

» Ursache und „Therapie“ der Hyperkapnie¹

D. Köhler, B. Schönhofer, P. Haidl, P. Kemper

Krankenhaus Kloster Grafschaft, Zentrum für Pneumologie,
Beatmungs- und Schlafmedizin, Schmallingenberg

Bei manchen Erkrankungen ist ein pathologischer Messwert der Erkrankungsursache in etwa gleichzusetzen. So führt z.B. ein dauerhaft erhöhter Blutdruck zur Myocardhypertrophie mit Sekundärveränderungen, wenn er lange genug besteht. Nach Behandlung der arteriellen Hypertonie bilden sich die Vorgänge teilweise zurück. Niemand käme aber auf die Idee z.B. einen erhöhten CK-Wert im Blut, wie er beim akuten Herzinfarkt auftritt, mit Antikörpern gegen CK zu behandeln, um damit den Infarkt zu bessern. Wie ist es hier aber mit der Hyperkapnie? Da sie in der Regel mit zahlreichen anderen pathologischen Veränderungen wie Cor pulmonale, Hypoxämie, verminderter Leistungsfähigkeit, Polyglobulie usw. einhergeht, ist der Gedanke naheliegend, die Hyperkapnie als eigenes pathogenetisches Prinzip anzunehmen und damit auch direkt zu behandeln. Diese Sichtweise wird scheinbar gestützt durch die Tatsache, dass die Hyperkapnie gut mit dem Pulmonalmitteldruck korreliert [1,2] und dieser wiederum einer der besten Prädiktoren für die Lebenserwartung bei COPD ist [3–7].

Dementsprechend hat es in der Vergangenheit nicht an Versuchen gefehlt, die Hyperkapnie selbst durch Atemstimulationen bzw. das damit verbundene Cor pulmonale mit Vasodilantien zu behandeln. Das letzte aus dieser Reihe, das Almitrin, war ein „Flop“, denn es hat zwar die Hyperkapnie etwas reduziert (und damit konsekutiv die Hypoxämie etwas verbessert), aber gleichzeitig den Pulmonaldruck und die Atemarbeit erhöht [8–10]. Es überrascht daher nicht, dass in der Behandlungsgruppe mit Almitrin etwas mehr Komplikationen und sogar mehr Todesfälle vorkamen [11]. Auch die Vasodilantien enttäuschten, denn sie verloren ihren Wirkung nach einigen Wochen [12–19] und erhöhten ebenfalls nur die Nebenwirkungen [12,15].

Aktuell geworden ist die Diskussion über die Bedeutung der Hyperkapnie durch die Ergebnisse der multizentrischen Studien zur Sauerstofflangzeittherapie. Ganz unterschiedliche Arbeitsgruppen in der Welt haben in den letzten Jahren mit unterschiedlichen Ansätzen zeigen können, dass die Verlängerung der Lebenserwartung unter der Sauerstofflangzeittherapie weder – wie erwartet – zusammenhängt mit dem Grad der Hypoxämie am Beginn der Studie [3,20–23], noch der Korrektur der Hypoxämie durch Sauerstoff [24,25]. Des weiteren zeigten sie, dass insbesondere nach einer Behand-

lungszeit mit Sauerstoff von etwa einem Jahr die Verlängerung der Lebenserwartung eindeutig mit einer Zunahme der Hyperkapnie positiv korreliert war [20,3]. Dies überrascht um so mehr, da natürlich der Schweregrad der Hyperkapnie die Schwere der Grunderkrankung (z.B. COPD, Skoliose, post-tuberkulöses Syndrom) widerspiegelt.

Wir wollen im folgenden eine pathophysiologische Hypothese vorstellen, die diese Befundkonstellation erklärt und zwanglos Wege zu einer effizienten Therapie aufzeigt. Des weiteren kann gezeigt werden, dass diese Therapie der Grunderkrankung in der Praxis ausgezeichnet funktioniert, was eine weitere Erhärtung dieser Hypothese darstellt.

In nahezu allen Fällen ist die Ursache der Hyperkapnie (Ausnahmen sind sehr seltene primäre Regulationsstörungen wie Undines Fluchsyndrom) Ausdruck einer chronisch überlasteten inspiratorischen Atemmuskulatur, zusammengefasst auch als Atempumpe. Diese Überlastung wird durch ganz unterschiedliche Erkrankungen ausgelöst, die entweder einen unverhältnismäßigen Energieverbrauch oder eine verminderte Muskelmasse (Muskelschwäche) verursachen. So kommt es z.B. bei der COPD infolge der Atemwegsobstruktion zur Druckbelastung der Atempumpe. Ähnliches gilt für restriktive Erkrankungen wie Skoliose, posttuberkulöses Syndrom usw. Alle Druckbelastungen der Atempumpe zeichnen sich durch einen erhöhten Arbeitsaufwand bzw. Energieverbrauch im Verhältnis zur bewegten Strecke der Muskulatur aus. Volumenbelastungen kommen in der Praxis ebenfalls vor, sind jedoch seltener. Diese beobachtet man z.B. im Endstadium eines Emphysems oder einer Lungenfibrose. Hier kommt es infolge der reduzierten Gasaustauschfläche oder erhöhten Diffusionsstrecke zu einer dauerhaften Zunahme des Atemminutenvolumens, was dann ebenfalls zu einer chron. Überlastung führt. Aber auch eine normale Last der Atemmuskulatur kann bei reduzierter Muskelmasse eine Überlastung verursachen. Dies ist typisch für Erkrankungen aus dem neuromuskulären Formenkreis.

