

**Erfassung des zentralen Atemantriebs mittels
inspiratorischer Mundverschlussdrücke bei
Kindern mit myopathischen Erkrankungen**

**Inauguraldissertation zur Erlangung des
Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin
der Justus – Liebig – Universität Giessen**

Vorgelegt von
Eva Verena Busch
aus Hagen / Westfalen

Giessen 2007

Aus der Abteilung für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie
Im Zentrum der Kinderheilkunde
Leiter: Professor B. A. Neubauer
Geschäftsführender Direktor: Professor Reiter
an der Justus – Liebig – Universität Giessen

Gutachter: Prof. Dr. Neubauer

Gutachter: PD Dr. Blaes

Tag der Disputation: 20.12.2007

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1	Einleitung	6
2	Methoden	8
2.1	Kontrollgruppe	8
2.2	Patientengruppe	8
2.3	Prinzip der Mundverschlussdruckmessung	10
2.4	Apparatur zur Mundverschlussdruckmessung und Versuchsaufbau	13
2.5	Durchführung der Lungenfunktionsprüfungen	15
2.5.1	Bestimmung der Lungenvolumina	15
2.5.2	Bestimmung von PI_{Max} und $PI_{0.1Max}$ sowie von $PI_{0.1}$ und Atemmusterparametern während Ruheatmung	15
2.5.3	Bestimmung von $PI_{0.1}$ und Atemmusterparametern während Hyperkapnie	17
2.6	Auswertung	18
3.	Ergebnisse	19
3.1	Inspiratorische Mundverschlussdrücke und Atemmuster während Ruheatmung	19
3.2	Inspiratorische Mundverschlussdrücke und Atemmuster während Hyperkapnie	19
3.2.1	Kontrollgruppe	19
3.2.2	Patientengruppe	20
3.2.2.1	Patienten mit leichtgradiger Muskelschwäche	21
3.2.2.2	Patienten mit mittelgradiger Muskelschwäche	21
3.2.2.3	Patienten mit hochgradiger Muskelschwäche	22
4.	Diskussion	23
4.1.	Ziele und Methodenkritik	23

4.2.	Erfassung des zentralen Atemantriebs mit inspiratorischen Mundverschlussdrücken	26
4.3.	Veränderungen von Atemmusterparametern bei zunehmender Hyperkapnie	29
5.1	Zusammenfassung	31
5.2	Summary	33
6.	Literaturverzeichnis	35
7.	Anhang	39
7.1	Tabellen	39
7.2	Abbildungen	46
7.3	Danksagung	50

Abkürzungsverzeichnis

ETCO ₂	Endexpiratorische CO ₂ -Konzentration
F	Atemfrequenz
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FRC%	Funktionelle Residualkapazität in Prozent der Norm
N	Gesamtgruppe
n	Anzahl der Personen einer Teilmenge
PI _{0.1}	Inspiratorischer Mundverschlussdruck 0.1 Sekunde nach Beginn der Inspiration = Maß für die aktuell aufgewandte Inspirationskraft
PI _{0.1} 3%	PI _{0.1} bei einem CO ₂ -Anteil von 3% in der Einatemluft
PI _{0.1} 5%	PI _{0.1} bei einem CO ₂ -Anteil von 5% in der Einatemluft
PI _{0.1} 7%	PI _{0.1} bei einem CO ₂ -Anteil von 7% in der Einatemluft
PI _{0.1} 9%	PI _{0.1} bei einem CO ₂ -Anteil von 9% in der Einatemluft
ΔPI _{0.1} 3%	Differenz aus PI _{0.1} bei einem CO ₂ -Anteil von 3% und bei Ruheatmung
ΔPI _{0.1} 5%	Differenz aus PI _{0.1} bei einem CO ₂ -Anteil von 5% und bei 3%
ΔPI _{0.1} 7%	Differenz aus PI _{0.1} bei einem CO ₂ -Anteil von 7% und bei 5%
ΔPI _{0.1} 9%	Differenz aus PI _{0.1} bei einem CO ₂ -Anteil von 9% und bei 7%
PI _{0.1} Max	Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck 0.1 Sekunde nach Beginn der Inspiration = Maß für die Maximalkraft der inspiratorischen Muskulatur

PI_{Max}	Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck = Maß für die Maximalkraft der inspiratorischen Muskulatur
$PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$	Quotient aus inspiratorischem Mundverschlussdruck 0.1 Sekunde nach Beginn der Inspiration ($PI_{0.1}$) und maximalem inspiratorischen Mundverschlussdruck 0.1 Sekunde nach Beginn der Inspiration = Maß für die aktuelle Beanspruchung der inspiratorischen Atemmuskulatur
$PI_{0.1}/PI_{0.1Max} 3\%$	$PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ bei einem CO_2 -Anteil von 3% in der Einatemluft
$PI_{0.1}/PI_{0.1Max} 5\%$	$PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ bei einem CO_2 -Anteil von 5% in der Einatemluft
$PI_{0.1}/PI_{0.1Max} 7\%$	$PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ bei einem CO_2 -Anteil von 7% in der Einatemluft
$PI_{0.1}/PI_{0.1Max} 9\%$	$PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ bei einem CO_2 -Anteil von 9% in der Einatemluft
$\Delta PI_{0.1}/PI_{0.1Max} 3\%$	Differenz aus $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ bei einem CO_2 -Anteil von 3% und bei Ruheatmung
$\Delta PI_{0.1}/PI_{0.1Max} 5\%$	Differenz aus $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ bei einem CO_2 -Anteil von 5% und bei 3%
$\Delta PI_{0.1}/PI_{0.1Max} 7\%$	Differenz aus $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ bei einem CO_2 -Anteil von 7% und bei 5%
$\Delta PI_{0.1}/PI_{0.1Max} 9\%$	Differenz aus $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ bei einem CO_2 -Anteil von 9% und bei 7%
RV	Residualvolumen
RV %	Residualvolumen in Prozent der Norm
T_I	Inspirationszeit
T_{TOT}	Totale Atemzykluszeit (Gesamtatemzykluszeit)
T_I/T_{TOT}	Anteil der Inspirations- am Gesamtatemzyklus
TLC	Totale Lungenkapazität
TLC%	Totale Lungenkapazität in Prozent der Norm
VC	Vitalkapazität

VC%	Vitalkapazität in Prozent der Norm
VE	Atemminutenvolumen
V _T	Atemzugvolumen
V _T /T _I	Mittlerer inspiratorischer Fluss

1. Einleitung

Rhythmische Impulse inspiratorischer Neurone führen über zentrale Nervenbahnen, periphere Nerven und motorische Endplatte zu einer Kontraktion der inspiratorischen Muskulatur. Diese Entladungen inspiratorischer Neurone werden vereinfachend als zentraler Atemantrieb (ZAA) bezeichnet (Holle et al. 1984, Derenne und Whitelaw 1993). Zur Erfassung des ZAA wird zumeist der inspiratorische Druck 0.1 Sekunde nach Beginn der Inspiration ($PI_{0.1}$) verwendet. Bei Gesunden bedingt eine CO_2 -Erhöhung im Blut eine Erhöhung des $PI_{0.1}$ und des Atemminutenvolumens als Ausdruck einer Steigerung des ZAA (Read 1967, Begin et al. 1980, Holle 1984, Whitelaw und Derenne 1993).

Bei Kindern mit myopathischen Erkrankungen (ME) ist eine sich schleichend entwickelnde Hyperkapnie ein häufiges Symptom (Rideau 1977, Rideau et al. 1981, Rideau und Delaubier 1988, Hahn et al. 1997, McDonald et al. 1995, Begin et al. 1980). Die genauen Mechanismen, die zur Ausbildung einer solchen Hyperkapnie führen, sind nicht vollständig geklärt (Hahn et al. 1997). Studien, die die zentrale Atemantwort auf Hyperkapnie bei Patienten mit ME systematisch untersucht haben, sind selten und haben divergente Ergebnisse erbracht (Begin et al. 1980, Holle et al. 1984, Gigliotto et al. 1995). Daten bei Kindern und Jugendlichen fehlen fast vollständig (Begin et al. 1980). Zudem beruhen die meisten dieser Studien auf der Annahme, dass der $PI_{0.1}$ - wie bei Gesunden - den ZAA reflektiert. Es gibt aber Hinweise dafür, dass aufgrund der Muskelschwäche eine ungenügende Umsetzung des ZAA in periphere Muskelkraft erfolgt, und dass die Verwendung des $PI_{0.1}$ zu einer Unterschätzung des ZAA führt (Begin et al. 1980, Holle et al. 1984, Gigliotto et al. 1995).

Zudem haben elektromyographische Untersuchungen bei Patienten mit ME gezeigt, dass die Zahl der Fasern motorischer Einheiten verringert, dass die Kraftentwicklung der einzelnen Muskelfaser vermindert und dass die Entladungsfrequenz einzelner motorischer Einheiten im Vergleich zu Gesunden bei einer definierten Kraftaufwendung erhöht ist (Lenman 1959, Buchthal et al. 1960, Dietz et al. 1975, Ludin 1997). Dies bedeutet, dass

Patienten mit ME bei gleicher Kraftaufwendung einen höheren Anteil ihrer Maximalkraft generieren müssen als Gesunde (Ludin, 1997).

Aus diesen Gründen würde es also Sinn machen, den Anteil des $PI_{0.1}$ an der maximalen inspiratorischen Kraft zur Erfassung des ZAA bei dieser Patientengruppe einzusetzen.

Der Anteil der aktuell aufgewendeten an der maximalen inspiratorischen Kraft kann auf nicht-invasive Weise durch Bestimmung des Quotienten $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ ermittelt werden (Criée et al. 1982, Criée 1988), wobei der $PI_{0.1Max}$ der maximale inspiratorische Druck 0.1 Sekunde nach Beginn der Inspiration ist und angenommen wird, dass dieser Parameter proportional ist zum maximalen inspiratorischen Druck (PI_{Max}) (Criée et al. 1982, Criée 1988).

Hieraus ergeben sich die Fragestellungen dieser Doktorarbeit:

1. Ist der $PI_{0.1}$ zur Erfassung des zentralen Atemantriebs bei Kindern mit Myopathien geeignet oder sollte besser der $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ verwendet werden?
2. Ist die Eignung des $PI_{0.1}$ vom Ausmaß der Muskelschwäche abhängig?
3. Ergeben sich Hinweise dafür, dass der ZAA bei Kindern mit myopathischen Erkrankungen gestört ist?

2. Methoden

2.1 Kontrollgruppe

Es wurden 20 gesunde Kinder und junge Erwachsene im Alter von 10-20 Jahren untersucht. Die Probanden waren im Mittel $15,4 \pm 4,0$ Jahre alt. Weitere anthropometrische Daten sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchungen gesund. Keiner der Probanden litt an einer aktuellen oder hatte früher an einer restriktiven oder obstruktiven Lungenerkrankung gelitten. Die Vitalkapazität der Probanden betrug mindestens 80% des altersentsprechenden Normwertes (Weng et al. 1969). Das Probandenkollektiv setzte sich zumeist aus Angehörigen von Klinikmitarbeitern zusammen. Alle jungen Erwachsenen und die Eltern Minderjähriger wurden über Ziel und Ablauf der Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihre Einwilligung.

2.2 Patientengruppe

Es wurden 20 Patienten im Alter zwischen 10-20 Jahren untersucht. Die Patienten waren im Mittel $13,9 \pm 3,0$ Jahre alt. Keiner der Patienten litt zum Zeitpunkt der Untersuchung an einem akuten oder chronischen pulmonalen Infekt. Sieben Patienten litten an einer Muskeldystrophie Duchenne, einer an einer Muskeldystrophie Becker, acht an einer Gliedergürtelmuskeldystrophie, vier an einer Kongenitalen Myopathie und einer an einer Dermatomyositis. Diese Erkrankungen waren mittels adäquater neurophysiologischer, bioptischer oder molekulargenetischer Methoden diagnostiziert worden (Dubowitz 1995).

Zwölf Patienten waren rollstuhlpflichtig und bei drei Patienten bestand eine Skoliose mit einem Winkel von mehr als 25° nach Cobb. Zwei Patienten erhielten eine nächtliche Heimbeatmung. Eine Hyperkapnie am Tag wurde bei allen Patienten durch eine Bestimmung der endexpiratorischen CO_2 -Konzentration (ETCO_2) während Ruheatmung ausgeschlossen.

Zur Bestimmung des Schweregrades der Erkrankung wurde die Muskelkraft nach einem einheitlichen Schema erfasst. Hierzu wurde die Kraft von 20 verschiedenen Muskelfunktionsgruppen geprüft und mit einer Punktzahl von 0 bis 10 bewertet. Zehn Punkte entsprachen einer normalen Muskelkraft und vollständigem Bewegungsradius bei Kraftaufwendung gegen Widerstand; 0 Punkte dagegen entsprachen einer Plegie. Die Punktzahl der einzelnen Muskelfunktionsgruppen wurde zu einem Gesamtscore addiert. Bei rechts- und linksseitiger Testung wurde das bessere Ergebnis gewertet (Tabelle1). Anhand der erreichten Punktzahl (0-200 Punkte) wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 (n=7) entsprach Patienten mit leichtgradiger (200–150 Punkte), Gruppe 2 (n=7) Patienten mit mittelgradiger (150–50 Punkte) und Gruppe 3 (n=6) Patienten mit hochgradiger Muskelschwäche (<50 Punkte).

