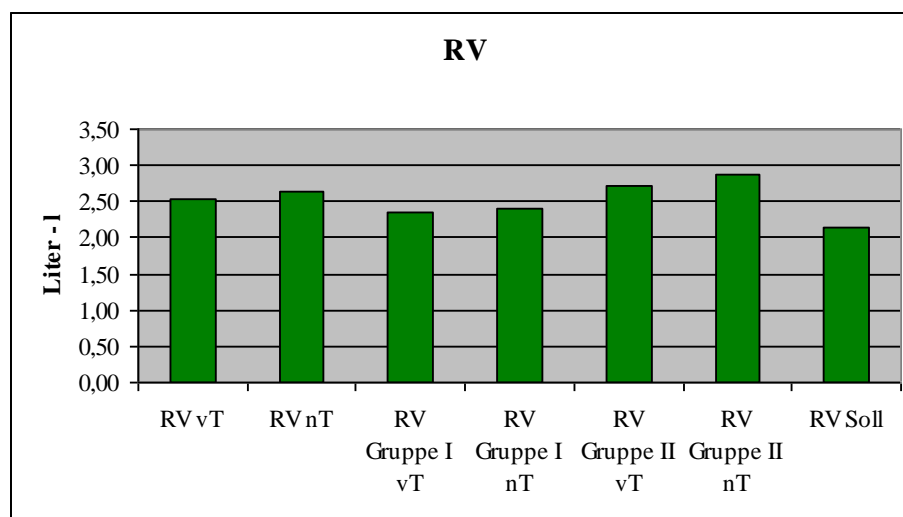


Abbildung 3.2.11.1: Die Tensilongabe hat keine Wirkung auf RV. Im Gesamtkollektiv ist der Mittelwert von RV sowohl vT, als auch nT signifikant gegenüber dem Sollwert erhöht (jeweils $p<0,001$). Gleiches gilt für Gruppe I (vT $p=0,025$; nT $p=0,007$) und Gruppe II (vT und nT jeweils $p<0,001$).

3.2.12 Verhältnis thorakales Gasvolumen zur totalen Lungenkapazität - TGV/TLC (Prozent)

Die Gabe von Tensilon führt in allen drei Gruppen zu einer Verringerung des Quotienten TGV/TLC. Dieser Unterschied ist für das Gesamtkollektiv mit $p=0,096$, in Gruppe I mit $p=0,239$ und in Gruppe II mit $p=0,257$ nicht signifikant. Die Erhöhung des TGV/TLC im Gesamtkollektiv gegenüber dem Normwert ist sowohl für vT ($p<0,001$), als auch für nT ($p=0,018$) signifikant. In der Gruppe I ist diese Differenz zum Normwert nur für vT signifikant ($p=0,006$), nicht jedoch für nT mit $p=0,081$.

TGV/TLC in der Gruppe II vT ist mit einem $p=0,003$ und bei nT mit $p=0,003$ ebenfalls signifikant gegenüber dem Normwert erhöht (Tab.: 3.2.12.1, Abb.: 3.2.12.1).

Tab.: 3.2.12.1: Deskriptive Statistik zu TGV/TLC

		TGV/ TLC vT	TGV/ TLC nT	TGV/ TLC Gruppe I vT	TGV/ TLC Gruppe I nT	TGV/ TLC Gruppe II vT	TGV/ TLC Gruppe II nT	TGV/ TLC Soll vT/nT
N	Gültig	42	41	20	19	22	22	42
	Fehlend	0	1	0	1	0	0	0
Mittelwert		60,86	58,66	59,90	57,16	61,73	59,95	55,16
Standardabweichung		9,44	8,91	8,68	9,05	10,20	8,79	3,49
Varianz		89,05	79,38	75,36	81,92	104,02	77,19	12,16
Median		61,00	58,00	60,50	57,00	62,5	61,00	56,00

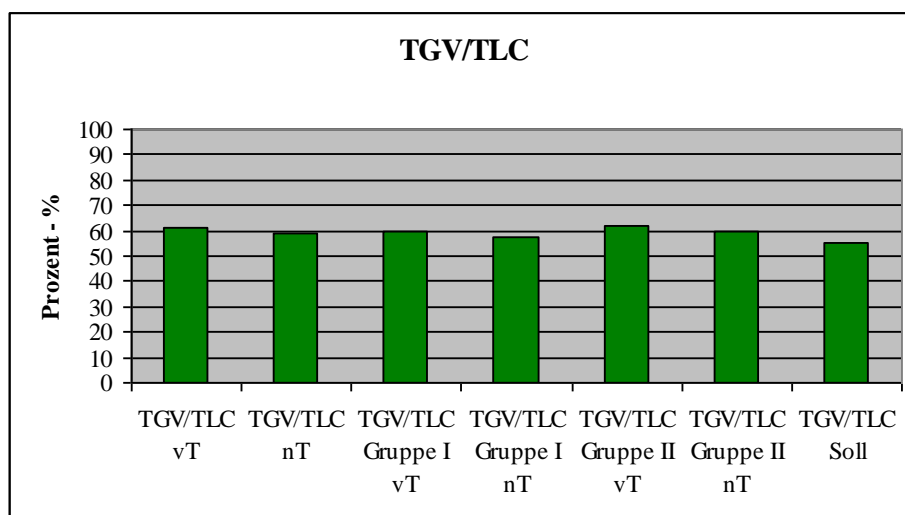


Abbildung 3.2.12.1: Der Tensilontest hat keine Wirkung auf den Quotienten TGV/TLC. Im Gesamtkollektiv sind die Messwerte vT ($p<0,001$) und nT ($p=0,018$) gegenüber dem Sollwert signifikant erhöht. In Gruppe I gilt dies für den Mittelwert vT ($p=0,006$) und in Gruppe II für den Mittelwert vT ($p=0,003$).

3.2.13 Verhältnis Residualvolumen zur totalen Lungenkapazität - RV/TLC (Prozent)

Auf das Verhältnis vom Residualvolumen zur gesamten Lungenkapazität hat Tensilon keinen Einfluss. Im Gesamtkollektiv bleibt der Unterschied mit $p=0,758$, in Gruppe I mit $p=0,870$ und in Gruppe II mit $p=0,798$ nicht signifikant. Die Erhöhung des RV/TLC im Vergleich zum Sollwert im gesamten Patientenkollektiv ist sowohl vT als auch nT jeweils mit $p<0,001$ signifikant. In der Gruppe I dagegen ist der Unterschied zum Sollwert sowohl vT ($p=0,192$) als auch nT ($p=0,100$) nicht signifikant.

In der Gruppe II sind die Mittelwerte sowohl vT als auch nT jeweils mit $p<0,001$ gegenüber dem Sollwert erhöht (Tab.: 3.2.13.1 und Abb.:3.2.13.1).

Tab.: 3.2.13.1: Deskriptive Statistik zu RV/TLC

		RV/ TLC vT	RV/ TLC nT	RV/ TLC Gruppe I vT	RV/ TLC Gruppe I nT	RV/ TLC Gruppe II vT	RV/ TLC Gruppe II nT	RV/ TLC Soll vT/nT
N	Gültig	42	20	42	19	22	22	42
	Fehlend	0	1	0	1	0	0	0
Mittelwert		45,21	44,98	41,00	40,89	49,05	48,50	37,40
Standardabweichung		12,09	10,32	13,03	9,57	9,98	9,81	5,92
Varianz		146,27	106,42	169,79	91,54	99,66	96,17	35,06
Median		45,00	46,00	40,00	42,00	49,50	49,50	40,00

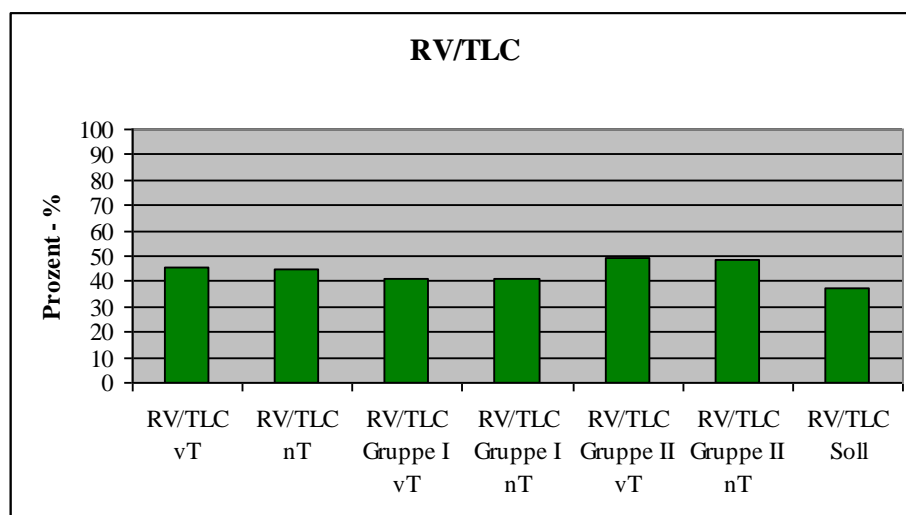


Abbildung 3.2.13.1: Die Gabe von Tensilon hat keine Wirkung auf den Quotienten RV/TLC. Im Gesamtkollektiv unterscheidet sich der Mittelwert sowohl vT, als auch nT signifikant vom Normwert (jeweils $p<0,001$). In Gruppe II unterscheiden sich ebenfalls beide Mittelwerte signifikant vom Normwert (jeweils $p<0,001$).

3.2.14 Atemzugvolumen - VT (Liter)

Die Gabe von Tensilon hat keine Wirkung auf das Atemzugvolumen. Im Gesamtkollektiv ist der Unterschied mit $p=0,860$, in Gruppe I mit $p=0,811$ und in Gruppe II mit $p=0,664$ jeweils nicht signifikant. Beim Gesamtkollektiv sind VT vT und VT nT jeweils mit einem $p<0,001$ gegenüber dem Normwert erhöht. In der Gruppe I ist die Erhöhung des vT gegenüber dem Normwert bei einem $p=0,016$ signifikant, für nT mit einem $p=0,010$ ebenfalls. Auch in der Gruppe II ist die Erhöhung bei beiden Mittelwerten mit $p<0,001$ signifikant (Tab.: 3.2.14.1 und Abb.: 3.2.14.1).

Tab.: 3.2.14.1: Deskriptive Statistik zu VT

		VT vT	VT nT	VT Gruppe I vT	VT Gruppe I nT	VT Gruppe II vT	VT Gruppe II nT	VT Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	41
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		0,87	0,86	0,83	0,85	0,90	0,87	0,60
Standardabweichung		0,34	0,34	0,36	0,35	0,33	0,34	0,00
Varianz		0,12	0,11	0,13	0,12	0,11	0,11	0,00
Median		0,77	0,82	0,75	0,79	0,77	0,83	0,60

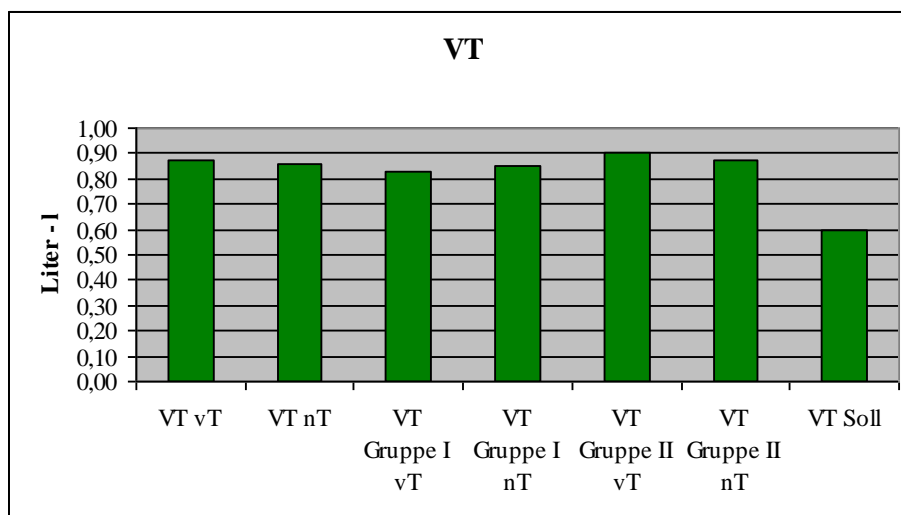


Abbildung 3.2.14.1: Die Gabe von Tensilon hat keine Wirkung auf das Atemzugvolumen. Im Gesamtkollektiv sind die Messwerte vT und nT (jeweils mit $p<0,001$) signifikant gegenüber dem Sollwert erhöht. In Gruppe I trifft dies für die Messwerte vT ($p=0,016$) und nT ($p=0,010$) ebenfalls zu. Für die Gruppe II sind die Messwerte vT und nT ($p<0,001$) signifikant gegenüber dem Normwert erhöht.

3.2.15 Atemfrequenz - Bf

Die Gabe von Tensilon führt zu einem Anstieg der Mittelwerte. Der Anstieg ist im Gesamtkollektiv mit $p=0,432$, in Gruppe I mit $p=0,327$ und in Gruppe II mit $p=0,794$ jeweils nicht signifikant. Die Erhöhung der Atemfrequenz gegenüber dem Normwert ist im Gesamtkollektiv sowohl vT als auch nT jeweils mit $p<0,001$ signifikant. In Gruppe I ist die Erhöhung von Bf gegenüber der Norm sowohl vT als auch nT mit $p=0,002$ signifikant. Bei Bf Gruppe II vT ist die Erhöhung gegenüber dem Normwert mit $p=0,049$ signifikant, bei Bf Gruppe II nT mit $p=0,011$ ebenfalls.

Tab.: 3.2.15.1: Deskriptive Statistik zu Bf

		Bf vT	Bf nT	Bf Gruppe I vT	Bf Gruppe I nT	Bf Gruppe II vT	Bf Gruppe II nT	Bf Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	41
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	1
Mittelwert		19,14	19,57	19,35	20,00	18,95	19,18	16,00
Standardabweichung		5,18	5,12	4,39	5,50	5,90	4,85	0,00
Varianz		26,81	26,20	19,29	30,21	34,81	23,49	0,00
Median		20,00	20,00	20,00	21,50	20,00	19,50	16,00

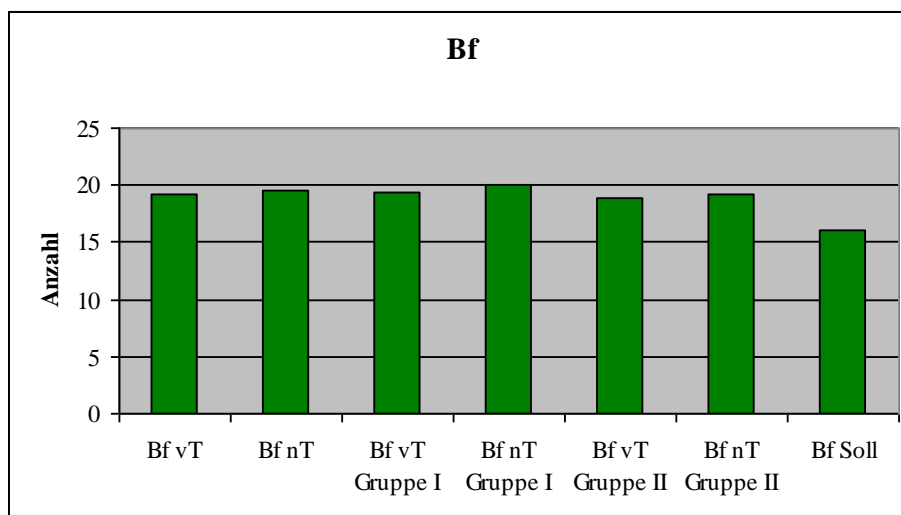


Abbildung 3.2.15.1: Die Tensilongabe hat keine Wirkung auf die Atemfrequenz Bf. Im Gesamtkollektiv sind die Messwerte vT und nT (jeweils $p<0,001$) signifikant gegenüber dem Sollwert erhöht. Gleiches gilt für Gruppe I vT und nT (jeweils mit $p=0,002$) und für Gruppe II vT und nT (jeweils $p<0,001$).

3.2.16 Atemminutenvolumen in Ruhe - VE (Liter/Minute)

Das Atemminutenvolumen VE steigt nach Tensilongabe an. Im gesamten Patientenkollektiv ist dieser Unterschied mit einem $p=0,527$, in Gruppe I mit $p=0,500$ und in Gruppe II mit $p=0,858$ jeweils nicht signifikant. Im Gesamtkollektiv ist VE sowohl vT als auch nT jeweils mit $p<0,001$ gegenüber dem Referenzwert erhöht. In VE Gruppe I vT ist die Erhöhung mit einem $p=0,011$ signifikant, bei nT mit einem $p=0,008$ ebenfalls.

In der Gruppe II ist VE gegenüber dem Sollwert bei vT ($p=0,005$) und bei nT ($p=0,004$) signifikant erhöht (Tab.: 3.2.16.1 und Abb.: 3.2.16.1).

