

**Diplomarbeit**

**Die präklinische NIV-Therapie bei Patient\*innen mit  
akut-exazerbierter COPD**

eingereicht von

**Fabian Nestler**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

**Klinische Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin 1**

unter der Anleitung von

**Univ. OA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Paul Zajic, DESA**

und

**Dr. med. univ. Michael Eichlseder**

Graz, am 11.10.2024

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 11.10.2024

Fabian Nestler eh.

## Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich herzlichst bei meinen Eltern und meinem Bruder für die Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung bedanken. In Zeiten voller Lernstress und Überforderung seid ihr mir unzählige Male zur Seite gestanden und habt mir die nötige Kraft aber auch finanzielle Unterstützung gegeben, diese Aufgabe zu meistern.

Dafür bin ich euch ewig dankbar!

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin, die mich während der gesamten Zeit mit Geduld und Zuspruch unterstützt hat. Ohne ihre Hilfe und Ermutigung wäre die Fertigstellung dieser Arbeit weitaus schwieriger gewesen.

Weiters möchte ich mich bei meinen Freund\*innen und Studienkolleg\*innen, die ich während des gesamten Studiums kennenlernen durfte und mich begleitet haben für eine wundervolle Studienzeit und schöne Momente bedanken.

Besonders möchte ich meinen beiden Betreuern Univ. OA Priv.-Doz. Dr.med.univ Dr.scient.med. Paul Zajic, DESA und Dr.med.univ. Michael Eichlseder meinen Dank für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit aussprechen. Insbesondere Herrn Dr.med.univ. Michael Eichlseder bin ich sehr dankbar, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist und im Rahmen vieler produktiver Gespräche seine Expertise geteilt und mich während der Verfassung dieser Diplomarbeit auf den richtigen Weg geführt hat.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (engl. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) ist aktuell die vierthäufigste Todesursache weltweit. Im Rahmen akuter Exazerbationen (AECOPD), definiert als eine Zunahme der Atemnot über die normale tägliche Schwankungsbreite, ist innerklinisch die nicht-invasive Beatmung (engl. non-invasive ventilation, NIV) zur Therapie der respiratorischen Insuffizienz bereits ein bewährtes Tool. Zum Teil hat diese Therapieform auch Einzug in der Präklinik gefunden, Daten über die Effektivität fehlen bisher jedoch. Diese Arbeit soll untersuchen, ob eine präklinisch initiierte NIV-Therapie im Rahmen einer AECOPD klinisch und/oder laborchemisch zu einer signifikanten Verbesserung des Patient\*innenzustandes führt.

**Material und Methoden:** Für diese Diplomarbeit erfolgte eine retrospektive Analyse gewonnener Daten aus dem Notarzdokumentationssystem des Notarzteinsatzfahrzeuges Graz-Ost in Bezug auf die Blutgasanalyse (BGA) und den Glasgow Coma Scale (GCS), sowie deren Vergleich mit innerklinischen Daten aus dem Krankenhausinformationssystem (openMEDOCS) der KAGes (Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft). Die untersuchte Hauptzielgröße ist die Differenz zwischen dem ersten prä- und dem ersten innerklinisch gemessenen pH-Wert, sowie der arteriellen CO<sub>2</sub>-Konzentration. Als Nebenzielgröße wurde bei Patient\*innen mit initialen GCS von 12 oder weniger die Differenz zum GCS-Wert bei der Übergabe im Krankenhaus analysiert.

**Ergebnisse:** Es wurden 33 Patient\*innen bezüglich der pH- und PaCO<sub>2</sub>-Werte, sowie 28 Patient\*innen bezüglich der GCS-Werte in die Auswertung eingeschlossen. Es konnte ein signifikanter Anstieg des Medians der pH-Werte von 7,22 auf 7,27 mit einer medianen Differenz von 0,039 (95% Konfidenzintervall (KI): [0,006; 0,83], p = 0,027) und eine signifikante Abnahme des Medians der PaCO<sub>2</sub>-Werte von 73,3 mmHg auf 61,3 mmHg mit einer medianen Differenz von -11,15 mmHg (95% KI: [-17,0; -5,9], p < 0,001) nachgewiesen werden. Die GCS-Werte zeigten einen signifikanten Anstieg des Medians von 10 auf 11 mit einer medianen Differenz von 1,5 (95% KI: [0,0; 2,0], p = 0,002).

**Diskussion:** Die Ergebnisse zeigen, dass es bei Patient\*innen mit AECOPD durch eine NIV-Therapie im präklinischen Setting zu einer Verbesserung des pH- und PaCO<sub>2</sub>-Wertes sowie der Vigilanz kommt. Für die Zukunft sind weitere Studien mit höheren Fallzahlen erforderlich, die den Vergleich zwischen der medikamentösen Standardtherapie und der zusätzlichen Verwendung von NIV untersuchen, um den isolierten Effekt der NIV deutlicher darzustellen.

## Abstract

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is currently the fourth leading cause of death worldwide. In the context of acute exacerbations (AECOPD), defined as an increase in breathlessness above the normal daily fluctuation range, non-invasive ventilation (NIV) is already a proven tool for the treatment of respiratory failure in hospital settings. Some services also use it in the prehospital setting, sufficient data supporting its effectiveness is still lacking. The aim of this study is to investigate whether preclinically initiated NIV therapy in the context of AECOPD leads to a significant clinical and/or laboratory improvement in the patient's condition.

**Methods:** For this thesis, a retrospective analysis of data obtained from the emergency physician documentation system of the emergency ambulance Graz-Ost was carried out with regard to the blood gas analysis (BGA) and the Glasgow Coma Scale (GCS), as well as their comparison with in-hospital data from the hospital information system (openMEDOCS) of the KAGes (Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft). The main target variable investigated is the difference between the first pH value measured before and after hospitalization, as well as the arterial CO<sub>2</sub> concentration. For patients with an initial GCS of 12 or less, the difference to the GCS value at hospital handover was analyzed as a secondary outcome measure.

**Results:** 33 patients were included in the analysis with regard to pH and PaCO<sub>2</sub> values and 28 patients with regard to GCS values. A significant increase in the median pH value from 7.22 to 7.27 with a median difference of 0.039 (95% confidence interval (CI): [0.006, 0.83],  $p = 0.027$ ) and a significant decrease in the median PaCO<sub>2</sub> value from 73.3 mmHg to 61.3 mmHg with a median difference of -11.15 mmHg (95% CI: [-17.0, -5.9],  $p < 0.001$ ) were found. The GCS values showed a significant increase in the median from 10 to 11 with a median difference of 1.5 (95% CI: [0.0, 2.0],  $p = 0.002$ ).

**Discussion:** The results show that in patients with AECOPD, NIV therapy in the prehospital setting leads to an improvement in pH and PaCO<sub>2</sub> values as well as consciousness. In the future, further studies with higher case numbers are required to investigate the comparison between standard drug therapy and the additional use of NIV in order to more clearly demonstrate the isolated effect of NIV.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>II</b>
<b>Danksagungen .....</b>	<b>III</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>V</b>
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>XI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Theoretische Grundlagen.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Atemphysiologie und -pathophysiologie.....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Lungenvolumina.....	3
2.1.2 Druckgrößen der Atmung.....	5
2.1.3 Atemmechanik.....	6
2.1.4 Atemarbeit .....	10
2.1.5 Gasaustausch .....	11
2.1.6 Ventilationsstörungen.....	13
2.1.7 Respiratorische Insuffizienz .....	14
<b>2.2 COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease.....</b>	<b>18</b>
2.2.1 Epidemiologie.....	18
2.2.2 Ätiologie .....	19
2.2.3 Pathogenese .....	20
2.2.4 Pathophysiologische Auswirkungen.....	22
2.2.5 Klinische Präsentation und Krankheitsverlauf .....	23
2.2.6 Diagnosestellung und GOLD-Klassifikation.....	24
2.2.7 Akut-exazerbierte COPD.....	25
2.2.8 Therapie der AECOPD .....	27
<b>2.3 Blutgasanalyse.....</b>	<b>32</b>

2.4	<b>Glasgow Coma Scale .....</b>	<b>33</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>35</b>
3.1	<b>Fragestellung und Zielsetzung.....</b>	<b>35</b>
3.2	<b>Primäre Endpunkte – Laborchemische Komponente.....</b>	<b>35</b>
3.2.1	Vergleich der präklinisch und innerklinisch gemessenen pH-Werte .....	35
3.2.2	Vergleich der präklinisch und innerklinisch gemessenen PaCO <sub>2</sub> -Werte .....	35
3.3	<b>Sekundärer Endpunkt – Klinische Komponente.....</b>	<b>36</b>
3.3.1	Vergleich der präklinisch und innerklinisch bestimmten GCS-Werte .....	36
3.4	<b>Studiendesign und Setting.....</b>	<b>36</b>
3.4.1	Studienpopulation .....	36
3.4.2	Ethikkommission .....	37
3.5	<b>Datengewinnung .....</b>	<b>37</b>
3.5.1	Beatmungsgeräte .....	38
3.5.2	epoc® Blutgasanalysesystem .....	38
3.6	<b>Statistik.....</b>	<b>38</b>
3.6.1	Beschreibung der Stichproben .....	39
3.6.2	Statistische Auswertung .....	39
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>40</b>
4.1	<b>Studienpopulation.....</b>	<b>40</b>
4.2	<b>Primäre Endpunkte – Laborchemische Komponente.....</b>	<b>41</b>
4.2.1	Vergleich der präklinisch und innerklinisch gemessenen pH-Werte .....	41
4.2.2	Vergleich der präklinisch und innerklinisch gemessenen PaCO <sub>2</sub> -Werte .....	45
4.3	<b>Sekundärer Endpunkt – Klinische Komponente.....</b>	<b>49</b>
4.3.1	Vergleich der präklinisch und innerklinisch bestimmten GCS-Werte .....	49
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>54</b>
5.1	<b>Interpretation und Vergleich der Ergebnisse .....</b>	<b>54</b>
5.2	<b>Limitationen .....</b>	<b>57</b>
5.3	<b>Fazit und Ausblick.....</b>	<b>58</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>60</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AaDO <sub>2</sub>	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
AECOPD	Akut-exazerbierte COPD
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
ASB	assisted spontaneous breathing
AZV	Atemzugsvolumen
BGA	Blutgasanalyse
BiPAP	bilevel positive airway pressure
BIPAP	biphasic positiv airway pressure
C	compliance
CC	closing capacity
cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bicarbonat
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
CV	closing volume
EPP	equal-pressure-point
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
FEV <sub>1</sub>	Absolute Einsekundenkapazität
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	Funktionelle Residualkapazität
GCS	Glasgow Coma Scale
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HF	Herzfrequenz
IPPV	intermittend positive pressure ventilation
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
KI	Konfidenzintervall
NEF	Notarzteinsatzfahrzeug
NIV	non-invasive ventilation
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
P	pressure

PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	positive endexpiratory pressure
PEEPi	Intrinsischer PEEP
P <sub>i</sub>	Mittlerer inspiratorischer Druck
P <sub>i,max</sub>	Maximal inspiratorischer Druck
PSV	pressure support ventilation
P <sub>tp</sub>	Transpulmonaler Druck
PTP	pressure time product
py	pack years
Q	Lungenperfusion
Q <sub>s</sub>	Shuntfraktion
R	resistance
rFEV <sub>1</sub>	Relative Einsekundenkapazität
RV	Residualvolumen
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation
SMC	standard medical care
SpO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
t <sub>i</sub>	Inspirationszeit
TLC	Totale Lungenkapazität
TTI	tension time index
t <sub>tot</sub>	Zeitdauer eines Atemzyklus
V	Volumen
V <sub>alv</sub>	alveoläre Ventilation
VC	Vitalkapazität
W	Atemarbeit
WHO	World Health Organization
WOB	work of breathing

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Statische Lungenvolumina .....	3
Abbildung 2: Fluss-Volumen Kurve bei obstruktiver Ventilationsstörung.....	5
Abbildung 3: Compliance.....	8
Abbildung 4: Studienpopulation.....	40
Abbildung 5: Histogramm – Altersverteilung .....	41
Abbildung 6: Boxplot – pH .....	42
Abbildung 7: Histogramm - Präklinischer pH.....	43
Abbildung 8: Histogramm - Innerklinischer pH.....	43
Abbildung 9: Positive und negative Differenzen - pH .....	44
Abbildung 10: Veränderungen der pH-Werte in den einzelnen Fällen .....	45
Abbildung 11: Boxplot - PaCO <sub>2</sub> .....	46
Abbildung 12: Histogramm - Präklinischer PaCO <sub>2</sub> .....	47
Abbildung 13: Histogramm - Innerklinischer PaCO <sub>2</sub> .....	47
Abbildung 14: Positive und negative Differenzen – PaCO <sub>2</sub> .....	48
Abbildung 15: Veränderungen der PaCO <sub>2</sub> -Werte in den einzelnen Fällen .....	49
Abbildung 16: Boxplot – GCS .....	50
Abbildung 17: Histogramm - Präklinischer GCS.....	51
Abbildung 18: Histogramm - Innerklinischer GCS.....	51
Abbildung 19: Positive und negative Differenzen – GCS.....	52
Abbildung 20: Veränderungen der GCS-Werte in den einzelnen Fällen .....	53