Muskelfunktionsgruppen		rechts	Links
<i>Kopf</i>	Flexion		
	Extension		
<i>Arm</i>	Flexion		
	Extension		
	Adduktion		
	Abduktion		
<i>Ellenbogen</i>	Flexion		
	Extension		
<i>Hand</i>	Flexion		
	Extension		
<i>Hüfte</i>	Flexion		
	Extension		
	Adduktion		
	Abduktion		
<i>Knie</i>	Flexion		
	Extension		
<i>Fuß</i>	Plantarflexion		
	Dorsalextension		
	Supination Pronation		

Tabelle 1: Erfassung des Schweregrades der Erkrankung

2.3 Prinzip der Mundverschlussdruckmessung

Die Kontraktion der inspiratorischen Atemmuskeln bewirkt eine Volumenzunahme des knöchernen Thorax und damit einen intrathorakalen Unterdruck. Unabhängig von den elastischen Eigenschaften des Lungenparenchyms erfolgt die Übertragung dieses negativen Pleuradruckes in einen negativen Alveolardruck. Dieser bewirkt als Gradient zum atmosphärischen Munddruck den Einstrom von Luft in die Lunge (Abb. 1a+1b).

Der Luftstrom wird durch die resistiven Eigenschaften der Atemwege modifiziert. Im Anschluss daran erschlafft die inspiratorische Atemmuskulatur, der Brustkorb sinkt in seine Ruhelage zurück und die Luft wird aus der Lunge herausgedrückt. Die Expiration erfolgt somit überwiegend passiv, d.h. ohne Einsatz der expiratorischen Muskulatur. Wenn während der Inspiration die Verkürzung der Atemmuskulatur durch einen Verschluss der Atemwege mit einem Ventil vor dem Mund verhindert wird, kommt es zur isometrischen Kontraktion der inspiratorischen Muskulatur. Das Lungenvolumen nimmt nicht zu und die Inspiration wird quasi statisch. Der negative Druck wird von der Lungenoberfläche bis zum Mund fortgeleitet. Der subatmosphärische Alveolardruck überträgt sich ohne dabei von Flusswiderständen oder der Dehnbarkeit des respiratorischen Systems (Resistance und Compliance) beeinflusst zu werden auf die Atemwege bis zum Verschlussventil vor dem Mund und kann dort gemessen werden (Abb. 1c+1d). Diesen Druck bezeichnet man als Mundverschlussdruck (Crieë und Laier-Groeneveld 1995, Crieë, 1988).

Bei maximaler willkürlicher Inspiration ist der gemessene Mundverschlussdruck ein Maß für die Maximalkraft der inspiratorischen Muskulatur und wird als Maximaler Inspirationsdruck (PI_{Max}) bezeichnet (Crieë 1988, Crieë und Laier-Groeneveld 1995). Unter der Annahme, dass der inspiratorische Druck bei maximaler willkürlicher Einatmung zu jedem Zeitpunkt der Inspiration proportional dem PI_{Max} ist, kann auch der Maximale Inspirationsdruck 0.1 Sekunde nach Beginn der Inspiration ($PI_{0.1Max}$) als Maß für die inspiratorische Maximalkraft verwendet werden (Crieë 1988, Crieë und Laier-Groeneveld 1995).

Zur Messung der inspiratorischen Maximalkraft können die Atemwege während der gesamten Einatmung verschlossen werden. Bei der Bestimmung der aktuell für die Einatmung aufgewendeten Inspirationskraft können die Atemwege jedoch nur für einen Teil der Inspirationszeit verschlossen werden, da bewusste oder unbewusste Reaktionen auf den Verschluss der Atemwege eine Änderung der Inspirationskraft verursachen können (Whitelaw et al. 1975). Die minimale Latenzperiode bis zur Änderung des inspiratorischen Druckes durch bewusste oder unbewusste Reaktion beträgt 150 Millisekunden (Altose et al. 1976a, Altose et al. 1976b, Isaza et al. 1976, Derenne et al. 1976).

Bei Gesunden wird daher der inspiratorische Druck 100 Millisekunden nach Beginn der Einatmung ($PI_{0,1}$) als Maß für die aktuell aufgewendete Inspirationskraft verwendet. Da dieser Parameter proportional zu allen später während der Inspiration auftretenden Drücken, weitestgehend unabhängig von der Compliance und Resistance des respiratorischen Systems sowie unbeeinflusst von willkürlichen Reaktionen auf den Verschluss der Atemwege ist (Criée 1988, Whitelaw und Derenne 1993), kann dieser Parameter auch als Maß für den ZAA verwendet werden (Criée 1988, Criée und Laier-Groeneveld 1995).

Unter der Annahme, dass Veränderungen der Lungenvolumina den $PI_{0,1}$ und den $PI_{0,1Max}$ gleichermaßen betreffen, und dass $PI_{0,1}$ und $PI_{0,1Max}$ proportional zu den maximalen Drücken während aktueller, bzw. maximaler Inspiration sind, kann der Quotient $PI_{0,1}/PI_{0,1Max}$ als Maß für die Beanspruchung der inspiratorischen Muskulatur während aktueller Einatmung verwendet werden (Criée et al. 1982, Criée 1988, Criée und Laier-Groeneveld 1995).

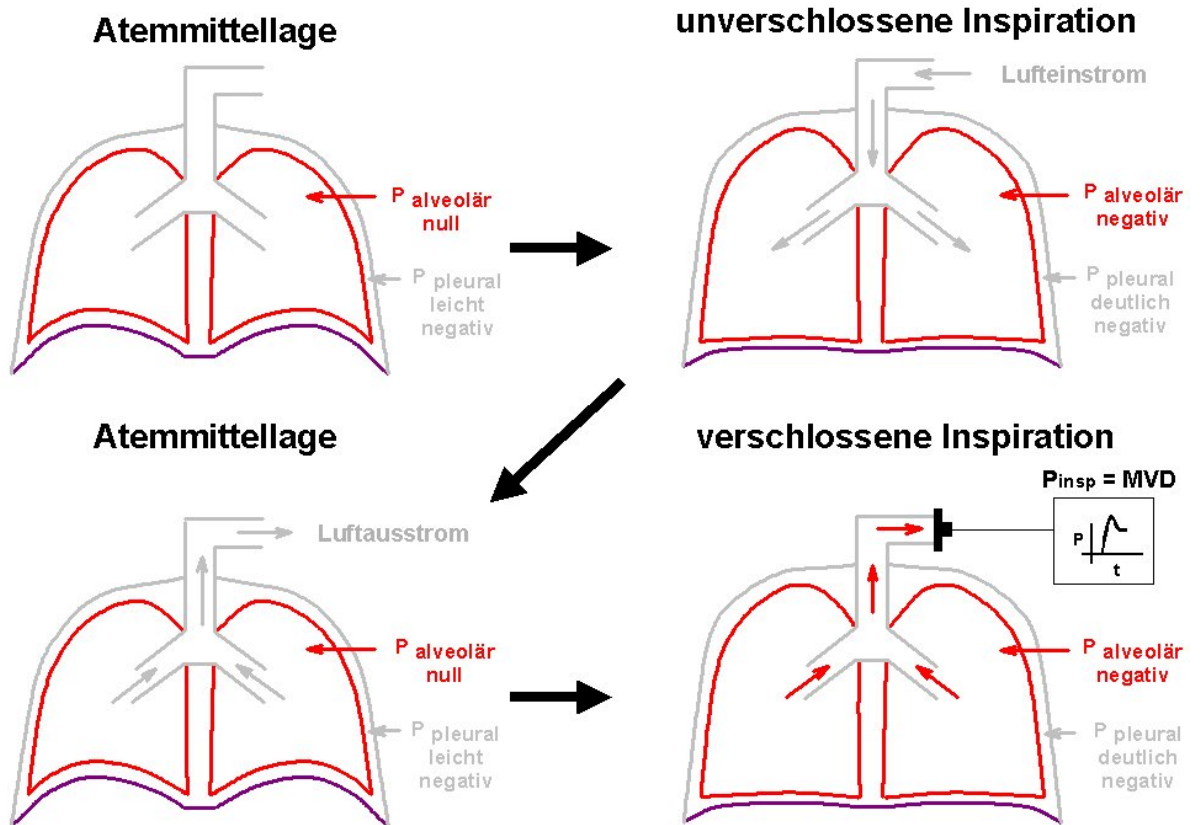


Abbildung 1:

Schematische Darstellung der Atemmechanik, der Druckentwicklung und des Luftstroms bei unverschlossener (Bilder oben), sowie bei verschlossener Inspiration (Bilder unten).

MVD=Mundverschlussdruck, P_{insp} =inspiratorischer Druck, P_{alv} =Alveolardruck, P_{pleural} =intrapleuraler Druck, t =Zeit, hellgraue Pfeile=Luftstrom, rote Pfeile=negativer alveolärer Druck.

2.4 Apparatur zur Mundverschlusdruckmessung und Versuchsaufbau

Für die Untersuchungen wurde ein computergesteuertes Lungenfunktionsgerät (Bodyscope, Ganshorn Medizin Electronic GmbH, 47322 Niederaula) verwendet, welches sowohl eine Mundverschlusdruckmessung als auch eine Spirometrie ermöglicht. Der Versuchsaufbau ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

Die Apparatur besteht aus einem Rohr mit einem Mundstück. Hinter dem Mundstück befindet sich ein Magnetventil mit einem Differentialdruckaufnehmer. Diesem Teil der Apparatur ist ein Spirometer nachgeschaltet. Hinter dem Spirometer ist ein Ausatemventil angebracht, dem wiederum ein CO₂-Analysator (Novamatrix Medical Systems Inc., Wallingford, Connecticut, USA) zur Messung der endexpiratorischen CO₂-Konzentration (ETCO₂) nachgeschaltet ist.

Bei offenem Magnetventil können mit Hilfe des Spirometers die Atemmusterparameter (Atemfrequenz= F , Atemminutenvolumen= VE , Atemzugvolumen= V_T , Mittlerer Inspiratorischer Fluß= V_T/T_I , Inspirationszeit= T_I , Totale Atemzykluszeit= T_{TOT} sowie der Anteil der Inspirationszeit an der totalen Atemzykluszeit= T_I/T_{TOT}) gemessen werden. Zur Messung des inspiratorischen Druckes registriert das Gerät die Flusstromrichtung und deren Änderung und verschließt nach Anwahl des Untersuchers während der vorangehenden Expiration ein elektronisch gesteuertes Magnetventil sofort nach Beginn der Einatmung.

Zwischen Spirometer und Druckaufnehmer ist das System über ein Ventil mit einem Atemanbeutel verbunden, der seinerseits wieder über ein Ventil an eine Gasflasche angeschlossen ist. Hierüber ist die Zufuhr von Gasgemischen mit unterschiedlichem CO₂-Anteil möglich.

Für die Untersuchungsreihe wurden Gasgemische aus synthetischer Luft mit definierten Anteilen an Sauerstoff (O₂), Kohlendioxid (CO₂) und Stickstoff (N₂) angefertigt. Es wurden vier verschiedene Gasflaschen verwendet, in denen bei einem Sauerstoffanteil von jeweils 50 Vol% der CO₂-Anteil 3, 5, 7 bzw. 9 Vol% betrug.

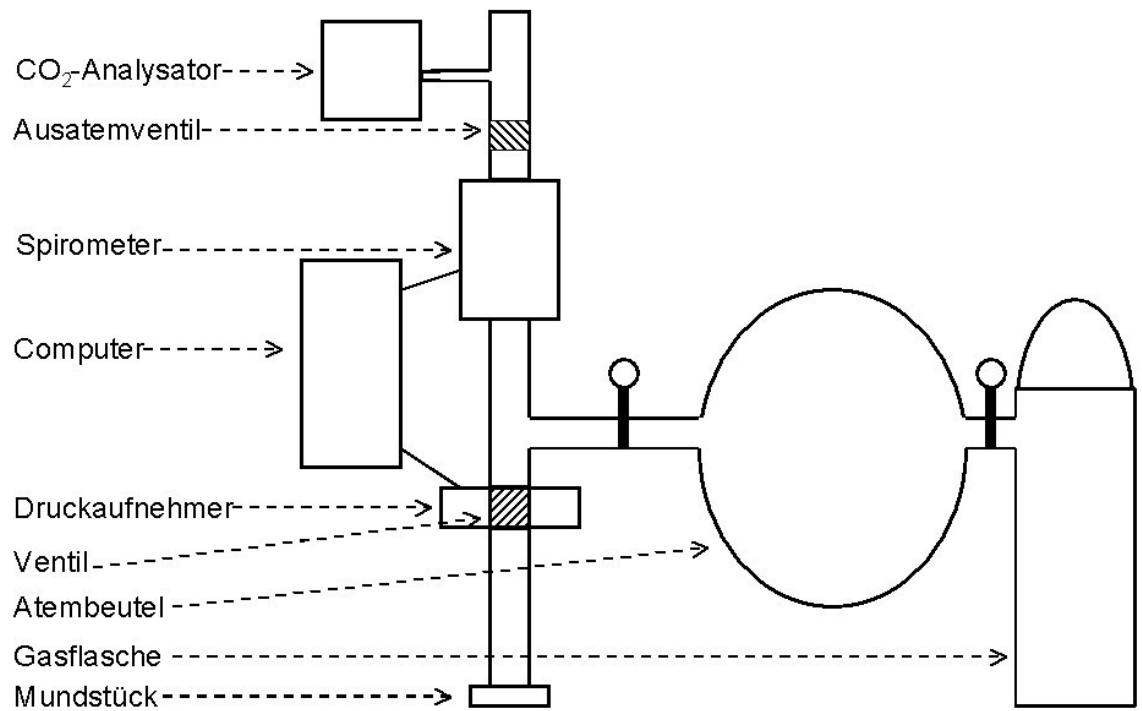


Abbildung 2: Versuchsaufbau. Einzelheiten siehe Text.

