

Aus der Klinik für Anästhesiologie
des Universitäts Krankenhauses
Eppendorf - Hamburg

Direktor: Prof. Dr. med. J. Schulte am Esch

**Atmung mit Pressure Support Ventilation
und Proportional Assist Ventilation bei
gesunden Probanden mit gesteigerter Elastance**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

- Aus der Medizinischen Fakultät -
der Universität Hamburg

vorgelegt von Andreas Schmidt

aus Bremervörde

Hamburg 1999

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung und Fragestellung	1
1.1. Respiratorische Insuffizienz	1
1.2. Möglichkeiten der Respiratorassistenz	1
1.3. Die Ventilationsverfahren	2
1.4. Steuerung von Proportional Assist Ventilation	4
1.5. Arbeitshypothese	6
2. Material und Methode	7
2.1. Die Stichprobe	7
2.2. Respirator und Standardeinstellungen	8
2.3. Versuchsablauf	8
2.3.1. Vorbereitung der Probanden	8
2.3.2. Untersuchungsphase	9
2.3.3. Nachbereitung der Probanden	10
2.4. Abbruchkriterien	10
2.5. Meßwerterfassung	10
2.6. Statistik	12
3. Ergebnisse	13
3.1. Hämodynamik	13
3.2. Atmung unter Last	13
3.3. Atmung mit Assistenz	16
3.4. Probandenkomfort mit Assistenz	21
4. Diskussion	22
5. Zusammenfassung	31
6. Literaturverzeichnis	32
7. Anhang	38
7.1. Biometrische Parameter der Stichprobe	38
7.2. Ausschlußkriterien	38
7.3. Tabellarischer Versuchsablauf	39
7.4. Versuchsaufbau Skizze	42
Danksagung	43
Lebenslauf	44

ABKÜRZUNGSVERZEICHNISS

AF	Atemfrequenz
AMV	Assisted Mandatory Ventilation
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIPAP	Biphasic Positive Airway Pressure Ventilation
cm	Zentimeter
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CO ₂	Kohlendioxyd
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
Ecw	Elastance der Thoraxwand
EKG	Elektrokardiographie
Ers	Elastance des respiratorischen Systems
ETCO ₂	Endtidal gemessenes Kohlendioxyd
Hb	Hämoglobingehalt des Blutes
HF	Herzfrequenz
g/dl	Gramm pro Deziliter
kg	Kilogramm
kPa	Kilopascal
l	Liter
mbar	Millibar
mbar/l	Millibar pro Liter
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MiP	maximaler Inspiratorischer Druck
ml	Milliliter
ms	Millisekunden
NIBP	nicht invasiv gemessener Blutdruck
n.s.	nicht signifikant
P 0.1	Index zur Messung des Atemantrieb
Pao	Druck an der Atemwegsöffnung
Pappl	vom Respirator applizierter Druck
PAV	Proportional Assist Ventilation
Paw	Atemwegsdruck
Pdi	transdiaphragmaler Druck
Pdi max	maximaler transdiaphragmaler Druck
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
Pel	durch elastische Rückstellkräfte erzeugter Druck
Pmus	durch die Inspirationsmuskeln erzeugter Druck

Pres	durch Flußwiderstände erzeugter Druck
PSV	Pressure Support Ventilation
PTIdi/Hub	Druck-Zeit Integral des Zwerchfells über einem Atemhub
PTIdi/min	Druck-Zeit Integral des Zwerchfells über einer Minute
rs	respiratorisches System
Rrs	Resistance des respiratorischen Systems
s	Sekunden
SD	Standardabweichung
SpO ₂	Sauerstoffsättigung pulsoxymetrisch gemessen
SIMV	Synchronized Intermittend Mandatory Ventilation
tAz	Gesamtatemzykluszeit
tExp	Expirationszeit
tInsp	Inspirationszeit
tInsp/tAz	Anteil der Inspirationzeit an der Atemzykluszeit
tMus	Zeit der Muskelanspannung
tMus/tAz	Anteil der Muskelanspannungszeit an der Atemzykluszeit
TTdi	Tension Time Index des Diaphragma
VAS	visuelle Analogskala
VT	Atemhubvolumen
\dot{V}	Fluß
$\dot{V}E$	Atemminutenvolumen
WPat/Hub	Probandenarbeit pro Atemhub
WPat/l	Probandenarbeit pro Liter Ventilation
WPat/min	Probandenarbeit pro Minute Atmung
WPat/tot	Anteil der Probandenarbeit an der Gesamtarbeit
WResp/Hub	Respiratorarbeit pro Atemhub
WSumrs/l	Summe der Arbeit am respiratorischen System pro Liter Ventilation
WSumrs/min	Summe der Arbeit am respiratorische System pro Minute
WSumrs/Hub	Summe der Arbeit am respiratorische System pro Atemhub

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1.1. Respiratorische Insuffizienz

Eine ausreichende Atmung zusammen mit einem suffizienten Kreislauf sind die entscheidenden Voraussetzungen für einen optimal funktionierenden Organismus. Die Hauptaufgaben der Atmung sind dabei die Oxygenierung des Gewebes und die Elimination von Kohlendioxid (CO₂).

Bei Störungen der Atmung unterscheidet man zwischen Gasaustauschstörungen und einem Versagen der Atempumpe. Der aus einem Versagen der Atempumpe entstehenden respiratorischen Insuffizienz liegt ein Mißverhältnis der Atemmuskulaturkraft und den ihr entgegenwirkenden passiven Lasten zugrunde. Diese Lasten sind die verschiedenen im respiratorischen System wirkenden elastischen Rückstellkräfte (Elastance) und Strömungswiderstände (Resistance). Sind diese beiden Lasten zusammen größer als die Kraft, welche von der Atemmuskulatur ohne zu ermüden als Dauerleistung aufgebracht werden kann, kommt es zur respiratorischen Insuffizienz. Die Möglichkeit der Einflußnahme auf die Sicherung des Sauerstoffbedarfs und zur CO₂-Elimination durch den Patienten ist dabei eingeschränkt oder sogar aufgehoben. Die entstehende Hypoxie mit den entsprechenden metabolischen Veränderungen schränken die Möglichkeit zur Atemkontrolle durch den Patienten weiter ein.

1.2. Möglichkeiten der Respiratorassistentz

Die insuffiziente Atempumpe läßt sich durch geeignete Assistenz mit einem Respirator ersetzen. Bei Assistenz der Atemarbeit durch den Respirator unterscheidet man eine vollständige von einer teilweisen Übernahme der Atmung. Das American College of Chest Physicans formuliert mehrere klinische Ziele, welche durch den Einsatz von maschineller Assistenz anzustreben sind [1]. Hierbei spielt die Sicherstellung einer ausreichenden arteriellen Sauerstoffsättigung, die Vermeidung einer metabolischen Azidose durch einen unkontrollierten CO₂ Anstieg und eine vollständige oder teilweise Übernahme der Atemarbeit durch den Respirator die entscheidende Rolle.

Da nicht jeder Patient eine vollständige Entlastung von der Atemarbeit benötigt, haben sich zahlreiche Studien mit den Möglichkeiten augmentierender Beatmungsformen befaßt. Es zeigt sich, daß eine Mitarbeit des Patienten bei der Atemarbeit, das heißt eine assistierende Beatmung, die Rückkehr zur eigenständigen Atmung beschleunigt, einer Atrophie der Atemmuskulatur vorbeugen, die Dauer des Krankenhausaufenthalts

verkürzen und die Mortalität im Krankenhaus signifikant senken kann [5,10,11,13,20,32,57].

Für den Einsatz von augmentierenden Beatmungsverfahren im klinischen Alltag bedarf es bestimmter Mindestvoraussetzungen, welche im folgenden aufgeführt sind:

- Sicherer Atemantrieb und neuromuskuläre Übertragung
- Mindestmaß an Atemmuskulaturkraft
- Fehlende Kontraindikationen, wie zum Beispiel eine notwendige Relaxation oder therapeutisch indizierte Hyperventilation

Vordringliches Ziel augmentierender Beatmung ist die Erhaltung und baldige Wiederherstellung der suffizienten Spontanatmung des Patienten. Der Respirator soll dem Patienten dabei in der Weise assistieren, daß eine ausreichende alveoläre Ventilation gesichert wird. Das Miteinander von Spontanatmung und maschineller Assistenz bedarf einer synchronen Interaktion von Mensch und Maschine, bei welcher die Atemanstrengungen des Patienten unterstützt und nicht behindert werden. Die vom Patienten zu verrichtende Atemarbeit muß dabei in einem ökonomischen Verhältnis zum Allgemeinzustand des Patienten stehen, damit sich die Muskulatur erholen kann [24,36].

1.3. Die Ventilationsverfahren

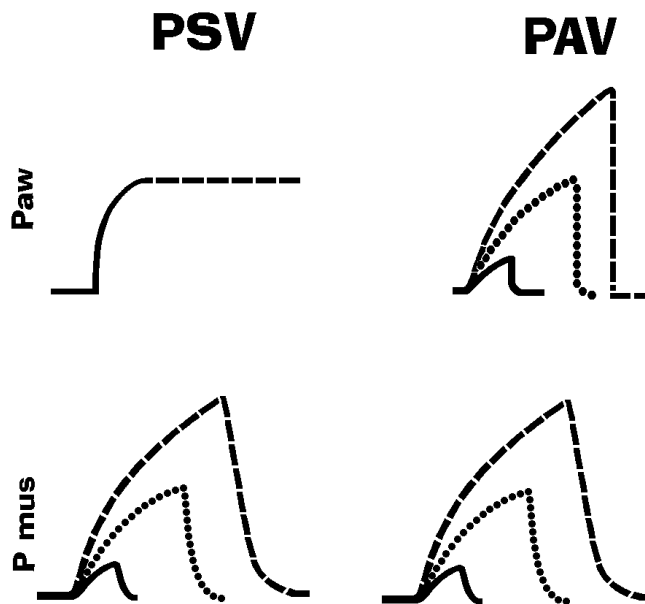
Untersuchungen der vergangenen Jahre haben gezeigt, daß der erste im klinischen Alltag verbreitete augmentierende Beatmungsmodus, Assisted Mandatory Ventilation (AMV) [18] den oben erwähnten Anforderungen nur bedingt gerecht wird. Der Patient kann hierbei allenfalls den Zeitpunkt des Inspirationsbeginns bestimmen, nicht aber Hubvolumen (V_T) und inspiratorischen Fluß (\dot{V}). Kurzfristige Schwankungen des Ventilationsbedarfs werden vom Respirator nicht registriert und müssen, sofern möglich, vom Behandelnden permanent angepaßt werden [34,50]. Daß dies zu Problemen führen kann, zeigte Kanak bereits 1985. Unter Atmung mit Synchronized Intermitted Mandatory Ventilation (SIMV) behinderte der Respirator die Eigenatmung des Patienten. Als Folge erhöhte sich der Sauerstoffverbrauch der Atemmuskulatur und der Zustand des Patienten verschlechterte sich [29].

Mitte der Achtziger Jahre wurden neue Beatmungsformen erarbeitet, welche nicht nur die Initiation eines Atemhubes durch den Patienten erlaubten, sondern sich auch in Tiefe und Dauer des Atemhubes an den Patienten anpaßten. Pressure Support Ventilation (PSV) hat sich dabei als das Standardverfahren der letzten Jahre entwickelt [10,11,12,31,51]. Unter Atmung mit PSV wird jeder spontane Atemzug durch einen

vorgewählten positiven Druck unterstützt. Der Druck ist vom Behandelnden einzustellen. Auf den vom Patienten erzeugten negativen inspiratorischen Druck hin öffnet sich ein Demandventil. Der Respirator liefert für die Zeit der Inspiration den zur Erlangung und Erhaltung des vorgewählten konstanten Druckes nötigen Gasfluß (siehe Abbildung 1). Dieser Druck wird aufrecht erhalten, bis das Abschaltkriterium erfüllt ist. Dieses Kriterium ist bei vielen Respiratormodellen, so auch bei dem von uns verwendeten, ein Abfallen des Inspirationsflusses auf 25% des Spitzenflusses. Der Respirator beendet den Gasfluß und öffnet das Expirationsventil. Die passive Expiration beginnt. Die Atemfrequenz (AF) sowie das Inspiration - Expirationsverhältniss (I:E) werden grundsätzlich durch den Patienten bestimmt. Das Atemhubvolumen hängt hierbei von dem vorgewählten Unterstützungsdruck des Respirators (P_{appl}) und der totalen Impedanz des respiratorischen Systems ab [32]. Auch bei diesem Modus bleiben dem Patienten nur begrenzte Möglichkeiten zur Modulation des Atemmusters. Die Respiratorunterstützung bleibt konstant. Schwankungen des Ventilationsbedarfes von Atemhub zu Atemhub, sowie innerhalb eines Hubes, werden vom Respirator also nicht berücksichtigt [55].

Proportional Assist Ventilation (PAV) ist ein alternatives Beatmungsverfahren, welches ebenfalls synchron einzelne spontane Atemzüge unterstützt [59,60]. Der Respirator liefert hierbei Gas zum Patienten mit einem Druck, der während jedes einzelnen Atemzuges proportional zur Atemanstrengung moduliert wird. Je stärker die Atemanstrengung des Patienten (P_{mus}), also je stärker der „Inspirationssog“, desto stärker ist die Druckunterstützung des Respirators (siehe Abbildung 1). Die Anpassung der Respiratorunterstützung geschieht sowohl innerhalb eines Atemhubes als auch von Atemzug zu Atemzug. Somit spiegelt der Atemwegsdruck (P_{aw}) die Atemanstrengung des Patienten zu jedem Zeitpunkt der Atmung wieder. Weder Atemhubvolumen, Druck, Fluß oder Zeit werden vorbestimmt. Der einzige vom Behandelnden vorzuwählende Parameter ist die Proportionalität zwischen der Atemanstrengung des Patienten und dem vom Respirator zu liefernden Druck. Der Respirator fungiert dabei als ein „verlängerter Arm“ oder ein zusätzlicher Inspirationsmuskel des Patienten. Mit diesem Ventilationsverfahren passen sich der Unterstützungsdruck, Fluß und Volumen proportional den steigenden oder sinkenden Atemanstrengungen des Patienten an [59,60]. Ist das Verhältnis zum Beispiel 1:1, (1 cm H₂O P_{mus} : 1 cm H₂O P_{aw}) so wird die Atemarbeit zu gleichen Teilen zwischen Patient und Respirator geteilt, bei einem Verhältnis von 1:2 übernimmt der Patient einen Teil und der Respirator zwei Teile der Atemarbeit. Mit diesem Atemmodus verbleibt die Kontrolle des Atemmusters hinsichtlich Volumen, Druck und Zeit bei dem Patienten [59,60].