Tab.: 3.2.16.1: Deskriptive Statistik zu VE

		VE vT	VE nT	VE Gruppe I vT	VE Gruppe I nT	VE Gruppe II vT	VE Gruppe II nT	VE Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	41
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	1
Mittelwert		15,37	15,84	15,07	15,87	15,65	15,82	12,00
Standardabweichung		4,77	5,02	4,49	5,27	5,10	4,90	0,00
Varianz		22,75	25,16	20,17	27,80	26,01	23,97	0,00
Median		14,68	15,78	14,90	15,49	14,57	15,78	12,00

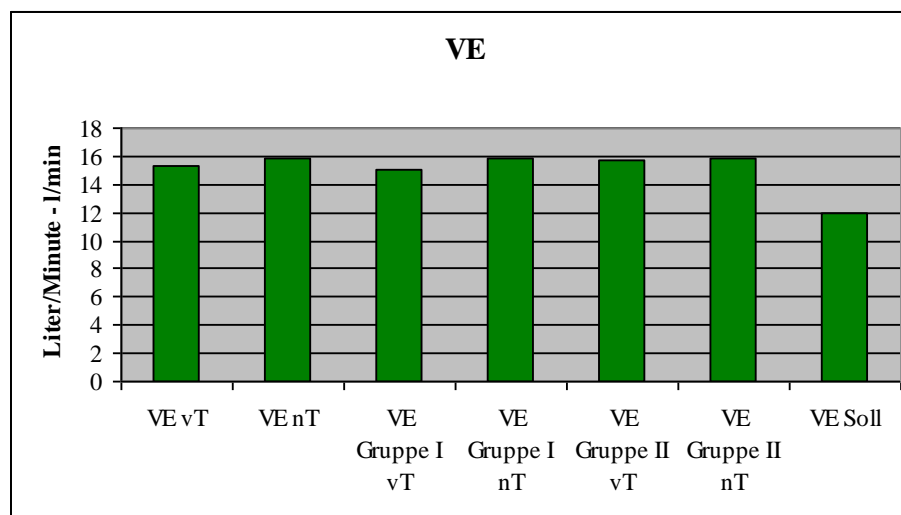


Abbildung 3.2.16.1: Die Gabe von Tensilon hat keinen Einfluss auf VE. Im Gesamtkollektiv sind die Mittelwerte jeweils vT und nT signifikant gegenüber dem Referenzwert erhöht (jeweils mit $p<0,001$). In Gruppe I trifft dies ebenfalls zu (vT $p=0,011$; nT $p=0,008$), in Gruppe II ebenso (vT $p=0,005$; nT $p=0,004$).

3.2.17 Inspirationsgeschwindigkeit - VT/Ti (Liter/Sekunde)

Die Gabe von Tensilon hat keine Auswirkung auf die Inspirationsgeschwindigkeit. Der Unterschied ist für das Gesamtkollektiv ($p=0,477$), für Gruppe I ($p=0,583$) und für Gruppe II ($p=0,727$) jeweils nicht signifikant. Für das gesamte Patientenkollektiv ist sowohl der Mittelwert vT , als auch der Mittelwert nT , gegenüber dem Sollwert signifikant erhöht ($p<0,001$). In der Gruppe I ist der Anstieg von VT/Ti vT gegenüber dem Sollwert mit einem $p=0,091$ nicht signifikant, bei nT bei einem $p=0,043$ ist der Anstieg signifikant.

In der Gruppe II sind beide Mittelwerte (vT : $p=0,005$; nT : $p=0,004$) gegenüber dem Sollwert signifikant erhöht (Tab.: 3.2.17.1 und Abb.: 3.2.17.1).

Tab.: 3.2.17.1: Deskriptive Statistik zu VT/Ti

		VT/Ti vT	VT/Ti nT	VT/Ti Gruppe I vT	VT/Ti Gruppe I nT	VT/Ti Gruppe II vT	VT/Ti Gruppe II nT	VT/Ti Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	41
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	1
Mittelwert		0,55	0,57	0,53	0,55	0,58	0,59	0,45
Standardabweichung		0,17	0,19	0,17	0,19	0,18	0,20	0,00
Varianz		0,03	0,04	0,03	0,04	0,03	0,04	0,00
Median		0,54	0,53	0,53	0,51	0,54	0,56	0,45

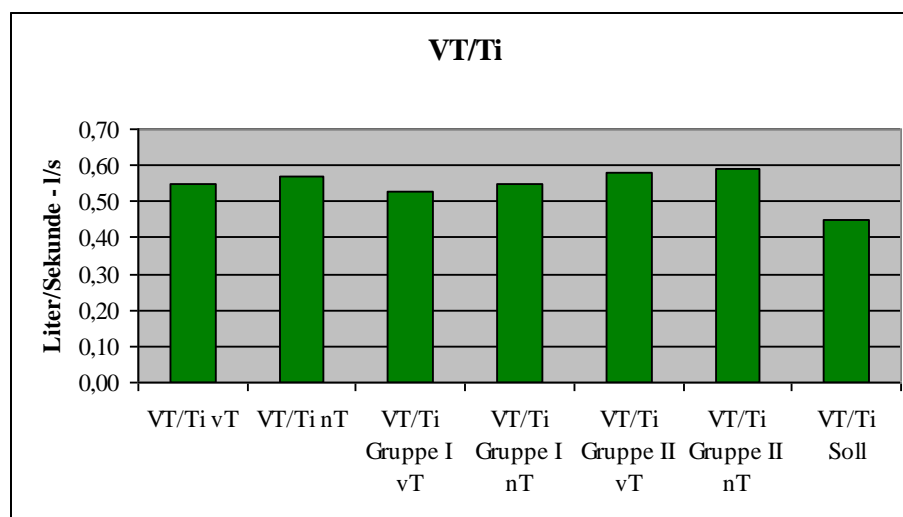


Abbildung 3.2.17.1: Die Tensilongabe hat keinen Einfluss auf VT/Ti. Im Gesamtkollektiv sind beide Messwerte vT und nT (jeweils mit $p<0,001$) gegenüber dem Sollwert erhöht. In Gruppe I ist nur die Erhöhung von nT gegenüber dem Sollwert signifikant ($p=0,043$). In Gruppe II sind sowohl vT ($p=0,005$), als auch nT ($p=0,004$) gegenüber dem Sollwert erhöht.

3.2.18 Verhältnis Inspirationszeit zur Atemzugdauer - Ti/T_{tot}

Die Tensilongabe hat weder im Gesamtkollektiv noch in einer der beiden Gruppen zu einer Veränderung geführt. Für das Gesamtkollektiv ergibt sich $p=0,960$, für Gruppe I ein $p=1,000$ und für Gruppe II ein $p=0,951$. Für das Gesamtkollektiv ergibt sich kein signifikanter Unterschied zum Sollwert (vT : $p=0,377$; nT : $p=0,397$). Gleiches gilt für die Gruppe I vT mit $p=0,055$ und nT mit $p=0,091$. In der Gruppe II ist bei vT mit $p=0,974$ und nT mit $p=0,756$ kein signifikanter Unterschied zum Sollwert feststellbar (Tab.: 3.2.18.1; Abb.: 3.2.18.1).

Tab.: 3.2.18.1: Deskriptive Statistik zu Ti/T_{tot}

		Ti/T_{tot} vT	Ti/T_{tot} nT	Ti/T_{tot} Gruppe I vT	Ti/T_{tot} Gruppe I nT	Ti/T_{tot} Gruppe II vT	Ti/T_{tot} Gruppe II nT	Ti/T_{tot} Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	41
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	1
Mittelwert		0,47	0,47	0,48	0,48	0,46	0,46	0,42
Standardabweichung		0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,05	0,00
Varianz		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Median		0,48	0,47	0,49	0,48	0,47	0,46	0,42

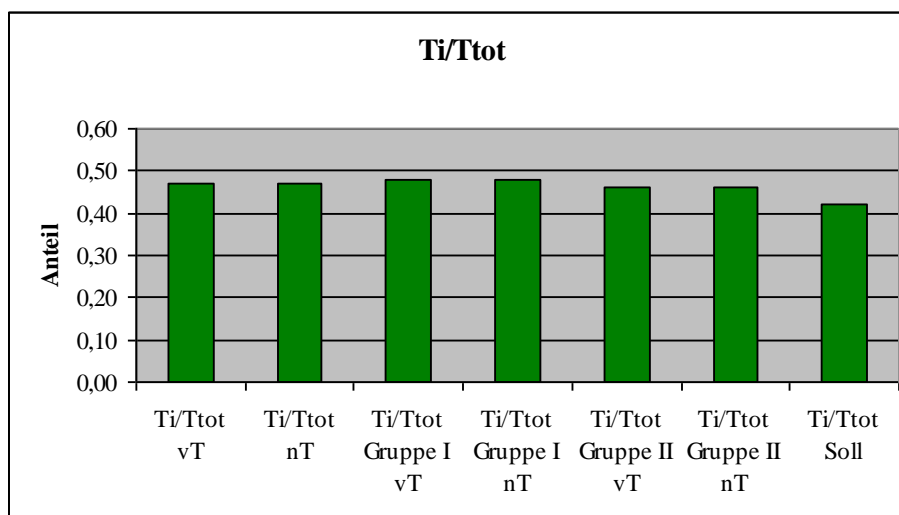


Abbildung 3.2.18.1: Die Tensilongabe hat keinen signifikanten Einfluss auf Ti/T_{tot} . Im Gesamtkollektiv, in Gruppe I und Gruppe II gibt es keine signifikanten Unterschiede der Messwerte vT und nT zum Normwert.

3.2.19 Maximaler Mundverschlussdruck 0,1 Sekunde nach Beginn der Inspiration - $P_{0,1max}$ (kPa)

Die Gabe von Tensilon hat keine Wirkung auf den $P_{0,1max}$. Für das Gesamtkollektiv ($p=0,873$), für die Gruppe I ($p=0,984$) und für die Gruppe II ($p=0,848$) ist der Unterschied jeweils nicht signifikant. Die Verringerung der Mittelwerte aus dem Gesamtkollektiv gegenüber dem Referenzwert ist für vT ($p<0,001$) und nT ($p<0,001$) hoch signifikant. Gleiches gilt für die Gruppe I (vT: $p=0,001$; nT: $p<0,001$) und die Gruppe II (vT: $p<0,001$; nT: $p<0,001$) (Tab.: 3.2.19.1 und Abb.: 3.2.19.1)

Tab.: 3.2.19.1: Deskriptive Statistik zu $P_{0,1max}$

		$P_{0,1max}$ vT	$P_{0,1max}$ nT	$P_{0,1max}$ Gruppe I vT	$P_{0,1max}$ Gruppe I nT	$P_{0,1max}$ Gruppe II vT	$P_{0,1max}$ Gruppe II nT	$P_{0,1max}$ Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	42
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		1,9331	1,9583	2,0695	2,0740	1,8091	1,8532	4,1702
Standardabweichung		1,4612	1,4872	1,5544	1,6145	1,3959	1,3912	0,6586
Varianz		2,1351	2,2117	2,4162	2,6066	1,9486	1,9354	0,4338
Median		1,6050	1,5600	1,6200	1,6900	1,5600	1,5600	3,600

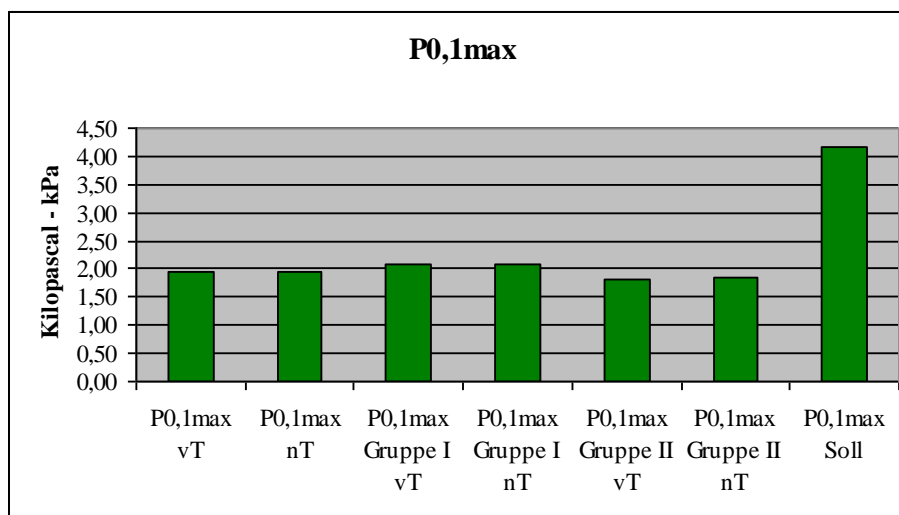


Abbildung 3.2.18.1: Die Tensilongabe hat keinen Einfluss auf $P_{0,1max}$. Im Gesamtkollektiv (vT $p<0,001$; nT $p<0,001$), in Gruppe I (vT $p<0,001$; nT $p<0,001$) und in Gruppe II (vT $p<0,001$; nT $p<0,001$) unterscheiden sich jeweils beide Messwerte signifikant vom Sollwert.

3.2.20 Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck - PI_{max} (kPa)

Der PI_{max} zeigt nach Tensilongabe einen Anstieg der Mittelwerte. Dieser Anstieg ist im Gesamtkollektiv mit $p=0,040$ signifikant. In Gruppe I ist dieser Anstieg mit $p=0,265$ und in Gruppe II mit $p=0,092$ jedoch nicht signifikant. Im Gesamtkollektiv ist PI_{max} vT und nT (beide: $p<0,001$) gegenüber dem Sollwert signifikant verringert. In der Gruppe I sind beide Mittelwerte signifikant gegenüber dem Sollwert verringert (vT: $p=0,006$; nT: $p=0,020$). Die Verringerung der Mittelwerte gegenüber des Sollwerts in Gruppe II ist für beide Messwerte mit $p<0,001$ hoch signifikant (Tab.: 3.2.20.1 und Abb.: 3.2.20.1).

Tab.: 3.2.20.1: Deskriptive Statistik zu PI_{max}

		PI_{max} vT	PI_{max} nT	PI_{max} Gruppe I vT	PI_{max} Gruppe I nT	PI_{max} Gruppe II vT	PI_{max} Gruppe II nT	PI_{max} Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	42
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		4,36	4,88	4,78	5,12	3,98	4,67	7,42
Standardabweichung		2,68	2,80	3,18	3,27	2,13	2,35	0,51
Varianz		7,18	7,86	10,13	10,72	4,54	5,54	0,26
Median		3,84	4,76	3,93	4,78	3,75	4,49	7,00

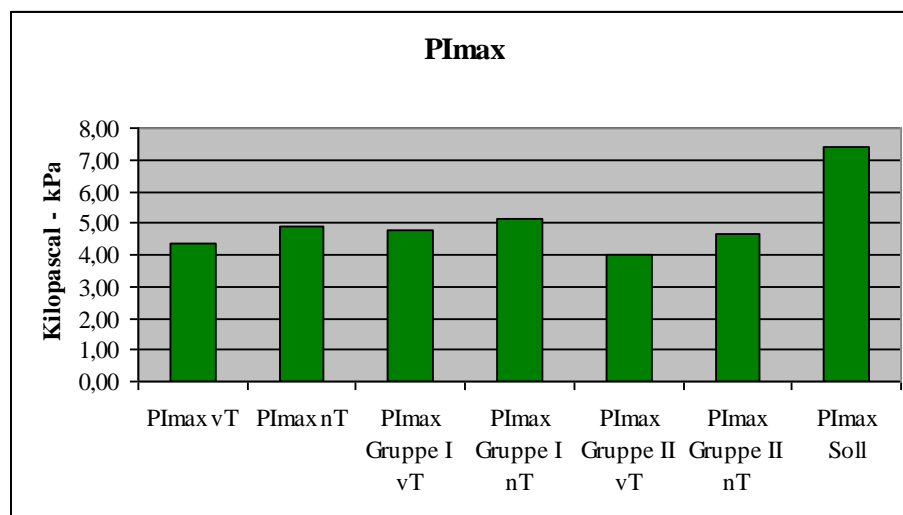


Abbildung 3.2.20.1: Die Gabe von Tensilon führt im Gesamtkollektiv zu einem signifikanten Anstieg von PI_{max} ($p=0,040$). Im Gesamtkollektiv sind beide Messwerte signifikant gegenüber dem Sollwert verringert (jeweils $p<0,001$). In Gruppe I ist der Unterschied für vT ($p=0,006$) und für nT ($p=0,020$) signifikant, in Gruppe II ebenfalls (vT und nT $p<0,001$).

3.2.21 Verhältnis Mundverschlussdruck zum Atemminutenvolumen - $P_{0,1}/VE$ (kPa*min/l)

Die Tensilongabe führt zu einer leichten Verringerung von $P_{0,1}/VE$. Dieser Unterschied ist im Gesamtkollektiv mit $p=0,751$, in Gruppe I mit $p=0,265$ und in Gruppe II mit $p=0,798$ jeweils nicht signifikant. Die Verringerung der Mittelwerte von vT und nT des Gesamtkollektivs im Vergleich zum Normwert ist jeweils mit $p<0,001$ hoch signifikant. Gleiches gilt für Gruppe I (beide: $p<0,001$) und Gruppe II (vT : $p<0,001$; nT : $p<0,001$) (Tab.: 3.2.21.1 und Abb.: 3.2.21.1).

Tab.: 3.2.21.1: Deskriptive Statistik zu $P_{0,1}/VE$

		$P_{0,1}/VE$ vT	$P_{0,1}/VE$ nT	$P_{0,1}/VE$ Gruppe I vT	$P_{0,1}/VE$ Gruppe I nT	$P_{0,1}/VE$ Gruppe II vT	$P_{0,1}/VE$ Gruppe II nT	$P_{0,1}/VE$ Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	41
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	1
Mittelwert		0,0161	0,0156	0,0147	0,0144	0,0174	0,0167	0,0250
Standardabweichung		0,0103	0,0090	0,0090	0,0080	0,0114	0,0098	0,000
Varianz		0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,000
Median		0,0138	0,0153	0,0113	0,0141	0,0158	0,0160	0,0250

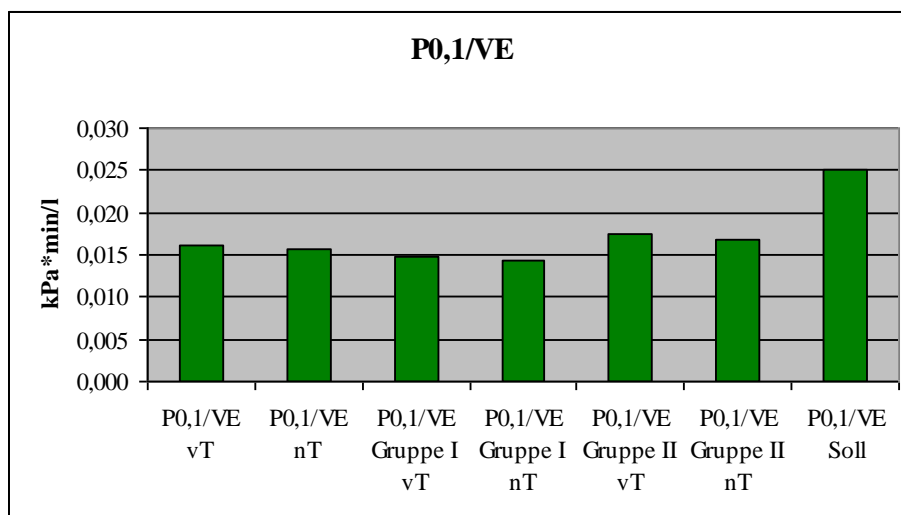


Abbildung 3.2.21.1: Die Tensilongabe hat keinen Einfluss auf $P_{0,1}/VE$. Im Gesamtkollektiv ist der Unterschied zum Sollwert für die Messwerte vT und nT (jeweils $p<0,001$) signifikant. Gleiches gilt für Gruppe I (vT und nT $p<0,001$) und Gruppe II (vT und nT $p<0,001$).