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Glasgow Coma Scale.....	34
Tabelle 2: Deskriptive Statistik – pH .....	42
Tabelle 3: Shapiro-Wilk Test – pH.....	43
Tabelle 4: Wilcoxon Test – pH.....	44
Tabelle 5: Deskriptive Statistik - PaCO <sub>2</sub> .....	46
Tabelle 6: Shapiro-Wilk Test - PaCO <sub>2</sub> .....	47
Tabelle 7: Wilcoxon Test – PaCO <sub>2</sub> .....	48
Tabelle 8: Deskriptive Statistik - GCS .....	50
Tabelle 9: Shapiro-Wilk Test - GCS .....	52
Tabelle 10: Wilcoxon Test – GCS.....	52

# 1 Einleitung

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (engl. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) ist aufgrund ihrer hohen Prävalenz und Mortalität aktuell von höchster Relevanz (1). Im Rahmen akut auftretender Exazerbationen (Akut-Exazerbierte COPD, AECOPD), definiert als eine Zunahme der Atemnot über die normale tägliche Schwankungsbreite (2), kann nach Ausschöpfung medikamentöser Therapieformen eine mechanische Atemunterstützung zur Verbesserung der respiratorischen Situation notwendig sein (1). Im innerklinischen Bereich ist die nicht-invasive Beatmung (engl. non-invasive ventilation, NIV) zur Therapie und Prävention der respiratorischen Insuffizienz bereits seit Jahren ein bewährtes Tool (3,4). Die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung konnte dadurch signifikant reduziert und die Mortalität im Rahmen einer AECOPD gesenkt werden (5). Teilweise hat diese Therapieform auch im präklinischen Bereich Einzug gehalten, da sich die grundlegend pathophysiologischen Mechanismen, welche Indikation und Kontraindikation einer NIV-Therapie bestimmen, im Vergleich zum innerklinischen Bereich, nicht unterscheiden (3,4). Am Notarzteinsatzfahrzeug (NEF) Graz-Ost wird bereits seit Jahren zur präklinischen Therapie respiratorischer Insuffizienz sowohl bei AECOPD als auch aufgrund anderer Indikationen die NIV-Therapie eingesetzt. Die Datenlage bezüglich der Effektivität und Durchführbarkeit ist im prähospitalen Setting jedoch auf wenige wissenschaftlichen Arbeiten beschränkt. Es liegen keine vergleichbaren Daten zum innerklinischen Bereich vor (3,4). Häufig bedingen eine mangelnde Differenzierung der Ursachen respiratorischer Insuffizienz, sowie unklar definierte Patient\*innengruppen eine eingeschränkte Beurteilbarkeit des tatsächlichen NIV-Effekts bei AECOPD (4). Als Beispiel ist die fehlende Differenzierung zwischen AECOPD und kardialem Lungenödem als Ursache der respiratorischen Insuffizienz zu nennen, wodurch der gemessene klinische Effekt nicht ausschließlich auf die AECOPD bezogen werden kann (6). Darüber hinaus wird meist ausschließlich der Vergleich zwischen Standardtherapie und präklinisch initiiertes NIV-Therapie gezogen. Der tatsächlich erzielte klinische Effekt ist häufig nur unzureichend dargestellt (4).

Diese Arbeit liefert einen theoretischen Überblick der atemphysiologischen Grundlagen, wesentlicher Eckpunkte der COPD (Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie) sowie der Therapie bei AECOPD. Der anschließende Abschnitt soll anhand einer retrospektiven Analyse gewonnener Daten des Notarztdokumentationssystems untersuchen, ob es bei Patient\*innen mit AECOPD unter präklinisch initiiertes NIV-Therapie klinisch und/oder

laborchemisch zu einer signifikanten Verbesserung des Patient\*innenzustandes kommt. Zur Evaluierung der laborchemischen Komponente wird ein Vergleich der ersten prä- und innerklinischen Blutgasanalyse durchgeführt. Bezüglich des klinischen Status wird der Verlauf des Bewusstseinszustandes anhand des Glasgow Coma Scales (GCS) untersucht.

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Atemphysiologie und -pathophysiologie

#### 2.1.1 Lungenvolumina

Lungenvolumina sind unterschiedliche messbare Atemgrößen, wobei mehrere Volumina zu Lungenskapazitäten zusammengefasst werden. Sie werden mittels Spirometrie bestimmt und deren Normwerte sind von Geschlecht, Alter und Körpergröße abhängig (7).

##### 2.1.1.1 Statische Lungenvolumina

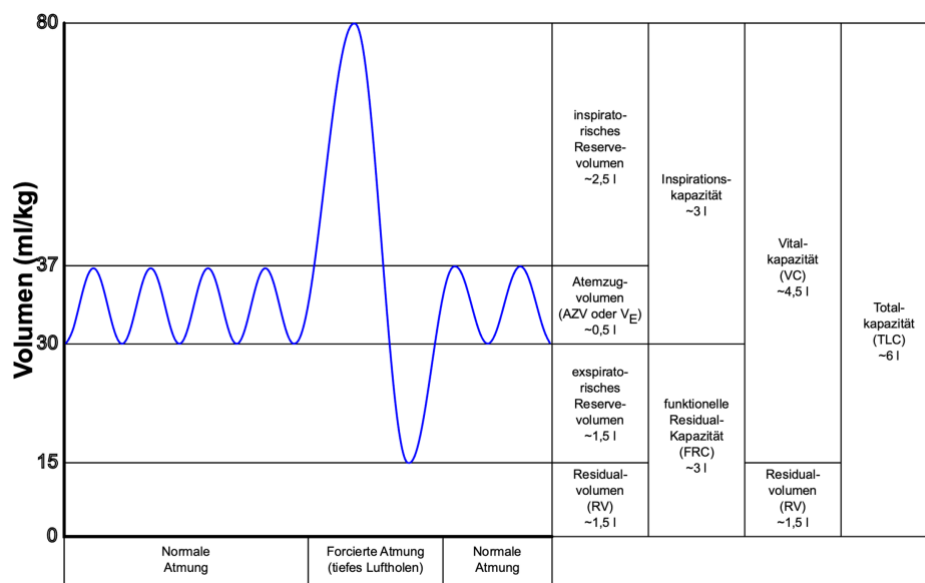


Abbildung 1: Statische Lungenvolumina

„File:Lungenvolumen.svg“, von Vihsadas in Englisch Wikipedia (ursprünglicher Autor). Änderung der jpg- in svg-Version durch Benutzer: Rscottweekly und Benutzer: Tom282f3. Deutsche Version und Hinzufügung von Literwerten durch Benutzer: Dietzel65. Lizenziert unter: CC BY-SA 3.0. Link zur Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Lungenvolumen>. Es wurden keine Änderungen vorgenommen. (8)

Die Totale Lungenskapazität (TLC) ist das gesamte Luftvolumen, das sich nach forcierter Inspiration in den Atemwegen und der Lunge befindet. Sie setzt sich aus dem Residualvolumen (RV, 25-35%) sowie der Vitalkapazität (VC, 65-75%) zusammen. Das RV ist jene Gasmenge, die nach maximal möglicher Expiration in der Lunge verbleibt und nicht ausgeatmet werden kann. Die VC ist die Summe der maximalen in- und expiratorischen Volumina. Sie umfasst das Atemzugsvolumen (AZV) sowie das in- (IRV) und expiratorische Reservevolumen (ERV). Das Volumen, das unter Ruhebedingungen ein- und ausgeatmet wird, entspricht dem AZV und beträgt 6-7 ml/kg Körpergewicht. Die Luftmenge, die nach normaler Inspiration noch maximal eingatmet werden kann, entspricht

dem IRV. Am Ende der normalen Expiration heben sich die Retraktionskräfte der Lunge und die Expansionskräfte des Thorax gegengleich auf, wodurch sich das respiratorische System in der Atemruhelage befindet. Nur das ERV kann unter forcierter Expiration noch ausgeatmet werden. Das RV verbleibt in der Lunge. ERV und RV bilden zusammen die funktionelle Residualkapazität (FRC). Das RV kann nur mittels Ganzkörperplethysmographie bestimmt werden und ist typischerweise bei obstruktiven Ventilationsstörungen mit Überblähung der Lunge, aufgrund expiratorischer Atemflusseinschränkung, erhöht. In diesem Sinne resultiert auch eine Erhöhung der FRC. Eine Abnahme der FRC, bedingt durch eine Abnahme der TLC, tritt bei restriktiven Ventilationsstörungen auf. Die FRC entspricht einem endexpiratorischen Puffervolumen und verhindert starke Schwankungen des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes ( $\text{PaO}_2$ ) in der Atemruhelage. Eine Erniedrigung der FRC erhöht das Risiko für Hypoxämie (9).

### **2.1.1.2 Closing Volume und Capacity**

Das Verschlussvolumen (engl. closing volume, CV) entspricht dem Lungenvolumen über dem RV, unter dem es bei Ausatmung zu einem Verschluss der kleinen Atemwege (Alveolarkollaps) kommt. Die Verschlusskapazität (engl. closing capacity, CC) setzt sich aus CV und RV zusammen. Bei Lungengesunden liegt die FRC über der CC im Bereich der Atemmittellage, sodass nach normaler Expiration kein Atemwegskollaps auftritt. Wird die CC größer als die FRC, bewirkt der endexpiratorische Kollaps von Bronchiolen die Ausbildung eines atemzyklusabhängigen Rechts-Links Shunts (9).

Erniedrigung der FRC durch:

- Atelektasen
- Erhöhter intraabdomineller Druck mit Zwerchfellhochstand (Adipositas, Aszites, Thorax-, Bauchoperationen)
- Rückenlage (FRC-Abnahme 25%), Vollnarkose (FRC-Abnahme 10-25%), Adipositas + Vollnarkose + Rückenlage (FRC-Abnahme ca. 50%)

Erhöhung der CC:

- COPD, Adipositas, Herzinsuffizienz
- Physiologische Zunahme der CC mit dem Alter

In Abhängigkeit der Körperposition kommt es gravitationsbedingt in dorsobasalen Lungenabschnitten am frühesten, durch Anstieg des intrapleuralen- und Abnahme des transpulmonalen Druckes, zum Verschluss der kleinen Atemwege. Die externe Anlage eines

positiv-endexpiratorischen Druckes (engl. positive endexpiratory pressure, PEEP) kann die FRC anheben und den Atemwegskollaps verhindern (9,10).

### 2.1.1.3 Dynamische Lungenvolumina und Tiffeneau-Test

Dynamische Lungenvolumina werden pro Zeiteinheit unter Ein- bzw. Ausatmung bestimmt und können hinweisend für verschiedenste Ventilationsstörungen sein. Der wesentlichste Parameter zur Diagnose einer obstruktiven Ventilationsstörung ist das forcierte expiratorische Volumen, welches innerhalb einer Sekunde maximal-forciert ausgeatmet werden kann (Absolute Einsekundenkapazität, FEV<sub>1</sub>). Die relative Einsekundenkapazität (Tiffeneau Index, rFEV<sub>1</sub>) beschreibt das Verhältnis zur VC und sollte bei gesunden Erwachsenen mindestens 70-80% (0,7-0,8) betragen. Spirometrisch muss der\*die Patient\*in im Rahmen des Tiffeneau-Tests nach maximal möglicher Inspiration so kräftig und schnell wie möglich ausatmen. Die Auswertung erfolgt mittels Fluss-Volumen-Kurve. Bei obstruktiven Ventilationsstörungen liegt die rFEV<sub>1</sub> unter der Norm und die maximale Atemstromstärke ist erniedrigt bzw. zeigt eine schnellere Abnahme. Darüber hinaus ist häufig eine Eindellung der Flusskurve zu erkennen (7,9).

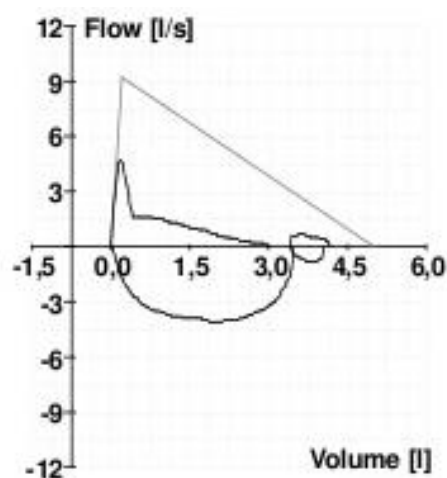


Abbildung 2: Fluss-Volumen Kurve bei obstruktiver Ventilationsstörung

„File:COPD.png“, von Evgenios Metaxas MD MSc, Lungenfacharzt. Lizenziert unter: CC BY-SA 3.0. Link zur Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>. Verfügbar unter: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:COPD.png>.