2.5 Durchführung der Lungenfunktionsprüfungen

2.5.1 Bestimmung der Lungenvolumina

Die Lungenvolumina wurden gemäß der Single-Breath-Helium-Dilutionsmethode bestimmt. Hierzu wurde ebenfalls das Gerät Bodyscope (Ganshorn Medizin Electronic GmbH, 47322 Niederaula) verwendet. Zunächst erfolgte nach genauer Instruktion das zwei- bis dreimalige Üben des Atemmanövers ohne Gasgemisch. Anschließend führten die Probanden und Patienten zunächst 4-5 ruhige Atemzüge mit dem Heliumgasgemisch zur Bestimmung der Funktionellen Residualkapazität (FRC) aus. Dann wurden sie aufgefordert, maximal tief ein- und auszuatmen. Es wurden so das Residualvolumen (RV), die Totale Lungkapazität (TLC) und die Vitalkapazität (VC) bestimmt. Die ermittelten Werte wurden in Prozent der Norm ausgedrückt (Zapletal et al. 1987, Quanjer et al. 1993).

2.5.2 Bestimmung von PI_{Max} und $PI_{0.1Max}$ sowie von $PI_{0.1}$ und Atemmusterparametern während Ruheatmung

Zunächst erfolgten die Messung des PI_{Max} und des $PI_{0.1Max}$. Die Ventilverschlusszeit betrug drei Sekunden. Die Manöver wurden nach maximaler Expiration, d.h. vom Niveau des RV aus, durchgeführt.

Die Patienten und Probanden wurden instruiert, mit ruhigen und gleichmäßigen Atemzügen am Mundstück zu atmen. Sie wurden dann aufgefordert, erst langsam auszuatmen und daraufhin so schnell und kräftig wie möglich einzuatmen. Diese Manöver wurden bis zu zehn Mal wiederholt und auf einem Bildschirm dargestellt, um technisch fehlerhaft durchgeführte Manöver zu erkennen. Der höchste reproduzierbare Wert wurde als PI_{Max} bzw. $PI_{0.1Max}$ gewertet. Beide Parameter wurden anhand derselben Atemkurve bestimmt. Der PI_{Max} wurde in Prozent der Norm ausgedrückt (Wilson et al. 1984).

Nach einer Pause von 15 Minuten wurden der $PI_{0.1}$ und die Atemmusterparameter (F, VE, V_T , V_T/T_I , T_I , T_{TOT} , T_I/T_{TOT}) ermittelt. Darüber

hinaus wurde der $ETCO_2$ bei Raumluft bestimmt. Zur Ermittlung des $PI_{0,1}$ wurden während 120 Sekunden Ruheatmung zehn Verschlüsse in unregelmäßigen Abständen durchgeführt. Die Verschlussdruckergebnisse wurden gemittelt und der Mittelwert als $PI_{0,1}$ gewertet. Die Atemmusterparameter wurden aus den nicht verschlossenen Atemzügen gemittelt. Sämtliche oben beschriebene Atemmanöver wurden in sitzender Position durchgeführt. Das Mundstück wurde dabei fest mit den Lippen umschlossen und die Nase mit Hilfe einer Klemme verschlossen.

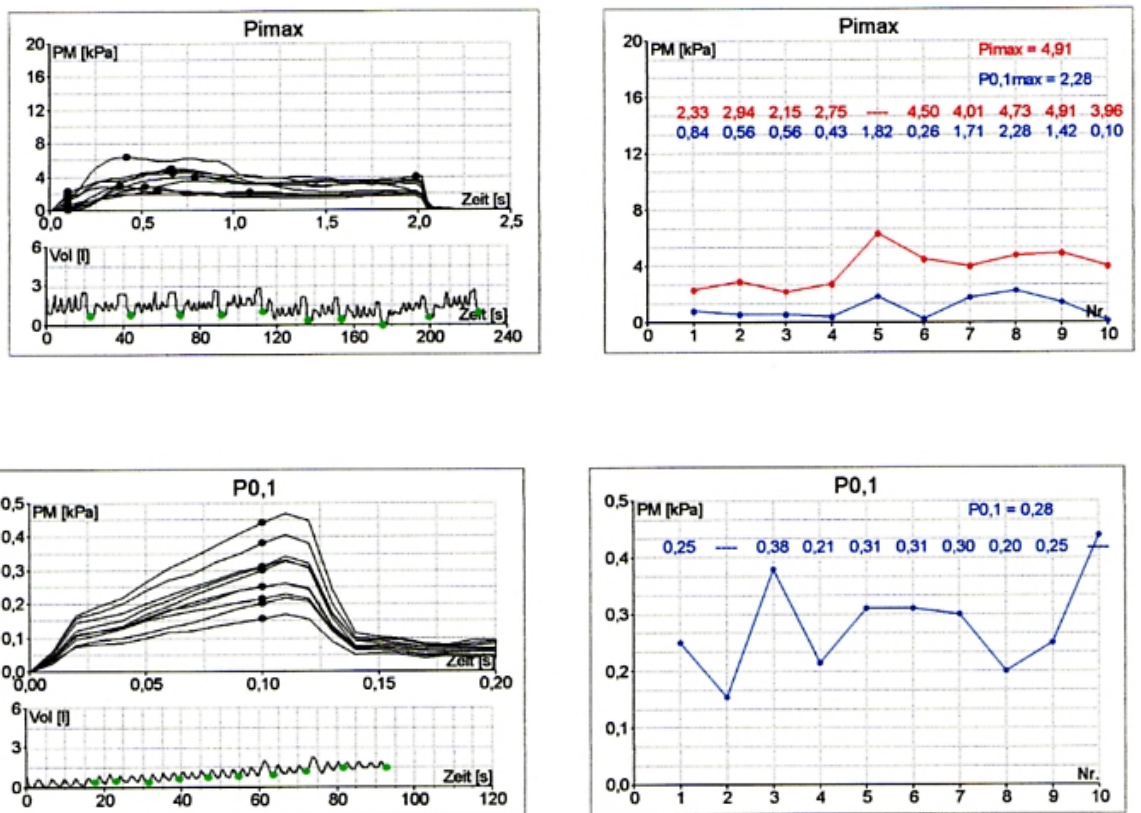


Abbildung 3: Originalkurven der Bestimmung von PI_{Max} bzw. des $PI_{0,1Max}$ und $PI_{0,1}$ bei einem Patienten mit ME.

2.5.3 Bestimmung von $PI_{0.1}$ und Atemmusterparametern während Hyperkapnie

Nach einer weiteren Pause von 15 Minuten erfolgten die Bestimmung des $PI_{0.1}$ und der Atemmusterparameter bei zunehmendem CO_2 -Anteil in der Einatemluft. Hierzu wurde der Inspirationsweg mit einem 5-Liter-Atembeutel, der jeweils das synthetische Luftgemisch mit einem CO_2 -Anteil von 3, 5, 7 oder 9% enthielt, verbunden. Während der Messung wurde bei dem jeweiligen CO_2 -Anteil in der Einatemluft das Gasgemisch im Beutel kontinuierlich per Hand aus einer Gasflasche nachgefüllt (Abb. 2). Während des gesamten Zeitraums der Inhalation eines bestimmten Gasgemisches wurde jeweils im Abstand von 20 Sekunden die CO_2 -Konzentration in der Ausatemluft am CO_2 -Analysator abgelesen und notiert. Zur Bestimmung des $PI_{0.1}$ wurden, wenn V_T , F und $ETCO_2$ eine Plateauphase erreicht hatten, über 120 Sekunden 10 Verschlüsse durchgeführt. Der gemittelte Wert wurde als $PI_{0.1}$ gewertet. Zwischen den einzelnen Untersuchungen mit verschiedenen Gasgemischen wurde zur Erholung und zum Wechsel der Gasflaschen eine Pause von 10 Minuten eingehalten. Aus den nicht verschlossenen Atemzügen wurden analog zur Ruheatmung die Atemmusterparameter (V_T , F , T_I , T_{TOT} , T_I/T_{TOT} , V_T/T_I und VE) bestimmt.

2.6 Auswertung

Nach Ende der Versuchsreihe wurden für jeden Probanden und Patienten die Quotienten $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ für den jeweiligen CO_2 -Anteil in der Einatemluft berechnet. Die Berechnung erfolgte anhand des $PI_{0.1}$ bei jeweils 3, 5, 7 und 9% CO_2 -Anteil in der Einatemluft und des $PI_{0.1Max}$, der zu Beginn der Messungen einmalig bestimmt worden war. Weiterhin wurde für jeden Probanden und Patienten der Anstieg des $PI_{0.1}$ ($\Delta PI_{0.1}$) und des $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ ($\Delta PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$) mit zunehmendem CO_2 -Anteil in der Einatemluft ermittelt ($\Delta PI_{0.1}$ 3, 5, 7 und 9% sowie $\Delta PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ 3, 5, 7 und 9%).

Anschließend wurden für die Parameter $PI_{0.1}$, $PI_{0.1}$, $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ und $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$, V_T , F , T_I/T_{TOT} , V_T/T_I und VE getrennt für Gesunde und für die drei Patientengruppen Mittelwerte und Standardabweichungen während Ruheatmung und bei Einatmung der Gasgemische mit den einzelnen CO_2 -Anteilen berechnet.

Danach erfolgte die Prüfung auf das Vorliegen signifikanter Unterschiede. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistiksoftwareprogramm Sigma Stat 2.03 (San Rafael, California, USA). Zur Erfassung von signifikanten Unterschieden numerisch skalierten Parameter zwischen zwei Gruppen wurde nach Prüfung auf Normalverteilung der Student-t-Test oder der Mann-Whitney-Rangsummentest verwendet. Zur Überprüfung auf das Vorliegen signifikanter Unterschiede zwischen kategorischen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Zur Erfassung von Korrelationen diente der Spearman-Rangsummentest. Aufgrund multipler Testungen auf Signifikanz bei Ruheatmung sowie 3, 5, 7 und 9% CO_2 -Anteil in der Einatemluft wurde nur bei einem p-Wert von kleiner 1% von einem signifikanten Unterschied ausgegangen.

3. Ergebnisse

3.1 Inspiratorische Mundverschlussdrücke und Atemmuster während Ruheatmung

Die Korrelationskoeffizienten zwischen dem $PI_{0.1Max}$ und dem PI_{Max} betragen bei Gesunden 0.93 ($p < 0.001$) und bei Patienten 0.91 ($p < 0.001$).

Die Gesamtgruppe der Patienten und die Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Geschlecht, Länge, Gewicht, Alter und Body Maß Index (BMI). Die VC und die TLC waren in der Patientengruppe signifikant niedriger und das RV signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Tab. 2). Patienten mit ME hatten ebenfalls niedrigere PI_{Max} und $PI_{0.1Max}$ -Werte. Bei nicht signifikant unterschiedlichen $PI_{0.1}$ -Werten während Ruheatmung war der Quotient $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ in der Patientengruppe erhöht. Keine Unterschiede zwischen den Gesunden und der Gesamtgruppe der Patienten fanden sich für die Atemmusterparameter (Tab. 2).

Mittelwerte und Standardabweichungen für anthropometrische Daten Lungenvolumina und die inspiratorischen Mundverschlussdrücke für die Patientengruppen mit leicht-, mittel- und hochgradiger Muskelschwäche sind in Tabelle 3 aufgeführt.

3.2 Inspiratorische Mundverschlussdrücke und Atemmuster während Hyperkapnie

3.2.1 Kontrollgruppe

Alle Gesunden durchliefen die Untersuchungsreihe vollständig. Die Veränderungen der Mundverschlussdruckparameter und des Atemmusters bei zunehmendem CO_2 -Anteil in der Einatemluft sind in den Tabellen 4-12 und in Abbildung 4 dargestellt.

Bei Einatmung der verwendeten Gasgemische mit einem CO_2 -Anteil von 3, 5, 7 und 9% kam es bei allen Probanden zu einem Anstieg des $ETCO_2$.

Mittelwert und Standardabweichung des ETCO_2 betragen unter Ruhebedingungen $39,4 \pm 2,0$ mmHg. Diese Werte stiegen bei 3% CO_2 -Anteil in der Einatemluft auf $44,9 \pm 3,2$, bei 5% CO_2 -Anteil auf $49,2 \pm 3,2$, bei 7% CO_2 -Anteil auf $56,9 \pm 2,7$ und bei 9% CO_2 -Anteil auf $71,3 \pm 2,1$ mm Hg an.

Bei Auftragung des $\text{PI}_{0,1}$ in Abhängigkeit vom ETCO_2 zeigte sich ein linearer Anstieg (von $0,23 \pm 0,07$ kPa bei Ruheatmung auf $1,08 \pm 0,38$ bei einem CO_2 -Anteil von 9%). Die Auftragung des Quotienten $\text{PI}_{0,1}/\text{PI}_{0,1\text{Max}}$ ergab ebenfalls einen linearen Anstieg von $0,04 \pm 0,02$ bei Ruheatmung auf $0,25 \pm 0,16$ bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9%. Analog dazu nahmen auch $\Delta\text{PI}_{0,1}$ und $\Delta\text{PI}_{0,1}/\text{PI}_{0,1\text{Max}}$ linear zu.

Parallel dazu zeigte sich ein Anstieg des VE in Abhängigkeit vom ETCO_2 von $8,4 \pm 1,3$ l/min bei Ruheatmung auf $26,8 \pm 8,0$ l/min bei einem CO_2 -Anteil von 9%. Bei weiterer Aufschlüsselung des VE in die Komponenten F und V_T wurde deutlich, dass die Zunahme des VE vorwiegend durch eine Steigerung des V_T (von $0,51 \pm 0,14$ bei Ruheatmung auf $1,28 \pm 0,27$ l bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9%) erreicht wurde, während die Atemfrequenz nur leicht zunahm (von $17,1 \pm 2,4$ min^{-1} bei Ruheatmung auf $21,4 \pm 5,5$ min^{-1} bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9 %).