Abb. 1 verdeutlicht den Verlauf des Atemwegsdrucks (P_{aw}) bei PSV und PAV im Verhältnis zur Atemmuskelanstrengung (P_{mus}) [61].



1.4. Steuerung von Proportional Assist Ventilation

In tierexperimentellen Versuchen ist es mit Hilfe des Elektromyogrammes gelungen, aus Nerven und Muskeln Impulse abzuleiten, welche das Atemmuster reflektieren. Transdermale Nervenableitungen sind beim Menschen in klinischer Untersuchung. Aus diesen Signalen läßt sich die aktuelle Atemanstrengung bestimmen und die Respiratorunterstützung entsprechend proportional dazu steuern [16,48]. Die Verfahren haben aufgrund ihrer Invasivität und Störanfälligkeit bisher keine Anwendung beim Menschen im klinischen Alltag gefunden.

Bei PAV mißt der Respirator als Maß für die Atemanstrengung den aktuellen inspiratorischen Fluß und das bis zu diesem Zeitpunkt inspirierte Volumen und errechnet daraus die momentane Atemmuskelfkraft. Der Unterstützungsdruck wird proportional dazu geregelt. Hierbei wird von der Annahme ausgegangen, daß sich der auf einen Körper oder System, in diesem Fall das respiratorische System (r_s), wirkende Druck (P_{appl}) auf die resistiven (P_{res}) und elastischen Kräfte (P_{el}), sowie das Trägheitsmoment des Systems verteilt [37]. Im Respiratorischen System ist das Trägheitsmoment zu vernachlässigen [37], so daß sich folgende vereinfachte Gleichung ergibt:

$$P_{\text{appl}} = P_{\text{el}} + P_{\text{res}} \quad \text{Gleichung 1}$$

Der Druck, der gegen die elastischen Rückstellkräfte des respiratorischen Systems aufzuwenden ist, ergibt sich aus dem im System befindlichen Volumen multipliziert mit der Elastance des Systems, so daß gilt : $P_{\text{el}} = V * E_{\text{rs}}$

Der auf die resistiven Lasten des respiratorischen Systems wirkende Druck ergibt sich aus dem momentan herrschenden Fluß und der Resistance des Systems, so daß gilt: $P_{\text{res}} = \dot{V} * R_{\text{rs}}$. Wenn Elastance und Resistance über den Meßbereich als konstant angenommen werden, also P-V und P- \dot{V} sind linear, ergibt sich folgende Gleichung:

$$P_{\text{appl}} = V * E_{\text{rs}} + \dot{V} * R_{\text{rs}} \quad \text{Gleichung 2}$$

Unter Spontanatmung ist der Unterstützungsdruck gleich 0 ($P_{\text{ao}} = 0$). Somit ist der durch die Atemmuskulatur erzeugte Druck (P_{mus}) der einzige, der auf das respiratorische System wirkt ($P_{\text{appl}} = P_{\text{mus}}$). In Gleichung 2 kann unter spontaner Atmung also P_{appl} durch P_{mus} ersetzt werden. Wenn P_{aw} nicht gleich Null ist, so ist P_{appl} die Summe aus der Muskelkraft und dem Atemwegsdruck.

Es gilt: $P_{\text{appl}} = P_{\text{mus}} + P_{\text{aw}}$ und daraus folgt:

$$P_{\text{mus}} + P_{\text{aw}} = V * E_{\text{rs}} + \dot{V} * R_{\text{rs}} \quad \text{Gleichung 3}$$

oder umgeformt

$$P_{\text{mus}} = V * E_{\text{rs}} + \dot{V} * R_{\text{rs}} - P_{\text{aw}} \quad \text{Gleichung 4}$$

Unter Beatmung können Volumen, Fluß und der Atemwegsdruck kontinuierlich gemessen werden. Wenn auch E_{rs} und R_{rs} abgeschätzt werden können und somit alle Variablen der rechten Seite von Gleichung 4 bekannt sind, kann hieraus die vom Patienten aufgewendete Muskelkraft und somit die augenblickliche Atemanstrengung errechnet werden. Nach dem in Gleichung 4 beschriebenen Rechenweg arbeitet die Respiratorunterstützung unter Proportional Assist Ventilation [59,60]. Der Respirator errechnet also aus dem aktuellen Fluß und dem aktuellen Tidalvolumen die Patientenanstrengung und steuert seinen Assistenzdruck proportional dazu.

Dieses System arbeitet mit einem positiven Feedbackmechanismus. Verstärkt der Patient seine Muskelanstrengung, so erhöht der Respirator seine Unterstützung entsprechend. Vermindert oder beendet der Patient seine Atemanstrengungen, so entwickelt sich, aufgrund der elastischen Rückstellkräfte, ein positiver Druckgradient von den Alveolen zum Respirator, welcher daraufhin seine Gaslieferung einstellt.

Die passive Ausatmung beginnt. Damit diese Rückkoppelung zuverlässig arbeitet, muß der vom Respirator applizierte Druck zu jeder Zeit kleiner sein als die Gesamtkraft, welche zum Überwinden der Impedanz des respiratorischen Systems nötig ist. Ist dies nicht der Fall, wäre auch bei einem Wegfall der Muskelkraft noch ausreichend Druck zur Überwindung der thorakalen Impedanz vorhanden und es gelangte weiterhin

Volumen in den Patienten. Es könnte sich also kein positiver Druckgradient zum Respirator hin aufbauen und dieser würde seine Assistenz nicht abbrechen [59,60].

Der Unterschied zwischen PSV und PAV liegt darin, daß der Atemwegsdruck bei PSV während der Inspiration auf einen vorbestimmten Druck ansteigt und auf diesem Niveau anhält bis die Abschaltkriterien erfüllt sind, unabhängig von den Atemanstrengungen des Patienten. Bei PAV ist der Atemwegsdruck hingegen in seiner Intensität und Zeitdauer von den Atemanstrengungen des Patienten gesteuert. Das Ziel ist also nicht ein vorgegebener Druck, sondern eine Proportionalität zwischen Respiratorunterstützung und Patientenanstrengung.

Younes beschreibt die Steuerung von PAV, indem er die Atemmuskelanstrengung als Maß für den Ventilationsbedarf mißt [59,60]. Eine andere Möglichkeit zur Steuerung des Ventilationsbedarfes ist die Messung von Lastenveränderungen wie Poon sie beschreibt [43]. Verändern sich die Lasten des respiratorischen Systems unabhängig voneinander und ist es möglich diese Veränderung zu messen, so kann daraus der Bedarf an zusätzlicher Atemmuskelfkraft abgeschätzt werden. Das Maß für die respiratorische Assistenz ist dann nicht mehr die Atemmuskelanstrengung, sondern die selektive Kompensation der Lastenveränderungen im respiratorischen System.

1.5. Arbeitshypothese

Ziel des Studiendesigns war es, eine im klinischen Alltag häufig anzutreffende Situation mit erhöhter Elastance und eingeschränkter Fähigkeit zur Kompensation derselben nachzustellen. Die assistierende Beatmung sollte dabei gezielt die Lastenveränderungen kompensieren.

Wir postulierten, daß bei einer Steigerung von Ventilation und Elastance des respiratorischen Systems eine volumenproportionale Unterstützung mit Proportional Assist Ventilation eine effektivere und für den Patienten annehmbarere Assistenz der Spontanatmung ermöglicht, als Atemassistenz mit Pressure Support Ventilation.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Die Stichprobe

Die Stichprobe bestand aus 14 Probanden, acht männlichen und sechs weiblichen. Zwei männliche Probanden brachen die Studie auf eigenen Wunsch ab. In die Auswertung gingen die Daten der 12 Probanden ein, welche die Studie dem Ablaufprotokoll gemäß durchliefen. Die Stichprobe rekrutierte sich aus Angestellten und Studenten des Universitäts Krankenhauses Eppendorf / Hamburg. Keinem der Probanden waren die zu untersuchenden Beatmungsverfahren bekannt, noch kannten sie die Arbeitshypothese oder die Ziele der Studie. Die biometrischen Parameter der Stichprobe sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Einzelwerte der Stichprobe finden sich im Anhang, Seite 37.

Tabelle 1 Biometrische Mittelwerte der Stichprobe

Alter	25,3 $\pm 2,1$	Jahre
Körpergröße	176,8 $\pm 11,8$	cm
Gewicht	68,8 $\pm 11,8$	kg
Hämoglobin	13,7 $\pm 1,2$	mg/dl

Die Anamnese und körperliche Untersuchung vor Studienbeginn ergaben, daß keiner der Probanden an einer Erkrankung litt, die ihn von der Studienteilnahme ausgeschlossen hätte. Eine Schwangerschaft der weiblichen Probandinnen wurde anamnestisch ausgeschlossen. Sieben der zwölf Probanden rauchten zwischen 5 und 25 Zigaretten pro Tag.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission bei der Ärztekammer Hamburg genehmigt. Vor Beginn der Untersuchung erfolgte eine ausführliche Aufklärung der Probanden. Eine schriftliche Einverständniserklärung lag von allen Probanden vor.

2.2. Respirator und Standardeinstellungen

Als Respirator wählen wir eine EVITA 2 (Dräger, Lübeck) mit der Zusatzsoftware 75 n. Dies ist eine Ausführung, die neben allen konventionellen Beatmungsverfahren auch eine Beatmung mit PAV ermöglicht. Zur Verminderung der externen Compliance bestanden In- und Expirationsschenkel aus dehnungsarmen Reptilschläuchen (Intersurgical[®], Berkshire, England) mit einem Durchmesser von 23 mm. Atemwegsbefeuchter und Wasserfallen wurden nicht zwischengeschaltet. An das Y-Stück schlossen wir patientenseitig einen Pneumotachographen (Jaeger[®], Hoechberg, 120 ml Volumen) an. Diesen verbanden wir via antibakteriellem Filter (Pall[®], 70 ml Volumen), mit einer Larynxmaske (Intavent[®]) der Größe 4 (1,4 mm Innendurchmesser, 20 ml Totraumvolumen) an.

Die Beatmung erfolgte in allen Verfahren mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 21%. Der Fluß-Trigger betrug 2 l/min, die Druckanstiegszeit 0,25 Sekunden und der maximale Atemwegsdruck 60 mbar bei einem PEEP von 0 mbar.

2.3. Versuchsablauf

2.3.1. Vorbereitung der Probanden

Die Untersuchung wurde auf der anästhesiologischen Intensivstation des Universitätskrankenhauses Eppendorf durchgeführt. Die Probanden kamen ohne sedierende oder sonstige Prämedikation zur Studie. Nach einer körperlichen Untersuchung und Überprüfung der mindestens sechsstündige Nahrungskarenz wurden die Probanden auf dem Rücken mit 30° Elevation des Oberkörpers gelagert. Es wurden Elektrokardiographie (EKG), Pulsoximetrie, nicht invasive Blutdruckmessung (NIBP) und venöse Verweilkanüle (Vigo 1,2) in Unterarm oder Handrücken installiert. Es folgte eine fünfminütige Protokollierungs- und Kalibrierungsphase der Variablen Herzfrequenz (HF), pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung (SpO₂) und Blutdruck mittels Monitoringsystem (Clinicomp[®], Maquette). Es folgte die Überprüfung des Respirators und seiner Einstellungen. Die Probanden atmeten anschließend für je zwei Minuten mit einem Mundstück und einer Nasenklemme mit den für die Untersuchung vorgesehenen Assistenzverfahren ohne diese erläutert zu bekommen, um vor weiteren invasiven Maßnahmen ihre diesbezügliche Toleranz festzustellen. Nach gelungenem Toleranztest erfolgte die ausgiebige topische Anästhesie beider Nasenhöhlen sowie des Pharynx mit Lidocain Gel 2% und Lidocain Spray 4%.

Wir plazierten zwei Ballonkatheter (Jaeger[®], Hoechberg, Art. Nr. 780 781) zur Messung des gastralen und ösophagealen Druckes in der üblichen Technik [38]. Nach Füllung der Ballons mit 1,5 ml Luft schlossen wir einen analog-digitalen Druckwandler an. Die Lagekontrolle erfolgte anhand eines Okklusionstests und der Druckkurven bei spontaner Atmung [6]. Es folgte die Einführung einer passenden Larynxmaske nach Brain [9]. An der Larynxmaske befestigten wir einen dünnen Absaugkatheder, durch welchen intermittierend Speichel aus dem Mesopharynx abgesaugt wurde. Hierdurch minimierten wir vom Speichel getriggerte Schluckreflexe welche die Probanden als lästig empfanden und die Messung stören konnten. Mittels fiberoptischer Kontrolle verifizierten wir den korrekten Sitz der Maske vor dem Larynxeingang [22].

2.3.2. Untersuchungsphase

Die Probanden wurden mit dem Respirator verbunden und durchliefen eine Kontrollphase unbelasteter und unassistierter Atmung. Es folgte eine ca. fünfminütige Adaptationsphase mit Atmung unter Belastung. Die Belastung bestand zum einen in einer Verdoppelung der Rückstellkräfte von Abdomen und Thorax durch elastische Bandagierung [26,27]. In einem zweiten Schritt schalteten wir 435 ml Totraum zwischen Respirator und Proband. Nach einer erneuten fiberoptischen Kontrolle der Larynxmaskeposition begann in randomisierter Reihenfolge (Tabelle 2) je eine Untersuchungsphase PAV-, PSV-, und Biphase Positive Airway Pressure (BIPAP) assistierter Atmung. Die Auswertung der Ergebnisse unter BIPAP ist Thema einer weiteren Arbeit.

