

Aus der Klinik für Pneumologie, Beatmungsmedizin/Schlaflabor
(Prof. Dr. med. C.-P. Criée)
des Evangelischen Krankenhauses Göttingen-Weende gGmbH

**Einfluss der invasiven kontrollierten Beatmung auf die Zwerchfellkraft,
Messung des endotrachealen Druckes vor und nach invasiver kontrollier-
ter maschineller Beatmung im Weaningprozess**

INAUGURAL – DISSERTATION

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

vorgelegt von

Annika Saak

aus

Gifhorn

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent: Prof. Dr. med. C.-P. Criée

Ko-Referent: Prof. Dr. med. O. Mörer

Drittreferent: PD Dr. med. T. Perl

Datum der mündlichen Prüfung: 20.09.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Einfluss der invasiven kontrollierten Beatmung auf die Zwerchfellkraft, Messung des endotrachealen Druckes vor und nach invasiver kontrollierter maschineller Beatmung im Weaningprozess“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 02.01.2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
2. Das respiratorische System: Lunge und Atempumpe	3
2.1 Die Physiologie des Zwerchfells	3
2.2 Pathophysiologie der gestörten Atempumpe	5
2.3 Klinik der ventilatorischen Insuffizienz	6
3. Bedeutung der Atempumpe im Weaning-Prozess	7
4. Messung der Atemmuskelfunktion	17
4.1 Mitarbeitersabhängige Messung der Atemmuskelfunktion	17
4.2 Mitarbeitersunabhängige Messung der Atemmuskelfunktion	20
5. Grundlagen der VIDD (<i>ventilatory induced diaphragmatic dysfunction</i>)	31
6. Fragestellungen	35
7. Methoden	37
7.1 Patientenkollektiv	37
7.2 Einschlusskriterien	37
7.3 Ausschlusskriterien	37
7.4 Ethik	38
7.5 Studiendesign	38
7.6 Stimulationsgerät Magstim 200	39

7.7 Messgerät ZAN 400 TDP®	42
7.8 Funktionsweise des Flowhandys ZAN 100®	42
8. Resultate	44
8.1 Demographische Daten	45
8.2 Datenpräsentation und Statistische Analysen	46
9. Diskussion	54
10. Zusammenfassung	60
11. Appendix	61
12. Literaturverzeichnis	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Konzept des Weanings [mod. nach Boles et al. 2007, S. 1034]

Abbildung 4.1: Auffinden des Stimulationspunktes

Abbildung 7.1: Flowchart

Abbildung 7.2: Magstim® 200² –Vorderseite [mod. nach MAGSTIM COMPANY 2005]

Abbildung 7.3: Magstim ® 200²-Rückseite [mod. nach MAGSTIM COMPANY 2005]

Abbildung 7.4: Funktionsschema des ZAN 100 Flowhandy II® [mod. nach ZAN Geräte-
technik 1998]

Abbildung 7.5: Funktionsschema des Shutter II [mod. nach ZAN Gerätetechnik 1998]

Abbildung 8.1: Graphische Darstellung der Verteilung mittels Boxplot (Bsp.)

Abbildung 8.2: Alter des Patientenkollektivs als Boxplot

Abbildung 8.3: Beatmungsmodi

Abbildung 8.4: Geschlechtsverteilung pro Modus

Abbildung 8.5: Grund der respiratorischen Insuffizienz

Abbildung 8.6: Grund der respiratorischen Insuffizienz mit prozentualem Anteil in den ein-
zelnen Beatmungsmodi

Abbildung 8.7: Verteilung der Twett-Werte [kPa] im Modus PSV Tag 1-6 als Boxplot dar-
gestellt

Abbildung 8.8: Verteilung der Twett-Werte [kPa] im Modus PCV Tag 1-6 als Boxplot dar-
gestellt

Abbildung 8.9: Verlauf des endotrachealen Druckes an Tag 3-6 dargestellt als Interaction
Plot mit Konfidenzintervall (95 % -Niveau)

Abbildung 11.1: Twitch-Werte der gesunden Probanden im Vergleich

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Klassifizierung von Patienten im Weaning-Prozess [mod. nach Boles et al. 2007, S. 1036]

Tabelle 4.1: Mundverschlussdruck während Ruheatmung (P0,1) [Criée 2003, S. 100]

Tabelle 4.2: Maximaler statischer Inspirationsdruck (PImax) [Criée 2003, S.99]

Tabelle 7.1: Magstim[®] 200²-Vorderseite: Funktionsbeschreibung [mod. nach MAGSTIM COMPANY 2005]

Tabelle 7.2: Magstim[®] 200²-Rückseite: Funktionsbeschreibung [mod. nach MAGSTIM COMPANY 2005]

Tabelle 8.1: Demographische Daten des Patientenkollektivs

Tabelle 8.2: Absolute Twett-Werte über den Messzeitraum

Tabelle 8.3: Vergleich der Twett-Mittelwerte [kPa] mit Standardabweichung Tag 1-6 zwischen den Beatmungsmodi und Ausgabe der p-Werte ermittelt mit der Tukey HSD post-hoc Methode für Tag 3-6

Tabelle 11.1: Demografische Daten der Probandinnen (Geschlecht 1=weiblich)

Tabelle 11.2: Demografische Daten der Probanden (Geschlecht 2= männlich)

Tabelle 11.3: Twitch-Werte gesunder Probanden zu unterschiedlichen Messzeitpunkten

Abkürzungsverzeichnis

aMS	anteriore Magnetstimulation
AMV	<i>assisted mechanical ventilation</i> = assistierte maschinelle Beatmung
ARF	<i>acute respiratory failure</i> = akute Ateminsuffizienz
BAMS	bilateral-anterolaterale Magnetstimulation
BiPAP	<i>biphasic positive airway pressure</i> = Kombination aus druckkontrollierter Beatmung und Spontanatmung
BMI	<i>body mass index</i> = Körpermassenindex [kg/m^2]
BUN	<i>blood urea nitrogen</i> = Blut-Harnstoff-Stickstoff
C6/7	Halswirbelkörper (zervikal) 6/7
cm	Zentimeter
cMS	zervikale Magnetstimulation
CMV	<i>controlled mechanical ventilation</i> = kontrollierte maschinelle Beatmung
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> = chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i> = Spontanatmung mit kontinuierlich positivem Atemwegsdruck
EMG	Elektromyogramm
ES	elektrische Stimulation
f/Vt-Index	Frequenz[sec]/Tidalvolumen[l]-Index = <i>rapid shallow breathing-index</i>
Fi O ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FRC	funktionelle Residualkapazität
IMV	<i>intermittent mandatory ventilation</i> = intermittierende maschinelle Beatmung
kPa	Kilopascal
M.	Musculus
MAF-box	<i>muscle atrophy factor-box</i> = Gen, welches mit Muskelatrophie assoziiert ist
MBD4	<i>Methyl-CpG binding domain protein 4</i>
Mm.	Musculi

mm	Millimeter
MS	Magnetstimulation
msec	Millisekunden
NAVA	<i>neurally adjusted ventilatory assist</i> = maschinell unterstützende Beatmung proportional zur elektrischen Aktivität des Zwerchfells
NIV	nicht-invasive Beatmung
O ₂	Sauerstoff
P 0,1	Mundverschlussdruck nach 100 Millisekunden [kPa]
pCO ₂	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck [mmHg]
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck [mmHg]
PCV	<i>pressure controlled ventilation</i> = druckkontrollierte Beatmung
Pdi	<i>transdiaphragmatic pressure</i> = transdiaphragmaler Druck [kPa]
PEEP	<i>positive endexpiratory pressure</i> = positiver endexpiratorischer Druck [cmH ₂ O]
Pgas	gastraler Druck [kPa]
PImax	maximaler statischer Inspirationsdruck [kPa]
Pmo	Mundverschlussdruck [kPa]
Poes	oesophagealer Druck [kPa]
PSV	<i>pressure support ventilation</i> = druckassistierte Beatmung
SBT	<i>spontaneous breathing trial</i> = Spontanatmungsmanöver
Sniff Pna	<i>nasal sniff pressure</i> = nasaler Sniff-Druck [kPa]
Stabw.	Standardabweichung
TTI	<i>tension-time index</i> = Spannungs-Zeit-Index
Twett	<i>twitch endotracheal tube pressure</i> = endotrachealer Twitch-Druck [kPa]
Tw Pdi	<i>twitch transdiaphragmatic pressure</i> = transdiaphragmaler Twitch-Druck [kPa]
Tw Pgas	<i>twitch gastral pressure</i> = gastraler Twitch-Druck [kPa]
Tw Pmo	<i>twitch mouth pressure</i> = Mundverschluss Twitch-Druck [kPa]
Tw Poes	<i>twitch oesophageal pressure</i> = oesophagealer Twitch-Druck [kPa]
UAMS	unilateral-anterolaterale Magnetstimulation
VILI	<i>ventilator induced lung injury</i> = durch Beatmung induzierte Lungenschädigung

VIDD *ventilator induced diaphragmatic dysfunction* = durch Beatmung
 induzierte Zwerchfellschädigung

WOB *work of breathing* = Atemarbeit

1. Einleitung

Das respiratorische System wird durch die Lunge und die Atempumpe repräsentiert. Zu letzterer zählen das Atemzentrum in der Medulla oblongata, die efferenten Nerven sowie die Atemmuskulatur. Das Zwerchfell als Bestandteil der Atemmuskulatur sichert die ventilatorische Funktion, die Lunge dient in ihrer Gesamtheit dem Gasaustausch.

Eine Störung des respiratorischen Systems kann zum einen in einer Beeinträchtigung des Gasaustausches durch die Lunge bestehen, wodurch zunächst eine Partialinsuffizienz mit Hypoxie auftritt; aus einer Dysfunktion der Atemmuskulatur hingegen resultiert eine respiratorische Globalinsuffizienz (*Roussos 1985*). Die Spezifizierung der respiratorischen Insuffizienz erfolgt mithilfe der Blutgasanalyse; die Genese lässt sich durch diese allerdings nicht ergründen.

Wird von einer Atempumpendysfunktion mit Beeinträchtigung der Atemmuskulatur ausgegangen, existieren zur Messung der Kraft des Zwerchfells invasive und nicht-invasive Messverfahren. Als invasives Messverfahren wäre die Berechnung der Differenz des Ösophagusdruckes und gastralen Druckes mittels Ballonkathetern bei forcierter Inspiration anzuführen; aufgrund ihrer Invasivität ist diese bislang nicht im klinischen Alltag zu etablieren (*de Troyer 1981*). Eine nicht-invasive, jedoch mit arbeitsabhängige Messung gelingt über die Registrierung des maximalen statischen Inspirationsdruckes (*Criée 2003*).

Mit der Messung des Mundverschlussdruckes während einer magnetischen Stimulation des Nervus phrenicus wurde ein weiteres Verfahren verifiziert, welches nicht-invasiv und mit arbeitsunabhängig ist.

Bei Auftreten einer ventilatorischen Insuffizienz ist es zumeist notwendig, den betroffenen Patienten zu beatmen. Zur Beendigung der maschinellen Beatmung wird angestrebt, den Patienten im Bestfall nicht-invasiv zu beatmen und bis zur durchgehenden Spontanatmung zu begleiten. In diesem Fall wäre ein erfolgreicher Weaning-Prozess abgeschlossen. Erfolgreiche Versuche zur Entwöhnung von invasiver Beatmung (Weaningversagen) machen zumeist einen längeren Aufenthalt auf speziellen Weaning-Stationen notwendig.

Im Rahmen einer maschinellen Beatmung können verschiedene Komplikationen wie Pneumonien, VILI (*ventilator-induced lung injury*), Bronchialspasmen sowie kardiale Dekompensation auftreten. Untersuchungen der maschinellen Beatmung an Tieren ließen zudem erkennen, dass bereits nach zwei Tagen eine nachlassende Kontraktionskraft des Zwerchfells

durch eine kontrollierte Beatmung auftritt (*Powers et al. 2002; Sassoon et al. 2002*). Mehrere Studien konnten entsprechende Ergebnisse auch für das menschliche Zwerchfell nachweisen (*Hermans et al. 2010; Levine et al. 2008; Pourriat et al. 1986*).

In welchem Maße die VIDD (*ventilator-induced diaphragmatic dysfunction*) von verschiedenen Beatmungsverfahren abhängig ist und möglicherweise den Ausgang des Weaning-Prozesses beeinflussen könnte, soll das Ziel der vorliegenden Studie sein.

Es wird hierbei ein kontrolliertes Beatmungsverfahren einem assistierten Beatmungsmodus, zu welchen die Patienten unabhängig von vorliegenden klinischen Befunden oder ermittelten Parametern randomisiert wurden, gegenübergestellt. Zudem werden variierende Spontanatmungszeiten in ihrem Einfluss auf die Inspirationskraft untersucht. Hierdurch könnten therapeutische Entscheidungen zum Wohl des Patienten getroffen werden.

2. Das respiratorische System: Lunge und Atempumpe

2.1. Physiologie des Zwerchfells

Das Zwerchfell nimmt in der Regulation des Respirationprozesses eine Schlüsselrolle ein. Als Bestandteil der Atempumpe bewirkt es den Inspirations- und Expirationsprozess durch phasenspezifische Kontraktion und Relaxation (*Roussos 1985*).

Anatomisch stellt sich das Zwerchfell als eine Muskel-Sehnen-Platte dar. Die Muskelfasern des Zwerchfells, zugehörig zur Skelettmuskulatur, werden unterteilt in Typ I- und Typ II-Fasern. Diese Unterscheidung erfolgt anhand des prozentualen Anteils an Schwerketten des Myosin-Moleküls (*Jubran 2006*). Die Typ I-Fasern kontrahieren langsamer und sind daher auf Ausdauerfähigkeit ausgelegt, während die Typ II-Fasern noch einmal aufgegliedert werden in Typ IIB-Fasern, welche auf schnellen und hohen Kraftaufwand ausgerichtet sind, und Typ IIA-Fasern, die eine Mittelstellung zwischen Typ I und IIB einnehmen.

Das Zwerchfell wölbt sich ellipsenförmig kaudal entlang der Lungenflügel und dient damit als Trennwand zwischen Brust- und Bauchraum. Durch die mittig gelegene Kuppel kann das Zwerchfell im Atemprozess eine kolbenähnliche Funktion ausüben (*Rochester et al. 1982*).

Die quergestreiften Muskelfasern des Zwerchfells und die Inspirationsmuskulatur kontrahieren sich während der Inspiration und bewirken eine Absenkung des Zwerchfells. Durch eine geringfügige Vorwölbung des unteren Rippenbogenrandes kommt es zur Erweiterung des Brustraumes (*Roussous 1985*).

Die Zunahme des Thoraxvolumens senkt den Alveolardruck, wodurch ein Gradient zum atmosphärischen Druck entsteht und folglich Einatemluft einströmt (*Windisch 2008*).

Zudem resultiert aus der Abflachung des Diaphragmas eine abdominelle Druckerhöhung, welche durch ein Relaxieren der Bauchmuskeln und ein Anheben der Bauchdecke ausgeglichen wird (*Rochester et al. 1982*).

Mithilfe dieser beschriebenen Mechanik gelingt es dem Zwerchfell, einen Großteil der Atemarbeit zu bewältigen. Die Atemhilfsmuskulatur, zu welcher die Bauchmuskeln, die Mm. scaleni sowie die Mm. sternocleidomastoidei gehören, trägt nur einen geringen Anteil zur Ruheatmung bei und wird vermehrt im Rahmen sportlicher Aktivitäten beansprucht.

Die Expiration erfolgt passiv, sodass die Expirationsmuskulatur Vorgängen wie einem Hustenstoß oder der Bauchpresse vorbehalten bleibt.

Bei der Beurteilung der Stärke der Atemmuskulatur sollte stets auch die Lungenfunktion berücksichtigt werden, da sich die Inspirationsmuskulatur mit steigendem Lungenvolumen verkürzt und daraus die Abnahme der Kontraktionskraft des Zwerchfells folgt. Daraus lässt

sich schlussfolgern, dass im Rahmen von Erkrankungen, welche eine Hyperinflation der Lunge mit sich bringen, wie zum Beispiel die Lungenüberblähung bei COPD oder ein Asthmaanfall, eine Kraftabnahme der Atemmuskulatur eine Prädisposition zur Entwicklung einer Atemmuskelschwäche beinhaltet (Macklem 1980; Rochester et al. 1982; Moxham et al. 1981; Schönhofer 2000).

Da die Zwerchfellmuskulatur ein Vertreter der quergestreiften Muskulatur ist, wurde angenommen, dass sie eine ähnliche Form der Ermüdung bei dauerhafter oder übermäßiger Tätigkeit zeigt. Studien von MOXHAM et al. untersuchten, ob dieses Phänomen, welches beispielsweise am M. sternocleidomastoideus bereits 1980 von ihnen nachgewiesen wurde, auch am Zwerchfell gesunder Probanden auftritt und konnten dieses, bezeichnet als *low frequency fatigue* nachweisen (Moxham et al. 1981). Bei dieser Art von Ermüdungserscheinung tritt bereits eine Kraftverminderung bei geringer Stimulationsfrequenz auf.

Diese Stimulationsfrequenz von 10-20 Hz entspricht in etwa der typischen Frequenz von Motoneuronen, welche im Rahmen der Skelettmuskelkontraktion besteht. Der genaue Entstehungsmechanismus der *low frequency fatigue* konnte noch nicht geklärt werden.

Auf den klinischen Alltag lassen sich diese Beobachtungen dahingehend anwenden, dass bei Atemwegserkrankungen eine vermehrte Atemarbeit erbracht werden muss. Diese führt bei plötzlicher Steigerung, wie zum Beispiel im Rahmen eines asthmatischen Anfalls oder chronischer Widerstandserhöhung im Rahmen einer COPD zu Ermüdungserscheinungen der Zwerchfellmuskulatur. Daher wäre davon auszugehen, dass durch eine zeitweise Entlastung der Atemmuskulatur durch kontrollierte Beatmungsformen einer *low frequency fatigue* vorgebeugt werden kann.

2.2 Pathophysiologie der gestörten Atempumpe

Die Atempumpe repräsentiert zusammen mit der Lunge die Kernelemente des Respirationsvorgangs. Die Lunge mit ihren einzelnen Bestandteilen stellt den Gasaustausch sicher. Bei Störungen des Gasaustausches kommt es durch die bessere Diffusionsfähigkeit des CO₂ im Vergleich zum Sauerstoff nicht zu einer Veränderung der CO₂-Abgabe, sondern zur eingeschränkten O₂-Aufnahme, woraus eine Hypoxämie bei respiratorischer Partialinsuffizienz resultiert (*Windisch und Criée 2010*).

Das Zwerchfell repräsentiert 90 % des Muskelanteils der Atempumpe (*Köhler et al. 2006*). Weiterhin zählt man das Atemzentrum in der Medulla oblongata, das periphere Nervensystem, die externe Interkostalmuskulatur, die Atemhilfsmuskeln und den knöchernen Thorax zur Atempumpe. Aufgrund der vielen Bestandteile der Atempumpe lässt sich folgern, dass diese einen großen Angriffspunkt für mannigfaltige Störfaktoren bietet. Beispiele für eine Atemantriebsstörung wären pathologische Prozesse des Hirnstamms wie Infarzierungen oder tumoröse Prozesse, Störungen der Atemmechanik wie beim Krankheitsbild der Kyphoskoliose oder Atemwegsobstruktionen bei Asthma bronchiale oder COPD. Auch verschiedene Erkrankungen mit dem Symptom der Muskelschwäche, wie beispielsweise progressive Muskeldystrophie, multiple Sklerose oder Myasthenia gravis bewirken eine Schädigung der Atempumpe mit daraus resultierender ventilatorischer Insuffizienz, welche durch Hyperkapnie gekennzeichnet ist (*Windisch und Criée 2010*). Letztere steht im Gegensatz zur pulmonalen Insuffizienz, bei der keine Beeinflussung des Kohlendioxidpartialdruckes (pCO₂) vorliegt. In diesem Zusammenhang wird auch von einer respiratorischen Globalinsuffizienz gesprochen, da sowohl der pCO₂ erhöht als auch der pO₂ erniedrigt ist. Aufgrund der auftretenden Hyperkapnie wäre anzunehmen, dass eine ventilatorische Insuffizienz sich stets mit einer Azidose präsentieren würde. Dies ist bei akutem Auftreten auch der Fall, jedoch erfolgt bei chronischem Bestehen der Hyperkapnie ein metabolischer Ausgleich auf renaler Ebene durch eine gesteigerte Bikarbonatrückresorption. Daher ist bei einer bekannten ventilatorischen Insuffizienz das Auftreten einer respiratorischen Azidose einer Dekompensation zuzuordnen (*acute on chronic*) (*Windisch 2008*).

2.3 Klinik der ventilatorischen Insuffizienz

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, sind die ätiologischen Faktoren der ventilatorischen Insuffizienz breit gefächert. Aufgrund dessen kann bei chronischem Verlauf der Erkrankung das Grundbild der zugrunde liegenden Krankheit dominieren und eine Schädigung der Atempumpe beispielsweise durch Kompensationsmechanismen in den Hintergrund treten. Jedoch können sich auch trotz Kompensation Zeichen der akuten ventilatorischen Insuffizienz zeigen, welche sich durch Hyperkapnie ($\text{PCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) und einen $\text{pH} < 7,35$ in der arteriellen Blutgasanalyse manifestieren (*Roussous und Koutsoukou 2003*).

Ein Zeichen der akuten ventilatorischen Insuffizienz ist typischerweise das *rapid shallow breathing*, welches durch den Index Frequenz/Tidalvolumen definiert ist. Das *rapid shallow breathing* bezeichnet eine schnelle (Tachypnoe) und sehr flache Atmung, welche energetisch sparsamer ist, aber auch zu einer Zunahme des Totraumvolumens im

Verhältnis zum Tidalvolumen führt und folglich auch eine Zunahme der Hyperkapnie mit sich bringt (*Roussous und Koutsoukou 2003*). Klinische Zeichen der chronisch ventilatorischen Insuffizienz sind morgendliche Kopfschmerzen, Einschlafneigung am Tage, Konzentrationsstörungen oder rezidivierende respiratorische Infekte.

Ein weiteres klinisches Anzeichen einer erschöpften Atemmuskulatur ist der asynchrone Bewegungsablauf während der Einatmung. Das abgeflachte Zwerchfell bewirkt beim Tiefertreten während des Inspirationsvorgangs eine einwärts statt normalerweise nach außen gerichtete Bewegung des unteren Rippenbogens (*Hoover Sign*) (*Roussous und Koutsoukou 2003*). Der beschriebene Mechanismus imponiert als paradoxe Abdominalbewegung, bei der sich der von der Atemhilfsmuskulatur erzeugte negative Pleuradruck auf das Abdomen überträgt, es nicht wie im Normalfall nach außen wölbt, die Bauchdecke nach innen und so das Zwerchfell nach kranial zieht.

Ein weiteres Indiz für die ventilatorische Insuffizienz stellt der respiratorische Alternans mit phasenweiser Abwechslung von Thorax- und Abdomenbewegungen dar (*Windisch 2008*). Diese klinischen Zeichen werden bereits vor einer Hyperkapnie in der Blutgasanalyse erkennbar (*Macklem 1980*).

3. Die Bedeutung der Atempumpe im Weaning-Prozess

Weaning von künstlicher Beatmung

Die Übersetzung des englischen Wortes „Weaning“ lautet Entwöhnung und bezeichnet, auf die Beatmung bezogen, die Überführung eines maschinell beatmeten Patienten in den Zustand der nicht unterstützten Spontanatmung.

Die Wichtigkeit des Weaning zeigt sich besonders darin, dass der Weaning-Prozess bis zur selbstständigen Atmung 41 % der Gesamtzeit am Beatmungsgerät ausmacht; bei COPD-Patienten sogar bis zu 59 % (*Esteban et al. 1994*). Zur Umsetzung des Weanings existieren verschiedene Ansätze.

Grundsätzlich kann das Weaning auf Intensivstationen, zum Teil in speziell dafür ausgewiesenen Zentren erfolgen. GOLDSTONE (2002) gab an, dass das Weaning bei Patienten, welche mehr als 72 Stunden maschinell beatmet worden sind, ein zentrales klinisches Element der intensivmedizinischen Behandlung darstellt und sich ferner auf einen Zeitraum von über der Hälfte der Gesamtliegezeit auf der Intensivstation erstreckt.

Das Ziel des Weanings ist stets die Beendigung einer maschinell unterstützten oder auch kontrollierten Atemtätigkeit.

