Physiologische Atmungsparameter und der Effekt der nicht invasiven Beatmung (NIV) bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS)

Physiological Parameters of Breathing and the Impact of Non-Invasive Ventilation (NIV) on Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

Autoren

K.-P. Czudaj¹, S. Suchi², B. Schönhofer¹

Institute

¹ Klinikum Region Hannover, Krankenhaus Oststadt-Heidehaus, Klinik für Pneumologie, Schlafmedizin und Intensivmedizin, Hannover, (Kliniksleiter: Prof. Dr. med. B. Schönhofer)

² data-quest Suchi und Berg GmbH, Göttingen

eingereicht 26. 5. 2009
akzeptiert nach Revision
19. 8. 2009

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1215130>
Online-Publikation: 3. 11. 2009
Pneumologie 2009; 63:
687–692 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. med. Klaus-Peter Czudaj
Sternbusch 24
48153 Münster
kpczudaj@freenet.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) kommt es infolge progredienter Schwäche der Atemmuskulatur häufig zur chronisch-ventilatorischen Insuffizienz (CVI). Ausdruck dafür ist die Hyperkapnie. In dieser Studie wurden physiologische Atmungsparameter von ALS-Patienten im Zeitverlauf und Einflussgrößen auf die Überlebenszeit untersucht.

Methoden: In der Observationsstudie analysierten wir die Daten zu physiologischen Parametern (Lungenfunktionswerte, Blutgaswerte und die Atmung im Schlaf) sowie zu Überlebensraten (nach Kaplan-Meier) von allen 85 ALS-Patienten, die sich im Zeitraum vom 1.1.2003 bis 31.12.2007 in unserer Klinik befanden. Nach neurologischer Diagnosestellung „ALS“ durchliefen alle Patienten während des Beobachtungszeitraums eine standardisierte pneumologische Diagnostik, mit Wiederholung alle 3 bis 6 Monate. Bei Nachweis einer Hyperkapnie (Kohlendioxid-Partialdruck $p\text{CO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) wurde die Indikation zur nicht invasiven Beatmung (NIV) gestellt und diesen Patienten NIV angeboten.

Ergebnisse: Während der Verlaufsbeobachtung zeigten die Lungenfunktionswerte IVC (inspiratorische Vitalkapazität) und FEV1 (forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde) eine signifikante Abnahme im Mittel um 15%/Jahr bzw. 14%/Jahr. Die Hälfte aller Patienten verstarb innerhalb von 3,1 Jahren nach Erstdiagnosestellung der ALS. IVC und FEV1 hatten keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Dagegen ist $p\text{CO}_2$ negativ mit der Überlebenszeit korreliert. Das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnosestellung der ALS und der Erstregistrierung von Hyperkapnie betrug $1,9 \pm 2,4$ Jahre. Trotz Indikationsstellung lehnte ein Teil der Patienten die NIV ab bzw. tolerierte sie nicht (19 Patienten, 22%). 28 Patienten (33%) wurden mit NIV behandelt. Sie zeigten eine gute

Abstract

Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), as a consequence of the progressive failure of respiratory muscles, often causes chronic ventilatory failure (CVF), indicated by hypercapnia. This study analyses the physiological parameters of breathing in patients with ALS over time and the variables which influence survival time.

Methods: In this observational study we analysed the data of physiological parameters (respiratory function, blood gas levels and breathing during sleep), as well as survival rate (according to Kaplan-Meier) of all 85 ALS patients who stayed in our hospital during the period of 1st January 2003 until 31st December 2007. After ALS had been diagnosed, all patients ran through standardised pneumological diagnostics during the observation period, this procedure was repeated every 3–6 months. If hypercapnia (carbon dioxide tension $p\text{CO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) was detected, non-invasive ventilation (NIV) was indicated and offered to the respective patients.

Results: In the course of the observation, the parameters of respiratory function IVC (inspiratory vital capacity) and FEV1 (forced expiratory volume after 1 second) have shown a significant reduction by 14–15% per year. Half of the patients died within 3.1 years after ALS had been diagnosed. IVC and FEV1 had no impact on the survival time. In contrast, $p\text{CO}_2$ correlates negatively with the survival time. The period between diagnosis of ALS and manifestation of hypercapnia is about 1.9 ± 2.4 years. In spite of a clear indication, some of the patients did not comply with NIV or did not accept it (19 patients, 22%). Twenty-eight patients (33%) started NIV with a good compliance. The survival rate of patients with NIV was 1.27 years on average – after the initial measurement of hypercapnia. The survival time of hypercapnic patients without NIV was only 0.12 years.