Es wurden keine Änderungen vorgenommen. (11)

### 2.1.2 Druckgrößen der Atmung

In der Atemmechanik spielen Druckgrößen (i.e.L. Druckdifferenzen) eine wesentliche Rolle im physiologischen Ablauf des Atemzyklus. In Bezug auf das respiratorische System sind hauptsächlich Druckgradienten und transmurale Druckgrößen von Relevanz, die ihre Wirkung an den Wänden von Organsystemen erzeugen. Sie errechnen sich aus der Differenz

von Innendruck und Außendruck einer Organwand (Transmurale Druckdifferenz). Der in den Alveolen vorliegende Druck wird als Alveolar- oder intrapulmonaler Druck bezeichnet (9). In der Atemmittellage gleichen sich die elastischen Retraktionskräfte der Lunge und die Expansionskräfte des Thorax gegengleich aus. Das Kollabieren der Lunge wird durch ihre flexible Haftung an der Thoraxwand bzw. Pleura verhindert. Zwischen der Pleura visceralis (der Lunge anliegend) und der Pleura parietalis (der Thoraxwand anliegend) befindet sich der flüssigkeitsgefüllte Pleuraspalt (7,12). Im Pleuraspalt liegt aufgrund zuvor genannter gegensinnig wirksamer Kräfte ein Unterdruck in Bezug auf den Atmosphärendruck vor. Dieser intrapleurale (intrathorakale) Druck schwankt unter Ruheatmung zwischen -4 und -8 mbar. Während der Inspiration ist der Druck negativer, bei Expiration steigt er hingegen an. Bei forcierter Inspiration können bis zu -40 mbar und bei forcierter Expiration positive Werte bis zu 10 mbar erreicht werden (9). Um einen adäquaten Gasaustausch zu erzielen, müssen die Atemwege, insbesondere die Alveolen, während des gesamten Atemzyklus offengehalten werden. Dies ist nur bei positiven transpulmonalen Druckverhältnissen gewährleistet. Der transpulmonale Druck entspricht der auf die Alveolarwand einwirkenden Druckgröße und errechnet sich aus der Differenz des Alveolar- und intrapleuralen Druckes. Ist dieser negativ, kollabieren die Alveolen. Während der Inspiration kommt es durch Erniedrigung des intrapleuralen Druckes zu einem Anstieg der transpulmonalen Druckdifferenz. Bei Expiration sinkt der transpulmonale Druck durch Erhöhung des intrapleuralen Druckes. Übersteigt bei forcierter Expiration oder erhöhten intraabdominellen Druckverhältnissen der intrapleurale Druck den Alveolardruck, wird der transpulmonale Druck negativ. Die Folge ist ein Alveolarkollaps mit Ausbildung von Atelektasen. Darüber hinaus ist der transpulmonale Druck im Rahmen maschineller Beatmung ein wesentlicher Parameter für die Druckbelastung der Alveolen und resultierender Lungenschädigung (9).

### **2.1.3 Atemmechanik**

Der physiologische Atemzyklus ist von den Parametern Volumen, Druck und Atemgasfluss abhängig. Die Atemmechanik beschreibt den Zusammenhang und gegenseitigen Einfluss dieser, um einen suffizienten Transport von Atemgas zwischen Umgebung und den Alveolen zu gewährleisten. Grundsätzlich umfasst die Ventilation die Inspiration (Einatmung) und die Expiration (Ausatmung). Der Atemgasfluss während der Ventilation ist von dem Druckgradienten zwischen Alveolen und Umgebung (Atmosphäre) abhängig. Das „Boyle-Mariotte-Gesetz“ liefert die physikalische Grundlage unter der Annahme, dass das

Produkt aus Druck (engl. pressure, P) und Volumen (engl. volume, V) während jedem Atemzyklus konstant ist (9).

$$P * V = \text{konstant (9)}$$

Im Rahmen der Inspiration kommt es durch Kontraktion und Abflachung des Zwerchfelles, sowie einer Kontraktion der Mm. intercostales externi zu einer Zunahme des intrathorakalen Volumens. Der intrapulmonale Druck (Alveolardruck) sinkt unter den Atmosphärendruck, wodurch ein Atemstrom Richtung intrapulmonal resultiert. Am Ende der Inspiration bzw. vor Beginn der Expiration entspricht der Alveolardruck dem Atmosphärendruck. Durch Relaxation der Atemmuskulatur steigt, entsprechend den elastischen Retraktionskräften von Thorax und Lunge, der Alveolardruck über den Atmosphärendruck mit Druckgradienten zur Umgebung. Es folgt die Expiration unter Annäherung des Alveolardruckes an den Atmosphärendruck, bis sich diese im Bereich der FRC ausgleichen. Im Gegensatz zur Inspiration, ist die Expiration unter Ruhebedingungen ein passiver Vorgang (7,9,13). Bei starker Atemtätigkeit oder Atemnot, mit Notwendigkeit zur Erhöhung des Atemminutenvolumens (AMV), kann die Expiration aktiv, durch die Mm. intercostales interni, M. subcostalis, M. transversus und Bauchwandmuskulatur unterstützt werden. Die Forcierung der Expiration führt jedoch, durch Erhöhung des intrapleurales Druckes, zu einer dynamischen Kompression der Atemwege. Der resultierende Anstieg des Atemwegswiderstandes verhindert eine Erhöhung der Atemstromstärke (7). Durch den Einsatz der Atemhilfsmuskulatur (Mm. pectorales, Mm. scaleni, M. sternocleidomastoideus etc.) wird unter Fixierung des Schultergürtels, der Atemwegskompression entgegengewirkt und die forcierte Expiration erleichtert (7,14). Koga et al. konnten 2023 eine Reduktion der Atemarbeit in einer 15° und 30° nach vorne geneigten Körperposition, unter Fixierung der oberen Extremität nachweisen (15).

### **2.1.3.1 Atemmechanische Kenngrößen**

Ein Druckgradient zwischen Alveolen und der Atmosphäre ist die Voraussetzung, um den für die Ventilation notwendigen Atemgasfluss herzustellen. Um dies zu erreichen, müssen die elastischen Widerstände des Atemapparates, resistiven Widerstände der Atemwege sowie Reibungswiderstände zwischen Lunge und Thorax überwunden werden. Dieser Zusammenhang wird durch die atemmechanischen Größen der Compliance und Resistance beschrieben (9).

### 2.1.3.1.1 Compliance

Die elastischen Eigenschaften des respiratorischen Systems ergeben sich aus der Dehnbarkeit der Lunge und des Thorax. Das Maß für die Dehnbarkeit des respiratorischen Systems wird als Compliance (C) bezeichnet (9).

$$C = \Delta V / \Delta p \quad [\text{ml/mbar}] \quad (9)$$

C gibt an, welche Druckänderung notwendig ist, um die Lunge mit einem bestimmten Volumen zu füllen. Trägt man das Volumen gegen Druck auf, resultiert die Ruhedehnungskurve des respiratorischen Systems. Die Steilheit der Kurve entspricht der Dehnbarkeit. Je steiler die Kurve, desto größer ist C (16).

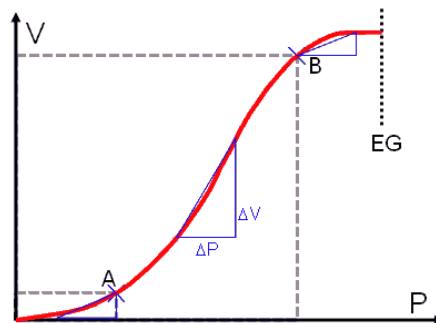


Abbildung 3: Compliance

$V$  = Volumen,  $\Delta V$  = Volumenänderung,  $P$  = Druck,  $\Delta P$  = Druckänderung

“File:Compliance physio.png“, von Ront in Wikimedia Commons. Lizenziert unter: CC BY-SA 3.0.

Link zur Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>.

Verfügbar unter: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Compliance\\_physio.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Compliance_physio.png).

Es wurden keine Änderungen vorgenommen. (17)

C ist vom aktuellen Füllungszustand (Vordehnung) der Lunge abhängig und ändert sich in Abhängigkeit vom Lungenvolumen (13). Bei lungengesunden Personen liegt die höchste C im Bereich der FRC. Geringe Druckänderungen bewirken bereits einen Atemgasfluss. Im annähernd linearen Bereich der Kurve ist C am größten und die Atemarbeit am geringsten, wodurch die ruhige Spontanatmung in diesem Bereich erfolgt. Im Rahmen obstruktiver Ventilationsstörungen mit Erhöhung der FRC oder Abnahme der FRC bei restriktiven Ventilationsstörungen müssen für gleiche Atemvolumina wesentlich höhere Druckgradienten aufgebaut und somit mehr Atemarbeit verrichtet werden. Bei geringen endexpiratorischen Volumina (unterer Kurvenabschnitt) verschließen sich die kleinen Bronchiolen (Alveolarkollaps), wodurch bei Inspiration mehr Druck (Alveolaröffnungsdruck) notwendig ist, um diese wieder zu rekrutieren. Die

Inflektionspunkte entsprechen den Wendepunkten der Ruhedehnungskurve, wobei der untere Inflektionspunkt das CV darstellt (siehe 2.1.1.2). Im oberen Kurvenabschnitt kommt es zu einer Abnahme der Compliance, da die annähernd maximale Lungkapazität erreicht ist und keine weitere Dehnung möglich ist. Für eine weitere Volumenzunahme sind wesentlich höhere Druckgradienten notwendig, die zu einer strukturellen Lungenschädigung führen (9).

### 2.1.3.1.2 Resistance

Der Atemwegswiderstand, der vom durchströmenden Luftvolumen in den Atemwegen überwunden werden muss, wird durch den Begriff der Resistance (R) definiert. Dieser entspricht dem Quotienten aus vorliegender Druckdifferenz (Alveolen-Atmosphäre) und Flow (Atemgasfluss  $\hat{=}$  Strömendes Volumen pro Zeit) (9).

$$R = \Delta p / \dot{V} \text{ [mbar/l/s]} \text{ (9)}$$

Die Resistance zeigt entsprechend des Hagen-Poiseuille-Gesetz einen indirekt-proportionalen Zusammenhang zur 4. Potenz des Radius (r). Eine Halbierung des Atemwegs-Radius führt zum 16-fachen Anstieg des Widerstandes (9).

$$\text{Hagen-Poiseuille-Gesetz: } R \approx 1 / r^4 \text{ (9)}$$

#### Faktoren erhöhter Resistance:

- Schleimhautschwellung, Sekretretention
- Bronchospasmus/Obstruktive Ventilationsstörungen
- Dynamische Atemwegskompression bei forcierter Expiration
- Stenosen im Bronchialsystem, Fremdkörperaspiration, Endotrachealtubus (9)

Während des Atemzyklus kommt es zu einer atemsynchronen Änderung der Resistance. Bis zur 11. bis 13. Aufteilungsgeneration werden die Bronchien durch Knorpelspangen offengehalten. Im Bereich der knorpelfreien Bronchiolen erfolgt dies ausschließlich durch den intrapleurale Druck und den elastischen Rückstellkräften der Lunge, die einen radiären Zug an den Bronchien bewirken. Bei Inspiration nimmt der intrathorakale Druck ab, wodurch der radiäre Zug an den Bronchien steigt, und der Strömungswiderstand abnimmt. Bei Expiration nimmt der radiäre Zug an den Bronchien, bedingt durch einen Anstieg des

intrapleuralem Druckes und Abnahme der Rückstellkräfte der Lunge, ab. Der Strömungswiderstand steigt an, wodurch die Expiration physiologisch länger als die Inspiration dauert. Bei Forcierung der Expiration tritt eine dynamische Kompression der Atemwege, eben durch negative transpulmonale Druckdifferenzen, auf (9). Der Atemwegsdruck nimmt bei Expiration kontinuierlich in Richtung proximaler Atemwege (höchster Strömungswiderstand) ab. Um bei forcierter Expiration die Kompression der Atemwege zu verhindern, muss der Atemwegsdruck größer als der intrapleurale Druck sein. Im Bereich des Equal-Pressure-Points (EPP) erreichen diese die gleichen Werte. Sinkt der Atemwegsdruck unter den intrapleuralem Druck, kommt es proximal des EPP zur Atemwegskompression. Zu Beginn der Expiration liegt der EPP im Bereich der knorpeligen Atemwege, wodurch das Kollabieren verhindert wird (16). Im Verlauf der Expiration nehmen die elastischen Rückstellkräfte der Lunge ab. Der EPP wandert in distale Bereiche der Atemwege, woraufhin es bei fehlenden Knorpelspannen zur Atemwegskompression kommt (9). Bei gesunden Personen ist dies, nachdem 80% der forcierten VC ausgeatmet wurden, der Fall. Bei obstruktiven Lungenerkrankungen kommt es bereits zu Beginn der Expiration zu einem Abfall des Atemwegsdruckes, mit Verschiebung des EPP in die distalen Bronchioli (16). Ursächlich kann hier unter anderem eine Abnahme der elastischen Rückstellkräfte durch Verlust der elastischen Fasern bei Lungenemphysem (COPD) sein (9). Durch eine Erhöhung der Resistance ist die Expiration verlängert und deutlich erschwert (16).