3.2.2 Patientengruppe

Die Veränderungen der Mundverschlussdruckparameter und des Atemmusters bei zunehmendem CO_2 -Anteil in der Einatemluft sind in den Tabellen 4-12 und in den Abbildungen 5-7 dargestellt. Ebenso wie die Gesunden absolvierten alle Patienten die Versuchsreihe vollständig.

Bei Einatmung der Gasgemische mit einem CO_2 -Anteil von 3, 5, 7 und 9% kam es ebenfalls bei jedem Patienten zu einem adäquaten Anstieg des ETCO_2 . Die erreichten ETCO_2 -Werte unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe.

3.2.2.1 Patienten mit leichtgradiger Muskelschwäche

Bei Auftragung des $PI_{0,1}$ in Abhängigkeit vom $ETCO_2$ zeigte sich für diese Patientengruppe ebenfalls ein linearer Anstieg von $0,28 \pm 0,13$ kPa bei Ruheatmung auf $0,84 \pm 0,14$ kPa bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9% (Abb. 5). Die Auftragung des Quotienten $PI_{0,1}/PI_{0,1Max}$ ergab wie bei den Gesunden einen linearen Anstieg von $0,05 \pm 0,02$ bei Ruheatmung auf $0,21 \pm 0,06$ bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9%. Sowohl $\Delta PI_{0,1}$ als auch $\Delta PI_{0,1}/PI_{0,1Max}$ unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

Bei Auftragung von VE, F und V_T resultierte ähnlich wie bei den Gesunden ein nahezu linearer Anstieg des VE von $9,0 \pm 1,1$ l/min bei Ruheatmung auf $24,4 \pm 6,2$ l/min bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9%. Dies ging ebenfalls mit einem deutlichen Anstieg des V_T von $0,53 \pm 0,03$ l bei Ruheatmung auf $1,04 \pm 0,33$ l bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9% einher. Ebenso wie bei den Gesunden stieg F mäßig von $17,1 \pm 2,2$ min⁻¹ bei Ruheatmung auf $24,5 \pm 4,7$ min⁻¹ bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9%.

3.2.2.2 Patienten mit mittelgradiger Muskelschwäche

Die Auftragung des $PI_{0,1}$ in Abhängigkeit vom $ETCO_2$ erbrachte für diese Patienten einen linearen Anstieg von $0,26 \pm 0,04$ kPa bei Ruheatmung auf $1,01 \pm 0,41$ kPa bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9% (Abb. 6). Parallel hierzu zeigte die Auftragung des Quotienten $PI_{0,1}/PI_{0,1Max}$ einen linearen Anstieg von $0,08 \pm 0,02$ bei Ruheatmung auf $0,33 \pm 0,17$. Ebenso wie diese Parameter unterschieden sich auch $\Delta PI_{0,1}$ und $\Delta PI_{0,1}/PI_{0,1Max}$ bei den verwendeten Gasgemischen nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

Aus der Steigerung des $PI_{0,1}$ resultierte ebenfalls ein nahezu linearer Anstieg des VE von $10,6 \pm 1,5$ l/min bei Ruheatmung auf $24,7 \pm 6,9$ l/min bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9%. Dies ging mit einem deutlichen Anstieg von V_T einher (von $0,68 \pm 0,25$ l bei Ruheatmung auf $1,27 \pm 0,49$ l bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9%). Ähnlich den Gesunden zeigte sich auch in dieser Gruppe eine Zunahme von F von $16,7 \pm 4,6$ min⁻¹ bei

Ruheatmung auf $20,8 \pm 5,9 \text{ min}^{-1}$ bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9%.

3.2.2.3 Patienten mit hochgradiger Muskelschwäche

Bei Auftragung des $\text{PI}_{0,1}$ in Abhängigkeit vom ETCO_2 zeigte sich ebenfalls ein annähernd linearer Anstieg von $0,29 \pm 0,11 \text{ kPa}$ bei Ruheatmung auf $0,65 \pm 0,24 \text{ kPa}$ bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9% (Abb. 7). Der $\text{PI}_{0,1}$ unterschied sich auch in dieser Gruppe bei einem CO_2 -Anteil von 3, 5 und 7% nicht signifikant von dem der Gesunden. Bei einem CO_2 -Anteil von 9% war der $\text{PI}_{0,1}$ trendhaft, aber nicht eindeutig signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p=0.02$).

Im Gegensatz dazu lagen die Quotienten $\text{PI}_{0,1}/\text{PI}_{0,1\text{Max}}$ in dieser Gruppe aber sowohl bei Ruheatmung als auch bei einem CO_2 -Anteil von 3, 5, 7 und 9% signifikant über denen der Kontrollgruppe. Der Quotient $\text{PI}_{0,1}/\text{PI}_{0,1\text{Max}}$ stieg von $0,18 \pm 0,08$ bei Ruheatmung bis auf $0,50 \pm 0,39$ bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9%. Sowohl $\Delta\text{PI}_{0,1}$ als auch $\Delta\text{PI}_{0,1}/\text{PI}_{0,1\text{Max}}$ unterschieden sich aber wiederum nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

Bei Betrachtung der Atemmusterparameter zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede zu den Gesunden. Der Anstieg des VE mit zunehmendem ETCO_2 fiel bei einem CO_2 -Anteil von 5 und 7% grenzwertig und bei einem CO_2 -Anteil von 9% in der Einatemluft signifikant geringer als bei den Gesunden aus (Anstieg von $7,3 \pm 1,7 \text{ l/min}$ bei Ruheatmung auf $15,3 \pm 7,3 \text{ l/min}$ bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9%). Ebenso war die Zunahme des V_T bei einem CO_2 -Anteil von 5, 7 und 9% in der Einatemluft signifikant geringer ausgeprägt als bei den Gesunden (Anstieg von $0,39 \pm 0,15 \text{ l}$ bei Ruheatmung auf $0,56 \pm 0,45 \text{ l}$ bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9%). Im Gegensatz dazu fiel die Steigerung der F zwar nicht signifikant, aber trendhaft höher aus (Zunahme von $20,9 \pm 6,4 \text{ min}^{-1}$ bei Ruheatmung auf $37,5 \pm 18,8$ bei einem CO_2 -Anteil in der Einatemluft von 9%).

4. Diskussion

4.1 Ziele und Methodenkritik

Die Ziele dieser Doktorarbeit waren, zu untersuchen, ob der $PI_{0,1}$ bei Kindern mit myopathischen Erkrankungen zur Erfassung des zentralen Atemantriebes geeignet ist, ob diese Eignung abhängig ist vom Schweregrad der Erkrankung, oder ob evtl. der Anteil des $PI_{0,1}$ an der Maximalkraft der inspiratorischen Muskulatur ($PI_{0,1}/PI_{0,1Max}$) hierfür besser geeignet ist. Zu diesem Zweck wurde der $PI_{0,1}$ bei Kindern mit unterschiedlichem Schweregrad der Muskelerkrankung bei zunehmendem CO_2 -Anteil in der Einatemluft gemessen. Die Befunde wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen und den Veränderungen des Quotienten $PI_{0,1}/PI_{0,1Max}$ gegenübergestellt.

Das untersuchte Patientenkollektiv setzte sich aus Patienten mit ätiologisch heterogenen Krankheitsbildern zusammen. Zwar ist allen Erkrankungen eine Schwäche der Skelettmuskulatur gemeinsam, doch könnten bei verschiedenen Krankheitsbildern unterschiedliche Pathomechanismen zur Entstehung einer ventilatorischen Insuffizienz führen. Bisher vorliegende Studien über die Entstehung einer ventilatorischen Insuffizienz bei Patienten mit neuromuskulärer Erkrankung stützen eine solche These aber nicht (Rideau et al. 1981, Holle et al. 1984, Nathansen et al. 1989, Garcia Rio et al. 1994, Carter et al. 1995, Kilmer et al. 1995, MacDonald et al. 1995, Begin et al. 1997).

Zur Bestimmung der inspiratorischen Mundverschlussdrücke ist ein Gerät wünschenswert, welches einen weiten linearen Messbereich aufweist. Dies war insbesondere in dieser Studie erforderlich, da sowohl kräftige Jugendliche als auch Patienten mit hochgradiger Muskelschwäche untersucht wurden. Die Messapparatur sollte weiterhin einen möglichst geringen Widerstand, der auch bei zunehmender Ventilation nahezu konstant bleibt, und ein möglichst geringes Totraumvolumen aufweisen (Criée und Laier-Groeneveld 1995). Alle diese Anforderungen wurden von der verwendeten Messapparatur erfüllt.

Trotz des im Vergleich zu anderen Studien relativ geringen Totraumvolumens (90 ml) ist es aufgrund der hochgradigen Schwäche der inspiratorischen Muskulatur einiger Patienten jedoch möglich, dass durch die verwendete Messapparatur selbst eine Veränderung des Atemmusters bewirkt wurde (Gilbert et al. 1972). Im Gegensatz zu anderen Studien, die zur Bestimmung der inspiratorischen Mundverschlussdrücke bei Kindern durchgeführt wurden (Ceretelli et al. 1959, Cook et al. 1964, Black und Hyatt 1969, Jones et al. 1981, Gaultier et al. 1981, Gaultier and Zinman 1983, Leech et al. 1983, Smith et al. 1984, Wilson et al. 1984), weist das verwendete Gerät einen gemeinsamen In- und Expirationsschenkel auf, der nach elektronischer Anwahl während der Expiration über ein Ventil unmittelbar nach Beginn der Inspiration verschlossen wird. Eine Beeinflussung der Messergebnisse durch diesen von anderen Studien abweichenden Versuchsaufbau erscheint jedoch unwahrscheinlich. Eine Veränderung des $PI_{0.1}$ kann durch ein hörbares Geräusch bei Verschluss des Ventils auftreten. Da dieses Verschlussgeräusch bei der verwendeten Apparatur jedoch erst unmittelbar zu Beginn der Inspiration erfolgte, ist eine Beeinflussung der $PI_{0.1}$ -Werte weitestgehend ausgeschlossen.

Im Gegensatz zu vielen anderen Studien (Ceretelli et al. 1959, Cook et al. 1964, Black und Hyatt 1969, Jones et al. 1981, Gaultier and Zinman 1983, Leech et al. 1983, Smith et al. 1984, Wilson et al. 1984) erlaubte die Messapparatur die visuelle Analyse der ausgeführten Mundverschlussdruckkurve auf einem Bildschirm. Dies ermöglicht die Erkennung fehlerhaft durchgeführter Manöver, insbesondere bei der Messung der inspiratorischen Maximalkraft. Ein solches fehlerhaftes Atemmanöver kann sowohl zu hohen als auch zu niedrigen Messergebnissen führen. Ein typischer Fehler, aus dem zu hohe Messwerte resultierten, war die kurze Unterbrechung der maximalen Inspiration und ihre Fortführung nach einer raschen Expiration. Ein charakteristischer Fehler, der insbesondere zu zu niedrigen $PI_{0.1Max}$ -Werten führte, war eine zu langsame und damit zumeist auch nicht maximale Inspiration.

Während die Messung des $PI_{0.1}$ lediglich eine ruhige gleichmäßige Atmung über 2-3 Minuten voraussetzt, sind die Bestimmung des PI_{Max} und $PI_{0.1Max}$ stark von der Mitarbeit und von der Fähigkeit des Probanden bzw. Patienten

abhängig, das Atemmanöver korrekt auszuführen. Es wurden daher nur motivierte Kinder und Jugendliche mit normaler Intelligenz untersucht. Darüber hinaus hatten alle Patienten bereits Erfahrung mit der Absolvierung von Lungenfunktionsuntersuchungen. Teilweise konnten technisch zufriedenstellende Mundverschlussdruckkurven aber erst nach 10 Versuchen erreicht werden. Dennoch war es nach geduldiger Einweisung und Übung auch bei jüngeren Probanden und Patienten immer möglich, reproduzierbare Mundverschlussdruckkurven zu erreichen.

In dieser Studie wurde der Maximale inspiratorische Druck 0.1 Sekunde nach Beginn der Inspiration als Maß für die Maximalkraft der inspiratorischen Muskulatur verwendet. Die hohe Korrelation zwischen dem $PI_{0.1Max}$ und dem PI_{Max} sowohl in der Kontroll- als auch in der Patientengruppe ist ähnlich den Befunden bei gesunden Erwachsenen und bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (Criée 1988, Criée et al. 1982). Dies zeigt, dass der $PI_{0.1Max}$ proportional dem PI_{Max} ist und dass er somit tatsächlich als Maß für die inspiratorische Maximalkraft verwendet werden kann.

Darüber hinaus wurde in dieser Studie von der prinzipiellen Messbarkeit des ZAA ausgegangen. Diese Annahme stellt eine Simplifizierung dar, da die genaue Lokalisation des ZAA bisher nicht möglich war und eine Messung elektrischer Entladungen als Maß für seine Stärke an irgendeiner Stelle des Hirnstamms nicht möglich ist (Whitelaw und Derenne 1993). Prinzipiell ist eine Registrierung der elektrischen Aktivität des N. phrenicus möglich, doch hat diese Methode neben technischen Problemen den Nachteil, dass lediglich die Aktivität von zum Zwerchfell ziehenden Nervenfasern erfasst wird, während die Methode der Mundverschlussdruckmessung die Analyse der gesamten inspiratorischen Muskeln ermöglicht (Whitelaw und Derenne 1993).