Therapiecompliance. Ab dem Zeitpunkt der Erstregistrierung von Hyperkapnie war die Lebenserwartung der Patienten, die mit NIV therapiert wurden, im Mittel 1,27 Jahre; ohne NIV dagegen nur 0,12 Jahre.

Schlussfolgerungen: Die Hyperkapnie ist ein wesentlicher Prognose bestimmender Faktor bei ALS-Patienten. Mit dem Nachweis von CVI (d.h. Hyperkapnie) verkürzt sich die Lebenserwartung von ALS-Patienten deutlich. Die NIV ist in der Lage, die Lebenserwartung hyperkapnischer ALS-Patienten zu verlängern.

Einleitung

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die das erste (zentrale) und das zweite (periphere) motorische Neuron befällt. Sie ist die häufigste Erkrankung in der Gruppe der Motoneuronerkrankungen (Inzidenz 1–2/100 000 Einwohner, Prävalenz 3–5/100 000 Einwohner) [1]. Die Pathogenese ist geprägt von einem degenerativen Prozess der motorischen Neurone im Sinne einer beschleunigten Alterung. Die körperlichen Manifestationen der ALS sind variabel. Ungeachtet der initialen Manifestationsform werden im Verlauf der Erkrankung immer mehr Muskelgruppen involviert. Dies begründet den progressiven und tödlichen Verlauf der Erkrankung. Etwa 50% der Patienten versterben innerhalb von 3 Jahren nach Diagnosestellung, 10% der Patienten können 10 Jahre und länger überleben [2].

Entsprechend der initial führenden Symptomatik können zwar anfangs verschiedene Manifestationsformen der ALS unterschieden werden (z.B. bulbär führend, peripher führend), aber bedingt durch die Progredienz der Erkrankung wird mit dem Vorranschreiten der Erkrankung eine derartige Einteilung immer schwieriger.

Die Todesursache ist häufig eine ventilatorische Insuffizienz infolge progredienter Schwäche der Atemmuskulatur oder respiratorischer Infekte (meist ausgelöst durch Aspirationen oder aufgehobene Hustenclearance). Die Erfassung von physiologischen Atmungsparametern ist daher erforderlich, um die individuelle Dynamik der ALS abzuschätzen und die Manifestation einer chronisch-ventilatorischen Insuffizienz (CVI) infolge Schwäche der Atemmuskulatur frühzeitig zu erkennen.

Die CVI manifestiert sich initial häufig als nächtliche Hypoventilation (vor allem im REM-Schlaf) in Form von Hyperkapnie und in Form von langanhaltenden Absenkungen der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2). Deshalb ist es notwendig, neben Messungen am Tage die Atmung im Schlaf mittels nächtlicher transkutane CO_2 -Messung, nächtlicher Blutgasanalysen (BGA) sowie Polygraphie oder Pulsoxymetrie zu bestimmen [3]. Das Ausmaß der Hyperkapnie entspricht dem Schweregrad der ventilatorischen Insuffizienz [4].

Die nicht invasive Beatmung (NIV) wird angewendet mit dem Therapieziel der Verbesserung der Ventilation durch Entlastung der erschöpften bzw. Kompensation der insuffizienten Atemmuskulatur. Sie gilt heute als ein etabliertes Therapieverfahren bei CVI und wird auch bei der ALS eingesetzt [5, 6].

Conclusions: Hypercapnia has a significant impact on the prognosis for ALS patients. In the case of CVF (hypercapnia), the survival time of ALS patients is significantly reduced. NIV is able to significantly increase the survival time of ALS patients with hypercapnia.

Patienten und Methode

In dieser Observationsstudie wurden die Daten aller 85 ALS-Patienten retrospektiv analysiert, die sich im Zeitraum vom 1.1.2003 bis zum 31.12.2007 stationär in unserer Klinik befanden.

Bei allen Patienten ist im Vorfeld durch neurologische Fachärzte die Diagnose Motoneuronerkrankung, mit Wahrscheinlichkeit „ALS“, gestellt worden. Erstmanifestation (EM) und Erstdiagnose (ED) der ALS wurden durch Neurologen soweit möglich zeitgenau terminiert. Alle Patienten erhielten eine Medikation mit Riluzol.

