

Aus der ehemaligen Medizinischen Klinik  
des Forschungszentrum Borstel  
Lehrkrankenhaus der Universität zu Lübeck  
Chefarzt: Prof. Dr. Dr. h.c. Christoph Lange

Charakteristika des Deventilationssyndroms  
bei nicht-invasiv beatmeten  
COPD-Patient\*innen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Universität zu Lübeck  
-aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von Mareike Lüthgen  
aus Marburg

Lübeck 2023

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Christian Herzmann

2. Berichterstatter/in: PD Dr. med. Julika Schön

Tag der mündlichen Prüfung: 24.05.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 24.05.2023

Promotionskommission der Sektion Medizin



Meinen Eltern



# Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	1
<b>1 Einleitung und Fragestellung</b>	<b>3</b>
1.1 Respiratorische Insuffizienz	4
1.2 Therapie der ventilatorischen Insuffizienz mittels nicht-invasiver Beatmung	6
1.2.1 Indikationen	6
1.2.2 Geräteeinstellungen	6
1.2.3 Effektivität und Nebenwirkungen	7
1.2.4 Wirkungsweise der Therapie	8
1.3 Dynamische Überblähung und Konsequenzen für die Beatmung	9
1.4 Das Deventilationssyndrom	11
1.5 Fragestellung	13
<b>2 Methoden</b>	<b>14</b>
2.1 Patient*innen	14
2.2 Studiendesign	14
2.3 Untersuchungsvisiten	16
2.3.1. Visite 1	16
2.3.2 Visiten 2 und 3	16
2.4 Untersuchungsmethoden	18
2.4.1 Basisuntersuchungen	18
2.4.2 Muskelkraftmessung	18
2.4.3 Kapilläre Blutgasanalyse	18
2.4.4 6-Minuten-Gehtest	18
2.4.5 Spirometrie	19
2.4.6 Messung des inspiratorischen Atemluftstroms	19

2.4.7 Bodyplethysmographie	19
2.4.8 Polysomnographische Messungen	20
2.4.9 Fragebögen	20
2.4.10 Borg-Skala	21
2.5 Beatmung im PLBV-Modus	21
2.6 Statistische Auswertung	21
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1 Patient*innen	23
3.2 Patient*innencharakteristika	24
3.3 Basismessungen am Nachmittag	25
3.4 Messungen am Vormittag nach konventioneller Beatmung	28
3.4.1 Schlafqualität	28
3.4.2 Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz	28
3.4.3 Borg-Skala	29
3.4.4 6-Minuten-Gehtest	29
3.4.5 Blutgasanalyse	30
3.4.6 Spirometrie und InCheck Dial G16-Messung	31
3.5 Messungen am Vormittag nach Beatmung im PLBV-Modus	32
3.5.1 Schlafqualität	32
3.5.2 Beatmungsparameter	33
3.5.3 Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz	33
3.5.4 Borg-Skala	33
3.5.5 6-Minuten-Gehtest	34
3.5.6 Blutgasanalyse	34
3.5.7 Spirometrie und InCheck Dial G16-Messung	34
3.5.8 Subgruppenanalyse	35

<b>4 Diskussion</b>	<b>36</b>
4.1 Geeignete Definitionsparameter	36
4.2 Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität	37
4.3 Risikofaktoren und Pathomechanismus	38
4.4 Beatmung im PLBV-Modus	40
4.5 Limitationen	41
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>43</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>44</b>
<b>7 Anhang</b>	<b>51</b>
7.1 Patienteninformation und Einwilligungserklärung	51
7.2 Geräteeinstellung des Vigarò im PLBV-Modus	60
7.3 Fragebogen aus der Medizinischen Klinik Borstel zu NIV-Effekten bei COPD	62
<b>8 Danksagung</b>	<b>65</b>
<b>9 Lebenslauf</b>	<b>66</b>

## **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildung 1:	Druckverlauf im PLBV-Modus im Vergleich zum BiPAP-Modus	12
Abbildung 2:	Visitenablauf	15
Abbildung 3:	Modifizierte Borg-Skala	21
Abbildung 4:	Studyflow-Diagramm	23
Abbildung 5:	Borg-Skala nach konventioneller Beatmung	29
Abbildung 6:	6-Minuten-Gehtest nach Beatmung	30
Abbildung 7:	Vitalkapazität nach Beatmung	31
Abbildung 8:	Dyspnoe nach Beatmung im PLBV-Modus	33
Tabelle 1:	Studienuntersuchungen	17
Tabelle 2:	Patient*innencharakteristika	24
Tabelle 3:	Beatmungseinstellungen vor Studieneinschluss	25
Tabelle 4:	Basismessungen am Nachmittag	26
Tabelle 5:	Dyspnoe und gesundheitsbezogene Lebensqualität	27
Tabelle 6:	Schlaf während konventioneller Beatmung	28
Tabelle 7:	Blutgasanalysen nach Beatmung	31
Tabelle 8:	Lungenfunktion nach Beatmung	32
Tabelle 9:	Lungenfunktion nach PLBV verglichen mit konventioneller Beatmung	35

## **Abkürzungsverzeichnis**

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
BGA	Blutgasanalyse
BiPAP	bilevel positive airway pressure
BMI	Body-Mass-Index
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid

DVS	Deventilationssyndrom
EPAP	expiratory positive airway pressure
FEV1	forcierte expiratorische Einsekundenkapazität
FIV1	forcierte inspiratorische Einsekundenkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
IPAP	inspiratory positive airway pressure
HrQoL	Health related Quality of Life
kDVS	kein Deventilationssyndrom
LBD	Lippenbremsdruck
LBWZ	Lippenbremsenwartezeit
LTOT	Langzeitsauerstofftherapie
NIV	non-invasive ventilation
PaO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PaCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
RV	Residualvolumen
Reff	effektiver Atemwegswiderstand
REM	rapid eye movement
Rtot	totaler Atemwegswiderstand
sReff	spezifischer effektiver Atemwegswiderstand
SRI	Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire
Ti	Inspirationszeit
PLBV	pursed lip brake ventilation, Lippenbremsbeatmungsmodus
PLB	pursed lip breathing
TLC	total lung capacity
VCmax	maximale Vitalkapazität
6MWT	6-Minuten-Gehtest

## 1. Einleitung und Fragestellung

Die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) zählt mit etwa 251 Millionen Erkrankten weltweit zu den häufigsten chronischen Krankheiten und ist derzeit (Stand 2020) die dritthäufigste Todesursache (1). Patient\*innen mit COPD im Endstadium entwickeln häufig eine chronisch ventilatorische Insuffizienz. Die nicht-invasive Positivdruckbeatmung zur Therapie der chronischen hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz ist heute leitliniengerechter Standard (2,3).

Diese Therapieform blickt auf eine vergleichsweise kurze Geschichte zurück. Nachdem 1928 in Boston die vom amerikanischen Ingenieur Philip Drinker entwickelte Eiserne Lunge mit Negativdruckbeatmungsverfahren zum Einsatz kam, wurden im Rahmen der Polio-Epidemie von 1952-1953 in Dänemark erstmals regelhaft Positivbeatmungsverfahren durch den Anästhesisten Björn Ibsen angewandt. Anfang der 1980er Jahre wurden erstmalig COPD-Patient\*innen beatmet, damals noch mit Negativdruckverfahren. Einige Jahre später wurde durch die Entwicklung von Gesichtsmasken die nicht-invasive Positivdruckbeatmung (non-invasive ventilation, NIV) als Standardverfahren etabliert und die nicht-invasive Langzeitbeatmung möglich (4). In diesem Zusammenhang wurden auch erstmalig die positiven therapeutischen Wirkungen bei respiratorischer Insuffizienz aufgrund einer COPD dokumentiert (5,6). Seitdem hat sich die Methode sprunghaft ausgebreitet und entwickelt sich fortwährend weiter (4).

Nachdem die Effekte der NIV-Beatmung bei ventilatorischer Insuffizienz aufgrund von COPD lange umstritten waren, belegen heute verschiedene Studien den Erfolg der Therapie. Neben der Verbesserung der Blutgase (6,7,8) vermindert die nicht-invasive Beatmung nicht nur die Luftnot der Betroffenen und erhöht so deren Lebensqualität (7), sie kann nach Ergebnissen einiger Studien auch die Hospitalisierungsrate (8,9) und bei chronischer Hyperkapnie die Mortalität (10,11,12) senken. Diesen zahlreichen gesundheitlichen Vorteilen der NIV-Beatmung bei COPD stehen Belastungen und Nebenwirkungen, die sich aus der Verwendung der NIV-Geräte ergeben, gegenüber.

Ein klinisch häufig beobachtetes Problem, das zu verminderter Therapieadhärenz seitens der Betroffenen führen kann, ist das Auftreten von morgendlicher Atemnot unmittelbar nach Abnahme der Beatmungsmaske, im klinischen Alltag als Deventilationssyndrom bezeichnet (13,14). Die morgendliche Atemnot hindert die Patient\*innen daran, Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen und zwingt sie mitunter, für Stunden im Bett zu bleiben. Obwohl verschiedene Theorien zum Pathomechanismus des Deventilationssyndroms bestehen, ist dieser bislang nicht ausreichend aufgeklärt.

Diese Arbeit soll das Deventilationssyndrom definieren und standardisieren sowie Risikofaktoren und erste etwaige Therapie- und Vermeidungsmöglichkeiten aufzeigen. Im folgenden Abschnitt werden die pathophysiologischen Grundlagen der Beatmung bei COPD erläutert.

### **1.1 Respiratorische Insuffizienz**

Respiratorische Insuffizienz bezeichnet die unzureichende Funktion des respiratorischen Systems mit daraus resultierender verminderter Versorgung mit Sauerstoff ( $O_2$ ; Hypoxämie) und/oder mangelnder Ausatmung von Kohlendioxid ( $CO_2$ ; Hyperkapnie). Ursachen können in den zwei wesentlichen Komponenten des respiratorische Systems, der Lunge und der Atempumpe, liegen. Es werden zwei Formen der respiratorischen Insuffizienz unterschieden: das hypoxische und das hyperkapnische Versagen. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Pathophysiologie und Therapien grundsätzlich. Zudem existieren Mischformen (15).

Das hypoxische Versagen, früher auch als Partialinsuffizienz bezeichnet, ist durch einen verminderten  $O_2$ -Partialdruck im Blut gekennzeichnet. Der  $CO_2$ -Partialdruck ist hierbei normal bis vermindert, da es häufig durch kompensatorische Hyperventilation zu einer vermehrten  $CO_2$ -Abatmung kommt. Die hypoxische Insuffizienz resultiert aus einer reduzierten Gasaustauschfläche der Lunge (z.B. bei Emphysem oder Pneumonie) oder einer Diffusionsstörung (z.B. bei Fibrose oder kardial bedingten Lungenstauungen). Auch pulmonalarterielle Shunts und Lungenembolien sind häufige Ursachen. Die Therapie besteht neben der Behandlung der Grunderkrankung in der Sauerstoffgabe (15).

Das hyperkapnische Versagen, vormals auch als Globalinsuffizienz bezeichnet, ist durch ein Ansteigen des  $CO_2$ -Partialdrucks über den Normbereich von 35-45mmHg gekennzeichnet (16). Der  $O_2$ -Partialdruck im Blut ist fast immer normal bis vermindert (15). Es resultiert aus einer verminderten Funktion der Atempumpe und wird daher auch als ventilatorische Insuffizienz bezeichnet (17).

Die Atempumpe setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen. Der Taktgeber ist das Atemzentrum im Gehirn. Von dort werden Impulse über zentrale und periphere Nervenbahnen über motorische Endplatten an die Atemmuskulatur gesandt, deren wichtigster Muskel das Zwerchfell ist. Es bewältigt etwa 90% der Atemarbeit. Hyperkapnisches Versagen kann durch Störungen in jeder dieser Komponenten auftreten (18), jedoch auch durch andere Faktoren bedingt werden, die die Ventilation der Lunge einschränken.

Es wird zwischen akuten und chronischen Störungen unterschieden. Akutes Versagen kann beispielsweise durch heftige Asthmaanfälle, Intoxikation oder COPD-Exazerbationen bedingt sein. Chronische Störungen der Atemmuskulatur entstehen aufgrund von langjähriger Überlastung, zum Beispiel durch COPD, Skoliose oder nach Lungentuberkulose. Weitere Ursachen sind neuromuskuläre Störungen wie beispielsweise Poliomyelitis, Myasthenia gravis oder die Amyotrophe Lateralsklerose (19).

COPD führt über mehrere Mechanismen zu einer Erhöhung der durch die Atemmuskulatur zu bewältigenden Arbeit. Dies sind vor allem die Erhöhung des Atemwegswiderstandes durch Atemwegsobstruktion aufgrund von Tonuserhöhung der Bronchialmuskulatur, vermehrte Schleimsekretion und Remodeling der Schleimhaut sowie die Erhöhung des endexpiratorischen alveolären Drucks (Intrinsic-PEEP) als Folge der expiratorischen Flusslimitierung und Emphysem. Weiterhin kommt es durch resultierende anatomische Veränderungen wie Überblähung zum Abflachen des Zwerchfellwinkels und somit zu einer mechanisch ungünstigeren Ausgangslage der Atemmuskulatur (20).

Um die vermehrte Atemlast bewältigen zu können, hypertrophiert die Atemmuskulatur. Schließlich erreicht die Muskelmasse eine Größe, deren Sauerstoff- und Glykogenbedarf durch den Organismus nicht mehr aufgebracht werden kann. Um die lebenswichtige Funktion des Zwerchfells dennoch aufrechterhalten zu können, stellt der Organismus kompensatorisch zentral ein erniedrigtes Atemzugsvolumen ein. Es kommt zur Hyperkapnie, da nicht mehr suffizient CO<sub>2</sub> ausgeatmet wird. Zusätzlich ergibt sich oft eine Hypoxämie sowie eine respiratorische Azidose, die bei chronischem Geschehen jedoch metabolisch durch das Bikarbonat-Puffersystem ausgeglichen werden kann (16).

Die Hyperkapnie zeigt sich in der Regel zunächst bei Belastung und im Schlaf. Im Verlauf passen sich die Patient\*innen hieran an und reduzieren ihre körperliche Aktivität. Die Betroffenen klagen über Tagesmüdigkeit und Schlafstörungen, morgendlichen Kopfschmerz und Beinödeme, bis hin zu Depressionen und Persönlichkeitsveränderungen. Bei der Untersuchung fallen Zyanose, Tachykardie und Tachypnoe auf. In der Regel geht dies mit einer Verschlechterung der Symptome der Grunderkrankung einher, wie Zunahme der Dyspnoe, Gewichtsabnahme und verschlechterte Belastbarkeit (2,21). Mittels Blutgasanalysen zur Bestimmung des arteriellen oder kapillären CO<sub>2</sub>-Gehalts, Lungenfunktionsprüfungen, Belastungsuntersuchungen und Kapnographie sowie transkutanen CO<sub>2</sub>-Messungen kann die ventilatorische Insuffizienz diagnostiziert werden (2,22).

Die Therapie der chronischen hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz erfolgt nach aktueller 2k-Leitlinie durch intermittierende nicht-invasive Beatmung (2). Diese kann von

den Patient\*innen außerklinisch in der Nacht und während Ruhephasen am Tag angewandt werden. Im Vordergrund steht die Behandlung der Grunderkrankung (2). Ultima ratio ist eine Lungentransplantation (23).

## **1.2 Therapie der ventilatorischen Insuffizienz mittels nicht-invasiver Beatmung**

### **1.2.1 Indikationen**

Das Kernkriterium für den Beginn einer NIV-Therapie bei COPD ist das Vorliegen einer symptomatischen ventilatorischen Insuffizienz am Tage oder in der Nacht mit einer chronischen Hyperkapnie mit einem PaCO<sub>2</sub> von über 50 mmHg am Tage oder 55 mmHg in der Nacht. Zur Beurteilung der Symptome sind die klinische Einschätzung sowie Lungenfunktionswerte, körperliche Leistungsfähigkeit und Patient\*innenwünsche zu betrachten. Insbesondere bei Patient\*innen mit milder Tageshyperkapnie (PaCO<sub>2</sub> 46-50 mmHg) ist eine nächtliche CO<sub>2</sub>-Diagnostik (transkutan oder kapillär) im Rahmen einer Polysomnographie sinnvoll. Weitere Indikationen können krankheitsspezifische Ereignisse, wie Weaning mit persistierender Hyperkapnie nach akuter COPD-Exazerbation sein (2).

### **1.2.2 Geräteeinstellungen**

Seit dem Durchbruch der nichtinvasiven Beatmung in den 1980er Jahren werden ständig neue Beatmungsgeräte und -parameter entwickelt (4). Die nicht-invasiven Beatmungsmodi lassen sich vereinfachend in solche mit Druckvorgabe und solche mit Volumenvorgabe einteilen. Für die Beatmung von COPD-Patient\*innen ist die Beatmung mit Druckvorgabe die bevorzugte Form (3). Zwar konnte hinsichtlich der klinischen objektiven Funktionsparameter keine Überlegenheit gegenüber Beatmung mit Volumenvorgabe gezeigt werden (26,28), es besteht jedoch die Möglichkeit zur technischen Leckagekontrolle (27). Ein Vorteil der Volumenvorgabe scheint, dass höhere Beatmungsdrücke erreicht werden können, welche jedoch das Risiko von Barotraumata erhöhen (29). Neuere, meist druck- und volumenkombinierende Hybridformen unterscheiden sich hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungen kaum von den beiden Standardformen (29).

Weiterhin kann unterschieden werden zwischen druckkontrollierter Beatmung mit einer vorgegebenen normofrequenten bis erhöhten Atemzugfrequenz und druckunterstützender Beatmung, die mit niedriger Back-up Frequenz die Spontanatemfrequenz der Patient\*innen unterstützt. Die druckkontrollierte Beatmung ist der druckunterstützenden Beatmung in der Therapie der ventilatorischen Insuffizienz nicht überlegen, da vermutlich der

Beatmungsdruck bedeutsamer ist für eine CO<sub>2</sub>-Reduktion als die Beatmungsfrequenz (30). In der Praxis werden vor allem sogenannte assistiert-kontrollierte Beatmungsmodi verwandt, also eine vorrangige Druckunterstützung der Spontanatemfrequenz mit geringer hinterlegter Back-Up Frequenz (2).

Bei der NIV-Therapie bei COPD zeigen sich die besten Therapieerfolge bei der Anwendung von hohen inspiratorischen Drücken bis zu 30 mbar, auch als High-Intensity-NIV bezeichnet. Um die höchstmögliche PaCO<sub>2</sub>-Reduktion zu erreichen, wird der höchstmögliche inspiratorische Druck, der noch vom Patient oder der Patientin toleriert wird, verwendet (7,31,32). In der Regel erfolgt die Beatmung in einem BiPAP-Modus, das heißt, es wird zusätzlich ein expiratorischer Druck (EPAP) etabliert, der die Atemwege während der Ausatmung schient und nicht unterschritten wird (2).

Die Beatmung erfolgt in der Regel über Nasen- oder Nasenmundmasken, da diese den höchsten Komfort gewährleisten (33,34). Selten werden auch Vollgesichtsmasken oder Beatmungshelme verwendet (2,35). Bei der Beatmung von COPD-Patient\*innen durch High-Intensity-NIV überwiegen Nasenmundmasken (36).

Die Therapie findet meist intermittierend statt, das heißt der Patient oder die Patientin verwendet das Beatmungsgerät in der Nacht und atmet tagsüber ohne Unterstützung. Im finalen Stadium kann auch eine Beatmung am Tage, bis hin zur 24-Stunden Beatmung, notwendig sein (2,37).

### **1.2.3 Effektivität und Nebenwirkungen**

Der Nutzen der Langzeit-NIV-Therapie bei ventilatorischer Insuffizienz aufgrund einer COPD war lange Zeit umstritten. In verschiedenen Studien konnte zunächst keine Verringerung der Mortalität nachgewiesen werden (38,39). Vermutlich ist dies vor allem auf Unterschiede bezüglich der Beatmungsparameter innerhalb der verschiedenen Studien zurückzuführen (29).

Mittlerweise konnten mehrere Studien zeigen, dass durch eine High-Intensity-NIV bei stabiler Hyperkapnie die Mortalität verringert wird (11,12). Außerdem scheint die Therapie, insbesondere bei Patient\*innen mit stabiler Hyperkapnie, die Hospitalisierungsrate senken zu können (40). Unstrittig ist, dass durch NIV-Beatmung die Blutgase verbessert werden, insbesondere wird eine PaCO<sub>2</sub>-Reduktion erreicht (38,41). Diese ist auch am Tage und langfristig zu beobachten (31,41). Auch Lungenfunktionsparameter wie Tidalvolumen und expiratorische Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) werden verbessert (7) und das Auftreten von

Dyspnoe kann reduziert werden (38,42). Damit einhergehend sind Verbesserungen der körperlichen Belastbarkeit im 6-Minuten-Gehtest und dem Allgemeinbefinden belegt (31).