4.2 Erfassung des zentralen Atemantriebs mit inspiratorischen Mundverschlussdrücken

Mit Hilfe der hier eingesetzten Messmethodik fand sich bei gesunden Probanden ein linearer Anstieg sowohl des $PI_{0,1}$ als auch des Anteils der aktuell aufgewendeten an der maximalen inspiratorischen Kraft ($PI_{0,1}/PI_{0,1Max}$). Die lineare Zunahme des $PI_{0,1}$ steht in Einklang mit den Beobachtungen anderer und deckt sich auch mit den Befunden bei Verwendung der CO_2 -Rückatmungsmethode (Begin et al. 1980, Read 1967). Auch die Höhe des Anstieges des $PI_{0,1}$ entspricht ebenfalls weitestgehend den Ergebnissen anderer Untersucher (Begin et al. 1980, Read 1967).

Bei Patienten mit leicht- und mittelgradiger Muskelschwäche kam es im Vergleich zu den Gesunden zu einem adäquaten Anstieg sowohl des $PI_{0,1}$ als auch des $PI_{0,1}/PI_{0,1Max}$ mit zunehmendem $ETCO_2$. Zwar lagen die mittleren $PI_{0,1}/PI_{0,1Max}$ -Werte bei Kindern mit mittelgradiger Muskelschwäche bei allen verwendeten Gasgemischen etwas oberhalb der Werte Gesunder, doch unterschieden sich bei beiden Patientengruppen die Mittelwerte sowohl des $PI_{0,1}$ als auch des $PI_{0,1}/PI_{0,1Max}$ nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe. Dies spricht dafür, dass der $PI_{0,1}$ bei diesen Kindern ohne Einschränkungen zur Erfassung des ZAA verwendet werden kann. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Begin und Mitarbeitern (Begin et al. 1984), sowie Gigliotti und Kollegen (Gigliotti et al. 1995).

Auch bei Kindern mit hochgradiger Muskelschwäche kam es mit zunehmender Hyperkapnie zu einem anscheinend weitestgehend adäquaten Anstieg des $PI_{0,1}$. Allerdings fiel dieser Anstieg bei hohen $ETCO_2$ -Werten, d.h. bei Verwendung eines Gasgemisches mit einem CO_2 -Anteil von 9%, niedriger aus als bei gesunden Kindern. Dieser Unterschied war aber nur auf dem 2%-Niveau signifikant, sodass bei Zugrundelegung eines strengen 1%-Signifikanzniveaus wegen multipler Testung formal nur von einem trendhaft geringerem $PI_{0,1}$ -Anstieg gesprochen werden kann. Diese Befunde ähneln den Ergebnissen von Begin et al., die ebenfalls einen weitestgehend adäquaten Anstieg des $PI_{0,1}$ bei neun Jungen mit Muskeldystrophie Duchenne im Alter von 10-20 Jahren mit zunehmender Hyperkapnie fanden

(Begin et al. 1980). Die Befunde sind auch vereinbar mit den Ergebnissen der Studie von Holle et al., die die Veränderungen des $PI_{0.1}$ bei sieben gesunden Erwachsenen mit durch partielle Curarisierung induzierter Muskelschwäche während Hyperkapnie untersuchten. Die Autoren fanden, dass der $PI_{0.1}$ auch bei hochgradiger Muskelschwäche noch anstieg und schlossen hieraus, dass der $PI_{0.1}$ wahrscheinlich zumindest qualitativ auch dann noch den ZAA reflektiert (Holle et al. 1984).

Bei Darstellung des $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ in Abhängigkeit vom $ETCO_2$ bei Kindern mit hochgradiger Muskelschwäche zeigt sich aber, dass diese Patienten einen signifikant höheren Anteil ihrer maximalen Inspirationskraft aufwendeten als gesunde Kinder. Diese Befunde tragen dazu bei, die Ergebnisse der Studie von Gigliotti und Mitarbeitern zu verstehen, die den Anstieg des $PI_{0.1}$ während Hyperkapnie bei 10 Erwachsenen mit Gliedergürtel-Muskeldystrophie untersuchten. Die Autoren fanden in der Patientengruppe einen signifikant niedrigeren Anstieg des $PI_{0.1}$ als in der Kontrollgruppe, während die erhöhte EMG-Aktivität der inspiratorischen Muskulatur in der Patientengruppe aber auf einen gesteigerten ZAA hinwies (Gigliotti et al. 1995).

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Befunde stützen also die eingangs geäußerte Vermutung, dass Kinder mit hochgradiger Muskelschwäche mehr motorische Fasern rekrutieren müssen als Gesunde, um die gleiche Atemantwort bei Hyperkapnie zu erzielen. Bei alleiniger Verwendung des $PI_{0.1}$ wird der ZAA bei dieser Patientengruppe unterschätzt. Es erscheint dann, als ob sich der ZAA nicht wesentlich von Gesunden unterscheidet. Dahingegen legt die Betrachtung des Quotienten $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ nahe, dass der ZAA höher ist als bei Gesunden. Zumindest bei Patienten mit hochgradiger Muskelschwäche ist somit zur Erfassung des ZAA eine zusätzliche Bestimmung des Anteils der aktuell aufgewendeten an der maximalen Inspirationskraft sinnvoll.

Bei Betrachtung der Zunahme der aktuell aufgewendeten an der maximalen Inspirationskraft ($PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$) mit ansteigendem $ETCO_2$ zeigt sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit hochgradiger Muskelschwäche und den gesunden Probanden. Dies bedeutet, dass Patienten mit hochgradiger Muskelschwäche zwar einen prinzipiell höheren

Atemantrieb haben, dass aber die zentrale Atemantwort auf eine zunehmende Hyperkapnie nicht gestört zu sein scheint. Dies gilt zumindest bis zu dem Grad der im Rahmen dieser Studie provozierten Hyperkapnie.

Eine Erschöpfung der inspiratorischen Muskulatur droht, wenn der Anteil der aktuell aufgewendeten an der maximalen Inspirationskraft 35 bis 40% erreicht oder wenn der sogenannte Tension-Time-Index ($PI_{0.1}/PI_{0.1Max}/T_I/T_{TOT}$) 0.16 übersteigt (Criée 1988, Criée et al. 1982). Selbst bei Einatmung eines Gasgemisches mit einem CO_2 -Anteil von 9% lag der $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ bei allen Gesunden deutlich unterhalb dieses kritischen Bereiches. Eine Beeinflussung des ZAA bei Gesunden durch eine eventuell drohende Erschöpfung der inspiratorischen Muskulatur ist somit ausgeschlossen. Ebenso lagen auch die $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ -Werte von Patienten mit leicht- und mittelgradiger Muskelschwäche bei Verwendung eines Gasgemisches mit einem CO_2 -Anteil von 9% nicht in dem kritischen Bereich, der zu einer Erschöpfung der Atemmuskulatur führen kann.

Im Gegensatz dazu wiesen aber 4 von 6 Kindern mit hochgradiger Muskelschwäche bei Einatmung eines Gasgemisches mit einem CO_2 -Anteil von 7 und 9% einen $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ -Wert auf, der in einem Bereich lag, bei dem eine solche Erschöpfung droht. Eine Beeinflussung des $PI_{0.1}$ durch periphere Faktoren wäre somit prinzipiell möglich. Aufgrund der Versuchsanordnung mussten die Patienten einen solch hohen Anteil ihrer Maximalkraft aber nur für 2-3 Minuten generieren. Es ist also prinzipiell möglich, dass hierin eine Ursache für den trendhaft geringeren $PI_{0.1}$ -Anstieg bei Inhalation eines Gasgemisches mit einem CO_2 -Anteil von 9% liegt. Letztendlich kann hierzu im Rahmen dieser Doktorarbeit aber nicht abschließend Stellung genommen werden, da für eine Erschöpfung beweisende Untersuchungen wie eine simultane Analyse des Zwerchfellelektromyogramms mit Verschiebung des Frequenzspektrums zu niedrigen Frequenzen (high/low frequency ratio) nicht durchgeführt wurden (Bellemare und Grassino 1982).

4.3 Veränderung von Atemmusterparametern bei zunehmender Hyperkapnie

Bei gesunden Probanden führte eine zunehmende Hyperkapnie nicht nur zu einem linearen Anstieg des $PI_{0.1}$, sondern auch zu einer linearen Zunahme des Atemminutenvolumens (VE). Dies erreichte die Kontrollgruppe vorwiegend durch eine Erhöhung des Atemzugvolumens (V_T) und in weniger starkem Ausmaß durch eine Erhöhung der Atemfrequenz (F). Die Erhöhung der Atemfrequenz führte zu einer Verkürzung der Inspirations- und der Gesamatemzykluszeit, während der Anteil der Inspirations- an der Gesamatemzykluszeit (T_I/T_{TOT}) unverändert blieb.

Im Mittel generierten Patienten mit leicht- und mittelgradiger Muskelschwäche selbst bei Verwendung eines Gasgemisches mit einem CO_2 -Anteil von 9% annähernd das gleiche Atemminutenvolumen wie Gesunde. Auch die Zunahme von Atemzugvolumen und der Atemfrequenz unterschied sich nicht signifikant von den Gesunden. Somit fanden sich auch bei Betrachtung der Atemmusterparameter unter zunehmender Hyperkapnie keine Hinweise für eine Störung des ZAA bei diesen Patientengruppen.

Im Gegensatz dazu fiel die Steigerung des Atemminutenvolumens der Kinder mit hochgradiger Muskelschwäche bei zunehmender Hyperkapnie im Vergleich zur Kontrollgruppe aber immer geringer aus. Ebenfalls im Unterschied zu den Gesunden und zu den Patienten mit leicht- und mittelgradiger Muskelschwäche zeigten diese Kinder eine zunehmend raschere und oberflächlichere Atmung mit niedrigem Atemzugvolumen und hoher Atemfrequenz. Ein solches Atemmuster kann als Versuch gewertet werden, die Atemarbeit bei Erreichen des kritischen Bereiches, in dem eine Erschöpfung der Atemmuskulatur droht, zu reduzieren (Criée 1988, Criée et al. 1982). Nachteil einer solchen Atmung ist jedoch eine erhöhte Totraumventilation.

Trotz dieses von den Gesunden abweichenden Atemmusters unterschied sich ebenso wie bei beiden anderen Patientengruppen der Anteil der Inspirations- an der Gesamatemzykluszeit nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Die zunehmende Beanspruchung der inspiratorischen

Muskulatur und die Veränderungen der Atemmuster mit steigendem ETCO_2 führten also nicht zu einer Verkürzung der Inspirationszeit zugunsten der Expirationszeit.

5.1 Zusammenfassung

Bei Gesunden wird der inspiratorische Druck 0.1 Sekunde nach Beginn der Inspiration ($PI_{0.1}$) als Maß für den zentralen Atemantrieb (ZAA) verwendet. Es ist aber unklar, ob dies auch bei Kindern mit myopathischen Erkrankungen (ME) sinnvoll ist. Die Ziele dieser Doktorarbeit waren, zu untersuchen, ob der $PI_{0.1}$ bei Kindern mit ME zur Erfassung des zentralen Atemantriebes geeignet ist, ob diese Eignung abhängig ist vom Schweregrad der Erkrankung, oder ob evtl. der Anteil des $PI_{0.1}$ an der Maximalkraft der inspiratorischen Muskulatur ($PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$) hierfür verwendet werden sollte. Es wurden daher bei 20 gesunden Kindern und bei insgesamt 20 Kindern mit ME der $PI_{0.1}$, der $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ sowie der Anstieg des Quotienten $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ ($\Delta PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$) bei zunehmendem CO_2 -Anteil in der Einatemluft (3, 5, 7 und 9%) bestimmt.

Bei Patienten mit leichtgradiger ($n=7$) und mit mittelgradiger Muskelschwäche ($n=7$) kam es wie bei den Gesunden zu einem linearen Anstieg von $PI_{0.1}$ und $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ mit zunehmendem CO_2 -Anteil in der Einatemluft. Alle bestimmten Parameter unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Bei Patienten mit hochgradiger Muskelschwäche ($n=6$) unterschied sich der Mittelwert des $PI_{0.1}$ bei einem CO_2 -Anteil von 3, 5, und 7% ebenfalls nicht von dem Gesunder, war aber bei 9% auf dem 2-Prozent-Niveau signifikant niedriger. Patienten mit hochgradiger Muskelschwäche wendeten bei jedem untersuchten CO_2 -Anteil einen erheblich höheren $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ auf als Gesunde (jeweils $p < 0.001$). Die $\Delta PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ -Werte unterschieden sich aber wiederum nicht signifikant von den Gesunden.

Hieraus kann geschlossen werden, dass sich der $PI_{0.1}$ bei Kindern mit ME und leicht- bis mittelgradiger Muskelschwäche gut zur Erfassung des ZAA eignet. Der signifikant erhöhte Quotient $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ bei Kindern mit hochgradiger Muskelschwäche spricht aber dafür, dass diese Patienten mehr motorische Fasern rekrutieren müssen als Gesunde, um die gleiche Atemantwort bei Hyperkapnie zu erzielen. Bei alleiniger Verwendung des $PI_{0.1}$ wird der ZAA bei dieser Patientengruppe also unterschätzt. Diese Patienten haben einen signifikant höheren ZAA als Gesunde. Der adäquate Anstieg des Quotienten $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ ($\Delta PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$) mit zunehmendem CO_2 -

Anteil in der Einatemluft spricht aber dafür, dass die zentrale Atemantwort auf eine zunehmende Hyperkapnie aber auch bei diesen Patienten nicht beeinträchtigt ist.