Der Organismus richtet seine Kompensationsmechanismen immer nach der lebensbedrohlichen Störgröße aus. Im Falle der Hyperkapnie ist diese Störgröße immer die Belastung der Atemmuskulatur, die sich in einem erhöhten Energieverbrauch widerspiegelt. In Abb. 1 ist dieses schematisch für den

¹ Herrn Prof. Dr. med. Heinrich Matthys zum 65. Geburtstag gewidmet.

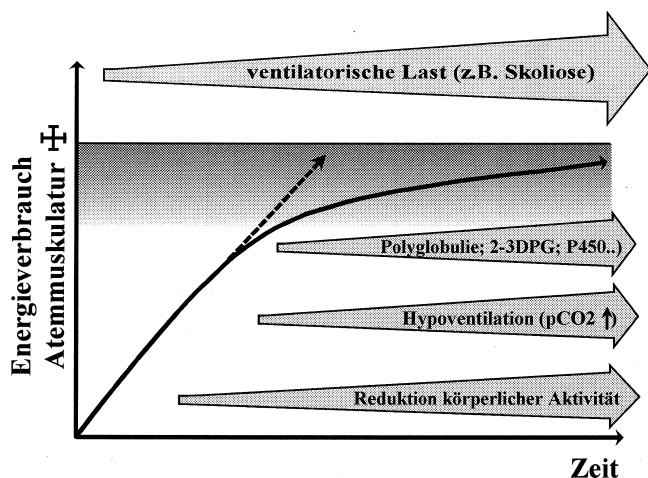


Abb. 1 Energieverbrauch der Atemmuskulatur im Langzeitverlauf bei Erkrankung mit erhöhter ventilatorischer Last (z. B. Skoliose). Im Laufe der Jahre kommt es durch Verschlechterung der Grunderkrankung zu einer langsamen Steigerung des Energieverbrauchs mit entsprechenden Kompensationsmechanismen; zuerst Reduktion der körperlichen Aktivität, dann Einsetzen einer Hypoventilation, sichtbar an der Hyperkapnie. Damit einher geht eine Hypoxämie, die ihrerseits wieder Kompensationsmechanismen hervorruft.

Langzeitverlauf am Beispiel einer Skoliose dargestellt. Im Laufe der Jahre kommt es durch die zunehmende Drehung der Wirbelsäule zu einer ungünstigen Atemmechanik. Eigentliche Meßgröße für den Regler ist der Energieverbrauch der Atempumpe, die in ca. 90% aus dem Zwerchfell besteht. Anfangs reagiert das Zwerchfell mit einer Hypertrophie wie jede quergestreifte Muskulatur [26,27]. Wird die Schwelle der maximal möglichen Hypertrophie überschritten, so zeigt sich zuerst eine Reduzierung der körperlichen Aktivität; mit anderen Worten, der Patient bekommt vor Erreichen seiner Soll-Ausbelastung schon Luftnot; ein sinnvolles Warnsignal vor Überlastung. Nimmt der Energieverbrauch durch Fortschreiten der Erkrankung zu, so setzen die ersten Kompensationsmechanismen ein. Der Energieverbrauch wird durch eine kontrollierte Hypoventilation reduziert. Dies zeigt sich klinisch immer an einer Hyperkapnie, denn die Normoventilation ist an der Einstellung eines normalen pCO_2 definiert. Mit der Hypoventilation folgt natürlich konsekutiv eine, sozusagen in Kauf genommene Hypoxämie, deren Folgen wiederum durch eigene Mechanismen kompensiert werden. An erster Stelle steht eine Zunahme des Erythrozytenvolumens, sichtbar als Polyglobulie [28,29]. Des Weiteren kommt es zu einer Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve durch Erniedrigung des 2-3-Diphosphoglycerats [30,31] sowie später der Exprimierung von Isoenzymen der Atmungskette, die mit weniger Sauerstoffmolekülen die gleiche ATP-Menge produzieren können [32–34]. Es gibt noch weitere Kompensationsmechanismen, von denen nicht alle bekannt sind. So führt z. B. eine chron. Hypoxämie zur Beschleunigung des Glucose-transportes in die Zelle [35,36].