Die Auswirkung der Therapie auf die Lebensqualität (HrQoL) der Betroffenen ist von besonderem Interesse. Zur Messung dieser ist der SRI-Questionnaire etabliert (43). Verschiedene Studien können die positive Auswirkung auf die HrQoL belegen (42). Einzelne Studien legen eine Verbesserung der Schlafqualität nahe, diese kann jedoch in anderen Studien nicht reproduziert werden (38,44).

Viele Nebenwirkungen der High-Intensity-NIV resultieren aus unzureichend sitzenden Masken mit daraus resultierenden Leckagen. So klagen viele Patient\*innen über Gesichtsschmerzen (33%) und Augenirritationen (12%), seltener auch Gesichtsdekubitus (1%). Weitere häufige Nebenwirkungen sind ein trockener Rachen (37%), behinderte Nasenatmung (22%), ein geblähtes Abdomen (22%) mit eventueller Übelkeit (1%) und Blähungen (19%) sowie Einschlafstörungen (13%) und fraktionierter Schlaf (27%) (42). Eine weitere häufige Nebenwirkung ist morgendliche Atemnot nach Beenden der Therapie, das Deventilationssyndrom (13,45).

#### **1.2.4 Wirkungsweise der Therapie**

Trotz der oben beschriebenen Therapieerfolge, die durch nicht-invasive Beatmung in vielen Studien gezeigt werden konnten, ist ihre Wirkungsweise bei ventilatorischer Insuffizienz noch nicht eindeutig geklärt. Verschiedene Studien legen nahe, dass nur durch eine High-Intensity-NIV das Tidalvolumen ausreichend erhöht wird, um einen messbaren Therapieerfolg zu erreichen (32,41). Es existieren Theorien zu verschiedenen Mechanismen, die vermutlich gemeinsam wirken (47).

Es konnte nachgewiesen werden, dass aus den unter Beatmung verbesserten Atemparametern auch langfristig ein erhöhtes Tidalvolumen und eine erniedrigte Atemfrequenz resultieren. Der Atemantrieb scheint demnach durch die Therapie verbessert zu werden (47). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die zentrale CO<sub>2</sub>-Sensitivität wieder erhöht wird (48).

Außerdem könnte die Optimierung der Zwerchfelltätigkeit eine Rolle spielen. Lukácsóitsv et al. konnten nachweisen, dass bei einer High-Intensity-NIV der größte Teil der Atemarbeit durch das Beatmungsgerät übernommen wird. Zum Teil war bei ihren Untersuchungen keine Diaphragmaaktivität mehr nachweisbar (49). Eine unmittelbar daraus resultierende Erholung der Atemmuskulatur mit anschließender Kraftzunahme hat jedoch wahrscheinlich relativ wenig Einfluss. Eher scheint durch die Beatmung eine Verringerung von Airtrapping

erreichbar zu sein, wodurch die Atemarbeit verringert wird (48,50). Aus pathophysiologischer Sicht wäre bei einer chronisch obstruktiv veränderten Lunge jedoch auch der gegenteilige Effekt, nämlich eine Verstärkung der Überblähung durch NIV, denkbar (49).

Es wird weiterhin angenommen, dass unter NIV-Beatmung minderbelüftete Areale eröffnet werden und so der Ventilations-Perfusionsquotient verbessert wird (51). Auch konnten Budweiser et al. zeigen, dass der Anteil des Residualvolumens an der totalen Lungenkapazität unter NIV-Therapie rückläufig ist, was langfristig zu einer CO<sub>2</sub>-Reduktion führen kann (52). Ferner gibt es Studien, die zeigen konnten, dass unter NIV-Therapie verschiedene Entzündungsparameter rückläufig sind (53,54). Es gibt Hinweise, dass eine Hyperkapnie das Lungenmilieu zugunsten pathogener Keime verschiebt, was unter NIV vermieden werden könnte und somit möglicherweise den positiven Effekt auf die Hospitalisierungsrate und Mortalität erklären könnte (55).

### **1.3 Dynamische Überblähung und Konsequenzen für die Beatmung**

Das Krankheitsbild der COPD geht mit charakteristischen, destruktiven Veränderungen der Lunge einher, die besondere Anforderungen an die Beatmungstechnik stellen. Neben der Verengung der Atemwege (Obstruktion) durch chronische Entzündung kann es durch Zerstörung der Alveolen zu Emphysembildung kommen. Es resultiert ein erhöhter Atemwegswiderstand, der den expiratorischen Fluss beeinträchtigt.

Insbesondere in forcierter Ausatmung, wenn der thorakale Druck ansteigt, kann dies zum Kollaps der Atemwege führen. Infolgedessen kann es zum sogenannten Airtrapping kommen, wobei die Atemluft aus den Alveolen nicht mehr durch die kollabierten Atemwege entweichen kann, so dass nach Abschluss der Ausatemphase übermäßig viel Luft in der Lunge verbleibt (56). Um trotz Obstruktion ausatmen zu können, verlängern COPD-Patient\*innen die Expirationsphase. Es kann zur sogenannten dynamischen Überblähung kommen, bei der das Residualvolumen mit jedem Atemzug weiter zu- und somit die Inspirationskapazität abnimmt. Durch die Überblähung entsteht vermehrter respiratorischer Totraum. Durch die in diesen Lungenarealen eingeschränkte Ventilation resultiert eine Hyperkapnie. Dadurch werden sowohl Chemorezeptoren im Atemzentrum im Gehirn, als auch pulmonale Rezeptoren aktiviert und senden Signale, das Tidalvolumen zu erhöhen. Die Diskrepanz zwischen Soll- und Istwert des Tidalvolumens verursacht das Atemnotempfinden der Betroffenen (57). Weiterhin muss das ohnehin schon geschwächte Zwerchfell zusätzliche Kraft aufwenden, um den durch die Überblähung verursachten Druck (intrinsischer PEEP) im Inneren der Lunge zu überwinden. Dieser ist im Gegensatz zum

Lungengesunden nun am Anfang der Inspirationsphase positiv. Der zusätzliche Kraftaufwand kann zudem nur eingeschränkt aufgebracht werden, da das Zwerchfell durch die Überblähung in einem abgeflachten, mechanisch ungünstigeren Winkel steht (20).

Am Tage wirken viele Patient\*innen diesen Effekten durch die Anwendung der Lippenbremse entgegen. Die Lippenbremse bezeichnet das Schürzen der Lippen und damit das Schaffen eines Widerstandes, gegen den ausgeatmet werden kann. Dieser Widerstand am Ausgang des Atemwegs erhöht den Druck in allen tiefer liegenden Atemwegsabschnitten. Es ist bewiesen, dass Lippenbremsatmung dynamische Überblähung vermindern kann (29,58,59). Durch die aktive Durchführung der Lippenbremsatmung am Tage können die Atmungsparameter Atemfrequenz, Tidalvolumen sowie die Inspirationszeit verbessert werden (60). Weiterhin kann die arterielle Sauerstoffsättigung und die körperliche Belastbarkeit erhöht werden. (58,61).

Die dynamische Überblähung könnte durch die NIV noch verstärkt werden, da trotz unzureichender Ausatmung in der nächsten eingestellten Inspirationsphase durch das Gerät mit hohem Druck Luft zugeführt wird, die nicht abgeatmet werden kann (49). Es ist nicht gut vorhersagbar, wie der Effekt der NIV-Therapie beim individuellen Patienten ausfällt, insbesondere vor dem Hintergrund, dass der gegenteilige Effekt, nämlich die Reduktion der Überblähung, derzeit als einer der wichtigsten Mechanismen für die Wirkung von NIV angenommen wird (46). Vermutlich haben Patient\*innen mit einem hohen Atemwegswiderstand ein höheres Risiko eine Überblähung zu erleiden (45).

Die aufgeführten Mechanismen sind vermutlich ursächlich dafür, dass es bei COPD im Vergleich zu anderen Grunderkrankungen häufiger zu Asynchronität zwischen Patient\*in und Beatmungsgerät kommt (62). Die überblähten Patient\*innen müssen zunächst Atemarbeit aufwinden, um den durch dynamische Überblähung aufgebauten intrinsischen Druck zu überwinden. Aus dieser Anstrengung resultiert zunächst kein für den Triggersensor des Beatmungsgerätes messbarer Fluss und es erfolgt somit keine Unterstützung der Atemanstrengung (sog. Auto-PEEP) (64). Ein weiteres Problem sind Flussschwankungen, die aus den sich nach und nach öffnenden Airtrappingarealen während der Expiration resultieren. Diese können fälschlicherweise den Inspirationstrigger auslösen. Es resultiert ein vorzeitiger Beginn der nächsten Inspirationsphase, obwohl noch nicht vollständig ausgeatmet wurde. Dies kann die Überblähung noch verstärken. Aus den genannten Gründen ist die individuelle Abstimmung der Triggersensitivität sowie gegebenenfalls das Einrichten von Triggersperrzeiten von Bedeutung (2). Überblähung kann jedoch auch bei gut eingestellten Beatmungsgeräten mitunter nicht vermieden werden.

## 1.4 Das Deventilationssyndrom

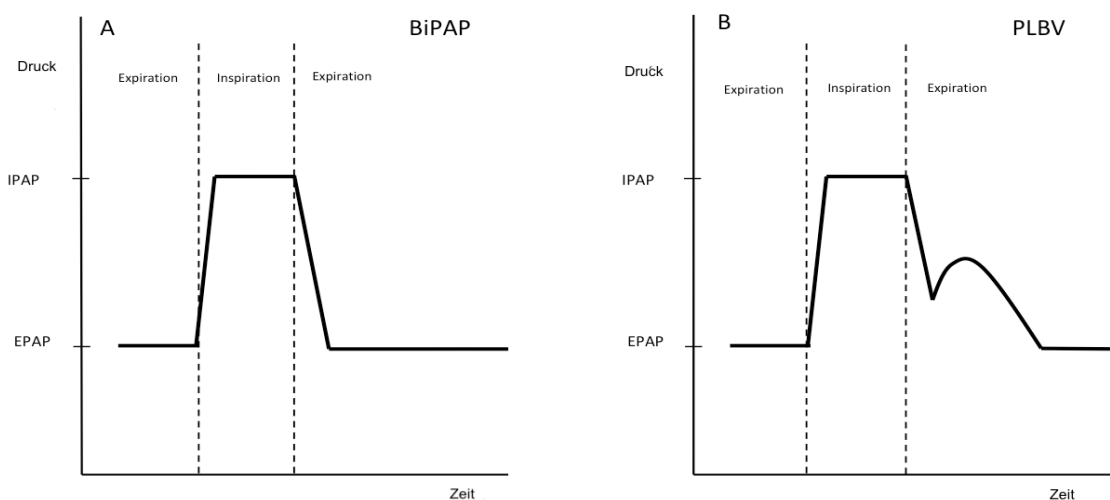
Eine häufige Nebenwirkung, die bei der NIV mittels hoher Beatmungsdrücke bei COPD vorkommt, ist das Auftreten von morgendlicher Atemnot unmittelbar nach der Maskenabnahme. Dieses Phänomen wird von Ärzt\*innen, Atmungstherapeut\*innen und anderem klinischen Personal gemeinhin als Deventilationssyndrom (DVS) bezeichnet (13,14), ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch unzureichend charakterisiert.

Die plötzlich einsetzende Luftnot der Betroffenen nach Beendigung der nächtlichen Beatmung hält häufig für mehrere Stunden an. Im Laufe des Vormittages kann eine Besserung beobachtet werden. Die anhaltende Dyspnoe schränkt die Patient\*innen häufig stark in ihrem Alltag ein. Um dies zu umgehen, verzichten einige lieber auf ihre nächtliche NIV-Beatmung. Viele Betroffene schildern eindrücklich, sich von ihrem Gerät „aufgeblasen“ zu fühlen. Das Syndrom führt so mitunter zu einer verminderten Therapieadhärenz. Einige Patient\*innen geben an, dass es ihnen durch die NIV-Beatmung schlechter gehe, als ohne. Adler et al. konnten zeigen, dass bis zu 30% aller NIV- Patient\*innen mit COPD unter dem Deventilationssyndrom leiden (45). In einer Studie von Schellenberg et al. litten 58% der Patient\*innen an einem Deventilationssyndrom (13).

Bislang konnte nachgewiesen werden, dass während des Auftretens des Deventilationssyndroms die Zwerchfellbewegung reduziert und die Atemfrequenz erhöht ist (13). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das Syndrom mit dem Auftreten von asynchronen Beatmungszyklen zwischen Patient oder Patientin und Beatmungsgerät und frustranen Einatembemühungen korreliert. Es wird vermutet, dass unzureichend eingestellte Beatmungsgeräte dynamische Überblähung verstärken und so zu morgendlicher Dyspnoe führen (45,49). Neben der dynamischen Hyperventilation, welche durch die nächtliche NIV-Beatmung provoziert werden könnte, werden chronische Muskelschwäche und schlechte Schlafqualität unter der NIV-Beatmung als weitere Ursachen für das Deventilationssyndrom diskutiert (14).

Adler et al. schlagen zur Vorbeugung des Deventilationssyndroms eine Anpassung der Beatmung unter polysomnographischer Kontrolle vor. Hierdurch können unerwünschte Ereignisse wie Patient\*in-Ventilator-Asynchronität und Auto-PEEP-Phänomene sichtbar gemacht werden. Durch Reduktion der Beatmungsdrücke konnte das Auftreten von unerwünschten Ereignissen während der Beatmung und das Auftreten des Deventilationssyndroms vermindert werden. Dadurch wurde der Patient\*innenkomfort erhöht. Diese Anpassung stellt einen Kompromiss zwischen Patient\*innenkomfort und nach aktuellen Leitlinien erforderlichen hohen Beatmungsdrücken zur Reduktion von PaCO<sub>2</sub> und Erhöhung von PaO<sub>2</sub> dar (45).

Eine weitere Möglichkeit zur Vermeidung des Deventilationssyndroms könnte die Beatmung im Lippenbremsmodus (PLBV) sein. In diesem Beatmungsmodus konnte ein Rückgang der morgendlichen Atemnot beobachtet werden. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die Belastbarkeit im 6-Minuten-Gehtest durch die PLBV Beatmung im Vergleich zur BiPAP-Beatmung verbessert wurde (64). Möglicherweise gelingt es durch PLBV, unter Beibehaltung der Vorteile einer NIV, das Auftreten des Deventilationssyndroms zu vermindern und somit einen hohen Patient\*innenkomfort zu gewährleisten. Das Gerät imitiert durch eine Drucksteigerung in der Expirationsphase die sonst willkürlich angewandte Lippenbremse und soll dadurch Überblähung vermeiden. Der Druckverlauf ist in Abbildung 1 abgebildet.



**Abbildung 1:** Druckverlauf im PLBV-Modus im Vergleich zum BiPAP-Modus. PLBV: Pursed Lip Breathing Ventilation, BiPAP: Biphasic Positive Airway Pressure, EPAP: Expiratory Positive Airway Pressure, IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure, modifiziert nach Jünger et. al., 2020 (64).

## 1.5 Fragestellung

Obwohl das Deventilationssyndrom häufig beobachtet wird, ist es derzeit noch unzureichend erforscht. Durch COPD verursachte Veränderungen in der Lunge sind vielfältig und unterscheiden sich zwischen Patient\*innen stark. Es ist zu vermuten, dass Patient\*innen, bei denen ein Deventilationssyndrom auftritt, gemeinsame spezifische Lungenveränderungen oder andere gemeinsame Kenngrößen aufweisen, die das Auftreten des Phänomens begünstigen oder sogar erklären.

Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Welche durch die nicht-invasive Beatmung bedingten Veränderungen der gemessenen Parameter sind mit dem Deventilationssyndrom assoziiert und können zur Charakterisierung des Syndroms herangezogen werden?
2. Gibt es Risikofaktoren für das Auftreten des Deventilationssyndroms?
3. Ist der PLBV-Modus geeignet, um das Deventilationssyndrom zu vermeiden oder zu verbessern?
4. Gibt es prognostische Parameter, die eine Beschwerdebesserung durch die Beatmung im PLBV-Modus vorausagen können?
5. Ist der Fragebogen zu NIV-Effekten aus dem Forschungszentrum Borstel geeignet, um das Deventilationssyndrom zu identifizieren?

## **2 Methoden**

### **2.1 Patient\*innen**

Nach Erteilen des positiven Ethikvotums am 07.02.2019 durch die Ethikkommission der Universität Lübeck (Aktenzeichen 19-025) wurden Patient\*innen aus dem Patient\*innenkollektiv der Medizinischen Klinik des Forschungszentrums Borstel für die Studienteilnahme rekrutiert. Sie befanden sich zur Kontrolle ihrer NIV-Beatmung in der Klinik.

Die Patient\*innen wurden während Aufenthalt in der Klinik oder telefonisch um Teilnahme gebeten. Anschließend wurden sie über die Untersuchungen aufgeklärt und unterschrieben eine Einwilligungserklärung. Diese ist in Anhang 1 beigefügt. Es wurden ausschließlich voll einwilligungsfähige Patient\*innen rekrutiert. Der Auswahl lagen folgende Kriterien zugrunde:

#### Einschlusskriterien

- Unterschriebene Einwilligung liegt vor
- Es besteht eine nicht-invasive Beatmung im BiPAP-Modus (inspiratorischer Druck > expiratorischer Druck)
- Der Patient oder die Patientin leidet an COPD
- Der Patient oder die Patientin kann die Anforderungen der Studienteilnahme sprachlich und kognitiv verstehen
- Der Patient oder die Patientin ist körperlich in der Lage, die Untersuchungen der Studie zu bewältigen

#### Ausschlusskriterien

- Akute Atemwegserkrankung liegt vor (z.B. akute COPD-Exazerbationen, Pneumothorax)
- Es besteht ein Tracheostoma
- Nach Einschätzung des Studienpersonals kann der Patient oder die Patientin die Anforderungen der Studie nicht erfüllen

### **2.2 Studiendesign**

Es wurde eine offene, nicht randomisierte, prospektive Studie durchgeführt. Die Studienteilnehmer\*innen wurden zwei Gruppen zugeordnet.

Gruppe 1: Patient\*innen mit Deventilationssyndrom, d.h.:

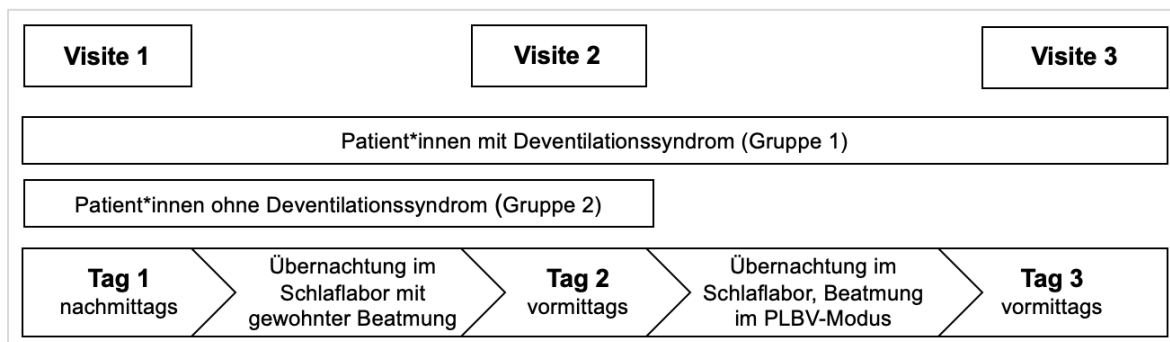
- Subjektive Angabe von verstärkter Atemnot nach Maskenabnahme
- > 3 Borg-Punkte nach Maskenabnahme

Gruppe 2: Patient\*innen ohne Deventilationssyndrom, d.h.:

- Subjektiv keine Angabe von verstärkter Atemnot nach Maskenabnahme
- ≤ 3 Borg-Punkte nach Maskenabnahme

Patient\*innen aus Gruppe 1 wurden in eine einarmige Interventionsstudie eingeschlossen, in der das Austauschen des gewohnten Beatmungsgerätes durch ein Vigaro-Gerät mit PLBV-Modus erfolgte. Patient\*innen aus Gruppe 2 wurden in eine longitudinale Beobachtungsstudie ohne Intervention eingeschlossen.