Tabelle 2. Randomisierungsschema des Versuchsablaufes

Proband Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Verfahren 1	PSV	PAV	BIPAP	PSV	PAV	PAV	BIPAP	BIPAP	PSV	PAV	PSV	BIPAP
Verfahren 2	BIPAP	PSV	PSV	BIPAP	BIPAP	PSV	PAV	PAV	PAV	BIPAP	PAV	PSV
Verfahren 3	PAV	BIPAP	PAV	PAV	PSV	BIPAP	PSV	PSV	BIPAP	PSV	BIPAP	PAV

Die Probanden atmeten eine Phase mit Standardassistenzen. Diese betragen für PSV 8 mbar und für PAV 15 mbar/l. Anschließend wurde sie nach Angaben (Handzeichen) der Probanden auf ihr subjektives Optimum verändert oder gegebenenfalls belassen. Der Wechsel von einer Untersuchungsphase zur nächsten erfolgte, wenn endexpiratorisches CO₂ (ETCO₂) und Atemmuster für mindestens eine Minute stabil waren, spätestens jedoch nach zehn Minuten. Am Ende jeder Versuchsphase forderten wir die Probanden auf, mittels visuellen Analogskala (VAS) auf eine standardisierte Frage hin den Grad der Atemanstrengung zu bewerten [40]. Nach Durchlaufen aller Unter-

chungsphasen entfernten wir Totraum und Bandagen. Am Ende des Versuchsdurchgangs stand eine weiteren Kontrollphase unbelasteter Atmung.

2.3.3. Nachbereitung der Probanden

Nach Entfernung von Larynxmaske und Druckmeßballons forderten wir die Probanden auf, ihren Eindruck über die relative Qualität der Atemassistenz während der drei Versuchsphasen in freier Form zu äußern. Es erfolgte eine stichwortartige Dokumentation. Nach Rückgang der Oberflächenanästhesie an Larynx und Pharynx erfolgte ein Trinkversuch mit klarem Wasser, 60 Minuten später ein Eßversuch. Erst nach erfolgreichem Abschluß dieser Versuche wurden die Probanden entlassen. Bis dahin überwachten wir weiterhin kontinuierlich Blutdruck, Herzfrequenz und SpO₂. Ein schematischer Versuchsablauf findet sich im Anhang, Seite 38.

2.4. Abbruchkriterien

Kriterien, die zum Abbruch der Studie führen konnten:

- Wunsch des Probanden;
- Auftreten von Dyspnoe oder Thoraxschmerzen;
- Herzfrequenz < 50/Minute oder > 150/Minute;
- Systolischer Blutdruck <80 mmHg oder > 160 mmHg;
- Nicht zu behebende Leckage an der Larynxmaske;
- Auftreten sonstiger unerwünschter Ereignisse;

Zwei Probanden brachen die Studie aufgrund einer Larynxmaskenintolleranz auf eigenen Wunsch ab. Weitere Abbruchkriterien traten nicht ein.

2.5. Meßwerterfassungen

Der Atemwegsdruck wurde kontinuierlich zwischen Pneumotachograph und Larynxmaske direkt am Atmungsfilter abgegriffen. Den Gasfluß zeichneten wir über dem Pneumotachograph mittels Druckdifferenz auf. Der Widerstand des Tachographen betrug 0,036 kPa/l/s. Der Pneumotachograph war in dem von uns verwendeten Meßbereich linear. Die Erfassung des ösophagealen Druckes als Parameter für den Pleura-

druck [36] und des gastralen Druckes erfolgte mit einem Polyethylenballonkatheder und piezo-resistiven Druckaufnehmern (Sensor Technics[®], Puchheim) [6,38]. Die analogen Meßwerte der Variablen Druck und Fluß wurden kontinuierlich in einen Druckaufnehmer eingespeist und digital gewandelt. Der Druckwandler filterte die Daten mit einer Frequenz von 30 Hertz. Zur Datenerfassung diente ein IBM kompatibler PC mit einer Digitalisierungsfrequenz von 100 Hertz. Zur Dokumentation und Verarbeitung der Meßwerte verwendeten wir Spezialsoftware auf der Basis von Labview[®] (National Instruments).

Den transdiaphragmalen Druck (Pdi) errechneten wir durch digitale Subtraktion aus pleuralem- und abdominalem Druck. Die vom Respirator angezeigten Meßwerte für Hub- und Minutenvolumina (\dot{V}_E) sowie die Atemfrequenz zeichneten wir in Abständen von drei Minuten auf.

Die Überwachung der Vitalparameter Herzfrequenz, EKG und SpO₂ erfolgte kontinuierlich und wurde alle drei Minuten dokumentiert. Das ETCO₂ griffen wir kontinuierlich per T-Stück (Normocap[®], Datex Helsinki 12 ml Volumen) zwischen Bakterienfilter und Larynxmaske ab und zeichneten es ebenfalls in dreiminütigen Intervallen auf. Als Maß für den Atemantrieb untersuchten wir den P 0.1 [39]. Hierbei verschlossen wir während jeder Untersuchungsphase mehrmals der Atemweg für die ersten 100 ms der Inspiration. Das Ergebnis dieser Messungen mittelten wir aus mindestens fünf Werten. Die Bestimmung des maximalen Inspirationsdruck (MIP), definiert als maximaler negativer Atemwegsdruck, erfolgte durch einen kurzzeitigen endexpiratorischen Verschuß von In- und Expirationsschenkel, während der Proband zu maximalen Inspirationsanstrengungen aufgefordert wurde [35]. Der Atemwegsverschuß zur Bestimmung von P 0.1 und MIP erfolgte mittels pneumatischer Verschußventile vom Mushroom Typ (Bennett[®], USA). Diese waren im Inspirationsschenkel vor dem Y-Stück, und im Expirationsschenkel dem Respirator eigenen Flußsensor nachgeschaltet. Auf Seite 42 im Anhang findet sich eine Skizze des Versuchaufbaus. Die subjektive Atemanstrengung ermittelten wir am Ende einer jeden Versuchsphase mit einer 20 cm langen visuellen Analogskala [40]. Die Skala war nicht unterteilt und nur am oberen Ende mit max. sowie am unteren Ende mit min. beschriftet. Allen Probanden wurde dabei die folgende Frage wörtlich verlesen:

„Suchen Sie sich einen Punkt auf der Skala, von dem Sie denken, daß er am besten Ihre Anstrengung beim Atmen widerspiegelt. Nehmen Sie irgendeinen Punkt, den Sie wollen. Gesteigerte Anstrengung beim Atmen sollte durch Auswahl eines höher gelegenen Punktes deutlich gemacht werden.“

Die Inspirationszeit (t_{Insp}), die Expirationszeit (t_{Exp}), sowie die Zeit eines Atemzyklus (t_{Az}) bestimmten wir anhand der Fluß - und Druckkurven. Als Referenz der Muskelanspannung diente dabei die Anspannungszeit des Diaphragmas.

Die Bestimmung der Compliance führten wir während unbelasteter Atmung, sowie unmittelbar vor und nach Beginn der Versuchsphasen durch. Zur Bestimmung der Druck-Volumen-Beziehung von Lunge und Brustwand verschlossen wir das Schlauchsystem des Respirators mittels pneumatischer Verschlußventile für wenige Sekunden. Die Probanden wurden aufgefordert die Atemmuskulatur zu entspannen und dabei die Stimmritze offen zu halten, so daß relativ zur Atemruhelage die Lungenvolumina und die allein von den elastischen Rückstellkräften bewirkten Drücke am Larynx und im Ösophagus - respektive Thorax - in Beziehung gesetzt werden konnten. Dieses Manöver wiederholten wir bis zu fünf mal bei verschiedenen Lungenvolumina [54].

Für das Druck-Zeit-Integral über dem Diaphragma (PTI_{di}) berechneten wir, die Fläche unterhalb der Kurve des P_{di} . Bei der Berechnung des Tension-Time Index (TT_{di}) als Parameter für den Sauerstoffverbrauch der Atemmuskulatur [7,8], berücksichtigten wir die modifizierten Ergebnisse von Barnard [4].

Für die Berechnung des TT_{di} ergibt sich somit folgende Formel:

$$\text{TT}_{\text{di}} = \frac{\text{PTI}_{\text{di}}}{P_{\text{dimax}}} * \frac{t_{\text{Mus}}}{t_{\text{Az}}}$$

2.6. Statistik

Für die Ergebnisse wurden Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) berechnet. Die Vergleiche zwischen den Zuständen wurden nach Anova und Prüfung auf Normalverteilung per t-Test für paarigen Stichproben durchgeführt. Das Signifikanzniveau legten wir auf $p < 0,05$ fest.

3. Ergebnisse

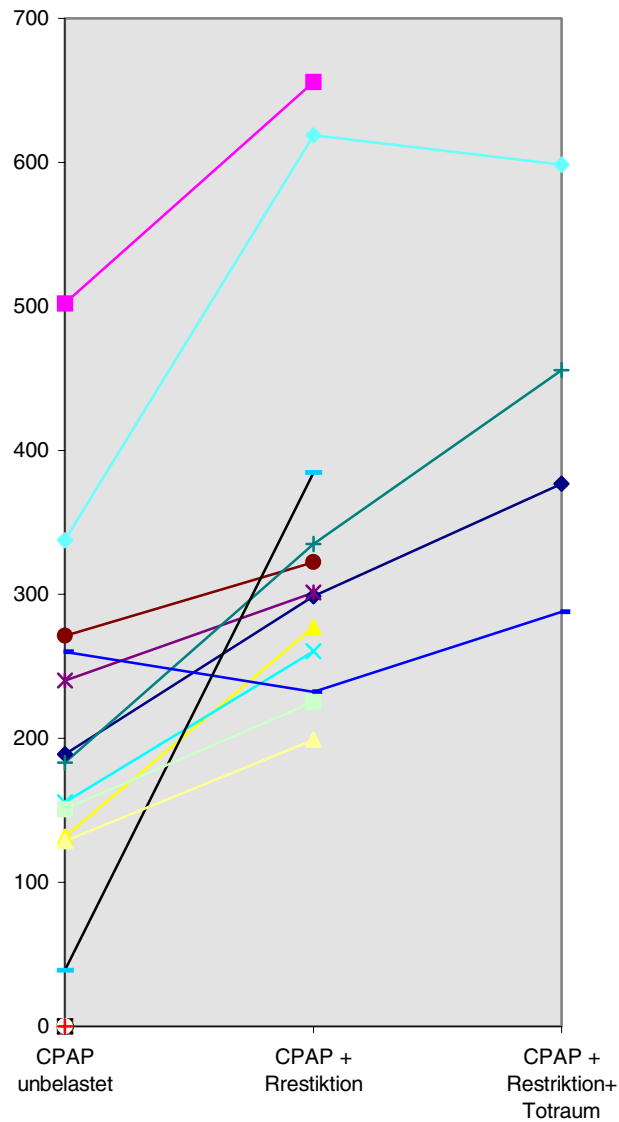
3.1. Hämodynamik

Unter unbelasteter Atmung betrug die mittlere Herzfrequenz 79 ± 17 Schläge pro Minute, der mittlere Blutdruck 108 ± 11 mmHg und die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung $99 \pm 1\%$. Unter Belastung mit oder ohne Assistenz stiegen Herzfrequenz und Blutdruck leicht an. Die höchste mittlere Frequenz mit 81 ± 18 Schläge pro Minute fand sich bei Atmung mit Restriktion ohne Assistenz. Der höchste mittlere Blutdruck lag mit 112 ± 11 mmHg bei Atmung unter PAV. Die Änderungen sind nicht signifikant und entsprechen den klinischen Normalwerten. Die Sauerstoffsättigung änderte sich nicht.

3.2. Atmung unter Last

Alle Probanden waren in der Lage, auch nach elastischer Bandagierung ohne Assistenz zu atmen. Die Elastance der Thoraxwand steigerte sich von $2,71 \pm 1,1$ l/mbar während Atmung mit Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) ohne Belastung auf $5,32 \pm 2,02$ l/mbar mit elastischer Bandagierung. Die weitere Belastung durch einen Totraum führte bei acht Probanden bereits zur Dyspnoe, die den schnellen Beginn der Respiratorassistenz erforderlich machte. Für die Atmung mit voller Belastung ohne Assistenz konnten somit keine aussagekräftigen Gruppendaten erhoben werden.

Abb. 2 stellt die Entwicklung von PTI_{di}/min bei hinzufügen von Restriktion und Totraum dar.



In Abbildung 2 zeigt die Entwicklung des Druck-Zeit-Integrals des Zwerchfells über eine Minute (PTI_{di}/min) als Maß für die Muskelanstrengung deutlich die erfolgreiche Steigerung der thorakalen Elastance durch elastische Bandagen. Das Integral stieg im Mittel von $215,7 \pm 120$ mbar*sek auf $342,6 \pm 147$ mbar*sek an ($p=0,001$). Nur bei vier Probanden war eine Datenerhebung bei zunehmender Belastung mit Restriktion und Totraum möglich. Es zeigte sich trendhaft ein weiterer Anstieg des Integrals.

Tabelle 3 zeigt die Veränderungen von Atemarbeit und Atemmuster durch Belastung mit elastischer Bandagierung. Die zu verrichtende Atemarbeit pro Liter Atemhubvolumen stieg von $0,87 \pm 0,37$ Joule/l auf $1,28 \pm 0,37$ Joule/l an. Das Ergebnis ist hochsignifikant ($p=0,002$). Das Atemminutenvolumen blieb bei steigender Atemfrequenz mit $11,6 \pm 5,0$ l/min beziehungsweise $11,2 \pm 5,4$ l/min gleich. Das Tidalvolumen sank entsprechend. Die geringfügigen Anstiege von P 0.1 und $ETCO_2$ sind nicht signifikant. Der TTdi als Parameter für die Auslastung der Atemmuskulatur stieg von $0,04 \pm 0,02$ auf $0,06 \pm 0,02$ an ($p=0,001$).