Teleologisch betrachtet kommt es durch die Hypoventilation zu einer Verminderung des Energieverbrauchs der Atempumpe unter die Erschöpfungsschwelle. Natürlich hat der Muskel die Möglichkeit durch Variation der Energieträger kurzfristig gewisse Reserven zu mobilisieren. So wird die Grundenergie-

versorgung des Zwerchfells durch die aerobe Glykolyse gewährleistet. Dies erlaubt jedoch nur eine geringe Dauerlast von etwa 20–25% der Maximallast [37–39]. Für höhere Leistungen muss auf die im Muskel vorhandenen Glykogenreserven zurückgegriffen werden. Damit kann im Bereich von etwa 24–36 Stunden höhere Arbeit geleistet werden [40,41]. Allerdings müssen dann die anschließenden Erholungspausen wieder länger sein, um die Glykogenspeicher aufzufüllen. Hier nutzt die Natur die Zeit des Schlafs. Im Schlaf ist die Hypoventilation – sprich Hyperkapnie – bei chron. belasteter Atempumpe immer verstärkt (Köhler Apnoe). Dieses macht Sinn, denn während des Schlafes ist keine zusätzliche körperliche Arbeit zu leisten, so dass keine zusätzlichen Energieträger für die übrige quergestreifte Muskulatur und das Herz bereitgestellt werden müssen.

Übrigens passt sich die übrige Muskulatur des Körpers in etwa der maximal möglichen Leistung der Atempumpe an, da sie das limitierende Organ darstellt. Es würde teleologisch wenig Sinn machen, eine größere periphere Muskelmasse vorzuhalten, wenn diese nicht von einer adäquaten Ventilation bedient werden kann. Deswegen kommt es zur konsekutiven Reduktion der peripheren Muskulatur [27,42,43].

Wie verhält sich nun der Energieverbrauch der Atemmuskulatur bzw. der CO_2 -Partialdruck bei einer Verschlechterung der Grunderkrankung, wie es z. B. bei einer Exazerbation einer COPD vorkommt? In Abb. 2 ist dies schematisch dargestellt. Durch die Zunahme der Obstruktion kommt es zum weiteren Energieverbrauch der Atemmuskulatur. Dieses führt zu einer stärkeren Kompensation i. S. eines Sparmechanismus mit Hypoventilation, was sich in einer relativ stärkeren Hyperkapnie widerspiegelt. Die übliche Therapie mit Antibiotika und Steroiden führt meist zur Besserung, so dass bei leichter Exazerbation diese therapeutische Maßnahme ausreicht, um ein lebensbedrohliches Versagen der Atemmuskulatur zu vermeiden. (Der Einfluss des Sauerstoffs wurde hier aus Gründen der Vereinfachung weggelassen; er ist in Abb. 5 behandelt.)

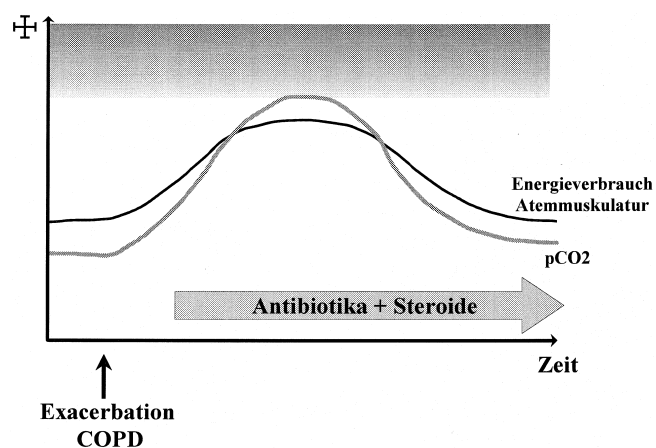


Abb. 2 Beispiel einer Exazerbation einer COPD auf den Energieverbrauch der Atemmuskulatur mit daraus resultierender Hyperkapnie als Zeichen des Kompensationsmechanismus. Bei erfolgreicher Therapie mit Antibiotika und Steroiden kommt es zur Rückbildung.

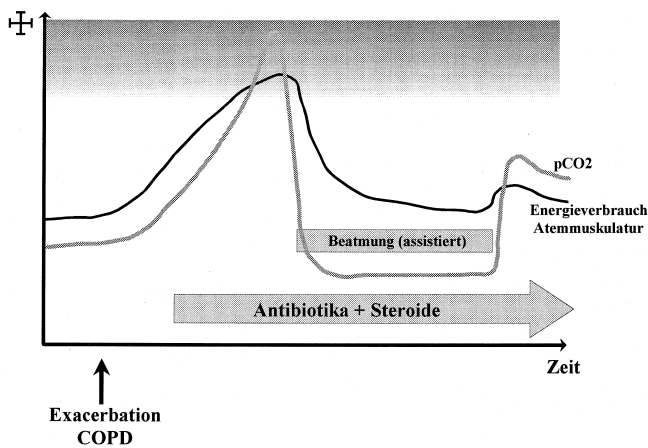


Abb. 3 Gleiche Situation wie Abb. 2, jedoch mit schwererem Verlauf und drohender totaler Erschöpfung der Atemmuskulatur, die eine Beatmung erfordert. Hier dargestellt ist der assistierte Modus mit Triggerung des Ventilators durch den Patienten. Infolge der Beatmung kommt es zur Normalisierung der Blutgase unter Beatmung, jedoch nur zu einer inkompletten Restitution des Energieverbrauchs der Atemmuskulatur, da der Atemzyklus unerschwinglich weiterläuft und durch die Maschinenatmung nicht sichtbar wird. Der Energieverbrauch der Atemmuskulatur reduziert sich nur um etwa 40%.