#### **2.1.4 Atemarbeit**

Die Atemarbeit (engl. work, W) entspricht der notwendigen Energie, die für eine adäquate Ventilation aufgebracht werden muss (9,18). Sie ist definiert als Produkt von transpulmonalem Druck ( $P_{tp}$ ) und Volumenänderung ( $\Delta V$ ) (9).

$$W = P_{tp} * \Delta V \text{ [J]} \text{ (9)}$$

Die Atemarbeit pro Liter ventiliertem Atemvolumen liegt unter Ruheatmung zwischen 0,3 und 0,6 J/l. Bei forcierter Atmung beträgt sie 1 J/l (9,18). Die Multiplikation mit dem AMV liefert die Atemleistung, die normal zwischen 3-6 J/min liegt (18). Werte über 15 J/min gelten als kritisch woraufhin eine maschinelle Atemunterstützung benötigt wird (9).

Während der Ventilation muss sowohl elastische Atemarbeit zur Dehnung der Lunge (75% der Gesamtarbeit) als auch resistive Atemarbeit zur Überwindung des

Atemwegswiderstandes (25% der Gesamtarbeit) von der Atempumpe geleistet werden. Entsprechend der Ruhedehnungskurve (siehe 2.1.3.1.1) zeigt die elastische Atemarbeit einen Zusammenhang mit dem Lungenvolumen (Compliance). Im Bereich der FRC (mittlerer Kurvenabschnitt) ist diese am geringsten (9). Galetke et al. konnten 2007 in einer vergleichenden Messung eine positive Korrelation zwischen C und TLC, VC sowie der FEV<sub>1</sub> nachweisen (19). Die Fläche unter der Druck-Volumen Kurve (Campbell Diagramm) liefert die volumenwirksame Atemarbeit (engl. work of breathing, WOB). Die isometrische (volumenunwirksame) Atemarbeit, die bei obstruktiven Ventilationsstörungen zur Überwindung des intrinsischen PEEP (siehe 2.1.6.1.1) bis zu 50% der Gesamtatmarbeit ausmachen kann, fließt nicht in diese Bestimmung ein und führt zu einer Unterschätzung der Gesamtarbeit. Zur Bestimmung der isometrischen Atemarbeit wird das Produkt der Ösophagusdrucknegativierung ( $\cong$  Pleuradruck) und Inspirationszeit (engl. pressure-time-product, PTP) herangezogen (9).

$$PTP = P_{\text{ös}} * T_{\text{insp}} \text{ (9)}$$

In Ruhe beträgt der Sauerstoffbedarf der Atemmuskulatur (VO<sub>2</sub>resp) 1-2% des Gesamtbedarfs des Körpers. Bei beschleunigter Atmung mit Anstieg der Atemarbeit (schwere COPD), kann der VO<sub>2</sub>resp bis zu 20% des Gesamtbedarfs betragen. Wird der Sauerstoff-/Energiebedarf höher als Angebot, kann die Atempumpe die erforderliche Atemarbeit einer adäquaten Ventilation nicht mehr gewährleisten, mit der Folge einer respiratorischen Insuffizienz (9).

## **2.1.5 Gasaustausch**

Der Gasaustausch ist von den Parametern Ventilation, Perfusion und Diffusion abhängig. Die Ventilation sorgt für einen adäquaten Atemgastransport, im Sinne der Sauerstoffaufnahme (O<sub>2</sub>) und Kohlendioxidelimination (CO<sub>2</sub>). Die Perfusion und deren Verteilung in der Lunge, vor allem in Relation zur Ventilation, steuern den Arterialisierungsgrad des pulmonalvenösen Blutes. Die Diffusion bezeichnet den Gasaustausch zwischen Blutkapillaren und Alveolen im engeren Sinne (9).

### **2.1.5.1 Intrapulmonaler Rechts-Links Shunt**

Ein intrapulmonaler Shunt entspricht der Durchblutung von nicht-ventilierten Lungenarealen (20). Das in betroffenen Arealen der Lunge strömende Blut nimmt nicht am

Gasaustausch teil und fließt ohne Oxygenierung vom rechten zum linken Herzen (9). Das Shuntvolumen wird als prozentueller Anteil bzw. als Verhältnis ( $Q_s$ ) zum Herzzeitvolumen angegeben und beträgt bereits unter physiologischen Bedingungen 3-5% (9,20). Dieser anatomische Shunt ist durch Bronchial- und Pleuragefäße, sowie andere arteriovenöse Kurzschlüsse bedingt. Atelektasen (kollabierte Alveolen) führen bei erhaltener Perfusion zu einer Erhöhung des intrapulmonalen Shunts (funktioneller Shunt), der mit dem Schweregrad der resultierenden Hypoxämie korreliert. Erreicht  $Q_s$  über 35%, kann der  $PaO_2$  durch eine Erhöhung der  $FiO_2$  nur noch eingeschränkt und ab 50% nicht mehr erhöht werden. Durch entsprechende Beatmungstherapie können schlecht ventilerte Lungenareale wieder rekrutiert werden. Eine Hyperkapnie ist nur selten die Folge erhöhter intrapulmonaler Shuntfraktion. Durch Bedarfshyperventilation ist der  $PaCO_2$  meist erniedrigt. Bei  $Q_s$  über 50% beginnt auch der  $PaCO_2$  zu steigen (9).

### **2.1.5.2 Totraum**

Der Totraum entspricht ventilerten Lungenarealen, in denen keine Perfusion stattfindet und somit vom Gasaustausch ausgenommen sind. Das anatomisch vorbestehende Totraumvolumen (Nase, Rachen, Trachea, Bronchien etc.) entspricht in der Regel 150 bis 200 ml des AZV. Bei alveolärer Minderperfusion kann ein zusätzlicher alveolärer Totraum resultieren, der jedoch bei lungengesunden Personen und Spontanatmung klinisch vernachlässigbar ist. Die Summe des alveolären und anatomischen Totraums entspricht dem funktionellen Totraum. Der Quotient des Totraumvolumens und AZV beträgt unter physiologischen Bedingungen 0,3 (30%). Diverse Ursachen können einen Anstieg des Totraumvolumens bewirken. Ab einem Totraumquotienten über 0,5 kommt es zur  $CO_2$ -Retention (9). Beispielsweise bewirken obstruktive Lungenerkrankungen eine Abnahme der alveolären Ventilation und Perfusion durch Überblähung der Lunge, wodurch eine Zunahme des Totraumvolumens resultiert. Auch im Rahmen maschineller Beatmung mit zu hohem PEEP oder zu hoher Beatmungsfrequenz kann eine Zunahme der Totraumventilation auftreten (20).

### **2.1.5.3 Ventilations-/Perfusionsverhältnis**

Der Gasaustausch ist nicht nur von Ventilation, Perfusion und Diffusion, sondern auch von deren Verteilung und Verhältnis zueinander abhängig. Die maximale Gasaustauschleistung wird bei einem Verhältnis der alveolären Ventilation ( $V_{alv}$ ) zur Perfusion ( $Q$ ) von 0,8 erreicht. Störungen des Gasaustausches bewirken entweder eine Abnahme des Ventilations-

/Perfusionsverhältnisses (intrapulmonaler Shunt), oder eine Zunahme (Totraumventilation). Innerhalb der Lunge zeigen sich in Abhängigkeit der Schwerkraft regionale Unterschiede dieses Quotienten. Apikal liegt dieser zwischen 1,7 und 3,3, basal zwischen 0,3 und 0,6. Dieser Umstand ist auf die schwerkraftbedingt, basal stärker Zunahme der Perfusion im Vergleich zur Ventilation zurückzuführen. In basalen Lungenabschnitten überwiegt die Perfusion und in apikalen Lungenabschnitten die Ventilation (9).

## **2.1.6 Ventilationsstörungen**

Störungen der Ventilation gehen mit einer alveolären Minderbelüftung einher und sind häufige Ursachen respiratorischer Insuffizienz (9). Die zu leistende erhöhte Atemarbeit wird als Dyspnoe wahrgenommen. Generell wird zwischen obstruktiven- und restriktiven Ventilationsstörungen unterschieden. Erstere sind durch eine Obstruktion (Verengung oder Verlegung) der Atemwege und letztere durch Einschränkung der Lungenausdehnung oder Abnahme des Lungenparenchyms gekennzeichnet (21).

### **2.1.6.1 Obstruktive Ventilationsstörungen**

Obstruktive Ventilationsstörungen gehen mit einer Lumeneinengung der Atemwege einher. Ursächlich können diese durch einen Bronchialspasmus, ein Schleimhautödem oder Exsudat, verstärkter Mukusbildung oder einem Kollabieren der kleinen Atemwege während der Ausatmung bedingt sein. Aufgrund erhöhter Resistance muss die Atemmuskulatur mehr Arbeit leisten, um einen negativen Druckgradienten für ein adäquates AMV zu gewährleisten. Die physiologisch passive Expiration kann, je nach Ausprägung bei Obstruktion der Atemwege aktiv erfolgen, wodurch die Atemarbeit erhöht ist (22).

#### **2.1.6.1.1 Dynamische Überblähung und intrinsischer PEEP**

Bei lungengesunden Personen erfolgt die Expiration bis zur Atemruhelage im Bereich der FRC. Bei obstruktiven Ventilationsstörungen ist das endexpiratorische Lungenvolumen aufgrund von Lumeneinengung und Kollaps der kleinen Atemwege größer als die FRC. Die endexpiratorische Gleichgewichtslage des respiratorischen Systems wird nicht erreicht, woraufhin die nächste Inspiration erfolgt. Mit jedem Atemzyklus kommt es zu einer weiteren Zunahme des endexpiratorischen Volumens. Man spricht dynamischer Überblähung (Air-trapping), die eine Abnahme der alveolären Ventilation und des AZV zur Folge hat. Das Ausmaß der Hyperinflation ist vom AZV, der Expirationsdauer sowie der Resistance und Compliance abhängig. Die positive Druckdifferenz zwischen den Alveolen und Atemwegen

am Ende der Expiration wird als intrinsischer PEEP (PEEPi) bezeichnet (22). Bei neuerlicher Inspiration, muss zunächst der PEEPi durch Pleuradrucknegativierung ausgeglichen werden, bevor ein Atemgasfluss erfolgen kann (22). Die isometrische Atemarbeit ist in Abhängigkeit des PEEPi erhöht (9).

Des Weiteren bewirken Überblähung und PEEPi eine Abnahme der Compliance durch Anstieg der elastischen Widerstände, wodurch die Atemarbeit ebenfalls ansteigt. Jede weitere Atemanstrengung führt durch Erhöhung des intrapleurales und alveolären Druckes bei forcierter Expiration zu einer Kompression der Atemwege und weiteren Verstärkung dieses Effekts. Hohe Atemfrequenzen und Atemzugsvolumina verschlimmern aufgrund relativ zu kurzer Expirationszeit die Überblähung zusätzlich. Das respiratorische System befindet sich bereits im oberen, flachen Bereich der Ruhedehnungskurve, wobei Druckänderungen nur noch geringe Änderungen des Lungenvolumens bewirken. Gleichzeitig vergrößert sich durch Abnahme der alveolären Perfusion der Totraum.

Es resultiert eine fortschreitende Abnahme des AZV unter gleichzeitigem Anstieg der Totraumventilation mit drohender respiratorischer Insuffizienz (22).