Nach abgeschlossener neurologischer Diagnostik wurden die Patienten in unserer Abteilung zur weiteren Diagnostik vorgestellt. Alle Patienten durchliefen während des gesamten Beobachtungszeitraums folgende standardisierte pneumologische Diagnostik:

- ▶ Ganzkörperplethysmographie, Diffusionskapazität, Mundverschlusssdruckmessung (mit Ermittlung von: Mundverschlusssdruck 100 ms nach Inspirationsbeginn $P_{0,1}$, maximalem statischem Inspirationsdruck P_{max} , Quotient $P_{0,1}/P_{\text{max}}$) mittels „Master Screen Body“ der Firma (Fa.) Jäger (vor 2005 Bodyplethysmograph der Fa. Ganshorn);
- ▶ Blutgasanalyse (mehrere tagsüber und mindestens eine nachts) mittels BGA-Gerät „Typ 840“ der Fa. Siemens;
- ▶ Polygraphie einschließlich Pulsoxymetrie mittels „Poly-MESAM“ der Fa. MAP;
- ▶ transkutane CO_2 -Messung mittels „TCM 4 tina“ der Fa. Radiometer, Kopenhagen.

Alle Patienten (unabhängig davon, ob mit NIV begonnen wurde oder nicht) wurden regelmäßig im Abstand von 3 oder von 6 Monaten (je nach Dynamik der ALS) zu Verlaufskontrollen wieder einbestellt. Dabei durchliefen sie wiederholt das standardisierte Untersuchungsprogramm mit den genannten Messungen, wobei Lungenfunktionsmessungen insoweit vorgenommen wurden, wie es die im Verlauf der Erkrankung progredienten neuromuskulären Ausfälle erlaubten.

Die Indikation zur nicht invasiven Beatmung wurde entsprechend der Empfehlungen der Konsensuskonferenz [7] bei Nachweis von Hyperkapnie gestellt (d.h. $p\text{CO}_2 > 45$ mmHg, tagsüber und/oder nachts gemessen in der BGA und/oder in der transkutanen CO_2 -Messung).

Bei bestehender Indikation und Zustimmung des Patienten wurde wie folgt mit der NIV begonnen: Nach Anpassen einer Maske ist initial meist ein „assistiert-kontrollierter“ Beatmungsmodus („BiPAP-ST“ oder „aPCV“) angewendet worden, um eine bestmögliche Adaptation an die Erfordernisse des Patienten zu erreichen. Zur möglichst vollständigen Entlastung der Atemmuskulatur wurde im weiteren Verlauf nach Erreichen einer stabilen Einstellungsphase ein „kontrollierter“ Beatmungsmodus („BiPAP-T“ oder „PCV“) angestrebt. Dies gelang nicht bei allen Patienten. Die Beatmungsparameter „Atemfrequenz (AF)“ und „Inspira-

Parameter/Gruppe	bulbär führend	peripher führend	kombiniert	gesamt
Anzahl (n) (Anteil in %)	11 (12,9%)	32 (37,6%)	42 (49,4%)	85 (100%)
davon männlich (n) (Anteil in %)	4 (36,4%)	26 (81,2%)	17 (40,5%)	47 (55,3%)
beatmet (n) (Anteil in %)	0 (0%)	14 (43,8%)	14 (33,3%)	28 (32,9%)
Alter (MW ± SD) (Jahre)	64 ± 7,9	61,5 ± 14,6	58,2 ± 11,6	60,2 ± 12,5
body mass index BMI (MW ± SD) (kg/m ²)	24,6 ± 2,2	25,5 ± 4,4	23,6 ± 3,4	24,4 ± 3,7
IVC (MW ± SD) (%Soll)	73,0 ± 16,5	61,2 ± 20,8	49,8 ± 20,2	57,2 ± 21,3
FEV1 (MW ± SD) (%Soll)	77,3 ± 18,4	68,6 ± 20,5	58,2 ± 20,0	64,8 ± 20,8

Tab. 1 Daten zur Charakterisierung des Gesamtkollektivs und der Untergruppen.

tionszeit (IZ)“ des Beatmungsgerätes mussten an die Atmung des Patienten angepasst werden. Der „inspiratorische Beatmungsdruck (IPAP)“ wurde schrittweise über den Verlauf von Tagen solange gesteigert, bis Normokapnie bzw. eine deutliche Abnahme des pCO₂ erreicht wurde. Die NIV kam anfangs nur nachts zur Anwendung. Bei beatmeten Patienten erfolgten die BGA-Kontrollen tagsüber ohne NIV und nachts unter NIV. Ein „expiratorischer positiver Druck (EPAP)“ wurde bei zusätzlich vorhandener obstruktiver Schlafapnoe appliziert.