Die Einteilungskriterien der beiden Gruppen basierten auf klinischer Erfahrung. Für Teilnehmende der Gruppe 2 endeten die Untersuchungen nach Visite 2, Teilnehmende der Gruppe 1 nahmen am Folgetag an Visite 3 teil. Der Visitenablauf ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2:** Visitenablauf

In der Pilotphase der Studie war geplant, alle Patient\*innen in einer Gruppe zu belassen und erst retrospektiv eine Gruppeneinteilung vorzunehmen. Bei diesem Vorgehen erhielten auch Teilnehmende ohne Deventilationssyndrom eine Intervention mittels PLBV. Bei Patient\*innen, die keinerlei Probleme mit ihrer herkömmlichen Beatmung hatten, wurden jedoch weder subjektive noch objektive Veränderungen bei Umstellung des Gerätes beobachtet. Vor diesem Hintergrund war die zusätzliche Belastung der chronisch Kranken (Umstellung der gewohnten Beatmung, längerer Aufenthalt im Krankenhaus, Anstrengungen durch die Untersuchungen) und der organisatorische Aufwand der Untersuchungen des zweiten Untersuchungstages nicht zu rechtfertigen. Die Änderung wurde der zuständigen Ethikkommission angezeigt und am 27.01.2020 genehmigt.

## **2.3 Untersuchungsvisiten**

Die studienspezifischen Untersuchungen erfolgten an zwei beziehungsweise drei Tagen und einer beziehungsweise zwei Nächten (siehe Abbildung 2). In der ersten Nacht schliefen alle Patient\*innen mit ihrem bisherigen NIV-Gerät. Die Untersuchungen waren in die folgenden Visiten gegliedert:

### **2.3.1 Visite 1**

Visite 1 erfolgte an Tag 1 am späten Nachmittag oder frühen Abend. Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Aufklärung der Patient\*innen und Einholen der schriftlichen Einwilligung
- Überprüfung der Einschluss- und Ausschlusskriterien
- Erfassung von Begleiterkrankungen, aktueller Medikation und Sauerstofflangzeittherapie
- Erfassung der aktuellen Beatmungsparameter
- Körperliche Untersuchung
- Erfassung der Muskelkraft
- Pulsoxymetrie und kapilläre Blutgasanalyse (ggf. mit Sauerstoffinsufflation)
- Spirometrie
- Messung des inspiratorischen Atemluftstroms (InCheck Dial G16 Messgerät)
- Fragebögen (CAT, SRI-Questionnaire, FZB-Questionnaire, Borg-Skala)

In der darauffolgenden ersten Nacht schliefen die Teilnehmenden unter polysomnographischer Überwachung mit ihrem gewohnten NIV-Beatmungsgerät.

### **2.3.2 Visite 2 und 3**

Visite 2 begann an Tag 2, und Visite 3 begann an Tag 3 unmittelbar nach morgendlicher Abnahme der NIV-Maske. Beide Visiten erstreckten sich über den Vormittag. An Visite 3 nahmen nur Patient\*innen der Gruppe 1 teil. Folgende Untersuchungen fanden statt:

- Pulsoxymetrie (halbstündliche Dokumentation von Puls und Sauerstoffsättigung)
- 6-Minuten-Gehtest (unmittelbar und nach 4 Stunden)
- Kapilläre Blutgasanalyse (ggf. mit Sauerstoffinsufflation; unmittelbar und nach 4 Stunden)
- Spirometrie (unmittelbar, 2 Stunden und 4 Stunden)

- Bodyplethysmographie (im Vormittagsverlauf)
- Messung des inspiratorischen Atemluftstroms (InCheck Dial G16 Messgerät; unmittelbar und nach 2 Stunden und 4 Stunden)
- Venöse Blutentnahme
- Borg-Skala (halbstündlich)

In der Nacht wurden die Patient\*innen polysomnographisch überwacht. In der zweiten Nacht nahmen nur Patient\*innen der Gruppe 1 teil. Diese wurden mit einem Vigaro-Gerät im PLBV-Modus beatmet. Die Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1:** Studienuntersuchungen

	<b>Visite 1</b>	<b>Visite 2</b>	<b>Visite 3</b>
Teilnehmende	Gruppe 1 und 2	Gruppe 1 und 2	Gruppe 1
Zeitpunkt der Visite	Tag 1, nachmittags	Tag 2, ab morgendlicher Maskenabnahme über Vormittag	Tag 3, ab morgendlicher Maskenabnahme über Vormittag
Aufklärung, Einwilligung	X		
Einschluss- / Ausschlusskriterien	X		
Erfassung Begleiterkrankungen, Begleitmedikation	X		
Erfassung Sauerstofftherapie	X	X	X
Erfassung Beatmungsparameter		X	X
Körperliche Untersuchung	X		
Demografie / COPD Phänotypisierung	X		
Fragebögen	X		
Erfassung der Muskelkraft	X		
Bodyplethysmographie	X		
Pulsoxymetrie	X	halbstündlich	
Borg-Skala	X	halbstündlich	
6-Minuten Gehstest	X	unmittelbar und nach 4h	
Blutgasanalyse	X	unmittelbar und nach 4h	
Spirometrie	X	unmittelbar, nach 2h und nach 4h	
Messung des inspiratorischen Atemluftstroms	X	unmittelbar, nach 2h und nach 4h	

## **2.4 Untersuchungsmethoden**

### **2.4.1 Basisuntersuchung**

In einem Gespräch mit dem Patienten oder der Patientin wurden unter Zuhilfenahme bestehender Arztbriefe oder Untersuchungsergebnisse demographische Daten, Erkrankungen und Medikation, Sauerstofftherapie und Beatmungsparameter erfasst. Im Anschluss wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt, die aus einer pulmonalen und kardialen Auskultation sowie der Erhebung des muskulo-skelettalen Befundes bestand. Die Befunde wurden jeweils in auffällig oder unauffällig kategorisiert. Weiterhin wurden pulsoxymetrisch Puls und Sauerstoffsättigung gemessen.

### **2.4.2 Muskelkraftmessung**

Zur Messung der Muskelkraft erhielten die Patient\*innen eine 3 kg Hantel, welche sie im Sitzen im Takt zu einem Metronom mit 40 Schlägen pro Minute aus 90° Armbeugung zur Schulter führen sollten. Die Patient\*innen verwendeten hierzu ihren stärkeren Arm. Die Zeit, nach der die Hebebewegung nicht mehr im Takt ausgeführt werden konnte, wurde dokumentiert. Der Grund für die Verlangsamung (Erschöpfung, Schmerzen, Atemnot) wurde erfasst.

### **2.4.3 Kapilläre Blutgasanalyse (BGA)**

Aus dem durch das Einreiben mit Finalgon Wärmecreme DUO (Wirkstoffe: Novinamid, Nicoboxil, Fa. Sanofi-Aventis, Deutschland) hyperämisierten Ohrläppchen wurden wenige Tropfen Blut in einer Kapillare aufgenommen. Diese wurden unmittelbar mit dem Blutgasanalysegerät ABL 90 (Fa. Radiometer, Deutschland) analysiert. Es wurden pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, Base Excess und HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sowie der Messungszeitpunkt dokumentiert.

### **2.4.4 6-Minuten-Gehtest**

Beim 6-Minuten-Gehtest wurden die Teilnehmenden aufgefordert, auf einer definierten, 30m langen Strecke für sechs Minuten auf- und abzugehen. Hierzu durften bestehende Hilfsmittel wie Rollator oder Gehstock und Sauerstoffkonzentratoren verwendet werden. Die Patient\*innen gingen in ihrem eigenen Tempo und durften jederzeit pausieren. Vor Beginn sowie nach Ablauf der sechs Minuten wurden Sauerstoffsättigung und Borg-Skala erhoben. Dies, sowie die Gehstrecke und Hilfsmittel, wurde dokumentiert. Einige Patient\*innen litten unter so starker Dyspnoe, dass die Durchführung eines 6-Minuten-Gehtest nicht oder nur eingeschränkt möglich war. In diesen Fällen wurde die Abbruchzeit dokumentiert und nach dieser wie nach Ablauf der sechs Minuten verfahren. In Einzelfällen

trauten Patient\*innen sich am Morgen nicht zu, zu gehen. In diesen Fällen wurde die Gehstrecke im Zimmer geschätzt und dokumentiert (beispielsweise einmal zu Toilette und zurück = 10m).

#### **2.4.5 Spirometrie**

Die Spirometrie wurde mittels des mobilen Spirometers Flowscreen V2.2.4 (Fa. Jaeger, Deutschland) mit integrierter Drucker durchgeführt. Das Gerät wurde vor jedem Nutzungstag entsprechend der Herstelleranweisungen kalibriert. Die Patient\*innen wurden aufgefordert, nach Ansetzen des Pneumotachographen ruhig auszuatmen, um dann so tief wie möglich ein- und forciert auszuatmen. Das Manöver wurde, um Messfehler auszuschließen, jeweils wiederholt. Es wurden Messzeitpunkt, maximale Vitalkapazität (VCmax), expiratorische Einsekundenkapazität (FEV1), Tiffenau-Index (FEV1/FVC) und inspiratorische Einsekundenkapazität (FIV1) jeweils in Absolut- und Prozentwerten erhoben.

#### **2.4.6 Messung des inspiratorischen Atemluftstroms**

Die Messung des inspiratorischen Atemluftstroms erfolgte unter Verwendung des In-Check Dial G16 (Fa. Clement Clarke, Großbritannien), welches ursprünglich zum Inhalationstechniktraining entwickelt wurde. Das Gerät verfügt über einstellbare Widerstände gegen die durch einen forcierten Atemzug ein Plastiksegel auf einer Skala bewegt wird. Die Skala zeigt Werte von 0-120 L/min an. Durch den erreichten Wert lässt sich auf die Inspirationskraft rückschließen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde bei allen Patient\*innen die erste Widerstandsstufe verwendet. Kein Patient und keine Patientin schaffte die höchstmöglichen 120 L/min.

#### **2.4.7 Bodyplethysmographie**

Die Bodyplethysmographie wurde am Tag der Visite 2 in der Funktionsdiagnostik der Klinik mit dem Gerät Masterscreen (Fa. Jäger/Carefusion, Deutschland) durchgeführt. Es wurden zusätzlich zu den oben genannten Spirometriewerten die Werte inspiratorische Vitalkapazität (VCmax), totale Lungenkapazität (TLC), Residualvolumen (RV) sowie effektiver Atemwegswiderstand (Reff), spezifischer Atemwegswiderstand (sReff) und totaler Atemwegswiderstand (Rtot) in Absolut- und Prozentwerten erhoben. Wenn die Bodyplethysmographie zeitlich mit einer der Spirometrieuntersuchungen zusammenfiel, wurden die Ergebnisse hierfür übernommen.

#### **2.4.8 Polysomnographische Messung**

Die Patient\*innen befanden sich zu Routinekontrollen ihrer Beatmung im Schlaflabor der Klinik. Dort wurde im Rahmen der Polysomnographie in der Nacht kontinuierlich ein Elektroenzephalogramm und ein Elektromyogramm zur Bestimmung der Schlafstadien sowie ein Elektrokardiogramm, Sauerstoffsättigung, Puls, Atemfrequenz, Atembewegung und Beatmungsdrücke und Atemfluss aufgezeichnet. Von den erhobenen Werten wurde eine Einschätzung des behandelnden Arztes zur Schlafqualität (gut, mittel, schlecht), der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und das Vorkommen von Auto-PEEP (ja/nein) übernommen.

#### **2.4.9 Fragebögen**

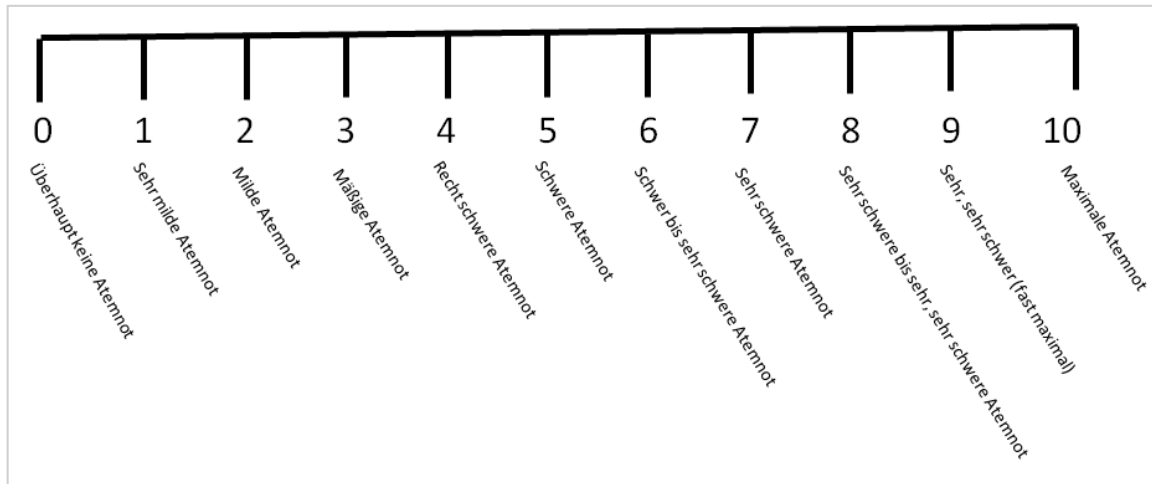
Folgende Fragebögen wurden von den Patient\*innen beantwortet:

- Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI)  
Umfasst 49 Fragen, die die Lebensqualität von Patient\*innen mit schwerer ventilatorischer Insuffizienz erfassen (43)
- COPD Assessment Test (CAT)  
Erfasst die Symptomschwere bei einer COPD (65)
- Fragebogen aus der Medizinischen Klinik Borstel zu NIV-Effekten bei COPD  
Erfasst mit 38 Fragen Arztbesuche, Hospitalisierungen und Behandlungen und verschiedene Aspekte des körperlichen und seelischen Wohlbefindens

Die erstgenannten beiden Fragebögen sind unter Beachtung der Urheberrechte frei verfügbar (43,65), der letztgenannte Fragebogen ist im Anhang 2 beigefügt.

## 2.4.10 Borg-Skala

Die modifizierte Borg-Skala erfasst die subjektive Atemnot auf einer visuellen Analogskala von 1-10. Die einzelnen Skalenniveaus sind wie in Abbildung 3 abgebildet definiert.



**Abbildung 3:** Modifizierte Borg-Skala.

## 2.5 Beatmung im PLBV-Modus

Bei den Patient\*innen, bei welchen ein Deventilationssyndrom festgestellt wurde, erfolgte in der zweiten Studiennacht ein Therapieversuch mittels Beatmung im PLBV-Modus. Hierzu wurde das Gerät Vigaro (Fa. Novamed, Deutschland) verwendet. Das Gerät wurde am Nachmittag eingestellt. Hierbei wurde sich an vorbestehenden Beatmungsparametern orientiert. Eine detaillierte Anleitung zur Geräteeinstellung befindet sich in Anhang 2.

## 2.6 Statistische Auswertung

Folgende Vergleiche wurden durchgeführt:

- Patient\*innen mit Deventilationssyndrom (DVS) versus Patient\*innen ohne Deventilationssyndrom (kDVS) (interindividuelle Analyse)
- Vergleich der Messwerte unmittelbar nach Maskenabnahme, nach zwei und vier Stunden (intraindividuelle Analyse)
- Patient\*innen mit Deventilationssyndrom unter herkömmlicher Beatmung versus unter PLBV-Beatmung (intraindividuelle Analyse)
- Patient\*innen mit Besserung der Symptome im Tagesverlauf versus Patient\*innen ohne Besserung (interindividuelle Analyse).

Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test. Um die beiden Gruppen zu vergleichen, wurde ein ungepaarter T-Test verwendet. Der Vergleich zwischen den beiden Beatmungsmodi erfolgte mittels gepaartem T-Test. Wenn keine

Normalverteilung bestand, wurde ein Mann-Whitney-U Test für die unverbundenen Stichproben und ein Wilcoxon-Rank Test für die verbundenen Stichproben durchgeführt. Das Signifikanzlevel wurde auf  $p=0,05$  festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patient\*innen

Die Studienuntersuchungen fanden von August 2019 bis Februar 2021 statt. Aufgrund der COVID-19-Pandemie mussten die Studienuntersuchungen zwischen März 2020 und Februar 2021 mehrfach unterbrochen werden. Weiterhin erschwerte die Schließung der Klinik im November 2021 die Probandenrekrutierung. Insgesamt nahmen anstelle der initial 40 geplanten Proband\*innen, 31 Patient\*innen an der Studie teil. Davon litten n=11 an einem Deventilationssyndrom (DVS) und n=20 nicht (kDVS). Insgesamt wurden 42 Patient\*innen auf Studientauglichkeit hin untersucht. Davon nahmen 32 an den Basisuntersuchungen teil. Eine Patientin erlitt in der ersten Nacht eine Panikattacke. Daher wurde ihre Studienteilnahme abgebrochen. Eine der Patient\*innen mit Deventilationssyndrom nahm nicht an Visite 3 teil, da sie sich grundsätzlich gegen die nicht-invasive Beatmung entschieden hatte. Näheres ist in Abbildung 4 dargestellt.

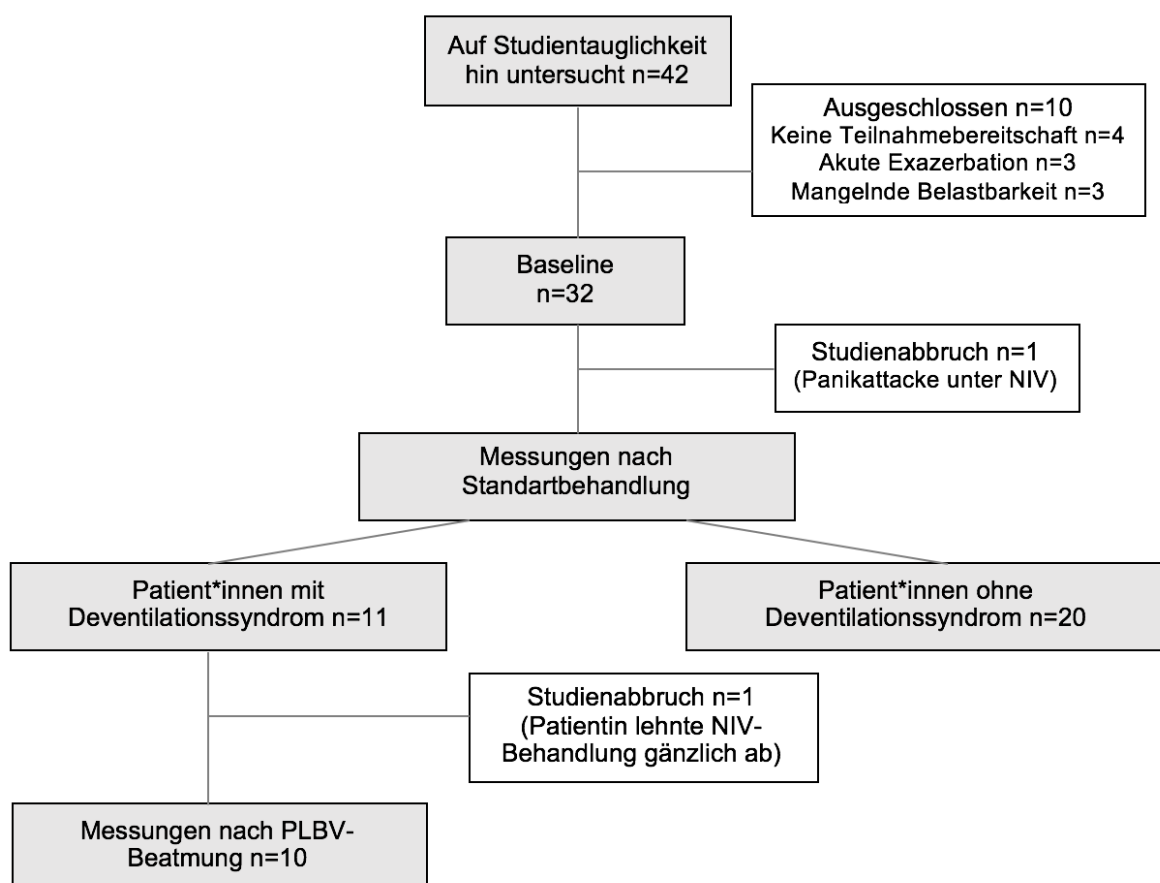


Abbildung 4: Studyflow-Diagramm

### 3.2 Patient\*innencharakteristika

Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Sauerstoffsättigung in Ruhe, Vorhandensein von Begleiterkrankungen, Tabakkonsum, Medikation, Langzeitsauerstofftherapie (LTOT), Grad und Jahr der Erstdiagnose der COPD sowie Anzahl der Exazerbationen im letzten Jahr. Die Deventilationssyndrom-Patient\*innen hatten einen signifikant niedrigeren BMI (DVS:  $22,5 \pm 5,1$ , kDVS:  $27,6 \pm 6,5$ ,  $p=0,032$ ). Die Patient\*innencharakteristika sind im Detail in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2:** Patient\*innencharakteristika

	Patient*innen mit Deventilations- syndrom (n=11)	Patient*innen ohne Deventilations- syndrom (n=20)	p
<b>Patient*innencharakteristika</b>			
Geschlecht m/w (%)	54,5/45,4	35/65	0,291
Alter (Jahre)	68,45±6,47	69,90±6,57	0,573
Größe (m)	1,68±0,10	1,66±0,09	0,695
Gewicht (kg)	63,7±17,8	75,4±16,6	0,078
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,5±5,1	27,6±6,5	<b>0,032</b>
Diagnose COPD seit (Jahren)	11,2±6,4	11,1±7,0	0,955
Pack years (Jahre)	56,4±18,7	46,8±12,9	0,102
LTOT (l)	1,4±1,6	1,5±1,67	0,965

Angegeben sind Mittelwerte±Standardabweichung. Signifikante Werte ( $p<0,05$ ) sind fettgedruckt. BMI: Body Mass Index, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, LTOT: Langzeit-Sauerstofftherapie

Die Einstellungen der Beatmungsgeräte unterschieden sich lediglich im inspiratorischen Trigger (DVS:  $3,3 \pm 0,8$ , kDVS:  $2,6 \pm 0,8$ ,  $p=0,024$ ) und maximaler Inspirationszeit (DVS:  $1,4 \pm 0,3$ , kDVS:  $1,2 \pm 0,2$ ,  $p=0,037$ ). Beide Werte waren in der Gruppe mit Deventilationssyndrom signifikant höher eingestellt. In Tabelle 3 sind die Beatmungseinstellungen vor Studieneinschluss detailliert dargestellt.