3.2.22 Verhältnis Mundverschlussdruck zum maximalen Mundverschlussdruck - $P_{0,1}/P_{0,1max}$ (Prozent)

Die Tensilongabe wirkt heterogen auf die Mittelwerte des Quotienten $P_{0,1}/P_{0,1max}$. Der Anstieg im Gesamtkollektiv ist mit $p=0,835$ nicht signifikant, der Anstieg bei Gruppe I mit $p=0,417$ ist ebenfalls nicht signifikant. Die Verringerung in Gruppe II ist mit $p=0,759$ nicht signifikant. Der Unterschied der Mittelwerte im Gesamtkollektiv zum Referenzwert ist sowohl vT als auch nT mit $p<0,001$ hoch signifikant. In der Gruppe I ist der Unterschied zum Sollwert für vT mit $p=0,063$ nicht und für nT mit $p=0,015$ signifikant. In der Gruppe II ist der Unterschied zum Sollwert für vT mit $p=0,008$ und für nT mit $p=0,003$ (Tab.: 3.2.22.1 und Abb.: 3.2.22.1)

Tab.: 3.2.22.1: Deskriptive Statistik zu $P_{0,1}/P_{0,1max}$

		$P_{0,1}/P_{0,1max}$ vT	$P_{0,1}/P_{0,1max}$ nT	$P_{0,1}/P_{0,1max}$ Gruppe I vT	$P_{0,1}/P_{0,1max}$ Gruppe I nT	$P_{0,1}/P_{0,1max}$ Gruppe II vT	$P_{0,1}/P_{0,1max}$ Gruppe II nT	$P_{0,1}/P_{0,1max}$ Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	42
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		20,48	21,10	17,45	20,35	23,23	21,77	7,36
Standardabweichung		22,59	19,50	21,05	20,39	24,05	19,11	1,10
Varianz		510,16	380,14	443,10	415,92	578,47	364,85	1,20
Median		13,50	13,00	11,50	13,00	15,50	14,00	8,33

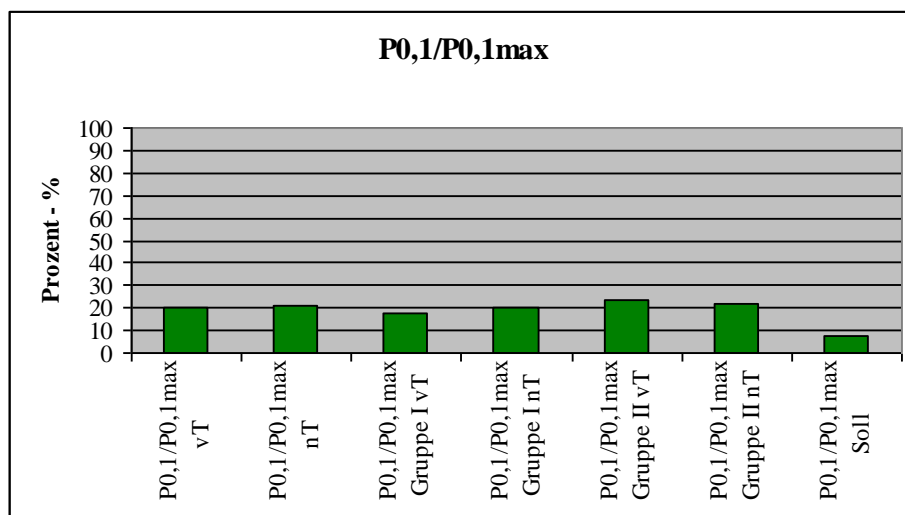


Abbildung 3.2.22.1: Die Gabe von Tensilon hat keine Wirkung auf $P_{0,1}/P_{0,1max}$. Im Gesamtkollektiv ist der Unterschied der Mittelwerte vT und nT (jeweils $p<0,001$) zum Sollwert signifikant. Gleiches gilt für $P_{0,1}/P_{0,1max}$ Gruppe I nT ($p=0,015$). In Gruppe sind beide Messwerte signifikant gegenüber dem Sollwert erhöht (vT $p=0,008$; nT $p=0,003$).

3.2.23 Verhältnis maximaler Mundverschlussdruck zum maximalen Inspirationsdruck - $P_{0,1max}/PI_{max}$ (Prozent)

Die Gabe von Tensilon führt in den drei Gruppen zu leichten Veränderungen des Quotienten $P_{0,1max}/PI_{max}$. Der Unterschied ist im Gesamtkollektiv mit $p=0,879$, in Gruppe I mit $p=0,787$ und in Gruppe II mit $p=0,981$ jeweils nicht signifikant. Die Verringerung des Quotienten im Gesamtkollektiv gegenüber dem Sollwert ist vT mit $p<0,001$ und nT mit $p=0,002$ signifikant. In der Gruppe I ist die Verringerung gegenüber dem Sollwert bei vT mit $p=0,088$ und nT mit $p=0,094$ jeweils nicht signifikant. In Gruppe II ist die Verringerung gegenüber dem Sollwert bei vT mit $p=0,047$ signifikant, bei nT mit $p=0,125$ jedoch nicht signifikant (Tab.: 3.2.23.1 und Abb.: 3.2.23.1).

Tab.: 3.2.23.1: Deskriptive Statistik zu $P_{0,1max}/PI_{max}$

		$P_{0,1max}/PI_{max}$ vT	$P_{0,1max}/PI_{max}$ nT	$P_{0,1max}/PI_{max}$ Gruppe I vT	$P_{0,1max}/PI_{max}$ Gruppe I nT	$P_{0,1max}/PI_{max}$ Gruppe II vT	$P_{0,1max}/PI_{max}$ Gruppe II nT	$P_{0,1max}/PI_{max}$ Soll vT/nT*
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	42
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		0,4403	0,4439	0,4460	0,4306	0,4352	0,4368	0,5601
Standardabweichung		0,1897	0,2383	0,1896	0,2372	0,1941	0,2448	0,0682
Varianz		0,0360	0,0568	0,0360	0,0563	0,0377	0,0599	0,0047
Median		0,3954	0,4309	0,4007	0,4230	0,3954	0,4389	0,5143

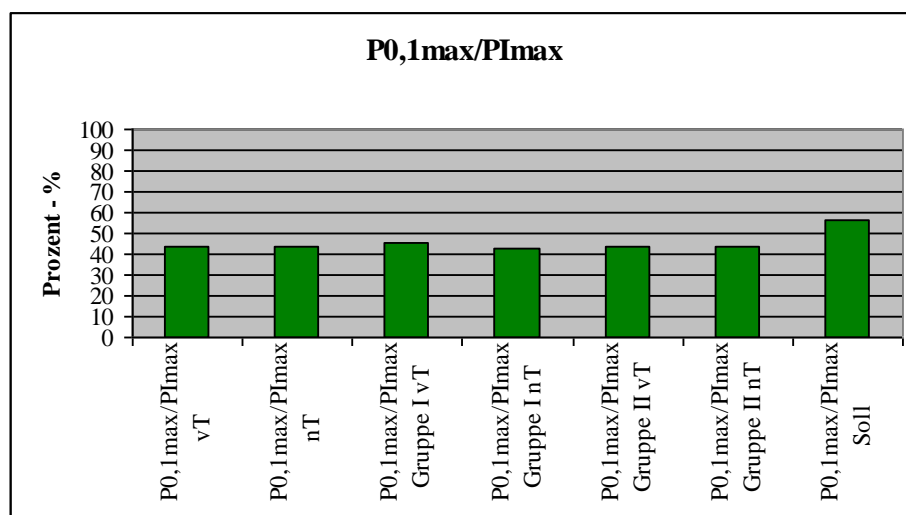


Abbildung 3.2.23.1: Der Tensilontest hat keine Wirkung auf den Quotienten $P_{0,1max}/PI_{max}$. Im Gesamtkollektiv ist der Unterschied zum Sollwert jeweils vT ($p<0,001$) und nT ($p=0,002$) signifikant. In Gruppe II ist nur nT signifikant gegenüber dem Sollwert verringert ($p=0,047$).

3.2.24 Respiratorische Kapazität - $P_{0,1}/PI_{max}$ (Prozent)

Die Tensilongabe bewirkt beim Quotienten $P_{0,1}/PI_{max}$ heterogene Änderungen der Mittelwerte. Die Verringerung im Gesamtkollektiv ist mit $p=0,443$ nicht signifikant, der Anstieg in der Gruppe I ist mit $p=0,693$ nicht signifikant, die Verringerung in Gruppe II ist mit $p=0,041$ signifikant. Gegenüber dem Referenzwert sind die Mittelwerte des Gesamtkollektivs jeweils vT ($p<0,001$) und nT ($p<0,001$) signifikant erhöht. In Gruppe I ist die Erhöhung von vT mit $p=0,040$ und nT mit $p=0,040$ jeweils signifikant. Die Mittelwerte der Gruppe II sind jeweils vT ($p<0,001$) und nT ($p=0,002$) gegenüber dem Sollwert signifikant erhöht (Tab.: 3.2.24.1 und Abb.: 3.2.24.1).

Tab.: 3.2.24.1: Deskriptive Statistik zu $P_{0,1}/PI_{max}$

		$P_{0,1}/PI_{max}$ vT	$P_{0,1}/PI_{max}$ nT	$P_{0,1}/PI_{max}$ Gruppe I vT	$P_{0,1}/PI_{max}$ Gruppe I nT	$P_{0,1}/PI_{max}$ Gruppe II vT	$P_{0,1}/PI_{max}$ Gruppe II nT	$P_{0,1}/PI_{max}$ Soll vT/nT
N	Gültig	42	42	20	20	22	22	42
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		7,88	7,24	7,05	7,60	9,05	6,91	4,50
Standardabweichung		7,65	7,37	8,22	9,33	7,12	5,20	0,00
Varianz		58,55	54,28	67,52	86,99	50,65	27,04	0,00
Median		6,00	5,00	5,50	3,00	8,00	5,00	4,50

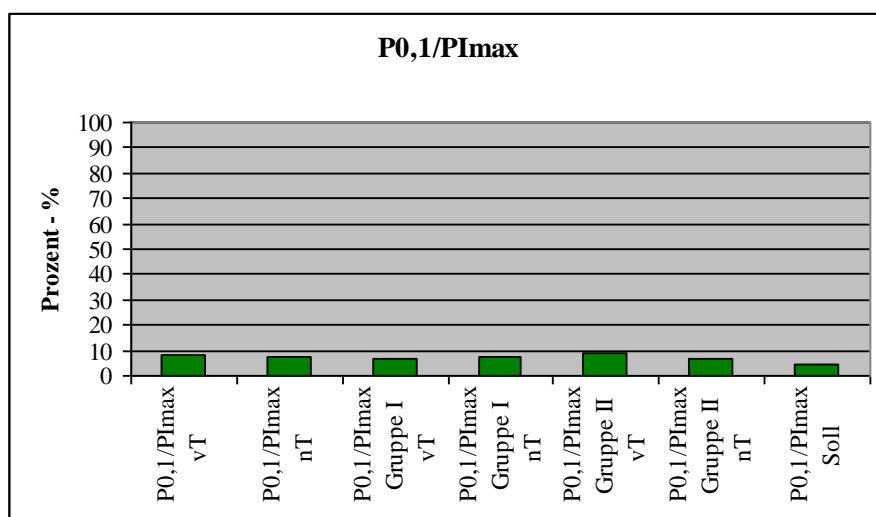


Abbildung 3.2.24.1: Die Gabe von Tensilon führt zu einer signifikanten Verringerung von $P_{0,1}/PI_{max}$ Gruppe II ($p=0,041$). Im Gesamtkollektiv sind beide Messwerte signifikant gegenüber dem Sollwert erhöht (jeweils $p<0,001$). Gleiches gilt für Gruppe I (vT $p=0,040$; nT $p=0,040$) und für Gruppe II (vT $p<0,001$; nT $p=0,002$).

4. Diskussion

4.1 Interpretationsstrategien

Moderne Lungenfunktionsdiagnostik ist nicht allein das isolierte Betrachten einzelner Parameter von Spirometrie und Lungenfunktion. Gerade im Zusammenhang mit der Frage nach Ursache und Wirkung im komplexen System von Ventilation und Atemmechanik müssen gemessene Werte auch miteinander verknüpft interpretiert werden.

Aus diesem Grund wurde in unserer Untersuchung die Spirometrie mit Bodyplethysmographie und Ventilation sowie der Messung der Atmungsdrücke kombiniert. In diesem Kapitel werden, in Kenntnis der Tatsache, damit auch eine gewisse Redundanz zu schaffen, die Messwerte erst einzeln interpretiert, um dann weiterführend wichtige Zusammenhänge zu diskutieren. Ein Beispiel soll hierfür die gemeinsame Stellungnahme der American Thoracic Society und der European Respiratory Society sein; nach deren Ausführungen findet sich bei vielen Beschreibungen zur Insuffizienz der Atemmuskulatur der Befund mit erniedrigter Vitalkapazität, erhöhtem Residualvolumen und leicht verminderter Totaler Lungenkapazität (ATS/ERS 2002).

4.2 Diskussion der ermittelten Größen der Ganzkörperbodyplethysmographie

4.2.1 Inspiratorische Vitalkapazität - IVC

Die IVC ist neben dem Residualvolumen RV der grosse Hauptanteil der totalen Lungenkapazität und entspricht dem Anteil der TLC, welche durch willkürliche Atmung mobilisierbar ist.

In der Spirometrie werden sowohl expiratorische wie inspiratorische VC bestimmt. Als Vitalkapazität gilt aber die inspiratorische VC, da hier die BTPS-Bedingungen leicht zu erfüllen sind und Schwankungen gering gehalten werden (Haber 2007, Criée et al. 2009).

Die Vitalkapazität ist deutlich abhängig von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Mitarbeit der Patienten. Ähnlich wie die TLC, gibt die IVC für sich allein keinen Hinweis auf die Ursache einer pathologischen Veränderung (Haber 2007). Eine verringerte IVC kann aber bei bekannter Muskelerkrankung ein Hinweis auf eine Schwäche der respiratorischen Muskeln sein. Die Spezifität und die Sensitivität sollten allerdings nicht überschätzt werden, da bei schwerer Einschränkung der Atmungskraft die IVC nur gering vermindert sein kann. Sie

korreliert eher mit der Compliance von Thorax und Lunge, als mit dem Grad des Kraftverlustes (ATS/ERS 2002).

Bei den hier untersuchten Patienten war nur die IVC des Gesamtkollektivs signifikant gegenüber dem Normwert verringert. Die beiden Gruppen I und II zeigten in beiden Messungen keinen signifikanten Unterschied zum Sollwert. Die leicht verringerte IVC kann ein Hinweis auf eine restriktive Erkrankung der Lunge oder des Thorax sein, wobei IVC allein keinen Rückschluss darüber zulässt, ob es sich um eine pulmonale oder eine ventilatorische Insuffizienz handelt. Da die Diagnose Myasthenia gravis bei den hier untersuchten Patienten als gesichert gilt, ist die Ursache der erniedrigten IVC die am ehesten die verringerte Muskelkraft. Die geringe Aussagekraft der IVC bei Myastheniepatienten sollte Beachtung bei der Wahl eines Myastheniescores finden. Zwar wurden in unserer Studie keine Korrelationen zwischen den Messwerten und den Schweregraden der Myasthenie untersucht, jedoch konnten für keine Gruppe Werte gemessen werden, die die Einteilung aus dem Myastheniescore von Besinger mit Involvierung der Atmungsmuskulatur in Gruppe 2 und Nichtbefall in Gruppe 1 belegen (s. Tabelle 2.1.1, S. 31).

Die Anwendung des Tensilontests führt zu keiner signifikanten Veränderung der IVC. Dies widerspricht den Ergebnissen von Goti et al., die nach der Gabe von Pyridostigmin einen signifikanten Anstieg der IVC für ihre Patienten nachweisen konnten. Allerdings war die Varianz der IVC bei Goti et al. mit 50% so hoch, dass die Myasthenia gravis als alleinige Ursache für die veränderte IVC unwahrscheinlich ist (Goti et al. 1995).

4.2.2 Forcierte Vitalkapazität expiratorisch - FVC_{ex}

Die Forcierte Vitalkapazität bei Expiration ist ein globaler Parameter zur Einschätzung, ob Einschränkungen der Atmungskraft, der Atemmechanik, einer Obstruktion oder Restriktion, sowie Störungen der Compliance vorliegen (Quanjer et al. 1993). Da dabei auch Schwankungen von +/-20% um den Normwert als interindividuelle Schwankungen akzeptiert werden, ist die FVC_{ex} bei alleiniger Betrachtung hinsichtlich Veränderungen der Atmungskraft wenig aussagekräftig (Ulmer 2004).