Zur Beurteilung der Therapie-Compliance wurden die Beatmungsstunden ermittelt, indem der Betriebsstundenzähler am Beatmungsgerät bei jedem stationären Aufenthalt abgelesen wurde.

Entsprechend der initialen Manifestations- und Ausprägungsformen der ALS wurden die Patienten nach klinisch-neurologischen Gesichtspunkten zunächst in 3 Gruppen eingeteilt:

1. führend bulbäre Verlaufsform
2. führend periphere Verlaufsform
3. kombinierte Verlaufsform (wenn eine klare Zuordnung in die Gruppen 1 oder 2 nicht möglich war)

Bei der weiteren Analyse der Daten wird diese Gruppenuntergliederung aber nicht weiter verfolgt, weil besondere Effekte auf die Ergebnisse nicht beurteilbar einfließen: z.B. wurde in der Gruppe „bulbär führend“ wahrscheinlich infolge der kleinen Fallzahl (n) niemand beatmet (n = 11; **Tab. 1**), und insbesondere bei dem rasch progredienten Charakter der ALS wird eine verlässliche und reproduzierbare Patientenzuordnung in die Gruppen im Zeitverlauf immer schwieriger.

In der statistischen Auswertung werden die Ergebnisse als Mittelwerte ± Standardabweichung (MW ± SD) präsentiert.

Zur Auswertung von Parameter-Unterschieden zwischen den drei diagnostischen Gruppen wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.

Werte im Zeitverlauf wurden mittels einer Varianzanalyse für wiederholte Messungen analysiert, wobei der Zeitpunkt als Messwiederholungsfaktor behandelt wurde. In beiden Fällen ist der LSD-Test (least significant difference test) als post-hoc-Test verwendet worden.

Für die Analyse des Zusammenhangs zwischen zwei Parametern wurden die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson und das Bestimmtheitsmaß R² berechnet.

Die Überlebenszeit-Analysen sind nach der Methode von Kaplan-Meier durchgeführt worden. Für das Testen auf Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen wurde der Gehan's generalized Wilcoxon test verwendet, die Untersuchung des Einflusses weiterer Parameter auf die Überlebenszeit erfolgte mit Hilfe des Proportional Hazard Models nach Cox.

In allen Analysen wurde zweiseitig getestet und p-Werte < 0,05 wurden als signifikant angenommen. Benutzt wurde das Statistikprogramm STATISTICA 5.5 (StatSoft Inc., Tulsa, OK).

Ergebnisse

Eine Übersicht der Patientendaten gibt **Tab. 1**. Diese Daten werden einerseits nach den initialen Manifestationsformen der untersuchten ALS-Patienten untergliedert, aber auch für das Gesamtkollektiv angegeben.

Bei der Analyse der Lungenfunktionswerte zeigten sich pro Jahr im Zeitverlauf der ALS sowohl für IVC als auch für FEV1 signifikante Abnahmen. In **Abb. 1** sind die Ergebnisse für IVC dargestellt, bezogen auf die Patienten mit mindestens drei erfolgreich durchgeführten Lungenfunktionsprüfungen. So verringerte sich im Verlauf IVC im Mittel um 15 Prozentpunkte pro Jahr und FEV1 um 14 Prozentpunkte pro Jahr. Bei 39% der Patienten war die Messung der Lungenfunktion nicht mehr möglich.

Abb. 1 IVC im Zeitverlauf (Grundgesamtheit aller ALS-Patienten mit mindestens zwei Verlaufskontrollen; Messzeitpunkte: T1 = Zeitpunkt der Erstaufnahme in unserer Klinik, T2 = Zeitpunkt der frühen Verlaufskontrolle innerhalb von 2–6 Monaten, T3 = Zeitpunkt der späten Verlaufskontrolle nach 6–18 Monaten).

Bei den Blutgasanalysen wurden zum Zeitpunkt der Erstaufnahme im Krankenhaus tagsüber durchgeführte Messungen mit nachts gemessenen Werten verglichen. Die BGA-Parameter pCO₂, pH-Wert, Hydrogenkarbonat (HCO₃) und base excess (BE) unterschieden sich signifikant zwischen Tag und Nacht. **Tab. 2** zeigt exemplarisch die Parameter pCO₂ und HCO₃.

Tab. 2 BGA-Parameter nachts und tagsüber im Vergleich (Gesamtkollektiv aller Patienten bei Erstaufnahme).