### **2.1.7 Respiratorische Insuffizienz**

Das respiratorische System kann bezüglich seiner Funktion in zwei Kompartimente unterteilt werden. Die Lunge für den Gasaustausch und die Atempumpe für die Ventilation (23). Letztere setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen und ist für den Transport von Atemgas (Ventilation) verantwortlich. Sie besteht aus dem Atemzentrum (Hirnstamm), zentralen und peripheren Nerven, dem knöchernen Thorax sowie der in- und expiratorischen Atemmuskulatur (9). Eine respiratorische Insuffizienz ist eine schwerwiegende Störung des Gasaustausches und kann sich aufgrund von Störungen beider oben genannter Kompartimente entwickeln, wobei eine als auch beide Funktionen des Gasaustausches (O<sub>2</sub>-Aufnahme, CO<sub>2</sub>-Elimination) beeinträchtigt sein können. Kommt es zu einer Störung der O<sub>2</sub>-Aufnahme spricht man von hypoxisch-respiratorischer Insuffizienz (Typ I). Ist in erster Linie die CO<sub>2</sub>-Elimination beeinträchtigt, handelt es sich um die hyperkapnische Form der respiratorischen Insuffizienz (Typ II) (23,24). Erstere, synonym auch als partielle respiratorische Insuffizienz bezeichnet, tritt als Folge pulmonaler Oxygenierungsstörungen (Lungenparenchymversagen) auf. Letztere, auch bekannt als globale respiratorische Insuffizienz, tritt als Folge einer insuffizienten Ventilation (Atempumpversagen) auf (9,24). Eine respiratorische Insuffizienz kann somit entweder

durch ein Lungenversagen mit Hypoxämie ( $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ ) oder ein Atempumpversagen mit alveolärer Hypoventilation und Hyperkapnie ( $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$ ) bedingt sein (23).

### **2.1.7.1 Typ I – Hypoxisch respiratorische Insuffizienz**

Aufgrund eines pulmonalen Parenchymversagens steht bei dieser Form die eingeschränkte Oxygenierung im Vordergrund. Es kommt zu einer Abnahme des  $\text{PaO}_2$  und Zunahme der alveolo-arteriellen  $\text{O}_2$ -Partialdruckdifferenz ( $\text{AaDO}_2$ ). Die Zweitgenannte ist bei alveolokapillären Gasaustauschstörungen erhöht und kann zur Beurteilung des Schweregrades herangezogen werden (9). In der gesunden Lunge beträgt die  $\text{AaDO}_2$  in etwa 5 mmHg (23). Pathophysiologische Veränderungen als Ursache der Hypoxämie können als Folge vieler Erkrankungen auftreten und umfassen ein gestörtes Ventilations-/Perfusions-Verhältnis, ein erhöhtes Shuntvolumen, Diffusionsstörungen und Hypoventilation (23,24). Folgend sind mögliche Ursachen einer Typ I – Insuffizienz angeführt:

- ARDS
- Pneumonie
- Lungenödem
- Lungenfibrose
- Pneumothorax (9)

Bei respiratorischer Partialinsuffizienz zeigen sich meist, bedingt durch eine kompensatorische Bedarfshyperventilation um eine ausreichende Oxygenierung zu gewährleisten, normale bis erniedrigte Werte des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes ( $\text{PaCO}_2$ ) (9). Jedoch können Erkrankungen der Lunge, die in erster Linie eine Typ I - Insuffizienz bewirken, zusätzlich die Atemmechanik beeinflussen und im Verlauf in eine Typ II - Insuffizienz übergehen (23). Bei erhöhter  $\text{AaDO}_2$  bewirkt eine Zunahme der alveolären Ventilation nur einen moderaten Anstieg der  $\text{PaO}_2$ . Bei Störungen des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses oder der Diffusion kann eine erniedrigte  $\text{PaO}_2$  durch Sauerstoffgabe bzw. erhöhter inspiratorischer Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ ) vergleichsweise leicht ausgeglichen werden. Bei erhöhtem Shuntvolumen führen selbst hohe  $\text{FiO}_2$ -Werte zu keiner vollständigen Korrektur der Hypoxämie (23).

### **2.1.7.2 Typ II – Hyperkapnisch respiratorische Insuffizienz**

Die hyperkapnische Form der respiratorischen Insuffizienz ist gekennzeichnet durch einen Anstieg des  $\text{PaCO}_2$  aufgrund eines Atempumpversagens, das eine Reduktion der alveolären Ventilation bedingt (24). Kohlendioxid verfügt über eine 20-fach höhere Löslichkeit im Blut

und eine bessere Diffusionsleitfähigkeit als Sauerstoff. Daraus ergibt sich, dass die CO<sub>2</sub>-Elimination in erster Linie von der Ventilation und die O<sub>2</sub>-Aufnahme von der Diffusion abhängig ist. Aus diesem Grund ist eine Hyperkapnie selten die Folge einer Diffusionsstörung, sondern tritt meist als Folge einer Ventilationsstörung auf. Ist zusätzlich der PaO<sub>2</sub> erniedrigt, besteht eine respiratorische Globalinsuffizienz. Dieser kann durch Erhöhung der FiO<sub>2</sub>, selbst bei schweren Ventilationsstörungen mit Hyperkapnie normal sein bzw. ausgeglichen werden. Nach dem Gesetz von Dalton kommt es bei Hyperkapnie durch den erhöhten alveolären CO<sub>2</sub>-Partialdruck zu einer Abnahme des O<sub>2</sub>-Partialdruckes in den Alveolen, wodurch auch der PaO<sub>2</sub> sinkt. Die Hypoxämie ist somit nicht nur die Folge eingeschränkter Sauerstoffaufnahme, sondern auch durch die Hyperkapnie bedingt. Im Zentrum steht jedoch die Hyperkapnie (PaCO<sub>2</sub> > 45mmHg), die von einer Hypoxämie (PaO<sub>2</sub> < 65-70mmHg) begleitet sein kann (9). Pathophysiologisch können ein verminderter Atemantrieb, zentrale Störungen des Atemzentrums, modifiziert-reduzierter Atemantrieb zur Vermeidung von Schäden der Atemmuskulatur sowie die Verhinderung der Ermüdung der Atemmuskulatur, die Ursache einer Typ II - Insuffizienz sein. Des Weiteren können mechanische Defekte der Brustwand, Erkrankungen peripherer Nerven (Guillain-Barré Syndrom, Poliomyelitis), Erkrankungen der Atemmuskulatur (Myopathien) sowie eine Lungenüberblähung mit Abflachung des Zwerchfelles (eingeschränkte mechanische Funktion) zu einer ventilatorischen Insuffizienz führen. Die häufigste Ursache umfasst jedoch Zustände mit Überlastung der Atemmuskulatur (23).

Diverse Krankheitsbilder können ein Ungleichgewicht zwischen Belastung und Kapazität der Atemmuskulatur bewirken. So kann unter anderem eine zunehmende muskuläre Belastung bei akuten Atemwegsobstruktionen oder reduzierte muskuläre Kapazität bei Lungenüberblähung und Zwerchfelltieftand (COPD) ursächlich sein (25). Diese bewirken eine erhöhte Atemarbeit oder Abnahme der Stärke bzw. Effizienz der Atemmuskulatur. Kommt es zur Überlastung und Ermüdung der Atemmuskulatur kann kein adäquates AMV mehr gewährleistet werden, wodurch eine alveoläre Hypoventilation resultiert. Die Belastung der Atempumpe wird durch das Verhältnis des durchschnittlichen Inspirationsdruckes (P<sub>I</sub>) und des maximal möglichen Inspirationsdruckes P<sub>i,max</sub> repräsentiert. Es besteht ein indirekter Zusammenhang zwischen P<sub>I</sub>/ P<sub>i,max</sub> und der Zeit, über welche die Atemmuskulatur die notwendige Atemarbeit leisten kann (23). Bei gesunden Personen beträgt P<sub>I</sub>/ P<sub>i,max</sub> < 0,1. Bei Werten > 0,4 droht eine Ermüdung der Atemmuskulatur. Das bedeutet, dass 40% der maximalen Pumpkapazität notwendig sind, um ein adäquates AZV zu erzeugen (9). Ein weiterer Parameter zur Einschätzung eines drohenden Pumpversagens

ist der Spannungszeitindex (engl. tension time index, TTI). Dieser errechnet sich aus dem Produkt von  $P_I / P_{i,max}$  und dem Verhältnis der Inspirationszeit zur Dauer des Atemzyklus ( $t_I / t_{tot}$ ) (25). Bei  $TTI < 0,15$  kann eine adäquate Ventilation auf unbestimmte Zeit aufrechterhalten werden, darüber droht ein Atempumpversagen (23).

#### **2.1.7.2.1 Akut-ventilatorische Insuffizienz**

Bei akuter Überlastung der Atempumpe ist diese nicht in der Lage, adäquate Druckgradienten für eine ausreichende Ventilation zu erzeugen. Es kommt zu einer Abnahme des AZV. Durch Erhöhung der Atemfrequenz kann das AMV vorerst konstant gehalten werden („rapid shallow breathing“). Die schnelle und gleichzeitig oberflächliche Atmung reduziert zwar den Energieverbrauch, da ein niedrigerer Inspirationsdruck zur Erhaltung des AMV bei Tachypnoe notwendig ist, bewirkt jedoch eine erhöhte Totraumventilation und somit verringerte alveoläre Ventilation (23,25). Der schnelle Anstieg des  $P_aCO_2$  führt ohne akute Kompensation zu einer respiratorischen Azidose (25,26). Bei fortgeschrittenem Atempumpversagen kommt es zur Abnahme der Atemfrequenz, gefolgt vom Ausfall des Atemantriebes (Apnoe) (23,26).

#### **2.1.7.2.2 Chronisch-ventilatorische Insuffizienz**

Bei chronisch erhöhter Belastung der Atempumpe erfolgt über Feedbackmechanismen eine Hemmung des Atemantriebes zur Vermeidung eines Pumpversagens. Die Atemtätigkeit wird nur so weit gesteigert, dass die Schwelle der Ermüdung nicht überschritten wird. Die alveoläre Hypoventilation mit resultierender Hyperkapnie wird zugunsten der Vermeidung einer muskulären Erschöpfung in Kauf genommen (26). Bei COPD-Patient\*innen mit erhöhter Resistance und reduzierter dynamischer Compliance wird trotz erhöhter Belastung der Atempumpe, die Ventilation nicht unbegrenzt gesteigert, um eine muskuläre Erschöpfung zu vermeiden (23).

#### **2.1.7.2.3 Akut auf Chronisch ventilatorische Insuffizienz**

Kommt es, bei vorbestehender chronisch-ventilatorischer Insuffizienz mit Hyperkapnie zu einer plötzlich zunehmenden Belastung der Atempumpe, kann eine akute Verschlechterung eines zuvor stabilen Zustandes, im Sinne einer Dekompensation auftreten. Beispielsweise können bei COPD-Patient\*innen diverse Ursachen zu einer plötzlichen Zunahme der Atemwegsobstruktion, im Sinne einer AECOPD führen und einen weiteren  $P_aCO_2$  Anstieg bewirken (23,26).

## **2.2 COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

Die chronisch-obstruktive Lungenkrankheit ist eine langsam progrediente, chronische Erkrankung der Lunge und Atemwege, die mit einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion einhergeht. Charakteristisch ist das Vorliegen einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems sowie einer Atemwegsobstruktion (27,28). Die aktualisierte Definition des GOLD-Report 2024 (engl. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) beschreibt die COPD als heterogenen Zustand der Lunge, gekennzeichnet durch chronisch-respiratorische Symptome (Dyspnoe, Husten, Schleimproduktion und Exazerbationen) aufgrund von Veränderungen der Atemwege (Bronchitis, Bronchiolitis) und/oder der Alveolen (Emphysem), die zu einer persistierenden bzw. progredienten Atemwegsobstruktion führen (1).

### **2.2.1 Epidemiologie**

Die Erkrankung ist eine der führenden Ursachen an Todesfällen sowie körperlicher Einschränkung und somit einer der bedeutendsten Faktoren weltweiter Morbidität und Mortalität (29). Sie bewirkt nicht nur eine Reduktion der Lebensdauer, sondern hat auch maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität (27). Zudem führt sie zu erheblichen wirtschaftlichen und sozialen Belastungen (1). Prävalenz, Morbidität und Mortalität variieren zwischen unterschiedlichen Ländern. Erstere ist unter anderem vom Rauchverhalten und der Luftverschmutzung in der jeweiligen Region, sowie dem Alter und Geschlecht abhängig. Zahlreiche systematische Reviews und Metaanalysen haben gezeigt, dass Raucher\*innen und Ex-Raucher\*innen gegenüber Nichtraucher\*innen, sowie Männer gegenüber Frauen und Personen über dem 40. Lebensjahr eine höhere Prävalenz für COPD aufweisen. Laut großer epidemiologischer Studien liegt die globale Prävalenz bei 10,3% (1). In Österreich wurde bereits 2007 (BOLD-Studie) die Prävalenz einer behandlungsbedürftigen COPD bei über 40-jährigen Personen auf 10% geschätzt (30,31). Laut der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) war die COPD im Jahr 2021 die vierthäufigste Todesursache weltweit (32). Jährlich versterben daran ca. 3 Millionen Menschen (1). Entsprechend der „Global Burden of Disease Study“ betrug die COPD-bedingte, globale Todesrate im Jahr 2019 42,5/100.000 Menschen (33). In Österreich sind laut der WHO-Mortality-Database im Jahr 2021 2.761 Menschen aufgrund einer COPD-Erkrankung verstorben. In Deutschland waren es im Jahr 2020 32.115 (34). Der Anstieg der COPD-bedingten Sterblichkeit ist auf das zunehmende Rauchverhalten und Alter der Gesamtbevölkerung sowie der Abnahme anderer häufiger Todesursachen

zurückzuführen. Aufgrund kontinuierlich bestehender Risikofaktoren und zunehmender Alterung der Bevölkerung ist auch in den kommenden Jahrzehnten eine zunehmende Belastung durch die COPD zu erwarten (1).