**Tabelle 3:** Beatmungseinstellungen vor Studieneinschluss

	Patient*innen mit Deventilations- syndrom (n=11)	Patient*innen ohne Deventilations- syndrom (n=20)	p
<b>Beatmungseinstellungen</b>			
NIV-Therapie Dauer (Monate)	30,7±38,0	21,3±23,6	0,509
IPAP (mmHg)	16,7±4,9	16,7±3,3	0,999
EPAP (mmHg)	5,6±1,2	6,7±1,4	0,051
Druckanstieg	200,4±124,4	302,8±113,4	0,062
Druckabfall	225,8±138,0	358,3±121,6	0,131
Inspiratorischer Trigger	3,3±0,8	2,5±0,8	<b>0,024</b>
Expiratorischer Trigger	2,6±0,5	2,5±0,8	0,922
Ti max (s)	1,4±0,3	1,2±0,2	<b>0,037</b>
Ti min (s)	1,4±0,2	1,2±0,2	0,461
Atemfrequenz	11,8±3,1	13,7±1,8	0,152

Angegeben sind Mittelwerte±Standardabweichung. Signifikante Werte ( $p<0,05$ ) sind fettgedruckt. EPAP: Expiratory Positive Airway Pressure, IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure, NIV: nicht-invasive-Beatmung, Ti: Inspirationszeit

### 3.3 Basismessungen am Nachmittag

In den Messungen der Visite 1 am Nachmittag zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Blutgasanalysen der Patient\*innen mit und ohne Deventilationssyndrom. In den Muskelkraftmessungen schnitten die Patient\*innen ohne Deventilationssyndrom besser ab, als jene, die unter einem Deventilationssyndrom litten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (DVS: 60,73±47,85s, kDVS 82,21±47,09s,  $p=0,094$ ). Im 6-Minuten-Gehtest schnitten die Patient\*innen ohne Deventilationssyndrom signifikant besser ab (DVS: 149,91±112,38m, kDVS 236,65±112,84m,  $p=0,049$ ). Weiterhin erreichten die Patient\*innen mit Deventilationssyndrom signifikant schlechtere Messwerte in der Bodyplethysmographie. Es zeigten sich Unterschiede in der Vitalkapazität (DVS: 50,57±16,91%, kDVS 67,30±12,23%,  $p=0,015$ ) und FEV1 (DVS: 29,77±14,62%, kDVS 38,69±11,83%,  $p<0,001$ ). Im Tiffeneau-Index, der forcierten Inspirationskapazität (FIV1) und der Messung des Einatemluftstroms mittels InCheck-Dial G16 konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Auch die im Residualvolumen gemessenen Unterschiede waren nicht signifikant. Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Quotienten RV/TLC (DVS: 78,78±5,47%, kDVS 69,28±7,11%,  $p<0,001$ ) sowie im Reff (DVS: 320,12±88,51%, kDVS 253,42±146,58%,  $p=0,021$ ), sReff (DVS: 627,67±165,56%, kDVS 394,71±165,56%,  $p=0,006$ ) und Rtot (DVS: 412,47±138,26%, kDVS

298,71±169,41%, p=0,012). Die ausführlichen Messergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4:** Basismessungen am Nachmittag

	<b>Patient*innen mit Deventilationssyndrom (n=11)</b>	<b>Patient*innen ohne Deventilationssyndrom (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>Blutgasanalyse (kapill.)</b>			
pH	7,414±0,02	7,404±0,03	0,302
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	63,26±11,99	63,79±13,2	0,914
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	47,02±9,7	46,69±7,04	0,913
BE	3,98±4,83	3,67±3,43	0,563
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	29,19±6,09	28,58±3,61	0,727
<b>Lungenfunktion</b>			
VCmax (%)	50,57±16,91	67,30±12,23	<b>0,015</b>
FEV1 (%)	29,77±14,62	38,69±11,83	<b>0,001</b>
FEV1/FVC	58,29±10,23	66,23±14,18	0,148
TLC (%)	136,69±20,12	124,67±31,77	0,089
RV (%)	276,69±61,84	218,39±81,48	0,060
RV/TLC	78,78±5,47	69,28±7,11	<b>0,001</b>
Reff (%)	320,12±88,51	253,42±146,58	<b>0,021</b>
sReff (%)	627,67±165,56	394,71±165,56	<b>0,006</b>
Rtot (%)	412,47±138,26	298,71±169,41	<b>0,012</b>
Einatemluftstrom (L/min)	68,18±16,62	72,00±12,61	0,477
<b>Leistungsmessungen</b>			
6MWT, Strecke (m)	149,91±112,38	236,65±112,84	<b>0,049</b>
Borg vorher	4,2±2,6	2,3±2,1	<b>0,038</b>
Borg nachher	8,8±1,2	5,9±2,7	<b>0,030</b>
Muskelkraft, Zeit (s)	60,73±47,85	82,21±47,09	0,094

Angegeben sind Mittelwerte±Standardabweichung. Signifikante Werte (p<0,05) sind fettgedruckt. BE: Base Excess, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: Bicarbonat, PaO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck, PaCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck, VCmax: Maximale Vitalkapazität, FEV1: Forcierte expiratorische 1-Sekunden Kapazität, FVC: Forcierte Vitalkapazität, TLC: Totale Lungenkapazität, RV: Residualvolumen, Reff: effektiver Atemwegswiderstand, sReff: spezifischer Widerstand, Rtot: totaler Atemwegswiderstand, 6MWT: 6-Minuten Gehstest.

Die Patient\*innen mit Deventilationssyndrom erreichten in allen erhobenen Skalen und Fragebögen bis auf den CAT schlechtere Ergebnisse. Sie gaben am Nachmittag einen

signifikant höheren Dyspnoe-Wert auf der Borg-Skala an (DVS:  $3,9 \pm 2,7$ , kDVS  $2,1 \pm 1,9$ ,  $p=0,042$ ). Im SRI erreichten die Deventilationssyndrom-Patient\*innen einen signifikant niedrigeren Summenscore (DVS:  $37,73 \pm 5,69$ , kDVS  $50,61 \pm 16,72$ ,  $p=0,027$ ), außerdem schnitten sie in den Teilkategorien respiratorische Beschwerden (RC) (DVS:  $38,36 \pm 14,33$ , kDVS  $56,47 \pm 23,76$ ,  $p=0,03$ ) und körperliche Belastbarkeit (PF) (DVS:  $24,24 \pm 17,46$ , kDVS  $40,03 \pm 18,51$ ,  $p=0,029$ ) signifikant schlechter ab. Die Unterschiede in den anderen Teilkategorien war nicht signifikant. Auch im Fragebogen des FZ Borstel zu NIV-Effekten bei COPD zeigten sich in der Gruppe mit Deventilationssyndrom größere Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DVS:  $6,21 \pm 1,27$ , kDVS  $4,45 \pm 1,13$ ,  $p=0,001$ ). Hier erreichten die Gruppe mit Deventilationssyndrom weiterhin in den Subkategorien „Einschränkungen des Wohlbefindens“ (DVS:  $6,17 \pm 1,30$ , kDVS  $4,56 \pm 1,56$ ,  $p=0,008$ ) sowie „Vorliegen eines Deventilationssyndroms“ (DVS:  $5,71 \pm 1,80$ , kDVS  $2,64 \pm 2,18$ ,  $p>0,000$ ) schlechtere Ergebnisse. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5:** Dyspnoe und gesundheitsbezogene Lebensqualität

	Patient*innen mit Deventilations- syndrom (n=11)	Patient*innen ohne Deventilations- syndrom (n=19)	p
<b>Borg-Skala</b>	$3,9 \pm 2,7$	$2,1 \pm 1,9$	<b>0,042</b>
<b>CAT</b>	$31,7 \pm 5,7$	$28,1 \pm 7,5$	0,144
<b>SRI-SS</b>	$37,64 \pm 10,10$	$50,61 \pm 16,72$	<b>0,027</b>
SRI-RC	$38,36 \pm 14,33$	$56,47 \pm 23,76$	<b>0,030</b>
SRI-PF	$24,24 \pm 17,46$	$40,03 \pm 18,51$	<b>0,029</b>
SRI-AS	$52,60 \pm 19,57$	$56,73 \pm 22,60$	0,617
SRI-AX	$37,27 \pm 15,23$	$50,82 \pm 26,50$	0,133
SRI-WB	$35,86 \pm 17,40$	$48,45 \pm 21,12$	0,106
SRI-SF	$26,42 \pm 18,98$	$40,17 \pm 20,60$	0,081
<b>FZB Summenscore</b>	$6,21 \pm 1,27$	$4,45 \pm 1,13$	<b>&lt;0,001</b>
FZB Schlafprobleme	$4,36 \pm 2,12$	$3,27 \pm 2,33$	0,212
FZB Dyspnoe	$7,30 \pm 2,33$	$5,08 \pm 2,02$	0,110
FZB Einschränkungen Wohlbefinden	$6,17 \pm 1,30$	$4,56 \pm 1,56$	<b>0,008</b>
FZB Deventilationssyndrom	$5,71 \pm 1,80$	$2,64 \pm 2,18$	<b>&lt;0,001</b>

Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Signifikante Werte ( $p < 0,05$ ) sind fettgedruckt. CAT: COPD Assessment Test, FZB: Research Center Borstel Questionnaire, SRI: Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire, SS: Summary Score, RC: Respiratory Complaints, PF: Physical Functioning, AS: Attending Symptoms, AX: Anxiety, WB: Well-Being, SF: Social Functioning

### 3.4 Messungen am Vormittag nach konventioneller Beatmung

Die Messungen am Vormittag nach konventioneller Beatmung wurden zum einen intraindividuell verglichen, um Veränderungen im Verlauf zu detektieren, zum anderen erfolgte ein Vergleich zwischen beiden Patient\*innengruppen.

#### 3.4.1 Schlafqualität

Bezüglich der Schlafqualität unterschieden sich die Patient\*innen mit Deventilationssyndrom kaum von denen, die nicht unter einem Deventilationssyndrom litten. Die Ergebnisse der Polysomnographie sind in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6:** Schlaf während konventioneller Beatmung

	Patient*innen mit Deventilationssyndrom n=9	Patient*innen ohne Deventilationssyndrom n=20	p
Auto-PEEP	4/11 (36,3%)	6/20 (30,0%)	0,338
AHI	0,7±1,89	2,58±6,29	0,241
Gesamtschlafzeit (min)	293,89±91,19	287,55±79,49	0,860
REM-Phasen	2,11±1,36	1,90±0,91	0,680
REM (%)	10±7,58	13,75±6,84	0,225
Tiefschlaf (%)	37,22±21,90	28,2±13,76	0,279
Schlafeffizienz (%)	68,67±19,30	71,20±19,83	0,750
Wachzustand (min)	127,00±89,61	104,10±95,15	0,541
Aufwachreaktionen	15,89±11,48	11,95±3,83	0,357

Angegeben sind Mittelwerte±Standardabweichung. AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, REM: rapid eye movement, PEEP: positive end expiratory pressure

#### 3.4.2 Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz

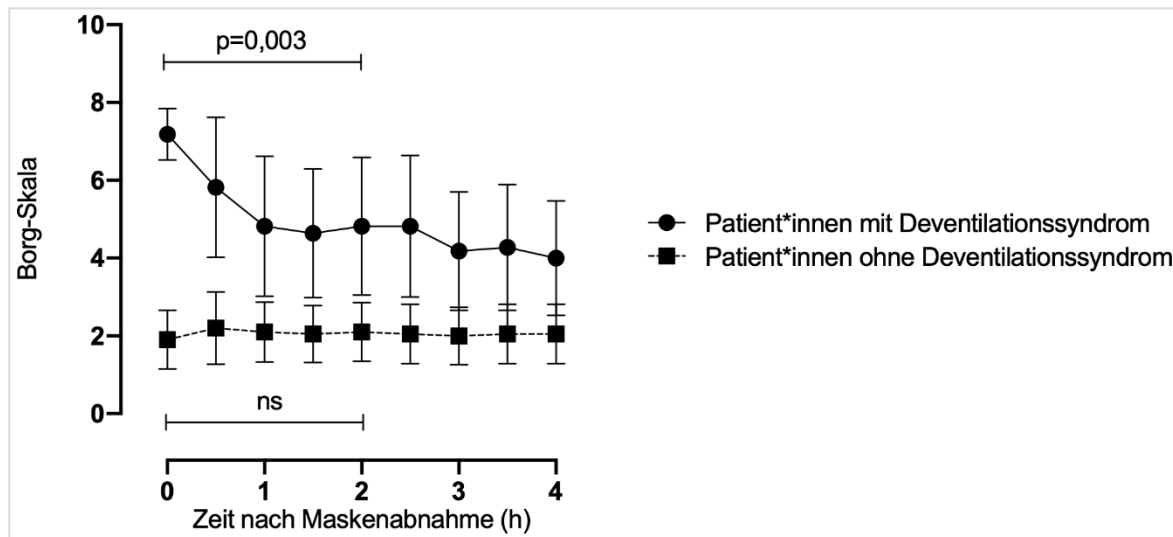
In der halbstündlichen Dokumentation der Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz im Vormittagsverlauf zeigte sich in beiden Gruppen keine relevanten Veränderungen. Die durchschnittliche Herzfrequenz lag nach Maskenabnahme im Normbereich und unterschied sich zwischen den Gruppen nicht (DVS: 82,6±13,7, kDVS: 80,9±13,0, p=0,365), die Sauerstoffsättigung ebenso wenig (DVS: 93,1±3,3, kDVS: 93,2±3,8, p=0,463).

### 3.4.3 Borg-Skala

Die Patient\*innen mit Deventilationssyndrom gaben unmittelbar nach Maskenabnahme eine Dyspnoe von  $7,2 \pm 1,0$  Punkten auf der Borg-Skala an. Die subjektive Atemnot reduzierte sich über den Vormittagsverlauf signifikant auf  $4,8 \pm 2,6$  ( $p=0,003$ ). In der Vergleichsgruppe lag der Skalenwert nach Maskenabnahme bei  $1,9 \pm 1,6$  und veränderte sich über den Vormittagsverlauf nicht signifikant zu  $2,1 \pm 1,6$  ( $p=0,330$ ).

Zur besseren Vergleichbarkeit der Veränderung in beiden Gruppen wurden die Differenzen ( $\Delta$ ) der Vormittagsmessungen verglichen. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Veränderungen ( $\Delta$ ) im Verlauf beider Gruppen, (DVS:  $\Delta$  unmittelbar vs. 2h:  $-2,4 \pm 2,6$ , kDVS  $\Delta$  unmittelbar vs. 2h  $0,2 \pm 0,9$ ,  $p < 0,001$ ).

Der Verlauf ist in Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5:** Borg-Skala nach konventioneller Beatmung. Dargestellt sind Mittelwerte.

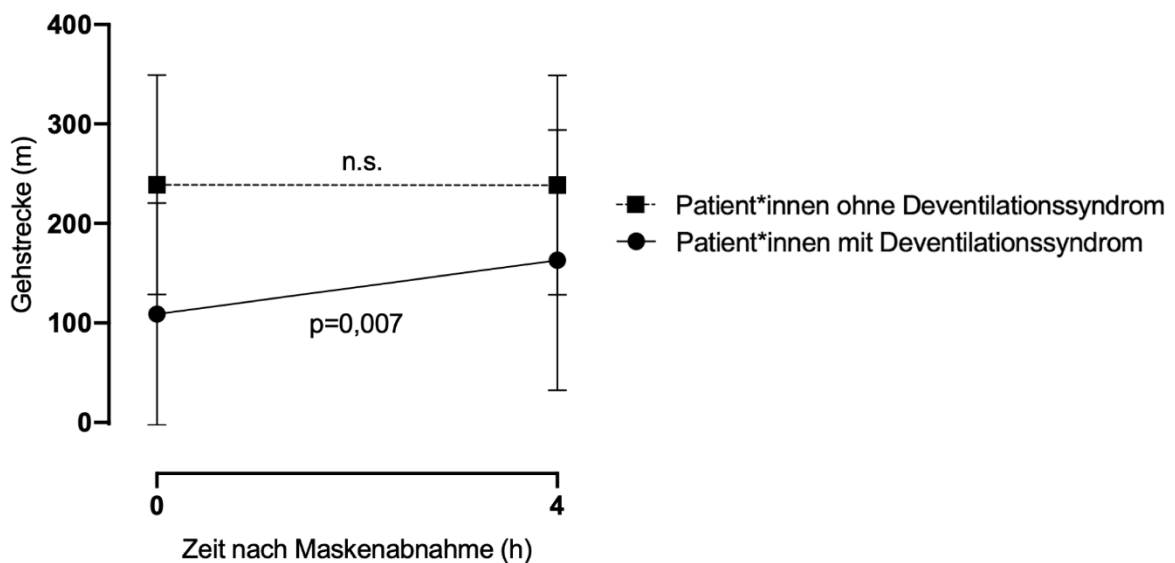
### 3.4.4 6-Minuten-Gehtest

In der Gruppe mit Deventilationssyndrom erreichten die Patient\*innen direkt nach Maskenabnahme eine Gehstrecke von durchschnittlich  $109,00 \pm 106,27$ m im 6-Minuten-Gehtest. Hierbei sank die Sauerstoffsättigung durchschnittlich von  $95,5 \pm 2,1\%$  auf  $90,0 \pm 5,2\%$  ab ( $p=0,005$ ). Die Luftnot stieg auf der Borg-Skala von  $6,1 \pm 3,1$  auf  $8,9 \pm 2,1$  ( $p=0,012$ ). Sechs Patient\*innen (54,5%) brachen den Gehtest nach durchschnittlich einer Minute ab. Beim Gehversuch nach vier Stunden erreichte die Gruppe eine signifikante Steigerung der Gehstrecke auf  $163,09 \pm 130,75$ m ( $p=0,007$ ). Die Sättigung sank dabei von  $95,1 \pm 2,7\%$  auf  $87,5 \pm 6,7$  ( $p=0,001$ ). Die Dyspnoe veränderte sich von  $4,4 \pm 2,7$  auf  $8,4 \pm 1,8$  Punkten auf der Borg-Skala ( $p=0,001$ ). Vier Patient\*innen (36,3%) brachen den Gehversuch ab.