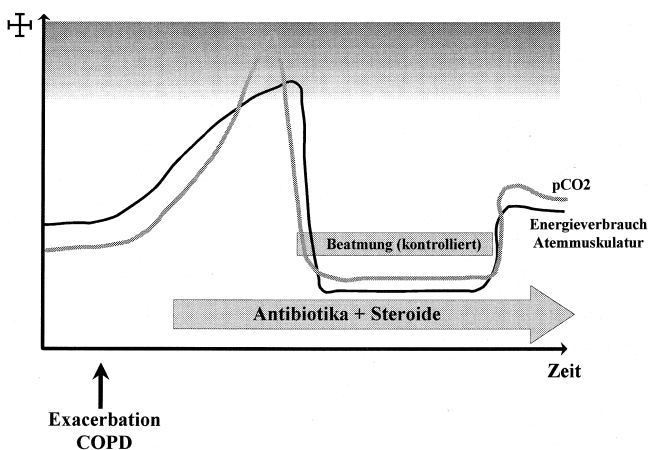


Abb. 4 Gleiche Situation wie Abb. 3, jedoch mit kontrollierter Beatmung. Hier kommt es bei völligem Sistieren der Atemmuskulatur zu einer deutlichen Abnahme des Energieverbrauchs der Atemmuskulatur mit einer besseren Rekompensation nach Beatmung. Die Blutgase sind in Abb. 3 und Abb. 4 identisch.

Ein schwererer Verlauf einer Exazerbation einer COPD ist in Abb. 3 wiedergegeben. Hier kommt es zum lebensbedrohlichen Energieverbrauch der Atemmuskulatur mit schwerer Hyperkapnie, so dass der Patient beatmet werden muss. Dargestellt ist hier die assistierte Beatmungsform, wie sie üblicherweise heute eingesetzt wird (zunehmend nicht invasiv via Nasen- oder Nasenmundmaske). Diese führt zwar durch die Zwangsventilation zu einem Abrauchen des CO₂ mit Normalisierung der Blutgase; die Entlastung der Atemmuskulatur ist jedoch unvollständig, da beim Triggern des Beatmungsgerätes durch die beginnende Eigenatmung bereits etwa 40% des Sauerstoffs der Atempumpe verbraucht wird, der für einen Atmungszyklus erforderlich ist [44]. Messungen mit Ösophaguskatheter zeigen auch, dass unter assistierter

Beatmung die Eigenatmung mitläuft, wenn auch in geringem Umfang [45, 46]. Dennoch reicht diese Beatmungsform in vielen Fällen als Akutintervention aus, um eine Exazerbation zu überwinden [47–50].

Noch günstiger für die Atempumpe ist eine kontrollierte Beatmung (Abb. 4). Diese erfolgt entweder am sedierten Patienten mittels Intubation oder heute vorteilhafter mittels Maskenbeatmung bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz (intermittierende Heimbeatmung), wobei es allerdings relativ viel Übung erfordert, am wachen oder nur gering sedierten Patienten eine kontrollierte Beatmung so durchzuführen, dass das Atmungszentrum die Aktivität ganz einstellt. In einem solchen Fall kommt es durch Sistieren der Eigenatmung zur starken Reduktion des Energieverbrauchs der Atempumpe. Nahezu die gesamte aufgenommene Glucose kann in Glykogen umgewandelt werden. Entsprechend der höheren Energiereserven ist nach Beendigung der Beatmung ein höheres Atemminutenvolumen möglich, so dass die Hyperkapnie nach der kontrollierten Beatmung geringer ausgeprägt ist als nach assistierter Beatmung.