### **2.2.2 Ätiologie**

Die COPD entwickelt sich als Folge von Gen-Umwelt Interaktionen, die auf jedes Individuum während der Lebenszeit einwirken. Umweltbelastungen und genetische Disposition führen zu Schäden an der Lunge oder behindern die normale Entwicklung dieser (1). Vereinfacht wird zwischen exogenen (umweltbedingten) und endogenen (genetischen) Faktoren unterschieden. Der häufigste exogene Risikofaktor ist die Inhalation von Tabakrauch. In den hoch-entwickelten Industrieländern sind 90% der COPD-Fälle sind auf inhalativen Tabakkonsum zurückzuführen (21,35). Hier gilt die gesamte Rauchbelastung, welcher eine Person ausgesetzt war, als kritisch. Diese ist abhängig vom Alter bei Rauchbeginn, Inhalationstiefe und der Gesamtanzahl konsumierter Zigaretten. Letztere wird durch den Begriff der Packungsjahre (engl. pack years, py) vereinfacht. Ein Packungsjahr entspricht 20 täglich konsumierten Zigaretten ( $\cong$  1 Packung) für den Zeitraum eines Jahres (27). Ein py führt näherungsweise zu einer schnelleren Reduktion der FEV<sub>1</sub> von durchschnittlich 0,25% des Ausgangswertes. Bei Betroffenen sind häufig mehr als 20 py vorliegend (35). Obwohl der Großteil der COPD-Fälle auf das Tabakrauchen zurückzuführen sind, entwickeln nur 15% der Raucher\*innen die Erkrankung (27). Darüber hinaus spielen auch die Inhalation von toxischen Partikeln und Haushaltsgasen, sowie die Luftverschmutzung eine wesentliche Rolle (1). Im Gegensatz zu Industrieländern, hat der in Entwicklungsländern entstehende Rauch durch Verbrennung von Biomasse (Heizen und Kochen bei offenem Feuer) einen großen Beitrag an der Ausbildung der COPD (21,27). Jedoch zeigt sich auch in Entwicklungsländern ein zunehmender Anteil an Raucher\*innen (27). Darüber hinaus kann eine passive Rauchbelastung, vor allem im frühen Kindesalter, sowohl durch die Umgebung als auch transplazentar, die Entwicklung einer COPD sowie die maximale mögliche Lungenfunktion im Erwachsenenalter beeinflussen (27). Bronchopulmonale Infektionen gelten ebenfalls als Risikofaktoren (21,35). Die häufigste genetische Ursache sind Mutationen des SERPINA1-Gens, die einen hereditäre Mangel von  $\alpha$ 1-Antitrypsin bewirken, einem wichtigen Inhibitor von Serinproteasen. Diese sind im Vergleich zu den Umweltfaktoren jedoch selten (1). Aufgrund einer Dysbalance zugunsten proteolytischer Enzyme kommt es zur Ausbildung eines Lungenemphysems durch verstärkten Abbau von Lungengewebe (27). Typisch ist die Ausbildung einer COPD mit

schwerem Lungenemphysem vor allem in frühem Lebensalter (vor dem 50. Lebensjahr) (21,27). Insgesamt ist jedoch in weniger als 1% der Fälle ein  $\alpha$ 1-Antitrypsin Mangel die Ursache (27). Weitere endogene Ursachen sind Antikörpermangelsyndrome (IgA-Mangel) und primäre Ziliendyskinesien (21,35).

### **2.2.3 Pathogenese**

Entgegen veralteten Theorien ist die Pathogenese der COPD mit progredienter Abnahme der Lungenfunktion nicht mehr allein dem Tabakrauchen zuzuschreiben. Sie wird viel mehr als klinisches Syndrom, charakterisiert durch chronisch respiratorische Symptome, strukturellen Lungenveränderungen oder Kombinationen dieser, häufig in Assoziation mit multiplen Komorbiditäten beschrieben und kann auf viele Ursachen zurückgeführt werden (36). COPD ist die Folge von komplexen, kumulativen und dynamischen Gen-Umwelt Interaktionen, welche über die gesamte Lebensdauer die Lunge schädigen, deren normale Entwicklung einschränken oder den Alterungsprozess beschleunigen und somit die Lungenfunktion als auch andere Organsysteme beeinflussen (1,36). Die Pathogenese ist komplex und heterogen, wobei viele Mechanismen interagieren, die einschließlich aber nicht ausschließlich auf eine Entzündungsreaktion zurückgehen (36). In der Frühphase sind hauptsächlich die kleinen Atemwege unter 2 mm Durchmesser betroffen. Inhalative Noxen führen durch oxidative Mechanismen zu Veränderungen der Basalzellen im Epithel der Atemwege. Die Folge ist eine fehlerhafte Zelldifferenzierung mit vermehrter Ausbildung von Plattenepithel- und Becherzellen. Es resultiert ein Verlust an Flimmerzellen sowie eine Becherzell- und Plattenepithelmetaplasie. Dies führt zu einer veränderten Immunantwort, gestörter Schleimproduktion und ziliärer Dysfunktion, wodurch die Entwicklung der COPD gefördert wird. Diese Veränderungen treten meist bereits vor der Entzündungsreaktion auf. In späten Stadien nehmen Anomalien der kleinen Atemwege in Form von Schleimansammlungen, Infiltration durch Immunzellen und Zunahme der Wanddicke der Atemwege, zu. Tabakrauch stört die epitheliale Barrierefunktion der Atemwege und die mukoziliäre Clearance, wodurch die mikrobielle Homöostase aus dem Gleichgewicht gebracht wird (Dysbiose). Des Weiteren bewirkt das Rauchen einen intraluminalen IgA-Mangel, wodurch die Dysbiose und Infiltration durch Immunzellen zusätzlich verstärkt wird (29). Es resultiert in einer Akkumulation von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und  $CD8^+$ -T-Lymphozyten, die zahlreiche Entzündungsmediatoren freisetzen. Diese Entzündungsreaktion ist unter anderem für die Ausbildung des Lungenemphysems durch freigesetzte Proteasen (Metalloproteinasen, neutrophile Elastase) und oxidative

Mechanismen, die das Lungenparenchym zerstören, verantwortlich. Eine gestörte Phagozytose von Bakterien und Zelldetritus durch Makrophagen sowie der verstärkte Untergang von Gefäßendothelzellen fördert die Entzündung zusätzlich (29,35). Zusammenfassend kann COPD, als von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen dominierte Entzündung der Atemwege, die eine Plattenepithelmetaplasie, vermehrte Bildung von Becherzellen und eine Hypertrophie der glatten Muskulatur bewirkt, angesehen werden (35). Diese Veränderungen präsentieren sich in unterschiedlicher Ausprägung als chronische Bronchitis, Lungenemphysem und Obstruktion der peripheren Atemwege (9,27).

### **2.2.3.1 Chronische Bronchitis**

Die chronische Bronchitis ist eine häufiges und zugleich variables Zustandsbild bei COPD-Patient\*innen. Definitionsgemäß ist diese bei chronischem Husten und Auswurf in mindestens drei Monaten pro Jahr, in zwei aufeinander folgenden Jahren, vorliegend, sofern andere mögliche Ursachen ausgeschlossen sind. In etwa 27-35% der COPD-Patient\*innen sind davon betroffen (1). Obwohl die chronische Bronchitis und Obstruktion der Atemwege die Folge von inhalativen Tabakkonsum sind, zeigen diese keinen direkten Zusammenhang zueinander und gelten als unterschiedliche Ausprägungen im Spektrum der COPD. Erstere tritt durch Veränderungen der zentralen Atemwege und Letztere durch Schäden an den peripheren Atemwegen und Alveolen auf (27).

### **2.2.3.2 Lungenemphysem**

Aus pathologischer Sicht ist ein Lungenemphysem eine Ausweitung der terminalen Lufträume distal der Bronchioli terminalis mit Zerstörung der Wandstrukturen der Lunge (27). Die Dysbalance zugunsten vermehrt freigesetzter Proteasen im Rahmen der Entzündungsreaktion bei COPD oder die reduzierte Antiprotease-Aktivität bei  $\alpha$ 1-Antitrypsin Mangel wurden ursprünglich als einzige Ursachen vermehrten Abbaus von Bindegewebsbestandteilen angenommen (1,36). Vor allem der Protease-bedingte Abbau von Elastin, einem der wichtigsten Bestandteile des Lungenparenchyms, spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese des Lungenemphysems (1). Heutzutage werden zusätzlich Faktoren verstärkter Apoptose, oxidativer Stress, autonome Mechanismen, Malnutrition oder Kombinationen dieser in Erwägung gezogen (36).

## **2.2.4 Pathophysiologische Auswirkungen**

Die zentralen pathophysiologischen Veränderungen sind die Atemwegsobstruktion, Lungenüberblähung, Gasaustauschstörung, pulmonale Hypertonie sowie Exazerbationen und Multimorbidität (1).

### **2.2.4.1 Atemwegsobstruktion und Lungenüberblähung**

Die Atemwegsobstruktion tritt als Folge struktureller Veränderungen der kleinen Atemwege, die eine Erhöhung der Resistance bewirken, auf (1). Das Lungenemphysem, das eine Abnahme der elastischen Rückstellkräfte zur Folge hat, führt zu einer dynamischen Kompression und Kollaps der kleinen Atemwege am Ende der Expiration (1,9). Beide Faktoren reduzieren die Fähigkeit, die Atemwege während der Expiration offen zu halten. Welche Ursache führend ist variiert zwischen den Betroffenen, wobei diese nicht simultan bestehen müssen und sich in Abhängigkeit der Zeit verändern können (1). Die Schwere der Obstruktion ist vom Ausmaß der Zellinfiltration des Lungengewebes durch neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten abhängig. Die Veränderungen, die sowohl das Epithel, die Lamina propria, glatte Muskelzellen und die Adventitia betreffen, führen zu einer Zunahme der Wanddicke und betreffen vor allem die Atemwege mit einem Durchmesser geringer als 2 mm (36). Die Lunge verliert die Fähigkeit, sich während forcierter Expiration ausreichend zu entleeren ( $FEV_1$  bzw.  $rFEV_1$  erniedrigt), wodurch eine Überblähung mit Ausbildung eines PEEPi (siehe 2.1.6.1.1) die Folge ist (1,9). Es kommt zu einem Anstieg der FRC, des RV und der TLC sowie zu einer Abnahme des IRV. Die Atemvolumina verschieben sich bereits unter Ruhebedingungen in Richtung der TLC (35). Somit kann die Überblähung unter Ruhebedingungen (statisch) und bei erhöhter Atemanstrengung (dynamisch) auftreten (1). Darüber hinaus führt die Überblähung zu einer Zwerchfellabflachung und Veränderung des Ansatzwinkels der Interkostalmuskulatur, wodurch die muskuläre Kraftübertragung weniger effektiv ist und in Kombination mit erhöhtem Atemwegswiderstand mehr Atemarbeit geleistet werden muss. Der\*Die Patient\*in ventiliert bereits im Ruhezustand maximal, wodurch für weitere Belastungen der Atemmuskulatur keine Reserven vorhanden sind. Diese bewirken eine Erschöpfung und das Auftreten einer hyperkapnisch-respiratorischen Insuffizienz (35).

### **2.2.4.2 Gasaustauschstörung**

Die Veränderungen der Atemwege, der Alveolen und der Lungendurchblutung beeinflussen das physiologische Ventilations-/Perfusionsverhältnis der Lunge (1). Der proteolytische

Abbau des Lungenparenchyms führt zu einer Abnahme des Alveolargewebes und somit der gasaustauschenden Fläche. Darüber hinaus bewirkt die Proteolyse eine Reduktion des Kapillarbettes mit Erhöhung des Shuntvolumens (35). Im Sinne eines gestörten Gasaustausches tritt eine arterielle Hypoxämie mit oder ohne Hyperkapnie auf (1).

#### **2.2.4.3 Pulmonale Hypertonie**

Bei fortgeschrittener Erkrankung kommt es zu einem Verlust von Lungenkapillaren, der einen Anstieg des pulmonalarteriellen Widerstandes bewirkt (1,9,35). In Kombination mit hypoxisch-pulmonaler Vasokonstriktion kommt es zur Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie. Eine progrediente pulmonale Hypertonie bewirkt die Ausbildung einer rechtsventrikulären Hypertrophie, die ein Rechtsherzversagen (Cor pulmonale) zur Folge haben kann (1).