BGA-Parameter	Tag	Nacht	p
pCO ₂ (mmHg)	40,9 ± 7,7	43,8 ± 9,0	0,0000
HCO ₃ (mmol/l)	26,1 ± 3,9	27,3 ± 3,9	0,0000

Abb. 2 Korrelation zwischen $p\text{CO}_2$ und IVC (Gesamtkollektiv aller Patienten bei Erstaufnahme).

Tab. 3 Parameter bei NIV-Einleitung (beatmete Patienten).

Lungenfunktionswerte	MW	$\pm$ SD
IVC (%Soll)	49,9	16,6
FEV1 (%Soll)	58	18,2
$PI_{\max}$ (%Soll)	25,7	8,6
$P_{0,1}/PI_{\max}$ (%)	9,7	5,1
BGA-Werte		
$p\text{CO}_2$ Tag (mmHg)	50,1	7,9
$p\text{CO}_2$ Nacht (mmHg)	54,5	7,3
HCO_3 Tag (mmHg)	30,8	4,1
HCO_3 Nacht (mmHg)	31,5	3,4

Auf der Suche nach Zusammenhängen zwischen Lungenfunktionswerten und BGA-Werten ergaben sich zwar Abhängigkeiten zwischen FEV1 und $p\text{CO}_2$ (Korrelationskoeffizient $r = -0,26$) bzw. zwischen IVC und $p\text{CO}_2$ ($r = -0,28$), aber die Stärke der Abhängigkeiten ist als schwach zu bewerten (Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,068$ bzw. $0,078$). **Abb. 2** demonstriert die Abhängigkeit zwischen IVC und $p\text{CO}_2$ für das Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der Erstaufnahme in unserer Klinik. Gleiches gilt für die nachgewiesene Abhängigkeit zwischen $PI_{\max}$ und HCO_3 ($r = -0,279$; $R^2 = 0,078$). Die sonstigen untersuchten Parameter zeigten keine Zusammenhänge mit BGA-Werten.

Die mittlere Überlebenszeit aller Patienten nach Diagnosestellung der ALS (Erstdiagnose) war 3,1 Jahre (Quartile: 1,4 und 6 Jahre; $n = 84$). Das Zeitintervall zwischen der Diagnosestellung der ALS (Erstdiagnose) und der ersten Registrierung von Hyperkapnie (Erstregistrierung) betrug im Mittel $1,9 \pm 2,4$ Jahre.

Der CO_2 -Partialdruck ($p\text{CO}_2$), welcher tagsüber bei stationärer Erstaufnahme mittels BGA gemessen wurde, zeigte im Gesamtkollektiv aller Patienten einen ungünstigen Einfluss auf die Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung der ALS ($p = 0,0251$; $n = 77$). Demgegenüber hatten die Lungenfunktionswerte IVC und FEV1 sowie der maximale statische Inspirationsdruck $PI_{\max}$ keinen Einfluss auf die Überlebenszeit.

Während der Verlaufskontrollen wurde bei insgesamt 47 Patienten (55%) eine Hyperkapnie diagnostiziert. Bei 28 Patienten (33%) wurde eine nicht invasive Beatmung (NIV) durchgeführt. **Tab. 3** zeigt die Atmungsparameter der ALS-Patienten zum Zeitpunkt der NIV-Einleitung.

Das Beatmungsverfahren war in allen Fällen druckkontrolliert (10 Patienten mit BiPAP-ST, 15 Patienten mit BiPAP-T und 3 Patienten mit PCV). Die Beatmung erfolgte bei 4 Patienten mit Nasalmasken und bei 24 Patienten mit Full-face-Masken. Dabei wurden folgende Beatmungsparameter im Mittel angewendet: IPAP $15,2 \pm 3,8$ mbar, EPAP $4 \pm 1,6$ mbar, Atemfrequenz $16 \pm 2,8$ /min.

Die Therapie-Compliance der beatmeten Patienten kann als befriedigend bewertet werden: im Zeitraum zwischen NIV-Beginn (Zeitpunkt T1) und Zeitpunkt T2 (1–2 Monate NIV-Anwendung) $6,44 \pm 3,04$ Beatmungsstunden/Tag; im Zeitraum zwischen Zeitpunkt T2 und Zeitpunkt T3 (2–6 Monate NIV-Anwendung) $4,51 \pm 2,18$ Beatmungsstunden/Tag.

Trotz bestehender Indikation (Hyperkapnie mit $p\text{CO}_2 > 45$ mmHg) erfolgte bei 19 Patienten (22%) keine NIV. Diese Patienten lehnten entweder nach ausführlicher Information jegliche Beatmung ab, oder sie brachen die NIV infolge von Intoleranz innerhalb weniger Stunden noch während der Einleitungsphase ab.