Die Beispiele in Abb. 3 und Abb. 4 zeigen Fälle, bei denen durch therapeutische Maßnahmen die Atemmuskulatur durch Beatmung direkt entlastet wird und hierdurch der pCO₂ im Blut fällt. Spannend wird es aber, wenn durch therapeutische Maßnahmen der pCO₂ steigt und der Patient dadurch aber trotzdem seine Erkrankung schneller überwindet. Ein solches Beispiel ist in Abb. 5 dargestellt. Es lehnt sich an das Beispiel aus Abb. 2 an. Hier wurde zuerst zusätzlich Sauerstoff gegeben. Sauerstoff reduziert innerhalb von kurzer Zeit um ca. 15% das Atemminutenvolumen, erzeugt also eine Hypoventilation [51, 52]. Dies zeigt sich in den Blutgasen als Hyperkapnie. Wiederum kommt es hier zur Reduktion des Energieverbrauchs der Atemmuskulatur, was die Erschöpfungsschwelle hinausschiebt. Deswegen ist hier die durch Sauerstoff induzierte Hyperkapnie ein Zeichen der Entlastung der Atemmuskulatur und drückt damit einen therapeutischen Erfolg aus. Hier dürfte übrigens auch die Ursache des besonders günstigen Effektes der Sauerstofflangzeittherapie auf die Lebenserwartung liegen. Überschießende Hyperkapnien (ohne Hypoxämien) kommen eigentlich nur bei gesundem Lungenparenchym vor (neuromuskuläre Erkrankungen), da bei diesen Fällen eine ganz geringe Ventilation ausreichend ist; die Gabe von 0,5–1 l/min Sauerstoff reicht hier aus.

Manche Patienten steigen unter Sauerstoff nur gering oder fast gar nicht mit dem pCO₂ an. Dies gilt insbesondere für Patienten mit „pink puffer“-Emphysem im Endstadium. Diese Patienten haben trotz niedrigem FEV₁ oft einen kaum erhöhten Atemwegswiderstand. Da der Atemwegswiderstand die Belastung der Atemmuskulatur in Ruhe bestimmt, kommt es bei diesen Patienten selten zu einer Überlastung [53–55]. Lediglich bei Exazerbationen kann es vorwiegend durch das erhöhte Atemminutenvolumen (und die dann zunehmende bronchiale Obstruktion) zu einer raschen Erschöpfung kommen. Bei solchen Patienten kann eine zusätzliche pharmakologisch induzierte Atemdepression hilfreich sein. Dieses funktioniert am besten mit Morphin, welches gut steuerbar ist (Abb. 5). Auf der Intensivstation kann deswegen mitunter durch Gabe von Sauerstoff und Morphin erst eine Hyperkapnie induziert werden. Manchmal reicht diese Maßnahme aus, um den Energieverbrauch der Atemmuskulatur so lange

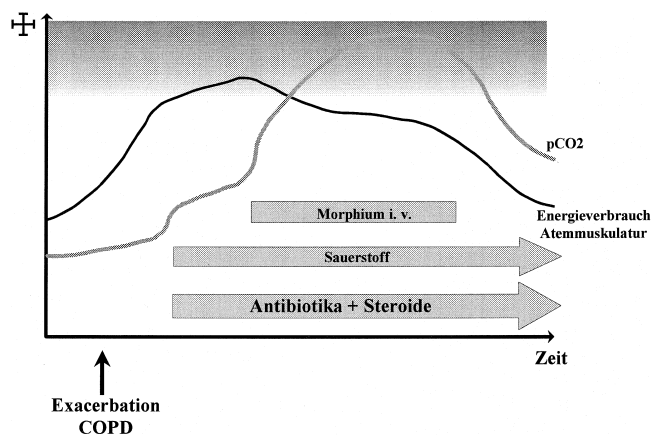


Abb. 5 Exazerbation einer COPD, die ohne Beatmung auf der Intensivstation unter Gabe von Sauerstoff und Morphium behandelt wird. Durch Sauerstoff kommt es zu einer Reduktion des Atemminutenvolumens bzw. des Energieverbrauchs der Atemmuskulatur mit konsekutiver Hyperkapnie. Morphium verstärkt diesen Effekt noch. Der Rückgang des Energieverbrauchs der Atemmuskulatur reicht mitunter aus, um eine lebensbedrohliche Erschöpfung zu vermeiden, bis die Exazerbation durch Antibiotika- und Steroidtherapie abgeklungen ist. Eine solche Maßnahme ist nur möglich, wenn sich aus anderen Gründen eine nicht invasive oder invasive Beatmung verbietet.

unter dem kritischen Bereich der Erschöpfungsschwelle zu halten, bis die therapeutischen Maßnahmen (Antibiotika und Steroide) greifen und der Patient wieder rekompensiert. Mitunter kann damit eine Beatmung vermieden werden. Natürlich sind solche Maßnahmen immer nur erlaubt, wenn eine Intensivmannschaft zur Verfügung steht, die in nicht-invasiver Beatmung und/oder Intubation erfahren ist.