Die signifikant verringerten Mittelwerte gegenüber dem Sollwert im gesamten Patientenkollektiv, unterstützt die Vermutung aus der Interpretation von IVC hinsichtlich des Vorliegens einer restriktiven Funktionseinschränkung. Dieser signifikante Unterschied zum Normwert konnte für Gruppe I und Gruppe II nicht nachgewiesen werden. Für FVC_{ex} gilt aber, wie für die IVC, die Feststellung, dass sowohl intra- als auch extrapulmonale Ursachen

für die Verminderung des FVC_{ex} im Gesamtkollektiv in Frage kommen. Keenan et al. untersuchten einzelne Parameter von Spirometrie und Lungenfunktion auf ihre Aussagekraft bei Vorliegen einer Myasthenia gravis (Keenan et al. 1995). Ein Ergebnis aus der Studie von Keenan et al. war, dass FVC_{ex} unter der Anwendung von Acetylcholinesterasehemmern (Neostigmin) keine signifikanten Veränderungen zeigt. Dieses Ergebnis ließ sich trotz der Unterschiede im Studiendesign durch unsere Studie für die Verwendung von Tensilon belegen.

4.2.3 Forciertes expiratorisches Volumen der 1. Sekunde - FEV₁

Das FEV₁ bezeichnet die Luftmenge, die nach maximaler Inspiration innerhalb einer Sekunde abgeatmet werden kann (Haber 2007). Die Aussagekraft des Einzelparameters FEV₁ ist eher gering und erhält erst unter Einbeziehung weiterer Messgrößen der Spirometrie oder Bodyplethysmographie einen höheren Stellenwert (Ulmer 2004).

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs ist die FEV₁ gegenüber dem Referenzwert sowohl vor als auch nach Tensilongabe signifikant verringert. Für die Gruppen I und II lässt sich zumindest in der grafischen Darstellung die Tendenz zu einer pathologisch verringerten FEV₁ ablesen, statistisch bleiben die Unterschiede jedoch nicht signifikant.

Auch bei der FEV₁ bewirkt die Gabe von Tensilon keine signifikante Zunahme des Messwertes.

Eine isolierte Betrachtung der FEV₁ erfüllt den Befund einer milden Atemwegsobstruktion. Eine Verringerung der mobilisierbaren Lungenvolumina bei stabilen, nicht mobilisierbaren, Lungenvolumina unterstützt den Befund einer restriktiven Funktionsstörung (siehe auch 4.2.4 und 4.2.5).

Würde man den Myasthenie-Score von Schneider-Gold und Toyka verwenden, würde sich aus dem FEV₁ für die Gruppe II eine milde Schwäche für die Atmungsmuskulatur ableiten lassen (Schneider-Gold und Toyka 2007). Für das gesamte Patientenkollektiv und die Gruppe I entsprechen die Mittelwerte aus 3.2.3 (S. 38) dem Befund einer nicht betroffenen Atmungsmuskulatur. Keenan et al. fanden für keine Patientengruppe in ihrer Studie signifikant verringerte Messwerte des Parameters FEV₁ und konnten unter der Anwendung von Neostigmin auch keine Zunahme von FEV₁ feststellen (Keenan et al. 1995). Gleiches gilt für Goti et al., die zwar ein verringertes FEV₁ nachweisen konnten, aber unter Anwendung von Pyridostigmin keine signifikanten Veränderungen fanden (Goti et al. 1995). Aus den eigenen Ergebnissen und den Arbeiten von Goti et al. und Keenan et al. lässt sich schließen,

dass FEV_1 zum einen den Schweregrad der Krafteinschränkung bei Myastheniepatienten nicht in dem Maße beschreibt, wie es klinisch angewandte Myastheniescores vorgeben, und zum anderen, dass Acetylcholinesterasehemmer keine Wirkung auf FEV_1 haben.

4.2.4 Relative Einsekundenkapazität - FEV_1/IVC

Die Relative Einsekundenkapazität gibt an, wie viel Luft in der ersten Sekunde nach Beginn der Expiration abgeatmet werden kann und bezieht sich dabei auf die inspiratorische Vitalkapazität. Bei klinischer Normalität können in der ersten Sekunde mindestens 70% der Vitalkapazität abgeatmet werden. Der hier verwendete Normwert liegt bei rund 77%. Werte unterhalb des Referenzwertes sind Ausdruck einer Atemwegsobstruktion, als Obergrenze des FEV_1/IVC für gesunde Individuen gibt Ulmer 85% an, welches in unserer Studie bei FEV_1/IVC Gruppe I vT auch knapp erreicht wird (Ulmer 2004). Solch supernormale Ergebnisse bei der Messung von FEV_1/IVC sind bei Insuffizienz respiratorischer Muskeln bekannt (ATS/ERS 2002).

In allen drei Gruppen liegen die Mittelwerte oberhalb des Sollwertes, für die Gruppe II ist dieser Unterschied allerdings nicht signifikant. Die offenbar gleichsinnige Veränderung von FEV_1 und IVC führt zu einer erhöhten Relativen Einsekundenkapazität und ist damit als Argument gegen das Vorliegen einer Obstruktion zu werten (s. 4.2.3, S. 62). Die Gabe von Tensilon führt in keiner der Gruppen zu einem signifikanten Unterschied zwischen erster und zweiter Messung. Bei Goti et al. lag der Mittelwert für FEV_1/IVC vor Pyridostigmingabe bei 77,7% und damit auf dem Niveau des in unserer Studie verwandten Sollwertes. Unter Anwendung von Pyridostigmin kam es zu keiner signifikanten Veränderung von FEV_1/IVC . Da Goti et al. aber nur Patienten der Osserman-Klasse IIb untersuchten, können die Ergebnisse der Gruppe I in unserer Studie die Ergebnisse von Goti et al. für die Anwendung von Tensilon bestätigen.

4.2.5 Verhältnis FEV_1 zur FVC_{ex} - FEV_1/FVC_{ex}

Der Normwert für FEV_1/FVC_{ex} liegt in unserer Studie bei 77% und entspricht in der Interpretation der Relativen Einsekundenkapazität. Wird in klinischer Normalität ein $FEV_1/FVC_{ex} > FEV_1/IVC$ gefunden, spricht dies für eine hohe Güte der vorgenommenen Messungen. Diese Anforderung wird in unserer Studie erreicht (Ulmer 2004).

Die Erhöhung der Mittelwerte gegenüber dem Normwert ist im Gesamtkollektiv und den beiden Gruppen signifikant. Somit kann auch hier auf das Vorliegen einer restriktiven Veränderung geschlossen werden. Dabei ist, wie unter 4.2.1 – 4.2.3, darauf zu achten, dass der Verdacht auf Vorliegen einer neuromuskulären Erkrankung durch den Befund einer Restriktion unterstützt wird, eine sichere Ableitung der Ursache aus den Messwerten von 4.2.1 bis 4.2.5 aber nicht möglich ist.

Die Tensilongabe führt hier zu keiner signifikanten Änderung der Messwerte zwischen erster und zweiter Messung.

4.2.6 Expiratorischer Spitzenfluss - PEF

Der Expiratorische Spitzenfluss ist ein Parameter aus der Spirometrie und kann Hinweise auf tracheal bedingte Obstruktionen liefern. Als leicht reproduzierbarer Messwert findet er in der circadianen Verlaufskontrolle bei Asthmatikern bzw. bei bronchialer Hyperreaktivität Anwendung (Matthys 2008). Im Zusammenhang mit anderen Messwerten der Spirometrie lassen sich mittels PEF auch Aussagen zu Obstruktion und Restriktion treffen (Quanjer et al. 1993). Da es sich beim PEF um ein forciertes Atemmanöver handelt, bei dem auch während der Expiration Atemarbeit geleistet werden muss, lässt ein verringertes PEF Rückschluss auf eine eingeschränkte Kraftentwicklung bei forcierter Expiration zu.

Der Tiffeneau-Index und FEV_1/FVC_{ex} (s. 4.2.4 und 4.2.5, S. 63) liefern keine Anhaltspunkte für eine Obstruktion der Atemwege. Der signifikant verringerte PEF im Gesamtkollektiv und in Gruppe II ist deshalb als Ausdruck der ventilatorischen Insuffizienz zu bewerten.

Der Unterschied zum Referenzwert des PEF in Gruppe I war nicht signifikant. Die Tensilongabe führte weder im gesamten Patientenkollektiv, noch in den beiden Gruppen zu einer signifikanten Verbesserung des PEF.

Für die Spirometrie lässt sich abschließend feststellen, dass der Tensilontest hier kein Instrument der Diagnostik bei Verdacht auf Myasthenia gravis ist. Veränderungen in den Mittelwerten der untersuchten Parameter nach Tensilongabe sind nicht signifikant. IVC, FVC_{ex} , FEV_1 und ihre Quotienten sind im Sinne einer vorliegenden Restriktion zu interpretieren und können bei der Verdachtsdiagnose Myasthenia gravis eine Nichtbeteiligung der Atmungsmuskulatur suggerieren. Der signifikant erniedrigte PEF ist als Zeichen einer ventilatorischen Insuffizienz zu interpretieren, da der mögliche Befund einer Obstruktion durch andere Messwerte nicht unterstützt wird.

Unsere Studie belegt die von Keenan et al. vorgelegten Ergebnisse zur Anwendung von Neostigmin in der Lungenfunktionsdiagnostik für die Anwendung von Edrophoniumchlorid. Die in Myastheniescores verwendeten Werte für die Vitalkapazität entsprechen den Kriterien für die Entscheidung zur Beatmung bei Versagen der Atempumpe und sollten intensivmedizinisch auch weiterhin Anwendung finden (Schwab et al. 1999). Da die IVC ihrer geringen Aussagekraft wegen in der Myastheniediagnostik kritisch betrachtet werden sollte und nur unter Vorbehalt hinsichtlich einer Schwäche der Atmungsmuskulatur zu interpretieren ist, sollte bei der Weiterentwicklung von Myastheniescores über Alternativen diskutiert werden (Mier-Jedrzejowicz et al. 1988)

4.2.7 Totale Atemwegsresistance - RAW_{tot}

Die Atemwegsresistance in Ruhe beschreibt das Verhältnis eines Flusses von l/sec zu dem dazu erforderlichen Alveolardruck als Äquivalent der benötigten Kraft. Ein, gegenüber der Norm, erhöhter Atemwegswiderstand bedeutet also, dass die Atmungsmuskulatur mehr Kraft für den erforderlichen Alveolardruck aufbringen muss. Damit ist der RAW_{tot} ein Maß zum Erkennen einer vorliegenden Obstruktion. Die Totale Atemwegsresistance wird in einer Druck-Fluss-Kurve aus dem expiratorischen und inspiratorischen Druckmaximum abgeleitet (Haber 2007). Criée et al. beschreiben RAW_{tot} als den Quotienten aus $sRAW_{tot}$ und dem Thorakalen Gasvolumen (TGV bzw. ITGV). Diese Zusammenhänge sind insofern bedeutsam, da hier die Größe des Lungenvolumens als Einflussgröße auf die notwendige Kraft für RAW_{tot} deutlich wird (Criée et al. 2009).

Da damit das Volumen zum Zeitpunkt der Messung nicht unerheblich Einfluss auf den gemessenen Atemwegswiderstand nehmen kann, sollte RAW_{tot} stets zusammen mit $sRAW_{tot}$ betrachtet werden (Bals und Vogelmeier 2006).

Bei den hier untersuchten Myastheniepatienten ist RAW_{tot} im gesamten Patientenkollektiv und in den beiden Gruppen gegenüber dem Sollwert signifikant erhöht. Die Tensilongabe führt im Gesamtkollektiv und den Gruppen zu einer signifikanten Steigerung der totalen Atemwegsresistance.

Daraus lässt sich eine leichtgradige Obstruktion bei Myastheniepatienten ableiten. Aus der Pharmakologie von Acetylcholinesterasehemmern ist bekannt, dass sie nicht nur an nikotineren Rezeptoren wirken. So kann eine hohe Tensilon-Konzentration auch zu Reaktionen an muskarineren Rezeptoren führen. Kritisch sind solche unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wenn es im Rahmen der symptomatischen medikamentösen Therapie

bei Myasthenia gravis zu einer cholinergen Krise kommt (s. 2.7.3, S. 29) (Shale et al. 1983). Auf die oberen Luftleitungswege angewendet, ist eine Schwellung des auskleidenden Epithels, eine vermehrte Sekretion und eine Aktivierung der glatten Muskulatur zu erwarten (Endler 2000).

4.2.8 Spezifische Atemwegsresistance - $sRAW_{tot}$

Während RAW_{tot} als Beschreibung für das Verhältnis von Atemfluss und Kraft dient, so ist der Spezifische Atemwegswiderstand ein Maß der geleisteten Arbeit. Da $sRAW_{tot}$ ohne mit arbeitsabhängige Atemmanöver auskommt, ist er äußerst robust für Aussagen zu möglichen Obstruktionsgraden.

Im hier untersuchten Kollektiv von Myastheniepatienten zeigt $sRAW_{tot}$ ein zu RAW_{tot} sehr ähnliches Bild. Im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen ist $sRAW_{tot}$ im Vergleich zum Sollwert signifikant erhöht. Gleichzeitig zeigt sich auch im gesamten Kollektiv und in den Gruppen eine signifikante Steigerung des $sRAW_{tot}$ nach der Gabe von Tensilon.

Aus dem erhöhten $sRAW_{tot}$ lässt sich eine Obstruktion ableiten, nach der Gabe von Tensilon nimmt $sRAW_{tot}$ und damit die obstruktive Störung zu.

Ein Hinweis auf das Vorliegen einer Obstruktion der oberen Atemwege ließ sich schon aus PEF ableiten. Eine Mehrbelastung der Atmungsmuskulatur war anhand der heterogenen Ergebnisse aus den Messwerten der Spirometrie aber nur zu vermuten. Sowohl RAW_{tot} , als Ausdruck notwendiger Kraft zum Aufrechterhalten der Ventilation, als auch $sRAW_{tot}$, als Ausdruck der aufgewandten Arbeit, sind bei Myastheniepatienten erhöht. Beide Messwerte der Widerstandsmessung lassen den Schluss zu, dass Myastheniepatienten mehr Kraft und vermehrt Arbeit für die Ventilation aufbringen müssen. Der anerkannten Praxis bei der Interpretation der beiden Messwerte folgend, liegt die Ursache hierfür in einer Obstruktion der oberen Atemwege. Für den erhöhten Atemwegswiderstand vor Tensilongabe kann diese Studie keine abschließende Erklärung liefern. Weiterhin fehlen auch in der Fachliteratur gängige Modelle zu Pathologien an den Luftleitungswegen bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen im Allgemeinen und bei Myastheniepatienten im Besonderen. Die Erhöhung des Atemwegswiderstandes nach Tensilongabe ist beispielhaft für die unerwünschte pharmakologische Wirkung der Acetylcholinesterasehemmer an muskarinergen Rezeptoren.

4.2.9 Intrathorakales Gasvolumen - ITGV

Das intrathorakale Gasvolumen wird in der Ganzkörperbodyplethysmographie endexpiratorisch gemessen und entspricht damit der funktionellen Residualkapazität, die sonst nur mit Gasverdünnungsmethoden bestimmt werden kann (Hien 2007, Matthys 2008). Sowohl Hien als auch Criée weisen darauf hin, dass das bodyplethysmographische ITGV, gerade bei bestehenden Obstruktionen, oft als zu groß bestimmt wird (Hien 2007, Criée et al. 2009).

Dies schränkt die möglichen Schlussfolgerungen aus einer isolierten Betrachtung des ITGV ein und macht es nötig, das ITGV zusammen mit RAW_{tot} , $sRAW_{tot}$ und TLC zu betrachten.

Bei den hier untersuchten Myastheniepatienten ist das ITGV leicht erhöht. Diese Erhöhung im Gesamtkollektiv und den beiden Gruppen gegenüber dem Sollwert ist jeweils vor und nach Tensilongabe signifikant, während die Tensilongabe zu keinen signifikanten Veränderungen führt.

Das erhöhte ITGV kann Ausdruck einer vorliegenden Obstruktion sein und würde damit den Befund von RAW_{tot} und $sRAW_{tot}$ bestätigen. Der Tiffeneau-Index und FEV_1/FVC_{ex} zeigten kein Anzeichen einer klinisch relevanten Obstruktion.

Auf $sRAW_{tot}$ bezogen, kann ein erhöhtes ITGV aber auch ein Anhaltspunkt für eine vermehrte Atemarbeit sein. Verschiebt sich die Atemruhelage bei Patienten auf Grund pathologischer Veränderungen oder durch ausgeprägtes Training, kann ein erhöhtes ITGV auch als Anhaltspunkt dafür dienen, dass sich die Atemruhelage deutlich in Richtung Inspiration verschoben hat, um kleine Atemwege möglichst weit zu halten und um eine erhöhte Vorspannung der inspiratorisch tätigen Muskeln zu erreichen (s. 4.2.11, S. 68).

Die Verwendung von Tensilon hat keine Wirkung auf die Messwerte des ITGV.

4.2.10 Totale Lungkapazität - TLC

Der Definition unter 4.2.1 folgend, setzt sich die Totale Lungkapazität aus der Vitalkapazität und dem Residualvolumen zusammen. Dabei ist die TLC diejenige Gasmenge, welche nach maximaler Inspiration in der Lunge enthalten ist. Einer Veränderung der TLC, ob Verminderung oder Erhöhung, kann keine spezifische Pathologie zugeordnet werden (Criée et al. 2009). Eine, dem Normwert gegenüber, verminderte TLC kann sowohl ein Anhaltspunkt für eine Restriktion, als auch für eine Überblähung der Lunge bei Obstruktion sein. Die Ursachen dafür können sowohl extra- als auch intrapulmonal liegen.