Die Notwendigkeit der Beatmung kann auf der einen Seite auf einer nicht pulmonalen Ursache, wie beispielsweise einem Trauma oder einer chirurgischen Intervention mit nachfolgend erhöhtem intrakraniellen Druck oder komatösem Zustand beruhen, was zum Beispiel dazu führen kann, dass die Schutzreflexe des Patienten erlöschen und so keinen ausreichenden Aspirationsschutz gewährleisten (*Goldstone 2002*).

Auf der anderen Seite kann eine bestehende Grunderkrankung des Patienten zu einer akuten respiratorischen Insuffizienz führen, welche die Einleitung einer maschinellen Beatmung notwendig macht. Beispiele für Letztere sind neuromuskuläre Erkrankungen wie die amyotrophe Lateralsklerose, die Muskeldystrophie Typ Duchenne oder aber auch pulmonale Erkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (*Barchfeld und Schönhofer 2006*) oder das Obesitas-Hypoventilationssyndrom.

In etwa 90 % der Behandlungsfälle ist eine problemlose Entwöhnung vom Beatmungsgerät beim ersten Spontanatmungsversuch möglich. Bei 20 % der beatmeten Patienten gelingt dies nicht, sodass eine schwierige Entwöhnung (*difficult weaning*) besteht (*Schönhofer 2000*;

Kuhlen und Reyle-Hahn 1998; Ambrosino 2005). Unter einem *difficult weaning* wird ein Krankheitsverlauf des Patienten verstanden, der ein Scheitern von bis zu drei Spontanatmungsmanövern oder einen Spontanatmungsversuch, von weiteren sieben Tagen Beatmung gefolgt, beinhaltet (Boles et al. 2007).

Das Patientenkontingent einer Weaning-Einheit besteht in der Mehrzahl aus Langzeitbeatmeten (*prolonged weaning*), worunter man Patienten versteht, welche mehr als drei frustrane Spontanatmungsversuche oder eine über sieben Tage andauernde Beatmung aufweisen (Schönhofer 2008; Boles et al. 2007). Der somit längere Krankenhausaufenthalt ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität für den Patienten verbunden und verursacht ferner eine stärkere ökonomische Belastung (Mancebo 1996; Funk et al. 2010).

Tabelle 3.1 Klassifizierung von Patienten im Weaning-Prozess [mod. nach Boles et al. 2007, S. 1036]

Classification of patients according to the weaning process

Group/category	Definition
Simple weaning	Patients who proceed from initiation of weaning to successful extubation on the first attempt without difficulty
Difficult weaning	Patients who fail initial weaning and require up to three SBT or as long as 7 days from the first SBT to achieve successful weaning
Prolonged weaning	Patients who fail at least three weaning attempts or require >7 days of weaning after the first SBT

- SBT: spontaneous breathing trial.

Pathophysiologisch liegt einem schwierigen Entwöhnungsprozess ein Missverhältnis zwischen der Last und der entgegenstehenden Kapazität der Atemmuskulatur zugrunde, welches infolge der vermehrten Atemarbeit (*work of breathing*, WOB) schließlich in einer Erschöpfung der Atemmuskulatur münden kann (Schönhofer 2000; Laghi et al. 2002; Goldstone 2002).

Es existieren mehrere Faktoren, welche die atemmuskuläre Erschöpfung des Patienten und damit auch eine erschwerte Spontanatmung unterhalten.

Ein Phänomen, welches hierzu beitragen kann, ist die Inaktivitätsatrophie, welche sich aufgrund der Immobilisation und vollständigen Entlastung des Zwerchfells während der maschinellen Beatmung des Patienten einstellen kann und somit zu einer erniedrigten Kontraktionskraft des Diaphragmas beitragen könnte (Mancebo 1996).

Dieses Phänomen der VIDD repräsentiert einen Kernpunkt dieser Studie und wird daher in einem späteren Abschnitt explizit erläutert.

Ein kachektischer Ernährungszustand des Patienten, welcher bei kataboler Stoffwechsellage durch ein erniedrigtes Serumalbumin präsentiert wird, kann zur Schwäche der Atemmuskulatur führen (*Barchfeld und Schönhofer 2006*). In Folge dessen nimmt auch die Kontraktionsfähigkeit der Muskulatur ab, was ebenso eine Schwäche der Zwerchfelltätigkeit und somit einen Kraftabfall bewirkt. Aus diesem Grund sollte eine Malnutrition verhindert oder ausgeglichen werden. Hierzu wird eine Zusammensetzung der Nahrungsbestandteile von 50 % Kohlenhydraten, 30 % Fetten und 20 % Proteinen bei Beatmeten empfohlen (*Schönhofer 2000*).

Neben der Kachexie kann jedoch auch die Adipositas durch eine erniedrigte respiratorische Leistungsfähigkeit, einen erhöhten Sauerstoffverbrauch unter Ruheatmung und daraus resultierendem begrenztem Reservevolumen sowie einer Erhöhung der Atemarbeit, besonders während Lageveränderungen, ein erschwertes Weaning begünstigen (*Boles et al. 2007; Kress et al. 1999*).

Zudem kann eine kardiale Vorerkrankung, insbesondere die Linksherzinsuffizienz, den Weaning-Prozess erschweren (*Mancebo 1996*).

Weiter können Elektrolytmangelzustände zu einer geringeren Leistungsfähigkeit der Atemmuskulatur beitragen (*Goldstone und Moxham 1991*). Zu diesen zählen insbesondere die Hypomagnesämie, Hypocalcämie oder die Hypophosphatämie (*Schönhofer 2008; Barchfeld und Schönhofer 2006*).

Ein Hämoglobinmangel kann durch die erniedrigte Sauerstoffbindungskapazität zu einer schlechteren Sauerstoffversorgung der Organe führen.

Ferner bewirkt das Vorliegen einer metabolischen Alkalose den Abfall von Impulsen des zentralen Atemzentrums (*Mancebo 1996*).

Ein weiteres Beispiel von Faktoren, welche einen erschwerten Weaning-Prozess bewirken, ist die Mikro-/Makroaspiration (*Barchfeld und Schönhofer 2006*), die aufgrund der enteralen Ernährung des Patienten auftreten kann und die Entstehung einer Pneumonie bedingen kann. Letztere kommt gehäuft auch durch die maschinelle Beatmung an sich zustande, insofern, dass die künstlichen Atemwege, dargestellt durch endotracheale Tuben oder Tracheostomata, die mukoziliäre Clearance stören und einen adäquaten Hustenreflex verhindern (*Köhler et al. 2006*).

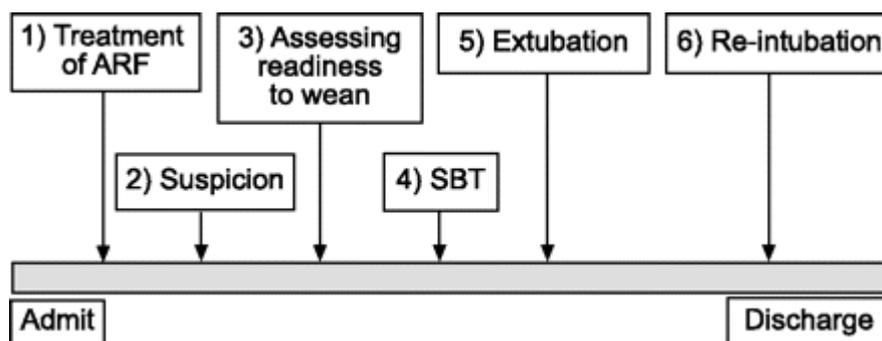
Die psychische Verfassung des Patienten kann ebenfalls zu einer erschwerten Entwöhnung vom Beatmungsgerät beitragen. So kann bei Spontanatmungsversuchen die Angst des Patienten ein Abbrechen derselben nach sich ziehen.

Neben dem problemlosen Weaning und der schwierigen Entwöhnung gibt es noch die Möglichkeit, dass ein Weaning-Versagen auftritt und der Patient längerfristig eine Beatmung benötigt, welche entweder im stationären Umfeld oder aber als Heimbeatmung, zum Beispiel im Sinne einer intermittierenden Selbstbeatmung (ISB) bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz (Schucher und Magnussen 2007), erfolgen kann.

In unserer Untersuchung an einer spezialisierten Weaning-Einheit bestand das Patientenkollektiv aus schwierig zu entwöhnenden Beatmeten, weshalb hierzu eine detaillierte Beschreibung erfolgt ist.

Methodik des Weaning- Prozesses

Wie bereits im vorherigen Abschnitt ausgeführt, ist das Ziel des Weanings, dem Patienten die Spontanatmung ohne maschinelle Unterstützung zu ermöglichen. In unten stehender Abbildung ist veranschaulicht, dass bereits bei der Intubation Überlegungen zum bevorstehenden Weaning-Vorhaben getroffen werden sollten. Diese werden im Verlauf präzisiert und durch aufeinanderfolgende Untersuchungen der Eignung zum Weaning wird anschließend ein erster Spontanatmungsversuch unternommen. Bei einem erfolgreichen Manöver kann eine Extubation des Patienten angestrebt werden. Bei Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten kann gegebenenfalls die Reintubation erfolgen.



- Abb.: Schematic representation of the different stages occurring in a mechanically ventilated patient. ARF: acute respiratory failure; SBT: spontaneous breathing test.

Abbildung 3.1 Konzept des Weanings [Boles et al. 2007, S. 1034]

Das Konzept des Weanings, wie in der oben stehenden Abbildung beschrieben, lässt die Frage nach Methoden zur Ermittlung der Entwöhnungseignung beziehungsweise Beatmungsverfahren oder anderen respiratorischen Unterstützungsmaßnahmen im Weaning-Prozess bis zur erfolgreichen Extubation aufkommen. Die genannten Aspekte sollen in diesem Abschnitt näher erläutert werden.

Die bei Beginn der Beatmung vorliegenden Pathologika sollten zum Zeitpunkt des Weaning-Beginns weitestgehend behoben sein. So sollte eine wesentliche Gasaustauschstörung ausgeschlossen sein, was im Normalfall durch eine Sauerstoffsättigung von $> 90\%$ mit $Fi O_2 < 0,4$ oder $Pa O_2 / Fi O_2 > 200$ bei einem $PEEP < 5$ cmH₂O gekennzeichnet ist.

Überdies sollten kein Fieber, adäquate Hämoglobin-Level, ein angemessener neurologischer und muskulärer Status und eine stabile kardiovaskuläre Funktion bestehen, eine ausreichende Menge an Schlaf ermöglicht werden und gegebenenfalls bestehende Missverhältnisse im metabolischen System beziehungsweise im Elektrolythaushalt korrigiert sein (*Mancebo 1996*). Sobald diese Kriterien erfüllt sind, kann der behandelnde Arzt die Entscheidung treffen, einen Spontanatmungsversuch zur Einleitung des Weaning zu unternehmen.

Es wurden bis dato zahlreiche Studien unternommen, welche sich mit der Vorhersagekraft verschiedenster Messwerte zu Ermittlung eines Weaning-Erfolges beziehungsweise Weaning-Versagens beschäftigen.

Zu den untersuchten Werten zählen dabei zum Einen die klassischen Weaning-Kriterien, wie Vitalkapazität, P_{Imax} oder Minutenventilation (*Esteban et al. 1997*), die jedoch keine Voraussage bezüglich des Ausgangs eines Weaning-Versuches treffen konnten (*Capdevila et al. 1995; Esteban et al. 1997*). Ferner Parameter wie der Mundverschlussdruck (P_{0,1}) als Ausdruck des respiratorischen Antriebs (*Mancebo 1996*), der eine gute Aussage zu einem Extubationserfolg treffen lässt (*Capdevila et al. 1995; Montgomery et al. 1987*).

Zudem wurden auch Parameter wie das Aktivitätslevel beziehungsweise die Leistungsfähigkeit des Patienten vor Erkrankungsbeginn beleuchtet und zeigten einen Zusammenhang dessen mit dem Ausgang eines Weaning-Versuches, ebenso wie das Tidalvolumen, die Atemfrequenz während eines T-Stück-Versuches, die negative inspiratorische Kraft und die Serumalbuminkonzentration des Blutes (*Menzies et al. 1989*). Laut *MENZIES et al. (1989)* waren sowohl das Aktivitätslevel, die Serumalbuminkonzentration wie auch die Einsekundenkapazität zudem assoziiert mit der Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten.

NAVA et al. beschrieben 1994 den arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck (Pa CO_2) sowie den maximalen inspiratorischen Druck als Indices, welche eine 84 %ige Vorhersage zum Ausgang eines Weaning-Versuches ermöglichten.

SCHEINHORN et al. (1995) beschrieben in ihrer Studie eine gute Vorhersagekraft betreffs eines Weaning-Erfolges für den ABG-Score, welcher sich aus den von ihnen untersuchten Variablen alveolar-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz (A), dem Blutwert BUN (*blood urea nitrogen*) sowie dem Geschlecht (G) zusammensetzt.

Ferner können auch Indices, wie der TTI (*tension-time index*), als Ausdruck der Beanspruchung der Atemmuskulatur, oder das f/V_T -Verhältnis, welches das Auftreten des *rapid-shallow-breathing* bei einer erhöhten Last des respiratorischen Systems mit nachfolgender Gegensteuerung des zentralen Atemantriebs anzeigt, eine Aussage zum Ausgang eines Entwöhnungsversuches treffen (Vassilakopoulos et al. 1998).

YANG und TOBIN (1991) sowie auch KRIEGER et al. (1997) attestierten dem f/V_T -Verhältnis in von ihnen durchgeführten Studien ebenfalls eine gute Vorhersagekraft betreffs eines erfolgreichen Entwöhnungsprozesses. Auch das Verhältnis von $P_{0,1}$ zum maximalen inspiratorischen Druck hat einen voraussagenden Charakter bezüglich des Weaning-Erfolges (Capdevila et al. 1995).

Anhand der oben stehenden Grafik (Abb. 3.2) wird deutlich, dass nach der Feststellung der Eignung des Patienten zum Weaning ein Spontanatmungsversuch durchgeführt wird.

Dieser sollte in seiner Dauer -dem Zustand des Patienten angepasst- gesteigert werden. Die minimale Dauer der spontanen Atmung, die einen erfolgreichen Extubationsversuch verspricht, variiert in der Literatur. Mehrere Studien deuten jedoch darauf hin, dass Spontanatmungsperioden von dreißig oder hundertzwanzig Minuten Dauer eine vergleichbar positive Aussagekraft besitzen, weshalb dazu übergegangen worden ist, die kürzere Spontanatmungsdauer zu wählen (Lorenz et al. 2000). Die Spontanatmung sollte beendet werden, wenn eine oder mehrere der folgenden Befunde auftreten: Tachypnoe, ein Anstieg des PCO_2 , Tachykardie, eine Sauerstoffsättigung $< 90\%$, Hypertonie oder Hypotonie, vermehrtes Schwitzen, ängstliche Agitiertheit (Ely et al. 1996), überproportionaler Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, paradoxe Atembewegungen, suprasternale oder interkostale Einziehungen oder auch Flattern der Nasenflügel (Mancebo 1996).

Da ein großer Teil der unvorhergesehenen (Selbst-)extubationen erfolgreich sind, ist regelmäßig die Fähigkeit zur Spontanatmung des Patienten zu evaluieren. Ein gescheiterter Spontanatmungsversuch, welcher den Patienten zwar in die Kategorie des *difficult weaning*

überführt, ist dennoch einer möglicherweise unnötig verlängerten Beatmungsdauer vorzuziehen (Boles et al. 2007). Ein Spontanatmungsversuch sollte nach maximal 24 Stunden wiederholt werden, falls die oben genannten Kriterien weiter erfüllt sind (MacIntyre et al. 2001).

Zur konkreten Umsetzung des Weaning-Vorgangs bestehen, wie bereits erwähnt, unterschiedliche Konzepte mit dem gemeinsamen Ziel, dem Patienten eine Spontanatmung ohne jegliche maschinelle Unterstützung zu ermöglichen.

Die eben beschriebene Spontanatmung kann einmalig für dreißig Minuten erfolgen und bei komplikationsloser Ausführung von der Extubation gefolgt sein oder mehrmalig am Tag mit zunehmender Dauer zum Training der Atemmuskulatur im Weaning-Prozess eingesetzt werden. Hierbei wird der Patient vom Beatmungsgerät getrennt und atmet über verschiedene Adapter, wie das T-Stück spontan, was eine gleichzeitige Sauerstoffzufuhr mit eventueller Erwärmung der zugeführten Luft ermöglicht.

Vorteile des T-Stück-Versuches sind zum einen das Potenzial, einen Extubationserfolg vorherzusagen (Schönhofer 2000) und zum anderen die gleichbleibende Atemarbeit bei sehr geringem Widerstand des T-Stücks (Mancebo 1996).

VITACCA et al. beschrieben 2001, dass von COPD-Patienten mit Tracheostoma, die der Kategorie des *prolonged weaning* angehörten, 31 % bei einem frühzeitigen T-Stück-Versuch in einer Weaning-Einheit erfolgreich von maschineller Beatmung entwöhnt werden konnten. Des Weiteren stellten sie fest, dass Spontanatmungsversuche mittel T-Stück und die PSV eine gleichbedeutende Erfolgsrate in der Entwöhnung von tracheotomierten COPD-Patienten mit über 15 Tagen andauernder maschineller Beatmung aufwiesen.

ESTEBAN et al. beschrieben 1995, dass einmal pro Tag unternommene Spontanatmungsversuche während einer assistierten Beatmung dazu führten, dass eine erfolgreiche Extubation doppelt so schnell wie bei *pressure support ventilation* ohne Spontanatmung und dreimal schneller als bei *intermittent mandatory ventilation* erfolgen konnten.

Während der Spontanatmung ist es weiterhin möglich, den Patienten mit geringen Druckapplikationen (7-10 cmH₂O), welche in Studien zu einer 10 %igen Steigerung des Extubationserfolges im Vergleich zum alleinigen T-Stück-Versuch führten, (Esteban et al. 1997) oder einer CPAP- (*continuous positive airway pressure*) Beatmung zu unterstützen. Während der Durchführung des Spontanatmungsversuches ist darauf zu achten, den Patienten ausreichend zu überwachen (Williams 1980), da es durch die plötzlich auftretende vermehrte Atemarbeit der respiratorischen Muskulatur zu einer Erschöpfung derselben

kommen kann (*Kuhlen und Reyle-Hahn 1998; MacIntyre 2004*). Dies ist besonders bei Vorliegen einer kardialen Vorerkrankung notwendig, da mit Zunahme des thorakalen Unterdruckes im Verlauf der Einatmung eine Steigerung der Nachlast sowie des linksventrikulären Volumens auftritt, was zur akuten Linksherzdekompensation führen kann (*Schönhofer 2000*).

Trotz der erwähnten möglichen Komplikationen, welche im Rahmen eines Spontanatmungsversuches auftreten können, gilt diese Weaning-Methode dennoch als effizient und sicher (*MacIntyre 2004*).

Die Beatmungsformen während des Weaning-Prozesses lassen sich in kontrollierte und assistierte Formen unterteilen. Zumeist können diese separat als Modi an einem Beatmungsgerät angewählt werden und somit den Bedürfnissen des Patienten flexibel angepasst werden.

Zur kontrollierten Beatmung findet besonders der druckkontrollierte PCV (*pressure controlled ventilation*)-Modus Anwendung. Hierbei wird dem Patienten die gesamte Atemarbeit abgenommen und Frequenz, wie auch Dauer der Atemphasen vorgegeben. Durch diese Form der Beatmung verspricht man sich eine Erholung des respiratorischen Systems durch die vollständige Entlastung der Atemmuskulatur (*Köhler et al. 2006*).

Gegen diese Form der Beatmung würde jedoch das Phänomen des VIDD sprechen, welches im Abschnitt 5 näher erläutert wird. KÖHLER et al. (2006) beschrieben daher die ideale Beatmung als eine Kombination aus kontrollierten Beatmungsphasen im Wechsel mit Spontanatmungsintervallen, um der Inaktivitätsatrophie des Zwerchfells vorzubeugen.

Bei der assistierten Beatmung ist der PSV (*pressure support ventilation*)-Modus das am häufigsten angewandte Beatmungsverfahren. Hierbei triggert der Patient durch seinen Inspirationsimpuls eine bei einer gewissen Druckschwelle ausgelöste Zufuhr von Einatemluft. Durch PSV wird die inspiratorische Atemarbeit reduziert (*Stocker und Haberthür 1999; Lorenz et al. 2000*), wobei im selben Moment durch die Restaktivität der Atemmuskulatur der Entwicklung einer Inaktivitätsatrophie vorgebeugt werden soll. Die Entwöhnung wird zum Beispiel durch eine stufenweise Reduzierung der Druckunterstützung erreicht (*Lorenz et al. 2000*). Ein Schwachpunkt des PSV-Modus ist die Gefahr, dass eine fehlerhafte Triggerung auftritt und somit die Atemanstrengung des Patienten und die Unterstützung durch das Beatmungsgerät nicht im Einklang sind (*Stocker und Haberthür 1999*).

Eine weitere Art der Beatmungsentwöhnung wird durch computergesteuerte Beatmungsgeräte repräsentiert. Diese analysieren während vorbestimmter Spontanatmungsphasen das Atemmuster des Patienten bezogen auf seine Atemfrequenz, sein Atemzugvolumen sowie die Sauerstoffsättigung und regulieren die applizierte Druckunterstützung entsprechend, um ein minimales Tidalvolumen von 250-300 ml zu gewährleisten. Im Weaning-Vorgang wird die Druckunterstützung stufenweise um je 2-4 cmH₂O reduziert (*Schönhofer 2008*). Der klinische Einsatz dieser Systeme führte zu einer geringeren Anzahl an durchgeführten Blutgasanalysen, weniger Phasen, in denen der Patient pathologische Frequenzen beziehungsweise Tidalvolumina aufwies und einer verkürzten Weaning-Dauer (*Strickland und Hasson 1993*).

1980 wurde von WILLIAMS die *intermittent mandatory ventilation* (IMV), bei der selbstinduzierte und maschinell unterstützte Atemvorgänge abwechseln, als Technik beschrieben, welche bei nicht zu entwöhnenden Patienten einen Weaning-Erfolg innerhalb von 24-48 Stunden ermöglichen kann. Auch 1989 wurden IMV und T-Stück-Versuche von TOMLINSON et al. noch als gleichwertig beschrieben in ihrem Vermögen, Patienten von einer kurzfristig erfolgten Beatmung zu entwöhnen. 1996 betonte MANCEBO hingegen, dass IMV bei nicht behutsamer Reduktion der vorgegebenen Beatmungsphasen den Weaning-Prozess hinauszögert.

Obgleich in verschiedenen Studien untersucht worden ist, ob ein bestimmtes Beatmungsverfahren durch seine Potenz, dem Patienten ein spontanes Atmen zu ermöglichen, überlegen ist, konnte bislang noch keine Methode widerspruchsfrei identifiziert werden.

Verfahren der nicht-invasiven Beatmung (NIV) mittels Maskenbeatmung kommen ebenfalls als Formen der Beatmungsentwöhnung zum Einsatz (*Mancebo 1996*). Es sollte ein engmaschiges Monitoring des Patienten sichergestellt werden, um eine eventuell erforderliche Reintubation bei Zeichen einer akut-respiratorischen Insuffizienz durchzuführen (*Schönhofer 2008*). Nach der Überleitung von invasiver zu nicht-invasiver Beatmung ist der Patient nicht mehr abhängig von einem invasiven Beatmungsweg mittels Tubus oder Trachealkanüle, der Komplikationen wie Infekte oder auch Organversagen bedingt (*Laier- Groeneveld et al. 2007*). Zudem kann der Krankenhausaufenthalt verkürzt, die Notwendigkeit der Tracheotomie reduziert und die Überlebensdauer verlängert werden (*Ferrer et al. 2003*). GIRAULT kam 2008 nach Durchsicht bestehender Studien zur NIV zu dem Ergebnis, dass

nicht-invasive Beatmungsverfahren wie die CPAP-, PEEP- oder BiPAP- Beatmung besonders bei COPD-Patienten, welche der Kategorie des *difficult weaning* angehören, einen klinischen Vorteil besitzen (*Girault 2008*).

Andere Formen der Unterstützung des Patienten während des Weaning-Prozesses, welche keine Einbeziehung eines Beatmungsgerätes erfordern, sind beispielsweise Maßnahmen zur Reduktion der Atemarbeit, wie etwa bei COPD-Patienten, welche simultan an einer Anämie leiden, die Sauerstofftransportkapazität durch die Gabe von Erythrozyten-Konzentraten zu erhöhen (*Barchfeld und Schönhofer 2006*). Dies ist momentan noch Gegenstand weiterer Studien und kann noch nicht auf die klinische Praxis übertragen werden.