Man sieht also an diesen Beispielen, dass je nach therapeutischer Maßnahme eine Erhöhung oder eine Erniedrigung des $p\text{CO}_2$ im Blut günstig sein kann. Gestützt wird diese Hypothese eindrucksvoll durch die Ergebnisse der intermittierenden Selbstbeatmung [56–59]. Diese Patienten – alle mit Hyperkapnie – zeigen nach einer Beatmungszeit von ca. 3 Monaten eine Reduktion, häufig sogar eine Normalisierung des $p\text{CO}_2$ auch außerhalb der Beatmung [58,59]. Damit einher geht eine erhebliche Zunahme der Leistungsfähigkeit. So konnte eine Studie aus unserem Hause zeigen, dass die häusliche Aktivität (gemessen mittels elektronischem Schrittzähler) nach 3 Monaten intermittierender Selbstbeatmung um ca. 150% zunimmt; und das ohne zusätzliches Training [60]. Letzteres dürfte den Effekt noch verstärken. Eine intermittierende Selbstbeatmung führt während dieser Zeit zum Auffüllen der Energiespeicher der Atempumpe, die im nicht beatmeten Intervall einen erhöhten Energieverbrauch zulassen. Dieser erhöhte Energieverbrauch erlaubt dann wieder eine Mehrventilation, die sich klinisch in einer Reduktion des erhöhtem PCO_2 widerspiegelt.

Hypothesen, die annehmen, die Reduktion der Hyperkapnie infolge Beatmung hätte primär etwas mit Wiedereinsetzen der Atmungsregulation, d.h. vermehrte Empfindlichkeit des Atmungszentrums auf $p\text{CO}_2$ zu tun („resetting hypothese“), sind aus der grundsätzlichen Sicht einer Energiebilanz naiv und durch keine wirklich seriöse experimentelle Studie ge-

stützt. Patienten mit chron. Hyperkapnie zeigen unabhängig von der Ursache primär (Undines Fluchsyndrom) oder sekundär (belastete Atempumpe) immer eine reduzierte Atmungsantwort auf inspiratorisches $p\text{CO}_2$. Patienten mit chron. belasteter Atempumpe müssen sogar eine verminderte CO_2 -Empfindlichkeit des Atmungszentrums haben, denn sonst würden sie sich sofort in die Erschöpfung hineinventilieren. Die Durchführung eines MMV-Manövers (Maximal Minute Ventilation) bei Patienten mit Hyperkapnie separiert diese Erkrankungstypen eindrucksvoll. Führt man ein MMV-Manöver durch, so können die Patienten mit Undine-Fluchsyndrom ohne wesentliche Dyspnoe ihr $p\text{CO}_2$ herunterventilieren und es über einen längeren Zeitraum halten. Patienten mit erhöhtem Energieverbrauch der Atemmuskulatur sind sofort maximal erschöpft und benötigen anschließend eine längere Erholungspause. Es ist vergleichbar mit dem Füllzustand des Benzintanks im Auto. Bei den Patienten mit erhöhtem Energieverbrauch der Atemmuskulatur wird eine schwere Last gezogen und es muss Vollgas gegeben werden, damit das Auto überhaupt fährt. Patienten mit primärer Atemregulationsstörung vom Typ des Undine-Fluchsyndroms haben keine Last, bewegen aber das Gaspedal kaum. Entsprechend unterschiedlich hoch ist dann der Tankinhalt nach einer längeren Fahrstrecke.

Die Hypoventilation im Schlaf (meist gemessen als Abfall der Sauerstoffsättigung) führt primär nicht zu einer gestörten Schlafarchitektur, wenn nicht gleichzeitig ein rezidivierender Verschluss der oberen Atemwege (obstruktive Schlafapnoe) hinzukommt, der Arousals verursacht [61,62]. Die Rekompensation der chron. erschöpften Atempumpe infolge Beatmung funktioniert auch außerhalb des Schlafs am Tage in gleicher Weise [58]. Diese Beobachtung spricht ebenfalls eindrucksvoll gegen die „resetting Hypothese“. Der Organismus benutzt einfach die Zeit des Schlafs, um besonders effektiv seine Atemmuskulatur zu erholen. Natürlich ist es für nahezu alle Patienten bequemer, quasi die Zeit der Entlastung der Atempumpe infolge Selbstbeatmung „zu verschlafen“.

Die vorgestellte Hypothese zeigt, dass die Behandlung der Grunderkrankung bei Hyperkapnie ein solides pathophysiologisches Grundwissen erfordert. Einfache Fluss schemata reichen hier zur Diagnostik und Therapie nicht aus. Gerade die Komplexität dieser Fälle zeigt aber auch die besondere Schönheit des Faches Pneumologie, das auch in der praktischen Klinik solide Kenntnisse von Gasaustausch über Atemmechanik bis hin zum Energiestoffwechsel benötigt.