5.2 Summary

Inspiratory pressure 0.1 s after onset of inspiration ($PI_{0.1}$) is thought to reflect the respiratory center output (RCO) in healthy children. The purpose of this study was to investigate whether this is also true for children suffering from neuromuscular diseases, if the $PI_{0.1}$ is an appropriate parameter for acquire the RCO, if this adequacy is dependant on the severity of the disease, or, eventually, if the $PI_{0.1}$ as a percentage of Maximal Inspiratory Pressure ($PI_{0.1}/PI_{0.1max}$) should rather be used.

Thus we determined $PI_{0.1}$ and $PI_{0.1}$ expressed as percentage of Maximal Inspiratory Pressure 0.1 s after onset of inspiration ($PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$) in 20 healthy subjects and 20 children with neuromuscular diseases and variable degree of muscle weakness while breathing synthetic air containing 3, 5, 7, and 9% CO_2 .

In healthy controls, $PI_{0.1}$ and $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ increased linearly with incremental CO_2 . $PI_{0.1}$ - and $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ -values differed not significantly between healthy probands and patients with mild (n=7) and moderate (n=7) muscle weakness, respectively. In subjects with severe muscle weakness (n=6), $PI_{0.1}$ -values were significantly lower while breathing synthetic air containing 9% CO_2 (p=0.02). This contrasted with significantly increased $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ -values while breathing at rest and at all CO_2 -concentrations used (p<0.01).

The significantly elevated quotient $PI_{0.1}/PI_{0.1max}$ in children with severe muscle weakness shows that these patients have to recrute more muscular fibers than healthy children in order to attain the same ventilatory response in hypercapnia.

The $PI_{0.1}$ can be used for assessment of the RCO in children with mild and moderate muscle weakness without restrictions of any kind, whereas it underestimates the RCO in subjects with severe muscle weakness. The expression of $PI_{0.1}$ as a percentage of maximum inspiratory pressure after 0.1 s ($PI_{0.1Max}$) suggests that children with neuromuscular diseases and severe muscle weakness may even have higher RCOs than healthy controls.

But the adequate rise of the quotient $PI_{0.1}/PI_{0.1\max}$ with increasing CO_2 -concentrations implies that the central ventilatory response to increasing hypercapnia in these patients is impaired, neither.

6. Literaturverzeichnis

1. Altose, M.D., S. G. Kelsen, N.N. Stanley, N.S. Cherniak, A.P. Fischman (1976a): Effects on hypercapnia on mouth pressure during airway occlusion in conscious man. *J Appl Physiol* **40**: 338-344
2. Altose, M.D., S.G. Kelsen, N.N. Levison, N.S. Cherniak, A.P. Fischman (1976b): Effects of hypercapnia and flow resistive loading on tracheal pressure during airway occlusion. *L Appl Physiol* **40**: 345-351
3. Begin R., Bureau M.A., Lupien L., et al. (1980): Control and modulation of respiration in Steinert's muscular dystrophy. *Am Rev Respir Dis*: **121**: 281-289
4. Begin R., Bureau M., Lupien L., Lemieux B. (1980): Control of breathing in Duchennes Muscular Dystrophy. *Am J Med* **69**: 227-234
5. Begin, P., Mathieu, J., Almirall, J., Grassino, A. (1997): Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory muscle weakness in myotonic dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* **156**: 133-139
6. Bellemare, F., and Grassino, A. (1982): Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* **53**: 1190-1195
7. Black, L.F., Hyatt, R.E. (1969): Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to sex and age. *Am Respir Dis* **99**: 696-702
8. Buchthal F., Rosenfalck P., Erminio F. (1960): Motor unit territory and fiber density in myopathies. *Neurology* **10**
9. Ceretelli, P., Brandi, G., Brambilla, I. (1959): Il massimo lavato potenziale dell'apparatus respiratorio come phoro di funzionaleta nei hogazzi. *Minerva Medica* **50**: 2499-2501
10. Cook, C.D., Mead J., Orzalesi, M.M. (1964): Static volume-pressure characteristics of the respiratory system during maximum efforts. *J Appl Physiol* **19**: 1016-1021
11. Criée C.P, Neuhaus K.L, Wilhelms E., Kreuzer H. (1982): Mouth occlusion pressure in patients with chronic obstructive lung disease in

- stable state and in acute respiratory failure. *Bull Europ Physiopath Resp* **18**:155-164, Suppl.
12. Criée C.P. (1988): Analysis of inspiratory mouth pressure. *Prax Klin Pneumol* **42**: 820-826.
 13. Criée C.P. and Laier-Groeneveld, G. (1995): *Die Atempumpe*. Georg Thieme Verlag
 14. Derenne, J.-P., Couture, J. Iscoe, S., Whitelaw, W.A., Milic-Emili, J. (1976): Occlusion pressures in men rebreathing CO₂ under methoxyflurane anesthesia. *J Appl Physiol* **40**: 805-814
 15. Dietz V., Büdingen H.J., Hillesheimer W., Freund H.J. (1975): Discharge characteristics of single motor fibres of hand muscles in lower motoneurone disease and myopathies. In: *Studies on neuromuscular diseases*, edited by Kunze K., Desmedt J.E., Karger, Basel: 122-127
 16. Dubowitz V. (1995): *Muscle disorders in childhood*. Second ed. W.B. Saunders. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo
 17. Garcia Rio, F., Prados C., Diez Tejedor E., et al. (1994): Breathing pattern and central ventilatory drive in mild and moderate generalized myasthenia gravis. *Thorax*; **49**: 703-706.
 18. Gaultier, C., Zinman, R. (1983): Maximal static pressures in healthy children. *Respir Physiol* **51**: 45-61
 19. Gaultier, C., Perret, L., Boule, M., Buvry, A., Girard, F. (1981): Occlusion pressure and breathing pattern in healthy children. *Respir Physiol* **47**: 71-80
 20. Gigliotti F., Pizzi A., Duranti R., et al. (1995): Control of breathing in patients with limb girdle dystrophy: a controlled study. *Thorax*; **50**: 962-968
 21. Gilbert, R., Auchincloss, J.H., Brodsky, J., Boden, W. (1972): Changes in tidal volume, frequency, and ventilation induced by their measurement. *J Appl Physiol* **33**: 252-254
 22. Hahn A., Bach J.R., Delaubier A., Renardel-Irani A., Guillou C., Rideau Y. (1997): Clinical implications of maximal respiratory pressure determinations for individuals with Duchenne Muscular Dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* **78**: 1-6

23. Holle, R.H., R.B., Schoene, and Pavlin, E.J. (1984): Effect of respiratory muscle weakness on P 0.1 induced by partial curarization. *L Appl Physiol* **57**: 1150-1157
24. Isaza, G.D., Posner, J.D., Altose, M.D. Kelsen, S.G., Cherniak, N.S. (1976): Airway occlusion pressure in awake and anesthetized goats. *Respir Physiol* **27**: 81-98
25. Jones, D.A. (1981): Muscule fatigue due to changes beyond the neuromuscular junction. In: Porter, R., Whelan, J. (Hrsg.). *Human muscule fatigue: Physiological mechanisms*. London: Pitman Medical: 178-192
26. Leech, J.A., Ghezze, H., Stevens, D., Becklake, M.R. (1983): Respiratory pressures and function in young adults. *Am Rev Respir Dis* **128**: 17-23
27. Lenman J.A.R. (1959): Quantitative electromyographic changes associated with muscular weakness. *J Neurol Neurosurg Psychiat* **22**, 306-310
28. Ludin H.P. (1997): *Praktische Elektromyographie*.
29. McDonald C.M, Abresch R.T, Carter C., Fowler W.M., Johnson E.R., Kilmer D.D. (1995): Profiles of neuromuscular diseases: Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* **74**: 70-92
30. Read D.J.C. (1967): A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *J Austr Med* **52**: 20-32
31. Rideau Y. (1977): Pronostique évolutif des Dystrophies musculaires progressives liées au sexe. *Neurol Med Canada* **106**: 874-882
32. Rideau Y., Jankowski L.W., Grellet J. (1981): Respiratory function in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve* **4**: 155-164
33. Rideau Y, Delaubier A. (1988): Management of respiratory neuromuscular weakness. *Muscle Nerve* **11**: 407-408
34. Smyth, R.J., Chapman, K.R., Rebuck, A.S. (1984): Maximal inspiratory and expiratory pressures in adolescents. *Chest* **86**: 568-572
35. Weng, T.R., and Lewison, H. (1969): Standards of pulmonary function in children. *Am Rev Respir Dis* **99**: 879-894

36. Whitelaw W.A., Derenne J.-P., Milic-Emili J. (1975): Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Resp Physiol* **23**: 181-199
28. Whitelaw W.A., Derenne J.-P. (1993): Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol* **74**: 1475-1483
29. Wilson S.H., Cooke N.T., Edwards R.H.T., et al. (1984): Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax* **39**: 535-38
30. Quanjer P.H, Tammeling J.E., Cotes J.E., et al. (1993): Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests. European community for steel and coal Luxemburg. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* **6** (Suppl 16): 5-40
31. Zapletal A., Samanek M., Paul T. (1987): Lung function in children and adolescents. Methods, reference values. *Prog Respir Res* **22**: 113-218

7. Anhang

7.1 Tabellen

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen von anthropometrischen Daten, Lungenvolumina, inspiratorischen Mundverschlussdrücken und Atemmusterparametern bei Gesunden und Patienten.

	Gesunde (N = 20)	Patienten (N = 20)	p-Wert
Geschlecht	13m/7w	12m/8w	ns
Alter (Jahren)	15,9 ± 2,7	13,9 ± 2,7	ns
Länge (cm)	163 ± 9	157 ± 12	ns
Gewicht (kg)	54,0 ± 9,0	50,7 ± 21,1	ns
BMI	20,2	19,8	ns
VC (l)	3,49 ± 0,77	2,08 ± 1,0	P < 0,001
VC%	95,8 ± 7,2	63,2 ± 28,8	P < 0,001
RV (l)	1,35 ± 0,32	2,1 ± 1,0	P < 0,001
RV%	110,5 ± 13,4	201,4 ± 81,1	P < 0,001
TLC (l)	4,83 ± 0,94	4,06 ± 1,01	p < 0,01
TLC%	98,8 ± 7,5	91,2 ± 19,7	ns
FRC (l)	2,65 ± 0,71	2,56 ± 0,95	ns
FRC%	113,5 ± 23,4	125,7 ± 39,5	ns
PI_{Max} (kPa)	9,5 ± 3,0	5,9 ± 2,8	p < 0,001
PI_{0.1 Max} (kPa)	6,0 ± 1,5	3,9 ± 1,9	p < 0,001
PI_{0.1} (kPa)	0,23 ± 0,07	0,28 ± 0,10	ns
PI_{0.1}/PI_{0.1 Max}	0,04 ± 0,02	0,10 ± 0,07	p = 0,002
V_T (l)	0,51 ± 0,14	0,54 ± 0,21	ns
F (min⁻¹)	17,1 ± 2,4	18,1 ± 4,7	ns
VE (l/min)	8,4 ± 1,3	9,0 ± 1,9	ns
T_I/T_{TOT}	0,46 ± 0,05	0,44 ± 0,06	ns
V_T/T_I (l/s)	0,31 ± 0,06	0,35 ± 0,08	ns

Tabelle 3: Patientenuntergruppen. Anthropometrische Daten, Lungenvolumina und Mundverschlussdrücke in Abhängigkeit vom CO₂-Anteil der Ausatemluft.

	Patienten- gruppe 1	Patienten- gruppe 2	Patienten- gruppe 3
	200-150 leichtgradig	149-50 mittelgradig	unter 50 hochgradig
Geschlecht	6m/1w	2m/5w	4m/2w
Alter (Jahren)	13,3 ± 3,0	13,9 ± 1,8	15,3 ± 1,2
Länge (cm)	157 ± 16	156 ± 11	158 ± 8
Gewicht (kg)	50 ± 16	52 ± 14	49 ± 11
VC (l)	2,52 ± 0,64	2,5 ± 0,95	1,02 ± 0,54
TLC (l)	4,56 ± 0,91	3,96 ± 0,83	3,69 ± 1,56
PI_{Max} (kPa)	8,9 ± 1,5	5,5 ± 1,3	2,8 ± 0,73
PI_{0.1 Max} (kPa)	6,0 ± 0,9	3,7 ± 0,8	1,8 ± 0,8
PI_{0.1} (kPa)	0,28 ± 0,13	0,26 ± 0,04	0,29 ± 0,11
PI_{0.1}/PI_{0.1 Max}	0,04 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,18 ± 0,08

Tabelle 4 Mittelwerte und Standardabweichungen des $PI_{0.1}$ (kPa) mit zunehmendem CO_2 -Anteil in der Einatemluft

CO ₂ -Anteil	Gesunde	Patienten					
	N=20	leichtgradige Muskelschwäche n=7		mittelgradige Muskelschwäche n=7		hochgradige Muskelschwäche n=6	
	$PI_{0.1}$	$PI_{0.1}$	P-Wert	$PI_{0.1}$	P-Wert	$PI_{0.1}$	P-Wert
	0,23 ± 07	0,28 ± .13	ns	0,26 ± 0,04	ns	0,29 ± 0,11	ns
3%	0,36 ± 0,13	0,37 ± 0,13	ns	0,42 ± 0,17	ns	0,34 ± 0,06	ns
5%	0,50 ± 0,19	0,52 ± 0,15	ns	0,50 ± 0,18	ns	0,45 ± 0,14	ns
7%	0,67 ± 0,25	0,71 ± 0,25	ns	0,69 ± 0,25	ns	0,53 ± 0,21	ns
9%	1,08 ± 0,38	0,84 ± 0,14	ns	1,01 ± 0,41	ns	0,65 ± 0,24	0,02