In der Vergleichsgruppe erreichten die Patient\*innen unmittelbar nach Beatmung eine Gehstrecke von  $238,95 \pm 110,33$  m. Hierbei sank die durchschnittliche Sauerstoffsättigung von  $94,2 \pm 3,0\%$  auf  $89,9 \pm 5,7\%$  ( $p < 0,0001$ ). Der Wert auf der Borg-Skala veränderte sich von  $2,5 \pm 1,9$  auf  $6,3 \pm 2,9$  Punkte ( $p < 0,0001$ ). Drei Patient\*innen (15%) brachen den Gehversuch nach durchschnittlich drei Minuten ab. Nach vier Stunden war keine signifikante Änderung der Gehstrecke festzustellen ( $238,45 \pm 107,57$  m,  $p = 0,789$ ). Die Sättigung sank von  $94,7 \pm 2,9\%$  auf  $90,2 \pm 5,6\%$  ( $p < 0,0001$ ). Die Dyspnoe veränderte sich von  $2,4 \pm 2,3$  auf  $6,1 \pm 3,0$  Punkte ( $p < 0,0001$ ). Dieselben drei Patient\*innen (15%) wie in der Frühe brachen den Gehversuch ab.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Veränderung in beiden Gruppen wurden die Differenzen ( $\Delta$ ) der Vormittagsmessungen verglichen. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Veränderungen im Verlauf beider Gruppen (DVS:  $\Delta$  unmittelbar vs. 4h:  $54,09 \pm 50,5$  m, kDVS  $\Delta$  unmittelbar vs. 4h  $-0,5 \pm 8,03$  m,  $p < 0,001$ ).

Der Verlauf ist in Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 6:** 6-Minuten-Gehtest nach Beatmung. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen.

### 3.4.5 Blutgasanalysen

Die Blutgasanalysen veränderten sich im Tagesverlauf in beiden Gruppen nicht signifikant. Detaillierte Messparameter sind in Tabelle 7 aufgeführt.

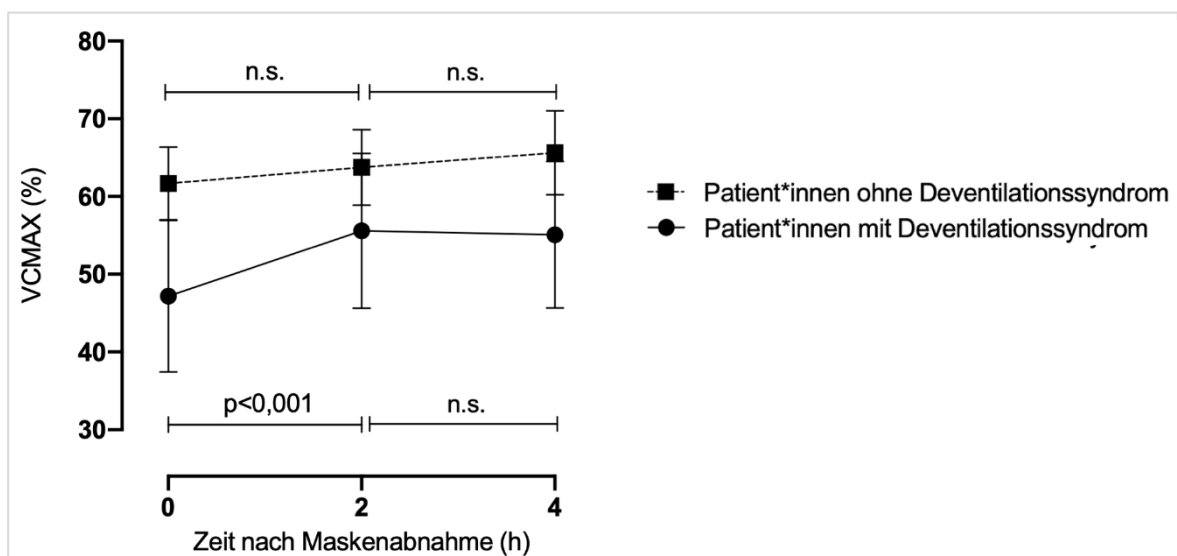
**Tabelle 7:** Blutgasanalysen nach Beatmung

	Patient*innen mit Deventilationssyndrom		Patient*innen ohne Deventilationssyndrom	
	unmittelbar	nach 4h	unmittelbar	nach 4h
pH	7,42±0,05	7,42±0,03	7,40±0,03	7,39±0,03
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	63,56±11,99	65,36±11,24	65,26±15,45	63,33±12,76
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	47,42±5,34	46,71±7,56	49,05±6,68	49,58±6,53
BE	5,23±5,02	4,60±4,48	4,59±3,62	4,24±3,44
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmHg)	30,43±5,48	29,84±5,39	29,54±3,55	29,04±3,38

Dargestellt sind Mittelwerte±Standardabweichung. Die Veränderungen im Verlauf und Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant. PaO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck, PaCO<sub>2</sub>: Kohlenstoffdioxidpartialdruck, BE: Base Excess, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: Bicarbonat

### 3.4.6 Spirometrie und InCheck Dial G16-Messung

Die Patient\*innen, die unter einem Deventilationssyndrom litten, hatten unmittelbar nach der Beatmung eine durchschnittliche maximale Vitalkapazität von 47,10±16,50%. Diese verbesserte sich bis zur nächsten Messung nach zwei Stunden signifikant auf 54,86±14,65%. Nach weiteren zwei Stunden traten keine weiteren signifikanten Veränderungen auf. Der Verlauf ist in Abbildung 7 dargestellt.



Die anderen Lungenfunktionsparameter und der Einatemluftstrom veränderten sich nicht  
**Abbildung 7:** Vitalkapazität nach Beatmung. Dargestellt sind Mittelwerte.

signifikant. In der Gruppe ohne Deventilationssyndrom trat ebenfalls eine geringe Verringerung der Vitalkapazität auf. Diese war jedoch nicht signifikant. Zur besseren Vergleichbarkeit der Veränderung beider Gruppen wurden die Differenzen ( $\Delta$ ) der jeweiligen Vormittagsmessungen untereinander verglichen. Hier zeigte sich, dass die

Zunahme der Vitalkapazität in den ersten zwei Stunden nach Beatmung in der Gruppe der Patient\*innen mit Deventilationssyndrom größer war, als die Veränderung in der Gruppe ohne Deventilationssyndrom. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. (DVS:  $\Delta$ Vitalkapazität unmittelbar vs. 2h:  $7,76 \pm 6,39$  %, kDVS  $\Delta$ Vitalkapazität unmittelbar vs. 2h  $3,55 \pm 8,54$  %,  $p=0,144$ ). Detaillierte Messwerte sind in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8:** Lungenfunktion nach Beatmung

	unmittelbar	nach 2h	nach 4h	p unmittelbar vs. nach 2h
<b>Patient*innen mit Deventilationssyndrom (n=10)</b>				
VCmax (%)	47,10 $\pm$ 16,50	54,86 $\pm$ 14,65	54,55 $\pm$ 14,56	<b>&lt;0,001</b>
FVC (%)	45,40 $\pm$ 18,43	54,27 $\pm$ 14,28	53,64 $\pm$ 17,20	<b>0,006</b>
FEV1 (%)	21,50 $\pm$ 8,94	24,09 $\pm$ 8,05	25,36 $\pm$ 8,61	<b>0,003</b>
FEV1/FVC (%)	36,36 $\pm$ 8,52	35,18 $\pm$ 8,29	36,31 $\pm$ 5,70	0,618
Einatemluftstrom (L/min)	59,00 $\pm$ 19,12	66,50 $\pm$ 13,55	69,09 $\pm$ 12,21	0,067
<b>Patient*innen ohne Deventilationssyndrom (n=20)</b>				
VCmax (%)	61,70 $\pm$ 10,04	65,25 $\pm$ 12,98	66,65 $\pm$ 11,17	0,079
FVC (%)	62,15 $\pm$ 10,75	67,00 $\pm$ 14,07	64,55 $\pm$ 11,86	<b>0,032</b>
FEV1 (%)	31,50 $\pm$ 8,24	34,70 $\pm$ 9,45	37,33 $\pm$ 12,40	<b>0,004</b>
FEV1/FVC (%)	40,49 $\pm$ 10,66	42,45 $\pm$ 10,66	42,91 $\pm$ 9,73	0,29
Einatemluftstrom (L/min)	68,25 $\pm$ 12,48	69,75 $\pm$ 12,92	71,00 $\pm$ 13,24	0,316

Dargestellt sind Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung. Signifikante Werte ( $p < 0,05$ ) sind fettgedruckt. Die Veränderungen im weiteren Verlauf und Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant. VCmax: maximale Vitalkapazität, FVC: forcierte Vitalkapazität, FEV1: forcierte expiratorische Einsekundenkapazität.

### 3.5 Messungen am Vormittag nach PLBV-Beatmung

Die Messergebnisse nach PLBV-Beatmung wurden mit denen nach konventioneller Beatmung verglichen. Weiterhin erfolgte eine Subgruppenanalyse, in der die Patient\*innen, die von der Beatmung im PLBV-Modus profitierten, mit denen verglichen wurden, bei denen sich keine Verbesserung der morgendlichen Luftnot zeigte.

#### 3.5.1 Schlafqualität

Während der Beatmung im PLBV-Modus zeigten sich nur noch bei einem (9,1%) der vormalig vier Patient\*innen (36,3%) Auto-PEEP Phänomene in der Polysomnographie. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der REM-Anteile an der Gesamtschlafzeit von

10,0±7,6% auf 16,8±5,6% (p=0,009). In den anderen gemessenen Parametern traten keine relevanten Veränderungen gegenüber den in Tabelle 6 angegebenen Messwerten auf.

### 3.5.2 Beatmungsparameter

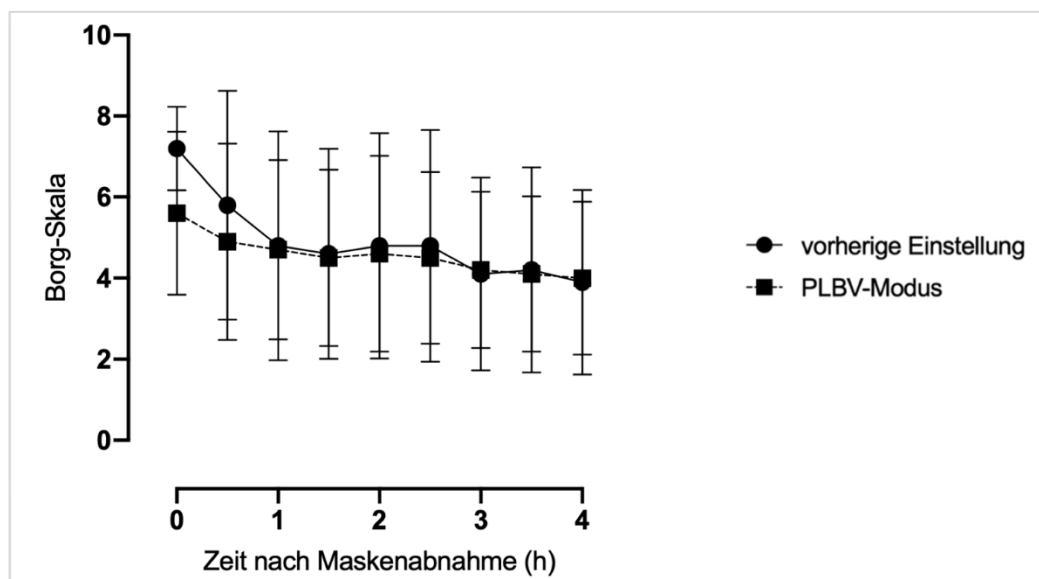
Der inspiratorische Beatmungsdruck wurde signifikant von 17,5±4,4 mbar bei herkömmlicher Beatmung auf 14,6±3,0 mbar im PLBV-Modus reduziert (p=0,002). Der expiratorische Druck wurde nicht relevant von 5,8±1,1 mbar auf 6,1±1,3 mbar verändert (p=0,343).

### 3.5.3 Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz

In der halbstündlichen Dokumentation der Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz im Vormittagsverlauf zeigten sich im Vergleich zum Vortag keine relevanten Veränderungen. Die durchschnittliche Herzfrequenz lag mit 80,9±12,8/min im Normbereich, die Sauerstoffsättigung mit 93,9±2,4% ebenso. Auch im Vormittagsverlauf waren keine relevanten Veränderungen erkennbar.

### 3.5.4 Borg-Skala

Die Patient\*innen gaben unmittelbar nach Maskenabnahme einen Wert auf der Borg-Skala von 5,6±2,0 an. Im Vergleich zum Vortag war dieser signifikant reduziert (Visite 2: 7,2±1,0, p=0,019). Nach 4h sank der Wert auf 4,0±1,8. Diese Veränderung war signifikant (p=0,013). In Abbildung 8 sind die Messungen beider Tage dargestellt



**Abbildung 8:** Dyspnoe nach Beatmung im PLBV-Modus, verglichen mit der vorherigen Einstellung. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung.

### 3.5.5 6-Minuten-Gehtest

Nach der Beatmung im PLBV-Modus erreichten die Patient\*innen direkt nach Maskenabnahme eine Gehstrecke von durchschnittlich  $129,80 \pm 125,44$  m im 6-Minuten-Gehtest. Dies entspricht einer Steigerung im Vergleich zum Vortag. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,087$ ). Hierbei sank die Sauerstoffsättigung durchschnittlich von  $95,5 \pm 2,0\%$  auf  $91,4 \pm 3,6\%$  ( $p=0,003$ ). Die Punkte auf der Borg-Skala stiegen von  $4,9 \pm 2,2$  auf  $8,3 \pm 1,6$  ( $p=0,002$ ). Vier Patient\*innen (40%) brachen den Gehversuch nach durchschnittlich einer Minute ab. Vier Stunden nach Beatmung im PLBV-Modus erreichten die Patient\*innen wie am Vortag nach herkömmlicher Beatmung eine signifikante Steigerung der Gehstrecke auf  $176 \pm 142,63$  m ( $p=0,039$ ). Die Sättigung sank dabei von  $95,8 \pm 2,0\%$  auf  $89,6 \pm 3,6\%$  ( $p=0,002$ ). Die Luftnot auf der Borg-Skala stieg von  $4,7 \pm 1,3$  auf  $8,1 \pm 1,4$  Punkte ( $p=0,002$ ). Dieselben vier Patient\*innen (40%) brachen den Gehversuch ab.

### 3.5.6 Blutgasanalysen

Die Blutgasanalysen unmittelbar nach Maskenabnahme zeigten einen pH-Wert von  $7,42 \pm 0,03$ , der  $\text{PaO}_2$  lag bei  $67,88 \pm 15,58$  mmHg, der  $\text{PaCO}_2$  bei  $47,38 \pm 6,01$  mmHg,  $\text{HCO}_3^-$  bei  $30,43 \pm 5,14$  mmHg und der BE bei  $5,06 \pm 4,53$  mmHg. Nach vier Stunden zeigten sich nur marginale Unterschiede. Es ergaben sich weder relevante Veränderungen zur vorherigen Beatmung noch im Vormittagsverlauf.

### 3.5.7 Spirometrie und InCheck- Messung

Nach der Beatmung im PLBV-Modus konnte eine signifikante Verbesserung der Vitalkapazität unmittelbar nach Beatmung von  $44,40 \pm 15,99\%$  unter herkömmlichen Beatmung auf  $47,70 \pm 16,25\%$  festgestellt werden ( $p=0,040$ ). Es bestand weiterhin eine signifikante Verbesserung der Vitalkapazität von  $47,70 \pm 15,41\%$  unmittelbar nach Maskenabnahme auf  $53,50 \pm 14,43\%$  nach zwei Stunden. In den anderen Lungenfunktionsparametern und der InCheck-Messung wurden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit dem Vortag festgestellt. Tabelle 9 stellt die Messwerte unmittelbar nach Beatmung in beiden Modi dar.

**Tabelle 9:** Lungenfunktion nach PLBV verglichen mit konventioneller Beatmung

---

	herkömmliche Beatmung	PLBV	p
VCmax (%)	44,40±15,99	47,70±16,25	<b>0,040</b>
FVC (%)	41,10±18,91	46,60±18,37	<b>0,032</b>
FEV1 (%)	20,20±9,46	20,80±8,23	0,415
FEV1/FVC (%)	37,25±8,25	33,68±5,37	0,051
Einatemluftstrom (L/min)	59,50±19,214	63,50±15,64	0,462

Angegeben sind Mittelwerte±Standardabweichung. Signifikante Werte ( $p < 0,05$ ) sind fettgedruckt. Die Messung erfolgte unmittelbar nach Maskenabnahme. VCmax: maximale Vitalkapazität, FVC: forcierte Vitalkapazität, FEV1: forcierte expiratorische Einsekundenkapazität

### 3.5.8 Subgruppenanalyse

Von den insgesamt zehn Patient\*innen, welche im PLBV-Modus beatmet wurden, konnte bei sieben eine Reduktion der Atemnot um mindestens einen Punkt auf der Borg-Skala unmittelbar nach Beatmung nachgewiesen werden. Die Patient\*innen, die vom PLBV-Modus profitierten, unterschieden sich von jenen, die nicht profitierten, lediglich in der 6-Minuten Gehstrecke am Nachmittag vor der Intervention (profitiert:  $109,57 \pm 109,96$ m, nicht profitiert:  $260,67 \pm 39,00$ m,  $p = 0,013$ ). In den Lungenfunktionsparametern, Atemwegswiderständen, Borg-Skala am Nachmittag, Muskelkraftmessung und  $O_2$ -Bedarf konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

## 4 Diskussion

Ziel der Untersuchungen war es, das Deventilationssyndrom zu charakterisieren sowie Risikofaktoren und potenzielle Vermeidungsstrategien aufzuzeigen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen bestätigen, dass das Deventilationssyndrom bei COPD-Patient\*innen mit NIV-Beatmung eine häufige Nebenwirkung ist. 35,4% der untersuchten Patient\*innen litten an einem Deventilationssyndrom, was mit den bisherigen Schätzungen von 30-58% übereinstimmt (13,45).

### 4.1 Geeignete Definitionsparameter

Neben der subjektiven Angabe von akut verstärkter Atemnot nach der Beatmung, welche kennzeichnend für das Deventilationssyndrom ist, konnte während des Auftretens des Deventilationssyndroms auch eine deutliche Abnahme der Vitalkapazität gemessen werden. Weiterhin war die im 6-Minuten-Gehtest erreichte Distanz am Morgen signifikant verringert. Dies entspricht einer verringerten Belastbarkeit, welche die Patient\*innen in ihren täglichen Aktivitäten einschränkt. Die Atemnot hielt bei den meisten Patient\*innen zwischen 30 Minuten und einer Stunde an. Bei der Wiederholung der Spirometrie nach zwei Stunden war die Vitalkapazität wieder auf dem Niveau der Basismessungen angekommen. Die Durchführung von Spirometrien nach Abklingen der Luftnot, etwa nach 30 Minuten und einer Stunde, könnte sinnvoll sein, um den zeitlichen Ablauf des Deventilationssyndroms weiter einzugrenzen. Vermutlich ist nach Abklingen der Luftnot auch keine Reduktion der Vitalkapazität mehr nachweisbar. Patient\*innen der Kontrollgruppe gaben keine verstärkte Atemnot an und hatten nur eine geringfügige, nicht signifikante Verringerung der Vitalkapazität nach Beatmung. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass alle Patient\*innen wie gewohnt ihre morgendliche Medikation einnahmen, sodass meist eine Inhalation von Bronchodilatoren im Verlauf stattfand, wodurch sich die Vitalkapazität verbessert haben könnte. In Bezug auf die Medikamenteneinnahme gab es in beiden Gruppen keine Unterschiede, sodass es keine Hinweise auf eine Verzerrung gibt. Weiterhin hatten die Patient\*innen der Vergleichsgruppe im Mittel eine höhere Vitalkapazität, sodass sich die absolute Verringerung des Atemvolumens vermutlich weniger stark auswirkte, als bei den Patient\*innen, die unter einem Deventilationssyndrom litten und eine geringere Vitalkapazität hatten. Im 6-Minuten Gehtest zeigten sich in der Vergleichsgruppe ebenfalls keine Veränderungen im Tagesverlauf. Überraschenderweise zeigten sich während des Auftretens des Deventilationssyndroms keine Veränderungen in der Blutgasanalyse und Pulsoxymetrie. Offenbar sind die Patient\*innen also in der Lage, die kurzzeitige

Erschwerung der Atemarbeit während des Deventilationssyndroms zu kompensieren. Dies erfolgt wahrscheinlich über eine Zunahme der Atemfrequenz (13).