Literatur

- 1 MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 833–852 Review
- 2 Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. Chest 1995; 107: 1193–1198
- 3 Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu JM. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of AN-TADIR Observatory. Chest 1996; 109: 741–749
- 4 Dallari R, Barozzi G, Pinelli G, Merighi V, Grandi P, Manzotti M, Tartoni PL. Predictors of survival in subjects with chronic

- obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Respiration* 1994; 61: 8–13
- ⁵ Piccioni P, Caria E, Bignamini E, Forconi G, Nebiolo F, Arossa W, Bugiani M. Predictors of survival in a group of patients with chronic airflow obstruction. *J Clin Epidemiol* 1998; 5: 547–555
 - ⁶ Weitzenblum E, Oswald M, Mirhom R, Kessler R, Apprill M. Evolution of pulmonary haemodynamics in COPD patients under long-term oxygen therapy. *Eur Respir J Suppl* 1989; 7: 669s–673s. Review
 - ⁷ Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993–998
 - ⁸ Saadjian AY, Philip-Joel FF, Barret A, Levy S, Arnaud AG. Effect of almitrine bismesylate on pulmonary vasoreactivity to hypoxia in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1994; 7: 862–868
 - ⁹ Watanabe S, Kanner RE, Cutillo AG, Menlove RL, Bachand Jr RT, Szalkowski MB, Renzetti Jr AD. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1269–1273
 - ¹⁰ Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, Trenk D, Kronenberger H. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 105: 1383–1391
 - ¹¹ Nowak D, Wywiol A, Magnussen H. Almitrin in der Therapie der chronisch obstruktiven Bronchitis mit Hypoxämie: Eine Multi-center Studie. *Pneumologie* 1998; 52: 121–127
 - ¹² Adnot S, Samoyeau R, Weitzenblum E. Treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: position of vasodilators with special focus on urapidil. *Blood Press* 1995; Suppl 3: 47–57. Review
 - ¹³ Agostoni P, Doria E, Galli C, Tamborini G, Guazzi MC. Nifedipine reduces pulmonary pressure and vascular tone during short- but not long-term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 120–125
 - ¹⁴ Archer SL, Mike D, Crow J, Long W, Weir EK. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest* 1996; 109: 750–755
 - ¹⁵ Domenighetti GM, Saglani VG. Short- and long-term hemodynamic effects or oral nifedipine in patients with pulmonary hypertension secondary to COPD and lung fibrosis. Deleterious effects in patients with restrictive disease. *Chest* 1992; 102: 708–714
 - ¹⁶ Gassner A, Sommer G, Fridrich L, Magometschnigg D, Priol A. Differential therapy with calcium antagonists in pulmonary hypertension secondary to COPD. Hemodynamic effects of nifedipine, diltiazem, and verapamil. *Chest* 1990; 98: 829–834
 - ¹⁷ Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 208S–212S
 - ¹⁸ Lampert E, Tuo N, Frans A, Lonsdorfer J. Disappearance of molsidomine effects on pulmonary circulation of patients with chronic obstructive pulmonary disease after a three week treatment. *Pathol Biol (Paris)* 1991; 39: 29–33
 - ¹⁹ Peacock A. Vasodilators in pulmonary hypertension. *Thorax* 1993; 48: 1196–1199
 - ²⁰ Aida A, Miyamoto K, Nishimura M, Aiba M, Kira S, Kawakami Y. Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 188–193
 - ²¹ Dubois P, Jamart J, Machiels J, Smeets F, Lulling J. Prognostic of severely hypoxemic patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1994; 105: 469–474
 - ²² Ström K, Boman G. Long-term oxygen therapy in parenchymal lung diseases: an analysis of survival. The Swedish Society of Chest Medicine. *Eur Respir J* 1993; 6: 1264–1270
 - ²³ Veale D, Chailleux E, Taytard A, Cardinaud JP. Characteristics and survival of patients prescribed long-term oxygen therapy outside prescription guidelines. *Eur Respir J* 1998; 12: 780–784
 - ²⁴ Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52: 674–679
 - ²⁵ Sliwinski P, Hawrylkiewicz I, Gorecka D, Zielinski J. Acute effect of oxygen on pulmonary arterial pressure does not predict survival on long-term oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 665–669
 - ²⁶ de Bruin PF, Ueki J, Bush A, Khan Y, Watson A, Pride NB. Diaphragm thickness and inspiratory strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1997; 52: 472–475
 - ²⁷ de Bruin PF, Ueki J, Watson A, Pride NB. Size and strength of the respiratory and quadriceps muscles in patients with chronic asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 59–64
 - ²⁸ Kobayashi H, Sato T, Takada N, Tomita T. Erythropoietin and base excess levels in patients with chronic pulmonary diseases. *Respir Physiol* 1997; 107: 37–45
 - ²⁹ Polycythaemia due to hypoxaemia: advantage or disadvantage. *Lancet* 1989; 2 (8653): 20–22. Review
 - ³⁰ Palange P, Carlone S, Serra P, Mannix ET, Manfredi F, Farber MO. Pharmacologic elevation of blood inorganic phosphate in hypoxemic patients with COPD. *Chest* 1991; 100: 147–150
 - ³¹ Timms RM, Tisi GM. The effect of short-term oxygen supplementation on oxygen hemoglobin affinity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 69–72
 - ³² Bayanov AA, Brunt AR. Role of hypoxia and constitutionally different resistance to hypoxia/stress as the determiners of individual profile of cytochrome P450 isozyme activity. *Gen Pharmacol* 1999; 33: 355–361
 - ³³ Robin ED, Murphy BJ, Theodore J. Coordinate regulation of glycolysis by hypoxia in mammalian cells. *J Cell Physiol* 1984; 118: 287–290
 - ³⁴ Simon LM, Robin ED, Phillips JR, Acevedo J, Axline SG, Theodore J. Enzymatic basis for bioenergetic differences of alveolar versus peritoneal macrophages and enzyme regulation by molecular O₂. *J Clin Invest* 1977; 59: 443–448
 - ³⁵ Cartee GD, Douen AG, Ramlal T, Klip A, Holloszy JO. Stimulation of glucose transport in skeletal muscle by hypoxia. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1593–1600
 - ³⁶ Ouiddir A, Planes C, Fernandes I, VanHesse A, Clerici C. Hypoxia upregulates activity and expression of the glucose transporter GLUT1 in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21: 710–718
 - ³⁷ Fitting JW. Respiratory muscle fatigue limiting physical exercise. *Eur Respir J* 1991; 4: 103–108. Review
 - ³⁸ Johnson BD, Aaron EA, Babcock MA, Dempsey JA. Respiratory muscle fatigue during exercise: implications for performance. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 1129–1137. Review
 - ³⁹ Perret C, Pfeiffer R, Boutellier U, Wey HM, Spengler CM. Noninvasive measurement of respiratory muscle performance after exhaustive endurance exercise. *Eur Respir J* 1999; 14: 264–269
 - ⁴⁰ Ferguson GT, Irvin CG, Cherniack RM. Relationship of diaphragm glycogen, lactate, and function to respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 926–932
 - ⁴¹ Sahlin K, Tonkonogi M, Soderlund K. Energy supply and muscle fatigue in humans. *Acta Physiol Scand* 1998; 162: 261–266. Review
 - ⁴² de OCA MM, Celli BR. Respiratory muscle recruitment and exercise performance in eucapnic and hypercapnic severe chro-