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen von $PI_{0.1}/PI_{0.1\ Max}$ mit zunehmendem CO_2 -Anteil in der Einatemluft

CO ₂ -Anteil	Gesunde	Patienten					
	N=20	leichtgradige Muskelschwäche n=7		mittelgradige Muskelschwäche n=7		hochgradige Muskelschwäche n=6	
	$PI_{0.1}/PI_{0.1\ Max}$	$PI_{0.1}/PI_{0.1\ Max}$	P-Wert	$PI_{0.1}/PI_{0.1\ Max}$	P-Wert	$PI_{0.1}/PI_{0.1\ Max}$	P-Wert
	0,04 ± 0,02	0,05 ± 0,02	ns	0,08 ± 0,02	ns	0,18 ± 0,08	0,001
3%	0,06 ± 0,06	0,09 ± 0,03	ns	0,13 ± 0,06	ns	0,29 ± 0,09	0,001
5%	0,09 ± 0,04	0,10 ± 0,03	ns	0,16 ± 0,08	ns	0,30 ± 0,17	0,001
7%	0,12 ± 0,06	0,17 ± 0,06	ns	0,22 ± 0,11	ns	0,46 ± 0,22	0,001
9%	0,19 ± 0,11	0,21 ± 0,06	ns	0,33 ± 0,17	ns	0,50 ± 0,39	0,001

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen von $PI_{0,1}$ mit zunehmendem CO_2 -Anteil der Einatemluft

CO ₂ -Anteil	Gesunde	Patienten					
	N=20	leichtgradige Muskelschwäche n=7		mittelgradige Muskelschwäche n=7		hochgradige Muskelschwäche n=6	
	$PI_{0,1}$	$PI_{0,1}$	P-Wert	$PI_{0,1}$	P-Wert	$PI_{0,1}$	P-Wert
3%	0,12 ± 0,10	0,14 ± 0,09	ns	0,10 ± 0,07	ns	0,08 ± 0,06	ns
5%	0,13 ± 0,07	0,14 ± 0,09	ns	0,12 ± 0,09	ns	0,09 ± 0,09	ns
7%	0,19 ± 0,10	0,13 ± 0,05	ns	0,18 ± 0,09	ns	0,14 ± 0,16	ns
9%	0,37 ± 0,23	0,24 ± 0,13	ns	0,29 ± 0,29	ns	0,19 ± 0,16	ns

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen von $PI_{0,1}/PI_{0,1\ Max}$ mit zunehmendem CO_2 -Anteil in der Einatemluft

CO ₂ -Anteil	Gesunde	Patienten					
	N=20	leichtgradige Muskelschwäche n=7		mittelgradige Muskelschwäche n=7		hochgradige Muskelschwäche n=6	
	$PI_{0,1}/PI_{0,1\ Max}$	$PI_{0,1}/PI_{0,1\ Max}$	P-Wert	$PI_{0,1}/PI_{0,1\ Max}$	P-Wert	$PI_{0,1}/PI_{0,1\ Max}$	P-Wert
3%	0,021 ± 0,019	0,023 ± 0,014	ns	0,026 ± 0,013	ns	0,056 ± 0,049	ns
5%	0,022 ± 0,015	0,026 ± 0,018	ns	0,036 ± 0,034	ns	0,068 ± 0,088	ns
7%	0,037 ± 0,027	0,022 ± 0,007	ns	0,051 ± 0,029	ns	0,077 ± 0,079	ns
9%	0,070 ± 0,060	0,040 ± 0,020	ns	0,084 ± 0,085	ns	0,10 ± 0,046	ns

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Frequenz mit zunehmendem CO₂-Anteil in der Einatemluft

CO ₂ -Anteil	Gesunde		Patienten				
	N=20	leichtgradige Muskelschwäche n=7		mittelgradige Muskelschwäche n=7		hochgradige Muskelschwäche n=6	
		F	F	P-Wert	F	P-Wert	F
	17,1 ± 2,4	17,1 ± 2,2	ns	16,7 ± 4,6	ns	20,9 ± 6,4	0,03
3%	17,4 ± 4,2	21,4 ± 5,6	ns	20,8 ± 8,0	ns	24,5 ± 9,3	0,01
5%	18,8 ± 3,6	23,4 ± 6,0	0,023	22,5 ± 6,6	ns	31,9 ± 16,7	0,02
7%	19,3 ± 4,5	23,1 ± 5,2	ns	25,9 ± 10,4	0,03	33,2 ± 17,3	0,02
9%	21,4 ± 5,5	24,5 ± 4,7	ns	20,8 ± 5,9	ns	37,5 ± 18,8	0,02

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen des Atemzugvolumens mit zunehmendem CO₂-Anteil in der Einatemluft

CO ₂ -Anteil	Gesunde		Patienten				
	N=20	leichtgradige Muskelschwäche n=7		mittelgradige Muskelschwäche n=7		hochgradige Muskelschwäche n=6	
		V _T	V _T	P-Wert	V _T	P-Wert	V _T
	0,51 ± 0,14	0,53 ± 0,03	ns	0,68 ± 0,25	0,03	0,39 ± 0,15	ns
3%	0,64 ± 0,19	0,65 ± 0,19	ns	0,77 ± 0,49	ns	0,42 ± 0,18	0,01
5%	0,85 ± 0,20	0,68 ± 0,23	ns	0,81 ± 0,37	ns	0,45 ± 0,26	< 0,001
7%	1,03 ± 0,23	0,85 ± 0,31	ns	0,91 ± 0,43	ns	0,51 ± 0,35	< 0,001
9%	1,28 ± 0,27	1,04 ± 0,33	ns	1,27 ± 0,49	ns	0,56 ± 0,45	< 0,001

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen des Atemminutenvolumens mit zunehmendem CO₂-Anteil in der Einatemluft

CO ₂ -Anteil	Gesunde	Patienten					
	N=20	leichtgradige Muskelschwäche n=7		mittelgradige Muskelschwäche n=7		hochgradige Muskelschwäche n=6	
	VE	VE	P-Wert	VE	P-Wert	VE	P-Wert
	8,4 ± 1,3	9,0 ± 1,1	ns	10,6 ± 1,5	0,002	7,3 ± 1,7	ns
3%	11,1 ± 2,5	13,4 ± 3,4	ns	13,4 ± 3,1	ns	8,9 ± 1,7	ns
5%	15,8 ± 3,8	15,3 ± 3,9	ns	16,3 ± 3,2	ns	11,3 ± 2,0	0,01
7%	19,7 ± 5,0	18,8 ± 5,4	ns	20,0 ± 4,8	ns	12,7 ± 4,9	0,01
9%	26,8 ± 8,0	24,4 ± 6,2	ns	24,7 ± 6,8	ns	15,3 ± 7,3	0,004

Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen des mittleren inspiratorischen Flusses mit zunehmendem CO₂-Anteil in der Einatemluft

CO ₂ -Anteil	Gesunde	Patienten					
	N=20	leichtgradige Muskelschwäche n=7		mittelgradige Muskelschwäche n=7		hochgradige Muskelschwäche n=6	
	V _T /T _I	V _T /T _I	P-Wert	V _T /T _I	P-Wert	V _T /T _I	P-Wert
	0,31 ± 0,06	0,36 ± 0,04	ns	0,4 ± 0,07	0,01	0,29 ± 0,08	ns
3%	0,4 ± 0,09	0,51 ± 0,11	0,02	0,53 ± 0,22	0,04	0,34 ± 0,07	ns
5%	0,59 ± 0,14	0,57 ± 0,15	ns	0,64 ± 0,15	ns	0,44 ± 0,09	0,02
7%	0,73 ± 0,18	0,74 ± 0,21	ns	0,75 ± 0,15	ns	0,48 ± 0,19	0,01
9%	0,98 ± 0,24	0,98 ± 0,32	ns	0,95 ± 0,28	ns	0,58 ± 0,29	0,0

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen des Anteils der Inspirations- an der Gesamtatemzykluszeit mit zunehmendem CO₂-Anteil in der Einatemluft

CO ₂ -Anteil	Gesunde	Patienten					
	N=20	leichtgradige Muskelschwäche n=7		mittelgradige Muskelschwäche n=7		hochgradige Muskelschwäche n=6	
	T _I /T _{TOT}	T _I /T _{TOT}	P-Wert	T _I /T _{TOT}	P-Wert	T _I /T _{TOT}	P-Wert
	0,46 ± 0,05	0,42 ± 0,03	0,05	0,45 ± 0,07	ns	0,43 ± 0,07	ns
3%	0,45 ± 0,05	0,44 ± 0,05	ns	0,44 ± 0,07	0,0	0,44 ± 0,03	ns
5%	0,45 ± 0,04	0,45 ± 0,04	ns	0,43 ± 0,05	ns	0,44 ± 0,06	ns
7%	0,45 ± 0,05	0,42 ± 0,02	ns	0,44 ± 0,04	ns	0,44 ± 0,03	ns
9%	0,45 ± 0,05	0,4 ± 0,06	ns	0,43 ± 0,05	ns	0,4 ± 0,03	ns

7.2 Abbildungen

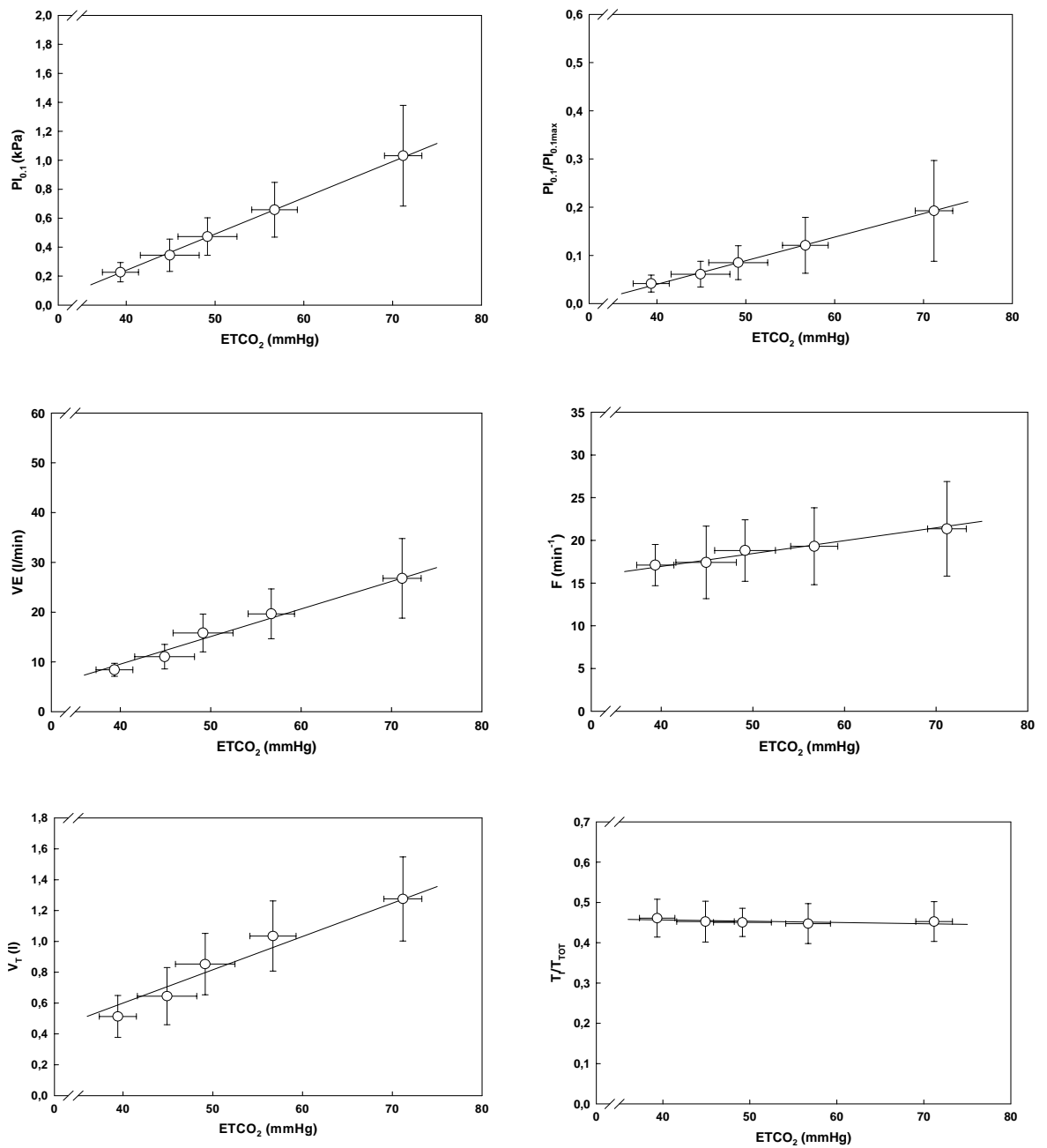


Abbildung 4: Mittelwerte und Standardabweichungen von PI_{0.1} (oben links), PI_{0.1}/PI_{0.1Max} (oben rechts), VE (Mitte links), F (Mitte rechts), V_T (unten links), und T_I/T_{TOT} (unten rechts) in Abhängigkeit vom ETCO₂ während zunehmender Hyperkapnie bei 20 gesunden Kindern.