Für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen ergibt sich für die TLC ein heterogenes Bild, da die Varianz in den Gruppen und im Gesamtkollektiv deutlich über der des Normalwertes liegt und nur für die Gruppe I nT eine signifikant verringerte TLC festzustellen ist. Alle anderen Mittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant vom Sollwert.

Trotz der geringen Aussagekraft der totalen Lungenkapazität hinsichtlich der Atmungskraft, kann die Tendenz zu verminderten Werten in der Messung von TLC bei unseren Patienten als Zeichen einer milden Restriktion extrapulmonaler Genese gewertet werden (Criée et al. 2009). Goti et al. fanden in ihrer Studie ebenfalls eine, nur minimal verringerte, TLC, die unter der Anwendung von Pyridostigmin keine signifikante Veränderung der Mittelwerte zeigte (Goti et al. 1995). Wie unsere Studie belegt, hat auch Tensilon als Hemmer der Acetylcholinesterase keinen Einfluss auf die TLC.

4.2.11 Residualvolumen - RV

Während die IVC den mobilisierbaren Anteil der TLC darstellt, ist das Residualvolumen, der, nach maximaler Expiration, im Thorax verbleibende und nicht mobilisierbare Anteil. Da die IVC ca. 65-75% der TLC ausmacht, bleiben für das RV somit ca. 25-35% der TLC. Indirekt lassen sich damit Rückschlüsse auf die Alveolarfläche und, bei Verminderung des RV, auf das Vorliegen einer Restriktion ziehen. Übersteigt das RV den Sollwert um mehr als 40%, geht man von einer pathologisch bedeutsamen Lungenüberblähung aus (Criée et al. 2009).

Im Zusammenhang mit einem erhöhten TGV ist ein erhöhtes Residualvolumen ein Hinweis auf eine Obstruktion. Ein vermindertes RV kann Ausdruck eines Zwerchfellhochstandes, durch z. B. Adipositas, sein (Haber 2007). Eine andere Interpretationsmöglichkeit ist, ein erhöhtes Residualvolumen mit einer Verkürzung der inspiratorisch benötigten Muskulatur gleichzusetzen. Aus dieser Vorspannung der Muskelfasern würde sich dann eine verringerte Kraft der gesamten inspiratorischen Atemmuskulatur ergeben (ATS/ERS 2002).

Im untersuchten Kollektiv war RV in allen drei Gruppen signifikant gegenüber dem Normwert erhöht.

Maximal erreicht RV in unseren Untersuchungen 134% vom Sollwert und bleibt damit im Bereich klinisch anzunehmender Normalität (Criée et al. 2009). Die Gabe von Tensilon hat keinen erkennbaren Einfluss auf das Residualvolumen.

4.2.12 Verhältnis thorakales Gasvolumen zur totalen Lungenkapazität - TGV/TLC

Da das TGV dem Volumen der Atemruhelage entspricht, ist sein Anteil an der TLC hinsichtlich der Beurteilung einer vorliegenden Obstruktion bedeutsam. Bei lungengesunden Patienten ist der Anteil des TGV an der TLC rund 60%. Werte über 60% lassen annehmen, dass sich eine Verschiebung der Atemruhelage in den Bereich der Inspiration im Atemmuster etabliert hat. Grund dafür ist bei verengten Atemwegen eine zu kurze Zeitspanne für die Ausatmung, das eingeatmete Volumen kann nicht vollständig abgeatmet werden (*trapped air*). Das TGV wird infolgedessen größer und die Atemruhelage zur Inspiration hin verschoben. Dadurch bleiben kleine Bronchien weiter und bei konstantem Atemzugvolumen sind die elastischen Rückstellkräfte von Lunge und Thorax nun größer, so dass ein schnelleres Abatmen möglich wird (Haber 2007).

In unserer Studie liegt der Referenzwert bei ca. 55% des TGV am TLC. Im Gesamtkollektiv und den beiden Gruppen liegen alle Messwerte oberhalb des Referenzwertes und unterscheiden sich vor Tensilongabe deutlicher von diesem als nach Tensilongabe. Vor Tensilongabe liegen die Werte des Gesamtkollektivs und der Gruppe II über 60%, welches für eine Verschiebung der Atemruhelage zur Inspiration hin spricht. Nach Tensilongabe verringert sich bei beiden der Quotient TGV/TLC, der Unterschied bleibt signifikant. In der Gruppe I liegen beide Messwerte unter 60%, vor Tensilongabe ist der Unterschied zum Referenzwert signifikant, nach Tensilongabe nicht mehr.

Die von Criée et al. beschriebene Standardabweichung von $\pm 9,8$ (bei Frauen) und $\pm 11,1$ (bei Männern) lässt sich durch unsere Studie belegen. Die uneinheitlichen Ergebnisse der statistischen Auswertungen lassen eine Tendenz zu einer verschobenen Atemruhelage bei Myastheniepatienten erkennen (Criée et al. 2009).

4.2.13 Verhältnis Residualvolumen zur totalen Lungenkapazität - RV/TLC

Die physiologische Obergrenze des RV am TLC liegt bei 40%, der hier verwendete Sollwert liegt bei 37,4%. Eine darüber hinausgehende Erhöhung des RV/TLC kann Zeichen einer restriktiven Erkrankung der Lunge sein, dabei ist allerdings auch die TLC auffällig verringert. Bei isoliert erhöhtem RV und gleichbleibender TLC (und dadurch reduzierter IVC) ließe sich

RV/TLC als Zeichen einer obstruktionsbedingten Überblähung des Lungenparenchyms deuten (Criée et al. 2009).

Bei den, in unserer Studie untersuchten, Patienten mit Myasthenia gravis findet sich ein leicht erhöhtes Residualvolumen bei geringgradig eingeschränkter TLC und verringerter IVC, welches am ehesten den Schluss nahe legt, dass es sich hier um ein typisches Muster einer Restriktion der Atmungsmuskulatur handelt (ATS/ERS 2002). Während das RV/TLC gegenüber dem Sollwert im Gesamtkollektiv und in Gruppe II signifikant erhöht ist, ist die Erhöhung des RV/TLC in der Gruppe I sowohl vor als auch nach Tensilongabe nicht signifikant. Damit bestätigt RV/TLC die Erkenntnisse aus 4.2.12 (S. 69), eine Restriktion oder Obstruktion können weder ausgeschlossen noch eindeutig belegt werden.

Schon die Diskussion des Residualvolumens zeigt (s. 4.2.11, S. 68), welche weiten Grenzen die Interpretation von Messwerten haben kann und unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zur sicheren Diagnosefindung, wenn ein Verdacht auf Myasthenia gravis vorliegt.

Die Diskussion der Messwerte aus 4.2.1 bis 4.2.13 zeigt, dass Tensilon nur negative pharmakologische Effekte im Bereich der Atemwegswiderstandsmessung in der Lungenfunktion erzeugen kann. Alle anderen Parameter zeigten statistisch nicht signifikante Veränderungen nach der Tensilonanwendung. Wird nur spirometrisch untersucht, kann auf die Gabe von Acetylcholinesterasehemmern folglich verzichtet werden, um die Belastung der Patienten zu minimieren.

Die Messungen aus der Spirometrie und der Lungenfunktion belegen, dass sich bei Myastheniepatienten offensichtlich eine Restriktion ausprägt, die zu Gunsten der nicht mobilisierbaren Volumina RV und ITGV, die mobilisierbaren Volumina IVC, FVC_{ex} und FEV_1 reduziert. Da die Abnahme von IVC insgesamt größer ist als die Zunahme des Residualvolumens, bleibt auch die TLC unter ihrem Sollwert. Gleichzeitig erhöht sich der Atemwegswiderstand der Trachea, repräsentiert durch die erhöhten RAW_{tot} und $sRAW_{tot}$. Eine Erklärung hierfür konnte in der hier vorliegenden Studie nicht gefunden werden.

4.2.14 Atemzugvolumen - VT

VT kann als Ausdruck der eigentlichen Atmung dienen, denn es ist jenes Volumen, welches der Ventilation von Atemwegen und Alveolen dient. Bei Lungengesunden und normaler Physiognomie liegt der Normwert für das Atemzugvolumen zwischen 0,6 und 0,5 Liter. Unter

Belastung ist VT erhöht, eine Erniedrigung unter Ruhe ist möglich, führt aber bei konstant niedriger Ventilation zur respiratorischen Insuffizienz (Haber 2007).

Bei den hier untersuchten Patienten war das Atemzugvolumen im Vergleich zum Referenzwert im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen immer signifikant erhöht. Grund hierfür kann ein erhöhter Atemantrieb resultierend in einer vermehrten Atemarbeit sein (s. 4.2.8, S. 66). Eine Veränderung im Atemmuster kann vermutet werden.

Goti et al. fanden bei ihren Patienten der Osserman-Klasse IIb eine signifikante Verminderung von VT, dies widerspricht den Ergebnissen unserer Studie. Grund hierfür kann die Tatsache sein, dass es sich bei den von Goti et al. untersuchten Patienten um Patienten mit einer durchschnittlichen Krankheits- bzw. Therapiedauer von 3,5 Jahren handelt, die für die vorgenommenen Untersuchungen einem Auslassversuch der symptomatischen Therapie unterzogen wurden. Da die Dauer des Auslassversuchs von 12 Stunden keine sofortige Normalisierung des Atemmusters nach sich zieht, kann davon ausgegangen werden, dass das von Goti et al. beschriebene Atemmuster als Folge von Krankheitsdauer und Therapie entwickelt hat (Goti et al. 1995). Weiterführende Studien zu diesem Thema fehlen aber bislang.

4.2.15 Atemfrequenz - Bf

Zur Erhebung der Atemfrequenz benötigt der Kliniker keinen Bodyplethysmographen- das Zählen der Atemzüge pro Minute kann auch am Krankenbett erfolgen. Dabei liegt der Normalwert in Ruhe zwischen 15 und 20 Atemzügen pro Minute. Eine organische Erkrankung kann vermutet werden, wenn die Atemfrequenz in Ruhe auf über 25/min steigt (Haber 2007). Unter Belastung, z.B. bei aktivem Ausdauersport, ist die Erhöhung von Bf physiologisch erklärbar. Wie Haber weiterhin ausführt, kann die Erhöhung der Bf bei der Durchführung einer Messung auch als Ausdruck der Anspannung des Patienten wegen der bevorstehenden Untersuchung gewertet werden.

Die Atemfrequenz bei den untersuchten Myastheniepatienten war im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen jeweils signifikant erhöht. Diese Veränderungen liegen aber bei allen Mittelwerten in einem Bereich, dem noch keine pathologische Ursache zugeordnet wurde.

In der Studie von Goti et al. wurden ähnliche Ergebnisse vorgestellt: die Atemfrequenz war vor der Gabe von Pyridostigmin gegenüber dem Normwert erhöht. Nach der Gabe von Pyridostigmin kam es zu einem Absinken des Mittelwertes für Bf, den wir in unserer Studie nicht belegen konnten, da bei den hier untersuchten Patienten keine signifikante Änderung der

Atemfrequenz eintrat. Wie unter 4.2.14 (S. 70) erwähnt, kann dieser Effekt in der Studie von Goti et al. auf den Auslassversuch der symptomatischen Therapie zurückzuführen zu sein, da mit der Gabe von Pyridostigmin eine Normalisierung des Atemmusters für die Myastheniepatienten verbunden ist (Goti et al. 1995).

4.2.16 Atemminutenvolumen in Ruhe - VE

Addiert man die Volumina einzelner Atemzüge einer Minute, ergibt sich daraus das Atemminutenvolumen. In Ruhe geht man von einem Normalwert von 8-10 Litern/min aus (Baydur 1991, Haber 2007). Nach Criée et al. kann für VE die Obergrenze bei 12 l/min angesetzt werden, um Lungengesunde von denjenigen Patienten zu unterscheiden, bei denen eine Erkrankung mit Beteiligung des Atmungsapparates vermutet wird (Criée et al. 2009).

Die Mittelwerte von VE vor und nach Tensilongabe sind gegenüber dem Referenzwert im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen jeweils signifikant erhöht.

Dies lässt sich zum Einen auf das erhöhte Atemzugvolumen und zum Anderen auf die erhöhte Atemfrequenz zurückführen. Eine isolierte Betrachtung von Bf könnte durchaus auf eine stressinduzierte Hyperventilation schließen lassen. Das erhöhte VT, und damit auch VE bzw. Bf, führt zu einer vermehrten Atemarbeit. Nach Criée et al. sind die in unserer Studie gefundenen Mittelwerte von VE deutlicher Ausdruck einer pathologischen Veränderung des Atmungsapparates und Hinweis auf ein verändertes Atemmuster bei Myastheniepatienten etwa als Ausdruck einer Beteiligung der Atmungsmuskulatur (Criée et al. 2009).

Die Gabe von Tensilon zeigt keine signifikante Veränderung bei VE.

Goti et al. fanden keine signifikante Veränderung bei der Messung von VE sowohl vor als auch nach Pyridostigmingabe (s. 4.2.14, S. 70 und 4.2.15, S. 71) (Goti et al. 1995).

4.2.17 Inspirationsgeschwindigkeit - VT/Ti

Die Inspirationsgeschwindigkeit ergibt sich aus dem Atemzugvolumen geteilt durch die benötigte Zeit für die Inspiration und charakterisiert damit das Atemmuster. Der Sollwert für VT/Ti liegt bei 0,45 Litern/Sekunde. Eine Erhöhung unter Belastung ist physiologisch normal, während eine Erhöhung in Ruhe ein Zeichen für einen erhöhten Atemantrieb ist als Folge pathologischer Ursachen bzw. eine kompensatorische Reaktion auf diese Ursachen ist (Laier-Groeneveld 1998). Die Atmungsmuskulatur ist nur während der Inspiration aktiv, also spiegelt VT/Ti die Aktivität der Inspirationsmuskulatur und damit den Atemantrieb am

besten wieder. Baydur fand für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen erniedrigte Werte für die Inspirationsgeschwindigkeit (Baydur 1991).

In unserer Studie ist VT/T_i im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen bei jeweils beiden Messungen signifikant gegenüber dem Normwert erhöht.

Die Erhöhung der Inspirationsgeschwindigkeit bei Myastheniepatienten gegenüber Lungengesunden ist ein Hinweis auf einen erhöhten Atmungsantrieb und damit eine erhöhte Last der Inspirationsmuskulatur (s. 4.2.11, S. 68 und 4.2.12, S. 69). Ob dies als Ausdruck der Pathologie erforderlich ist, um den pCO_2 normal zu halten, oder ob tatsächlich eine Hyperventilation mit erniedrigtem pCO_2 und damit ein inadäquat hoher Atmungsantrieb vorliegt, wäre anhand der Blutgase zu entscheiden, die aber zur Auswertung nicht vorliegen.

Bei Patienten mit Myasthenia gravis zeigt VT/T_i keinen signifikanten Unterschied zwischen den Messungen vor und nach Tensilongabe.

Die Ergebnisse von Goti et al., die für VT/T_i keine signifikanten Veränderungen gegenüber gesunden Individuen fanden, konnten mit unserer Studie nicht belegt werden. Dagegen konnten auch Goti et al. belegen, dass die Anwendung Acetylcholinesterasehemmern zumindest kurzfristig zu keinen signifikanten Veränderungen im Atemmuster führen. Eine Abhängigkeit der Ergebnisse vom Auslassversuch der symptomatischen Therapie ist anzunehmen, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse und Literatur nicht abschließend beurteilt werden (Goti et al. 1995).

4.2.18 Verhältnis Inspirationszeit zur Atemzugdauer - T_i/T_{tot}

Die Dauer eines Atemzugs lässt sich als Quotient aus Atemfrequenz und Zeit beschreiben. Der Anteil der Zeit für die Inspiration an der Dauer eines Atemzugs ist wiederum abhängig vom Atemzugvolumen bzw. von der Inspirationsgeschwindigkeit.

Beim Lungengesunden und in Ruhe benötigt der Patient ca. 42% der Zeit eines Atemzugs für die Inspiration (Baydur 1991, Laier-Groeneveld 2009). Erhöht sich unter körperlicher Arbeit die Atemfrequenz, verringert sich damit T_{tot} , wobei T_e stärker verkürzt wird als T_i . Gleichzeitig steigen VE und VT an.

Bei gesunden männlichen Individuen entspricht ein T_i/T_{tot} von 0,42 mit einem VE von 26,6 l/min schon einer leichten körperlichen Anstrengung, wobei das Verhältnis T_i/T_{tot} in diesem Bereich noch relativ konstant bleibt. Erst bei höherer Belastung steigt auch T_i/T_{tot} an. Dabei entspricht ein T_i/T_{tot} von 0,47 einem VE von 76,7 l/min (Younes 1991).

Bei den hier untersuchten Myastheniepatienten zeigte keiner der Mittelwerte von T_i/T_{tot} im Gesamtkollektiv oder in einer der beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied zum Referenzwert. Aus den vorausgegangenen Betrachtungen zu Bf, VT und VE lässt sich aber für T_i/T_{tot} ableiten, dass eine Veränderung des Atemmusters vorliegt (siehe Abb. 4.2.18.1, S. 75; Abb. 4.2.18.2, S. 76). Gleichzeitig ist daraus eine erhöhte, nicht belastungsphysiologisch erklärbare Last für die Atempumpe abzuleiten. Indiz dafür ist auch der nach Younes vorausgesagte Wert von $VE=76,7$ Liter/min bei einem T_i/T_{tot} von 0,47. Die hier untersuchten Patienten erreichen im Mittel den T_i/T_{tot} von 0,47, bleiben aber deutlich unter dem erwarteten VE.

Die gefundenen Veränderungen im Atemmuster der Myastheniepatienten sind auch bei T_i/T_{tot} durch Tensilon nicht umkehrbar.

Wie schon die Ausführungen unter 4.2.14 bis 4.2.16 erwarten lassen, finden Goti et al. in ihrer Studie für T_i/T_{tot} einen niedrigeren Wert als den Normwert, die Gabe von Pyridostigmin führte zu keiner Änderung (Goti et al. 1995).