- nic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 880–885
- ⁴³ Jeffery Mador M, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps Fatigue after Cycle Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 447–453
- ⁴⁴ Rasche K, Laier-Groeneveld G, Weyland W, Braun U, Hüttemann U, Crie CP. Sauerstoffverbrauch der Atemmuskulatur unter kontrollierter bzw. assistierter Beatmung bei Patienten mit chron. Ateminsuffizienz. *Med Klinik* 1994; 89: 43–46
- ⁴⁵ Mitrouska J, Xirouchaki N, Patakas D, Siafakas N, Georgopoulos D. Effects of chemical feedback on respiratory motor and ventilatory output during different modes of assisted mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1999; 13: 873–882
- ⁴⁶ Nava S, Ambrosino N, Bruschi C, Confalonieri M, Rampulla C. Physiological effects of flow and pressure triggering during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 249–254
- ⁴⁷ Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, DeBlasi RA, Vivino G, Gasparetto A, Meduri GU. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 429–435
- ⁴⁸ Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817–822
- ⁴⁹ Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, Brigada P, Fracchia C, Rubini F. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 1; 128: 721–728
- ⁵⁰ Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Gertner J, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1993; 103: 907–913
- ⁵¹ Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, Touaty E, Daghfous J, Pariente R, Derenne JP. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 747–754
- ⁵² Dunn WF, Nelson SB, Hubmayr RD. Oxygen-induced hypercarbia in obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 526–530
- ⁵³ Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 905–912
- ⁵⁴ Chan CS, Grunstein RR, Bye PT, Woolcock AJ, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea with severe chronic airflow limitation. Comparison of hypercapnic and eucapnic patients. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1274–1278
- ⁵⁵ Gorini M, Misuri G, Corrado A, Duranti R, Iandelli I, DePaola E, Scano G. Breathing pattern and carbon dioxide retention in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 677–683
- ⁵⁶ Ambrosino N. Noninvasive mechanical ventilation in acute on chronic respiratory failure: determinants of success and failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 73–75. Review
- ⁵⁷ Plant PK, Elliott MW. Non-invasive positive pressure ventilation. *J R Coll Physicians Lond* 199; 33: 521–525. Review
- ⁵⁸ Schönhofer B, Geibel M, Sonneborn M, Haidl P, Köhler D. Daytime mechanical ventilation in chronic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1997; 10: 2840–2846
- ⁵⁹ Schönhofer B, Sonneborn M, Haidl P, Böhler H, Köhler D. Comparison of two different modes for noninvasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: volume versus pressure controlled device. *Eur Respir J* 1997; 10: 184–191
- ⁶⁰ Schönhofer B, Ardes P, Geibel M, Köhler D, Jones PW. Evaluation of a movement detector to measure daily activity in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2814–2819
- ⁶¹ Köhler D, Schönhofer B. Apnoe-Hypopnoe. Eine oder zwei Entitäten. *Pneumologie* 1998; 52: 311–318. Review
- ⁶² 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

Prof. Dr. D. Köhler

Krankenhaus Kloster Grafschaft

Zentrum für Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin
57392 Schmallenberg