Tabelle 3 zeigt die Veränderungen von Atemmuster und Atemarbeit bei thorakaler und abdomineller Restriktion (CPAP + Restrikt.).

		CPAP unbelast.	CPAP + Restrikt.	Signifikanz
<u>Belastung</u>				
ElastW	l/mbar	2,71 ± 1,12	5,32 ± 2,02	<0,001
<u>Atemmuster</u>				
V_T	Liter	0,90 ± 0,28	0,77 ± 0,36	n.s.
AF	Züge/min	12,51 ± 5,10	14,21 ± 5,89	n.s.
Ṁ_E	l/min	11,62 ± 5,01	11,20 ± 5,38	n.s.
t_{Az}	s	5,49 ± 2,02	4,86 ± 4,86	n.s.
t_{Insp}	s	2,26 ± 0,71	2,08 ± 0,77	n.s.
t_{Insp}/t_{Az}		0,42 ± 0,06	0,43 ± 0,06	n.s.
<u>Atemarbeit</u>				
W_{Pat}/l	Joule/l	0,87 ± 0,37	1,28 ± 0,37	0,002
PT_{ldi}/min	mbar*sek	215,7 ± 119,9	342,6 ± 147,0	0,001
PT_{ldi}/Hub	mbar*sek	18,49 ± 7,93	27,22 ± 16,67	n.s.
W_{Pat}/min	Joule/min	11,45 ± 10,34	15,32 ± 11,30	0,032
TTdi		0,04 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,001
<u>Ventilation</u>				
ETCO₂	mmHg	38,42 ± 8,63	40,33 ± 9,45	n.s.
<u>Atemantrieb</u>				
P 0.1		-2,02 ± 1,49	-2,23 ± 1,39	n.s.

3.3. Atmung mit Assistenz

Tabelle 4 stellt die von den Probanden gewählte Einstellung der Respiratorassistenz auf das jeweilige Optimum nach einer Atemphase mit Standardeinstellung dar. Bei Atmung unter PSV ergab sich ein mittlerer Unterstützungsdruck von $11,8 \pm 2,4$ mbar mit einem Min- und Maximum von (7,5/15). Bei PAV benötigten die Probanden eine mittlere volumenproportionale Unterstützung von $13,3 \pm 3,2$ mbar/l (10/20).

Tabelle 4 zeigt das subjektiv gewählte Unterstützungs-optimum bei PSV und volumenproportionaler PAV für einzelne Probanden

	PSV mbar	PAV mbar/l
Standardeinstellung	8	15
<u>Proband Nr.</u>		
1	10	15
2	7,5	15
3	15	15
4	10	10
5	12	17
6	15	20
7	15	10
8	12	10
9	10	12
10	12,5	10
11	12,5	12,5
12	10	12,5
mittleres Unterstützungs-niveau	11,79 $\pm 2,40$	13,25 $\pm 3,22$

Tabelle 5 zeigt das Atemmuster während Atmung mit der jeweils optimalen Respiratorunterstützung. Unter Atmung mit PAV fand sich mit $1,23 \pm 0,4$ l ein höheres Hubvolumen als bei PSV mit $1,11 \pm 0,2$ l. Die Atemfrequenz war langsamer. Daraus ergab sich ein annähernd gleiches Minutenvolumen bei beiden Verfahren von $17,5 \pm 4,9$ l/min bei PSV und $17 \pm 9,8$ l/min bei PAV. Diese Ergebnisse spiegelten sich auch in einem deutlich höheren Spitzenfluß bei PSV mit $1,18$ l/s versus $0,93$ l/s bei PAV wieder ($p=0,001$). Entsprechend der Atemfrequenz war die Zeit eines Atemzyklus bei PSV mit $4,32 \pm 1,36$ Sekunden kürzer als bei PAV mit $4,98 \pm 1,86$ Sekunden. Bei fast gleichem Anteil der Muskelanspannungszeit an der Gesamatemzykluszeit (t_{Mus}/t_{Az})

0,49 \pm 0,08 bzw. 0,07 fiel auf, daß ein signifikanter Unterschied im Anteil der Inspirationszeit am der Gesamtzeit ($t_{\text{Insp}}/t_{\text{Az}}$) bestand. Dieser war mit 0,4 \pm 0,05 bei PSV kürzer als bei PAV mit 0,46 \pm 0,05 ($P < 0,001$).

Tabelle 5 zeigt das Atemmuster unter optimaler Atmung mit PSV und PAV

		PSV	PAV	Signifikanz
VT	l	1,11 \pm 0,22	1,23 \pm 0,36	n.s.
AF	Züge/min	15,32 \pm 5,15	13,81 \pm 5,73	n.s.
\dot{V}_E	l/min	17,46 \pm 4,94	17,02 \pm 6,75	n.s.
Spitzenfluß	l/s	1,18 \pm 0,21	0,93 \pm 0,30	0,001
tAz	s	4,32 \pm 1,36	4,98 \pm 1,86	
tInsp	sek	1,70 \pm 0,41	2,23 \pm 0,65	
tInsp/tAz		0,40 \pm 0,05	0,46 \pm 0,05	0,001
tMus	sek	2,04 \pm 0,45	2,32 \pm 0,70	
tMus/tAz		0,49 \pm 0,08	0,49 \pm 0,07	n.s.

Tabelle 6 zeigt, daß die Summe der von Respirator und Proband am respiratorischen System gemeinsam geleisteten Arbeit pro Atemhub ($W_{\text{Sumrs}}/\text{Hub}$) bei PAV mit 2,5 \pm 1 Joule geringfügig höher war, als bei PSV mit 2,29 \pm 0,6 Joule ($p=0,026$). Berücksichtigt man das höhere Hubvolumen bei PAV, so fand sich bei der Gesamtatmarbeit in einer Minute oder für einen Liter Tidalvolumen kein signifikanter Unterschied. Die Gesamtarbeit pro Liter Hubvolumen (W_{Sumrs}/l) war mit 1,95 \pm 0,21 Joule bei PSV und 1,92 \pm 0,34 Joule bei PAV annähernd gleich.

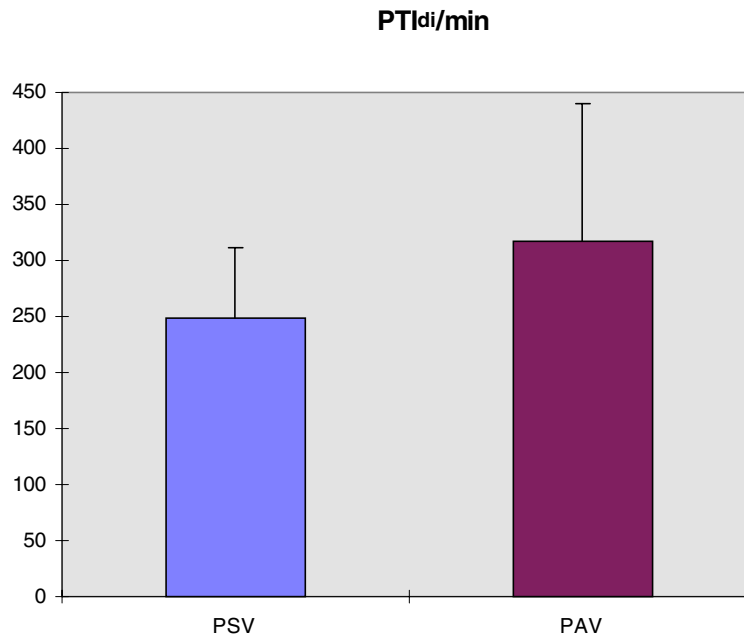
Die vom Probanden geleistete Arbeit pro Liter Hubvolumen (W_{Pat}/l) war dagegen bei PSV mit 0,85 \pm 0,3 Joule signifikant niedriger als mit 1,22 \pm 0,4 Joule bei PAV ($p=0,001$), siehe Abbildung 5. Bei der Atemarbeit des Probanden über eine Minute ($W_{\text{Pat}}/\text{min}$) fand sich bei PSV mit 15,6 \pm 8,1 Joule deutlich weniger Patientenarbeit als bei PAV mit 22,2 \pm 14,3 Joule ($p=0,014$).

Das Druck-Zeit-Integral über dem Zwerchfell pro Atemhub war mit 17,1 \pm 5,1 bei PSV niedriger als bei PAV mit 24,5 \pm 9,8 ist ($p < 0,01$). Das Druck-Zeit-Integral über dem Zwerchfell über eine Minute zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$), siehe Abbildung 3. Der Tension-Time Index des Diaphragmas spiegelte die vorangegangenen Ergebnisse mit hoher Signifikanz wieder.

Tabelle 6 zeigt die Verteilung der Gesamtatemarbeit (WSumrs) und die Atemarbeit der Probanden (WPat) unter Atmung mit PSV und PAV.

		PSV	PAV	Signifikanz
<u>Atemarbeit insgesamt</u>				
WSumrs/Hub	Joule	2,29 ± 0,55	2,50 ± 0,96	0,026
WSumrs/l	Joule	1,95 ± 0,21	1,92 ± 0,34	n.s.
WSumrs/min	Joule	34,53 ± 12,27	34,25 ± 17,72	n.s.
<u>Arbeitsverteilung</u>				
WPat/tot	(%)	43,49 ± 10,61	62,90 ± 13,97	0,001
<u>Atemarbeit Respirator</u>				
WResp/Hub	Joule	1,30 ± 0,44	0,96 ± 0,54	0,05
<u>Probandenarbeit</u>				
WPat/Hub	Joule	0,98 ± 0,31	1,55 ± 0,71	0,002
WPat/l	Joule	0,85 ± 0,25	1,22 ± 0,38	0,001
WPat/min	Joule	15,64 ± 8,12	22,15 ± 14,31	0,014
PTl_{ai}/Hub	mbar*sek	17,11 ± 5,10	24,46 ± 9,78	0,006
PTl_{ai}/min	mbar*sek	248,94 ± 61,97	317,03 ± 123,50	0,001
TTdi		0,04 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,014

Abb. 3 demonstriert das Druck-Zeit-Integral des Zwerchfells über eine Minute bei PSV und PAV.



Der Probandenanteil an der Gesamtarbeit wird in Abbildung 4 verdeutlicht. Mit 62,9% ist er bei PAV um fast 20 Prozentpunkte höher als bei PSV mit 43,4% ($p=0,001$).

Abb. 4 veranschaulicht den Anteil der Probandenarbeit an der Gesamtarbeit.

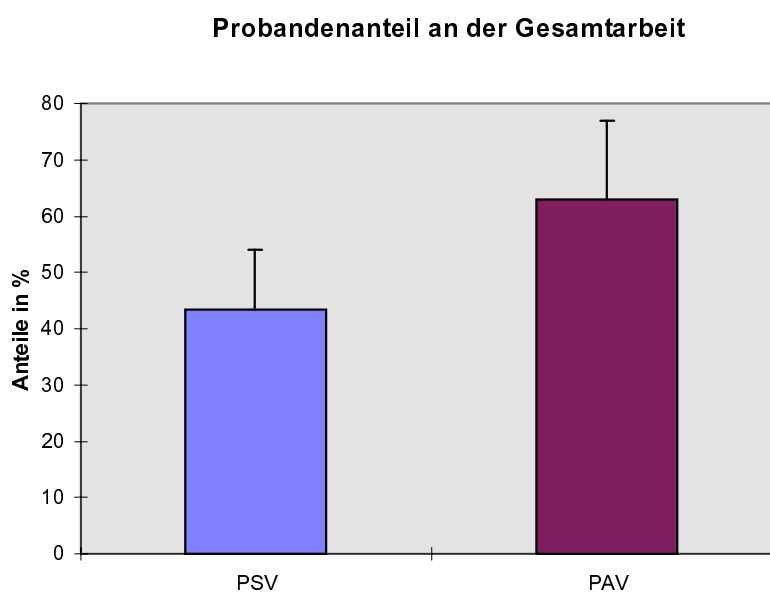
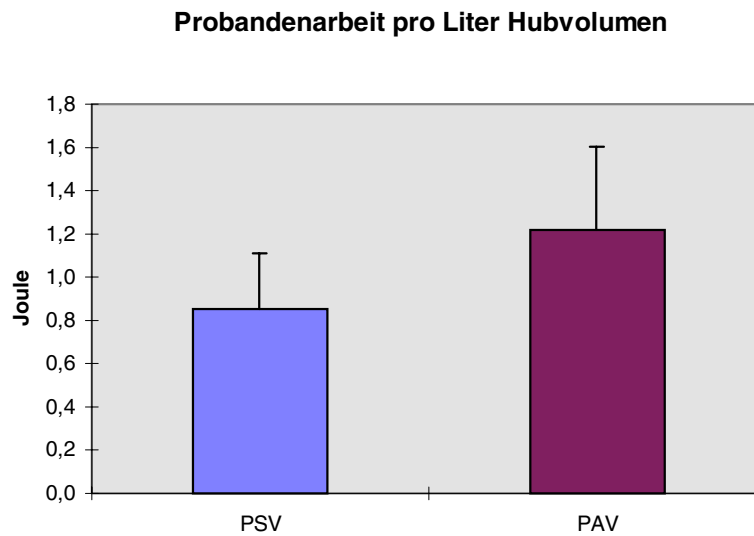


Abb. 5 zeigt die vom Probanden zu leistende Atemarbeit pro Liter Atemhubvolumen.



Der Atemantrieb gemessen am P 0.1 nach mindestens einer Minute stabiler Atmung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Verfahren. Gleiches gilt auch für das endtidal gemessene CO₂, das in Tabelle 7 dargestellt wird.