#### **2.2.5 Klinische Präsentation und Krankheitsverlauf**

COPD-Patient\*innen klagen über Dyspnoe, pfeifende Atemgeräusche, ein Engegefühl in der Brust, Aktivitätseinschränkung sowie Husten mit oder ohne Auswurf. Typischerweise erleben die Betroffenen regelmäßig Episoden deutlicher Verschlechterung der respiratorischen Beschwerden, die als Exazerbationen bezeichnet werden. Diese haben wesentlichen Einfluss auf den Gesundheitszustand sowie Prognose der Erkrankung und bedürfen spezifisch präventiver und therapeutischer Maßnahmen (1). Chronische Dyspnoe ist das Kardinalsymptom der COPD und in bis zu 30% der Fälle von Husten und Auswurf begleitet. Die Beschwerden variieren von Tag zu Tag und repräsentieren die sich über Jahre entwickelnde Atemwegsobstruktion, wobei diese auch ohne entsprechende klinische Symptomatik bestehen kann (1). Die Dyspnoe tritt als Folge der Atemwegsobstruktion und des Lungenemphysems auf, spricht nur teilweise auf Therapiemaßnahmen an und ist über Jahre fortschreitend (27). Sie gilt als Hauptursache körperlicher sowie psychischer Einschränkung und wird von Patient\*innen häufig als gesteigertes Bedürfnis zu atmen, Schweregefühl in der Brust oder Lufthunger beschrieben (1). Chronischer Husten und Auswurf (vermehrte Produktion von Sputum) sind bedingt durch die gesteigerte Schleimproduktion im Rahmen der chronischen Bronchitis (27). Der meist morgendlich auftretende, produktive Husten tritt häufig als erstes Symptom in Erscheinung und wird durch Patient\*innen meist als normale Folge des Rauchens oder Umwelteinflüssen verharmlost (1,35). Zu Beginn ist dieser meist intermittierend und im weiteren Verlauf täglich, bis permanent vorliegend. Unter Auswurf wird bei COPD-Patient\*innen das

typische Abhusten von kleinen Mengen zähem Sputum verstanden (1). Im Rahmen von Infektionen kann es zu einer akuten Verschlechterung (Exazerbation) der vorbestehenden chronischen Bronchitis, charakterisiert durch eine weitere Zunahme des Hustens und Ausbildung eines purulenten (eitrigen) Sputums, kommen (27). Zusätzlich klagen COPD-Patient\*innen häufig über Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Beinödeme als Zeichen eines Cor pulmonale sowie depressiver Symptomatik (1). Die COPD ist eine heterogene Erkrankung, wobei ihre unterschiedlichen Komponenten unabhängig voneinander, voranschreiten können. Der Krankheitsverlauf geht typischerweise mit einem zunehmenden Verlust der Lungenfunktion, gekennzeichnet durch eine beschleunigte Abnahme der FEV<sub>1</sub>, einher. Beispielsweise haben häufige Exazerbationen, wobei jede für sich eine Abnahme der FEV<sub>1</sub> bewirken kann, einen negativen Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Prognose. Darüber hinaus beeinflusst Multimorbidität die Krankheitsprogression unabhängig von der Lungenfunktion (36). Zugleich entwickeln COPD-Patient\*innen im Verlauf häufig weitere Komorbiditäten, die ebenfalls akute Exazerbationen auslösen und aggravieren können (1). Zuallerletzt ist der Krankheitsverlauf ebenfalls von der individuellen Entwicklung der Lungenfunktion abhängig (36).

### **2.2.6 Diagnosestellung und GOLD-Klassifikation**

Bei Patient\*innen mit Dyspnoe, chronischen Husten und Auswurf, anamnestisch wiederkehrender Entzündungen der unteren Atemwege und/oder bestehenden Risikofaktoren der Erkrankung, sollte das Vorliegen einer COPD in Erwägung gezogen werden (37). In diesem klinischen Kontext bestätigt laut GOLD-Report 2024 das spirometrische Vorliegen einer nicht-vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion, mit einer rFEV<sub>1</sub> < 0,7 post-bronchodilatatorisch (nach Inhalation eines Bronchodilatators), die Diagnose der COPD. Personen mit respiratorischen Symptomen, strukturellen- (z.B. Lungenemphysem) oder pathophysiologischen Veränderungen (niedrige FEV<sub>1</sub>, Lungenüberblähung, Air-trapping oder reduzierter Diffusionskapazität) und fehlender Atemwegsobstruktion (rFEV<sub>1</sub> ≥ 0,7) werden als COPD-Vorstufe (Pre-COPD) klassifiziert (1). Der Begriff PRISm (engl. preserved ratio impaired spirometry) umfasst Betroffene mit erhaltener rFEV<sub>1</sub> ≥ 0,7 post-bronchodilatatorisch, jedoch auffälliger Spirometrie (FEV<sub>1</sub> < 80% des Sollwertes). Betroffene mit Pre-COPD oder PRISm können im Laufe der Zeit eine manifeste COPD entwickeln (1). Nach der Diagnosestellung wird die FEV<sub>1</sub> zur Bestimmung des Schweregrades der COPD (GOLD 1-4) herangezogen (37).

### **GOLD – Klassifikation:**

<b>GOLD 1</b> (leicht)	$FEV_1 \geq 80\%$
<b>GOLD 2</b> (moderat)	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$
<b>GOLD 3</b> (schwer)	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$
<b>GOLD 4</b> (sehr schwer)	$FEV_1 < 30\%$ (1)

Im Verlauf werden COPD-Patient\*innen anhand des Ausmaßes aktueller Beschwerden und der Anzahl moderater oder schwerer Exazerbationen pro Jahr nach der ABE-Klassifikation, als Hilfestellung für die initiale pharmakologische Behandlung, in Gruppen klassifiziert. Das Ausmaß der Beschwerden wird mittels Fragebögen (mMRC - Dyspnoe Skala, CAT - COPD Assessment Test) erhoben. Bei keiner oder maximal einer moderaten Exazerbation im letzten Jahr und geringen Beschwerden (mMRC 0-1, CAT<10) wird der\*die Betroffene in Gruppe A klassifiziert. Bei stärkeren Beschwerden (mMRC  $\geq 2$ , CAT $\geq 10$ ) in Gruppe B. Treten mehr als zwei moderate Exazerbationen pro Jahr auf oder hat eine Exazerbation im letzten Jahr zu einer Hospitalisierung geführt, werden die Patient\*innen in Gruppe E klassifiziert. Der Hauptfortschritt dieser kombinierten Bewertungsstrategie ist, dass durch Patient\*innen berichtete Einschränkungen miteinbezogen werden und vor allem die klinische Relevanz der Exazerbationsprävention hervorgehoben wird (1).

#### **2.2.7 Akut-exazerbierte COPD**

Die AECOPD ist ein akutes Ereignis, charakterisiert durch Verschlechterung von Dyspnoe und/oder Husten mit Auswurf innerhalb der letzten 14 Tage, welches von Tachypnoe und/oder Tachykardie begleitet sein kann und häufig mit verstärkter lokaler und systemischer Entzündungsreaktion, ausgelöst durch Infektionen, Luftverschmutzung oder anderen Beeinträchtigungen der Atemwege, einhergeht (1). Klinisch wird sie als Verstärkung von Dyspnoe, Husten und Purulenz des Sputums, mit oder ohne Symptome einer oberen Atemwegsinfektion beschrieben. Aus pharmakologischer Sicht kommt es zu einer Verschlechterung der respiratorischen Beschwerden über die normale tägliche Schwankungsbreite, die eine Änderung der medikamentösen Therapie zur Folge hat. Häufige Exazerbationen führen zu einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes, schnelleren Abnahme der Lungenfunktion und bewirken hohen Kosten für das Gesundheitssystem (2). Darüber hinaus erhöhen sie Hospitalisierungs-, Wiederaufnahmeraten und fördern die Krankheitsprogression (1). Vor allem sich wiederholende, schwere Episoden bewirken einen erheblichen Schaden mit erhöhter

Morbidität und Mortalität (29). Grundlegend gehen Exazerbationen mit einer Verschlechterung der Entzündung in den Atemwegen, verstärkter Schleimproduktion und Air-trapping einher, wodurch eine Zunahme von Dyspnoe, Husten, pfeifenden Atemgeräuschen sowie vermehrt purulentes (eitriges) Sputum resultiert (1). In den meisten Fällen werden Exazerbationen durch virale und/oder bakterielle respiratorische Infekte ausgelöst. Die häufigsten Erreger sind Rhino-, Influenza- und RS-Viren (1,38). Vor allem in den Wintermonaten ist das Exazerbationsrisiko erhöht (2). Bei purulent verfärbtem Sputum liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine bakterielle Infektion vor (1). COPD-Patient\*innen sind in 25-50% der Fälle in den Atemwegen mit Bakterien (z.B. *Hämophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und *Streptococcus pneumoniae*) besiedelt, die möglicherweise zu Exazerbationen führen können. Diese Besiedelung geht ebenfalls mit einer erhöhten Exazerbationsfrequenz einher. Etwa 10% werden durch Umweltverschmutzung ausgelöst und bei einem Drittel aller Exazerbationen ist die Ursachen unbekannt (38). COPD-Patient\*innen haben naturgemäß auch ein erhöhtes Risiko für kardiale Dekompensationen, Myokardinfarkte, Lungenembolien und Pneumonien, die ebenfalls Beschwerden einer AECOPD imitieren oder aggravieren können (1,2). Vor allem bei untypischer Symptomatik sollten die genannten Differentialdiagnosen in Erwägung gezogen und ausgeschlossen werden (1).

In der Regel bestehen die Beschwerden für 7 bis 10 Tage, selten auch länger. Bis zu 20% der Betroffenen haben 8 Wochen nach Exazerbation weiterhin noch nicht denselben Gesundheitszustand wie zuvor. Jede Episode kann zu einer Progression des Krankheitsverlaufs und Verschlechterung des Gesundheitszustandes führen. Gewisse Patient\*innen sind besonders anfällig für häufige Exazerbationen ( $\geq 2$  pro Jahr), wobei die Anzahl der Exazerbationen des Vorjahres einem Indikator der zukünftigen Exazerbationshäufigkeit entspricht (1). Je nach Schweregrad wird zwischen milden, moderaten und schweren Exazerbationen unterschieden (2). Der Schweregrad wird durch klinische und laborchemische Parameter bestimmt. Es wird die Intensität der Dyspnoe (Dyspnoe-Skala VAS 0-10), Atem- und Herzfrequenz (AF, HF), Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ), C-reaktives Protein (CRP) und die arterielle Blutgasanalyse (BGA) herangezogen (1). Die auftretende Tachypnoe führt bei eingeschränktem expiratorischen Atemgasfluss zu Lungenüberblähung und Dyspnoe, sowie zu einer Verschlechterung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses, woraufhin eine arterielle Hypoxämie mit/ohne Hyperkapnie resultiert (1,2). Bei milder Ausprägung kommt es nur zu einer Hypoxämie, wohingegen bei schweren Formen eine ventilatorische Insuffizienz mit Hyperkapnie die Folge ist (2).

### **Klassifikation der AECOPD-Schweregrade:**

<b>Mild</b>	Dyspnoe-VAS < 5, AF < 24/min, HF < 95/min Ruhe-SpO <sub>2</sub> ≥ 92% und SpO <sub>2</sub> -Änderung ≤ 3%, CRP < 10 mg/L
<b>Moderat</b>	Dyspnoe-VAS ≥ 5, AF ≥ 24/min, HF ≥ 95/min Ruhe-SpO <sub>2</sub> < 92% und/oder SpO <sub>2</sub> -Änderung > 3%, CRP ≥ 10 mg/L BGA kann eine Hypoxämie (PaO <sub>2</sub> ≤ 60mmHg) und/oder Hyperkapnie (PaCO <sub>2</sub> > 45mmHg) anzeigen aber KEINE Azidose
<b>Schwer</b>	Dyspnoe-VAS, AF, HF, SpO <sub>2</sub> und CRP gleich wie bei „moderat“ BGA: Hyperkapnie (PaCO <sub>2</sub> > 45mmHg) und Azidose (pH < 7,35) (1)

#### **2.2.7.1 Pathophysiologie der AECOPD**

Aus pathophysiologischer Sicht tritt ein akuter systemischer- und zugleich in den Atemwegen lokalisierten Entzündungsschub auf, wodurch sich der Atembedarf erhöht (2). Die immunphysiologische Reaktion bewirkt eine Reduktion der FEV<sub>1</sub>, Zunahme der neutrophilen Granulozyten in den Atemwegen und eine Leukozytose im peripheren Blut. Exazerbationen sind äußerst heterogen und können entsprechend der vorherrschenden Entzündungsreaktion in 4 Cluster (Endotypen) eingeteilt werden (29). Cluster 1 (pro-inflammatorischer Endotyp) ist durch hohe Konzentrationen von TNF und IL-1β gekennzeichnet und meist auf bakterielle Infektionen zurückzuführen. Cluster 2 (T1-inflammatorischer Endotyp) weist hohe Konzentrationen von CXCL10 (IP-10) und CXCL11 (IP-9) auf und ist die Folge viraler Infektionen. Cluster 3 (T2-inflammatorischer Endotyp) verfügt über hohe CCL17 und IL-5 Konzentrationen im Rahmen einer eosinophilen Entzündungsreaktion. Cluster 4 (gering-inflammatorischer Endotyp) bewirkt nur eine geringe Freisetzung von Entzündungsmediatoren, die nur in niedriger Konzentration nachgewiesen werden können (38). Die Entdeckung der verschiedenen Endotypen könnte der Ursprung vieler neuer Therapiemöglichkeiten sein. So werden bereits Patient\*innen mit erhöhten Konzentrationen von eosinophilen Granulozyten, vielversprechend mit systemischen Glukokortikoiden therapiert (29).