Kein Patient wurde tracheotomiert.

NIV reduziert den $p\text{CO}_2$ (im Schlaf während der Beatmung und auch tagsüber bei Spontanatmung, wenn NIV nicht angewendet wird). Für HCO_3 und BE gilt dies in gleicher Weise. Dies belegt die Effizienz der Beatmung beim untersuchten Patientenkollektiv (**Abb. 3**).

Abb. 3 $p\text{CO}_2$ (jeweils tagsüber ohne NIV) im Zeitverlauf unter NIV-Anwendung; (Messzeitpunkte: T1 = Zeitpunkt des NIV-Beginns, T2 = Zeitpunkt der frühen NIV-Verlaufskontrolle innerhalb von 1–2 Monaten, T3 = Zeitpunkt der späten NIV-Verlaufskontrolle nach 2–6 Monaten).

Bei den hyperkapnischen Patienten erreicht NIV einen Überlebensvorteil: Mit NIV lebt die Hälfte der Patienten ab dem Zeitpunkt der ersten Registrierung von Hyperkapnie noch 1,27 Jahre (Quartile: 0,77 und 1,8 Jahre), während ohne NIV die Hälfte der hyperkapnischen Patienten nach 0,12 Jahren (Quartile: 0,04 und 0,5 Jahre) verstorben ist (**Abb. 4**).

Abb. 4 Kaplan-Meier-Kurven aller hyperkapnischen Patienten, bezogen auf den Zeitpunkt der Erstregistrierung von Hyperkapnie ($p\text{CO}_2 > 45$ mmHg tagsüber), differenziert nach dem Kriterium NIV ($p = 0,0036$).

Diskussion

Als wichtigste Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie sind hervorzuheben:

1. Die Hyperkapnie hat einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit und bestätigt sich als Prognose bestimmender Faktor bei ALS-Patienten. Die Funktionsparameter IVC, FEV1 und $P_{i\text{max}}$ erscheinen als Prognosefaktoren weniger hilfreich. Ab dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation von Hyperkapnie ist die mittlere Überlebenszeit von ALS-Patienten nur noch kurz, wenn NIV nicht zur Anwendung kommt.
2. NIV verbessert die Lebenserwartung hyperkapnischer ALS-Patienten.
3. Der nachgewiesene Unterschied des $p\text{CO}_2$ zwischen tagsüber und nachts gemessenen Werten verdeutlicht die Notwendigkeit, bei ALS-Patienten die Atmung insbesondere im Schlaf zu analysieren.
4. Im Zeitverlauf der ALS kommt es erwartungsgemäß zur Abnahme der Lungenfunktionswerte IVC und FEV1. Es gelang eine Quantifizierung im Zeitverlauf: Abnahme um ca. 15 bzw. 14 Prozentpunkte pro Jahr.
5. Die Korrelationen zwischen $p\text{CO}_2$ und Lungenfunktionswerten (IVC und FEV1) sind zu gering, um praktisch verwertbare Abhängigkeiten zwischen ihnen zu beschreiben.

Im Folgenden werden die zentralen Ergebnisse der Arbeit diskutiert:

Mit dem Auftreten einer CVI, deren Indexparameter die Hyperkapnie ist, kommt es bei ALS-Patienten zu einer deutlichen Zunahme der Mortalität. Mit NIV kann die verbleibende Lebenserwartung um durchschnittlich ein Jahr gesteigert werden (von 0,12 Jahren ohne NIV auf 1,27 Jahre mit NIV). Jedoch sind zwei Jahre nach Erstregistrierung der Hyperkapnie 80% aller hyperkapnischen Patienten verstorben, unabhängig davon ob beatmet oder nicht.

In mehreren Arbeiten wurde der überlebensverlängernde Effekt von NIV bei ALS-Patienten dargelegt [8–12]. Meist bestand bei den untersuchten ALS-Patienten eine Hyperkapnie [8–10, 12]. Von Farrero et al [10] wurden die bulbäre Beteiligung und die Hyperkapnie als Prognose verschlechternde Faktoren herausgearbeitet. Dabei konnte insbesondere bei Anwendung des Selektionskriteriums Hyperkapnie ($p\text{CO}_2 > 45$ mmHg) eine beeindruckende Überlebensverlängerung durch NIV nachgewiesen wer-

den. Die Überlebenskurven und mittleren Überlebenszeiten sind ähnlich unseren Ergebnissen.