Die Messwerte aus 4.2.14 bis 4.2.18 dienen dem Nachweis eines veränderten Atemmusters bei Myastheniepatienten. Die Atmung wird tiefer (VT erhöht) und schneller (Bf erhöht, VE erhöht, T_i und T_{tot} verkürzt). Dies entspricht am dem physiologischen Bild einer milden Hyperventilation in Ruhe. Dem gegenüber stehen die Beobachtungen von Baydur und Goti et al., die für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen bzw. Myastheniepatienten der Osserman-Klasse IIB eine flachere und schnelle Atmung postulierten (Baydur 1991, Goti et al. 1995). Die Hälfte der Patienten in Baydurs Untersuchungen waren Patienten mit Morbus Duchenné, die andere Hälfte wird nicht näher klassifiziert. Damit handelt es sich bei den von uns vorgefundenen Veränderungen im Atemmuster um eine Möglichkeit, Myastheniepatienten von Patienten mit anderen neuromuskulären Erkrankungen zu unterscheiden. Die Ergebnisse von Goti et al. für die Beschreibung des Atemmusters lassen sich nicht auf unsere Studie übertragen, da der dort angewendete Auslassversuch der symptomatischen Therapie keinen direkten Vergleich zu unseren Ergebnissen zulässt. Die Autoren diskutieren das Vorliegen einer Steroidmyopathie bei den von ihnen untersuchten Myastheniepatienten. Diese Form einer iatrogenen Muskelschwäche ist zwar für Myastheniepatienten nicht beschrieben, kann aber auch nicht sicher ausgeschlossen werden. Die in unserer Studie beschriebenen Veränderungen im Atemmuster lassen sich als kontinuierliche Anpassungsreaktion des Atemzentrums auf die Grunderkrankung verstehen.

Da diese Anpassungsreaktionen der Atempumpe über einen längeren aber unbestimmten Zeitraum stattfinden, zeigt die nicht vorhandene Reaktion des Atemmusters auf die Tensilongabe, dass es sich hierbei um einen Prozess handelt, der sich der symptomatischen medikamentösen Therapie entzieht (Laier-Groeneveld 1993).

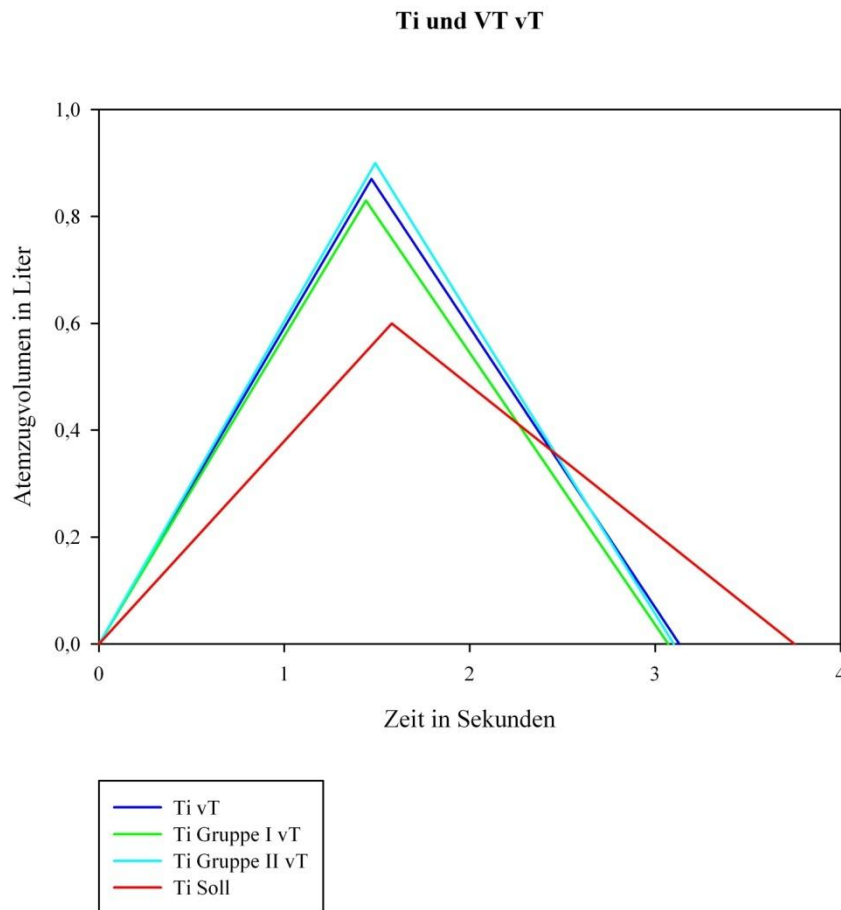


Abbildung 4.2.18.1: Während bei Lungengesunden T_e größer als T_i ist, zeigt die Untersuchung bei Myastheniepatienten eine Verkürzung von T_i/T_{tot} durch eine Reduktion des T_e bei nur gering verkürzter T_i . Gleichzeitig erhöht sich V_T und damit auch V_E .

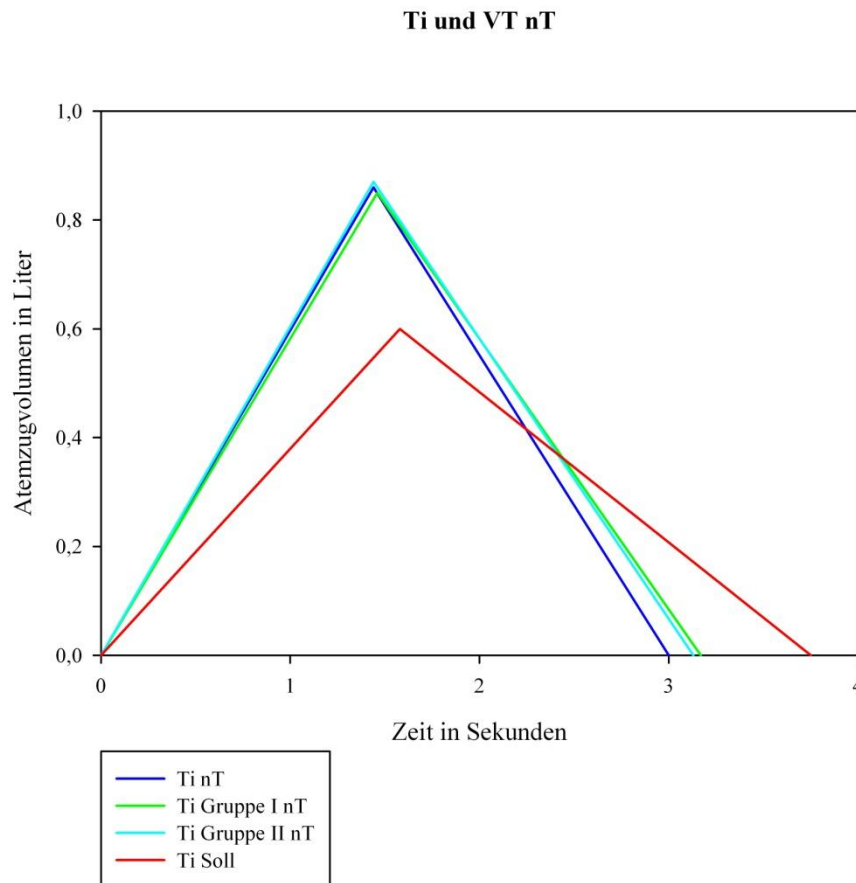


Abbildung 4.2.18.2: Die Tensilongabe führt zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der Kurven.

4.2.19 Maximaler Mundverschlussdruck 0,1 Sekunde nach Beginn der Inspiration - $P_{0,1max}$

Die Bestimmung des $P_{0,1max}$ dient der Einschätzung der Atmungskraft und wird während der Inspirationsphase 0,1s nach Beginn gemessen. Aussagen zur maximalen Kraft lassen Rückschlüsse auf die Kapazität der Atempumpe und zusammen mit der Last in Ruhe und die Beanspruchung der Atempumpe zu (Criée 1985, Criée et al. 2003). Für verminderte Messwerte kommen alle unter 1.7.2 aufgeführten Pathologien in Frage.

Das hier untersuchte Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen zeigen sowohl vor, als auch nach Tensilongabe eine signifikante Reduktion des $P_{0,1max}$. Die Gabe von Tensilon führte im gesamten Patientenkollektiv und in den Gruppen zu keiner signifikanten Änderung des $P_{0,1max}$.

Eine chronische Mehrbeanspruchung der Atmungsmuskulatur zieht eine Limitierung der Maximalkräfte nach sich (Laier-Groeneveld 1993). Criée weist darauf hin, dass der $P_{0,1max}$ deutlich vom Volumen der Lunge bei Beginn der Messung abhängt. Ein höheres Ausgangsvolumen bedeutet eine erhöhte Vorspannung der Inspirationsmuskulatur und damit

eine Erniedrigung des $P_{0,1\max}$ (Criée 1985, Criée 2003). Basierend auf diesen Erkenntnissen und den Schlussfolgerungen aus den anderen Messwerten (RV, TGV/TLC), lässt sich am $P_{0,1\max}$, trotz hoher Standardabweichung, für Myastheniepatienten eine verringerte Atmungskraft ableiten. Der verringerte $P_{0,1\max}$ findet sich in allen Osseman-Klassen, so dass von einer früh einsetzenden Beteiligung der Atmungsmuskulatur bei Myastheniepatienten ausgegangen werden muss. Der Einfluss der leichtgradigen Obstruktion, verdeutlicht durch RAW_{tot} und $sRAW_{\text{tot}}$, auf den verringerten $P_{0,1\max}$ ist nicht sicher auszuschließen, allerdings ist der Einfluss obstruktiver Funktionsstörungen als gering anzusehen, denn die Anwendung von Tensilon führt zu keiner signifikanten Verschlechterung des $P_{0,1\max}$ (Criée et al. 2003). Eine gewisse Bedeutung ist der beginnenden Verschiebung der Atemruhelage zur Inspiration beizumessen, da mit der Verkürzung der Inspirationsmuskeln die Kraft der inspiratorisch tätigen Muskeln abnimmt.

4.2.20 Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck - PI_{\max}

Genauso wie der $P_{0,1\max}$ ist auch der PI_{\max} ein Messwert, welcher in einem forcierten Atemmanöver gemessen wird. Er ist daher ebenfalls ein Äquivalent der maximalen Inspirationskraft. Die Messung erfolgte nach maximaler Expiration auf dem Niveau von RV bei einem Verschluss des Ventils für maximal zwei Sekunden. Wie bei $P_{0,1\max}$ sind leichtgradige Obstruktionen keine Ursache für einen niedrigen PI_{\max} . Allgemein kommen dafür Erkrankungen mit symptomatischer Muskelschwäche oder Erkrankungen mit Übertragungsstörungen von Kraft in Druck als Ursache in Frage (Laier-Groeneveld 1993, Criée et al. 2003). Weiterhin gilt PI_{\max} als, im Vergleich zur Vitalkapazität, sensitiver bei einer Frühbeurteilung einer Schwäche der Atmungsmuskulatur (ATS/ERS 2002).

Der PI_{\max} ist bei den von uns untersuchten Myastheniepatienten im Gesamtkollektiv und den beiden Gruppen, sowohl vor als auch nach Tensilongabe, signifikant verringert. Gleichzeitig ließ sich in allen Gruppen mindestens ein schwach signifikanter Unterschied zwischen erster und zweiter Messung finden.

Die Einschränkung der maximalen Inspirationskraft, als Zeichen einer verminderten Kapazität der Atempumpe, ist typisch für Erkrankungen mit Funktionseinschränkungen im Bereich der neuronalen Signalverarbeitung bzw. deren Übertragung auf die Muskulatur (Laier-Groeneveld 1993, Criée et al. 2009).

Indirekt lässt sich aus den Beobachtungen an Patienten mit Myasthenia gravis ableiten, dass die Messung des PI_{\max} die frühe Involvierung der Atmungsmuskulatur in die allgemeine

Muskelschwäche deutlich macht. Sowohl für den verringerten $P_{0,1max}$, als auch für den verringerten PI_{max} gilt einschränkend, dass die verringerte Maximalkraft teilweise auch auf die, zur Inspiration hin verschobene Atemruhelage zurückzuführen ist. Gleichwohl lässt die Tabelle 3.2.20.1 und Abbildung 3.2.20.1 (S. 55) vermuten, dass eine fortgeschrittene myasthene Erkrankung, entsprechend einer Osserman-Klasse IIb oder III, eine deutlichere Einschränkung des PI_{max} bedingt.

Szathmary et al. fanden für das von ihnen untersuchte Patientenkollektiv ein ähnliches Ergebnis. Die gemessene inspiratorische Kraft war vermindert und konnte nach der intravenösen Gabe von 10 mg Tensilon signifikant gesteigert werden (Szathmary et al. 1981). Zum gleichen Ergebnis kommen Goti et al., die für ihr Kollektiv einen signifikant erniedrigten PI_{max} messen konnten, der nach der Pyridostigmingabe ebenfalls signifikant anstieg (Goti et al. 1995).

In der Studie von Keenan et al. war der PI_{max} nur für die Gruppe mit generalisierter Myasthenie signifikant verringert. Für die Patienten mit vorwiegend okulärer Symptomatik fanden Keenan et al. keine Veränderung im Vergleich zum Normwert. Die Gabe von Neostigmin als Hemmer der Acetylcholinesterase führte dabei allerdings zu keiner signifikanten Änderung des PI_{max} . Grund dafür kann das Studiendesign sein, da Keenan et al. Patienten mit einer mittleren Krankheitsdauer von 9,4 Jahren in ihrer Studie untersuchten. In den Methoden der Publikation von Keenan findet sich weiterhin kein Hinweis auf die Spirometrie und die Ganzkörperbodyplethysmographie. Da Keenan et al., analog zu Goti et al., einen Auslassversuch mit den symptomatisch wirkenden Medikamenten durchführten, um anschließend aussagekräftige Werte aus der Untersuchung mit Acetylcholinesterasehemmern gewinnen zu können und gleichzeitig die Immunsuppressiva nicht abgesetzt wurden, bleibt die Frage nach einer Beeinflussung der Studienergebnisse durch Steroide offen (Goti et al. 1995, Keenan et al. 1995).

Den drei genannten Studien ist gemein, dass die dort verwendeten Studiendesigns deutlich von dem hier verwendeten abweichen und kritische Vergleiche mit größter Vorsicht vorzunehmen sind.

4.2.21 Verhältnis Mundverschlussdruck zum Atemminutenvolumen - $P_{0,1}/VE$

Das Verhältnis des $P_{0,1}$ zu VE gilt als ein Maß der effektiven respiratorische Impedanz der gesamten Atmungspumpe und dient der Abschätzung der momentanen Last der

Atmungspumpe während der Inspiration. Ein Wert von mehr als 0,025 kPa*min/l gilt als obere Grenze zwischen normaler Last und pathologischer Veränderung (Criée et al. 2003). Dabei geht man davon aus, dass eine, durch VE repräsentierte, Hyperventilation eine entsprechende Erhöhung des $P_{0,1}$ verursacht (Younes 1991, Criée et al. 2003).

Bei den hier untersuchten Myastheniepatienten steigt VE tatsächlich an, die expiratorische Impedanz fällt allerdings unter den Grenzwert ab. Diese Verringerung ist in allen drei Gruppen und für jeweils beide Messungen signifikant. Nach der Anwendung von Tensilon fällt der Quotient $P_{0,1}/VE$, wenn auch nicht signifikant, unter den Mittelwert der ersten Messung, welches durch die Erhöhung des VE nach Tensilongabe erklärt werden kann, während die Änderung von $P_{0,1}$ auf die in 3.2.7 (S. 42) und 3.2.8 (S. 43) gefundene Obstruktion ausbleibt.

Da die Mittelwerte für $P_{0,1}/VE$ unter der von Criée et al. definierten Obergrenze der Normalwerte liegen, lässt sich hier kein Anhaltspunkt für eine intrapulmonal bedingte, erhöhte Last der Atempumpe erkennen.

4.2.22 Verhältnis Mundverschlussdruck zum maximalen Mundverschlussdruck - $P_{0,1}/P_{0,1max}$

Da $P_{0,1}$ den aktuellen Druck bei Inspiration und $P_{0,1max}$ sein Maximum darstellt, ist der Quotient aus beiden ein Maß der relativen Kraft der Inspirationsmuskulatur oder des relativen Atmungsantriebs (Criée 1985, Criée 1988).

Ein Wert von 1-2% wird als Normalwert bei Lungengesunden angenommen. Da sich die Maximalkraft eines Muskels bei unterschiedlichen Menschen erheblich unterscheidet, ist auch die Standardabweichung des $P_{0,1max}$ hoch. Erst Quotienten über 5% gelten als pathologisch (Criée 1988, Criée et al. 2003). Bei den hier vorgelegten Untersuchungen wurde als oberer Grenzwert für $P_{0,1}/P_{0,1max}$ 7,36% errechnet. Dieser Wert bezieht sich auf die aktuell von Criée postulierten Grenzwerte für $P_{0,1}$ und $P_{0,1max}$ (Criée et al. 2003, Criée et al. 2009). Aus den Untersuchungen von Laier-Groeneveld stammt die Erkenntnis, dass der Bereich zwischen 25-35% des $P_{0,1}$ am $P_{0,1max}$ für chronisch Kranke durch Anpassungsvorgänge der Atmungspumpe durchaus noch tolerabel sind, von Lungengesunden aber unter Stenoseatmung nur kurzzeitig toleriert werden können.

Die Messwerte lagen bei allen drei Gruppen, sowohl vor als auch nach Tensilongabe, deutlich über dem hier verwendeten Sollwert und waren mindestens schwach signifikant erhöht.