Wie bereits beschrieben, sollte ebenfalls einer Malnutrition durch ausgewogene Kalorienzufuhr vorgebeugt sowie auf einen ausgeglichenen Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt geachtet werden.

Die Unterstützung des Patienten auf psychischer Ebene sollte die Schaffung einer geeigneten Atmosphäre, die Sicherstellung ausreichenden Schlafes sowie die Möglichkeit regelmäßiger Besuche umfassen.

Eine wichtige Rolle im Entwöhnungsprozess des Patienten kommt dem Physiotherapeuten zu, welcher durch geeignete Techniken dem Patienten beispielsweise bei der Erlernung der Spontanatmung behilflich sein kann oder ihn dabei unterstützt, für ausreichende Mobilisation des Sekrets zu sorgen (*Barchfeld und Schönhofer 2006*).

Einzelfallbeschreibungen berichten von der Wirksamkeit von Biofeedback und Hypnose, den Entwöhnungsprozess von der maschinellen Beatmung zu unterstützen (*La Riccia et al. 1985*).

4. Messung der Atemmuskelfunktion

Zur Detektion einer Atemmuskelschwäche können zwei verschiedene Arten der atemmuskulären Funktionsdiagnostik unterschieden werden: Mitarbeitersabhängige und von der Patientenmitarbeit unabhängige Verfahren.

Zunächst empfiehlt sich die Durchführung von nicht invasiven, mitarbeiterabhängigen Techniken. Sollten daraus pathologische Ergebnisse resultieren, empfiehlt es sich, in der Folge komplexere, mitarbeiterunabhängige Messungen, welche invasiv aber auch nicht-invasiv sein können, durchzuführen.

Anhand dieses Vorgehens kann eine Abgrenzung bezüglich einer mangelnden Compliance des Patienten und einer manifesten Atemmuskelschwäche erfolgen (*Kabitz et. al. 2014*).

4.1 Mitarbeitersabhängige Messung der Atemmuskelfunktion

Mundverschlussdruck 100 msec nach Inspirationsbeginn (P 0,1)

Der P 0,1 bezeichnet den auftretenden Mundverschlussdruck bei Einatmung gegen eine Verschlussklappe nach 100 ms (*Windisch 2008*). Er spiegelt hierdurch die inspiratorische Last der Lunge wider (*Derenne 1995*). Die Einatmung sollte hierbei von einer normalen Expiration während Ruheatmung erfolgen, wobei der Schluss der Klappe etwa 120 ms anhält (*Criée 2003*).

Darüber hinaus sollten die Okklusionen zufällig vorgenommen werden, um eine Adaptation des Atemmusters zu vermeiden; wobei jedoch mindestens zwei Atemmanöver zwischen zwei P 0,1-Messungen erfolgen sollten (*Kabitz et. al 2014*).

Für den Mundverschlussdruck lassen sich von Alter und Geschlecht weitgehend unbeeinflusste Normwerte von $0,1-0,15 \pm 0,07$ kPa, wie aus der Tabelle 4.1 ersichtlich, angeben. Eine erhöhte inspiratorische Last kann bei Werten oberhalb von 0,3 kPa diagnostiziert werden (*Criée 2003*).

Tabelle 4.1: Mundverschlussdruck während Ruheatmung (P0,1) [Criée 2003, S. 100]

Mundverschlussdruck während Ruheatmung (P0,1)		
Normalwerte	$0,1-0,15 \pm 0,07$	kPa
oberer Grenzwert	0,3	kPa

Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck (P_Imax)

Als eine einfach durchführbare Methode zur Ermittlung der Atemmuskelfkraft hat sich die Messung des maximalen Druckes bei forcierter Inspiration gegen ein geschlossenes Ventil vom Residualvolumen aus etabliert. Hierbei überträgt sich der Pleuradruk auf die Atemwege und kann an einem Mundstück als statischer Inspirationsdruck, bezeichnet als P_Imax, gemessen werden (*Windisch 2008; Schild et al. 2007*). Die Messung ist einfach und zeitsparend durchzuführen und für den Patienten nicht invasiv.

Sollte das Manöver vom Patienten nicht ausführbar sein, kann alternativ der Sniff P_{na} ermittelt werden. Hierbei wird der Patient dazu angeleitet, bei geschlossenem Mund kurz forciert durch die Nase einzuatmen (*Criée 2001*).

Zur Durchführung des Atemmanövers des P_Imax sollte die Inspiration ohne Unterbrechung, nach langsam erfolgter Expiration vom Residualvolumen aus vorgenommen werden.

Die Festlegung des Residualvolumens als Ausgangspunkt beruht auf der Tatsache, dass hierbei der Inspirationsdruck zwar von den elastischen Rückstellkräften der Lunge beeinflusst wird, die Ausführung für den Patienten hingegen sehr praktikabel ist.

Bei der Messung des P_Imax ergibt sich grafisch ein Kurvenverlauf mit einem maximalen Spitzenwert und anschließendem Plateau. Es ist möglich, als Messwert der inspiratorischen Muskelstärke sowohl den Spitzenwert als auch den Plateauwert anzugeben. Beides wurde von WINDISCH et al. (2004), ebenso wie die Bestimmung von FRC oder RV aus, als vergleichbar angegeben.

Ein Maximum der Inspirationsdruckkurve wird im Mittel nach 1,5 Sekunden erreicht, was schlussfolgern lässt, die Inspiration am Ventil minimal 2 Sekunden auszuführen.

Maximale Inspirationsdrücke werden zumeist erst nach dem 4.-6. Manöver erreicht. Daher empfiehlt es sich, mindestens sieben Versuche zu absolvieren. Das verwendete Mundstück sollte entweder konisch mit einem Leck von 1 mm sein oder einen enoralen Gummiansatz besitzen (*Criée 2003*).

Tabelle 4.2: Maximaler statischer Inspirationsdruck (P_{I_{max}}) [Criée 2003, S.99]

Maximaler statischer Inspirationsdruck (P _{I_{max}})		
< 60 Jahre	Frauen	Männer
Mittelwert (kPa)	8,5	11,5
Unterer Grenzwert (kPa)	4,0	5,5
Ausschluss einer relevanten Muskelschwäche (kPa)	> 7,0	> 8,0

Die Interpretation der P_{I_{max}}-Werte kann sich schwierig gestalten, da eine große Standardabweichung vorliegt. Aus der oben stehenden Tabelle 4.2 lässt sich entnehmen, dass die Grenzwerte zum maximalen statischen Inspirationsdruck nur auf Patientenkollektive unterhalb des 60. Lebensjahres anzuwenden sind. Grund hierfür ist, dass mit Erreichen dieser Altersgrenze in Studien eine enorm erhöhte Standardabweichung auftrat und somit keine Normwertempfehlungen ausgesprochen werden konnten. Zur Auswertung der Werte lässt sich die Kernaussage tätigen, dass eine klinisch signifikante Muskelschwäche ausgeschlossen ist, wenn der maximale statische Inspirationsdruck bei Frauen oberhalb von 7,0 kPa und bei Männern über 8,0 kPa liegt.

Nachteilig an der Messung des maximalen statischen Inspirationsdruckes ist die Abhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten, welche eine Erklärung für das weite Intervall der Normwerte bietet.

Zur Diagnosestellung einer Pathologie anhand des P_{I_{max}}-Wertes ist es unabdingbar, die Lungenfunktionswerte des Patienten mit einzubeziehen. So spiegelt ein erhöhtes Lungenvolumen eine verkürzte Inspirationsmuskulatur wider, wodurch wiederum der maximale Inspirationsdruck sinkt, wobei das Kontraktionsvermögen normal ist (Criée 2003).

Wie bereits beschrieben, kann bei einem ermittelten Wert des maximalen statischen Inspirationsdruck unter den angegebenen pathologischen Grenzen, bei guter Mitarbeit, eine geschwächte Zwerchfellmuskulatur diagnostiziert werden. Wie ebenfalls bereits angedeutet, bestehen jedoch in der Verwendung des P_{I_{max}} einige Schwächen. Zum Einen die weiten Intervalle der Normwerte, die Altersbegrenzung bezüglich der Normwerte und ferner die Abhängigkeit von der aktiven Mitarbeit des Patienten, welche besonders im Rahmen des stationären Aufenthaltes unter maschineller Beatmung meist nicht geleistet werden kann. Zum Anderen besteht eine Abhängigkeit des Wertes vom Untersucher und der Art des Kommandos, das den Patienten dazu anleiten soll, vorbestimmte Atemmanöver auszuführen.

MOXHAM und GOLDSTONE (1994) beschrieben diese Schwachpunkte des P_Imax und forderten eine Entwicklung einer zuverlässigeren Durchführung der P_Imax-Messung.

Für alle mitarbeitsabhängigen Verfahren empfiehlt sich, eine ausreichende Motivation des Patienten durch den Untersucher zum Erzielen einer maximalen Leistung, die Durchführung mehrerer Versuche zur Detektion des höchstmöglichen Ergebnisses, die Fortführung der Messreihe, falls der Maximalwert im Rahmen der finalen Manöver erreicht wird sowie eine Pause von 15-30 Sekunden zwischen den Einzelmessungen anzustreben (Kabitz *et al.* 2014).

4.2 Mitarbeitsunabhängige Messung der Atemmuskelfunktion

Zur Erfassung einer manifesten Atemmuskelschwäche stellt derzeit die nicht-invasive und mitarbeitsunabhängige Methode der elektromagnetischen Stimulation des Nervus phrenicus mit Aufzeichnung des entstehenden Twitch-Druckes bei Zwerchfellkontraktion einen Goldstandard im klinischen Alltag dar (Kabitz *et al.* 2014).

Aufgrund dessen erfolgt zunächst eine genauere Erläuterung der Magnetstimulation.

Meilensteine in der Entwicklung der Magnetstimulation

Wissenschaftliche Grundlage der Magnetstimulation ist die 1831 von Michael Faraday entwickelte elektromagnetische Induktion. Im Rahmen seiner Beobachtungen wickelte Faraday zwei Kupferspiralen um einen Eisenring. Hierbei stellte er fest, dass ein elektrischer Strom durch eine Kupferspirale zu fließen begann, sobald er die andere Kupferspirale mit dem Stromkreis einer Batterie verband beziehungsweise abklemmte. Der anfänglich von ihm verwendete Eisenring erwies sich bald als nicht notwendig und Faraday konnte die elektromagnetische Induktion zwischen den zwei nur durch Luft überbrückten Kupferspiralen demonstrieren.

1896 entdeckte D`Arsonval die Eigenschaft des magnetischen Feldes, Nervengewebe erregen zu können. Im Rahmen eines Selbstversuches berichtete er von Lichtblitzen, die wahrscheinlich auf der Stimulation der Retina beruhten, als er seinen Kopf zwischen zwei Spiralen positionierte, welche durch 110 Volt bei 30 Ampere unterhalten wurden (D`Arsonval 1896).

Es sollte bis 1982 dauern, bis POLSON et al. erstmals ein Stimulationsgerät entwickelten, welches im Stande war, periphere Nerven zu erregen.

Die Erregung des menschlichen Cortex mittels magnetischer Stimulation im Jahre 1986 durch BARKER et al. gelang und ebnete den Weg zum erweiterten Einsatz der magnetischen Stimulation, besonders auf dem Gebiet der Neurologie als kortikale Magnetstimulation.

Beispiele für die mannigfaltigen Applikationen in der neurologischen Disziplin sind die nicht-invasive kortikale Magnetstimulation zur Behandlung von Depressionen (*Schutter 2011*), die Anwendung zur Behandlung psychiatrischer Auffälligkeiten im Kindesalter (*Rubio-Morell et al. 2011*) sowie zur Nachvollziehbarkeit multisensorischer Prozesse (*Bolognini und Maravita 2011*).

Zur Anwendung der Stimulation des Nervus phrenicus kam die magnetische Stimulation erstmals im Jahre 1998 durch SIMILOWSKI et al. in zervikaler Applikation. Seitdem besteht noch keine regelmäßige Anwendung im klinischen Alltag; stattdessen beschränkt sich das Hauptanwendungsgebiet bis dato auf spezielle Laboratorien zu Studienzwecken.

Das Funktionsprinzip der Magnetstimulation

Zur Kontraktion eines Muskels ist die Auslösung eines Aktionspotenzials notwendig.

Dieses wiederum kann nur entstehen, wenn an der motorischen Endplatte ein ausreichend intensiver Reiz die Ausschüttung von Acetylcholin bewirkt, was zur Depolarisation der Nervenzellmembran und in der Folge zur Auslösung eines Aktionspotenzials führt. Der besagte anfängliche Reiz kann beispielsweise der Fluss des elektrischen Stroms im Nervengewebe sein.

Die magnetische Stimulation an sich stellt nicht das Äquivalent eines solchen Flusses dar. Indes bewirkt sie den Aufbau von magnetischen Feldern, welche wiederum elektrische Felder initiieren, die einen solchen Fluss implizieren können. Vorausgesetzt, dass die Amplitude und Dauer des elektrischen Flusses zur Auslösung der Depolarisation reichen, kann das Nervengewebe, vergleichbar mit der direkten elektrischen Stimulation, erregt werden.

Die fehlende Schmerzauslösung durch die magnetische Stimulation beruht auf der Tatsache, dass die magnetischen Felder vorzugsweise große Fasern erregen und so die kleineren Schmerzfasern der Haut nicht vom indizierten elektrischen Feld stimuliert werden (*Man et*

al. 2004). Diese Eigenschaft der magnetischen Stimulation steht im Gegensatz zur elektrischen Stimulation, bei der durch die oberflächliche Anwendung und waagerechte Ausrichtung des elektrischen Feldes Schmerzfasern stimuliert werden, welches vom Probanden als unangenehm bis schmerzhaft empfunden werden kann. Da bei der Anwendung der elektrischen Stimulation zudem der Nachteil besteht, dass das Auffinden des zu stimulierenden Nervs schwierig sein kann und mehrere Versuche erfordert, ist in diesem Fall die einfachere Anwendung der magnetischen Stimulation hervorzuheben, bei welcher nach Auffinden des Stimulationspunktes eine geringe Abweichung nicht zwingend zu einer submaximalen Reizung führen muss, wohingegen beim Abweichen vom Stimulationspunkt bei der elektrischen Stimulation eine erneute Ausrichtung erfolgen muss, um einen supramaximalen Reiz auszulösen (Wragg et al. 1994). Von einem supramaximalen Reiz wird in diesem Fall gesprochen, wenn eine weitere Steigerung der Stimulationsintensität nicht von einer steigenden Kraftintensität begleitet wird (Man et al. 2004). Um einen supramaximalen Reiz erreichen zu können ist es eventuell notwendig, mehrmals hintereinander folgende Stimulationen auszulösen, welche möglicherweise eine Twitch-Potentialauslösung auslösen können. Hierunter versteht man die vorübergehende Erhöhung eines Tw Pdi durch vorhergehende Stimulationen. Dieses Phänomen kann zu einer durchschnittlichen Erhöhung eines Tw Pdi von bis zu 52 % beitragen. Selbst submaximale Reize können eine Potenzierung der Tw Pdi bedingen (Wragg et al. 1994).

Bislang sind keine Nebenwirkungen der Magnetstimulation aufgezeigt worden.

Kontraindikationen zur Anwendung der magnetischen Stimulation stellen das Tragen eines Herzschrittmachers und anderer Metallimplantate sowie eine bestehende Schwangerschaft dar.

Die verschiedenen Applikationsformen der Magnetstimulation

Der Einsatz der Magnetstimulation in verschiedenen klinischen Disziplinen der Humanmedizin brachte unterschiedliche Anwendungen der Magnetstimulation mit sich.

Zur Stimulation des Nervus phrenicus werden im Alltag verwendet: die anteriore Magnetstimulation (aMS), die zervikale Magnetstimulation (cMS) und die unilateral-/bilateral-anterolaterale Magnetstimulation (UAMS/BAMS). Hierzu sind verschiedene Stimulationsgeräte mit unterschiedlichem Zubehör entwickelt worden.

Die wichtigsten Bestandteile des Stimulationsgerätes sind der Pulsgenerator und die Stimulationskeulen. Die applizierte Stärke des Impulses des Pulsgenerators kann von einem Mikroprozessor kontrollierten Transformer variiert werden. Die Stimulationskeulen können zwecks der veränderbaren Applikation als ringförmige Keulen (Doughnut-Keule 90 mm mittlerer Durchmesser) oder als achtförmige Keulen (Schmetterlingskeulen 45 mm mittlerer Durchmesser) Verwendung finden. Die Stimulationskeulen setzen sich aus isolierten Kupferspiralen zusammen, die zusätzlich mit Temperatursensoren ausgestattet sind.

In einer Untersuchung an Schmetterlingskeulen zum genauen Verlauf der Stimulation wurde festgestellt, dass der in einer Keulenhälfte ausgesandte Stimulationsfluss in der anderen Hälfte in Gegenrichtung entlangläuft, woraus sich schließen lässt, dass die maximale Stimulation in der Keulenmitte zu finden ist (*Mills et al 1995*). Die Eindringtiefe des induzierten elektrischen Feldes wird von verschiedenen Faktoren, wie der Stimulationsintensität, der Keulenausrichtung sowie den anatomischen Begebenheiten beeinflusst (*Man et al. 2004*). Anhand einer Untersuchung, UAMS betreffend, konnte beispielsweise festgestellt werden, dass mit einer Größenzunahme der Magnetkeule sowie mit steigender Stimulationsintensität eine erhöhte EMG-Aktivität, als Ausdruck der Zwerchfellkontraktion, auf der nicht-stimulierten Gegenseite zu verzeichnen ist. Als maximale Amplitude der kontralateralen Aktivierung des Zwerchfells wurden 6,5 % im Vergleich zur direkten Stimulation der betreffenden Seite angegeben (*Mills et al 1995*).

Bei Anwendung der aMS wird die zirkuläre Keule auf das Sternum des Patienten in Höhe des Jugulums aufgesetzt. Eine supramaximale Stimulation sollte durch Variation in der Senkrechten im Verlauf des Brustbeins aufgesucht werden. Diese Form der Anwendung hat es insbesondere aufgrund geringer Normwert-Erfassungen bislang nicht zum routinierten Einsatz als klinisches Diagnostikinstrument geschafft.

Die cMS wird ebenfalls mit der ringförmigen Keule durchgeführt. Hierbei wird die mittige Aussparung der Keule auf Höhe des siebten Halswirbels (Vertebra prominens) aufgesetzt. Die ausgelöste Stimulation erregt die motorischen Wurzeln wenige Zentimeter außerhalb der intervertebralen Foraminae (*Schmid et al. 1990*). Auch hier sollte ein supramaximaler Reiz durch Höhenverschieben der Keule entlang der Wirbelsäule angestrebt werden.

Die cMS findet besonders auf dem Gebiet der Neurologie verschiedene Anwendungsmöglichkeiten. Im Bereich respiratorischer Erkrankungen wird die cMS zur Messung der Zwerchfellkraft, mittels des transdiaphragmalen Druckes $T_w P_{di}$ eingesetzt.

Weitere Formen der Magnetstimulation stellen die UAMS und die BAMS dar.

Die UAMS wird mit einer Schmetterlingskeule durchgeführt, welche den Nervus phrenicus, als einzigen das Zwerchfell innervierenden Nerv, an seinem oberflächlichsten Verlaufspunkt stimuliert. Letzterer befindet sich am hinteren Rand des Musculus sternocleidomastoideus in Höhe des Krikoidknorpels. Das Auffinden des beschriebenen Punktes kann bereits innerhalb von 10 Sekunden erfolgen (*Mier et al. 1987*).

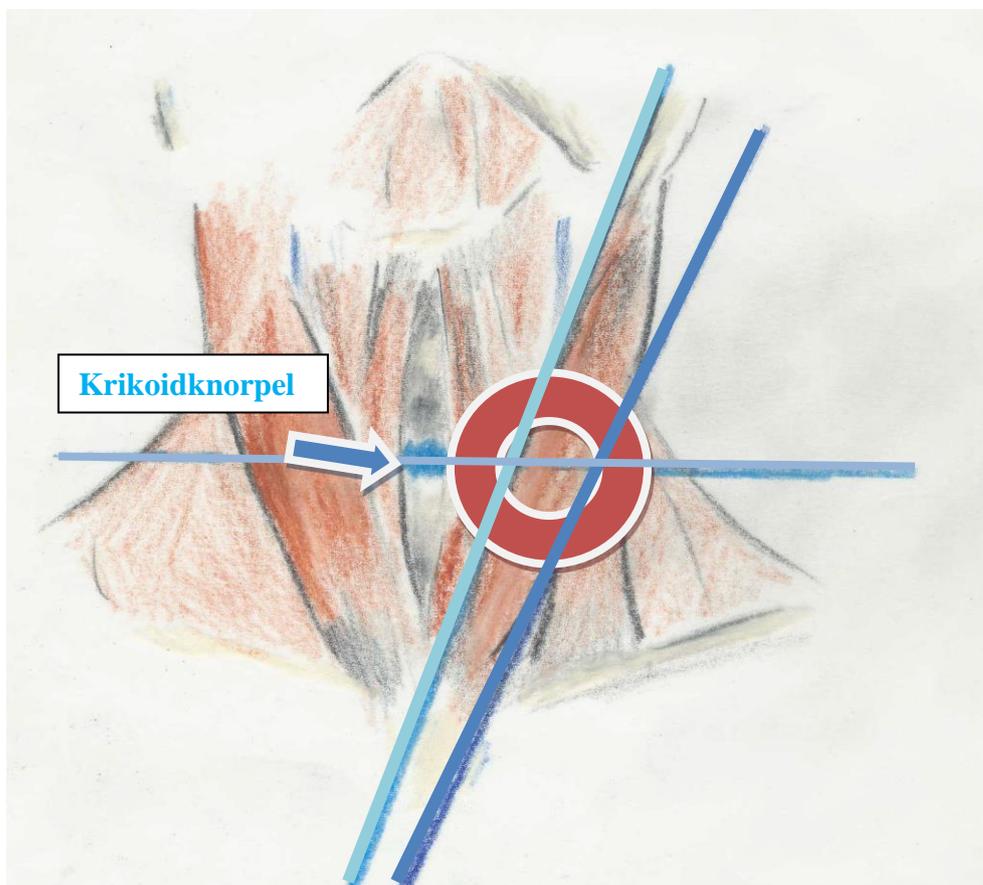


Abbildung 4.1: Auffinden des Stimulationspunktes

Die einseitige Stimulation der UAMS wird zur Untersuchung des Hemidiaphragmas der stimulierten Seite genutzt. Hierdurch kann beispielsweise eine iatrogene Verletzung des Nervus phrenicus im Rahmen von herzchirurgischen oder allgemeinchirurgischen Eingriffen oder bei der Anlage eines zentralen Venenkatheters ausgeschlossen werden.

In einer von MILLS et al. 1995 durchgeführten Studie, die sich im Speziellen der unilatéralen Magnetstimulation widmete, konnte die UAMS trotz identisch andauerndem

Aktionspotenzial einen höheren transdiaphragmalen Druck als die elektrische Stimulation erzielen. Ein weiteres Ergebnis der Untersuchung war, dass trotz der nur einseitig erfolgten Stimulation, eine geringe Amplitude des EMG auf der nicht-stimulierten Seite des Zwerchfells zu verzeichnen war (ca. 15 % der maximalen Amplitude). Die Untersucher fassten ihre Beobachtungen insofern zusammen, als dass sie die unilaterale Magnetstimulation als einfach anwendbare und reproduzierbare Technik zur Ermittlung der Zwerchfellkraft beschrieben.

Die bilateral-anterolaterale Magnetstimulation weicht in der Positionierung der Magnetkeulen nicht von der der UAMS ab, erlaubt aber im Gegensatz zur UAMS die Untersuchung der Kraft beider Zwerchfelloberflächen.

Ein großer Vorteil der UAMS/ BAMS im Vergleich zur elektrischen Stimulation stellt die einfachere Lokalisation des Nervus phrenicus zum Erreichen einer supramaximalen Stimulation dar (*Mills et al. 1995*).

Da die Magnetstimulation die Eigenschaft besitzt, Kleidung, Haut und Knochen zu durchdringen, kann diese bei UAMS/BAMS auch zentralvenöse Katheter, Pflaster, das Befestigungsband der Trachealkanüle oder Ähnliches passieren und wird daher besonders auf dem Gebiet der Intensivmedizin angewandt (*Man et al. 2004*).

Darüber hinaus können die Keulen im Rahmen der BAMS sowohl von vorn, seitlich als auch hinter dem Patienten stehend positioniert werden. Dies macht die Applikation dieser Stimulationsform besonders an Patienten in Rückenlage praktikabel und wurde von uns zur Anwendung im Rahmen unserer Untersuchung an liegenden, beatmeten Patienten vorgezogen. MADOR et al. führten 2002 eine Studie an gesunden Probanden durch, welche zur Erschöpfung des Zwerchfells Manöver, wie eine willentliche Tachypnoe, unternahmen.