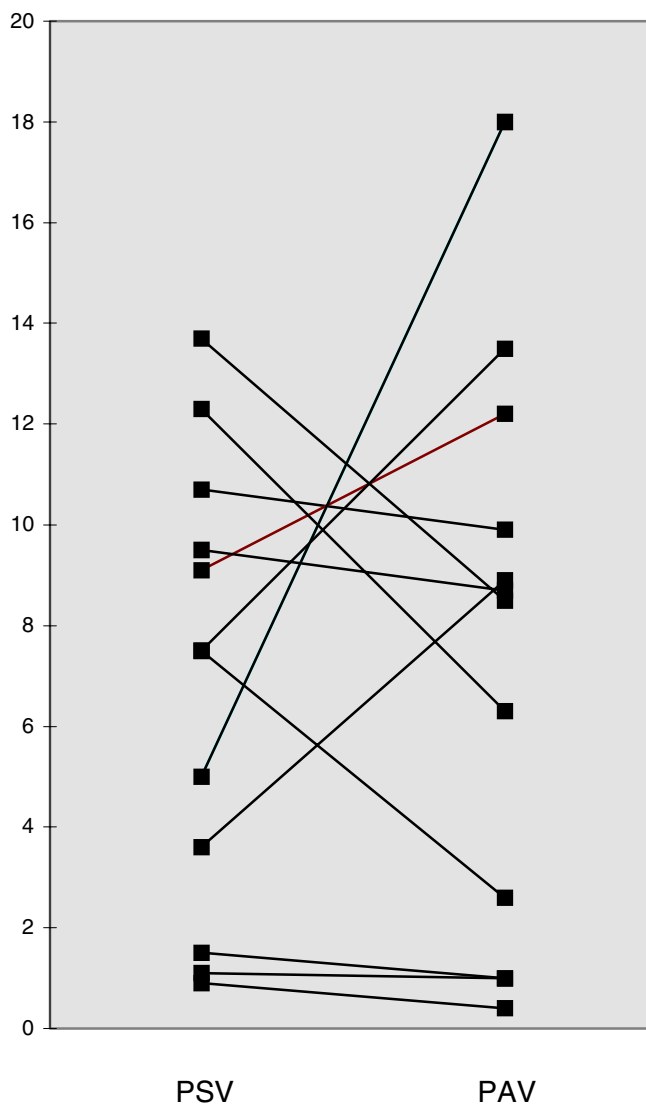
Tabelle 7 zeigt die Parameter für Atemantrieb und Ventilation.

	PSV	PAV	Signifikanz
P 0.1	-2,03 ± 0,99	-2,27 ± 0,99	n.s
ETCO₂ mmHg	46,17 ± 7,88	44,42 ± 10,01	n.s

3.4. Probandenkomfort mit Assistenz

Die Ergebnisse der visuellen Analogskala zeigten einen gleichwertigen Patientenkomfort bei PSV und PAV, siehe Abbildung 6. Die subjektive Atemanstrengung war bei PSV mit $6,87 \pm 4,43$ auf der 20 Einheiten umfassenden Skala nur geringfügig niedriger als bei PAV mit $7,58 \pm 5,55$. Das Ergebnis ist nicht signifikant. Bezogen auf die Probandenanzahl empfanden zwei Drittel der Probanden unter PAV eine geringere Anstrengung bei der Atmung.

Abb. 6 zeigt das Anstrengungsempfinden der einzelnen Probanden auf der visuellen Analogskala. 20 bedeutet maximale Atemanstrengung, 0 minimale Anstrengung.



4. DISKUSSION

In einer prospektiven randomisierten Studie untersuchten wir die Atemmechanik bei zwölf gesunden Probanden unter belasteter Atmung mit Pressure Support Ventilation und volumenproportionaler Assistenz.

Unsere Daten zeigen, daß es sowohl mit PSV als auch mit PAV möglich ist, die Atmung aktiv zu unterstützen und die Atemarbeit der Probanden zu verringern. In dem von uns gewählten Studienprotokoll wählten die Probanden ein Assistenzniveau bei dem sie, bei gleicher Gesamtatemarkarbeit, unter PSV einen signifikant geringeren Anteil an der Atemarbeit zu leisten hatten als bei PAV. Die subjektive Atemanstrengung der Probanden war bei unterschiedlichen Arbeitsanteilen gleich.

Der Einsatz der Larynxmaske ist ein seit Jahren etabliertes Verfahren zur Sicherung des Luftweges sedierter beziehungsweise anästhesierter Patienten [30,56]. Neu in unserer Arbeit ist der Einsatz der Larynxmaske am wachen Probanden unter Oberflächenanästhesie. Nach typischer Platzierung der Maske von einem erfahrenen Anwender konnektierten wir diese spannungsfrei mit der Meßapparatur und führten die Untersuchung durch. Zu unserer Überraschung traten bei elf von zwölf Probanden mit einer Latenz von mehreren Stunden Schluckbeschwerden und/oder Halsschmerzen auf. Diese klangen in der Regel am zweiten Tag ab, hielten aber im Einzelfall bis zu fünf Tagen an. Die Beschwerden führen wir auf gelegentliches Schlucken sowie vereinzelt Würgen zurück. Hierin bestand der einzige Unterschied zur Anwendung der Larynxmaske in Narkose, bei welcher derartige Beschwerden unüblich sind. Heiserkeit oder Husten waren bei uns nicht nachzuweisen.

Es gibt eine generelle Tendenz in der modernen Beatmungstherapie, die Spontanatembemühungen des Patienten zu berücksichtigen und in das Beatmungsverfahren zu integrieren. Eine Hauptanforderung an ein Beatmungsverfahren besteht darin, daß es mit dem Patienten kooperiert, ihn unterstützt und nicht in seinen Atemanstrengungen behindert. Das Atemmuster muß für den Patienten auch mit Respiratorassistenz frei wählbar sein. Vorteile der assistierten Atmung gegenüber kontrollierter Beatmung können sich durch einer Verringerung des Atemwegspitzendruckes [5] und einer gleichmäßigeren Ventilation [49], auch für den Kreislauf ergeben. Der venöse Rückstrom verbessert sich. Das Herz-Zeit-Volumen steigt [52]. Daraus resultiert eine verbesserte pulmonale Zirkulation und Oxygenierung des Blutes. Die Nierenfunktion

kann sich ebenfalls verbessern [52]. Bei erhaltener Spontanatmung ist es möglich, den Patienten durch flachere Sedierung kooperationsfähig zu halten. Durch die fortwährend erhaltene Muskelaktivität kommt es seltener zur muskulären Schwäche [11]. Das Weaning vom Respirator ist folglich in kürzerer Zeit möglich [20,57]. Die Notwendigkeit zur endotrachealen Intubation verringert sich [13,19]. Positive Einflüsse auf die Liegezeiten im Krankenhaus und Mortalität werden diskutiert [14]. Zusammenfassend kann man sagen, daß sich unter assistierender Spontanatmung die Komplikationen der maschinellen Beatmung verringern lassen.

PSV und PAV sind als assistierende Beatmungsverfahren für Patienten geeignet, die noch einen normalen neuromuskulären Atemtrieb haben, deren pathophysiologische Veränderungen jedoch eine ausreichende eigenständige Ventilation nicht zulassen. Bei PSV und PAV ist es das Ziel, jeden einzelnen Atemzug des Patienten zu unterstützen. Jeder Inspirationsbemühung des Patienten, die zu einer Druck- oder Flußveränderung über die gewählte Triggerschwelle führt, folgt eine Gaslieferung des Respirators. Dies unterscheidet sie von anderen, potentiell asynchronen, assistierenden Beatmungsverfahren wie BIPAP [5], SIMV oder Airway Pressure Release Ventilation (APRV) [53]. Auch bei diesen Verfahren ist es dem Patienten möglich, zusätzlich zu einem vorgegebenen Atemmuster spontan zu atmen. Die Respiratorassistenz ist aber nicht zwangsläufig synchron mit dem Atemmuster des Patienten.

Der Unterschied von PSV und PAV besteht in der unterschiedlichen Entwicklung des Atemwegsdruckes nach der initialen Respiratortriggerung. Bei PSV ist der Atemwegsdruck ein vom Behandelnden gewählter Druck, welcher idealerweise konstant bleibt. Variierende Patientenanstrengungen sollten den gewählten Atemwegsdruck nicht beeinflussen (siehe Abbildung 1, Seite 4). Das applizierte Volumen ist dabei eine Funktion aus dem vorgewählten Respiratordruck und der Impedanz des respiratorischen Systems. Der Atemwegsdruck bleibt konstant bis die Abschaltkriterien erfüllt sind (siehe oben).

Bei PAV dagegen ist der Atemwegsdruck proportional zur Atemmuskelanstrengung des Patienten. Die Respiratorunterstützung paßt sich dabei den wechselnden Inspirationsanstrengungen sowohl von Zug zu Zug als auch innerhalb eines Atemhubes an. Weder Fluß noch Volumen sind vorgegeben, sondern nur die Proportionalität zwischen P_{mus} und P_{appl} . Je stärker die Inspirationsanstrengungen des Patienten, desto mehr Fluß und Volumen liefert der Respirator. Die Steuerung dieses Verfahrens beruht auf der vereinfachten Atemmechanik wie Mead sie beschreibt [37]. Er geht davon aus, daß sich der auf das respiratorische System wirkende Druck auf die resistiven und

elastischen Kräfte des Systems verteilt. Diesen Zusammenhang greift Younes in seiner Beschreibung von PAV auf und erklärt damit zugleich den Arbeits- und Steuerungsmechanismus von PAV (siehe Gleichung 3 und 4, Seite 5).

Assistierende Beatmung mit PAV erlaubt die Wahl einer fluß- und volumenproportionalen Unterstützung. Diese können getrennt oder gemeinsam eingesetzt werden. Zur Überwindung der resistiven Lasten wird bei PAV flußproportionale Unterstützung eingesetzt. Volumenproportionale Gaslieferung gleicht die elastischen Kräfte aus. Bei Erkrankungen des respiratorischen Systems verändern sich Resistance und Elastance nicht immer in gleichem Maße. Folglich bedarf es auch nicht immer eines gleichen Anteils an Lastenkompensation. Younes wählt in seinem Model die Muskelanstrengung als Maß für den Ventilationsbedarf und die entsprechende Respiratorunterstützung. Da die Muskelarbeit nicht zwischen elastischen und resistiven Lasten unterscheidet, können diese bei Younes nicht in unterschiedlichen Anteilen kompensiert werden. In dem von Younes beschriebenen Model kommen also fluß- und volumenproportionale Unterstützung zu jeweils gleichen Teilen zur Anwendung [59,60]. Alternativ zur Muskelarbeit als Maß für den Ventilationsbedarf ist es möglich, als Bedarfsparameter auch die Veränderung der einzelnen Lasten zu betrachten [43]. Bei einer selektiven Lastenveränderung ist es somit möglich, diese getrennt voneinander gezielt zu kompensieren. Als Maßstab dient dabei nicht mehr die Muskelanstrengung, sondern die veränderte Impedanz des respiratorischen Systems. Poon nennt dies „Negative Impedanz Ventilation“ (NIV) [43]

Ziel unserer Studie war es, Atemassistenz bei PAV und PSV gezielt auf Veränderung der einzelnen Lasten hin zu vergleichen. Das von uns gewählte Versuchsprotokoll war darauf ausgelegt, die kompensatorischen Effekte von PSV im Vergleich zu PAV mit rein volumenproportionaler Assistenz bei gleichem Atemkomfort zu erfassen.

Eine erhöhte respiratorische Elastance ist einer der Hauptfaktoren, die zur respiratorischen Insuffizienz führen können [3]. Dabei kann die Elastanceveränderung durch Veränderungen des Brustkorbes oder durch die Pathologie des Lungenparenchyms bedingt sein [42,45]. Zu hoher abdomineller Druck, wie er im perioperativen Zeitraum auftreten kann (z.B. bei Flachlagerung, abdominalen Eingriffen, Ileus), führt zu einer Erhöhung der thorakalen Elastance [45]. Auch bei Patienten mit einer Chronisch obstruktiven Lungenerkrankung kann es im fortgeschrittenem Stadium durch die fortwährende Überblähung der Alveolen zu einer erhöhten thorakalen Elastance kommen [58] Unser Studienprotokoll trägt der erhöhten Elastance Rechnung. Wir erhöhten die Elastance indem wir die Probanden mit elastischen Bandagen umwik-

kelten [26]. Die meisten Probanden, acht von zwölf, kamen damit offenbar schon nahe an die Grenze ihrer respiratorischen Kompensationsmöglichkeiten. Das Zuschalten von 435 ml Totraum machte bei Ihnen den sofortigen Einsatz einer Respiratorunterstützung notwendig. Eine Datenerhebung unter voller Belastung ohne Respiratorassistenz war daher nicht zu verantworten. Erst eine assistierende Beatmung mit PAV oder PSV machten das Fortführen der Untersuchung möglich.

Bei PSV öffnet sich nach einer einmaligen Triggerung ein Demandventil und liefert für die Zeit der Inspiration den zur Erlangung und Erhaltung des konstanten positiven Druckes notwendigen Gasfluß. Es ist also eine einmalig kurzfristige Muskelarbeit notwendig. Für den weiteren Verlauf des Atemhubes ist keine aktive Arbeit des Patienten erforderlich. Der Patient kann sich bei Bedarf „beatmen“ lassen. Bei PAV hingegen ist eine kontinuierliche Muskelarbeit des Probanden zur Aufrechterhaltung der Respiratorunterstützung erforderlich. Auf eine Atemarbeitsanstrengung hin erhält der Patient einen proportional größeren Teil an Ventilation als den, der seiner Atemmuskelfkraft entspräche. PAV wird daher als positives Feed Back System beschrieben [59,60]. Wird diese Muskelarbeit vermindert oder beendet, so reduziert oder beendet der Respirator die Gaslieferung ebenfalls. Die elastischen und resistiven Lasten des respiratorischen Systems übersteigen dann PappI. Es entsteht ein positiver Druckgradient vom Patienten zum Respirator und die Ausatmung beginnt [59,60].