Die hohe Standardabweichung zeigt, wie groß die Variabilität der Atmungskraft interindividuell tatsächlich ist.

Aus der Abbildung 3.2.22.1 (S. 57) lässt sich eine Tendenz dafür erkennen, dass Myastheniepatienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine stärkere Erhöhung des $P_{0,1}/P_{0,1max}$ zeigen. Die kritische Grenze der Überlastung von 25-35% wird von keinem der Messwerte erreicht, der Median liegt deutlich unter 20%, während der Mittelwert zwischen 17% und 24% liegt. Aus diesem Grund kann $P_{0,1}/P_{0,1max}$ als Hinweis für eine stärkere und chronische Belastung der Atmungspumpe bzw. einen erhöhten Atemantrieb bei Myastheniepatienten bewertet werden.

4.2.23 Verhältnis maximaler Mundverschlussdruck zum maximalen Inspirationsdruck - $P_{0,1max}/PI_{max}$

Die Messung von $P_{0,1max}$ und PI_{max} erfolgt aus der maximalen Inspirationsdruckkurve und ihr Quotient ist ein Maß dafür, ob die unwillkürliche Atmung stärker limitiert ist als die willkürliche.

Steigt der Wert von $P_{0,1max}/PI_{max}$ an, ist die die Kraftentwicklung bei gleicher Maximalkraft erhöht und entspricht einer höheren Leistungsfähigkeit der Inspirationsmuskulatur. Daraus kann eine Abschätzung über die funktionell und physiologisch noch aktivierbaren Reserven der inspiratorischen Atemmuskeln erfolgen.

Bei den hier vorgenommenen Untersuchungen an Patienten mit Myasthenia gravis wurde aus den jeweiligen Sollwerten von $P_{0,1max}$ und PI_{max} ein Sollwert für den Quotienten von 56% errechnet und die Messwerte damit verglichen. Die Werte für $P_{0,1max}/PI_{max}$ sind in allen Gruppen vor und nach Tensilongabe mindestens schwach signifikant verringert, die Reaktion auf die Tensilongabe ist heterogen und führt zu keiner signifikanten Änderung der Mittelwerte.

Diese Ergebnisse sind ein Indiz für die eingeschränkte Kraftentwicklung der Inspirationsmuskulatur und für die die trägere Kraftentwicklung während der Inspiration.

4.2.24 Respiratorische Kapazität - $P_{0,1}/PI_{max}$

Der Messwert $P_{0,1}/PI_{max}$ ist dem $P_{0,1}/P_{0,1max}$ ähnlich. Beide sind Maß für eine Abschätzung der aktuell für die Inspiration aufgewandten Kraft und dienen zur Abschätzung der noch vorhandenen Reserve der Atmungspumpe. Der Quotient $P_{0,1}/P_{0,1max}$ ist eine direkte Ableitung

der prozentualen Nutzung der Inspirationskraft ist. Weiterführende Untersuchungen an Lungengesunden bei Stenoseatmung und bei Patienten unterschiedlicher Erkrankungen lassen die Interpretation des $P_{0,1}/PI_{\max}$ ermöglichen.

Eine Erschöpfung durch Dyspnoe stellt sich hier bei ca. 20-25% ein, Werte über 4,5% gelten als pathologisch (Criée et al. 2003).

Am untersuchten Patientenkollektiv fand sich in allen drei Gruppen eine signifikant erhöhte respiratorische Beanspruchung, die in allen drei Gruppen signifikant über dem oberen Grenzwert von 4,5% lag.

Da $P_{0,1}$ in der Ruheatmung gemessen wird und PI_{\max} unter maximaler Anstrengung, bei identischem respiratorischem System, ist davon auszugehen, dass eine erhöhte respiratorische Beanspruchung zur Aufrechterhaltung der Ventilation in Ruhe notwendig ist.

Die unter 4.2.19 bis 4.2.24 untersuchten Parameter zeigen die Einschränkungen der Kraftentwicklung der inspiratorisch arbeitenden Muskulatur. Dabei können auch Hinweise für eine Änderung im zentralen Atemantrieb gefunden werden (s. 4.2.21, S. 78). Der Quotient $P_{0,1}/P_{0,1\max}$ ebenso wie der Quotient $P_{0,1}/PI_{\max}$ können als relativer Atmungsantrieb interpretiert werden. Beide werden durch Atemungswiderstand, Compliance und den mechanischen Eigenschaften der Übertragung von Kraft in Druck beeinflusst. Die Quotienten sind daher davon unabhängig. Der $P_{0,1}$ entspricht dem Ruheantrieb in nahezu gleicher Weise, wie der $P_{0,1\max}$ den maximalen Atemantrieb widerspiegelt. Deswegen kann über den Quotienten der relative Atmungsantrieb verglichen werden. Dieser ist in unserer Gruppe im Vergleich zur Norm erhöht. Dieser Befund entspricht einer kompensierten ventilatorischen Insuffizienz, indem die Ventilation normal ist. Möglich wird dies durch den gesteigerten Einsatz der Atmungsmuskulatur und einen erhöhten Atmungsantrieb. Die verringerte respiratorische Impedanz $P_{0,1}/VE$ legen die Vermutung nahe, dass die Ursache der ventilatorischen Insuffizienz extrapulmonal liegt eventuell ein Korrelat zu der postsynaptischen Übertragungsstörung bei Myasthenia gravis.

Wie unsere Studie belegt, ist eine größere Gruppe von Myastheniepatienten mit den von uns verwandten Ein- und Ausschlusskriterien nur über einen langen Zeitraum zu untersuchen, da die Seltenheit der Erkrankung zu Kompromissen bei der Patientenauswahl häufig führen wird (Goti et al. 1995, Keenan et al. 1995).

4.3 Schlussfolgerungen

Wir konnten feststellen, dass bei den untersuchten Patienten mit Myasthenia gravis die Atmungsmuskelkraft signifikant vermindert ist. Sowohl der PI_{max} , als auch der $P_{0,1max}$ als Indikatoren für die maximale Kraftentwicklung sind erheblich vermindert.

Dies gilt aber für alle hier untersuchten Schweregrade der Myasthenie, also auch für die leichteren oder lokalisierten Stadien.

Weiterhin lässt sich schlussfolgern, dass die Patienten pneumologisch asymptomatisch sind, da die Kraftreserven, trotz bereits einsetzender Nutzung funktioneller Reserven, noch beträchtlich sind. Diese Beteiligung auch in frühen Stadien erklärt, warum eine myasthene Krise mit Ateminsuffizienz in jedem Stadium der Krankheit auftreten kann. Infekte und Operationen stellen Belastungen dar, die gerade bei der Myasthenie eine rasche Dekompensation des respiratorischen Systems auslösen können (Vaidya 2006, Kim et al. 2010).

Gold et al. haben in den Leitlinien der DGN auf Grund der klinischen Beobachtung ohne Studienevidenz den Befall der Atmungsmuskulatur als unabhängige, eigene Manifestation gekennzeichnet (Gold et al. 2008). Die hier vorgelegte Studie liefert die Grundlage, die Klassifikation nach Osserman und die klinisch verwendeten Myastheniescores allein für die periphere Muskulatur anzuwenden. Der Befall der Atmungsmuskulatur und in seiner schweren Form die myasthene Krise sollte, den Erkenntnissen dieser Arbeit folgend, als Komplikation der stetigen respiratorischen Beteiligung und nicht als Krankheitsstadium angesehen werden.

Die Arbeit von Baydur und die Studie von Goti et al. ließen erwarten, dass Myastheniepatienten, wie Patienten anderer neuromuskulärer Erkrankungen auch, durch die dauerhaft erhöhte Last der Atmungsmuskulatur eine rasche, flache Atmung aufweisen (*rapid shallow breathing*) (Baydur 1991, Goti et al. 1995). Diese Annahme ließ sich für die von uns untersuchten Patienten nicht belegen. Das erhöhte Atemzugvolumen, die erhöhte Atmungsfrequenz und der erhöhte inspiratorische Fluss spiegeln dagegen einen erhöhten Atmungsantrieb wieder und sind weniger das Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz.

Jedoch wurde der arterielle pCO_2 in dieser Studie nicht mit erfasst, so dass keine Aussage gemacht werden kann, ob eine Hyperventilation mit überschießendem Atmungsantrieb oder eine Kompensation der funktionellen Veränderungen vorliegt. Schließlich bedingt auch das

erhöhte ITGV einen erhöhten Ventilationsbedarf, auch wenn diese Wirkung eher gering zu sein scheint.

Ein Kennzeichen der Myasthenia gravis ist eine Reversibilität der Muskelschwäche durch Ruhe oder medikamentöse Therapie:

Ruhe gibt es für die Atmungsmuskulatur, im Gegensatz zu allen anderen Muskeln, normalerweise nicht. Sie sind dauerhaft aktiv und übertreffen auch die Aktivität der Augenmuskulatur, da sie auch in der Nacht nicht abgeschaltet werden können. Dies macht ihren generellen und bevorzugten Befall in allen Stadien bei dieser Erkrankung plausibel. Untersuchungen zur Entlastung der Atmungsmuskulatur durch eine passive Volumenvorgabebeatmung zeigen einen Anstieg der Atmungsmuskelkraft unmittelbar nach einer solchen Beatmungsruhephase. Wird die assistierte Ventilation im Auslassversuch unterbrochen, fallen die inspiratorischen Drücke wieder ab (Laier-Groeneveld und Criée 1994). Es handelt sich um die einzige Möglichkeit, Atmungsmuskulatur zumindest zeitweise zu entlasten.

Tensilon ist ein Parasympatikomimetikum und ein Acetylcholinesterasehemmer. Wie unsere Studie zeigt, stellt Tensilon, durch verzögerte Rückaufnahme von gespaltenem Acetylcholin im synaptischen Spalt, die Kontraktilität der Atmungsmuskulatur zumindest teilweise wieder her. Am deutlichsten ist diese Verbesserung der Kraft am PI_{max} abzulesen, weniger stark ändert sich $P_{0,1max}$. Bisher wurden im Rahmen des Tensilontests allein die Lungenfunktionsparameter bestimmt. Diese ändern sich bei unseren Patienten nicht signifikant, weder im Gesamtkollektiv noch in den Untergruppen. Wir erklären dies erneut dadurch, dass die Kraftreserve der Atmungsmuskulatur noch erheblich ist. Für einen tiefen Atemzug zur Generierung der Vitalkapazität muss nur ein geringer Teil der maximalen Inspirationskraft eingesetzt werden, so dass also die Inspirationskraft noch nicht symptomatisch eingeschränkt ist. Ablesbar ist dies an der zwar verminderten IVC, die allerdings noch nicht klinisch auffällig verringert ist.

Unsere Studie liefert Hinweise auf eine Verschiebung der Atemruhelage hin zur Inspiration. Dies lässt sich aus dem erhöhten ITGV und dem erhöhten RV/TLC ablesen. Da diese Verschiebung eine Erweiterung der kleinen Atemwege nach sich zieht, würde man deshalb insgesamt eine Abnahme der totalen Atemwegsresistance erwarten. Dies konnte in unserer Studie nicht belegt werden. Die Totale Atemwegsresistance und die Spezifische

Atemwegsresistance sind signifikant erhöht und nehmen, einer möglichen und unerwünschten Arzneimittelwirkung des Tensilons wegen, nach Tensilongabe weiter zu. Warum RAW_{tot} und $sRAW_{tot}$ schon vor Tensilongabe erhöht sind, kann durch unsere Studie nicht abschließend beurteilt werden. Diese Tatsache scheint für die Myastheniepatienten allerdings von untergeordneter Bedeutung, denn $P_{0,1}/VE$ als Ausdruck des Kraftaufwands für ein bestimmtes Atemminutenvolumen ist im gesamten Patientenkollektiv und in den beiden Gruppen signifikant erniedrigt. Veränderungen unter der Anwendung von Tensilon sind statistisch unbedeutend.

Unsere Studie zeigt die erhebliche Bedeutung der Atmungsmuskulatur in allen Osseman-Klassen der Myasthenia gravis. Die Erfassung des maximalen Inspirationsdrucks stellte sich dabei als der wesentliche Parameter der Lungen- und Atmungsfunktion heraus.

Der Tensilontest ist geeignet, die Reversibilität der myasthenen Atmungsmuskelschwäche zu überprüfen. Der Anstieg ist jedoch ungenügend, so dass Dosisfindungsstudien über die optimale Dosierung des Medikaments notwendig sind. Die Lungenfunktion eignet sich nicht für die Erfassung des Tensiloneffektes.

Die Atmungsmuskulatur ist in allen Stadien der MG betroffen, unabhängig von den bisherigen Einteilungen und Myastheniescores. Dies erklärt das Risiko einer Atmungsinsuffizienz in allen Stadien der Erkrankung. Diese Erkenntnis ermöglicht die Einleitung einer nichtinvasiven Beatmung zur Entlastung der Atmungsmuskulatur vor operativen Eingriffen, im Rahmen von Infekten oder bei symptomatischer Atmungsschwäche. Andere Veränderungen der Atmung bei MG bedürfen einer weiteren Untersuchung. Wir fanden Hinweise auf einen erhöhten Atemantrieb. Diese Erkenntnis ist für unsere Patienten klinisch wenig relevant. Offensichtlich dient die veränderte Atmung der Kompensation möglicher Defizite im respiratorischen System, ohne die Atmungsmuskulatur zu überlasten. Für die Einstellung eines Beatmungsgerätes im Rahmen einer Atmungsinsuffizienz oder für die Interpretation von Belastungsuntersuchungen und für die Erklärung der respiratorischen Symptomatik mancher Patienten mit Myasthenia gravis könnte dies von Bedeutung sein.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Als Osserman seine ersten Publikationen zum Thema Myasthenie veröffentlichte, waren die Möglichkeiten der Diagnostik im Vergleich zu heute vergleichsweise eingeschränkt. Aktuell standardmäßig angewandte serologische und immunohistochemische Tests waren damals ebenso wenig denkbar, wie die direkte Darstellung der Atmungskraft eines Myastheniepatienten durch Lungenfunktion und Atmungsfunktion und der Vergleich mit allgemein anerkannten Referenzwerten.

Daher wurde bis vor wenigen Jahren eine Beteiligung der Atmungsmuskulatur bei Myastheniepatienten über nur einen Parameter, nämlich die Vitalkapazität, diagnostiziert.

Methodik: An insgesamt 42 Patienten mit sicher diagnostizierter Myasthenia gravis (n=6 Osserman-Klasse I; n=14 Osserman-Klasse IIa; n=20 Osserman-Klasse IIb; n=2 Osserman-Klasse III) wurden Lungenfunktionsuntersuchungen und Untersuchungen zur Ventilation und Atmungskraft mit Hilfe eines Bodyplethysmographen durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden mit einem Tensilontest kombiniert, um Erkenntnisse über mögliche Einschränkungen der Atmungskraft und die mögliche Reversibilität durch Acetylcholinesterasehemmern zu erhalten. Daraus ergab sich eine Messreihe vor Tensilongabe (vT) und eine Messreihe nach Tensilongabe (nT). Zusätzlich zu den beiden Gruppen aus den Messreihen vT und nT des gesamten Patientenkollektivs wurden, entsprechend der Häufigkeitsverteilung in den Osserman-Klassen, zwei weitere Gruppen gebildet. Trennungsmerkmal für diese Gruppen war jeweils die Osserman-Klasse mit bzw. ohne zu erwartende Beteiligung der Atmungsmuskulatur und die jeweiligen Messreihen vT und nT.

Im t-Test wurden diese Gruppen untereinander (je Gruppe jeweils vT mit nT) und mit ihren Referenzwerten verglichen und auf statistisch sowie klinisch relevante Unterschiede untersucht.

Ergebnisse: Messwerte aus der Spirometrie sind nur bedingt tauglich, die in der Myastheniediagnostik auftretende Frage nach Atmungskraft und Last der Atmungspumpe zu beantworten.

Die Interpretationen der in unserer Studie erfassten Messwerte reichten von restriktiven bis zu milden obstruktiven Symptomen und bleiben dabei unspezifisch. Die Verwendung des Tensilontests in der Lungenfunktion zeigt dabei nur bei den Messwerten RAW_{tot} und $sRAW_{tot}$ eine signifikante Änderung nämlich eine Zunahme des Atemwegswiderstands als Nebenwirkung durch das Medikament. Die verminderte Atmungskraft der

Myastheniepatienten wird durch signifikant verringerte Messwerte von $P_{0,1max}$ und PI_{max} repräsentiert, die erhöhte Atemarbeit lässt sich aus den Messwerten $P_{0,1}/P_{0,1max}$, $P_{0,1max}/PI_{max}$ und $P_{0,1}/PI_{max}$ ableiten. Der Quotient $P_{0,1max}/PI_{max}$ repräsentiert zusätzlich eine verzögerte Kraftentwicklung während der maximalen Inspiration.

Außerdem zeigen Myastheniepatienten schon in Ruhe Anzeichen eines erhöhten Ventilationsbedarfs, welches sich aus erhöhten Werten VT , Bf , VE und VT/Ti ableiten lässt.

Fazit: Die Vitalkapazität und andere Werte der Lungenfunktion sind sicher und mit geringem Untersuchungsaufwand messbar. In der Myastheniediagnostik sind sie jedoch nicht richtungsweisend, mit PI_{max} und $P_{0,1max}$ und ihren Quotienten können dagegen aussagekräftigere Messwerte erhoben werden, die direkte Rückschlüsse auf die Kraft der Atmungsmuskulatur, die Beanspruchung der Atmungspumpe und den relativen Atemtrieb erlauben. Dabei gibt es keinen Hinweis dafür, dass sich die gefundenen ventilatorischen Defizite in die Osseman-Klassifikation einordnen lassen. Sie sind vielmehr in allen Stadien nachweisbar.