Die Akzeptanzrate der NIV von ca. 60% ist mit Angaben in der Literatur vergleichbar (z. B. 46% [8], 74% [10], 72% [13]).

Im Rahmen der Arbeit wurde die Indikation zur NIV bei Nachweis von Hyperkapnie gestellt (entsprechend der Empfehlungen der Konsensuskonferenz [7]). Die Amerikanische Akademie für Neurologie [14] gibt eine $\text{VC} < 50\%$ als Indikation an. Dieser Schwellenwert wird inzwischen als zu niedrig angesehen. Nach den Empfehlungen des Europäischen ALS/MND-Konsortiums [15] und der EFNS-task force [16] gelten folgende Anwendungskriterien für die NIV: Symptome einer Atemmuskelschwäche bzw. schlafbezogenen Atmungsstörung mit Nachweis einer Atemmuskelschwäche (forcierte Vitalkapazität $\text{FVC} \leq 80\%$) und mit Entsättigungen in der nächtlichen Oxymetrie oder mit Hyperkapnie am Tage ($p\text{CO}_2 \geq 6,5$ kPa = 48,8 mmHg in der morgendlichen BGA).

Im Gegensatz zum $p\text{CO}_2$ erscheinen die Lungenfunktionswerte (IVC und FEV1) und deren Verschlechterung im Zeitverlauf der ALS für prognostische Aussagen weniger geeignet. Dies gilt ebenso für den maximalen statischen Inspirationsdruck $P_{i\text{max}}$. Insgesamt betrachtet, haben die Lungenfunktionswerte bei der ALS eine geringere Bedeutsamkeit als der $p\text{CO}_2$.

Die geringen bzw. nicht nachweisbaren Korrelationen zwischen Lungenfunktionswerten (incl. Mundverschlussdruckwerten) und BGA-Werten (insbesondere $p\text{CO}_2$ oder HCO_3^-) könnten diese Aussage bekräftigen. Im Gegensatz dazu sind in der Literatur für andere Muskelerkrankungen (wie z. B. Duchenne-Muskeldystrophie, spinale Muskelatrophie oder Myopathien) Zusammenhänge zwischen Lungenfunktionsparametern (FEV1, FVC, IVC) und Blutgaswerten ($p\text{CO}_2$) mit hohen Korrelationskoeffizienten ($r = -0,7$; $-0,74$; $-0,63$) beschrieben worden [17, 18]. Diese Diskrepanz wird in Übereinstimmung zu der Erfahrung gesehen, dass Blutgaswerte und Lungenfunktionsparameter bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen stark differieren können. So zeigten ALS-Patienten trotz deutlicher Hyperkapnie ($p\text{CO}_2 = 62,1 \pm 19,7$ mmHg) eine relativ gute FEV1 ($42 \pm 9,8\%$ Soll) im Gegensatz zu Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie ($p\text{CO}_2 = 44,2 \pm 5,6$ mmHg bei $\text{FEV1} = 25,2 \pm 13\%$ Soll) [19].

Insgesamt sind die Indikationskriterien zur NIV bei ALS-Patienten durchaus diskussionswürdig. Im Einklang mit der Literatur sind Lungenfunktionsparameter allein weniger hilfreich; besser geeignet erscheinen die klinische Symptomatik in Kombination mit den vorstehend genannten Funktionsparametern (incl. $p\text{CO}_2$).

Die Insuffizienz der Atemmuskulatur manifestiert sich zuerst im Schlaf als Hypoventilation mit konsekutiver Hyperkapnie. Bei Nachweis nächtlicher Hypoventilation sind Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen im weiteren Verlauf relativ bald gefährdet durch ventilatorisches Versagen [20]. Nächtliche $p\text{CO}_2$ -Messungen erlauben, frühzeitig die Hyperkapnie zu diagnostizieren, und erscheinen für eine Frühdiagnostik der CVI geeignet. Dass alle Patienten Riluzol erhielten, interpretieren wir als Ausdruck einer adäquaten medikamentösen und engmaschigen Betreuung der Patienten durch die Neurologen.

Es mag verwundern, dass kein Patient tracheotomiert wurde. Zu unserem Konzept gehört aber, dass nur in besonderen Ausnahmefällen (wie z. B. dem ausdrücklichen Willen des Patienten) die Tracheotomie erfolgt.