Ist die Proportionalität von Muskelarbeit und Respiratorassistenz zu hoch, so tendiert das System dazu, sich selbst weiter zu triggern. Es kommt dann zum sogenannten „Run Away“. Dabei verläßt Luft den Respirator und veranlaßt somit selbst den Respirator mehr Fluß und Volumen zu liefern, woraufhin der Fluß erhöht wird und somit wiederum den Respirator triggert. Es besteht die Gefahr, daß der dabei erzeugte Druck größer ist als der Druck der benötigt wird, um die passiven Lasten des respiratorischen Systems zu überwinden. In diesem Fall würde der Respirator weiter Gas liefern, auch wenn der Patient seine Einatmung beendet und die Elastance des respiratorischen Systems die Inspirationsbemühungen übersteigt. Abgesehen von einem Leck im Beatmungssystem ist diese Gefahr gegeben, wenn die Fluß- oder Volumenproportionalität des Respirators größer als die Impedanz des respiratorischen Systems ist [59,60]. Erhöhten wir die Respiratorassistenz über ein bestimmtes Maß hinaus, beobachteten wir ebenfalls einen „Run Away“ im Anfangsstadium. Zeichnete sich diese Entwicklung ab, wählten die Probanden jedoch sofort ein niedrigeres Assistenzniveau. Sie suchten sich einen Grad der Assistenz, auf welchem die Impedanz des respiratorischen Systems größer war als die Kraft der Respiratorunterstützung. Im klinischen Alltag bedarf PAV daher zur Vermeidung eines

„Run Away“ einer sorgfältigen Patientenüberwachung. Mehrere Autoren untersuchen den Einfluß der einzelnen Komponenten Fluß und Volumen bei PAV auf die Unterstützung der Atemarbeit [41,46]. Raineri beschreibt die positiven Effekte von rein flußproportionaler Assistenz unter PAV als eine optimale Lösung zur Überwindung der resistiven Lasten. Ein „Run Away“ tritt dabei nicht auf. Nur bei gleichzeitiger Applikation von fluß- und volumenproportionaler Assistenz treten Asynchronitäten in Form eines „Run Away“ zwischen Respirator und Proband auf [46]. Bei optimaler Respiratoreinstellung ist es mit einer Kombination aus fluß- und volumenproportionaler Assistenz möglich, die Atemanstrengung weiter zu verringern und den Grad der Respiratorassistenz zu erhöhen [44].

Sowohl PSV als auch PAV sind in der Lage die Atmung zu unterstützen [11,12,59,60]. Die Respiratorassistenz der beiden Verfahren wird in verschiedenen Einheiten gewählt und gemessen. Respiratorunterstützung bei PSV wird mit einem Druck - mbar - und bei PAV mit Druck pro Volumen - mbar/l - bemessen. Den physikalischen Gesetzmäßigkeiten folgend ist es also nicht erlaubt, diese beiden Parameter in ihren Werten direkt zu vergleichen. Um dies zumindest indirekt zu können, wählten wir den „Hilfsparameter“ Patientenkomfort als vergleichbare Größe. Die Werte, welche in die Ergebnisse eingehen, zeichneten wir bei dem jeweils subjektiven Anstrengungsminimum im entsprechenden Beatmungsverfahren auf. Es war nicht Ziel der Studie, die absolute oder maximal mögliche Atemunterstützung der einzelnen Verfahren herauszufinden und zu vergleichen. Im Vordergrund der Untersuchung stand das subjektive Optimum an Respiratorunterstützung.

Die Probanden wählten bei PAV einen niedrigeren Grad der Respiratorunterstützung. Wir kommen zu dem Ergebnis, daß eine rein volumenproportionale Beatmung mit PAV den Probanden einen größeren Anteil an Atemarbeit und Atemmuster überließ, als druckunterstützende Beatmung mit PSV. Anders betrachtet kann gesagt werden, sie tolerierten unter PSV mehr Respiratorassistenz. Für einen Liter Atemhubvolumen mußte der Proband bei PSV $0,85 \pm 0,25$ und bei PAV $1,22 \pm 0,38$ Joule an Arbeit leisten. Der Respirator übernahm bei PSV $66,5 \pm 10,6$ % der Atemarbeit - mehr als bei PAV mit $37,1 \pm 14,5$ % ($p < 0,001$). Diese Differenz scheint in Zahlen betrachtet sehr groß, wird vom Probanden subjektiv so aber nicht empfunden. Der Anteil der subjektiven Atemanstrengung an der maximal möglichen vorstellbaren Atemanstrengung war mit $34,4 \pm 22,2$ % bei PSV geringfügig niedriger als bei PAV mit $37,9 \pm 27,8$ %. Der Unterschied ist nicht signifikant. Acht Probanden empfanden unter Atmung mit PAV eine geringere Atemanstrengung. Folgende Ursachen könnten dieser scheinbaren Diskrepanz zu Grunde liegen:

1. Bei PSV genügt eine einmalige kurzfristige Muskelarbeit zur Triggerung des Respirators und dieser erzeugt für die Zeit der Inspiration einen positiven Druck. Dieser Druck steigt schnell auf sein vorgewähltes Niveau. Im weiteren Verlauf ist keine Patientenarbeit erforderlich. Bei PAV dagegen führt nur eine kontinuierliche Muskelarbeit zur Fortsetzung der Inspiration. Wird diese Muskelarbeit beendet, so bricht der Respirator die Inspiration ab und die Ausatmung beginnt. Es bestünde also bei PSV die Möglichkeit, daß sich die Probanden passiv „beatmen“ lassen könnten. Diese Vermutung können wir mit unseren Ergebnissen nicht bestätigen. Mit $49 \pm 7\%$ bzw. $49 \pm 8\%$ ist der Anteil der Muskelanspannungszeit an der Gesamtatemzykluszeit bei beiden Verfahren gleich. Dies zeigt, daß bei PSV auch nach der Initialtriggerung noch Atemarbeit geleistet wird, auch wenn dies für den Atemwegsdruck keine Bedeutung mehr hat. Die Atemarbeit, welche über die Zeit geleistet wird, ist bei PSV dennoch geringer. Patientenarbeit über einer Minute ist bei PSV $15,6 \pm 8,1$ Joule/min, bei PAV $22,2 \pm 14,3$ Joule/min ($p=0,01$). Diese Ergebnisse decken sich mit der Arbeit von Marini aus dem Jahre 1985. Er untersuchte die Atemarbeit unter assistierter Beatmung an gesunden Probanden. Selbst bei ausreichendem Atemminutenvolumen leisteten die Probanden noch aktive Atemarbeit und ließen sich nicht passiv beatmen [33].

2. Die Kräfte, die sich dem einströmenden Gas entgegenstellen, sind die resistiven und elastischen Kräfte des respiratorischen Systems [37]. Zu Beginn der Inspiration stellt die Resistance den Hauptwiderstand für das einströmende Gas dar. Im Verlauf der Inspiration gewinnen die elastischen Kräfte zunehmend an Bedeutung und limitieren die Flußgeschwindigkeit. Eine druckgesteuerte Assistenz unter PSV arbeitet gegen beide Lasten gleichermaßen. Nach initialer Triggerung wird der vorgewählte Druck schnell erreicht und gehalten (siehe Abbildung 1, Seite 4). Diese schnelle Respiratorunterstützung hilft dem Patienten bei der Kompensation der resistiven Lasten. Spätinspiratorisch kompensiert der Respirator die elastischen Kräfte, indem er einen konstanten Druck aufrecht erhält. Bei PAV ist es möglich, den einzelnen Lasten durch gezielte fluß- beziehungsweise volumenproportionale Assistenz getrennt entgegenzuwirken. Bei der von uns verwendeten rein volumenproportionalen Assistenz vernachlässigten wir somit die resistiven Lasten. Der Hauptanteil der Respiratorunterstützung setzt erst bei der Kompensation der erhöhten elastischen Rückstellkräfte, also zu einem späteren Zeitpunkt der Inspiration, ein. Im Bezug auf die reine Atemarbeit hat sich diese Variante im Vergleich zur Assistenz mit PSV als nur begrenzt den realen Bedürfnissen angemessen erwiesen. Bei einer weiteren Erhöhung der volumenproportionalen Assistenz unter PAV traten erste Anzeichen des oben

beschriebenen „Run Away“ auf. Navalesi et al. untersuchte die unterschiedlichen Einflüsse von volumen- und flußproportionaler Unterstützung bei PAV. Der alleinige Einsatz volumenproportionaler Assistenz führt zwar zu einer deutlichen Verminderung der elastischen Kräfte, gleichzeitig aber zu einer Erhöhung der resistiven Lasten. Die daraus resultierende Abnahme der Gesamtarbeit fällt geringer als erwartet aus. Erst bei volumen- und flußproportionaler Unterstützung zusammen kommt es zu einer deutlichen Reduktion der Gesamtarbeit [41]. Volumen- und flußproportionale Unterstützung gemeinsam angewandt addieren sich in Ihrer Effektivität [47].

3. Unter Erhöhung der Atemlast entwickeln die Probanden bei gleichbleibendem Atemminutenvolumen ein Atemmuster mit einer entsprechend höheren Atemfrequenz. Bei Atemunterstützung mit PSV und PAV entwickeln sich unterschiedliche Atemmuster. Das Minutenvolumen bleibt bei beiden Verfahren auf einem annähernd gleichen Niveau. Während die Atemfrequenz bei PSV weiter ansteigt und das Volumen abnimmt, sinkt die Frequenz bei steigendem Tidalvolumen unter PAV. Diese Ergebnisse sind nicht signifikant, könnten aber den gleichwertigen Patientenkomfort bei unterschiedlicher Probandenarbeit erklären. Dabei ist zu berücksichtigen, daß acht Probanden unter PAV eine geringere Atemanstrengung empfanden als unter PSV. An acht gesunden Probanden konnte Im Hof nachweisen, daß bei Erhöhung der resistiven Lasten ein steigendes Tidalvolumen die physiologische Reaktion ist [30]. Ranieri zeigte an zwölf hyperkapnischen Patienten, die er mit PAV und PSV assistiert beatmete, daß ein gesteigertes Minutenvolumen bei PSV vermehrt über eine Steigerung der Atemfrequenz erreicht wird [44]. Diesen Befund konnten wir mit unserer Arbeit bestätigen. Er stellt weiter fest, daß die Patienten unter PAV weniger Respiratorassistenz benötigten und folgert daraus, daß der Patientenkomfort entsprechend größer ist. Nur bei PAV blieb die Möglichkeit erhalten, die Atmung zu modulieren und das Tidalvolumen variierend dem Bedarf anzupassen [44]. Ranieri schloß aus seinen Ergebnissen weiter, daß die Patienten bei PSV mehr Muskelanstrengung zur Steigerung der Atemfrequenz benötigten, als bei Erhöhung des Tidalvolumens, wie zum Beispiel unter Atmung mit PAV. Auch in unserer Arbeit benötigten die Probanden unter PSV einen höheren Grad an Respiratorassistenz um einen gleichwertigen Atemkomfort wie mit PAV zu erreichen. Nur unter Atmung mit PAV war es ihnen möglich, das Atemmuster entsprechend dem gesteigerten Ventilationsbedarf physiologisch [2,15] zu modulieren. Tobin zeigte 1988, daß vor allem bei älteren Menschen ein großer Bedarf zur Variation des Atemhubvolumens vom Atemzug zu Atemzug innerhalb kürzester Zeit besteht [55]. Die Möglichkeit der „freien Gestaltung“ des Atemmusters empfanden die Probanden offenbar als

angenehm. Sie benötigten ein geringeres Maß an Atemassistenz und leisteten bei gleicher Atemanstrengung einen höheren Eigenanteil der Atemarbeit.

Ein benötigtes Atemminutenvolumen mit höheren Hubvolumina bei niedriger Frequenz zu erreichen, bietet im Vergleich zur Tachypnoe mit kleinen Atemhubvolumina den Vorteil des geringeren Sauerstoffverbrauches der Atemmuskulatur [11,31]. Die Sauerstoffverwertung unter Atmung mit PSV ist demnach geringer. Die Probanden gleichen dies möglicherweise durch eine Erhöhung der Respiratorassistenz aus.

Der Tension-Time Index des Diaphragma als Parameter für die Auslastung und den Sauerstoffverbrauch der Atemmuskulatur [21] liegt sowohl bei PSV mit $0,04 \pm 0,01$ als auch bei PAV mit $0,06 \pm 0,02$ unter dem als kritisch definierten Wert von $0,15$ [8]. Interessant dabei ist, das der TTdi bei PSV genau dem Wert bei unbelasteter Arbeit entspricht. Auch mit Atmung unter PSV ist es demnach möglich, bei entsprechend hoher Respiratorassistenz, einen steigenden Sauerstoffverbrauch der Atemmuskulatur vollständig zu kompensieren.

4. Bei Betrachtung des Anteils der Inspirationszeit an der Atemzykluszeit fällt auf, daß dieser mit $0,4 \pm 0,05$ bei PSV signifikant ($p=0,001$) kürzer ist als bei PAV mit $0,46 \pm 0,05$. Der Anteil der Muskelanspannungszeit an der Atemzykluszeit ist gleich $0,49 \pm 0,07$. Der zeitliche „Überhang“ der Atemmuskelaktivität ist bei PAV also kürzer als bei PSV. Daß die Atemmuskelaktivität länger als die Inspirationszeit ist, entspricht der Atemphysiologie unter Spontanatmung. Der Grund dafür ist, daß zu Beginn der Inspiration der inspiratorische Fluß am höchsten ist. Danach fällt er ab. Gegen Ende der Inspiration nähern sich Muskelarbeit auf der einen und Elastance des respiratorischen Systems auf der anderen Seite einem Gleichgewicht der Kräfte an. Das Inspirationsgas gelangt langsamer in die Atemwege. Der Fluß nimmt weiter ab. Die Expiration beginnt, sobald die elastischen Kräfte des respiratorischen Systems die der Atemmuskulatur überschreiten - auch dann, wenn diese weiterhin aktiv ist. Respiratorassistenz mit PSV verstärkt die normale Verschiebung zwischen t_{Insp}/t_{Az} und t_{Mus}/t_{Az} . Fällt bei Atmung mit PSV der inspiratorische Fluß auf 25% des Spitzenflusses ab, ist dies bei dem von uns verwendeten Respirator das Kriterium zur Beendigung der Respiratorassistenz. PSV kompensiert bereits frühinspiratorisch resistive Widerstände, was der hohe Spitzenfluß von $1,2 \pm 0,2$ l/s bei PSV und $0,9 \pm 0,3$ l/s bei PAV verdeutlicht ($p=0,001$). Die Steigerung des Spitzenflusses hat bei entsprechendem Abfallen des Flusses eine kürzere Inspiration zur Folge. Die Inspiration wird ohne Berücksichtigung der Muskelaktivität beendet.