Das Deventilationssyndrom zeichnet sich somit durch akute Atemnot nach nicht-invasiver Beatmung aus, welche etwa eine Stunde anhält und mit einer Reduktion der Vitalkapazität und Leistungsfähigkeit einhergeht. Damit einher geht eine Steigerung der Atemfrequenz und Abnahme der Zwerchfellbewegung (13).

#### **4.2 Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Das Auftreten des Deventilationssyndroms ist mit einer verringerten gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert. Während die meisten Patient\*innen ohne Deventilationssyndrom auf Nachfrage berichten, dass es ihnen durch die Therapie deutlich besser gehe, geben viele Patient\*innen mit morgendlicher Atemnot an, nicht sagen zu können, ob ihnen die NIV-Behandlung helfe. Die Luftnot am Morgen steht oft im Vordergrund, wenn die Patient\*innen über ihre Beatmung berichten. Diese subjektiven Berichte legen nahe, dass Patient\*innen, die unter einem Deventilationssyndrom leiden, in Bezug auf die Lebensqualität weniger von der nicht-invasiven Beatmung profitieren und diese möglicherweise sogar verschlechternd wirkt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde daher mithilfe etablierter Fragebögen systematisch untersucht. In den Summenscores des SRI und den Teilkategorien respiratorische Beschwerden und körperliche Belastbarkeit schnitten die Patient\*innen mit Deventilationssyndrom deutlich schlechter ab. Auch im Fragebogen des Forschungszentrum Borstel schnitten die Patient\*innen im Summenscore und in den Teilkategorien „Einschränkungen des Wohlbefindens“ und „Vorliegen eines Deventilationssyndrom“ schlechter ab. Der SRI ist ein etablierter Fragebogen zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität bei NIV-Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz (43). Die klinische Beobachtung, dass das Auftreten des Deventilationssyndroms mit einer Verringerung der Lebensqualität einhergeht, konnte somit objektiviert werden.

In der Studie wurde weiterhin der Fragebogen aus dem Forschungszentrum Borstel zu Effekten von nicht-invasiver Beatmung bei COPD verwendet. Dieser Fragebogen geht im Vergleich zum etablierten SRI detaillierter auf das Deventilationssyndrom ein. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen legen nahe, dass er geeignet sein könnte, das Deventilationssyndrom zu erfassen. Dennoch ist die Fallzahl zu klein, um seine Eignung evidenzbasiert zu überprüfen. Hierzu müsste der Fragebogen an einer größeren

Patientenkohorte validiert werden. Gleichwohl sind insbesondere die Fragen „Leiden Sie unter morgendlicher Atemnot?“, „Haben Sie nachts unter der Maske Luftnot?“, „Fühlen Sie sich durch die Beatmung aufgebläht?“ und „Geht es Ihnen mit Beatmungsgerät besser als ohne Gerät?“ vermutlich auch unabhängig vom Fragebogen geeignet, um anamnestisch den Verdacht auf das Vorliegen eines Deventilationssyndroms zu erheben.

Diese Studie erlaubt lediglich den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patient\*innen mit und ohne Deventilationssyndrom. Eine Untersuchung des Effekts der Beatmungstherapie auf Patient\*innen, die darunter ein Deventilationssyndrom entwickeln, ist nicht möglich. Hierzu wäre es notwendig, bereits vor Etablierung einer NIV-Therapie sowie anschließend im Verlauf die Lebensqualität zu erfassen. Weiterhin wäre es interessant, den Einfluss einer Behandlung im PLBV-Modus auf die Lebensqualität zu untersuchen. Aufgrund der nur dreitägigen Dauer dieser Studie ist diese hierzu nicht geeignet.

#### **4.3 Risikofaktoren und Pathomechanismus**

Als Ursache des Deventilationssyndroms werden Muskelschwäche, schlechte Schlafqualität und dynamische Überblähung diskutiert (14). In dieser Studie waren in der Muskelkraftmessung keine signifikanten Unterschiede sichtbar, was eine generalisierte Muskelschwäche bei den betroffenen Patient\*innen als alleinige Ursache unwahrscheinlich macht. Das Zwerchfell ist bei allen Patient\*innen mit ventilatorischer Insuffizienz chronisch geschwächt. Dies kann das hochakute Auftreten des Syndroms nicht erklären. Gleichwohl könnte insbesondere ein chronisch geschwächtes Zwerchfell daran scheitern, den hohen, über dynamische Überblähung aufgebauten intrinsischen Druck ohne Hilfe durch ein Beatmungsgerät zu überwinden, zumal der Kraftwinkel des Diaphragmas bei Überblähung ungünstig ist (20).

In Bezug auf die Schlafqualität zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Patient\*innen, welche unter einem Deventilationssyndrom litten und der Kontrollgruppe, sodass mangelhafter Schlaf als Ursache für das Deventilationssyndrom unwahrscheinlich erscheint.

Es zeigte sich, dass die Patient\*innen, die unter einem Deventilationssyndrom litten, nicht nur am Morgen, sondern auch insgesamt schlechter belastbar waren. Auch am Nachmittag erreichten sie durchschnittlich signifikant schlechtere Werte im 6-Minuten-Gehtest und ihre Muskelkraft war in der Tendenz geringer, wenn auch nicht signifikant. Auch die durchgeführten Lungenfunktionsuntersuchungen fielen signifikant schlechter aus. Die

Patient\*innen hatten ein höheres Residualvolumen und einen gegenüber der Vergleichsgruppe erhöhten RV/TLC Quotienten. Ihre Lungen sind demnach stärker überbläht als die der Patient\*innen ohne Deventilationssyndrom. Außerdem zeigten sich in der Bodyplethysmographie höhere Atemwegswiderstände ( $R_{aw}$ ). Die Atemwegswiderstände werden grafisch durch die Atemschleife abgebildet. Diese kann hilfsweise durch den totalen Widerstand ( $R_{tot}$ ) und effektivem Widerstand ( $R_{eff}$ ) beschrieben werden (66). Die Patient\*innen mit Deventilationssyndrom hatten gegenüber der Kontrollgruppe sowohl einen signifikant erhöhten  $R_{eff}$  als auch einen signifikant erhöhten  $R_{tot}$ . Auch die in Bezug auf das intrathorakale Gasvolumen spezifischen Werte ( $sR_{eff}$ ) waren erhöht. Auch Schellenberg et al. konnten eine höhere Atemwegsobstruktion bei Patient\*innen mit Deventilationssyndrom nachweisen (13). Durch den erhöhten Atemwegswiderstand ließe sich die stärkere Überblähung der Patient\*innen erklären. Insbesondere die Expiration ist durch die Obstruktion erschwert. Noch vor der vollständigen Ausatmung beginnt durch das Luftnotempfinden des Patient\*innen eine neue Inspirationsphase, woraus eine dynamische Überblähung resultiert.

Vermutlich besteht bei Patient\*innen mit Deventilationssyndrom, die am Tage stärker überbläht sind, auch während der Beatmung ein höheres Risiko zur Überblähung. Durch die hohen inspiratorischen Drücke und vor allem bei Volumenvorgaben wird den Patient\*innen mehr Inspirationsvolumen zugeführt, als unter Spontanatmung. Dieses benötigt eine längere Zeit, um gegen die hohen Atemwegswiderstände abgeatmet zu werden, was jedoch bis zum nächsten Einatemzug nicht gelingt. Insbesondere dann nicht, wenn eine Atemfrequenz vorgegeben ist. Hohe Atemwegswiderstände mit resultierender Überblähung scheinen somit ein Risiko für das Auftreten eines Deventilationssyndroms zu sein.

Die klinische Beobachtung zeigt, dass betroffene Patient\*innen zum Teil kreative Kompensationsmechanismen entwickeln, die zu einer Reduktion des zentralen Atemwegswiderstandes führen. Dadurch wirken sie der Überblähung entgegen und können das Deventilationssyndrom akut verringern. So berichteten manche Studienpatient\*innen beispielsweise von der Benutzung von Lungentrainern direkt nach dem Aufstehen, dem Adaptieren von nächtlicher Nasenatmung unter der NIV indem sie den Mund mit einem Pflaster verkleben oder häufiges nächtliches Ablegen der Beatmungsmaske, um Luft abzuatmen.

Dass die Patient\*innen mit Deventilationssyndrom in diesen Untersuchungen höhere Atemwegswiderstände hatten, stützt nach dem beschriebenen Modell die Hypothese, dass

das Deventilationssyndrom durch dynamische Hyperventilation entsteht (45,49). Eindeutig belegen lässt sie sich anhand der durchgeführten Untersuchungen jedoch nicht.

Nach dem beschriebenen Modell ist es wahrscheinlich, dass die Verwendung höherer inspiratorischer Drücke ebenfalls die Auftretenswahrscheinlichkeit erhöht. Da in dieser Studie jedoch kein signifikanter Unterschied in den Beatmungsdrücken beider Gruppen bestand, kann diese These nicht überprüft werden. Der inspiratorische Beatmungsdruck ist mit durchschnittlich 16,72 mbar inspiratorisch im Vergleich zu anderen Studien eher gering (9,10). Höhere Beatmungsdrücke können möglicherweise schon bei geringeren Atemwiderständen ein Deventilationssyndrom verursachen. Weiterhin könnten hohe Atemfrequenzvorgaben und Beatmung mit Volumenvorgabe das Risiko für ein Deventilationssyndrom aufgrund der oben beschriebenen Mechanismen erhöhen. Dies sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Es stellt sich die Frage, ob die stärkere Überblähung der Patient\*innen am Tage und nach Beatmung nur durch den gleichen Mechanismus bei hohen Atemwegswiderständen verursacht werden oder ob die aus der Beatmung resultierende Überblähung die Überblähung am Tage langfristig noch verstärken könnte. So könnten etwa Barotraumen, welche durch die hohen Beatmungsdrücke verursacht werden, das Entstehen von Emphysemen begünstigen (49). Wäre dies der Fall, würde das Residualvolumen durch die Beatmung nicht nur akut nach der Beatmung, sondern auch langfristig am Tage, zunehmen. Dies steht im Gegensatz zu der Annahme, dass NIV-Therapie langfristig den RV/TLC Quotienten und die Überblähung reduziert und unter anderem hierdurch der Therapieerfolg eintritt (52). Daher sollte auch der Therapienutzen bei Patient\*innen, bei denen ein Deventilationssyndrom auftritt, diskutiert und untersucht werden. Das Deventilationssyndrom ist eine schwerwiegende Nebenwirkung der NIV-Beatmung. Langzeitstudien wären nötig, um langfristige Folgen des Auftretens eines Deventilationssyndroms in Bezug auf den Therapieerfolg zu untersuchen.

#### **4.4 Beatmung im PLBV-Modus**

Die Patient\*innen, bei denen in der ersten Studiennacht ein Deventilationssyndrom beobachtet werden konnte, wurden in der zweiten Nacht im PLBV-Modus behandelt. Durch die Imitation der Lippenbremse soll dieser die Überblähung vermindern. Tatsächlich verbesserte sich die Vitalkapazität um durchschnittlich 200 ml. Auch konnte eine Abnahme der morgendlichen Luftnot um durchschnittlich zwei Punkte auf der Borg-Skala beobachtet werden. Bei drei von vier Patient\*innen, bei welchen sich unter konventioneller Beatmung Auto-PEEP-Phänomene zeigten, waren diese unter PLBV-Beatmung nicht mehr

vorhanden. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass durch PLBV-Beatmung die Gehstrecke langfristig verbessert werden konnte (64). Auch in dieser Arbeit zeigte sich eine Verbesserung der Gehstrecke. Die Veränderung war jedoch nicht signifikant. Allerdings erfolgten die Messungen dieser Studie unmittelbar nach der ersten Nacht nach Etablierung der PLBV-Therapie. Im klinischen Alltag sind meist mehrere Nächte unter polysomnographischer Überwachung notwendig, um die optimale Einstellung zu gewährleisten. In Langzeitstudien könnten weitere Verbesserungen der angegebenen Parameter untersucht werden. Weiterhin ist diese Studie aufgrund ihres nicht-randomisierten Designs und der verhältnismäßig kleinen Fallzahl nicht geeignet, um den Therapieerfolg des PLBV-Modus eingehend zu evaluieren.

Auch wenn bei den meisten Patient\*innen das Deventilationssyndrom verringert werden konnte, profitierten nicht alle Patient\*innen von der Beatmungsumstellung. Von den insgesamt zehn Patient\*innen, welche im PLBV-Modus beatmet wurden, profitieren sieben Patient\*innen von der Beatmung im PLBV-Modus, bei drei wurde keine Besserung im Sinne einer Verminderung der Luftnot am Morgen festgestellt. Die Patient\*innen, bei denen sich das Deventilationssyndrom verringerte, unterschieden sich hinsichtlich Lungenfunktionsparametern, Atemwegswiderständen und Muskelkraft nicht von denen, bei denen keine Veränderung festgestellt werden konnte. Lediglich ein signifikanter Unterschied in der erreichten Gehstrecke am Nachmittag vor der Intervention konnte nachgewiesen werden. Hierbei erreichten die Patient\*innen, welche nicht von der Veränderung des Beatmungsmodus profitierten, eine deutlich weitere Gehstrecke als jene, die profitierten. Es wäre denkbar, dass das Problem dieser Patient\*innen nicht vorrangig in der dynamischen Überblähung besteht und daher keine Verbesserung durch die Etablierung der Lippenbremsbeatmung eintritt. Die Fallzahl war in diesem Vergleich jedoch sehr gering, sodass es sich ebenfalls um eine statistische Verzerrung handeln könnte. In dieser Studie konnten somit keine prognostischen Parameter erhoben werden, welche eine Beschwerdebesserung durch die Beatmung im PLBV-Modus voraussagen könnten.

#### **4.5 Limitationen**

Die Hauptlimitation der Studie ist ihre geringe Fallzahl. Die mit dem Deventilationssyndrom einhergehenden Einschränkungen der Belastbarkeit schränken auch die Möglichkeiten der Patient\*innen zur Teilnahme an den zum Teil körperlich anstrengenden Untersuchungen ein. Weiterhin ist der Erfolg der Untersuchungen stark von der Motivation der Patient\*innen abhängig. Einige der gescreenten Patient\*innen waren nicht zur Teilnahme bereit, andere schafften einzelne Untersuchungen nicht. Der Abbruch der Studienteilnahme zweier Patient\*innen erfolgte aufgrund einer nächtlichen Panikattacke sowie der Unzufriedenheit

mit der Beatmung. Es ist wahrscheinlich, dass dies unmittelbare Folgen eines Deventilationssyndroms sind. Da das Schlaflabor aufgrund der COVID-19 Pandemie immer wieder geschlossen werden musste, ergaben sich Schwierigkeiten bei der Patient\*innenrekrutierung. Die ehemals geplante Fallzahl von 40 konnte nicht erreicht werden.

Weiterhin wurde im Verlauf der Studie das Studienprotokoll verändert. Ursprünglich war geplant, dass alle teilnehmenden Patient\*innen versuchsweise im PLBV-Modus beatmet werden. Bei Patient\*innen, welche nicht unter einem Deventilationssyndrom litten, war hierdurch jedoch keine Verbesserung der Beatmungssituation zu erwarten. Die meisten Patient\*innen waren daher nicht bereit, zur Studienteilnahme länger im Krankenhaus zu bleiben. Die Auswirkungen der PLBV-Beatmung bei Patient\*innen mit schwerer COPD ohne Deventilationssyndrom konnten daher nicht untersucht werden.

Der mittlere inspiratorische Beatmungsdruck lag bei den Patient\*innen beider Gruppen mit 16,7 mmHg im Vergleich zu anderen, größeren Studien niedrig (11,30,31). Weiterhin waren die Patient\*innen trotz NIV-Therapie mit einem PaCO<sub>2</sub> von im Mittel 47 mmHg noch leicht hyperkapnisch. Die gewählten Drücke stellen einen Kompromiss zwischen Patientenkomfort und maximaler CO<sub>2</sub>-Reduktion dar, für welchen in der Regel hohe Beatmungsdrücke notwendig sind (3). Dennoch ist die Vergleichbarkeit mit bisherigen Studien dadurch eingeschränkt. Die maximale CO<sub>2</sub>-Reduktion mittels hoher inspiratorischer Beatmungsdrücke wurde lange als Zielparame-ter der nicht-invasiven Beatmung angesehen, da angenommen wurde, dass dadurch die besten Therapieeffekte erreicht werden könnten (3). Eine neuere Studie zeigt, dass die CO<sub>2</sub>-Reduktion vermutlich nicht alleinig für die Verringerung der Mortalität verantwortlich ist (67). Auch in Bezug auf andere Therapieerfolgspare-meter, wie Belastbarkeit und Luftnot, ist die Evidenz für den Zusammenhang zwischen CO<sub>2</sub>-Reduktion und Therapieerfolg schwach (3).

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass sie nur über einen Zeitraum von drei Tagen bei bereits etablierter NIV-Therapie stattfand. Daher können keine Aussagen zu den Langzeitfolgen eines Deventilationssyndroms, dem Therapieerfolg der nicht-invasiven Beatmung bei Auftreten eines Deventilationssyndroms sowie dem Langzeittherapieerfolg der PLBV-Beatmung getroffen werden. Langzeitstudien an einer größeren Patient\*innenkohorte sind notwendig, um die durch diese Arbeit generierten Hypothesen zu validieren und die genannten Punkte zu untersuchen.

## 5 Zusammenfassung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist eine der häufigsten Todesursachen weltweit (1). Im Endstadium verursacht sie häufig chronische hyperkapnische Insuffizienz, welche nach aktuellen Leitlinien mit nicht-invasiver Beatmung therapiert wird (2). Hierdurch kann die Mortalität verringert und die Blutgase sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden (11,12,31,38). Eine häufige Nebenwirkung dieser Therapie ist morgendliche Atemnot nach Abnahme der Beatmungsmaske, was im klinischen Alltag als Deventilationssyndrom bezeichnet wird. Obwohl etwa 30-58% der nicht-invasiv beatmeten COPD-Patient\*innen unter einem Deventilationssyndrom leiden (13,45), ist über die zugrundeliegende Pathophysiologie noch wenig bekannt. Als Entstehungsursachen werden dynamische Überblähung durch die Beatmung, eine generalisierte Muskelschwäche oder schlechter Schlaf diskutiert (14). Als Vermeidungsstrategien eignen sich möglicherweise die Optimierung der Beatmungseinstellungen (45) und die Beatmung im Lippenbremsmodus (64).

In dieser Promotion sollte das Deventilationssyndrom anhand gängiger klinischer Parameter näher charakterisiert und Risikofaktoren sowie Vermeidungsstrategien aufgezeigt werden. Von August 2019 bis Februar 2021 wurden bei insgesamt 31 teilnehmenden Patient\*innen Messungen der Lungenfunktion, Blutgasanalysen und 6-Minuten-Gehtests durchgeführt. Die Messungen fanden unmittelbar nach Abnahme der Beatmungsmaske sowie zwei und vier Stunden danach statt. Weiterhin wurde die Luftnot anhand der Borg-Skala erfragt und Fragebogen über die gesundheitsbezogene Lebensqualität beantwortet. Die Untersuchungen wurden an zwei Vormittagen durchgeführt, wobei die Patient\*innen in der ersten Nacht zuvor mit ihrer gewohnten Beatmung schliefen und in der zweiten Nacht im Lippenbremsmodus beatmet wurden.

Die Untersuchungsergebnisse bestätigen, dass das Deventilationssyndrom eine häufige Nebenwirkung der nicht-invasiven Beatmung ist. Bei den Betroffenen konnte eine signifikant reduzierte Vitalkapazität unmittelbar nach Maskenabnahme nachgewiesen werden, welche sich im Tagesverlauf besserte. Daraus resultierte ein signifikant höheres Luftnotempfinden sowie verringerte Belastungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest. Weiterhin gaben die Patient\*innen mit Deventilationssyndrom eine geringere Lebensqualität an, als die der Kontrollgruppe. In der Blutgasanalyse konnten keine Veränderungen nachgewiesen werden. Nach der Beatmung im Lippenbremsmodus nahm das Luftnotempfinden ab und die Vitalkapazität zu. Hohe Atemwegswiderstände scheinen ein Risikofaktor für das Auftreten des Deventilationssyndroms zu sein, was die These stützt, dass dieses durch dynamische Überblähung entstehen könnte.