An diese erfolgte im Anschluss eine Untersuchung der Zwerchfellkraft mithilfe von BAMS, cMS und elektrischer Stimulation. Die Anwendung der verschiedenen Stimulationsarten erbrachte ein identisches Verhalten betreffs des Tw Pdi-Abfalls nach dem erschöpfenden Manöver. Die BAMS im Speziellen zeigte gut reproduzierbare Werte (Variation zwischen einzelnen Zeitpunkten am gleichen Patienten $5,1 \% \pm 0,1 \%$). Ein Plateau des Tw Pdi ergab sich bereits bei 85 % der Stimulationsintensität, was für einen supramaximalen Reiz bereits bei geringer Stimulationsintensität spricht.

In einer von MIER et al. bereits im Jahre 1987 erfolgten Studie, welche die Muskelkraft des Zwerchfells mittels Magnetstimulation an gesunden Probanden im Vergleich zu Patienten mit einer Zwerchfellschwäche untersuchte, konnte zu 95 % eine erfolgreiche Stimulation ausgelöst werden, welche von den Versuchspersonen gut toleriert wurde und sich zudem

reproduzierbar zeigte. Als eine Nebenbeobachtung konnten MIER et al. feststellen, dass sich die Magnetstimulation bei Probanden mit kurzem oder fettleibigem Hals schwieriger darstellt.

Twitch mouth pressure (Tw Pmo)

Wie bereits beschrieben, kann die Messung der Atemmuskelfunktion mittels unterschiedlicher Methoden erfolgen. Im Folgenden soll die Messung des Kontraktionsvermögens des Zwerchfells mithilfe der Magnetstimulation des Nervus phrenicus bei simultan registriertem Inspirationsdruck gegen ein geschlossenes Ventil, dem Mundverschlussdruck oder Twitch mouth pressures (Tw Pmo), beschrieben werden.

Die Messung der Zwerchfellkraft mittels Tw Pmo ist nicht invasiv, einfach durchführbar und unabhängig von der Mitarbeit des Patienten. Bei der Messung des Mundverschlussdruckes wird der Patient dazu aufgefordert, eine ruhige Spontanatmung auszuführen.

Hierbei sollte auf die Verwendung einer Nasenklammer geachtet werden, um den gerichteten Luftstrom zu gewährleisten. Ferner sollte 20 Minuten vor Durchführung der Messung eine Ruhephase bestehen, in der der Patient keine gesteigerten Atemmanöver ausführt, niest oder hustet, um eine Potenzierung der Messwerte zu verhindern, die zu gesteigerten Werten von bis zu 40 % führen kann (*Hamnegård et al. 1995b*).

Die Positionierung der Magnetkeulen erfolgt am hinteren Rand des Musculus sternocleidomastoideus in Höhe des Cartilago cricoidea, wie bereits als bilateral-anterolaterale Magnetstimulation (BAMS) beschrieben. Nach erfolgter Expiration bis zur Registrierung der FRC, da dort die elastischen Rückstellkräfte der Lunge nicht vorhanden sind (*ATS-ERS Statement on Respiratory Muscle Testing 2002*), verschließt sich der Shutter und der Patient führt im Folgenden eine Inspiration gegen das geschlossene Ventil durch.

Während dieser wird bei Erreichen eines Inspirationsdruckes von mindestens 0,5 kPa eine Magnetstimulation ausgelöst und der erreichte Druck (Twitch) registriert.

Transdiaphragmaler Twitch-Druck (Tw Pdi)

Die Messung des Tw Pdi (*twitch transdiaphragmatic pressure* = transdiaphragmaler Twitch-Druck) stellt eine weitere mitarbeitsunabhängige Methode dar, die Zwerchfellkraft zu ermitteln. Der transdiaphragmale Druck wird hierbei mithilfe zweier Ballonkatheter ermittelt, welche im Ösophagus (Poes) und im Magen (Pgas) positioniert werden, um die Druckunterschiede zu registrieren, die während der Zwerchfellkontraktion nach Reizung des Nervus phrenicus entstehen. Aus der Druckdifferenz lässt sich der transdiaphragmale Druck errechnen ($Pdi = Pgas - Poes$).

Die Nervenreizung kann hierbei mithilfe verschiedener Methoden und an unterschiedlichen Lokalisationen erfolgen. Beispielsweise lässt sich der Nervus phrenicus, welcher maßgeblich für die Innervation des Diaphragmas verantwortlich ist, wie auch andere Nerven mittels elektrischen Stroms innervieren. Im Speziellen werden entweder Oberflächenelektroden oder Nadelelektroden verwendet, welche an den zervikalen Wurzeln in

Halswirbelhöhe C6/C7 beziehungsweise am dorsalen Rand des M. sternocleidomastoideus in Höhe des Krikoidknorpels angebracht werden. Diese Methode hat die geringste Fehlerquote, wird jedoch bei Verwendung der Nadelelektroden aufgrund ihres invasiven Charakters vom Patienten nur schlecht toleriert. Die Verwendung von Oberflächenelektroden, welche mit Kochsalzlösung getränkt, am Körper angebracht werden, bietet den Vorteil geringer Invasivität; zeigt im Vergleich zu Nadelelektroden hingegen geringere Messwerte des transdiaphragmalen Druckes (*Mier und Brophy 1991*). Die elektrische Oberflächenstimulation erweist sich nachteilig, indem es viele Versuche erfordert, eine supramaximale Reizung des Nervs herbeizuführen. Zudem muss während der Dauer der Reizung auf eine optimale Lokalisation ohne Abweichung geachtet werden. Die Lokalanästhesie vor Positionierung der Elektroden, wie auch die mehrmals erfolgenden Stimulationen wurde von Patienten oftmals als schmerzhaft beschrieben. Zudem traten Rötungen und Empfindungsstörungen im Bereich der Stimulationslokalisierung auf (*Mier und Brophy 1991*).

Eine andere Option, besonders tiefer liegende Nerven zu reizen, bietet die Anwendung der Magnetstimulation. Hierbei wird, wie bereits vorhergehend beschrieben, nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion ein Magnetfeld erzeugt, welches über das Transportmedium Luft eine Nervenreizung im elektrisch erregbaren menschlichen Körper bewirkt.

Die Auslösung einer Zwerchfellkontraktion aufgrund eines Magnetimpulses erlaubt eine Bestimmung der Muskelstärke des Zwerchfells ohne ein willentliches Eingreifen des Patienten, welches einen großen Vorteil im Gegensatz zu Patienten-abhängigen Messmethoden wie der

PI_{max}- Messung aufzeigt. Sie hat eine vergleichbare Aussagekraft bei geringerem technischem Aufwand im Vergleich zur elektrischen Stimulation erworben und wird daher als „Goldstandard“ zur Ermittlung der Zwerchfellstärke angesehen (*Mador et al. 2002*).

Im Vergleich zur elektrischen Stimulation gaben mehrere Untersucher für die mittels Magnetstimulation erfolgte Bestimmung des Tw P_{di} höhere Messergebnisse an (*Similowski et al. 1996; Mills et al. 1995; Similowski et al. 1998; Wragg et al. 1994*).

Der Variationskoeffizient zwischen den einzelnen Messungen eines Patienten ergab bei elektrischer und magnetischer Stimulation identische Werte von 6,7 % (*Wragg et al. 1994*). *WRAGG et al. (1994)* konnten zudem zeigen, dass der Variationskoeffizient der Tw P_{di}-Werte eines Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten mittels Magnetstimulation geringer als mittels elektrischer Stimulation war (6,6 % MS vs. 8,8 % ES).

Verschiedene Studien haben erwiesen, dass die Messung des Mundverschlussdruckes die Zwerchfellkraft zuverlässig wiedergibt, ohne die Invasivität der Messung des Tw P_{di} mittels Ballonkathetern zu besitzen.

HAMNEGÅRD et al. (1995a) untersuchten die Korrelation des Mundverschlussdruckes mit dem Tw P_{oes} und Tw P_{di} an gesunden Probanden und Probanden, die die Verdachtsdiagnose einer respiratorischen Muskelschwäche erhalten hatten. Die Studie konnte zeigen, dass eine Korrelation zwischen Tw P_{mo} und Tw P_{oes} besteht, durch die auch Rückschlüsse auf den Tw P_{di} erfolgen können, dies jedoch nur auf gesunde Probanden ohne das Vorliegen einer Zwerchfellschwäche anzuwenden sei. *HÅMNEGÅRD et al. (1995a)* ermittelten die Grenze für das Vorliegen einer Zwerchfellschwäche bei einem Tw P_{mo} von unter 0,98 kPa. *TOPELI et al.* führten 1999 eine vergleichbare Untersuchung an Probanden mit schwerer COPD durch und konnten zeigen, dass eine Korrelation zwischen Tw P_{mo} und Tw P_{oes} besteht, die sich besonders im Rahmen eines leicht forcierten Inspirationsmanövers nachweisen lässt.

Eine Untersuchung mehrerer kombinierter Messmethoden führten *HUGHES et al. (1998)* an Probanden durch, die klinischen Anhalt für eine Muskelschwäche des Zwerchfells sowie erniedrigte PI_{max}-Werte aufwiesen. Sie studierten das Verhältnis der invasiven Messung des Tw P_{di} mittels Ballonkatheter im Vergleich zur Messung der Zwerchfellkraft mithilfe der nicht-invasiven Sniff P_{na}- und Tw P_{mo}-Methoden. Hierbei stellten sie fest, dass der Mundverschlussdruck kombiniert mit dem Sniff P_{na} eine Muskelschwäche ausschließen kann. Den Grenzwert des Mundverschlussdruckes, oberhalb dessen eine nennenswerte

Schwäche ausgeschlossen werden kann, wurde von den Untersuchern auf $> 1,18$ kPa festgesetzt. Mit der alleinigen Anwendung des Mundverschlussdruckes hätten 13 von 17 gesunden Probanden als solche identifiziert werden können.

Der invasive Charakter der Tw Pdi-Messung und die notwendigen Messgeräte, verbunden mit einer komplizierten Bedienung, haben eine Einführung der Messung in den klinischen Alltag bisher weitgehend verhindert.

Twitch endotracheal tube pressure (Twett)

Zu den nicht-invasiven Untersuchungsmethoden zur Ermittlung der Zwerchfellstärke an Patienten mit Luftröhrenschnitt zählt der *Twitch endotracheal tube pressure* (Twett).

In diesem Fall wird der Atemzyklus des Patienten über dessen Trachealkanüle registriert.

Bei erfolgter Expiration bis zur FRC schließt das Ventil (*Shutter*) eines *Flowhandy* und es wird bei Beginn der Inspirationsphase eine magnetische Stimulation über die bilateral-anterolateral positionierten Keulen ausgelöst. Der ermittelte Twitch wird elektronisch registriert. Der Patient befindet sich hierfür in liegender Position mit circa 30° über der Waagerechten erhöhtem Oberkörper. Durch die magnetisch stimulierte Muskelkontraktion wird ein Pleuradruck erzeugt, welcher auf die Alveolen transferriert wird und aufgrund der statischen Inspiration direkt auf die Trachea übertragen wird und als Twett erfasst werden kann. Der Twett stellt somit ein Maß für die initiale Muskelkontraktion dar.

CATTAPAN et al. (2003) konnten in einer Studie an Patienten mit respiratorischer Insuffizienz, die mindestens 48 Stunden assistiert beatmet waren, nachweisen, dass eine deutliche Reproduzierbarkeit in den Messergebnissen des *Twitch endotracheal tube pressure* besteht. Sie konnten zudem eine Korrelation zwischen Twett und Tw Poes feststellen (Twett $-0,8$ kPa vs. Tw Poes $-0,72$ kPa vs. Tw Pdi $1,02$ kPa), die jedoch nicht zur Vorhersage von Tw Poes und Tw Pdi mithilfe von Twett genutzt werden kann. Sie kamen überdies zu dem Ergebnis, dass über Tage oder Wochen durchgeführte Messungen des Twett Aufschluss über die sich verändernde Zwerchfellkraft geben würden und so Hinweise auf die bessere Behandlung von sogenannten Weaning-Versagern ermöglichen könnten.

MILLS et al. (2001) haben in einer Studie an invasiv beatmeten Intensivpatienten ohne bekannte Lungenerkrankungen die Korrelation zwischen Twett und Tw Pdi in unterschiedlicher Körperposition untersucht. Hierbei konnten sie explorieren, dass Twett während BAMS eine gute Korrelation zu Tw Poes aufweist. Ferner erbrachte die Untersuchung, dass die

Werte des oesophagealen Druckes sowie die Twett-Werte in der Rückenlage niedriger waren als in sitzender Position. MILLS et al. (2001) fassten zusammen, dass durch die Messung des *twitch endotracheal tube pressure* Patienten mit einer abgeschwächten Zwerchfellkraft zu identifizieren sind. Aufgrund der geringen Variation der Messwerte eines Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten von etwa 10 % ist der Twett für eine Verlaufsbeobachtung der Zwerchfellkraft geeignet. Der Vergleich der unterschiedlichen Körperpositionen der Patienten ergab einen Vorteil der Rückenlage, der sich in der besseren Korrelation von Twett / Tw Poes widerspiegelt (Mittelwerte Twett 9,9 cmH₂O zu Tw Poes 8,1 cmH₂O in Rückenlage vs. Mittelwerte Twett 11,3 cmH₂O zu Tw Poes 9,1 cmH₂O in sitzender Position).

Im selben Jahr wie Mills et al. veröffentlichten WATSON et al. (2001) eine Studie, welche den transdiaphragmalen, oesophagealen und endotrachealen Druck während BAMS an Patienten auf einer Intensivstation verglich. Sie verwendeten hierbei ein Verschlussventil, welches direkt mit dem Stimulationsgerät verbunden war und konnten im Verlauf ihrer Untersuchung feststellen, dass Twett und Tw Poes eine gute Korrelation aufwiesen (Twett 0,66 kPa vs. Tw Poes 0,66 kPa), während Tw Pdi einen Mittelwert von 1,06 kPa aufwies. In dem untersuchten Patientenkollektiv befanden sich sieben COPD-Patienten, die im Mittel einen erniedrigten Twett von 0,32 kPa zeigten. Schlussfolgernd stellten WATSON et al. fest, dass die Messung des *twitch endotracheal tube pressure* für die Verlaufsbeobachtung der Zwerchfellkraft geeignet wäre.

Diese Erkenntnisse stellen einen Grundpfeiler unserer Studie dar, welche sich der Ermittlung der Zwerchfellkraft mittels Twett-Messung an maschinell beatmeten Patienten im Verlauf ihres Weaning-Prozesses widmet.

5. Grundlagen der VIDD (*ventilatory induced diaphragmatic dysfunction*)

VIDD ist die Abkürzung für *ventilator-induced diaphragmatic dysfunction*. Hierunter wird die Schädigung des Zwerchfells durch mechanische Beatmung verstanden.

Unter maschineller Beatmung kann es zum Auftreten mehrerer Komplikationen kommen. Hierzu zählen unter anderem Pneumonien und kardiale Funktionsstörungen. Ebenso kann eine beatmungsinduzierte Lungenschädigung (*ventilator-induced lung injury*, VILI) durch eine Überdehnung von Lungengewebe mit einhergehender lokaler und systemischer Entzündungsreaktion auftreten. Die VIDD beschreibt einen Zwerchfellschaden, der durch die Beatmung selbst erfolgt. Hinweise auf den kausalen Zusammenhang liefern bis dato größtenteils Tiermodelle, in welchen nachgewiesen werden konnte, dass unter maschineller Beatmung bereits nach einer geringen Beatmungsdauer von zwölf Stunden ein Abfall der Zwerchfellkraft um circa 18 % zu verzeichnen ist, welcher sich mit andauernder Beatmung nach 24 Stunden auf 46 % Kraftverlust ausweitet (*Powers et al. 2002*). Ursachen dieses Kraftabfalls konnten von POWERS et al. nicht ermittelt werden.

Einen Vergleich zwischen verschiedenen Beatmungsformen untersuchten SASSOON et al. 2002 in ihrer Studie, welche die Beatmung von Hasen über ein und drei Tage mit CPAP (*continuous positive airway pressure*) beziehungsweise mit CMV (*controlled mechanical ventilation*) verglich und das Ergebnis brachte, dass unter CMV die durch TwPdi gemessene Zwerchfellkraft nach einem Tag auf 63 % und nach drei Tagen auf 49 % sank. Zudem konnte nach dreitägiger CMV ein myofibrillärer Schaden des Zwerchfells nachgewiesen werden.

In einer folgenden Studie überprüften SASSOON et al. 2004 die Auswirkungen von AMV (*assisted mechanical ventilation*) und CMV auf die Zwerchfellkraft von Hasen. Hierzu wurden Vergleiche der kontraktilen Fähigkeiten des Zwerchfells *in vitro* und der Genanalyse von MAF (*muscle atrophy factor*)-*box-mRNA*, welche bei Muskelatrophie vermehrt nachweisbar ist, vorgenommen. Es resultierte eine eindeutige Erhöhung der Genexpression von MAF-box unter CMV (auf 174 % des Ausgangswertes) sowie eine Kraftminderung des Zwerchfells in allen getesteten Frequenzbereichen unter CMV um 48 % und bei AMV um 14 %.

De SÁ BRAGA OLIVEIRA et al. (2012) untersuchten in einer Studie den Effekt von druckkontrollierter und druckassistierter Beatmung auf das Zwerchfell von Ratten. Es konnte eine 15 %ige Abnahme der Muskelfasern in der kontrolliert beatmeten Gruppe im Vergleich mit einer Kontrollgruppe und eine 10 %ige Reduktion der Fasern der im kontrollierten

Beatmungsmodus beatmeten Ratten in Kontrast zur druckassistierten Beatmung festgestellt werden.

Auch FUTIER et al. hatten in einer Studie von 2008 bereits festgestellt, dass bei druckassistiert beatmeten Ratten eine geringere Proteolyse und eine unbeeinflusste Proteinsynthese im Vergleich zur druckkontrollierten Beatmung auftraten.

Um die unter mechanischer Ventilation auftretende Zwerchfellatrophie näher zu beleuchten, untersuchten SHANELY et al. 2002 die Auswirkung des Atrophieprozesses auf die verschiedenen Muskelfasertypen des Zwerchfells von Sprague-Dawley-Ratten.

Die Untersuchungen ergaben, dass bereits nach 18-stündiger mechanischer Ventilation eine Atrophie aller Fasertypen festzustellen war, diese jedoch bei Typ II-Fasern ausgeprägter war. Zudem konnte eine verminderte myofibrilläre Proteinkonzentration, verstärkte Proteolyse im Sinne einer erhöhten 20S-Proteasom- und Calpain-Aktivität sowie eine verstärkte Protein- und Lipidoxidation festgestellt werden.

De RUISSEAU et al. konnten 2005 bereits nach 12-stündiger mechanischer Beatmung von Sprague-Dawley-Ratten eine Zwerchfellatrophie mit gesteigerter Proteolyse feststellen, präsentiert durch vermehrte Expression von essentiellen Komponenten des Ubiquitin-Proteasom-Stoffwechselweges, wie der *muscle atrophy F-box* und dem *muscle ring finger 1*.

Auch YANG et al. konnten 2002 an kontrolliert beatmeten Ratten einen Abfall der maximalen Zwerchfellkraft feststellen. Des Weiteren stellten sie eine Zunahme der Hybrid-Fasern des Zwerchfells fest, welche Typ I- und II-Myosinisoformen koexprimieren und eine Muskelfaseratrophie in der CMV-Gruppe sowie in der anästhesierten Spontanatmungsgruppe.

Der Pathomechanismus der VIDD ist noch nicht vollständig geklärt, wodurch VIDD bislang beim Menschen eine Ausschlussdiagnose darstellt (Schild et al. 2007). Es ist jedoch beschrieben, dass eine VIDD eine Strukturschädigung, eine Muskelatrophie sowie vermehrten oxidativen Stress umfassen kann (Vassilakopoulos 2006; Zergeroglu et al. 2003; Tang et al. 2011).

LEVIN et al. konnten 2008 bei Untersuchungen von Zwerchfellproben von Organspendern im Vergleich zu langzeitbeatmeten Patienten eine vermehrte Proteolyse des Zwerchfells der Beatmeten feststellen, welche sich im Anstieg der Caspase-3- und MBD4- Expression sowie einem Abfall der Glutathion-Konzentration und einer abnehmenden Anzahl von Muskelfasern zeigte. Hierbei spiegelt die Glutathion-Konzentration den auftretenden oxidativen

Stress wider; der Anstieg der Caspase-3- und der MBD4-Expression drückt die Initiierung der Muskelproteolyse aus.

Zur Vermeidung des Phänomens der VIDD liegen bis dato wenige Studienergebnisse vor. So untersuchten AYAS et al. 1999 an einem Patienten mit motorischer Paralyse ab C2, der einen Schrittmacher zur Nervus phrenicus-Stimulation besaß, ob die Inaktivierung des Schrittmachers und somit die komplette Paralyse des Zwerchfells zur Atrophie dessen führt, und ob in diesem Fall eine elektrische Stimulation einer Seite vorbeugend wirkt. Die Studienergebnisse konnten eine Atrophie, im Sinne eines unterschiedlichen Durchmessers des Zwerchfells (nicht stimulierte Seite 0,18 cm vs. stimulierte Seite 0,25 cm) nachweisen. Ein definitiver Beweis, ob die abweichenden Abmessungen aufgrund der elektrischen Stimulation bestanden, konnte nicht erbracht werden.

Eine Studie von POURRIAT et al. 1986, in welcher beatmete Patienten nach Auftreten akuter respiratorischer Insuffizienz im Weaning-Prozess hinsichtlich ihres transdiaphragmalen Druckes (Pdi und Pdimax) untersucht wurden, ergab, dass die Patienten, deren Weaning-Versuche fehlschlugen, erniedrigte Werte des transdiaphragmalen Druckes sowie ein erhöhtes Pdi/Pdimax-Verhältnis aufwiesen und des Weiteren, als Zeichen erschöpfter Atemmuskulatur, paradoxe Abdominalbewegungen zeigten.

Die erste Studie, die eine sinkende Zwerchfellkraft bei zunehmender Dauer einer maschinellen Beatmung mittels nicht-invasiver sowie von der Patientenmitarbeit unabhängiger Messmethode des Tw Pdi nachweisen konnte, war die 2010 an maschinell beatmeten Patienten einer Intensivstation durchgeführte Studie von HERMANS et al., welche jedoch ebenfalls keine Kausalität der VIDD klären konnte.

Eine aktuellere Studie von JABER et al. 2011 untersuchte den Zusammenhang unterschiedlich langer Beatmungszeiten auf die Zwerchfellschwäche. Hierbei verglichen sie zum einen Kurz- (0,5 h) und Langzeitbeatmete (> 5 Tage) anhand ihres Twetts. Zum anderen untersuchten sie Zwerchfellbiopsien, welche während chirurgischer Operationen und bei hirntoten Organspendern entnommen worden waren, betreffs ihrer ultrastrukturellen Verletzungen, Atrophie und der Expression von Proteolyse-assoziierten Proteinen, wie Ubiquitin, Nuclear Factor- κ B und Calpain. Hierbei stellten sie fest, dass zwischen einer verlängerten Beatmungszeit und einer Abnahme des Twetts eine positive Korrelation vorliegt. Überdies führte eine längere Beatmung zu signifikant größerer ultrastruktureller Muskelfaserverletzung sowie einem vermehrten Anteil von Proteolyse-assoziierten Proteinen.

Ein Ansatz zur Vermeidung der Entwicklung einer VIDD war der vermutete Zusammenhang der auftretenden Zwerchfellatrophie in Zusammenhang mit vermehrtem oxidativen Stress. Aus diesem Grund untersuchten BETTERS et al. 2004 die Auswirkungen des Antioxidans Trolox, einem Vitamin E-Analogen, in Verbindung mit maschineller Beatmung im Tierversuch. Hierbei konnten sie an Ratten unter 12-stündiger Beatmung mit intravenöser Applikation von Trolox, den -unter gleich langer kontrollierter Beatmung- auftretenden Kraftverlust des Zwerchfells von 17 % an Versuchstieren ohne Trolox-Applikation aufhalten. Des Weiteren vermochte die Verabreichung des Antioxidans die unter CMV beobachtete gesteigerte Proteolyse (105 %) zu verhindern sowie die ebenfalls ermittelte erhöhte Protease-Aktivität des 20S Proteasoms zu mildern.