Volumenproportionale Atmung mit PAV arbeitet verstärkt den elastischen Kräften entgegen. Somit verbleibt ein größerer Teil der Muskelarbeit auch endinspiratorisch für

eine andauernde Inspiration. Auch die kleinste Muskelarbeit zum Expirationsende - respektive Volumenzufuhr - wird vom Respirator weiter mit Volumen unterstützt. Die Inspiration dauert an. Es findet bei PAV keine respiratorgesteuerte Beendigung der Inspiration statt. Inspirations- und Atemmuskelzeit gleichen sich an. Die Verschiebung der Zeiten deckt sich mit dem übrigen Atemmuster.

Mit unserer Arbeit konnten wir zeigen, daß es mit PAV und PSV möglich ist, die Spontanatmung so zu unterstützen, daß subjektiv eine gleichwertige Atemanstrengung resultiert. Bei freier Wahl der Respiratorunterstützung entscheiden sich die Probanden unter Atmung mit PSV für einen höheren Anteil an Respiratorunterstützung als bei Atmung unter PAV mit rein volumenproportionaler Assistenz. Volumenproportionale Assistenz mit PAV kann nur den elastischen Kräften entgegenwirken, wohingegen PSV elastische und resistive Lasten gleichermaßen kompensiert. Die sich daraus ergebenden Veränderungen von Atemarbeit und Atemmuster beeinträchtigen den Patientenkomfort nicht. Die Ursache des unterschiedlichen Anteils an Respiratorunterstützung zur Erlangung eines gleichwertigen Atemkomforts könnte in der gesteigerten Atemfrequenz sowie der Respiratorsteuerung des Atemmusters bei PSV liegen. Wache Probanden scheinen eine freie Wahl des Atemmusters auch unter Inkaufnahme von mehr Eigenarbeit zu bevorzugen.

Es bedarf weiterer Untersuchungen, die unsere Ergebnisse im klinischen Alltag bestätigen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Einer respiratorischen Insuffizienz liegt in vielen Fällen eine unzureichende Atemmuskulatur zugrunde, die durch assistierende Beatmungsverfahren unterstützt werden kann. Assistierende Atmung mit Pressure Support Ventilation (PSV) unterstützt die Einatmung durch einen konstanten positiven Druck. Bei Proportional Assist Ventilation (PAV) steuert der Respirator den Atemwegsdruck fortwährend proportional zur aktuellen Atemmuskelanstrengung. Zur Erfassung der Patientenarbeit mißt der Respirator den herrschenden Fluß und das bereits inspirierte Volumen und errechnet daraus die Muskelarbeit. Der Proportionalitätsfaktor der Unterstützung ist vorzuwählen. Mit dieser Studie sollte der Einfluß von PSV und rein volumenproportionaler Assistenz mit PAV auf die Atemmechanik bei überwiegender Elastanceänderung des respiratorischen Systems untersucht werden.

Bei zwölf gesunden Probanden verdoppelten wir mit elastischen Binden die Elastance des respiratorischen Systems. Einen zusätzlichen Totraum von 435 ml schalteten wir zwischen. In randomisierter Reihenfolge erfolgte die Beatmung mit PAV und PSV durch einen Evita 2 Respirator via Larynxmaske. Ösophagus-, Magen- und transdiaphragmalen Druck sowie die Parameter für Atemarbeit und -muster zeichneten wir auf. Die Probanden wählten durch Handzeichen das subjektiv optimale Unterstützungsniveau (PSV 12,6 mbar, PAV 13,3 mbar/l). Mittels visueller Analogskala ermittelten wir die subjektive Einschätzung der Atemanstrengung.

Atemminutenvolumen, Gesamtsumme der geleisteten Atemarbeit und die subjektive Atemanstrengung unterschieden sich nicht (PSV: \dot{V}_E 17,5 \pm 4,9 l/min, WSum/l 1,9 \pm 0,2 Joule/l). Bei PSV fand sich eine höhere Atemfrequenz (PSV 15,3 \pm 5,1 min⁻¹, PAV 13,8 \pm 5,7 min⁻¹). Das Hubvolumen war entsprechend verringert. Die Atemarbeit des Probanden an der Gesamtatmarbeit war bei PSV mit 43,5 \pm 10,6% signifikant geringer als bei PAV mit 62,9 \pm 14,0% (p<0,001). Das Druck-Zeit-Integral über dem Zwerchfell über einer Minute betrug bei PSV 249 \pm 62 mbar*sek und bei PAV 317 \pm 124 mbar*sek. Zur Erlangung eines gleichwertigen Atemkomfort wählen wache Probanden bei Atmung unter PSV einen höheren Grad an Respiratorunterstützung als bei PAV mit rein volumenproportionaler Assistenz. Sich daraus ergebende Veränderungen von Atemarbeit und Atemmuster beeinträchtigen den Atemkomfort nicht. Rein volumenproportionale Assistenz mit PAV kann nur den elastischen Kräften des respiratorischen Systems entgegenwirken. PSV dagegen kompensiert elastische und resistive Lasten gleichermaßen, was einen größeren Anteil der Respiratorarbeit an der Gesamtatmarbeit ermöglicht.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. American college of chest physicans' consensus conference, Northbrook, Illinois, January 28 -30: Mechanical Ventilation. Chest 104: 1833-1859 (1993)
2. Askanazi J, Milic-Emili J, Broell JR, Hyman AI, Kinney JM; Influence of Exercise and CO₂ on breathing pattern of normel man.
J Appl Physiol 47: 192-196 (1979)
3. Banner MJ, Jaeger MJ, Kirby RR; Components of the work of breathing and implications for monitoring ventilator dependent patients.
Crit Care Med 22: 515-523 (1994)
4. Barnard PA, Levine S; Critique on application on diaphragmatic time-tension index to spontaneously breathing humans. J Appl Physiol 60(3): 1067-1072 (1986)
5. Baum M, Benzer H, Putensen Ch, Koller W, Putz G; Biphasic Positive Airway Pressure (BIPAP) eine neue Form der augmentierenden Beatmung. Anaesthesist 38: 452-458 (1989)
6. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J; A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique.
AM Rev Respir Dis 126: 788-791 (1982)
7. Bellemare F, Grassino A; Effect of pressure and timing of contractin on human diaphragme fatigue. J Appl Physiol 53(5): 1190-1195 (1982)
8. Bellemare F, Grassino A; Evaluation of human diaphragma fatigue.
J Appl Physiol 53(5): 1196-1206 (1982)
9. Brain AIJ: The Laryngeal Mask - A new concept in Airway Management.
Br J Anaesth 55: 801-804 (1983)
10. Brochard L, Pluskwa F, Lemaire F; Improved efficacy of spontaneous breathing with inspiratory pressure support. AM Rev Respir Dis 136: 411-415 (1987)

11. Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire L; Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation.
AM Rev Respir Dis 139: 513-521 (1989)
12. Brochard L: Pressure support ventilation. In: Principles and practice of mechanical ventilation, ed. by M. J. Tobin. New York: McGraw-Hill: 381-391 (1994)
13. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F; Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
N Engl J Med 333: 817-822 (1995)
14. Burchardi H, Sydow M; Artificial Ventilation: Some unsolved problems.
Eur J Anaest 11: 53-63 (1994)
15. Clark FJ, Euler v. C; On the regulation of rate and depth of breathing.
J Physiol Lond 222: 267-295 (1972)
16. Daubenspeck JA, Pichon D, Knuth KV, Bartlett D; An inexpensive servorespirator based upon regulation of a shunt resistance. Respir Physiol 73: 87-96 (1988)
17. Dolmage TE, Goldstein RS; Proportional assist ventilation and exercise tolerance in subjects with COPD. Chest 111: 948-954 (1997)
18. Downs JB, Klein EF, Desautels D; Intermittent mandatory ventilation: A new approach to weaning patients from mechanical ventilators.
Chest 64: 331-335 (1973)
19. Elliott MW; Noninvasive ventilation in chronic pulmonary disease.
N Engl J Med 333: 870-871 (1995)
20. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ; A comparison of four methods of weaning from mechanical ventilation. N Engl J Med 332: 345-350 (1995)
21. Field S, Sanci S, Grassino; Respiratory muscle oxygen consumption estimated by the diaphragm pressure-time index. J Appl Physiol 57(1): 44-51 (1984)

-
22. Füllekrug B, Pothmann W, Werner C, Schulte am Esch J; The laryngeal mask airway: Anesthetic gas leakage and fiberoptic control of positioning. *J Clin Anesth* 5: 357-363 (1993)
23. Hansen J, Wendt M, Lawin P ; Ein neues Weaning-Verfahren (Inspiratory Flow Assistance -IFA-). *Anästhesist* 33: 428-432 (1984)
24. Hubmayer RM, Abel MD, Rehder K; Physiologic approach to mechanical ventilation. *Crit Care Med* 18: 103-113 (1990)
25. Hughes CW, Popovich J; Uses and abuses of pressure support ventilation. *J Crit Illness* 4: 25-32 (1989)
26. Hussain SNA, Pardy RL, Rabinovitch B ; Effects of separate rib cage and abdominal restriction on exercise in normal humans. *J Appl Physiol* 58: 2020-2026 (1985)
27. Hussain SNA, Pardy RL.; Inspiratory muscle function with restrictive chest wall loading during exercise in normal humans. *J Appl Physiol* 58: 2027-2032 (1985)
28. Im Hof V, West P, Younes M ; Steady state response of normal subjects to inspiratory resistive load. *J Appl Physiol* 60: 1471-1481 (1986)
29. Kanak R, Fahey PJ, Vanderwarf C; Oxygen cost of breathing: Changes dependent upon mode of mechanical ventilation. *Chest* 87: 126-127 (1985)
30. Leach BA, Alexander CA; The laryngeal mask-an overview. *Eur J Anaesth Supp* 4: 19-31 (1991)
31. MacIntyre; Respiratory function during pressure support ventilation. *Chest* 89: 677-683 (1986)
32. MacIntyre Neil R, Leatherman Nelson E; Ventilatory muscle loads and the frequency -tidal volume pattern during inspiratory pressure -assisted (Pressure-supported) ventilation. *AM Rev Respir Dis* 141: 327-331 (1990)

33. Marini JJ, Capps JS, Culver BH; The inspiratory work of breathing during assisted mechanical ventilation. *Chest* 87: 612-618 (1985)
34. Marini JJ, Rodriguez RM, Lamb V; The inspiratory workload of patient-initiated mechanical ventilation. *AM Rev Respir Dis* 134: 902-909 (1986)
35. Marini JJ, Smith TC, Lamb VJ; External work output and force generation during synchronized intermittent mandatory ventilation. Effect of machine assistance on breathing effort. *AM Rev Respir Dis* 138: 1169-1179 (1988)
36. Marini JJ; Strategies to Minimize Breathing effort during mechanical ventilation. *Critical Care Clinics* 6: 635-661 (1990)
37. Mead J, Whittenberger JL; Physiological properties of human lungs measured during spontaneous respiration. *J Appl Physiol* 5: 770-796 (1953)
38. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM: Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol* 19: 207-211 (1964)
39. Murciano D, Boczkowski J, Lecocquic Y, Milic-Emili J, Pariente R, Aubier M; Tracheal occlusion pressure: A simple index to monitor respiratory muscle fatigue during acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Internal Medicine* 108: 800-805 (1988)
40. Muza SR, Silvermann MT, Gilmore GC, Hellerstein HK, Kelsen SG; Comparison of scales to quantify the sense of effort to breathe in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *AM Rev Respir Dis* 141: 909-913 (1990)
41. Navalesi P, Hernandez P, Wongs A, Laporta D, Goldberg P; Proportional assist ventilation in acute respiratory failure: Effects on breathing pattern and inspiratory effort. *AM J Respir Crit Care Med* 154: 1330-1338 (1996)
42. Polese G, Rossi A, Appendini L, Brandi; Partitioning of respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. *J Appl Physiol* 71: 2433-2452 (1991)
43. Poon CS Proportional Assist and Negative -impedance ventilation. *Am J Resp Crit Care Med* 146(6): 1642-1643 (1992) (Correspondenz)

-
44. Ranieri VM, Giuliani R, Mascia L, Grasso S; Patient -ventilator interaction during acute hypercapnia: pressure-support vs. proportional-assist ventilation. *J Appl Physiol* 81(1): 426-436 (1996)
45. Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S, Puntillo F; Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory syndrome. Role of abdominal distension. *Am J Resp Crit Care Med* 156: 1082-1091 (1997)
46. Raineri VM, Salvatore G, Masica L, Martino S; Effects of proportional assist ventilation on inspiratory muscle effort in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Anesthesiology* 86: 79-91 (1997)
47. Reißman HJ, Katzenstein O, Prause A, Füllekrug B; Synergismus von Volume Assist und Flow Assist bei der Beatmung mit Proportionaler Assistenz (PA). *AINS* 32 Suppl 1: S88 (1997)
48. Remmers JE, Gautier H; Srevorespirator constructed from a positive pressure ventilator. *J Appl Physiol* 41: 252-256 (1976)
49. Roussos CS, Martin RR, Engel LA; Diaphragmatic contraction and the gradient of alveolar expansion in the lateral posture. *J Appl Physiol* 43: 32-38 (1977)
50. Sasson CSH, Mahutte CK, Light RW; Ventilator Modes: Old and new. *Critical Care Med* 17: 108-114 (1991)
51. Simon HB; Der ventilatorische Effekt der druckunterstützenden Beatmung bei verschiedenen Respiratoren. *Intensivmed* 27: 486-490 (1990)
52. Steinhoff H, Falke K, Schwarzhoff W; Enhanced renal function associated with intermitted mandatory ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 8: 69-74 (1982)
53. Stock MC, Downs JB, Frolicher DA; Airway pressure release ventilation. *Crit Care Med* 15(5): 462-466 (1987)