Die Interpretation der Lungenfunktionsuntersuchung erbringt Hinweise für eine restriktive Lungenerkrankung. Die Interpretation von Messwerten der Atmungskraft zeigt die extrapulmonal liegende Ursache als Korrelat der Muskelbeteiligung durch die Erkrankung.

Die Anwendung des Tensilontests in der Bodyplethysmographie führt zur Verbesserung der Atmungskraft, in der Lungenfunktion bleibt der Tensilontest weitgehend ergebnislos. Nur die Atemwegsresistance erhöht sich und führt hier zum Bild einer milden Obstruktion der oberen Atemwege, deren Einfluss auf die Ventilation jedoch als gering einzuschätzen ist.

Da die globale Expiration weitgehend passiv abläuft, scheint diese durch die Myasthenia gravis am wenigsten beeinträchtigt. Deutlich verändert ist hingegen das Atemmuster der untersuchten Myastheniepatienten. Die Tiefe der Atemzüge und die Frequenz der Atmung nehmen deutlich zu und könnten zu einer Abgrenzung der Myasthenie gegen andere neuromuskuläre Erkrankungen dienen. Als Ursache lässt sich entweder eine entsprechende Anpassungsreaktion oder eine Überstimulation des Atemzentrums vermuten. Bei der Beatmung von Myastheniepatienten, therapeutisch oder notfallmäßig im Rahmen einer myasthenen Krise, sollte auf eben diese erhöhte Frequenz und erhöhtes Atemminutenvolumen geachtet werden. Es ist zu empfehlen, die Messung der Ventilation und Atmungskraft als Standard in der Myastheniediagnostik zu etablieren, um frühzeitig mit entsprechenden Therapiemaßnahmen die Atmungsmuskulatur zu entlasten.

6. Ausblick

Auch fast 50 Jahre nach den bahnbrechenden Publikationen von Osserman et al. zur Erkrankung Myasthenia gravis pseudoparalytica und zu den diversen myasthenen Syndromen ist die Entwicklung hinsichtlich neuer Untersuchungsmethoden und Therapieansätze nicht abgeschlossen. Da der früher oft lebensbedrohliche Verlauf dieser Autoimmunerkrankung mittlerweile therapeutisch gut kontrolliert werden kann, rücken qualitativ hochwertigere Diagnosemethoden mit einem Mehr an Sensitivität und Spezifität sowie lebensqualitätsverbessernde Therapieansätze immer mehr in den Focus aktueller Forschung. Diese hier vorgelegte Schrift ist kein Abschluss, sondern die konsequente Fortführung der Arbeiten von Laier-Groeneveld und Criée auf diesem Gebiet, zu verstehen als Grundlage weiterer Untersuchungen, die nicht mehr nur auf Erkenntnissen neurologischer und serologischer Untersuchungen basieren, sondern die Funktionsausfälle durch die Erkrankung direkt messen und quantifizieren. Ziel sollte es dabei sein, das Ausmaß des Organbefalls zu erkennen um therapeutische Ansätze zur Besserung der respiratorischen Lebensqualität und Vermeidung respiratorischer Komplikationen wie der myasthenen Krise zu entwickeln. Eine Möglichkeit zur pneumologischen Therapie stellt die Heimbeatmung dar, um einer weiteren Dekompensation der Atmungspumpe entgegenzuwirken. Dabei sollte die Indikation eher früher gestellt werden und auf das Atemmuster des Myasthenikers bei maschineller Ventilation geachtet werden, um den Nutzen der Patienten auch langfristig zu sichern. Grundlage für die Entscheidung zur Heimbeatmung sollte eine bodyplethysmographische Untersuchung sein, die die Untersuchung der Atmungskraft einschließt.

Dass diese Ansätze durchaus beschritten werden, zeigt die Publikation von z. B. Biniek et al., die im letzten Jahrzehnt des vergangenen Jahrhunderts veröffentlicht, bereits Möglichkeiten und Wege zu einer verbesserten Lebensqualität bei vorliegenden, neurologischen Systemerkrankungen aufzeigt (Biniek et al. 1994). Dieser Weg sollte weiter verfolgt werden, um die krankheitsbedingt eingeschränkte Lebensqualität zu verbessern und eine mögliche Isolation bei schwerer erkrankten Myastheniepatienten aufzuheben.

7. Literaturverzeichnis

ATS/ERS (American Thoracic Society/ European Respiratory Society) (2002): ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 518-624

Bachman K, Burkhardt D, Schreiter I, Kaifi J, Schurr P, Busch C, Thayssen G, Izbicki, JR, Strate T (2009): Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement. *Surgery*, 145, 392-398

Bals R, Vogelmeier C: Lunge und Atmung; in: Siegenthaler W, Blum H: *Klinische Pathophysiologie*. 9. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2006, 752-763

Baydur A (1991): Respiratory muscle strength and control of ventilation in patients with neuromuscular disease. *Chest*, 99, 330-338

Besinger UA, Toyka KV, Hömberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A (1983): Myasthenia gravis: long term correlation of binding and blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology*, 33, 1316-1321

Biniek R, Humpke T, Töpfer R (1994): Heimbeatmung bei neurologischen Erkrankungen. *Nervenarzt*, 65, 536-541

Bockelbrink A (1991): Therapie der progredienten Ateminsuffizienz bei neuromuskulären Erkrankungen. *Therapiewoche*, 41, 1792-1797

Bösch D, Criée CP: *Lungenfunktionsprüfung*. 2. Auflage Springer-Verlag, Heidelberg 2009

Bungeroth U: *Basics Pulmologie*. 1. Auflage Urban & Fischer Verlag, München 2005

Campbell H, Bramwell E (1901): Myasthenia gravis. *Brain*, 23, 277-336

Criée CP: *Der Mundverschlußdruck 100 ms nach Inspirationsbeginn*. Med. Habil.-Schr. Göttingen 1985

Criée CP (1988): Analysis of Inspiratory Mouth Pressures. *Prax Klin Pneumol*, 42, 820-826

Criée CP, Hautmann H, Hennings E, Lehnigk B, Mellies U, Neumeister W, Rasche K, Schmidt M, Wiebel M, Windisch W, Winter M (2003): Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Messung der inspiratorischen Muskelfunktion. *Pneumologie*, 57, 98-100

Criée CP, Berdel D, Heise D, Kardos P, Köhler D, Leupold W, Magnussen H, Marek W, Merget R, Mitfessel H, Rolke M, Sorichter S, Worth W, Wuthe H (2006): Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie. *Pneumologie*, 60, 576-584

Criée CP, Berdel D, Heise D, Jörres RA, Kardos P, Köhler D, Leupold W, Magnussen H, Marek W, Merget R, Mitfessel H, Rasche K, Rolke M, Smith HJ, Sorichter S, Worth W: Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie).

1. Auflage Dustri-Verlag, Oberhaching-München 2009

Dushay KM, Zibrak JD, Jensen WA (1990): Myasthenia gravis presenting as isolated respiratory failure. *Chest*, 97, 232-234

Eadie MJ (2008): Samuel Wilks (1824-1911): Neurologist and generalist of the Mid-victorian era. *J Med Biogr*, 16, 215-220

Endler S (2000): Therapiestrategien bei Myasthenia gravis pseudoparalytica. *Ärztebl Thür*, 11, 622-627

Giraud M, Taubert R, Vandiedonck C, Ke X, Lévi-Strauss M, Pagani F, Baralle FE, Eymard B, Tranchant C, Gajdos P, Vincent A, Willcox N, Beeson D, Kyewksi B, Garchon HJ (2007): An IRF8-binding promoter variant and AIRE control CHRNA1 promiscuous expression in thymus. *Nature*, 448, 934– 937

Gold R, Hohfeld R, Melms A, Toyka KV, Wiendl H, Löscher W, Fuhr P: Leitlinien der DGN - Myasthenia gravis; in: Diener HC, Putzki N: Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008

Goti P, Spinelli A, Marconi G, Duranti R, Gigliotti F, Pizzi A, Scano G (1995): Comparative effects of plasma exchange and pyridostigmin on respiratory muscle strength and breathing patterns in patients with myasthenia gravis. *Thorax*, 50, 1080-1086

Haber P: Lungenfunktion und Spiroergometrie. 2. Auflage Springer-Verlag, Wien 2007

Hartmann W: Myasthenia gravis und Krankheitsverhalten. Med. Diss. Hamburg 1996

Hien P: Praktische Pneumologie. 1. Auflage. Springer Verlag, Berlin 1999

Hoch W (1999): Formation of the neuromuscular junction. Agrin and its unusual receptors. *Eur J Biochem*, 265, 1-10

Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, Sanders DB (2000): Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Ann Thorac Surg*, 70, 327-334

Keenan SP, Alexander D, Road JD, Ryan CF, Oger J, Wilcox PG (1995): Ventilatory muscle strength and endurance in myasthenia gravis. *Eur Respir J*, 8, 1130-1135

Kim WH, Kim JH, Kim EK, Yun SP, Kim KK, Kim WC, Jeong HC (2010): Myasthenia Gravis Presenting as Isolated Respiratory Failure: A Case Report. *Korean J Intern Med* ,25, 101-104

Klaus T (2000): Anästhesieführung bei Myasthenia gravis pseudoparalytica. *Ärztebl Thür*, 11, 627-628

Klingelhöfer J, Sander D, Näher-Noé M: Notfälle und Intensivtherapie; in: Klingelhöfer J, Rentrop M: *Klinikleitfaden Neurologie Psychiatrie: Untersuchung, Diagnostik, Therapie, Notfall*. 3. Auflage Elsevier Verlag, München 2003

Knop KC, Rosenkranz T, Vogel (2004): Muskelkrankheiten des Erwachsenenalters. *Hamb Arztebl*, 4, 162-173

Köhler W: Myasthenia gravis. 1. Auflage UNI-MED Verlag, Bremen 2000

Laier-Groeneveld G (1993): Richtlinien zur Indikation und Durchführung der intermittierenden Selbstbeatmung (ISB). Med Klin, 88, 509-510

Laier-Groeneveld G: Die Intermittierende Selbstbeatmung. Med. Habil.-Schr. Göttingen 1998

Laier-Groeneveld G, Oberhausen: Persönliche Mitteilungen (2009)

Laier-Groeneveld G, Criée CP (1994): Standortbestimmung und Perspektiven der intermittierenden Selbstbeatmung (ISB): Methoden, Ergebnisse und Perspektiven. Med Klin, 89, 7-10

Laier-Groeneveld G, Criée CP (1997): Epidemiologie und Diagnostik zur intermittierenden Selbstbeatmung. Med Klin, 92, 2-8

Liu L (2005): Bread-and-Butter in Diagnosis of Myasthenia Gravis. Arch Neurol, 62, 1939

Liyanage Y, Hoch W, Beeson D, Vincent A (2002): The agrin/muscle specific kinase pathway: new targets for autoimmune and genetic disorders at the neuromuscular junction. Muscle Nerve, 25, 4-16

Matthys H: Klinische Pneumologie. 4. Auflage Springer-Verlag, Berlin 2008

Mier A, Laroche C, Green M (1990): Unsuspected myasthenia gravis presenting as respiratory failure. Thorax, 45, 422-423

Mier-Jedrzejowicz AK, Brophy C, Green M (1988): Respiratory muscle function in myasthenia gravis. Am Rev Resp Dis, 138(4), 867-873

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J (2005): Standardisation of spirometry. Eur Respir J, 26, 319-338

Nickerson BG, Keens TG (1982): Measuring ventilatory muscle endurance in humans as sustainable inspiratory pressure. *J Appl Physiol*, 52, 768-772

Oosterhuis HJGH, Kuks JBM, Limburg PC, Dijksterhuis J (1993 a): Antibodies to skeletal muscle in myasthenia gravis Part 1. Diagnostic value for the detection of thymoma. *J Neurol Sci*, 119, 183-188

Oosterhuis HJGH, Kuks JBM, Limburg PC, Dijksterhuis J (1993 b): Antibodies to skeletal muscle in myasthenia gravis Part 2. Prevalence in non-thymoma patients. *J Neurol Sci*, 120, 78-81

Oosterhuis HJGH, Kuks JBM, Limburg PC, Dijksterhuis J (1993 c): Antibodies to skeletal muscle in myasthenia gravis Part 3. Relation with clinical course and therapy. *J Neurol Sci*, 120, 168-173

Osserman KE, Genkins G (1966): Critical reappraisal of the use of edrephonium (Tensilon) chloride tests in myasthenia gravis and significance of clinical classification. *Ann N Y Acad Sci*, 135, 312

Osserman KE, Genkins G (1971): Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med*, 38(6), 497-537

Quanjer PH, Tammeling GJ: *Physiologie der Atmung I*. 1. Auflage Verlag Thomae, Biberach 1980

Quanjer PH, Tammeling GJ: *Physiologie der Atmung 2*. 1. Auflage; Verlag Thomae, Frankfurt/Main 1984

Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault, JC (1993): Lung volumes and forced ventilatory flows, report working party "Standardization of lung function function tests"; European Community for Coal and Steel. *Eur Resp J*, 6 (16), 5-40

Rieder P, Louis M, Jolliet P, Chevrolet JC (1995): The repeated measurement of vital capacity is a poor predictor of the need for mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Intensive Care Med*, 21, 663-668

Schneider-Gold C, Hartung HP (2004): Myasthenia gravis: Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 72, 45-57

Schneider-Gold C, Toyka KV (2007): Myasthenia gravis: Pathogenese und Immuntherapie. *Dtsch Ärztebl*, 104(7), 420-426

Schumm F, Stöhr M (1984): Accessory nerve stimulation in the assessment of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 7, 147-151

Schwab S, Krieger D, Müllges W, Hamann G, Hacke W (Hrsg.): *Neurologische Intensivmedizin*. 1. Auflage Springer-Verlag, Berlin 1999

Scuderi F, Marino M, Colonna L, Manella F, Evoli A, Provenzano C, Bartoccione E (2002): Anti-p110 autoantibodies identify a subtype of "seronegative" myasthenia gravis with prominent oculobulbar involvement. *Lab Invest*, 82, 1139-1146

Shale DJ, Lane DJ, Davis CJ (1983): Air-flow limitation in myasthenia gravis. The effect of acetylcholinesterase inhibitor therapy on air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis*, 128(4), 618-621

Shaw LE (1890): A case of bulbar paralysis without structural changes in the medulla. *Brain*, 13, 96-99

Szathmary I, Magyar P, Szobor A (1981): Maximaler respiratorischer Druck bei Einatmung von krisengefährdeten und nicht-krisengefährdeten myasthenischen Kranken. *Akt Neurol*, 8, 76-79

Thieme A (2000): Klinik und Diagnostik der Myasthenia gravis pseudoparalytica. *Ärztebl Thür*, 11, 616-621

Treutheit TO (2008): Myasthene Krise in der Intensivmedizin. *Intensivmed.up2date*, 4, 329-338

Ulmer W (Hrsg): *Lungenfunktions-Manual*. 2. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004

Vaidya H (2006): Case of the month: Unusual presentation of myasthenia gravis with acute respiratory failure in the emergency room. *Emerg Med J*, 23, 410–413

Walker MB (1934): Treatment of myasthenia gravis with physostigmin. *Lancet*, 1934(1), 1200-1201

Weiner P, Gross D, Meiner Z, Rushrash G, Weiner M, Zamir D, Rabner M (1998): Respiratory muscle training in patients with moderate to severe myasthenia gravis. *Can J Neurol Sci*; 25, 236-241

Wöhrle G: Untersuchungen zur Epidemiologie und Verlauf der Myasthenia gravis in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs während des Menstruationszyklus. *Biol. Diss. Darmstadt* 2000

Younes M: Determinants of Thoracic Excursion During Exercise; in: Whipp BJ, Wasserman K: *Exercise: Pulmonary Physiology and Pathophysiology*. Volume 52. Marcel Dekker Inc., New York 1991, 2-56

Zhuang L, Tang X, Fan D, Xu X, Wang X, Jiang J (2003): Phrenic and intercostal repetitive nerve stimulation: a useful electroneurophysiological method to detect the respiratory status of myasthenia gravis patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 43(1), 9-16

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die wertvolle Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit bedanke ich mich herzlichst bei Herrn

Professor Dr. med. G. Laier-Groeneveld.

Für seine Anregungen und Denkanstöße möchte ich Dr. med. J.-U. Bauer, Oberarzt in der Klinik für Pneumologie, danken. Gleiches gilt für Frau Dr. med. A. Thieme und Dr. med. S. Endler, beide Mitarbeiter der Klinik für Neurologie in Erfurt. Darüber hinaus möchte ich deren Bereitschaft zur interdisziplinären Arbeit hervorheben.

Danken möchte ich ebenso den Mitarbeitern der 1. Medizinischen Klinik am Helios Klinikum Erfurt, ohne deren Unterstützung in der Lungenfunktionsdiagnostik diese Arbeit nicht zu realisieren gewesen wäre.

Professor E. Brunner und K. Lange der Abteilung Medizinische Statistik der Georg-August-Universität Göttingen danke ich für ihre Anregungen zur statistischen Auswertung.

Lebenslauf

Mein Name ist Kaj Todt, geboren wurde ich am 05.07.1976 als Kaj Teufert in Schlema/Kreis Aue. Mein Familienstand ist ledig.

Von 1983 bis 1992 besuchte ich die Polytechnische Oberschule in Cainsdorf, von 1992 bis 1995 besuchte ich das Gymnasium „Am Sandberg“ in Wilkau/Haßlau und beendete dieses mit der allgemeinen Hochschulreife. Ab 1996 leistete ich für 12 Monate meinen Wehrdienst.

1998 begann ich ein Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität zu Jena. Im Jahr 2002 wechselte ich an die Georg-August-Universität zu Göttingen in den Studiengang Zahnmedizin, welchen ich im Jahr 2008 mit dem Staatsexamen erfolgreich abschloss. Nach Erteilung meiner Approbation arbeitete ich von September 2008 bis zum heutigen Tag in einer Wolfenbüttler Zahnarztpraxis als Vorbereitungsassistent.