## 6 Literaturverzeichnis

1. WHO: The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Letzter Zugriff am 18. Januar 2021 um 17:00 Uhr.
2. Windisch W, Dreher M, Geiseler J, Siemon K, Brambri J, Dellweg D, Grolle B, Hirschfeld S, Köhnlein T, Mellies U, Rosseau S, Schönhofer B, Schucher B, Schütz A, Sitter H, Stieglitz S, Storre J, Winterholler M, Young P, Walters S (2017) S2k-Leitlinie: Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz – Revision 2017. *Pneumologie* 71:722–795.
3. Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, Carlucci A, Chatwin M, Clini E, Elliot M, Gonzalez-Bermejo J, Hart N, Lujan M, Nasilowski J, Nava S, Pepin JL, Pisani L, Storre JH, Wijkstra P, Tonia T, Boyd J, Scala R, Windisch W (2019) European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J* 54 (3):1901003.
4. Reisner-Sénélar L (2009) Der Dänische Anästhetist Björn Ibsen: Ein Pionier der Langzeitbeatmung über die oberen Luftwege. unv. Diss. Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt.
5. Gay PC, Patel AM, Viggiano RW, Hubmayr RD (1991) Nocturnal nasal ventilation for treatment of patients with hypercapnic respiratory failure. *Mayo Clin Proc* 66:695–703.
6. Simonds AK, Elliott MW (1995) Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 50:604–609
7. Windisch W, Dreher M, Storre JH, Sorichter S (2006) Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation: Physiological effects on spontaneous breathing. *Respir Physiol Neurobiol* 150:251–260.
8. Leger P, Marie Bedicam J, Cornette A, Reybet-Degat O, Langevin B, Robert B, Marie Polu J, Jeannin L (1994) Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation: Long-term Follow-up in Patients With Severe Chronic Respiratory Insufficiency. *Chest* 105:100–105.
9. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Coorado A, Doner CF, Ambrosino N (2002) The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 20:529–538.

10. Durão V, Grafino M, Pamplona P (2018) Chronic respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease under home noninvasive ventilation: Real-life study. *Pulmonology* 24:280–288.
11. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier-Groeneveld, Nava S, Schönhofer B, Schucher B, Wegschneider K, Criée CP, Welte T (2014) Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2:698–705.
12. Gantzhorn EK, Prior TS, Hilberg O (2019) Long-term non-invasive ventilation for stable chronic hypercapnic COPD. *Eur Clin Respir J* 6(1):e1644893.
13. Schellenberg MD, Imach S, Iberl G, Kirchner M, Herth F, Trudzinski F (2022) Clinical characterization and possible pathophysiological causes of the Deventilation Syndrome in COPD. *Sci Rep* 12(1):1099–1104.
14. Esquinas AM, Ucar ZZ, Kirakli C (2014) Deventilation syndrome in severe COPD patients during long-term noninvasive mechanical ventilation: poor sleep pattern, hyperinflation, or silent chronic muscular fatigue? *Sleep Breath* 18:225–226.
15. Roussos C, Koutsoukou A (2003) Respiratory failure. *Eur Respir J* 22:3–14.
16. Campbell EJM (1965) Respiratory Failure. *BMJ* 1:1451–1460.
17. Zakyntinos S, Roussos C (1993) Hypercapnic respiratory failure. *Respir Med* 87:409–411.
18. Williams MH (1966) Ventilatory failure. *Medicine (Baltimore)* 45:317–330.
19. Roussos C, Macklem PT (1982) The Respiratory Muscles. *N Engl J Med* 307:786–797.
20. Tobin MJ, Laghi F, Brochard L (1985) Role of the respiratory muscles in acute respiratory failure of COPD: lessons from weaning failure. *J Appl Physiol* 107(3):962–970.
21. Fowler WS, Miller RD (1958) Physiologic considerations in the diagnosis and treatment of ventilatory insufficiency *AMA Arch Intern Med.* 102(6):866–870.

22. Huttmann SE, Windisch W, Storre JH (2014) Techniques for the measurement and monitoring of carbon dioxide in the blood. *Ann Am Thorac Soc.* 11(4):645–652.
23. Kabitz H-J, Deutsche Atemwegsliga (2014) Messung der Atemmuskelfunktion: Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). *Dustri-Verl. Feistle, München.*
24. Siddiqui FM, Diamond JM (2018) Lung Transplantation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: past, present, and future directions. *Curr Opin Pulm Med* 24:199–204.
25. Horvath CM, Brill A-K, Baty F, Brutsche MH (2021) Efficacy of non-invasive intelligent volume assured pressure support (iVAPS) and pressure support ventilation (PSV) in clinical practice. *Swiss Med Wkly* 151:e20506.
26. Oscroft NS, Ali M, Gulati A, Davies MG, Quinnet TG, Shneerson JM, Smith IE (2010) A Randomised Crossover Trial Comparing Volume Assured and Pressure Preset Noninvasive Ventilation in Stable Hypercapnic COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* 7:398–403.
27. Storre JH, Bohm P, Dreher M, Windisch W (2009) Clinical impact of leak compensation during non-invasive ventilation. *Respir Med* 103:1477–1483.
28. Schönhofer B, Sonneborn M, Haidl P, Böhler H, Köhler D (1997) Comparison of two different modes for noninvasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: volume versus pressure controlled device. *Eur Respir J.* 10(1):184-91.
29. Nilius G, Katamadze N, Domanski U, Domanski U, Schroeder M, Franke KJ (2017) Non-invasive ventilation with intelligent volume-assured pressure support versus pressure-controlled ventilation: effects on the respiratory event rate and sleep quality in COPD with chronic hypercapnia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12:1039–1045.
30. Murphy PB, Brignall K, Moxham J, Polkey MI, Davidson AC, Hart N (2012) High pressure versus high intensity noninvasive ventilation in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 7:811–818.

31. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Jansen DF, Kerstjens HM, Zijlstra JG, Wijkstra PJ (2011) Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized controlled trial. *Respir Res* 12:112-122.
32. Windisch W, Haenel M, Storre JH, Dreher M (2009) High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 6:72–76.
33. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretti C, Nava S (2000) Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 28:1785–1790.
34. Schönhofer B, Sortor-Leger S (2002) Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J* 20:1029–1036.
35. Navalesi P, Costa R, Ceriana P, Carlucci A, Prinianakis G, Antonelli M, Conti G, Nava S (2007) Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients: helmet versus facial mask. *Intensive Care Med* 33:74–81.
36. Majorski DS, Callegari JC, Schwarz SB, et al (2021) Oronasal versus Nasal Masks for Non-Invasive Ventilation in COPD: A Randomized Crossover Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 16:771–781.
37. Adams AB, Shapiro R, Marini JJ (1998) Changing prevalence of chronically ventilator-assisted individuals in Minnesota: Increases, characteristics, and the use of noninvasive ventilation. *Respir Care* 43:643–649.
38. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, Santolaria F (2000) Long-term Controlled Trial of Nocturnal Nasal Positive Pressure Ventilation in Patients With Severe COPD. *Chest* 118:1582–1590.
39. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PM, Crook AM, Dowson L, Duffy N, Gibson GJ, Hughes PD, Hurst JR, Lewis KE, Mukherjee R, Nickol A, Oscroft N, Patout M, Pepperell J, Smith I, Stradling JR, Wedzicha JA, Polkey MI, Elliott MW, Hart N (2017) Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation. *JAMA* 317:2177–2186.

40. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA (1995) Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 152:538–544.
41. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W (2010) High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 65:303–308.
42. Windisch W (2008) Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur Respir J* 32:1328–1336.
43. Windisch W, Freidel K, Schucher B, Baumann H, Wiebel M, Matthys H, Petermann F (2003) The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire A specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol* 56:752–759. <https://www.atemwegsliga.de/service-220/sri-lebensqualitaet-und-beatmung/fragebogen.html>. Letzter Zugriff am 26. August 2022 um 10:00 Uhr.
44. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Lacasse Y, Guyatt GH, Casanova C, Gay PC, Meecham Jones J, Goldstein RS (2003) A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 124:337–343.
45. Adler D, Perrig S, Takahashi H, Espa F, Rodenstein D, Pépin JL, Janssens JP (2012) Polysomnography in stable COPD under non-invasive ventilation to reduce patient–ventilator asynchrony and morning breathlessness. *Sleep Breath Schlaf Atm* 16:1081–1090.
46. Wiles SP, Aboussouan LS, Mireles-Cabodevila E (2020) Noninvasive positive pressure ventilation in stable patients with COPD. *Curr Opin Pulm Med* 26:175–185.
47. Dellborg C, Olofson J, Hamnegard C-H, Skoogh BE, Bake B (2000) Ventilatory response to CO<sub>2</sub>re-breathing before and after Nocturnal Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation in patients with chronic alveolar hypoventilation. *Respir Med* 94:1154–1160.
48. Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS, Hamnegard CH, Moxham J, Simonds A, Polkey MI (2008) Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with COPD treated with NIV. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 3:453–462.
49. Lukácsovits J, Carlucci A, Hill N, Ceriana P, Pisani L, Schreiber A, Pierucci P, Losonczy G, Nava S (2012) Physiological changes during low- and high-intensity noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 39:869–875.

50. Elliott MW, Mulvey DA, Moxham J, Green M, Branthwaite MA (1991) Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Respir J* 4:1044–1052.
51. Hajian B, De Backer J, Sneyers C, Ferreira F, Barboza KC, Leemans G, Vos W, De Backer W (2017) Pathophysiological mechanism of long-term noninvasive ventilation in stable hypercapnic patients with COPD using functional respiratory imaging. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12:2197–2205.
52. Budweiser S, Heinemann F, Fischer W, Dobroschke J, Pfeifer M (2005) Long-term reduction of hyperinflation in stable COPD by non-invasive nocturnal home ventilation. *Respir Med* 99:976–984.
53. Hannink JDC, Hees HWH van, Dekhuijzen PNR, Helvoort HA, Heijdra YF (2014) Non-invasive ventilation abolishes the IL-6 response to exercise in muscle-wasted COPD patients: A pilot study. *Scand J Med Sci Sports* 24:136–143.
54. Dreher M, Schulte L, Müller T, Ekkernkamp E, Zirlik A (2015) Influence of effective noninvasive positive pressure ventilation on inflammatory and cardiovascular biomarkers in stable hypercapnic COPD patients. *Respir Med* 109:1300–1304.
55. Vadász I, Hubmayr RD, Nin N, Sporn PH, Sznajder JI (2012) Hypercapnia: a nonpermissive environment for the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 46(4):417-421.
56. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, Agusti AA, Vogelmeier CF (2021) Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 203(1):24-36.
57. Soffler MI, Hayes MM, Schwartzstein RM (2017) Respiratory Sensations in Dynamic Hyperinflation: Physiological and Clinical Applications. *Respir Care* 62:1212–1223.
58. Ferracini Cabral L, Elia DC, De Sousa Marins D, Araujo Zin W, Silva Guimarães F (2015) Pursed lip breathing improves exercise tolerance in COPD: a randomized crossover study. *Eur J Phys Rehabil Med* 51(1):79-88.
59. Fagevik Olsén M, Lannefors L, Westerdahl E (2015) Positive expiratory pressure – Common clinical applications and physiological effects. *Respir Med* 109:297–307.

60. Ubolnuar N, Tantisuwat A, Thaveeratitham P, Lertmaharit S, Kruapanich C, Mathiyakom W (2019) Effects of Breathing Exercises in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Rehabil Med* 43:509–523.
61. Sakhaei S, Sadagheyani HE, Zinalpoor S, Markani AK, Motaarefi H (2018) The Impact of Pursed-lips Breathing Maneuver on Cardiac, Respiratory, and Oxygenation Parameters in COPD Patients. *Open Access Maced J Med Sci* 6:1851–1856.
62. Nava S, Bruschi C, Fracchia C, Braschi A, Rubini F (1997) Patient-ventilator interaction and inspiratory effort during pressure support ventilation in patients with different pathologies. *Eur Respir J* 10:177–183.
63. Ranieri VM, Mascia L, Petruzzelli V, Mascia L, Petruzzelli V, Bruno F, Brienza A, Giuliani R (1995) Inspiratory effort and measurement of dynamic intrinsic PEEP in COPD patients: effects of ventilator triggering systems. *Intensive Care Med* 21:896–903.
64. Jünger C, Reimann M, Krabbe L, Gaede KI, Lange C, Herzmann C, Rüller S (2020) Non-invasive ventilation with pursed lips breathing mode for patients with COPD and hypercapnic respiratory failure: A retrospective analysis. *PLOS ONE* 15:e0238619.
65. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N (2009). Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 34(3):648–654. <https://www.atemwegsliga.de/copd-assessment-test.html>, letzter Zugriff am 26. August 2022 um 10:00 Uhr.
66. Criée CP (2009) Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). Dustri-Verl. Feistle, München.
67. Raveling T, Bladder G, Vonk JM, Nieuwenhuis JA, Verdonk-Struik FM, Wijkstra PJ, Duiverman ML (2018) Improvement in hypercapnia does not predict survival in COPD patients on chronic noninvasive ventilation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 13:3625–3634.

## **7 Anhang**

### **7.1 Patienteninformation und Einwilligungserklärung**

#### **Titel der Studie: Definition des Deventilationssyndroms bei nicht-invasiv beatmeten Patienten**

Studienleitung: Dr. med. Christian Herzmann

Kontaktstelle: Klinisches Studienzentrum des Forschungszentrums Borstel, Parkallee 35,  
23845 Borstel, E-Mail: studienzentrum@fz-borstel.de

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir bedanken uns herzlich für Ihr Interesse an der Teilnahme der Studie „Definition des Deventilationssyndroms bei nicht-invasiv beatmeten Patienten“. Im Folgenden soll Ihnen die Studie näher erklärt werden.

Bitte lesen Sie diese Studieninformation sorgfältig durch. Ein Studienmitarbeiter wird mit Ihnen auch direkt über die Studie sprechen. Bitte fragen Sie diesen, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten. Wenn Sie im Verlauf weitere Fragen bezüglich der Studie haben, wenden Sie sich bitte an den aufklärenden Studienmitarbeiter oder direkt an das Klinische Studienzentrum unter oben genannter Adresse.

#### **Worum geht es in dieser Studie?**

Zweck der vorliegenden Studie ist es, die Ursachen und Vorgänge im Körper während des Auftretens von morgendlicher Atemnot, nach nächtlicher Maskenbeatmung (sogenanntes Deventilationssyndrom), festzustellen. Obwohl viele Patienten über dieses Problem klagen, ist es bislang noch weitestgehend unerforscht. Wir hoffen, dass es auf Grundlage der erhobenen Daten in Zukunft möglich sein wird, die morgendliche Atemnot zu therapieren oder sogar ganz vermeiden zu können.

#### **Wieso wurden Sie für diese Studie ausgewählt?**

Sie erhalten eine Therapie mittels Beatmungsmaske. Vermutlich sind Sie nach unseren Kriterien geeignet, um an dieser Studie teilzunehmen.

#### **Wie wird die Studie ablaufen?**

Insgesamt sollen etwa 40 Patienten mit nächtlicher Maskenbeatmung an der Studie teilnehmen. Sollten sie unter morgendlicher Atemnot leiden, wird in der zweiten Studiennacht Ihr gewohntes Beatmungsgerät gegen ein anderes Gerät ausgewechselt.

Wenn dies nicht der Fall ist, enden die Untersuchungen für Sie am zweiten Tag. Die Messwerte der teilnehmenden Patienten werden zur Auswertung in Gruppen zusammengefasst und untereinander verglichen.

### **Wie wird Ihre Teilnahme an der Studie ablaufen?**

Zur Studienteilnahme werden Sie zwei Nächte im Schlaflabor des Forschungszentrums Borstel verbringen. In der ersten Nacht schlafen Sie wie gewohnt mit Ihrem eigenen Beatmungsgerät. Sollten sie darunter morgendliche Atemnot entwickeln, werden in der zweiten Nacht werden Sie durch das Beatmungsgerät Vigarò beatmet. Wenn nicht, endet ihre Teilnahme am zweiten Tag. Zur Aufnahme sowie jeweils am Morgen werden Sie an unterschiedlichen Untersuchungen teilnehmen. Die morgendlichen Untersuchungen sind auf drei Untersuchungszeiten aufgeteilt, wobei die erste unmittelbar nach dem Abnehmen der Maske und die nächsten jeweils 2 und 4 Stunden danach stattfinden.

### **Was ist das Besondere am Beatmungsgerät Vigarò?**

Das Beatmungsgerät Vigarò wurde im Forschungszentrum Borstel entwickelt. Es imitiert technisch die von vielen COPD-Patienten als hilfreich empfundene „Lippenbremse“. Viele Patienten berichten, dass Sie sich durch diese Beatmung weniger „aufgeblasen“ fühlen. Außerdem kommt es weniger häufig zu morgendlicher Atemnot im Vergleich zur Behandlung mit herkömmlichen Beatmungsmaschinen.

### **Welche Untersuchungen werden stattfinden?**

- Erfassung von Vorerkrankungen und Medikation (insbesondere inhalative Medikamente)
- Erfassung der Einstellungen Ihres Beatmungsgerätes und eventueller Sauerstofftherapie
- Körperliche Untersuchung  
Im Rahmen der körperlichen Untersuchung stellen wir Ihre Körpergröße und ihr Gewicht fest und untersuchen mithilfe eines Stethoskops Ihr Herz und Ihre Lunge. Weiterhin untersuchen wir Sie auf Auffälligkeiten am Bewegungsapparat.
- Polysomnographische Untersuchung im Schlaflabor  
Während der nächtlichen Überwachung im Schlaflabor werden verschiedene Aktivitäten ihres Körpers kontinuierlich aufgezeichnet. Dazu werden Ihnen am Abend durch das Personal verschiedene Messelektroden und Messgurte am Körper angebracht, mit denen Sie dann in der Nacht schlafen. Dies ist nicht schmerzhaft. Die Elektroden leiten lediglich Informationen vom Körper ab und können dem Körper keine Ströme zuleiten.

Die Geräte zeichnen folgende Daten auf: Atemfrequenz, Atembewegung, Sauerstoffsättigung, Puls, EKG (Messung der elektrischen Aktivität des Herzens), EEG (Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns), EMG (Messung der elektrischen Aktivität des Kiefer- und Wadenmuskels)

- Pulsoxymetrie

Mittels eines Pulsoxymeters werden die Sauerstoffsättigung Ihres Blutes und der Pulsschlag gemessen. Das Pulsoxymeter ist ein Clip, der über Nacht sowie während der morgendlichen Untersuchungen an Ihrem Finger befestigt wird. Dies ist nicht schmerzhaft.

- Blutgasanalyse

Jeweils am Vormittag nach ihren Nächten im Schlaflabor führen wir bei Ihnen eine Blutgasanalyse durch. Dabei werden Ihnen pro Vormittag während beider Untersuchungszeiten wenige Tropfen Blut aus dem Ohrläppchen entnommen. Diese Entnahme wird von den meisten Patienten als kaum schmerzhaftes, leichtes Pieksen wahrgenommen.

- Venöse Blutentnahme

Am Morgen unmittelbar nach Abnahme ihrer Beatmungsmaske erfolgt eine venöse Blutentnahme. Dazu werden Ihnen nach der üblichen, sterilen Verfahrensweise ca. 30ml Blut aus einer Armvene entnommen, wie sie es von Arztbesuchen kennen.

- Lungenfunktionsprüfung

An beiden Vormittagen werden zwei Lungenfunktionsprüfungen, auch Spirometrien genannt, durchgeführt. Hierzu müssen Sie unter Anleitung des Studienpersonals auf bestimmte Weise in ein Messinstrument atmen. Dieses zeichnet dann bestimmte Kennwerte Ihrer Lunge auf. Weiterhin wird Ihr Einatemluftstrom mittels eines sogenannten InCheck Dial G16-Gerätes auf ähnliche Weise gemessen und erfasst.

- 6-Minuten-Gehtest

Bei dieser Untersuchung sollen Sie so zügig wie möglich 6 Minuten auf einer Strecke von ca. 30m hin- und hergehen. Es wird erfasst, wie viele Meter Sie in den 6 Minuten zurücklegen können, welche Hilfsmittel (z.B. Rollator) verwendet werden und wie die Sauerstoffsättigung Ihres Blutes während der Untersuchung ist. Am Anfang und Ende des Gehtests werden Sie vom beaufsichtigenden Studienmitarbeiter gebeten, ihre Luftnot anhand einer Skala anzugeben.

- Erfassung der Muskelkraft

Für diese Untersuchung erhalten Sie eine 3kg Hantel. Diese sollen Sie mit ihrem stärkeren Arm aus 90° Armbeugung im Takt eines Metronoms zur Schulter führen, solange Sie können. Zeit und Grund des Abbruchs werden erfasst.