Eine weitere Studie, welche sich mit der Auswirkung der Trolox-Verabreichung während maschineller Beatmung beschäftigt, wurde 2010 von WHIDDEN et al. durchgeführt und erbrachte vergleichbare Ergebnisse wie BETTERS et al. (2004).

MAES et al. untersuchten in einer Studie von 2007 den Einfluss von Leupeptin, einem Inhibitor der lysosomalen Protease und Calpase, auf die unter kontrollierter Beatmung entstehende Zwerchfellatrophie. Sie stellten fest, dass bei Verabreichung des Protease-Inhibitors der VIDD und Atrophieprozessen des Zwerchfells vorgebeugt werden kann.

Diese Studien geben den Anlass zur Vermutung, dass oxidativer Stress ein Signal innerhalb einer Kaskade von verschiedenen Mediatoren zur Entwicklung einer Zwerchfellatrophie unter maschineller Beatmung darstellen könnte (Whidden et al. 2010).

Inwiefern die Verabreichung von Trolox oder gleichwertigen Substanzen die Entwicklung einer Zwerchfellmuskelschwäche beim Menschen verhindern könnte bedarf weiterer Untersuchungen.

6. Fragestellungen

Ist VIDD mittels Magnetstimulation nachweisbar?

Das Phänomen der VIDD wurde im letzten Kapitel bereits näher beschrieben und diente als Ausgangspunkt zur Konzipierung unserer Studie. Die Basis vielfältiger Untersuchungen zum Nachweis einer beatmungsinduzierten Zwerchfellschwäche bilden weitestgehend tierexperimentelle Studien (*Powers et al. 2002; Sassoone et al. 2002; Sassoone et al. 2004, Shanley et al. 2002; Yang et al. 2002*). Belege für das Auftreten einer VIDD-äquivalenten Schädigung am menschlichen Zwerchfell durch den Beatmungsprozess selbst sind rar. Entsprechend der noch unbekanntenen Pathogenese der Zwerchfellschädigung wurden verschiedene Ansätze zum Nachweis einer solchen gewählt. So wurden beispielsweise Proteine untersucht, welche Muskelatrophie oder auch Muskelfaserschädigung anzeigen. Durch die Invasivität einer dafür benötigten Muskelbiopsie lässt sich diese Methode kaum am lebenden Patienten durchführen, um diesen biochemischen Prozessen die führende Rolle in der Pathogenese der VIDD zuschreiben zu können.

Eine zweite Methode zur Registrierung einer VIDD am Patienten bildet die Ermittlung der Zwerchfellkraft. Wie bereits erläutert, gibt es verschiedene Techniken zur Messung der Zwerchfellkraft, die sich hinsichtlich ihres invasiven Charakters, ihrer Mitarbeitersabhängigkeit und ihrer Validität unterscheiden. Aufgrund ihrer geringen Invasivität und ihrer Unabhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten entschieden wir uns zur Anwendung der Twettmessung mittels BAMS an tracheotomierten Studienpatienten. Zur Ermittlung der Varianz dieser Technik wurden von uns, vor Initiierung der eigentlichen Studie an Tracheotomierten im Weaning-Prozess, Messungen des $T_w P_{mo}$ an gesunden Probanden und Patienten mit obstruktiven und restriktiven Respirationsstörungen durchgeführt. Die kleinen intraindividuellen Abweichungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten spiegeln die geringe Varianz der Methode wider. Eine detaillierte Ausführung der Voruntersuchungen erfolgt im Anhang. Unsere in diesem Zusammenhang ermittelten Daten sowie die vorliegenden Studien (*Levin et al. 2008; Pourriat et al. 1986; Hermans et al. 2010; Jaber et al. 2011*), welche ebenfalls diese Technik verwendeten, bestärkten uns in dem Entschluss, zur Ermittlung der Zwerchfellkraft die Messung des Twetts mittels BAMS durchzuführen. Die genauere Beschreibung der Methoden findet sich in Abschnitt 4.2 wieder.

Ist VIDD durch den Beatmungsmodus beeinflussbar?

In Anbetracht der unterschiedlichen Beatmungsverfahren, welche auf dem Gebiet der maschinellen Beatmung verwendet werden (vgl. Kapitel 3), stellt sich die Frage, ob die Wahl eines bestimmten Modus die Entwicklung einer VIDD fördert oder verhindert. Würde eine Korrelation zwischen einem speziellen Beatmungsmodus und dem Auftreten der VIDD bestehen, wäre bereits während der Einleitung der Beatmung und der ersten Tage der maschinellen Beatmung die Entscheidung im Sinne des größten Patientenbenefits beeinflusst. Auch für den Weaningprozess würden sich Anpassungen ergeben.

Das Weaningkonzept unserer Abteilung beruht darauf, dass durch die vollständige Entlastung der Atemmuskulatur im Rahmen einer kontrollierten Beatmung eine Erholung bewirkt wird und folglich längere Spontanatmungszeiten möglich sind. Während dieser Spontanatmungsphasen kann dann eine nicht-invasive Beatmung trainiert werden und so der Weg zum erfolgreichen Weaning geebnet werden.

Würde sich das Ergebnis der tierexperimentellen Studie von SASSOON et al. 2004 auf den beatmeten Patienten übertragen lassen, wäre davon auszugehen, dass eine assistierte Beatmungsform zur geringeren Schädigung der Zwerchfellmuskulatur führen würde und so dem kontrollierten Modus in Bezug auf die Entwicklung einer VIDD vorzuziehen wäre. Folglich müsste sich bei der Übertragung auf unsere Studie nach Aufnahme des Patienten und anschließender vierundzwanzigstündiger kontrollierter Beatmung zur Vorbereitung der Spontanatmung eine eventuell vorliegende VIDD verschlechtern. In der Folge müsste nach Randomisierung zum kontrollierten Beatmungsmodus die Zwerchfellkraft abnehmen.

Aufgrund dieser Studie haben wir uns entschlossen, die tracheotomierten Patienten randomisiert den Verfahren der PSV und der PCV im Weaning-Prozess zuzuordnen, um den Zusammenhang zwischen einem speziellen Beatmungsmodus und der Ausbildung einer Zwerchfellschwäche zu untersuchen.

7. Methoden

7.1 Patientenkollektiv

Die Messung des Twett wurde an 14 Patienten über 18 Jahren unterschiedlichen Geschlechts durchgeführt. Die Patienten befanden sich zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung, nach Weaning-Versagen in auswärtigen Krankenhäusern, in der Abteilung für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Schlaflabor des Ev. Krankenhauses Weende, Standort Lenglern.

7.2 Einschlusskriterien

Die eingeschlossenen Patienten befanden sich zwischen Juni 2011 und April 2012 zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung in der Abteilung für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Schlaflabor des Ev. Krankenhaus Weende, Standort Lenglern. Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten bestand eine gerichtlich bestellte Betreuung. Die einwilligungsunfähigen Patienten wurden nach gemeinsamer Aufklärung mit ihren Betreuern über die Studieninhalte und getätigter Einwilligung in die Studie eingeschlossen.

Das Patientenkollektiv war dadurch charakterisiert, dass es ein Weaningversagen in einer auswärtigen Abteilung und eine bestehende invasive Beatmung über ein Tracheostoma aufwies.

7.3 Ausschlusskriterien

Zum Ausschluss an der Teilnahme führten das Vorliegen einer bereits bestehenden Erkrankung des Zwerchfells beziehungsweise einer neuromuskulären Erkrankung, eine bestehende Schwangerschaft sowie ein implantierter Schrittmacher oder Defibrillator.

7.4 Ethik

Für die durchgeführte Studie lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Georg-August-Universität Göttingen vor. Alle Studienteilnehmer oder ihre gerichtlich bestellten Betreuer wurden über den Ablauf der Untersuchungen sowie über deren potentiell unerwünschte Wirkungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an der Studie sowie zur pseudonymisierten Speicherung ihrer Messergebnisse.

7.5 Studiendesign

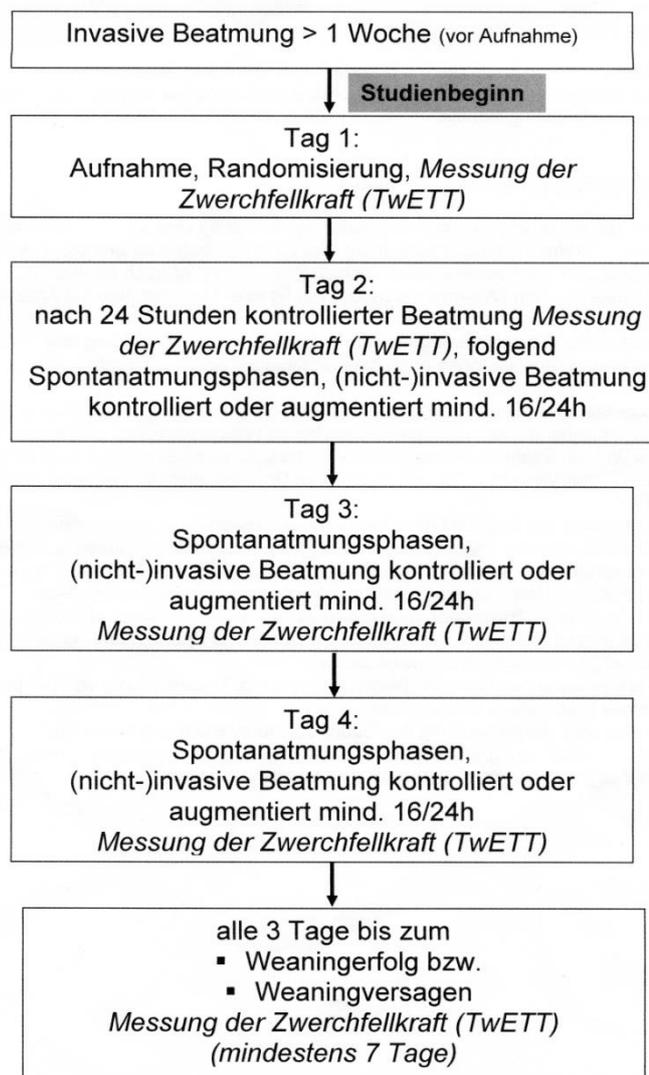


Abbildung 7.1: Flowchart

Es handelt sich bei der durchgeführten Untersuchung um eine prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie. Zur Untersuchung der tracheotomierten Patienten zählen eine Analyse der Blutgaswerte, die Dokumentation des Beatmungsmodus, der Beatmungsdauer und der Spontanatmungszeiten. Die primäre Zielgröße war jedoch die Ermittlung des *Twitch endotracheal tube pressure* (Twett) mittels BAMS.

Es erfolgt die Messung des Twett bei stationärer Aufnahme des Patienten sowie nach 24 Stunden durchgehend invasiver kontrollierter Beatmung, um eine vollständige Entlastung des Zwerchfells vorauszusetzen. Am Folgetag der stationären Aufnahme wird eine Randomisierung der Patienten entsprechend der unterschiedlichen Beatmungsformen PCV und PSV vorgenommen. An Tag 3, nach begonnener assistierter oder kontrollierter Beatmung mit gegebenenfalls möglichen Spontanatmungsphasen, sowie an Tag 4 bis 6 werden weitere Twett-Messungen vorgenommen. Im weiteren Verlauf erfolgt bei stabilem Gesundheitszustand des Patienten eine Ausweitung der Spontanatmungsphasen. Beim angestrebten Übergang zur nicht-invasiven Beatmung dient dem Verschluss des Tracheostomas ein Platzhalter. Nach Anlage des Platzhalters muss zur Durchführung weiterer Messungen des Twett bis zum Eintritt des Weaning-Erfolges oder -Versagens eine Rekanülierung vorgenommen werden.

7.6 Magnetstimulationsgerät Magstim[®] 200²

Das Magnetstimulationsgerätes Magstim[®] 200² findet Anwendung in medizinischen Fachbereichen, wie der Neurologie, der Psychiatrie und der Rehabilitation. Es kann durch die Induktion elektromagnetischer Impulse neuromuskuläres Gewebe stimulieren.

Die Grundlage der Magnetstimulation und ihre unterschiedlichen Anwendungsgebiete sind im Abschnitt 4 ausführlich beschrieben.

Das Magstim[®] 200² wurde in unserer Untersuchung zur Initiierung aller magnetischen Stimulationen verwendet. Es handelt sich im Speziellen um einen monophasischen Magnetstimulator, der von der Firma Magstim[®], Whitland, Wales, United Kingdom entwickelt wurde. In unserer Studie arbeiteten wir mit zwei Magstim[®]-Stimulatoren, die simultane Entladungen auslösten, indem sie über ein Y-Triggerkabel mit der Software des ZAN Messgerätes verbunden waren. Der Anschluss des Y-Triggerkabels an den Magnetstimulator erfolgte über den isolierten Trigger E/A-Port sowie über einen COM-Anschluss des verwendeten Notebooks.

Die Magnetstimulation erfolgte im Sinne einer BAMS. Hierzu wurden zwei Schmetterlingskeulen mit 45 mm Doppellingspulen verwendet, welche bei der von uns gewählten 100 %igen Ausgangsleistung des Gerätes, eine maximale Magnetfeldstärke von 3,2 Tesla hervorrufen. Bei einer Frequenz von 50-60 Hz hat das Stimulationsgerät einen durchschnittlichen Spannungsbedarf von 600 Volt-Ampere.

Die detaillierte Beschreibung des Magnetstimulators Magstim® 200² können den Abbildungen und zugehörigen Tabellen entnommen werden. Hierbei stellt Abbildung 7.2 die Vorderseite des Gerätes dar, während Tabelle 7.1 die entsprechenden Funktionen dieser präzisiert.

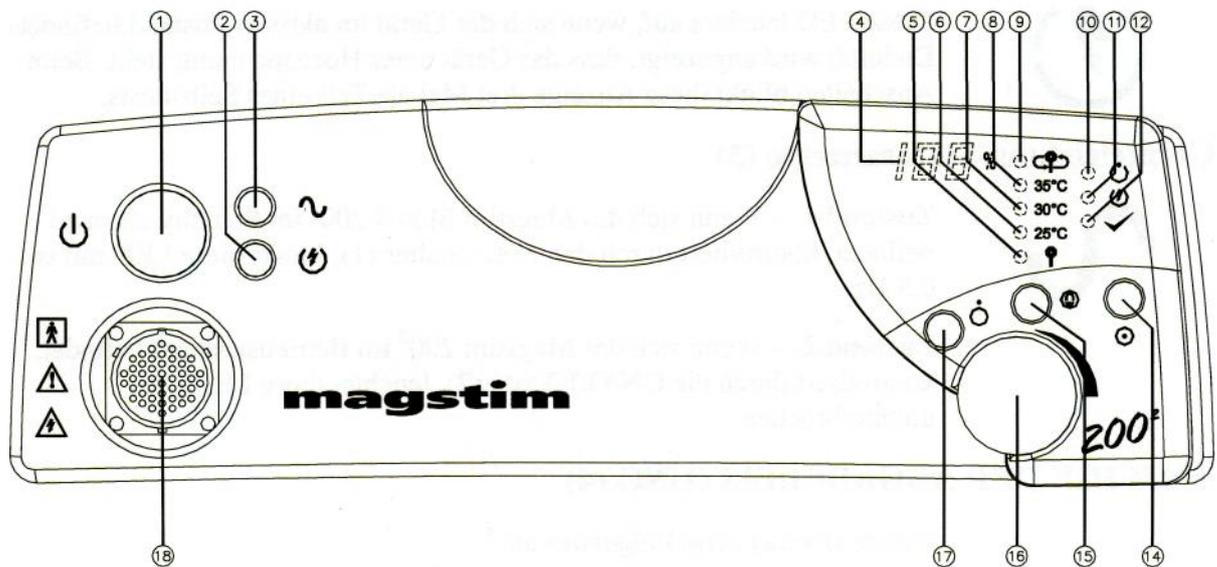


Abbildung 7.2: Magstim® 200²–Vorderseite [mod. nach MAGSTIM COMPANY 2005]

Tabelle 7.1: Magstim ®200²-Vorderseite: Funktionsbeschreibung

1. On/Off (Standby)-Taste	10. Symbol Standby
2. Armed-Anzeige (aktiv)	11. Armed-Symbol (aktiv)
3. Geräteleistung-Statusanzeige	12. Ready-Symbol (bereit)
4. Anzeige der Abgabeleistung [%]	13. Funktion bei Magstim 2002 nicht vorhanden
5. Coil in-Anzeige	14. Run (lauf)-Taste (Wechsel in aktiven Zustand)
6. Symbol Spulentemperatur 25°C	15. Trigger-Taste (manuelle Triggerung)
7. Symbol Spulentemperatur 30°C	16. Output Control (Ausgabekontrolle/Leistung)
8. Symbol Spulentemperatur 35°C	17. System Stop-Taste
9. Symbol Replace coil (Spule austauschen)	18. Spulenanschluss-Buchse

In Abbildung 7.3 wird die Rückseite des Stimulators Magstim® 200² dargestellt. Die zugehörigen Funktionen spiegelt Tabelle 7.2 wider.

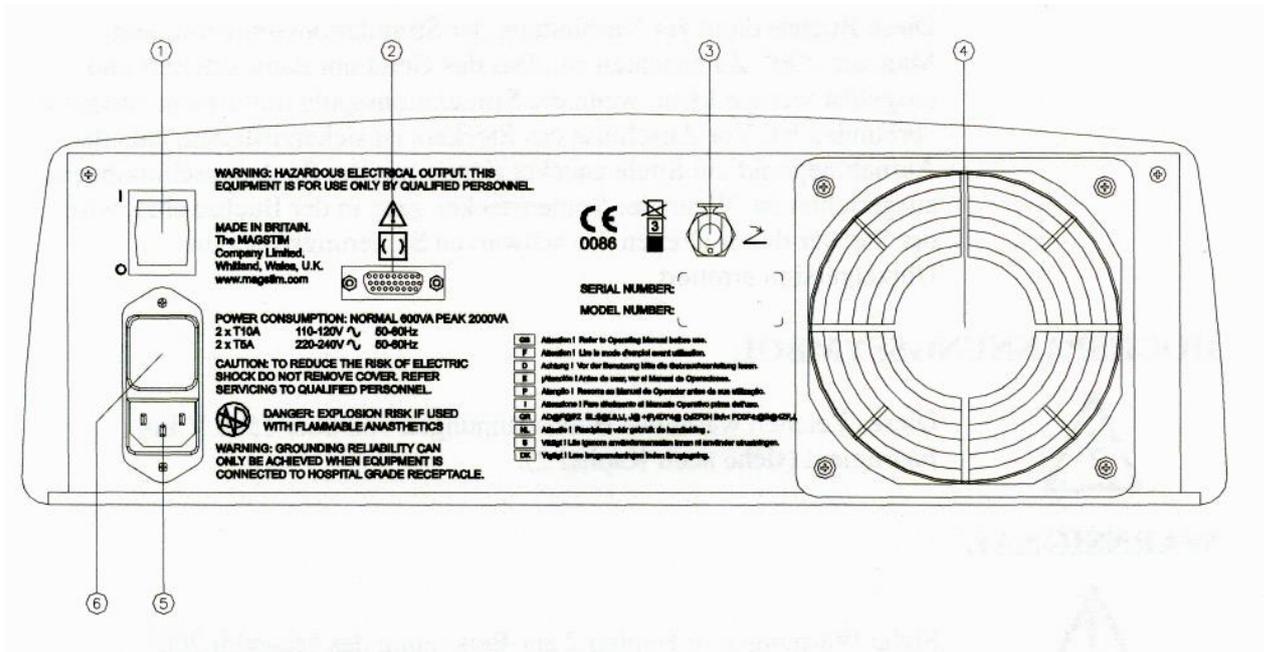


Abbildung 7.3: Magstim® 200²-Rückseite [mod. nach MAGSTIM COMPANY 2005]

Tabelle 7.2: Magstim® 200²-Rückseite: Funktionsbeschreibung

1. Netzschalter	5. Stromeingangsmodul
2. isolierte RS232 PC-Schnittstelle/Trigger E/A-Port	6. Sicherungszugriff und Spannungswähler
3. foot switch (Fußschalter) Pneumatische Buchse	
4. Gebläseausgang	

Alle Produkte tragen das CE-Prüfsiegel und erfüllen die Medical Device Directive 93/42/EEC.

7.7 Messgerät ZAN 400 TDP®

Das ZAN 400 TDP®-Messgerät wurde von der Firma ZAN Gerätetechnik GmbH, Oberthulba, Deutschland zur Messung des transdiaphragmalen Druckes konstruiert.

Wir verwendeten in unseren Untersuchungen stets dieses Gerät zur Registrierung der von uns bestimmten Druckmessungen. ZAN 400 TDP® ist ein PC-gebundenes offenes Spirometriesystem, welches sich im Einzelnen aus drei Komponenten zusammensetzt: dem PC-System, dem Flowhandy ZAN 100® sowie dem Messgerät ZAN 400 TDP®. Es sendet bei Erfüllung vorbestimmter Triggerkriterien Triggerimpulse an die gekoppelten Magstim® 200²-Geräte und registriert den Tw Pmo sowie den Twett.

Das Flowhandy ZAN 100® ist mit dem Messgerät elektrisch verbunden und beinhaltet einen separat aufgesteckten Flowsensor und einen Shutter, welche zur Messung der von uns bestimmten Drücke notwendig sind.

Das eigentliche Messgerät dient als Verteilerstation, indem es die elektrische Kopplung und Signalübertragung zum Flowhandy, zum Shutter und zum PC-System sicherstellt.

Ferner beinhaltet das Messgerät weitere Anschlüsse für gastrale und oesophageale Katheter zur invasiven Messung des transdiaphragmalen Druckes, welche in unserer Studie nicht zur Anwendung kamen.

7.8 Funktionsweise des Flowhandys ZAN 100®

Zur Messung der von uns bestimmten Druckwerte wurden sowohl das Flowhandy ZAN 100® mit dem Flowsensor wie auch der Shutter benötigt. Letzterer wird separat mit der Rückseite des Flowhandys verbunden. Der Flowsensor wurde von der Firma ZAN® bereits kalibriert und wird einer regelmäßigen Desinfektion unterzogen. Auf den Flowsensor wurde zur Messung des Mundverschlussdruckes ein Einmal-Filter mit einem dazugehörigen Mundstück aufgesetzt. Zur Messung des Twett wurde der Filter mit einer Gänsegurgel als Überbrückung mit der Trachealkanüle der Patienten verbunden.

Der Flowsensor misst nach dem Prinzip der turbulenten Strömung, wobei eine Kunststoffblende, wie in der Abbildung sichtbar, als Strömungswiderstand dient. Durch diese entsteht eine Differenz der Atemdrücke vor und hinter der Blende, welche innerhalb des Flowhandys in ein elektrisches Signal umgewandelt werden und an das Messgerät ZAN 400® weitergeleitet werden. Aus der gemessenen Druckdifferenz wird das entsprechende Volumen berechnet und in eine Flussvolumenkurve übertragen.

Der Flowsensor ist nicht empfindlich gegenüber der Luftfeuchtigkeit der Atemluft. Zudem bewirkt die Kunststoffblende keine zusätzliche Erhöhung des Atemwiderstandes.

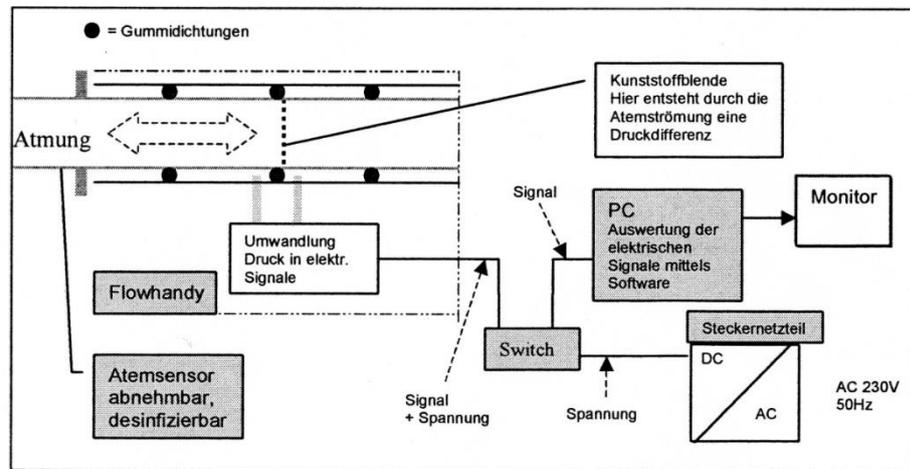


Abbildung 7.4: Funktionsschema des ZAN 100 Flowhandy II ® [mod. nach ZAN Gerätetechnik 1998]

Nur durch die zusätzliche Montage des Shutters ist es möglich, die Inspirationsdrücke zu registrieren. Das Flowhandy und der Shutter sind elektrisch gekoppelt, sodass bei Registrierung einer inspiratorischen Atemströmung ein Impuls an den Shutter übermittelt wird, der dazu führt, dass der Shutterantrieb das Aufwärtsbewegen eines Magnetverschlusskolbens in einer Kolbenrohraufnahme bewirkt. Ein kompletter Verschluss der Kolbenrohraufnahme wird durch den Durchmesser des Magnetverschlusskolbens sichergestellt, welcher am oberen und unteren Rand der Kolbenrohraufnahme bündig abschließt. Einer fortgesetzten Atemströmung wird durch diesen Mechanismus entgegengewirkt, was beispielsweise die Grundlage zur Durchführung der Messung des P_Imax bildet.