Als Limitationen der Studie sind zu diskutieren:

1. Entsprechend dem Design weist die Studie die typischen Schwächen einer retrospektiven und nicht kontrollierten Untersuchung auf. Auch wenn die Adaptation an NIV standardisiert erfolgt, sind aufgrund der retrospektiven Erhebung die Informationen zu Beatmungsqualität, Komfort und ggf. Gründen des Abbruchs der NIV-Therapie lückenhaft. Außerdem wird die Indikationsstellung zur NIV unvermeidbar durch subjektive und individuelle ethische Aspekte beeinflusst.
2. Dem gravierenden Unterschied in der Mortalitätsrate der Patienten mit und ohne NIV liegt möglicherweise ein Selektionsbias zugrunde, d. h. Patienten in generell besserem Allgemeinzustand tendieren dazu, eine gute NIV-Compliance zu haben. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns lässt sich hierzu keine weitere Aussage machen.
3. Der genaue Zeitpunkt des ersten Auftretens von Hyperkapnie lässt sich aufgrund des Untersuchungsintervalls von 3–6 Monaten nicht exakt festlegen. Eine geringe zeitliche Verzögerung zwischen dem tatsächlichen ersten Auftreten von Hyperkapnie (Erstmanifestation der CVI) und der ersten Messung von Hyperkapnie (Erstregistrierung der Hyperkapnie) ist möglich.

Zusammengefasst ist die Hyperkapnie im Gegensatz zu den Lungenfunktionswerten ein wichtiger, die Prognose bestimmender Faktor bei ALS-Patienten. Ab dem Zeitpunkt des Nachweises einer CVI verkürzt sich die Lebenserwartung von ALS-Patienten dramatisch. Durch nicht invasive Beatmung wird die Lebenserwartung hyperkapnischer ALS-Patienten verlängert. Neuere Untersuchungsergebnisse sprechen für einen frühzeitigen NIV-Beginn. Engmaschige Kontrolluntersuchungen, insbesondere mit $p\text{CO}_2$ -Messungen während des Nachtschlafs, sind bei ALS-Patienten ratsam.

Interessenkonflikte

▼
K.-P. Czudaj: Honorar für einen Vortrag über NIV von Fa. ResMed erhalten; S. Suchi: kein Interessenkonflikt; B. Schönhofer: Honorare für Vorträge über Beatmungsmedizin von den Firmen Heinen + Löwenstein und ResMed erhalten.

Literatur

- 1 Brown RH. *Harrisons Innere Medizin*. 14. Auflage. London: McGraw-Hill Comp, 1999
- 2 Kunze K. *Lehrbuch der Neurologie*. Stuttgart – New York: Georg Thieme, 1992
- 3 Schönhofer B, Köhler D. Effect of non-invasive mechanical ventilation on sleep and nocturnal ventilation in patients with chronic respiratory failure. *Thorax* 2000; 55: 308–313
- 4 Schönhofer B. Beatmungsstrategie bei amyotropher Lateralsklerose. *Psycho* 2000; 26: 157–161
- 5 Karg O. Langzeit-Heimbeatmung: Indikationen und Ergebnisse. *Atemw-Lungenkrkh* 2002; 28: 482–486
- 6 Schucher B, Magnussen H. Beatmung bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz. *Pneumologie* 2007; 61: 644–654
- 7 Consensus Conference. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report. *Chest* 1999; 116: 521–534
- 8 Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP et al. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 450–453
- 9 Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 140–147
- 10 Farrero E, Prats E, Povedano M et al. Survival in amyotrophic lateral sclerosis with home mechanical ventilation: the impact of systematic respiratory assessment and bulbar involvement. *Chest* 2005; 127: 2132–2138
- 11 Kleopa KA, Sherman M, Neal B et al. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sc* 1999; 164: 82–88
- 12 Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M et al. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. *J Neurol Sc* 1995; 129 (Suppl.): 19–26
- 13 Gruis KL, Brown DL, Schoennemann A et al. Predictors of noninvasive ventilation tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2005; 32: 808–811
- 14 Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 52: 1311–1323
- 15 Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A et al. and the King's MND care and research team. The management of motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (suppl. IV): 32–47
- 16 Andersen PM, Borasio GD, Dengler R et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *European Journal of Neurology* 2005; 12: 921–938
- 17 Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 166–170
- 18 Mellies U, Ragette R, Schwake C et al. Progrediente neuromuskuläre Erkrankungen: chronisches Atemmuskelversagen und schlafbezogene Atmungsstörungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151: 256–261
- 19 Dreher M, Rauter I, Storre JH et al. When should home mechanical ventilation be started in patients with different neuromuscular disorders? *Respirology* 2007; 12: 749–753
- 20 Ward S, Chatwin M, Heather S et al. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005; 60: 1019–1024