- Ausfüllen von Fragebögen

Während der Untersuchungsvisiten werden Sie vom Studienpersonal aufgefordert, verschiedene Fragebögen auszufüllen. Diese sollen uns dabei helfen, den Grad ihrer COPD-Erkrankung und die Ausprägung ihrer Luftnot in verschiedenen Situationen messbar zu machen.

### **Was wird von Ihnen erwartet?**

Der Erfolg der meisten der geplanten Untersuchungen ist stark von Ihrer Mitarbeit abhängig. Damit wir die Ergebnisse verwenden können, bitten wir Sie um motivierte Teilnahme an den verschiedenen Untersuchungen, selbstverständlich im Rahmen ihrer körperlichen Möglichkeiten.

### **Welche Risiken und Nachteile birgt die Studienteilnahme?**

Die Studienteilnahme birgt insgesamt nur geringe Risiken. Einzelne Untersuchungen sind körperlich anstrengend (insbesondere bei Spirometrie, 6-Minuten-Gehtest, und Muskelkraftmessung). Dies kennen Sie bereits aus vorherigen Untersuchungen im Rahmen Ihrer COPD-Therapie. Sollten Sie sich unwohl fühlen oder nicht mehr können, werden die Messungen selbstverständlich jederzeit abgebrochen.

Während des starken Ausatemmanövers der Lungenfunktionsuntersuchung kann es vorübergehend zu Hustenreiz oder Auftreten von Schwindel kommen.

Bei der venösen Blutentnahme und Blutgasanalyse besteht bei korrekter Durchführung keine nennenswerte Entzündungs- oder Verletzungsgefahr. An der Einstichstelle kann es zu Schmerzen kommen oder es kann ein Bluterguss (blauer Fleck) entstehen. In äußerst seltenen Fällen kann eine örtlich begrenzte Entzündung an der Einstichstelle auftreten oder es kann zu dauerhaften Schädigungen von Blutgefäßen oder Nerven kommen.

### **Welchen Nutzen und Vorteile ziehen Sie aus der Studienteilnahme?**

Durch Ihre Teilnahme tragen Sie unmittelbar dazu bei, die Hintergründe über das Auftreten der Atemnot aufzuklären. Auf Grundlage dessen können möglicherweise in Zukunft Behandlungs- oder Vermeidungswege entwickelt werden.

**Besteht eine Versicherung für Schäden, die Ihnen durch die Studie entstehen könnten?**

Aufgrund des geringen Risikoprofils wurde seitens des Prüfzentrums keine spezielle Versicherung abgeschlossen.

**Werden Sie für ihre Teilnahme bezahlt?**

Eine Bezahlung für Ihre Teilnahme an der Studie ist nicht vorgesehen.

**Was erwartet Sie, wenn Sie nicht in die Teilnahme einwilligen?**

Die Teilnahme an der Studie erfolgt freiwillig. Eine Nicht-Teilnahme hat keine negativen Konsequenzen für Sie.

**Können Sie während der Studie ihre Einwilligung zurückziehen?**

Auch nach erteilter Einwilligung, können Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung oder das Verhältnis zu Ihrer behandelnden Ärztin/ ihrem behandelnden Arzt entstehen. Wenn Sie die Studienteilnahme abbrechen, haben Sie das Recht, die Löschung Ihrer bis dahin gesammelten Daten und die Vernichtung des Biomaterials zu verlangen. Wenn Sie bei Rücktritt nicht auf eine Löschung bestehen, werden Ihre bisher erhobenen Daten und das gesammelte Biomaterial unwiderruflich anonymisiert, das heißt eine Zuordnung zu Ihrer Person ist nicht mehr möglich.

**Werden Sie über eventuelle Zufallsbefunde informiert?**

Sollten sich während der durchgeführten Untersuchungen krankhafte Auffälligkeiten zeigen, werden diese Ihnen und Ihrem behandelnden Arzt mitgeteilt, um eine weitere Abklärung einzuleiten.

**Was geschieht mit den Ergebnissen der Studie?**

Die Ergebnisse der Studie werden nach gängiger wissenschaftlicher Praxis veröffentlicht. Die Auswertung der zu veröffentlichenden Daten erfolgt in Gruppen, es werden keine Einzelfälle veröffentlicht. Daher sind keine Rückschlüsse auf die Daten einzelner Patienten möglich.

**Was passiert mit ihrem Biomaterial (Blutproben)?**

Aus dem Ihnen entnommenen Blut werden einige Parameter bestimmt, die Auskunft über Ihre Erkrankung geben könnten.

Blut, das nicht für die sofortige Analyse benötigt wird, wird im Prüfbereich zentrifugiert, aliquotiert, tiefgekühlt gelagert. Sollten Sie dem zustimmen, kann das Material in der hiesigen Biomaterialbank Nord gelagert werden. Hierzu erhalten Sie eine separate Aufklärung.

### **Wer organisiert und bezahlt die Studie?**

Die Studie wird Herrn PD Dr. med. Herzmann, Herrn Dr. med. Rüller und Mareike Lühgen gemeinsam organisiert. Finanziert wird sie aus eigenen Mitteln des Forschungszentrums Borstel.

### **Wer hat die Studie geprüft?**

Die Prüfung der Studie erfolgte durch die Studienleitung. Weiterhin wurde sie von der Ethikkommission der Universität Lübeck am 13.02.2019 genehmigt (Aktenzeichen X19-025).

### **Datenschutzrechtliche Informationen**

Für die Datenverarbeitung ist der Studienleiter verantwortlich. Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des oben genannten Studienziels. Erhoben werden Name, Adresse, Geburtsdatum, Geschlecht sowie die medizinischen Befunde sämtlicher oben genannter Untersuchungen.

Alle unmittelbar Ihre Person identifizierenden Daten (Name, Geburtsdatum, Anschrift) werden durch einen Identifizierungscode ersetzt (pseudonymisiert). Dies schließt eine Identifizierung Ihrer Person durch Unbefugte weitgehend aus. Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form, d.h. ohne direkten Bezug zu Ihrem Namen, elektronisch gespeichert und ausgewertet.

Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie, das bedeutet die oben genannten Studienleiter sowie die Studienschwestern des Klinischen Studienzentrums Borstel. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Ihre Teilnahme an der Studie wird vertraulich behandelt. Die Daten sind vor fremden Zugriff geschützt.

Die Daten werden am Forschungszentrum Borstel gespeichert. Die personenbezogenen Daten werden nach Erreichen des Studienziels, spätestens jedoch nach 5 Jahren anonymisiert. Sie werden nach Ablauf von 10 Jahren gelöscht.

Die Bestimmungen der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) werden eingehalten. Die Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer Daten ist freiwillig. Sie können jederzeit die Einwilligung ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Sie widerrufen. Sie haben das Recht, Auskunft über die Sie betreffende Daten zu erhalten, auch in Form einer unentgeltlichen Kopie. Darüber hinaus können Sie die Berichtigung oder Löschung ihrer Daten verlangen. Dazu wenden Sie sich direkt an das Studienzentrum (Klinisches Studienzentrum des Forschungszentrums Borstel, Parkallee 35, 23845 Borstel, E-Mail: studienzentrum@fz-borstel.de).

Im Falle einer Beschwerde wenden Sie sich an:

- Katrin Cluever, Forschungszentrum Borstel, Parkallee 1-40, 23845 Borstel, kcluever@fz-borstel.de

Sie können sich mit einer Beschwerde auch an die zuständige Datenschutzaufsichtsbehörde wenden:

- Unabhängiges Landeszentrum für Datenschutz Schleswig-Holstein, Holstenstraße 98, 24103 Kiel, E-Mail: mail@datenschutzzentrum.de

## Einwilligungserklärung

Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich - über das Ziel und den Verlauf der Studie, Nutzen und Risiken der Untersuchungen und Behandlung, meine Rechte und Pflichten, den mir zustehenden Versicherungsschutz und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.

Name des Studienteilnehmers:

---

Adresse des Studienteilnehmers:

---

Geburtsdatum des Studienteilnehmers:

---

Ich wurde durch \_\_\_\_\_ über die Studie informiert und aufgeklärt. Ich hatte Gelegenheit, alle meine Fragen zu stellen. Diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet.

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Datum, Unterschrift Patient

---

Datum, Unterschrift aufklärender  
Studienmitarbeiter

---

## **Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung**

Ich bin mit der Erhebung und Speicherung der in der Patienteninformation genannten Daten, insbesondere der sensiblen, personenbezogenen Daten einverstanden. Ich wurde über die Möglichkeiten eines Auskunfts- sowie Widerspruchsrechts informiert.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne, dass mir daraus Nachteile entstehen, widerrufen kann.

Datum, Unterschrift Patient

---

## 7.2 Geräteeinstellung des Vigaro im PLBV-Modus

Geräteparameter	Einstellungshinweis	Typische Einstellung
IPAP	So hoch wählen, dass der transkutane PaCO <sub>2</sub> in der Nacht möglichst weit abgesenkt wird.	15 mbar (14-16 mbar)
EPAP	Nur so weit steigern, dass eine vorbestehende Hypo- und Apnoen vermieden werden.	5 mbar (4-8 mbar)
Differenzdruck	Nur so hoch wählen, dass AutoPEEP weitgehend vermieden wird.	10 mbar (s.o.)
Atemfrequenzvorgabe (AF)	Für PLBV kontraproduktiv	AUS
Inspirationstrigger (Tg I)	Bei Werten unter 5 wird die Inspiration eingeleitet, wenn die Ausatmung des Patienten noch nicht ganz beendet ist. Dies fördert zwar die Überblähung, ist aber manchmal dem Luftnotempfinden des Patienten geschuldet, der selbst die Einatmung beginnt, obwohl er noch nicht vollständig ausgeatmet hat. Dies ist häufig der Fall, wenn der Patient unter Beatmung noch überbläht ist.	5 (4-6 mbar)
Expirationstrigger (Tg E)	Bei Werten von 1 - 5 wird die Expiration zu einem Zeitpunkt eingeleitet, zu dem der Patient seine Einatmung gerade beginnt zu beenden und die maximale Geschwindigkeit des Einatemstroms überschritten ist. Bei sehr kleinen Werten wird die Beatmung vom Patienten manchmal als Abbruch seiner Atemanstrengung wahrgenommen (kann durch die Vorgabe einer minimalen Inspirationszeit kompensiert werden). Ein zu wenig empfindlicher Expirationstrigger (größer 5) fördert die Überblähung, da in dem für eine Hyperinflation sensiblen Transit von der Inspiration in die Expiration der Inspirationsdruck immer kritisch wirksam ist.	3 (2-4 mbar)
Druckanstieggeschwindigkeit (I-Flanke)	Die I-Flanke sollte primär an die Empfindung des Patienten angepasst werden. Sie liegt typischerweise bei 250 msec, kann aber deutlich variieren.	0,25 sec (0,2-0,35)

Minimale Inspirationszeit (Ti-Min)	Ti-Min sollte bis auf individuelle Sondersituationen oder sehr hohe Atemfrequenzen auf 0,6 sec eingestellt sein. Kürzere Inspirationszeiten sind häufig ineffektiv und beruhen in der Regel auf einer Fehltriggerung. Bei einem Expirationstrigger von 1 und evtl. auch 2 sollte die Ti-Min evtl. um 0,1 oder 0,2 sec länger eingestellt werden.	0,6 sec (0,5-0,7)
Maximale Inspirationszeit (Ti-Max)	Ti-Max orientiert sich in erster Linie an der tatsächlichen Inspirationszeit des Patienten. Sie kann am Gerät unter PLBV während entspannter Atmung abgelesen werden. Da die Atemfrequenz des Patienten im nächtlichen Schlaf üblicherweise höher liegt, als im Wachzustand (und damit die tatsächliche Inspirationszeit auch kürzer wird), sollte die am Gerät einzustellende Ti-Max den kürzeren Ti-Max-Werten entsprechen, die unter PLBV-Nutzung abgelesen wurden.	0,9 sec (0,7-1,1)
Lippenbremse		EIN
Lippenbrems- wartezeit (LBWZ)	Die LBZW richtet sich vorwiegend nach dem gewählten IPAP. IPAP hoch = LBWZ lang	0,3 sec (0,2-0,4)
Lippenbremsdruck (LBD)	Der LBD richtet sich dann nach der LBWZ. LBWZ lang = LBD hoch	0,5-1,0 (0,1-1,5)

Nach „Therapieeinstellung des Vigaro im PLBV-Modus“, Rüller (2017), internes Dokument

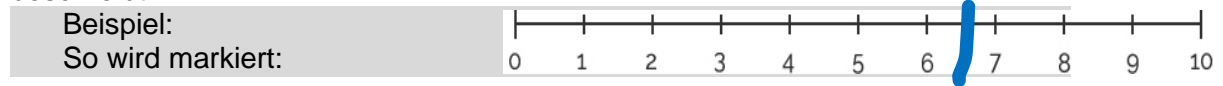
### 7.3 Fragebogen aus der Medizinischen Klinik Borstel zu NIV-Effekten bei COPD

Visitenummer: \_\_\_\_\_ Patient: \_\_\_\_\_ Ausfülldatum: \_\_\_\_\_

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,**  
**in diesem Fragebogen möchten wir gerne etwas über Ihren Gesundheitszustand erfahren.**

1. Wie ist Ihr <b>heutiges</b> allgemeines Befinden im Vergleich zu der Zeit vor der Studienteilnahme?	<input type="checkbox"/> Besser <input type="checkbox"/> Unverändert <input type="checkbox"/> Schlechter
2. Ist <b>heute</b> (anders als die letzten Tage) ein besonders belastender Tag, oder gibt es besondere Umwelteinflüsse für Sie?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
3. Haben Sie wegen Ihrer Lungenerkrankung in den <b>letzten 4 Wochen</b> Kortisontabletten oder -infusionen erhalten?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, aber maximal 5 Tage lang <input type="checkbox"/> Ja, ich habe Kortisontabletten (oder Infusionen) erhalten, und zwar mehr als 5 Tage lang
4. Wie oft waren Sie in den <b>letzten 4 Wochen</b> beim Arzt, weil es Ihnen aufgrund Ihrer Lungenerkrankung schlechter ging (nicht, weil Sie nur ein Rezept brauchten)?	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> 1x <input type="checkbox"/> 2x <input type="checkbox"/> öfter, nämlich ____ Mal.
5. Wie oft waren Sie in den <b>letzten 4 Wochen</b> beim Arzt, weil Sie andere Gesundheitsprobleme hatten?	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> 1x <input type="checkbox"/> 2x <input type="checkbox"/> öfter, nämlich ____ Mal.
6. Wie oft waren Sie in den <b>letzten 4 Wochen</b> stationär im Krankenhaus (mehr als 2 Tage), weil es Ihnen aufgrund Ihrer Lungenerkrankung schlechter ging?	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> 1x <input type="checkbox"/> 2x <input type="checkbox"/> öfter, nämlich ____ Mal.
7. Wie oft waren Sie in den <b>letzten 4 Wochen</b> stationär im Krankenhaus (mehr als 2 Tage), weil Sie andere Gesundheitsprobleme hatten?	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> 1x <input type="checkbox"/> 2x <input type="checkbox"/> öfter, nämlich ____ Mal.

Bitte markieren Sie auf der Skala, welcher Wert die **letzten 24 Stunden** am besten beschreibt.



**Schlaf:**

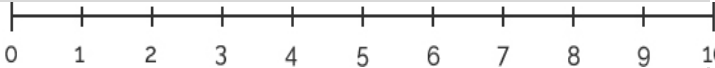
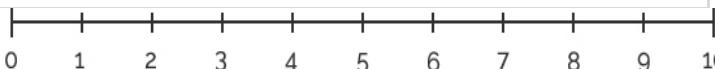
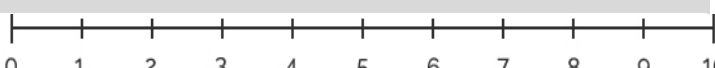
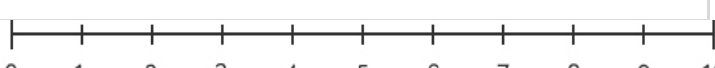

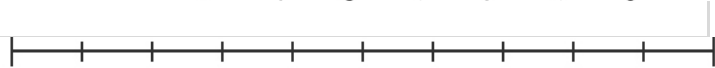
	trifft nicht zu	trifft zu
8. Ich kann nachts gut einschlafen.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
9. Ich kann nachts gut durchschlafen.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
10. Mein Schlaf ist erholsam.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
11. Ich nutze das Beatmungsgerät jede Nacht.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
12. Ich nutze das Beatmungsgerät die ganze Nacht.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
13. Mein Schlaf mit Beatmungsgerät ist besser als ohne Gerät.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

**Luftnot:**

	trifft nicht zu	trifft zu
14. Ich habe nachts unter der Maske Luftnot.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
15. Ich habe morgens Luftnot bei der Maskenabnahme.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
16. Ich habe Luftnot beim Aufstehen und dem ersten Gang zur Toilette.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
17. Ich habe Luftnot beim Waschen oder der Dusche.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
18. Habe Luftnot beim morgendlichen Ankleiden.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
19. Habe Luftnot beim langsamen Gehen durch das Zimmer.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
20. Habe Luftnot bei der täglichen Routine.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
21. Habe Luftnot beim langsamen Treppensteigen (1 Stockwerk).	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
22. Habe Luftnot beim Gang nach draußen.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
23. Habe Luftnot beim gemütlichen Spaziergang.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

**Wohlbefinden:**

	trifft nicht zu	trifft zu
24. Ich fühle mich tagsüber erholt.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

25. Das Essen schmeckt mir.	
26. Ich fühle mich überbläht.	
27. Ich bin spontan und aktiv.	
28. Ich leide an meiner(n) Krankheit(en).	
29. Ich kann mit meiner Lungenerkrankung gut umgehen.	
30. Ich bin frohen Mutes.	

Vielen Dank für Ihre Mithilfe.

## **8 Danksagung**

Ganz besonders danke ich Herrn PD Dr. med. Christian Herzmann für die Annahme als Doktorandin, die Überlassung des Themas sowie für die Betreuung und Unterstützung während des gesamten Projekts.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. Stephan Rüller für die theoretische Einführung in das Thema, die zahlreichen hilfreichen Ratschläge und Erklärungen und hilfreichen Denkanstöße bedanken.

Für die praktische Einarbeitung und wertvolle Hilfe während meiner gesamten Promotion und darüber hinaus danke ich herzlich dem gesamten Team des Klinischen Studienzentrums, Frau Dr. Antonia Sassmann-Schweda, Andrea Glaewe, Lenka Krabbe, Vanessa Schümann und Johanna Döhling. Weiterer Dank gilt Petra Hein und Regina Morwinski aus dem Schlaflabor sowie allen Mitarbeiter\*innen der Klinik, die mir behilflich waren.

Ich danke auch allen Proband\*innen herzlich für ihre Teilnahme an den Versuchen.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während der gesamten Promotionszeit in Wort und Tat unterstützt haben.

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Mareike Lüthgen  
Geburtstag und -ort: 16.01.1996, Marburg

### Ausbildung

2006-2015 Gymnasium Eckhorst, Bargteheide, Schulabschluss Abitur

November 2015 -  
September 2016 Auszubildende der Gesundheits- und Krankenpflege in der  
Schön Klinik Hamburg-Eilbek

Oktober 2016 -  
November 2022 Medizinstudium am Universitätsklinikum Hamburg-  
Eppendorf

März 2018 Äquivalenz zum Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

seit Dezember 2018 Doktorandin in der Medizinischen Klinik Borstel, Leibniz  
Lungenzentrum bei PD Dr. med. Christian Herzmann

Oktober 2021 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

November 2021 –  
Oktober 2021 Praktisches Jahr  
1. Terial Segeberger Kliniken, Innere Medizin  
2. Terial: Städtisches Krankenhaus Lüneburg, Chirurgie  
3. Terial: Sana Klinik Lübeck, Anästhesiologie

November 2022 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Berufliche Erfahrung

Juli 2018 -  
Oktober 2021 Studentische Aushilfe im Schlaflabor der Asklepios Klinik  
Barmbek

Dezember 2019 -  
September 2021 Wissenschaftliche Hilfskraft im Klinischen Studienzentrum  
des Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum  
seit Dezember 2022 Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik III (Pneumologie)  
des UKSH Lübeck

## **Publikation**

Lüthgen, Mareike, Rüller, Stephan, Herzmann, Christian (2022) Characteristics of the deventilation syndrome in COPD patients treated with noninvasive ventilation: an explorative study. *Respir. Res.*, 23(1):13.