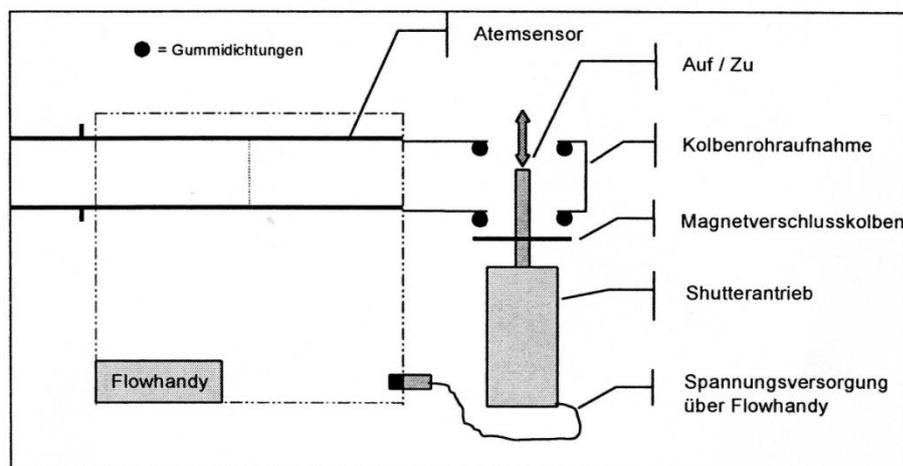


Abbildung 7.5: Funktionsschema des Shutter II [mod. nach ZAN Gerätetechnik 1998]

8. Resultate

Die anhand des Studiendesigns (s. Flowchart Abb. 7.1) erhobenen Messwerte werden im folgenden Kapitel grafisch präsentiert. Die Anonymisierung erfolgt numerisch durch die Ziffern 1-14 anhand des chronologischen Studienbeitritts der Patienten.

Bei Veranschaulichung der Daten als *Boxplot* ist die folgende Bezeichnung gültig: das Symbol „grünes Rechteck“ kennzeichnet den Median, die Begrenzungen der Box markieren die unteren und oberen Quantile, die Antennen oder *Whisker* das Maximum und Minimum (s. Abb. 8.1). Zur Erstellung der *Boxplots* und Tabellen wurde das Programm Microsoft Excel 2007 verwendet.

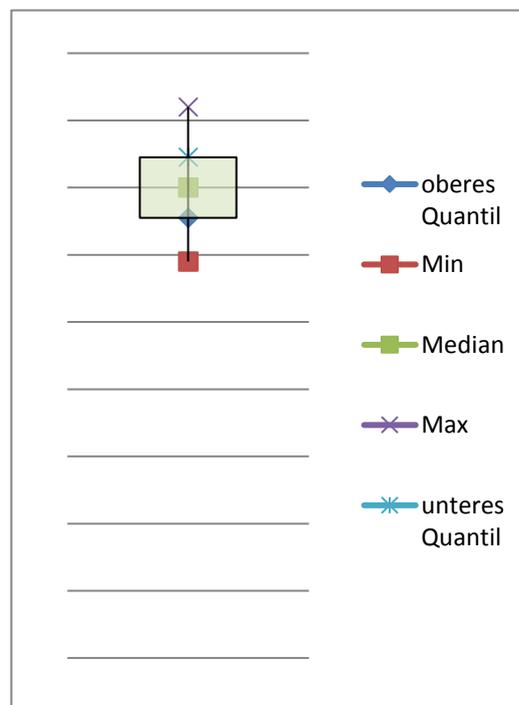


Abbildung 8.1 Graphische Darstellung der Verteilung mittels *Boxplot* (Bsp.)

Zur Auswertung der Daten zum Verlauf des endotrachealen Druckes über die Zeit der täglichen Messungen (mindestens 6 Tage) wurde eine zwei-faktorielle *Repeated-Measures* ANCOVA verwendet. Hierbei wurde der Faktor 1 als Innersubjektfaktor durch den Tag der Messung repräsentiert. Faktor 2 bildete der randomisierte Beatmungsmodus in Form eines Zwischensubjektfaktors. Die Beatmungszeit in Stunden bildete die Kovariable. Die Berechnung der Kovarianz erfolgte mit dem Statistikprogramm „R“.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 5\%$ festgesetzt. Das bedeutet, dass ein p-Wert ≤ 0.05 einen signifikanten Unterschied aufzeigt. Die Ausgabe der p-Werte wurde mit der Tukey HSD post-hoc Methode (HSD = *honest significance test*) ermittelt.

8.1 Demographische Daten

In der vorliegenden Studie wurden 14 tracheotomierte Patienten untersucht, deren demographische Daten die Tabelle 8.1 zeigt. Das mittlere Alter (Standardabweichung) beträgt 70,857 Jahre (6,86), was in Abbildung 8.2 mithilfe eines *Boxplots* veranschaulicht ist. Der mittlere BMI der Patienten beträgt 26 kg/m^2 (6).

Tabelle 8.1 Demographische Daten des Patientenkollektivs

Patient	Alter	BMI [kg/m^2]
1	65	24
2	70	25
3	71	26
4	82	29
5	70	28
6	70	26
7	62	23
8	64	20
9	77	26
10	75	22
11	59	45
12	82	24
13	73	26
14	72	19
Mittelwert	70,857	26
Standardabweichung	6,860	6
Anzahl	weiblich	4
	männlich	10

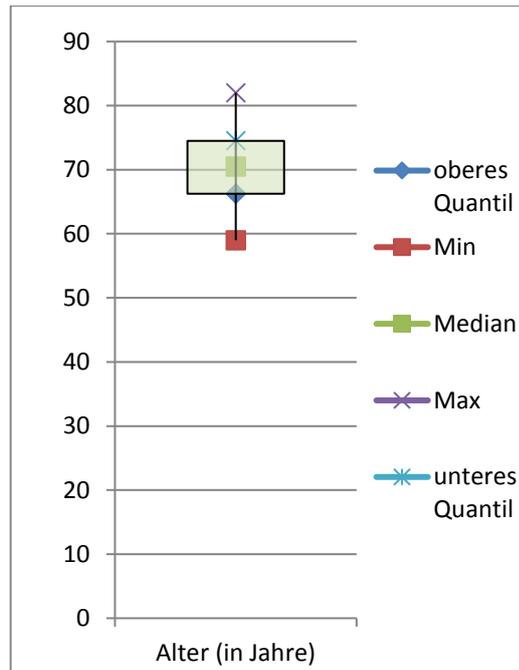


Abbildung 8.2 Alter des Patientenkollektivs als *Boxplot*

8.2 Datenpräsentation und Statistische Analysen

Die prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs bezogen auf die beiden verwendeten Beatmungsmodi zeigt das nachstehende Tortendiagramm. Dieser Abbildung lässt sich entnehmen, dass eine überwiegende Anzahl der Patienten zum PCV-Modus randomisiert wurde. Hierbei ist mit einzubeziehen, dass ein Patient (Nr. 14) vormals zum PSV-Modus randomisiert wurde und aufgrund seines klinischen Zustands in den PCV-Modus überführt werden musste.

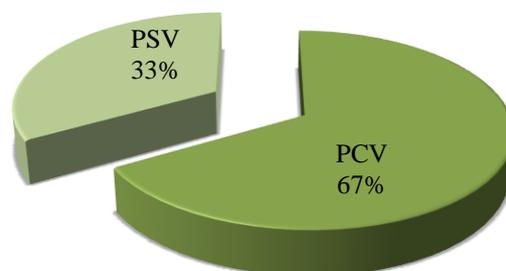


Abbildung 8.3 Beatmungsmodi

Das untenstehende Säulendiagramm stellt die Geschlechterverteilung bezogen auf den jeweiligen Beatmungsmodus (PSV und PCV) dar.

Im Vergleich zeigt sich, dass die Anzahl der Patientinnen in beiden Beatmungsmodi identisch ist. Die männlichen Patienten überwiegen jedoch zahlenmäßig in der Gruppe der druckkontrollierten Beatmung.

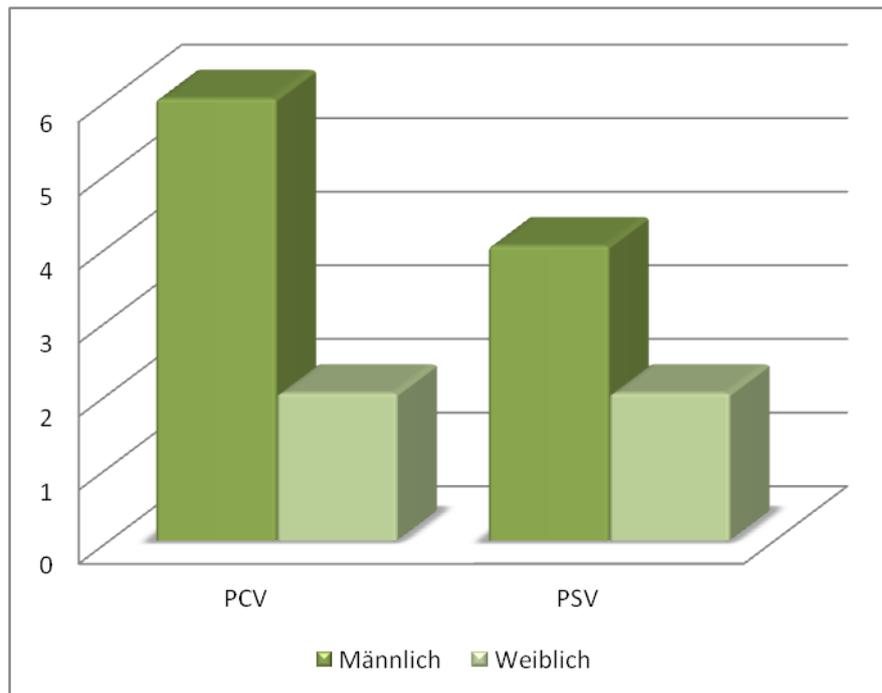


Abbildung 8.4 Geschlechtsverteilung pro Modus

Die Diagnosen, welche zur Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz führten, sind in dem folgenden Tortendiagramm grafisch gezeigt.

Es ist zu erkennen, dass der überwiegende Grund für das Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz eine exazerbierte COPD ist (43 % des Patientenkollektivs).

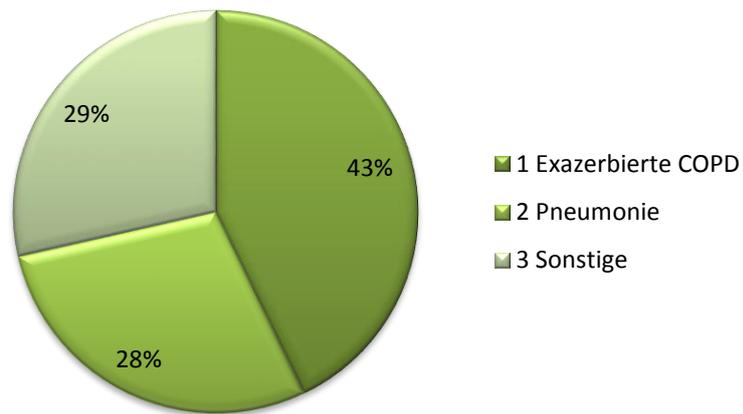


Abbildung 8.5 Grund der respiratorischen Insuffizienz

Des Weiteren veranschaulicht das Säulendiagramm (Abb. 8.6) die Genese der respiratorischen Insuffizienz aufgeteilt auf die entsprechenden Beatmungsmodi.

Es wird deutlich, dass in der Patientengruppe der druckassistierten Beatmung die überwiegende Anzahl der Patienten an einer infektexazerbierten COPD litt, und dass das Patientenkollektiv mit druckkontrolliertem Beatmungsmodus nicht primär eine COPD aufwies, gekennzeichnet mit „Sonstige“, wie beispielsweise postoperative respiratorische Insuffizienz oder massives Lungenödem bei Herzinsuffizienz.

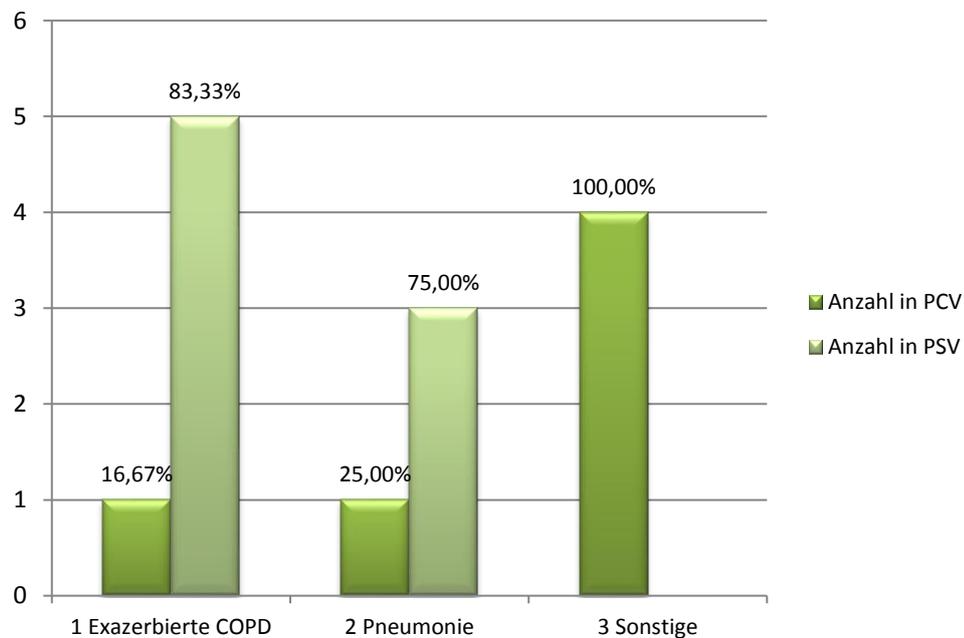


Abbildung 8.6 Grund der respiratorischen Insuffizienz mit prozentualen Anteil in den einzelnen Beatmungsmodi

Die zur Beantwortung der Fragestellungen (s. Kapitel 6) vorgenommene Auswertung der endotrachealen Drücke bei den einzelnen Patienten über die Messdauer werden in den untenstehenden Abbildungen veranschaulicht.

Eine detaillierte Darstellung der absoluten Twett-Werte der Patienten an Tag 1-6, aufgeteilt nach dem zugehörigen Beatmungsmodus, erfolgt hierbei in der Tabelle 8.2.

Tabelle 8.2 Absolute Twett-Werte über den Messzeitraum

Patient	Tag	Twett [kPa]	Modus	Beatmung[h]
1	1	0,353	2	
	2	0,334	1	24
	3	0,434	1	20
	4	0,451	1	24
	5		1	23,5
	6		1	19
2	1	0,342	1	
	2	0,693	1	24
	3	0,801	2	22,25
	4	0,738	2	21,5
	5	0,689	2	22,5
	6	0,955	2	18,5
3	1	0,416	1	
	2	0,611	1	24
	3		1	22,25
	4	0,537	1	24
	5	0,72	1	24
	6	0,82	1	19,25
4	1	0,202	1	
	2	0,178	1	24
	3	0,529	1	24
	4	0,437	1	21
	5	0,697	1	10
	6	0,616	1	14
5	1	0,292		
	2	0,684	1	24
	3	0,551	2	24
	4	0,438	2	18,25
	5		2	
	6		2	
6	1	0,47	2	
	2	0,469	1	24

Patient	Tag	Twett [kPa]	Modus	Beatmung [h]
	3	0,494	1	24
	4	0,493	1	24
7	1	0,162	2	
	2	0,21	1	24
	3	0,459	2	24
	4		2	24
	5		2	24
	6	0,232	2	13
8	1	0,453	1	
	2	0,386	1	24
	3	0,159	1	24
	4		1	24
	5		1	24
	6	0,202	1	24
9	1	0,356	2	
	2	0,396	1	24
	3	0,498	2	24
	4	0,463	2	24
	5		2	24
	6		2	24
10	1	0,127	1	
	2	0,18	1	24
	3	0,151	1	24
	4	0,087	1	24
	5	0,074	1	21,5
11	1	0,017	2	
	2	0,087	1	24
	3	0,058	1	24
	4	0,078	1	24
	5		1	24
	6	0,065	1	24
12	1	0,881	2	20
	2	0,578	1	24
	3	0,418	2	24
	4	0,848	2	24
	5	0,757	2	22,5
	6	0,553	2	21,5
13	1	0,356	1	
	2	0,678	1	24
	3	0,545	2	23,75
	4	0,617	2	24
	5	1,095	2	20

Patient	Tag	Twett [kPa]	Modus	Beatmung[h]
	6	1,281	2	17,75
14	1	0,337	1	
	2	0,209	1	24
	3	0,263	1	24
	4	0,273	1	24
	5	0,23	1	24
	6	0,288	1	24

2= PSV, 1=PCV

Entsprechend dem in Kapitel 7.5 dargestellten Studiendesign erfolgte am Ankunftstag, Tag 1, der Patienten eine Messung ihres Twett unter der bislang bestehenden Beatmungsform. Zur Bildung eines Ausgangsniveaus unter der Annahme einer Entlastung des Zwerchfells erfolgte anschließend eine 24-stündige Beatmung aller Patienten im PCV-Modus. Am Folgetag wurde die Umstellung in den an Tag 2 randomisierten Beatmungsmodus vorgenommen. Aufgrund des an Tag 2 noch indifferent bestehenden Zwischensubjektfaktors erfolgte die zwei-faktorielle *Repeated Measures* ANCOVA für die Messwerte von Tag 3-6. Die Abbildung 8.7 zeigt hierbei die Twett-Werte der Gruppe der druckassistent beatmeten, während Abbildung 8.8 die endotrachealen Druckwerte der druckkontrolliert beatmeten Patienten über den gesamten Messzeitraum widerspiegelt.

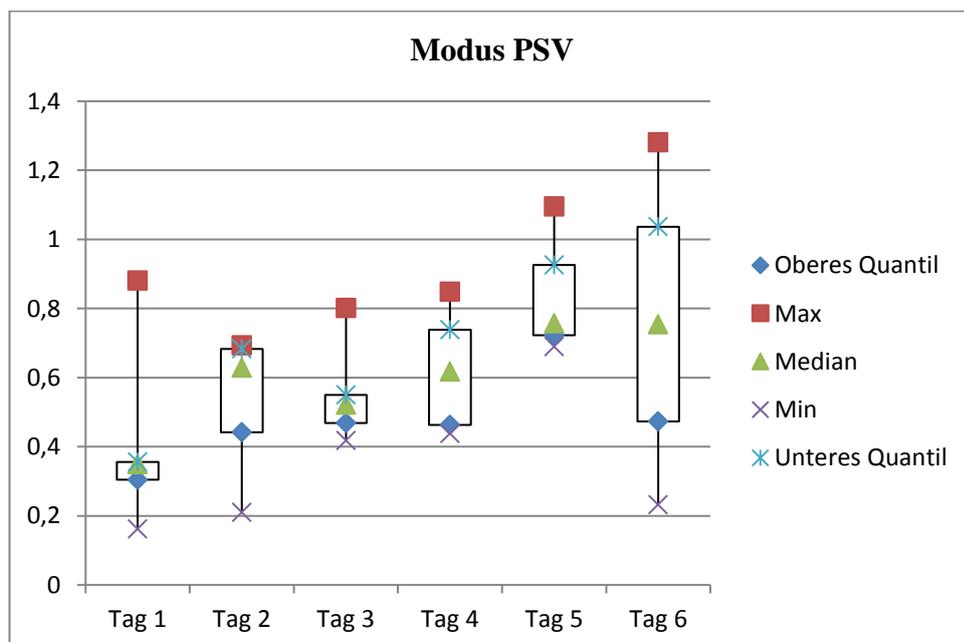


Abbildung 8.7 Verteilung der Twett-Werte [kPa] im Modus PSV Tag 1-6 als *Boxplot* dargestellt

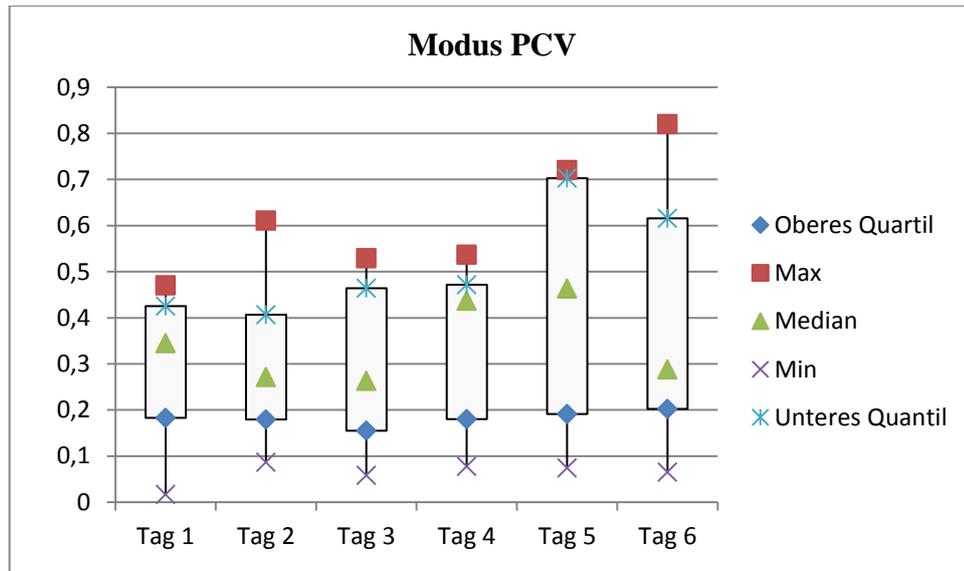


Abbildung 8.8 Verteilung der Twett-Werte [kPa] im Modus PCV Tag 1-6 als *Boxplot* dargestellt

Einen Direktvergleich der Beatmungsmodi anhand der endotrachealen Drücke der einzelnen Patienten über die Messdauer nach Durchführung der zwei-faktoriellen *Repeated Measures ANCOVA* präsentiert *Abbildung 8.9* in Form eines *Interaction Plot* mit Konfidenzintervall (95 %-Niveau). Die Gruppenzugehörigkeit zu den unterschiedlichen Beatmungsmodi (PSV und PCV) sowie die Zeit (Tag 3-6) stellen die Hauptfaktoren dar. Die Beatmungszeit in Stunden fließt als Kovariable in die Berechnung mit ein.

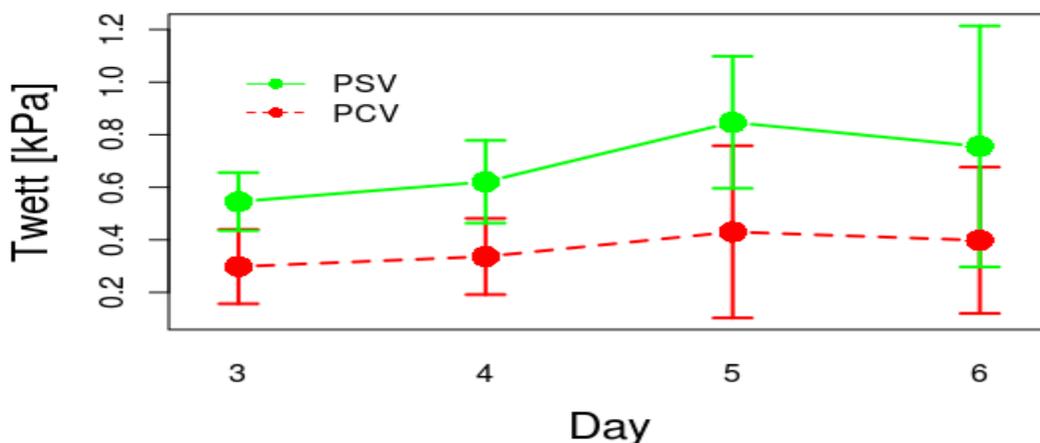


Abbildung 8.9 Verlauf des endotrachealen Druckes an Tag 3-6 dargestellt als *Interaction Plot* mit Konfidenzintervall (95 %-Niveau)

Es wird ersichtlich, dass nach Randomisierung bei den Patienten der Gruppe PSV der endotracheale Druck an Tag 3 im Mittel bei $0,545 \text{ kPa} \pm 0,135 \text{ kPa}$ lag; er stieg im Verlauf zum Zeitpunkt 5 auf ein Maximum von im Mittel $0,847 \text{ kPa} \pm 0,217 \text{ kPa}$ an (s. Tabelle 8.3 und Abb. 8.9).