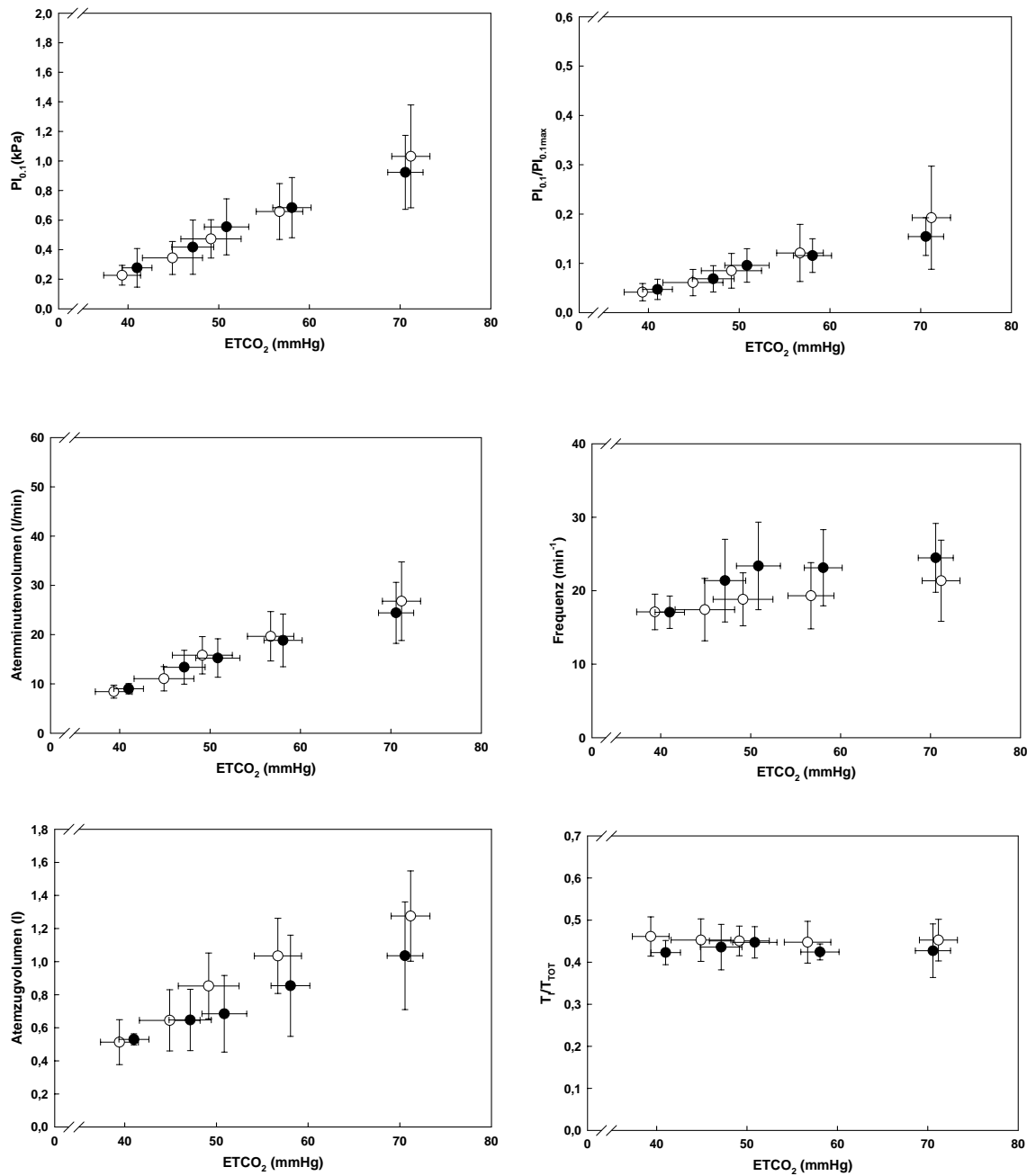


Abbildung 5: Mittelwerte und Standardabweichungen von $PI_{0,1}$ (oben links), $PI_{0,1}/PI_{0,1,max}$ (oben rechts), VE (Mitte links), F (Mitte rechts), V_T (unten links), und T_I/T_{TOT} (unten rechts) in Abhängigkeit vom $ETCO_2$ während zunehmender Hyperkapnie bei 20 gesunden Kindern (weiße Kreise) und bei 7 Kindern mit ME und leichtgradiger inspiratorischer Muskelschwäche (schwarze Kreise).

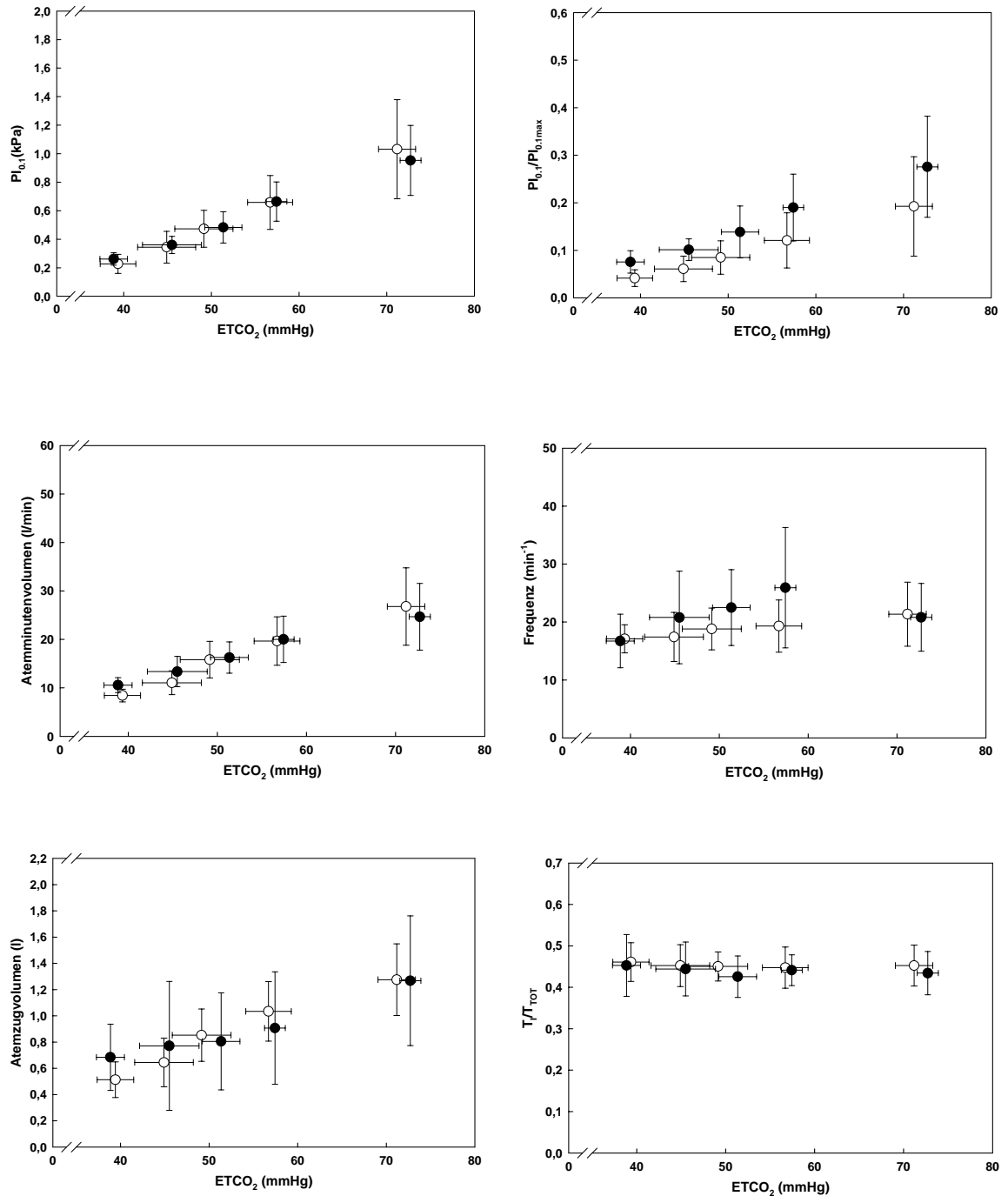


Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen von $PI_{0.1}$ (oben links), $PI_{0.1}/PI_{0.1Max}$ (oben rechts), VE (Mitte links), F (Mitte rechts), V_T (unten links), und T_I/T_{TOT} (unten rechts) in Abhängigkeit vom $ETCO_2$ während zunehmender Hyperkapnie bei 20 gesunden Kindern (weiße Kreise) und bei 7 Kindern mit ME und mittelgradiger inspiratorischer Muskelschwäche (schwarze Kreise).

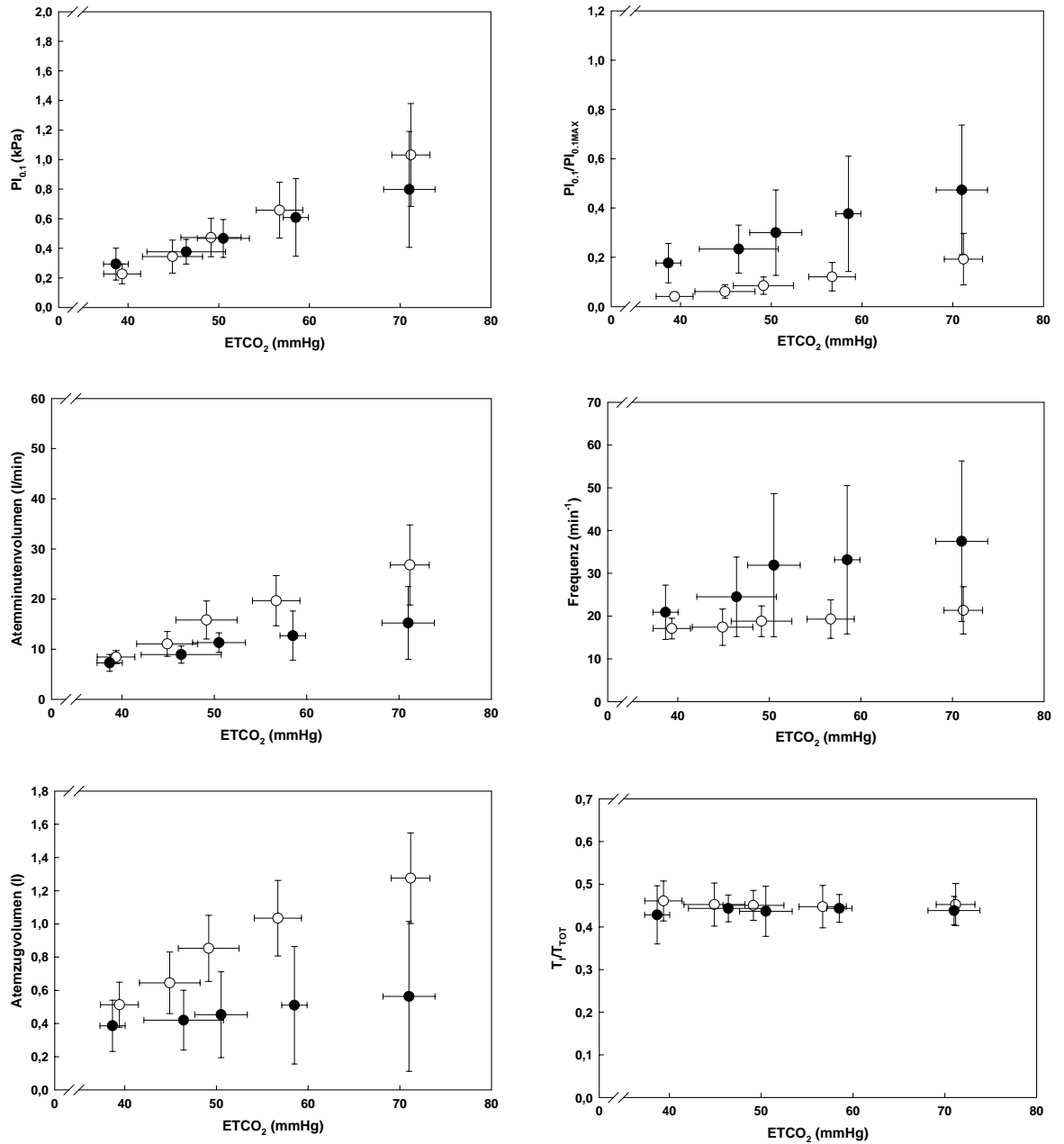


Abbildung 7: Mittelwerte und Standardabweichungen von $PI_{0,1}$ (oben links), $PI_{0,1}/PI_{0,1Max}$ (oben rechts), VE (Mitte links), F (Mitte rechts), V_T (unten links), und T_I/T_{TOT} (unten rechts) in Abhängigkeit vom $ETCO_2$ während zunehmender Hyperkapnie bei 20 gesunden Kindern (weiße Kreise) und 6 Kindern mit ME und hochgradiger inspiratorischer Muskelschwäche (schwarze Kreise).

7.3 Danksagung

Prof. Dr. B.A. Neubauer für die Vergabe des Themas.

Dr. med. Andreas Hahn für die geduldige Betreuung bei der Arbeit im Rahmen meiner Dissertation, Hilfestellung und Ratschläge.

Herrn Dr. Ihsan Kafadar für die Einarbeitung in Thematik, Apparaturen und statistische Programme, ausserdem dafür, mir immer mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Für die zuverlässige Zusammenarbeit im Lungenfunktionslabor.

Für die freiwillige Teilnahme an den Lungenfunktionsprüfungen danke ich allen Patienten und deren Eltern, sowie allen gesunden Kindern und Jugendlichen und deren Eltern.

Meinen Eltern für die liebevolle Unterstützung während des gesamten Studiums.

Und zum Schluss danke ich insbesondere Nicole. Sie weiß schon wofür 😊