-
- 54.Sydow M, Burchardi H, Zinserling J, Ische H, Crozier TA, Wyland W; Improved determination of static compliance by automated single volume steps in ventilated patients. *Intensive Care Med* 17: 108-114 (1991)
- 55.Tobin MJ, Mador MJ, Günther SM, Lodato RF, Sacker MA; Variability of resting respiratory drive and timing in healthy subjects.
J Appl Physiol 65: 309-317 (1988)
- 56.Wedekind LV, Krier C; Kehlkopfmaske - Eine Übersicht 1983-1993.
AINS 28:137-147 (1993)
- 57.Wesley EE, Albert MB, Donnie PD; Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously.
N Engl J Med 335: 1864-1869 (1996)
- 58.Younes M; Load responses, dyspnea, and respiratory failure.
Chest 97: S59-S68 (1990)
- 59.Younes M; Proportional Assist Ventilation , A new approach to ventilatory support.
Am Rev Respir Dis 145: 114-120 (1992)
- 60.Younes M, Puddy A, Roberts D, Light RB, Quesada A, Taylor K, Oppenheimer L, Cramp H; Proportional assist ventilation: results of an initial clinical trial.
Am Rev Respir Dis 145: 121-129 (1992)
- 61.Younes M; Proportional assist ventilation and pressure support ventilation: Similarities and differences. In *Principels and practice of mechanical ventilation*, ed. by MJ Tobin. New York: McGraw-Hill: 361-380 (1994)

7. ANHANG

7.1. Biometrische Parameter der Stichprobe

Tabelle 8 zeigt die biometrischen Einzelwerte der Probanden sowie Mittelwerte und Standardabweichungen

	Alter J	Länge cm	Gewicht kg	Hb g/dl	Zigaretten pro Tag
m	28	186	83	15	5
m	28	177	69	14,9	5
w	24	163	55	11,7	0
w	27	182	68	12,5	0
m	26	196	86	14,4	25
w	23	167	54	13,4	0
m	26	197	85	13,9	20
w	26	164	58	12,7	5
m	24	170	70	14,5	0
m	24	180	78	15,6	15
w	21	173	58	13	3
w	26	166	62	12,4	0
Mittelwerte	25,3 ± 2,1	176,8 ± 11,8	68,8 ± 11,8	13,7 ± 1,2	6,5 ± 8,7

7.2. Ausschlußkriterien

Nicht an der Studie teilnehmen durften Probanden, welche

- eine allergische Diathese, insbesondere mit Verdacht auf Lokalanästhetika hatten,
- anamnestisch oder bei der klinischen Untersuchung Hinweise auf Erkrankungen, Veränderungen oder Deformitäten der Luftwege, der Lunge, des Herzens, Thorax oder des Abdomens aufwiesen,
- anamnestisch oder bei der klinischen Untersuchung Hinweisen auf Erkrankungen oder Deformitäten im Oro- oder Hypopharynx oder im Ösophagus zeigten,
- anamnestisch zu vermutende oder bekannte Störungen der Blutgerinnung hatten,
- eine bestehende Schwangerschaft hatten,
- eine sonstige bestehende systemische Vorerkrankung hatten.

7. 3. *Tabellarischer Versuchsablauf*

7.3.1. Vorbereitungen

- Aufklärungsgespräch, Untersuchung und Einwilligung der Probanden
- Vergewisserung der Nahrungskarenz
- Lagerung in 30° Elevation des Oberkörpers
- Installation von: EKG Ableitung nach Einthoven
Pulsoxymetriesensor an einem Finger
Nicht invasive Blutdruckmessung
Venenverweilkanüle, dabei Hb Kontrolle
- Start der dreiminütigen Protokollierung von HF, SpO₂ und NIBP
- Computerwerte kalibrieren
- Kontrolle von Respirator und Voreinstellungen
- Kontrolle der Larynxmaske
- Testatmung der einzelnen Beatmungsverfahren mit einem Mundstück
Atemmuster : PSV PAV BIPAP
Respiratoreinstellung: 10 mbar 8 mbar/l P₁ = 10 mbar / P₂ = 0 mbar
- Topische Anästhesie der Nasenhöhlen, des Pharynx und des Kehlkopfes
- Platzierung beider Ballonkatheter im Magen und Konnektion an die Druckwandler
- Unter Druckkontrolle Positionierung eines Katheters in den Ösophagus und Fixation
- Einführen der Larynxmaske und fiberoptische Lagekontrolle der Maske

7.3.2. Untersuchungsphase

- Konnektion von Respirator und Capnometrie mit dem Probanden
- Protokollierung des endtidalen CO₂ alle drei Minuten
- Unbelastete und unassistierte Atmung mit CPAP
- Ermittlung der Elastance von Thorax und Lunge sowie P 0.1
- Ermittlung von MIP
- Belastung von Thorax und Abdomen durch Restriktion mit elastischen Bandagen
- Adaptation bei Atmung mit CPAP
- Ermittlung der Elastance von Thorax und Lunge sowie P 0.1
- Ermittlung von MIP
- Vermehrung des Totraumes um 435 ml
- Adaptation bei Atmung mit CPAP

- Computerwerte kalibrieren
- ggf. fiberoptische Lagekontrolle der Larynxmaske
- In randomisierter Reihenfolge Beatmung mit:
 - **PAV**
 - Standardblock:
 - Respiratoreinstellung: Assistenz 15 mbar/l
 - Ermittlung von P 0.1
 - nach Adaptation Ermittlung der Atemanstrengung mittels VAS
 - Optimumblock:
 - Respiratoreinstellung nach Angaben des Probanden
 - Ermittlung von P 0.1
 - nach Adaptation Bewertung der Atemanstrengung mittels VAS
 - **PSV**
 - Standardblock:
 - Respiratoreinstellung: Assistenz 10 mbar
 - Ermittlung von P 0.1
 - nach Adaptation Ermittlung der Atemanstrengung mittels VAS
 - Optimumblock:
 - Respiratoreinstellung nach Angaben des Probanden
 - Ermittlung von P 0.1
 - nach Adaptation Bewertung der Atemanstrengung mittels VAS
 - **BIPAP**
 - Standardblock:
 - Respiratoreinstellung: $P_1=10$ mbar/ $P_2 = 0$ mbar, $T_1 = 2,5$ sec/ $T_2 = 5$ sec
 - Ermittlung von P 0.1
 - nach Adaptation Ermittlung der Atemanstrengung mittels VAS
 - Optimumblock:
 - Einstellung von P_1 auf ein subjektives Optimum nach Angaben des Probanden
 - Ermittlung von P 0.1
 - nach Adaptation Bewertung der Atemanstrengung mittels VAS
- Entfernung der Totraumvermehrung
- Adaptation bei unassistierte Atmung mit CPAP
- Entfernung der Elastischen Bandagen

7.3.3. Nachbereitung

- Entfernung von Larynxmaske und Druckmeßballons
- Entfernung von EKG und NIBP
- Nach Rückgang der Oberflächenanästhesie Trinkversuch mit klarem Wasser
- 60 Minuten später Eßversuch
- Entfernung der SpO₂ Überwachung
- 24 h später telefonische Nachfrage nach Beschwerden

7.4 Skizze Versuchsaufbau

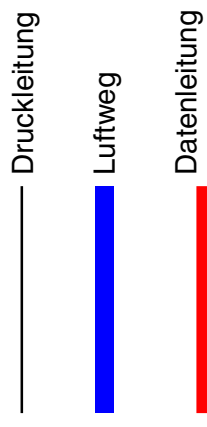
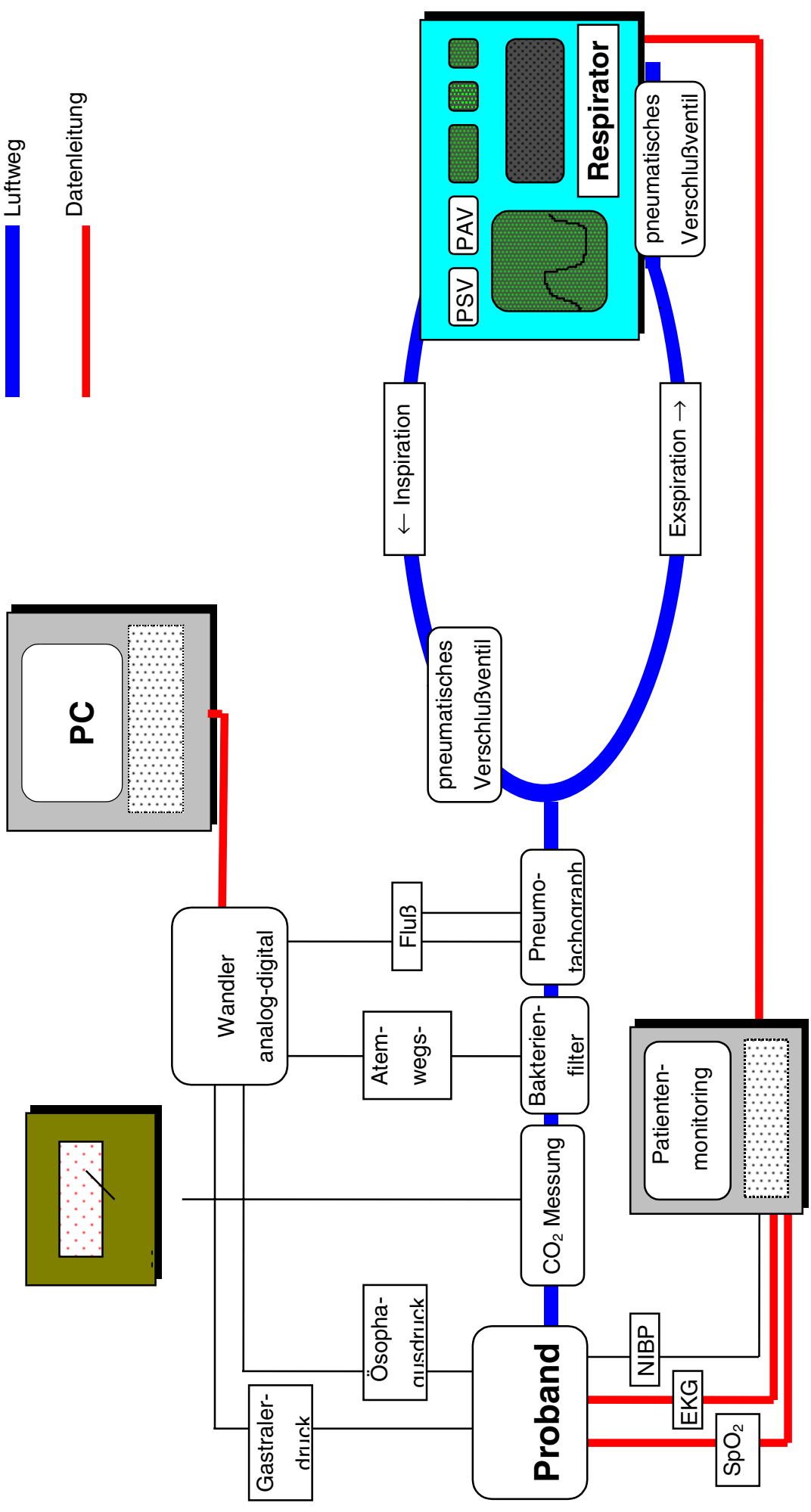


Abb. 7 zeigt den Versuchsaufbau als Skizze



Danksagung

Herrn Prof. J. Schulte am Esch danke ich für die freundliche Überlassung des gewählten Themas, sowie die Bereitstellung von Mitarbeitern, Räumlichkeiten und Material.

Ich danke Herrn Dr. H. Reißman für die Anregungen und Ideen zur Durchführung der Arbeit. Ganz besonders gilt Ihm mein Dank auch für die organisatorischen Vorbereitung der Untersuchungen als auch die hervorragende Betreuung und bereitwillige Unterstützung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. B. Füllekrug und Kai Schüller, sowie den Schwestern und Pflegern der Intensivstation ANITA des UKE für die Hilfestellung bei der Durchführung der Untersuchung. Auch den Probanden, welche mir Ihre Zeit und Geduld zur Verfügung gestellt haben, gilt mein ausdrücklicher Dank.

Der Firma Dräger danke ich für die Bereitstellung des Beatmungsgerätes sowie der Übernahme von Unkosten welche durch die Arbeit entstanden.

Einen ganz speziellen Dank schulde ich meinem Vater für die unermüdlichen Unterstützung im, nicht immer sorgenfreien, Alltag der elektronischen Datenverarbeitung, sowie der Bereitstellung von spezieller Software.

Ferner danke ich meiner Familie und meinen Freunden für anregende Diskussionen, Geduld und Unterstützung ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Curriculum vitae

Andreas Schmidt

Geboren	am 24. März 1968 in Bremervörde als Sohn von Irene und Jürgen Schmidt
Grundschule	1974 bis 1978 in Hamburg
Gymnasium	1978 bis 1984 in Hamburg bis zum Abitur 1987 am internationalen Gymnasium in Bonn
Zivildienst	1987 bis 1989 als geriatrischer Pflegehelfer im „Gast und Krankenhaus“, Hamburg
Studium der Humanmedizin	1989 bis 1996 in Hamburg 1993 - 1. Staatsexamen 1995 - 2. Staatsexamen
Praktisches Jahr	1995 bis 1996 in Hamburg und Kapstadt
Arzt im Praktikum	Dezember 1996 und Januar 1997 Innere Medizin Prof. Krüger, Krankenhaus „Alten Eichen“, Hamburg Februar 1997 bis Mai 1998 Anästhesiologie Prof. Schmucker, Medizinische Universität zu Lübeck
Assistenzarzt	seit Juni 1998 Ausbildung zum Facharzt für Anästhesiologie Prof. Schmucker, Medizinische Universität zu Lübeck

Hamburg im Juli 1999