Bei den Patienten der Gruppe PCV betrug der Twett an Tag 3 im Mittel $0,298 \text{ kPa} \pm 0,187 \text{ kPa}$, er stieg im Verlauf nur gering an mit einem Mittelwert von $0,398 \text{ kPa} \pm 0,311 \text{ kPa}$ zum Zeitpunkt 6.

Tabelle 8.3 Vergleich der Twett-Mittelwerte [kPa] mit Standardabweichung Tag 1-6 zwischen den Beatmungsmodi und Ausgabe der p-Werte ermittelt mit der Tukey HSD post-hoc Methode für Tag 3-6

	PSV	PCV	PSV	PCV	
Tag	Mittelwert	Mittelwert	Stabw.	Stabw.	P-Wert
1	0,398	0,297	0,248	0,165	
2	0,540	0,307	0,197	0,176	
3	0,545	0,298	0,135	0,187	0,225
4	0,621	0,337	0,176	0,192	0,134
5	0,847	0,430	0,217	0,328	0,027
6	0,755	0,398	0,459	0,311	0,103

Im Vergleich der Patienten des Modus PSV zu denen des Modus PCV waren die Drücke im Mittel zum Zeitpunkt 5 (p-Wert 0,027) signifikant höher, auch die Mittelwerte aller Drücke zum Zeitpunkt 1-6 waren in der Gruppe PSV versus PCV höher (s. Tabelle 8.3).

Die Ergebnisse der ANCOVA, dargestellt im *Interaction Plot* Abb. 8.9, verdeutlichen diesen Unterschied.

9. Diskussion

Die Messung der Zwerchfellkraft stellt eine geeignete Methode dar, um eine VIDD zu erkennen.

Das Phänomen der *ventilator-induced diaphragmatic dysfunction* war bislang an Tiermodellen beobachtet worden und beschreibt eine unter maschineller Beatmung auftretende Zwerchfellschwäche (Powers et al. 2002; Sassoon et al. 2002; Yang et al. 2002; Sassoon et al. 2004; De Ruisseau et al. 2005; Futier et al. 2008; De Sá Braga Oliveira et al. 2012;). Bislang liegen wenige Untersuchungen zum Auftreten einer VIDD am Menschen vor (Pourriat et al. 1986; Levine et al. 2008; Hermans et al. 2010; Jaber et al. 2011;), sodass VIDD bislang nur eine Ausschlussdiagnose bildet (Schild et al. 2007).

Kenntnis über das Vorliegen einer Dysfunktion des Zwerchfells sowie dem auslösenden Beatmungsmodus würde sich speziell in der Beatmungsmedizin als Vorteil erweisen.

Insofern, als bereits im Vorfeld einer Beatmung die Detektion von Patienten mit einer Abschwächung der Zwerchfellkraft erfolgen könnte und individuell angepasste Beatmungsverfahren gewählt werden könnten. Ziel wäre es also, ein für den klinischen Alltag taugliches Verfahren zur Messung der Zwerchfellkraft mit großer Validität zu finden sowie unterschiedliche Beatmungsformen anhand ihres Einflusses auf die Zwerchfellkraft zu vergleichen.

Relevanz der erhobenen Ergebnisse im Kontext vorhergehender Studien

Die Messung der Zwerchfellkraft am Menschen kann mittels unterschiedlicher Messverfahren erfolgen. Der bisherige Goldstandard beruht hierbei auf der Registrierung des Druckunterschiedes zwischen einem mittels Ballonkathetern ermittelten oesophagealen und gastralen Druckes und der nachfolgenden Berechnung der Zwerchfellkraft aus der Differenz der Drücke ($P_{di} = P_{gas} - P_{oes}$). Aufgrund der Invasivität dieses Verfahrens hat es sich, trotz der Genauigkeit der Ergebnisse, noch nicht im klinischen Alltag etablieren können.

Obgleich diese Methode eine große Messgenauigkeit aufweist, wäre dennoch zu evaluieren, inwiefern externe Faktoren wie beispielsweise eine vom Probanden ausgeführte Bauchpresse, konstitutionelle Voraussetzungen wie Adipositas oder Trichterbrust oder aber auch die Ösophagusmotilität beeinflussende Erkrankungen wie Achalasie Einfluss auf die Ergebnisse der Messung haben.

Eine weitere Methode zur Bestimmung der Zwerchfellkraft stellt die Messung des transdiaphragmalen Druckes (Tw Pdi) nach Stimulation des Nervus phrenicus dar. Hierbei kann eine Beeinflussung der Messwerte durch die oben angeführten Faktoren nahezu ausgeschlossen werden, da keine Ermittlung der Druckdifferenz zwischen gastralem und ösophagealem Milieu erfolgt, sondern eine Registrierung des variierenden Pleuradruckes anhand des Mundverschlussdruckes.

Die Korrelation des gemessenen Mundverschlussdruckes mit dem invasiv gemessenen Tw Pdi wurde bereits in vorhergehenden Studien untersucht. Es ließ sich nachweisen, dass der Mundverschlussdruck zum transdiaphragmalen Druck signifikant korreliert ist (*Hamnegård et al. 1995a; Hughes et al. 1998*).

Zur Eignung der *Twitch endotracheal tube pressure* (Twett)-Messungen bezüglich der Detektion einer Zwerchfellschwäche liegen unterschiedliche Studienergebnisse vor. CATTAPAN et al. (2003) fanden heraus, dass Twett und transdiaphragmaler Druck miteinander korrelieren, jedoch keine ausreichende Vorhersagekraft des Twetts über den Tw Pdi besteht; wohingegen MILLS et al. (2001) dem Twett die Fähigkeit zur Detektion einer Zwerchfellschwäche zusprachen. Die beiden zitierten Autoren wie auch WATSON et al. (2001) waren sich jedoch in dem Potenzial des Twett zur Verlaufsbeobachtung der Zwerchfellkraft einig. Es wurden bislang im Gegensatz zum Mundverschlussdruck keine Grenzwerte des Twetts festgelegt, welche eine Zwerchfellschwäche kennzeichnen würden.

Im Vergleich zu den in den letztgenannten Studien ermittelten Twett-Werten (im Mittel bei Cattapan et al.= 0,80415 kPa; bei Mills et al.= 0,97086 kPa; bei Watson et al.= 0,65705 kPa) wiesen unsere Studienpatienten im Mittel geringere Werte auf (< 0,481 kPa), weshalb wir bei jedem von unseren Patienten von einer vorliegenden Zwerchfellschwäche ausgehen.

Ein besonderes Augenmerk legten wir des Weiteren auf die Tendenz der ermittelten Twett-Werte, um bei Anstieg auf eine Verbesserung und bei Abfall des Twett auf eine zunehmende Verschlechterung der Zwerchfellkraft zurückschließen zu können.

Bei Vorliegen einer VIDD könnte man davon ausgehen, dass sich im Vergleich der zweiten Twett-Messung zur Messung am Aufnahmetag ein Abfall des Wertes zeigen müsste, da in diesem Zeitraum bei allen Studienpatienten eine 24-stündige druckkontrollierte Beatmung erfolgte.

In unserer Studie konnten wir im Vergleich des Ausgangswertes am Aufnahmetag zum zweiten ermittelten Wert nach 24 Stunden (Twett 1 vs. Twett 2) jedoch nur bei 42 %

(6 von 14) der Patienten ein Absinken des Twett beobachten. Bei acht der vierzehn untersuchten Patienten verbesserten sich die Twett-Werte (s. Tabelle 8.2).

Zur Prüfung des Twetts als Indikator der Zwerchfellkraft unter Verlaufsbeobachtung weiteten wir die Zeitspanne der Messungen auf die ersten sechs Tage des Weaning-Prozesses aus. Hierbei sollte nach Randomisierung zu den klinisch etablierten Beatmungsmodi, der druckkontrollierten und der druckassistierten Beatmung am zweiten Studientag, eine Aussage darüber getroffen werden, inwiefern eine vorliegende VIDD durch die fortlaufende Beatmung und die Ausweitung der Spontanatmungszeiten im Rahmen der Beatmungsentwöhnung beeinflusst werden kann.

Hier könnte man ebenfalls bei Vorliegen einer VIDD davon ausgehen, dass die Gruppe der druckkontrolliert beatmeten Patienten (PCV) niedrigere Werte im Vergleich zu druckassistierten Patienten (PSV) aufweisen würden. Anhand der Abbildung 8.9 und der Tabelle 8.3 lässt sich feststellen, dass die PSV-Gruppe im Verlauf an Tag 5 signifikant höhere Twett-Werte im Vergleich zur PCV-Gruppe zeigte, also eine Verbesserung der Zwerchfellkraft. Die Zunahme des Twetts über die gesamte Zeit war hingegen in beiden Beatmungsmodi nicht signifikant. Darüber hinaus erbrachte die zwei-faktorielle ANCOVA mit Messwiederholung keinen signifikanten Effekt der Beatmungszeit (p-Wert 0,5742), jedoch des Beatmungsmodus (p-Wert 0,0003).

Somit bescheinigt unsere Studie dem assistierten Beatmungsmodus eine Verbesserung der Zwerchfellkraft gegenüber der kontrollierten maschinellen Beatmung.

Einflussfaktoren auf die erhobenen Ergebnisse

Wie bereits in Kapitel 3 beschrieben, existieren verschiedene Einflussfaktoren auf den Weaning-Prozess. Es ist wichtig zu klären, inwiefern die Gründe, welche zur respiratorischen Insuffizienz des Patienten führten, das individuelle Weaning-Potenzial beeinflussen könnten. Unsere Studienpopulation wies einen hohen Anteil von bereits chronisch bronchial erkrankten Patienten mit einer infektbedingten Exazerbation ihrer Grunderkrankung auf (exazerbierte COPD 43 %, vgl. Abb. 8.5). Wie bereits erwähnt, besteht durch die Abnahme der Atemmuskulatur im Rahmen der COPD eine Prädisposition für das Auftreten einer Atemmuskelschwäche (*Macklem 1980; Moxham et al. 1981; Rochester et al. 1982; Schönhofer 2000*). TESTELMANS et al. stellten zudem in einer Studie von 2010 fest, dass bereits das Vorliegen einer COPD mit einem Remodeling des Zwerchfells verbunden ist, charakterisiert durch eine Hochregulierung proteolytischer und inflammatorischer Enzyme.

Es wäre zu überlegen, welchen Einfluss die bereits bestehende pulmonale Erkrankung auf die Zwerchfellkraft vor Entstehung der respiratorischen Insuffizienz genommen hat und inwiefern die Schwäche des Zwerchfells auf der Grunderkrankung basiert oder durch die Beatmung selbst erfolgte. Da unsere Studienpatienten in der Mehrzahl (9 von 14) eine pulmonale Grund- oder Nebenerkrankung aufwiesen und der Grund der respiratorischen Insuffizienz bei allen eine Schädigung der Lunge war, betrachten wir den Effekt der Grunderkrankung auf die erhobenen Ergebnisse als nicht ausschlaggebend.

Mit einzubeziehen wäre auch der Habitus des Patienten, der sowohl in Form einer Kachexie als auch einer Adipositas einen Einfluss auf den Weaning-Erfolg nimmt.

Ein kachektischer Ernährungszustand des Patienten kann eine Atemmuskelschwäche bedingen (*Barchfeld und Schönhofer 2006*). Jedoch kann auch eine Adipositas durch eine verringerte respiratorische Leistungsfähigkeit sowie eine Erhöhung der Atemarbeit ein erschweretes Weaning zur Folge haben (*Kress et al. 1999; Boles et al. 2007*).

In unserer Studie nahmen wir zum besseren Vergleich des Körpergewichtes der Studienpatienten eine Bestimmung des *Body Mass Index* (BMI) zum Aufnahmezeitpunkt vor. Der BMI stellt eine Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichtes eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße dar.

Er wird nach folgender Formel berechnet:

$$BMI = \frac{m}{l^2}$$

Hierbei bezeichnet m die Körpermasse in Kilogramm und l die Körpergröße in Metern. Zur Interpretation hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Adipositas-Klassifikation entwickelt, nach der der BMI einer normalgewichtigen Person zwischen 18,5 kg/m² und 24,99 kg/m² liegt. Ab einem BMI von 30 kg/m² liegt eine Behandlungsbedürftigkeit bei Übergewicht vor (*WHO 2000*).

Die Auswertung des BMI unserer Studienpatienten verdeutlicht, dass acht übergewichtig waren, wobei einer nach der oben angeführten Definition eine behandlungsbedürftige Adipositas aufwies; sechs Patienten waren normalgewichtig. Da der BMI in den verschiedenen Beatmungsmodi im Mittelwert nahezu identisch ist (PCV 26 kg/m², PSV 25 kg/m²), gehen wir nicht von einer Beeinflussung der Ergebnisse durch den Habitus der Patienten aus.

Zu diskutieren wäre ebenfalls eine Beeinflussung der erhobenen Messwerte durch klinische Komplikationen, wie febrile Temperaturen, Elektrolytstörungen

gen, Hämoglobinwertveränderungen oder Umgebungseinflüsse wie beispielsweise psychische Beeinträchtigungen oder Schlafstörungen durch den Aufenthalt im stationären Umfeld. Wir ließen derartige Einflussfaktoren auf den Weaning-Prozess in unserer Studie unberücksichtigt, da die Relevanz auf den Progress einer VIDD nicht bekannt ist und die Patienten der unterschiedlichen Beatmungsmodi nahezu identischen Umfeldbedingungen ausgesetzt waren.

Neben den beschriebenen Einflüssen auf den Weaningprozess stünde zur Diskussion, ob vor Einleitung eines Spontanatmungsversuches die optimalen Bedingungen herrschten. Diese beinhalten, wie bereits in Kapitel 3 beschrieben, eine Sauerstoffsättigung von $> 90 \%$, eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration von $< 0,4$ oder einen Index von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zur inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von > 200 bei einem positiven endexpiratorischen Druck von $< 5 \text{ cmH}_2\text{O}$.

Obgleich die beschriebenen Bedingungen vorlagen, war es den Studienpatienten in Anbetracht ihres klinischen Zustandes nicht immer möglich, die zunehmenden Spontanatmungszeiten zu absolvieren. So musste individuell eine Anpassung der Spontanatmungsperioden an die körperliche und seelische Verfassung der Patienten erfolgen. Die damit variierenden Spontanatmungsphasen könnten unabhängig vom Beatmungsmodus ebenfalls einen Einfluss auf die Entwicklung der Zwerchfellkraft gehabt haben, welcher von uns nicht bestimmt worden ist und einen Anknüpfungspunkt für weitergehende Untersuchungen bietet.

Anwendung der erhobenen Ergebnisse im klinischen Alltag

Besonders für das Fachgebiet der Beatmungsmedizin sind die in unserer Studie erhobenen Ergebnisse von Interesse.

Die Erkenntnis über das Vorkommen einer VIDD beim Menschen schafft die Möglichkeit, dem Auftreten dieses Phänomens durch geeignete Beatmungsverfahren bereits frühzeitig vorzubeugen. So könnte, immer in Anbetracht des individuellen klinischen Zustandes des Patienten, eine unterstützende statt einer kontrollierten Beatmungsform gewählt werden, welche der Entstehung der VIDD entgegenwirkt sowie die Atemarbeit senkt (*Stocker und Haberthür 1999; Lorenz et al. 2000*).

Anhand der in unserer Studie erhobenen Ergebnisse wäre es jedoch von Vorteil, den druck-assistierten Beatmungsmodus wenn möglich bereits im frühen Weaning-Prozess zu wählen, um der Entwicklung einer VIDD vorzubeugen.

Das Verfahren der Magnetstimulation erwies sich in unserer Studie als einfach durchführbar und zeigte eine gute Reproduzierbarkeit der Messungen. Die Patienten beschrieben keine Schmerzen oder anderweitigen Beeinträchtigungen durch die Stimulation.

Vorerst steht der Einführung der Messung der Zwerchfellkraft mittels Magnetstimulationsgeräten jedoch der hohe apparative Aufwand entgegen. So ist es zum einen noch eine große wirtschaftliche Belastung, die mit der Anschaffung von zwei Magnetstimulationsgeräten verbunden ist. Zum anderen war es in unserer Studie aufgrund der Abhängigkeit unserer Studienpatienten vom Monitoring notwendig, die Geräte zum Patienten zu transportieren, was weiteren materiellen Aufwand mit sich brachte. Dies gestaltete sich auch während des Messvorgangs trotz des überdurchschnittlichen Platzangebotes im Umfeld des Patientenbettes der Weaning-Station als unpraktisch. Damit ist die Anwendung dieses Messverfahrens, mit dem in unserer Studie benötigten apparativen Zubehör, auf eine derartige räumliche Beschaffenheit begrenzt und folglich die Ausweitung auf die Bereiche Normalstation beziehungsweise Intensivstation problematisch anzusehen. Ebenfalls waren zur Durchführung der Twett-Messung zwei Personen notwendig, was die Nutzung im täglichen Klinikalltag einschränkt.

Weiterführende Forschungsansätze

Die in unserer Studie erhobenen Ergebnisse bieten Potenzial für weiterführende Forschung, insofern, als ein größeres Patientenkollektiv mit identischen Gründen für das Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz gewählt werden könnte. Auch eine Ausweitung der Studienpopulation auf mehrere Weaning-Einheiten wäre denkbar.

Im Weiteren könnte der Einfluss einer computergesteuerten Beatmung oder einer NAVA (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*)-Beatmung auf die Entstehung beziehungsweise die Entwicklung einer VIDD untersucht werden.

Weitführende Studien könnten ebenso den Effekt der Therapie beatmeter Patienten mit Antioxidantien zur Vermeidung des mit der VIDD verbundenen oxidativen Stresses untersuchen. Wie bereits in Kapitel 3 erwähnt, konnte an Tiermodellen ein positiver Effekt einer solchen Behandlung beobachtet werden (*Bettors et al 2004; Maes et al. 2007; Whidden et al. 2010*).

10. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde bei 14 tracheotomierten Patienten der Weaning-Station der Abteilung für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Schlaflabor des Evangelischen Krankenhauses Weende, Standort Lengler, der *twitch endotracheal tube pressure* (Twett) bei der bilateral-anterolateralen Magnetstimulation des Nervus phrenicus (BAMS) zur Bestimmung der Zwerchfellkraft im Verlauf des Weaning-Prozesses untersucht.

Hierzu wurden Messungen des Twetts über mindestens fünf Tage bei jedem einzelnen Patienten vorgenommen, um eine eventuelle Entwicklung oder Progredienz einer *ventilator-induced diaphragmatic dysfunction* (VIDD) zu detektieren. Die Studienpatienten wurden des Weiteren am zweiten Messtag, nach 24-stündiger kontrollierter Beatmung, den Gruppen druckkontrollierter (PCV) beziehungsweise druckassistierter (PSV) Beatmung randomisiert zugeteilt.

Die Messungen des Twetts mittels BAMS zeigten bei allen Patienten das Vorliegen einer Zwerchfellschwäche auf. Die Art der Beatmung hatte einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Zwerchfellkraft, wobei im Verlauf der endotracheale Druck in der PSV-Gruppe signifikant anstieg, in der Gruppe der druckkontrolliert Beatmeten jedoch nicht. Das spricht dafür, dass im Gegensatz zur druckassistierten Beatmung die druckkontrollierte Beatmung eine Erholung der Zwerchfellkraft verhindert, was zu dem Phänomen VIDD passen würde.

Allerdings konnten bei den Patienten der vorliegenden Studie weitere Kofaktoren, wie verschiedene Grunderkrankungen, Infektionen, der Habitus des Patienten oder Medikationen, welche auch die Zwerchfellkraft beeinflussen können, nicht berücksichtigt werden. Deshalb war es nicht immer zweifelsfrei möglich, festzustellen, ob eine VIDD vorliegt.

Die vorliegenden Daten unserer Studie legen ein Überdenken dieses Weaning-Konzeptes, betreffs einer frühzeitigen Anwendung der druckassistierten Beatmungsform zur Prophylaxe einer VIDD im Rahmen des Weaning-Prozesses, nahe. Dieses sollte an größeren Patientenkollektiven in zukünftigen Studien überprüft werden.

11. Appendix

Zur Verifizierung der in unserer Studie verwendeten Methode der bilateral-anterolateralen Magnetstimulation in Kombination mit der Messung des *twitch endotracheal tube pressure* (Twett) zur Bestimmung der Zwerchfellkraft an tracheotomierten Patienten im Weaning-Prozess führten wir zunächst die Messung des Tw Pmo an gesunden Probanden durch.

Die Probanden befanden sich im Alter zwischen 22 - 63 Jahren und waren frei von respiratorischen Vorerkrankungen wie auch bronchialen Infekten.

Das Kollektiv setzte sich aus Mitarbeitern der Abteilung für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Schlaflabor des Evangelischen Krankenhauses Weende, Standort Lengern, sowie Medizinstudenten der Universität Göttingen zusammen, welche sich freiwillig zu einer Messung der Zwerchfellkraft sowie der anonymisierten Speicherung der ermittelten Daten bereit erklärten. Keiner der Probanden wies eine Kontraindikation zur Durchführung der Messungen, wie einen Herzschrittmacher, Defibrillator oder eine bestehende Schwangerschaft auf. Die demografischen Daten und die Tw Pmo-Werte der weiblichen Probanden gibt die Tab. 11.1 wider.

Tabelle 11.1 Demografische Daten der Probandinnen (Geschlecht 1=weiblich)

	Geschlecht	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI	Tw Pmo [kPa]
	1	36	164	54	20,08	1,244
	1	53	160	59	23,05	2,158
	1	23	169	58	20,31	1,465
	1	27	168	65	23,03	2,274
	1	25	172	65	21,97	1,099
	1	49	162	55	20,96	1,713
	1	25	169	55	19,26	1,942
	1	39	165	85	31,22	2,965
	1	27	168	65	23,03	2,198
	1	33	161	59	22,76	1,853
	1	45	163	60	22,58	1,976
	1	29	170	75	25,95	1,150
	1	35	163	58	21,83	1,524
	1	50	172	110	37,18	1,522
	1	22	165	63	23,14	3,019
	1	36	163	54	20,32	2,813
Mittelwert	n=17	35	166	65	23,54	1,93

Die demografischen Daten und Tw Pmo-Ergebnisse der männlichen Probanden zeigt Tab. 11.2.

Tabelle 11.2 Demografische Daten der Probanden (Geschlecht 2= männlich)

	Geschlecht	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI	Tw Pmo [kPa]
	2	42	178	95	29	2,462
	2	22	173	88	29	3,168
	2	25	180	85	26	2,437
	2	63	184	90	26	1,655
	2	47	179	75	23	1,779
	2	32	194	100	26	1,908
	2	31	188	80	22	1,922
	2	31	180	80	24	1,950
	2	45	184	76	22	1,150
	2	22	186	73	21	1,025
	2	25	186	77	22	1,924
	2	24	183	90	26	2,199
	2	38	194	90	23	1,320
	2	40	172	63	21	0,777
	2	26	181	80	24	1,946
	2	41	190	95	26	2,311
	2	33	180	101	31	1,928
	2	36	191	87	23	0,972
	2	32	185	78	22	2,445
Mittelwert	n=19	34	184	84	25,1	1,9

Im Vergleich der Daten der weiblichen und männlichen Probanden lässt sich erkennen, dass das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Messung nahezu identisch ist (F 35 Jahre; M 34 Jahre). Auch der BMI der beiden Probandengruppen gleicht sich (F 23 kg/m²; M 24 kg/m²). Die Mittelwerte der Tw Pmo-Messung ergeben nur eine geringe Abweichung in Abhängigkeit vom Geschlecht (F 1,93 kPa; M 1,9 kPa) und somit keine deutlichen geschlechts-spezifischen Unterschiede.

Die Twitch-Werte der gesunden Probanden, unterschieden nach Geschlecht, werden mithilfe der folgenden Boxplots grafisch veranschaulicht. Hierbei lässt sich erkennen, dass der Median der Twitch-Werte in beiden Gruppen kaum abweicht und somit die geringe interindividuelle Varianz des Tw Pmo widerspiegelt.

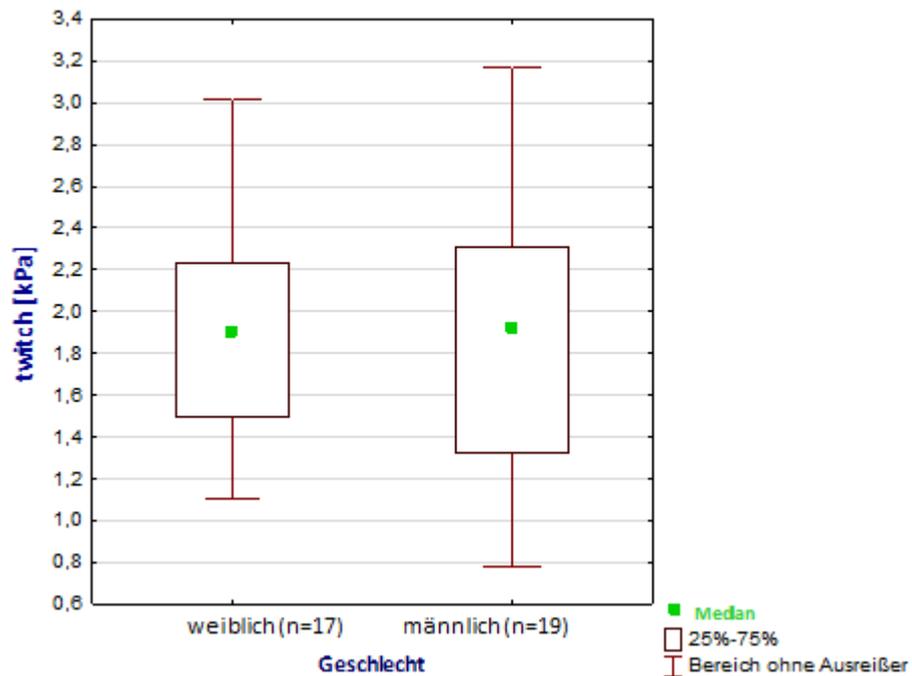


Abbildung 11.1 Twitch-Werte der gesunden Probanden im Vergleich

Des Weiteren erfolgten für 3 (1 Mann, 2 Frauen) der 36 Probanden Messungen des Tw Pmo an mehreren Tagen, um die Reproduzierbarkeit der Messung zu belegen. Es wurde eine zufällige Auswahl der Testpersonen vorgenommen, sodass die demografischen Daten nicht vergleichbar sind. Hierbei zeigten sich die in der folgenden Tabelle dargestellten Tw Pmo-Werte. Es ist zu erkennen, dass der Mittelwert aller verschiedenen Twitch-Messungen zwischen 1,680 und 2,327 kPa liegt. Die Tagesvarianz aller Messungen beträgt zwischen 0,001 und 0,115 kPa. Die Varianz aller durchgeführten Messungen (Varianz absolut) ergab 0,062-0,081 kPa. Es lässt sich somit zusammenfassend feststellen, dass eine geringe intraindividuelle Abweichung der Tw Pmo-Werte besteht.

Tabelle 11.3 Twitch-Werte gesunder Probanden zu unterschiedlichen Messzeitpunkten

Datum	Twitch C. [kPa]	Twitch A. [kPa]	Twitch U. [kPa]
08.09.2010		1,892	
		2,161	
		1,886	
		2,040	
Tagesvarianz		0,017	
16.11.2010	1,502	1,908	
	1,449	2,129	

	Twitch C. [kPa]	Twitch A. [kPa]	Twitch U. [kPa]
	1,452	1,715	
Tagesvarianz	0,001	0,043	
17.11.2010	1,541		
	1,589		
	1,468		
Tagesvarianz	0,004		
19.11.2010	1,691		
	1,868		
Tagesvarianz	0,016		
14.12.2010		2,234	2,920
		2,296	2,790
		2,338	2,287
Tagesvarianz		0,003	0,112
04.05.2011		2,269	2,529
		2,274	2,109
		1,988	2,813
		2,040	2,128
		2,123	
		2,156	
		2,101	
		2,138	
Tagesvarianz		0,010	0,115
04.07.2011			2,093
			2,203
			2,488
			2,364
Tagesvarianz			0,030
05.07.2011			2,270
			2,269
			1,988
			1,957
Tagesvarianz			0,030
07.07.2011		1,434	2,530
		1,681	2,168
		1,705	1,992
		1,593	2,321
		1,783	
Tagesvarianz		0,018	0,052
13.01.2011	2,200		
	2,213		
	2,092		
	2,047		
Tagesvarianz	0,007		

	Twitch C. [kPa]	Twitch A. [kPa]	Twitch U. [kPa]
12.07.2011	1,505		
	1,380		
	1,565		
	1,655		
	1,558		
	1,470		
Tagesvarianz	0,009		
Mittelwert	1,680	1,995	2,327
Varianz absolut	0,076	0,062	0,081
Varianz absolut in % vom Mittelwert	4,524	3,108	3,481

Die Korrelation des gemessenen Mundverschlussdruckes mit dem gemessenen Tw Pdi wurde bereits in vorhergehenden Studien untersucht. Es ließ sich nachweisen, dass mithilfe der Messung des Mundverschlussdruckes eine Vorhersage über den transdiaphragmalen Druck zu treffen ist (*Hamnegård et al. 1995a; Hughes et al. 1998*).

Desweiteren wurde eine Grenze, unter derer eine Zwerchfellschwäche besteht, von HAM-NEGÅRD et al. (*1995a*) bei $< 0,98$ kPa, von HUGHES et al. (*1998*) bei $< 1,18$ kPa festgelegt.

KABITZ et al. (*2007*) untersuchten in einer Studie an 33 COPD-Patienten und einer Kontrollgruppe von 28 gesunden Nichtrauchern den Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere der COPD nach dem GOLD-Schema (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) und Messwerten wie P_{Imax}, Sniff P_{na} und Tw P_{mo}. Hierbei konnten sie nachweisen, dass eine Korrelation zwischen Tw P_{mo} und dem Ergebnis eines 6 Minuten-Gehtestes, dem Auftreten von Dyspnoe und den Ergebnissen der Blutgasanalyse nach Belastung bestand. Sie stellten fest, dass die untersuchten Messwerte bei COPD-Patienten erniedrigt waren. Die ermittelten Tw P_{mo}-Werte lagen bei den Patienten bei $0,8 \pm 0,4$ kPa und bei den gesunden Probanden bei $1,6 \pm 0,6$ kPa. Zudem bestand eine umgekehrt proportionale Beziehung der Tw P_{mo}-Werte der COPD-Patienten zur Krankheitsschwere.

Wenden wir die oben beschriebenen Grenzwerte des Tw P_{mo} zur Charakterisierung einer pathologischen Zwerchfellfunktion auf die in unserer Studie bei den gesunden Probanden ermittelten Mundverschlussdrücke nach BAMS an, lässt sich erkennen, dass laut der Definition von Hamnegård et al. (*1995a*) bei zwei, anhand der Grenze von Hughes et al. (*1998*) bei sechs und anhand der bei Kabitz et al. (*2007*) bestimmten Normalwerte Gesunder bei zwei der sechsunddreißig getesteten Probanden eine Zwerchfellschwäche vorliegt. Laut

unserer Evaluation war den betroffenen Probanden keine pulmonale oder muskuläre Erkrankung bekannt, sodass wir die Abweichungen auf einen unterschiedlichen Trainingszustand, vorübergehende Infekte des Respirationstraktes oder konstitutionelle Unterschiede zurückführen und als vernachlässigbar klassifizieren.

12. Literaturverzeichnis

Ambrosino N (2005): Weaning and respiratory muscle dysfunction: The egg-chicken dilemma. *Chest* 128, 481-483

D' Arsonval MA (1896): Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes frequences (Devices for high frequency alternating current measurements). *Compt Rend Soc Biol* 2, 450-451

ATR/ERS Statement on respiratory muscle testing (2002) *Am J Resp Crit Care* 166, 518-624

Ayas N, McCool FD, Gore R, Lieberman SL, Brown R (1999): Prevention of human diaphragm atrophy with short periods of electrical stimulation. *Am J Resp Crit Care* 159, 2018-2020

Barchfeld T, Schönhofer B (2006): Schwierige Entwöhnung vom Respirator: Beatmung und weitere Strategien. Difficult Weaning. *Pneumologie* 60, 616-628

Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA (1986): Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of human brain. *Lancet* 8493, 1325-6

Bettors J, Criswell D, Shanely A, Van Gammeren D, Falk D, DeRuisseau K, Dering M, Yimlamai T, Powers S (2004): Trolox attenuates mechanical ventilation-induced diaphragmatic dysfunction and proteolysis. *Am J Resp Crit Care* 170, 1179-1184

Boles J-M, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T (2007): Task Force. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 29, 1033-1056

Bolognini N, Maravita A (2011): Uncovering Multisensory Processing through Non-Invasive Brain Stimulation. *Frontiers in Psychology* 2, Article 46

Capdevila XJ, Perrigault P, Perey P, Roustan J, d'Athis F (1995): Occlusion pressure and its ratio to maximum inspiratory pressure are useful predictors for successful extubation following T-piece weaning trial. *Chest* 108(2), 482-489

Cattapan S, Laghi F, Tobin M (2003): Can diaphragmatic contractility be assessed by airway twitch pressure in mechanically ventilated patients? *Thorax* 58, 58-62

Criée C (2001): Die Messung der Inspirationskraft bei Patienten mit COPD. *Pneumologie* 55, 546

Criée C (2003): Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Messung der inspiratorischen Muskelfunktion. *Pneumologie* 57, 98-100

Derenne J (1995): P 0.1-about the relevance of 100 milliseconds. *Intensive Care Medicine* 21, 545-546

De Ruisseau K, Kavazis A, Deering M, Falk D, Van Gammeren D, Yimlamai T, Ordway G, Powers S (2005): Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm. *Physiol Rep* 98, 1314-1321

de Sá Braga Oliveira A, Costa L de Oliveira Assis T, da Mota D, de França E, de Araújo Filho J, Tavares Paz Rosas S, de Medeiros P (2012): Effects of controlled and pressure support mechanical ventilation on rat diaphragm muscle. *Acta Cir Bras* 27, 109-116

de Troyer A, Estenne M (1981) Limitations of measurement of transdiaphragmatic pressure in detecting diaphragmatic weakness. *Thorax* 36, 169-174

Ely E, Baker A, Dunagan D, Burke H, Smith A, Kelly P, Johnson M, Browder R, Bowton D, Haponik E (1996): Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 335(25), 1864-1869

Esteban A, Alia I, Ibanez J, Benito S, Tobin M and the Spanish Lung Failure Collaborative Group (1994): Modes of mechanical Ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. *Chest* 106(4), 1188-1193

Esteban A, Frutos F, Tobin M, Alia I, Solsona J, Valverdu I, Fernandez R, De la Cal M, Benito S, Tomas R (1995): A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 332(6), 345-350

Esteban A, Alia I, Gordo F, Fernandez R, Solsona J, Valverdu I, Macias S, Allegue J, Blanco J, Carriedo D (1997): Extubation outcome after spontaneous breathing trials with t-tube or pressure support ventilation. *Am J Resp Crit Care* 156, 459-465

Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Bauer T, Gonzalez G, Carillo A, Rodriguez-Roisin R, Torres A (2003): Noninvasive ventilation during persistent weaning failure. A randomized controlled trial. *Am J Resp Crit Care* 168, 70-76

Funk G, Anders S, Breyer M, Burghuber O, Edelmann G, Heindl W, Hinterholzer G, Kohansal R, Schuster R, Schwarzmaier-DÁssie A (2010): Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J* 35(1), 88-94

Futier E, Constantin J, Combaret L, Mosoni L, Roszyk L, Sapin V, Attaix D, Jung B, Jaber S, Bazin J (2008): Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Am J Resp Crit Care* 12, R116

Girault C (2008): NIV for weaning from mechanical ventilation and post-extubation ARF. *European Respiratory Monograph* 41, 143-153

Goldstone J (2002): The pulmonary physician in critical care 10. Difficult weaning. *Thorax* 57, 986-991

Goldstone J, Moxham J (1991): Weaning from mechanical ventilation. *Thorax* 46, 56-62

Håmnegard C-H, Wragg S, Kyroussis D, Mills G, Bake B, Green M, Moxham J (1995a): Mouth pressure in response to magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Thorax* 50, 620-624

Håmnegard C-H, Wragg S, Mills G, Kyroussis D, Road J, Daskos G, Bake B, Moxham J, Green M (1995b): The effect of lung volume on transdiaphragmatic pressure. *Eur Respir J* 8, 1532-1536

Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Gayan-Ramirez G (2010): Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care* 14, R127

Hughes P, Polkey M, Kyroussis D, Hamnegård C, Moxham J, Green M (1998): Measurement of sniff nasal and diaphragm twitch mouth pressure in patients. *Thorax* 53, 96-100

Jaber S, Petrof B, Jung B, Chanques G, Berthet J, Rabuel C, Bouyabrine H, Courouble P, Koechlin-Ramonatxo C, Sebbane M et al. (2011): Rapidly Progressive Diaphragmatic Weakness and Injury during Mechanical Ventilation in Humans. *Am J Resp Crit Care* 183, 364-371

Jubran A (2006): Critical illness and mechanical ventilation: effects on the diaphragm. *Respir Care* 51(9), 1054-1064

Kabitz HJ, Walterspacher S, Walker, Windisch W (2007): Inspiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease depending on disease severity. *Clin Sci* 113, 243-249

Kabitz HJ, Walterspacher S, Mellies U, Criée C, Windisch W (2014): Messung der Atemmuskelfunktion. Empfehlungen der deutschen Atemwegsliga in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München 2014

Köhler D, Pfeifer M, Criée C (2006): Pathophysiologische Grundlagen der mechanischen Beatmung. *Pneumologie* 60, 100-110

Kress J, Pohlman A, Alverdy J, Hall J (1999): The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing ($V_{O_{2resp}}$) at rest. *Am J Resp Crit Care* 160, 883-886

Krieger B, Isber J, Breitenbucher A, Throop G, Ershowsky P (1997): Serial measurements of the rapid-shallow-breathing index as a predictor of weaning outcome in elderly medical patients. *Chest* 112(4), 1029-1034

Kuhlen R, Reyle-Hahn M (1998): Die Entwöhnung von der Beatmung. Teil 1 *Anaesthesist* 7, 614-626

Laghi F, Cattapan S, Jubran A, Parthasarathy S, Warshawsky P, Choi Y, Tobin M (2002): Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Resp Crit Care* 167, 120-127

Laier-Groeneveld G, Abazed Y, Nauer J (2007): Noninvasive ventilation during weaning. *J Physiol Pharmacol* 58(5), 335- 338

LaRiccia P, Katz R, Peters J, Atkinson W, Weiss T (1985): Biofeedback and Hypnosis in weaning from mechanical ventilators. *Chest* 87(2), 267-269

Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia M, Budak M, Rothenberg P, Zhu J, Sachdeva R, Sonnad S, Kaiser L (2008): Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 358(13), 1327-1335

Lorenz J, Friesecke S, Huntemann M, Kelbel C (2000): Die nichtinvasive Beatmung in der Beatmungsentwöhnung. *Pneumologie* 54, 10-15

MacIntyre N (2001): Evidence-Based Guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support. A collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 120(6), 375-395

MacIntyre N (2004): Evidence-based ventilator weaning and discontinuation. *Respiratory Care* 49(7), 830-836

Macklem P (1980): Respiratory muscles: the vital pump. *Chest* 78, 753-758

Mador M (1992): Weaning parameters. Are they clinically useful? *Chest* 102(6), 1642-1643

Mador M, Khan S, Kufel T (2002): Bilateral anterolateral magnetic stimulation of the phrenic nerves can detect diaphragmatic fatigue. *Chest* 121(2), 452-458

Maes K, Testelmans D, Powers S, Decramer M, Gayan-Ramirez G (2007): Leupeptin inhibits ventilator-induced diaphragm dysfunction in rats. *Am J Resp Crit Care* 175, 1134-1138

Magstim ® 200² T/N 3001-23-04 Gebrauchsanweisung (2005)

Man W, Moxham J, Polkey M (2004): Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. *Eur Respir J* 24(5), 846-860

Mancebo J (1996): Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 9, 1923-1931

Menzies R, Gibbons W, Goldberg P (1989): Determinants of weaning and survival among patients with COPD who require mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 95(2), 396-405

Mier A, Brophy C (1991): Measurement of twitch transdiaphragmatic pressure: surface versus needle electrode stimulation. *Thorax* 46, 669-670

Mier A, Brophy C, Moxham J, Green M (1987): Phrenic nerve stimulation in normal subjects and in patients with diaphragmatic weakness. *Thorax* 42, 885-888

Mills G, Kyroussis D, Hamnegård C, Wragg S, Moxham J, Green M (1995): Unilateral magnetic stimulation of the phrenic nerve. *Thorax* 50, 1162-1172

Mills G, Ponte J, Hamnegård C, Kyroussis D, Polkey M, Moxham J, Green M (2001): Tracheal tube pressure change during magnetic stimulation of the phrenic nerves as an indicator of diaphragm strength on the intensive care unit. *Br J Anaesth* 87, 876-884

Montgomery A, Holle R, Neagley S, Pierson D, Schoene R (1987): Prediction of successful ventilator weaning using airway occlusion pressure and hypercapnic challenge. *Chest* 91(4), 496-499

Moxham J, Goldstone J (1994): Assessment of respiratory muscle strength in the intensive care unit. *Eur Respir J* 7, 2057-2061

Moxham J, Morris A, Spiro S, Edwards R, Green M (1981): Contractile properties and fatigue of the diaphragm in man. *Thorax* 3, 164-168

Nava S, Rubini F, Zanotti E, Ambrosino N, Bruschi C, Vitacca M, Fracchia C, Rampulla C (1994): Survival and prediction of successful ventilator weaning in COPD patients requiring mechanical ventilation for more than 21 days. *Eur Respir J* 7, 1645-1652

Polson MJ, Barker AT, Freeston IL (1982): Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Med Biol Eng Comput* 20, 243-244

Pourriat J, Lamberto C, Hoang P, Fornier J, Vasseur B (1986): Diaphragmatic fatigue and breathing pattern during weaning from mechanical ventilation in COPD patients. *Chest* 90(5), 703-707

Powers S, Shanely R, Coombes J, Koesterer T, McKenzie M, Van Gammeren D, Cicale M, Dodd S (2002): Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* 92, 1851-1858

Ricard J, Dreyfuss D, Saumon G (2003): Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J* 22(42), 2s-9s

Rochester D, Arora N, Braun N (1982): Maximum contractile force of human diaphragm muscle, determined in vivo. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 93, 200-208

Roussos C (1985): Function and fatigue of respiratory muscles. *Chest* 88(2), 124S-132S

Roussos C (1990): Respiratory muscle fatigue and ventilatory failure. *Chest* 97, 89S-96S

Roussos C, Koutsoukou A (2003) Respiratory failure. *Eur Respir J* 22(47), 3s-14s

Rubio-Morell B, Rotenberg A, Hernández-Expósito S, Pascual-Leone Á (2011): The use of noninvasive brain stimulation in childhood psychiatric disorders: new diagnostic and therapeutic opportunities and challenges. *Rev Neurol* 53(4), 209-25

Sassoon C, Caiozzo V, Manka A, Sieck G (2002): Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 92, 2585-2595

Sassoon C, Zhu E, Caiozzo V (2004): Assist-Control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Resp Crit Care* 170, 626-632

Scheinhorn D, Hassenpflug M, Arinian B, LaBree L, Catlin J (1995): Predictors of weaning after 6 weeks of mechanical ventilation. *Chest* 107(2), 500-505

Schild K, Neusch C, Schönhofer B (2007): Ventilator induzierter Zwerchfellschaden. *Pneumologie* 62, 33-39

Schmid U, Walker G, Hess C, Schmid J (1990): Magnetic and electrical stimulation of cervical motor roots: technique, site and mechanisms of excitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53, 770-777

Schönhofer B (2000): Entwöhnung vom Respirator (Weaning). *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 37(4), 273-283

Schönhofer B (2008): Weaning vom Respirator beginnt mit der Intubation. Aktuelle Konzepte der Beatmungsentwöhnung. *Pneumologie* 3, 150-162

Schucher B, Magnussen H (2007): Beatmung bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz. *Pneumologie* 61, 644-654

Shanely R, Zergeroglu M, Lennon S, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, Belcastro A, Powers S (2002): Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Resp Crit Care* 166, 1369-1374

Similowski T, Duguet A, Straus C, Attali V, Boisteanu D, Derenne J (1996): Assessment of the voluntary activation of the diaphragm using cervical and cortical magnetic stimulation. *Eur Respir J* 9, 1224-1231

Similowski T, Straus C, Attali V, Duguet A, Derenne J (1998): Cervical magnetic stimulation as a method to discriminate between diaphragm and rib cage muscle fatigue. *American Physiological Society*: 1692-1700

Stocker R, Haberthür C (1999): Prinzipien für die Entwöhnung von der mechanischen Beatmung und deren Berücksichtigung in neuen Beatmungsmodi. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 36(1), 1/50-1/54

Strickland J, Hasson J (1993): A computer-controlled ventilator weaning system. A clinical trial. *Chest* 103(4), 1220-1226

Tang H, Lee M, Budak M, Pietras N, Hittinger S, Vu M, Khuong A, Hoang C, Hussain S, Levine S, Shrager J (2011): Intrinsic apoptosis in mechanically ventilated human diaphragm: linkage to a novel Fos/ FoxO1/ Stat3-Bim axis. *FASEB J* 25, 2921-2936

Testelmans D, Crul T, Maes K, Agten A, Crombach M, Decramer M, Gayan-Ramirez G (2010): Atrophy and hypertrophy signaling in the diaphragm of patients with COPD. *Eur Respir J* 35, 549-55

Tomlinson J, Miller S, Lorch D, Smith L, Reines H, Sahn S (1989): A prospective comparison of IMV and T-piece weaning from mechanical ventilation. *Chest* 96(2), 348-352

Topeli A, Laghi F, Tobin M (1999): Can diaphragmatic contractility be assessed by twitch airway pressures in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Resp Crit Care* 160, 1369-1374

Vassilakopoulos T, Zakynthinos S, Roussos C (1998): The tension-time index and the frequency/tidal volume ratio are the major pathophysiologic determinants of weaning failure and success. *Am J Resp Crit Care* 158, 378-385

Vassilakopoulos T, Zakyntinos S, Roussos C (2006): Bench-to-bedside review Weaning failure-should we rest the respiratory muscles with controlled mechanical ventilation? *Crit Care* 10(1), 1-5

Vitacca M, Vianello A, Colombo D, Clini E, Porta R, Bianchi L, Arcaro G, Vitale G, Guffanti E, Lo Coco A, Ambrosino N (2001): Comparison of two methods for weaning patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation for more than 15 days. *Am J Resp Crit Care* 164, 225-230

Watson A, Hughes P, Harris L, Hart N, Ware R, Wendon J, Green M, Moxham J (2001): Measurement of twitch transdiaphragmatic, oesophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care. *Crit Care Med* 29(7), 1325-1331

Whidden M, Smuder A, Wu M, Hudson M, Nelson W, Powers S (2010): Oxidative stress is required for mechanical ventilation-induced protease activation in the diaphragm. *J Appl Physiol* 108, 1376-1382

Williams M (1980): IMV and weaning. *Chest* 78, 804

Windisch W (2008): Pathophysiologie der Atemmuskelschwäche. *Pneumologie* 62(1), S18-S22

Windisch W, Criée C (2010): Pathophysiologie und Grundlagen des respiratorischen Versagens. *Pneumologie* 2, 74-80

Windisch W, Hennings E, Sorichter S, Hamm H, Criée C. (2004): Peak or plateau maximal inspiratory mouth pressure: which is best? *Eur Respir J* 23, 708-713

World Health Organization (2000): Obesity: Preventing and managing the global epidemic. *Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000*

Wragg S, Aquilina R, Moran J, Ridding M, Hamnegård C, Fearn T, Green M, Moxham J (1994): Comparison of cervical magnetic stimulation and bilateral percutaneous electrical stimulation of the phrenic nerves in normal subjects. *Eur Respir J* 7, 1788-1792

Yang K, Tobin M (1991): A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 324(21), 1445-1450

Yang L, Luo J, Bourdon J, Lin M, Gottfried S, Petrof B (2002): Controlled mechanical ventilation leads to remodelling of the rat diaphragm. *Am J Resp Crit Care* 166, 1135-1140

ZAN 100 Flowhandy II ® USB Benutzerhandbuch Part Number: 5001001GER

Zergeroglu M, McKenzie M, Shanely R, Van Gammeren D, DeRuisseau K, Powers S (2003): Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. *American Physiological Society* 95, 1116-1124