#### **2.2.8 Therapie der AECOPD**

Die Therapieziele der AECOPD sind die Minimierung der negativen Auswirkungen der aktuellen Exazerbation und die Vermeidung weiterer Ereignisse. Die Therapie erfolgt je nach Schweregrad ambulant oder stationär, wobei 80% der Fälle ambulant-medikamentös, durch den Einsatz von Bronchodilatoren, Glukokortikoiden und Antibiotika therapiert

werden. Bei schwerer Symptomatik, akut-respiratorischer Insuffizienz, neu-aufgetretener klinischer Symptomatik (z.B. Zyanose, periphere Ödeme), Versagen der initialen medikamentösen Therapie, Vorliegen schwerer Komorbiditäten oder unzureichender häuslicher Unterstützung besteht die Indikation zur stationären Behandlung (1).

Die Therapie umfasst den inhalativen Einsatz von kurzwirksamen  $\beta$ 2-Agonisten, die üblicherweise mit Vernebler-Systemen verabreicht werden. Bei ausbleibendem Therapieerfolg können zusätzlich kurzwirksame Anticholinergika inhalativ eingesetzt werden. Des Weiteren spielt auch die systemische Gabe von Glukokortikoiden eine Rolle (2). Diese verbessern die Lungenfunktion ( $FEV_1$ ) und die Oxygenierung, verkürzen die Dauer einer Exazerbation und des Krankenhausaufenthaltes (1). Antibiotika werden nur bei Vorliegen eines purulenten Sputums oder schweren Exazerbationen eingesetzt (2). Methylxanthine sind aufgrund ihres schlechten Nebewirkungsprofils heutzutage obsolet (1). Bei einer  $SpO_2 < 90\%$  sollten die arteriellen Blutgase unter Umgebungsluft bestimmt werden. Bei Hypoxämie ohne Hyperkapnie ist eine  $O_2$ -Gabe mit Flussraten je nach  $PaO_2$  bzw.  $SpO_2$  indiziert (2). Zielwert ist ein  $PaO_2$  zwischen 60 und 65mmHg und ein  $SpO_2$  zwischen 88 und 92% (1,2). Unter Sauerstofftherapie sollten die arteriellen Blutgase regelmäßig kontrolliert werden um eine adäquate Sauerstoffsättigung ohne  $CO_2$ -Akkumulation zu gewährleisten (1). Anschließend muss beurteilt werden, ob es sich um eine lebensbedrohliche Exazerbation handelt, erhöhte Atemarbeit vorliegt und eine Störung Gasaustausches besteht. In Abhängigkeit dieser Überlegungen kann zusätzlich zur medikamentösen Therapie eine Beatmungstherapie in Form einer nicht-invasiven Beatmung (NIV) in Erwägung gezogen werden (1). Bezüglich der Therapie wird zwischen folgenden Ausprägungen der AECOPD unterschieden:

- *Keine respiratorische Insuffizienz*  
AF  $\leq$  24/min, HF  $<$  95/min  
Korrigierbare Hypoxämie durch Sauerstoffgabe ( $FiO_2$  24-35%)  
 $PaCO_2$  im Normbereich
- *Respiratorische Insuffizienz - nicht lebensbedrohlich*  
AF  $>$  24/min  
Einsatz der Atemhilfsmuskulatur  
Korrigierbare Hypoxämie durch Sauerstoffgabe ( $FiO_2 > 35\%$ )  
Hyperkapnie ( $PaCO_2$  zu Ausgangswerten erhöht oder  $PaCO_2$  50-60mmHg)

- *Respiratorische Insuffizienz - lebensbedrohlich*  
 AF > 24/min  
 Einsatz der Atemhilfsmuskulatur  
 Akute Veränderungen des mentalen Zustandes  
 Nicht korrigierbare Hypoxämie durch Sauerstoffgabe oder notwendige FiO<sub>2</sub> > 40%  
 Hyperkapnie (PaCO<sub>2</sub> zu Ausgangswerten erhöht oder PaCO<sub>2</sub> > 60mmHg)  
 Azidose (pH ≤ 7,25) (1)

### **2.2.8.1 Was ist nicht-invasive Beatmung (NIV)?**

NIV ist eine nicht-invasive Form der maschinelle Atemunterstützung, wobei auf eine invasive Atemwegssicherung (z.B. Endotrachealtubus) verzichtet wird. Hierbei kommen alternative Beatmungszugänge, sogenannte Interfaces, wie Mund-Nasen-Masken, Vollgesichtsmasken oder auch Beatmungshelme zur Anwendung. Es gibt viele Indikationen für den Einsatz einer NIV-Therapie. Unter anderem bei hyperkapnisch respiratorischer Insuffizienz im Rahmen einer AECOPD. Die NIV-Therapie kann je nach Bedarf in unterschiedlichen Beatmungsmodi eingesetzt werden: (9)

- CPAP (engl. continuous positive airway pressure)
- PSV/ASB bzw. BiPAP (engl. pressure support ventilation/assisted spontaneous breathing bzw. bilevel positive airway pressure)
- BIPAP (engl. biphasic positive airway pressure) (9)

CPAP entspricht dem kontinuierlichen Vorliegen eines positiven Druckes in den Atemwegen (PEEP) während In- und Expiration, wobei der\*die Patient\*in spontan, ohne sonstige maschinelle Unterstützung atmet (9). Die Anlage des externen PEEP führt zur Aufhebung des PEEPi (22). Es resultiert eine Erhöhung der FRC und somit der gasaustauschenden Oberfläche. Das Kollabieren der kleinen Atemwege am Ende der Expiration wird im Sinne einer Schienung der Atemwege reduziert. Zusätzlich führt die alveoläre Rekrutierung zu einer Abnahme des intrapulmonalen Rechts-Links Shunts. Insgesamt kommt es zu einer Verbesserung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses, der Oxygenierung, der Ventilation und zu einer Reduktion der Atemarbeit (9). NIV wird bei akut-respiratorischer Insuffizienz in den meisten Fällen als assistierte bzw. augmentierte Atemhilfe eingesetzt, wobei sich der Beatmungsmodus PSV/ASB etabliert hat. Hierbei werden die spontanen Atembemühungen des\*der Patienten\*in als Triggerkriterium erkannt und anschließend jeder Atemzug maschinell, unabhängig vom Bedarf der Atemunterstützung, nicht-proportional druckunterstützt. Dieser Modus ist vor allem bei

ventilatorischer Insuffizienz geeignet, da die Atemarbeit und der Sauerstoffverbrauch der Atemmuskulatur proportional zur Druckunterstützung sinkt. Kann der\*die Patient\*in jedoch keinen Trigger auslösen, erfolgt keine maschinelle Druckunterstützung. Die Höhe der Druckunterstützung beträgt in der Regel 5-15mbar über dem PEEP-Niveau, sollte jedoch individuell gewählt werden. Wenn unter Erhöhung der Druckunterstützung die Atemfrequenz nicht sinkt, muss auf eine kontrollierte Atemhilfe (z.B. BIPAP) umgestiegen werden. Diese ist nicht mit dem Markennamen des NIV-Gerätes „BiPAP“ der Firma Respironics zu verwechseln. Dieser steht für „bilevel positive airway pressure“ und entspricht lediglich dem Beatmungsmodus PSV/ASB, wobei IPAP (engl. inspiratory positive airway pressure) dem inspiratorisch positivem Atemwegsdruck (inspiratorische Druckunterstützung) und EPAP (engl. expiratory positive airway pressure) dem expiratorisch positivem Atemwegsdruck (PEEP) entspricht. Im Gegenzug dazu ist BIPAP einer Form der druckkontrollierten Beatmung, wobei Spontanatmung zeitgleich uneingeschränkt möglich ist. Mittels Zeitsteuerung wird zwischen zwei wählbaren Druckniveaus umgeschaltet, wodurch während des gesamten Atemzyklus ein positiver Atemwegsdruck vorliegt (9).

#### **2.2.8.2 NIV bei AECOPD**

Eine NIV-Therapie sollte als erster Form der Beatmungstherapie bei COPD-Patient\*innen mit akut-respiratorischer Insuffizienz, die keine Kontraindikationen aufweisen, eingesetzt werden. Diese Therapie kann den Gasaustausch verbessern, die Atemarbeit und die Notwendigkeit invasiver Beatmung reduzieren, die Hospitalisierungsdauer senken und das allgemeine Überleben verbessern (1). Die positiven Effekte der NIV-Therapie werden in erster Linie durch die Antagonisierung des PEEPi durch den extern angelegten PEEP, sowie durch die Druckunterstützung des Beatmungsgerätes erreicht, wodurch die gesamte Atemarbeit sinkt (4).

#### **Indikationen zur NIV-Therapie:**

- 1) Respiratorische Azidose ( $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$  und  $\text{pH} \leq 7,35$ )
- 2) Schwere Dyspnoe mit klinischen Zeichen der Atemmuskulaturerschöpfung oder erhöhter Atemarbeit (Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, paradoxe Bewegungen des Abdomens, Einziehungen im Bereich der Interkostalräume)
- 3) Persistierende Hypoxämie trotz Sauerstofftherapie (1)

Viele randomisiert-kontrollierte Studien führen Erfolgsraten der NIV von 80 bis 85% an (1,5,39–41). Grundsätzlich kommt es zu einer Besserung der respiratorischen Azidose durch Reduktion des PaCO<sub>2</sub> und Normalisierung des pH-Wertes. Darüber hinaus reduziert sie die AF, Atemarbeit und das Ausmaß der Dyspnoe. In weiterer Folge kommt es zu einer Abnahme von Intubationsraten und der Mortalität (40,42–44). In einem „Cochrane Database Systematic Review“ wurden die Ergebnisse von 17 randomisiert-kontrollierten Studien mit insgesamt 1264 Teilnehmer\*innen bezüglich wesentlicher Endpunkte einer NIV-Therapie bei AECOPD im Krankenhaussetting untersucht. NIV zeigte eine Reduktion der Mortalität um 46%, der Notwendigkeit zur endotrachealen Intubation um 65% und eine Abnahme der Krankenhausaufenthaltsdauer im Durchschnitt von 3,39 Tagen. In der BGA zeigte sich ein durchschnittlicher Anstieg des pH-Wertes von 0,05 und des PaO<sub>2</sub> von 7,47mmHg innerhalb einer Stunde. Bezüglich des PaCO<sub>2</sub> konnte vorerst nur eine statistisch nicht-signifikante Abnahme nachgewiesen werden. Post-hoc konnte dies jedoch auf zwei fehlerhafte Studien zurückgeführt werden, woraufhin nach Ausschluss dieser, eine statistisch signifikante Abnahme des PaCO<sub>2</sub> unter NIV resultierte. Darüber hinaus zeigte sich, dass neben Patient\*innen mit milder Azidose (pH 7,3-7,35) auch solche mit schwerer Azidose (pH < 7,3) von einer NIV profitieren, wenn diese an einer Intensivstation durchgeführt wird (5). Daher sollte bei jedem\*er Patienten\*in mit einem pH ≤ 7,35 (ohne Untergrenze) aufgrund einer AECOPD primär eine NIV eingeleitet werden. In zahlreichen weiteren Studien und Metaanalysen konnten ähnliche Ergebnisse nachgewiesen werden (4). Fiorino et al. konnten 2015 in einer prospektiven Pilot-/Kohortenstudie zur Untersuchung der Durchführbarkeit und Wirksamkeit von NIV bei AECOPD, eine Verbesserung der Blutgase bei 82% der Patient\*innen (92/112) innerhalb der ersten Stunden nachweisen (45). Der Einsatz von NIV bei akut-respiratorischer Insuffizienz im Rahmen einer AECOPD ist durch viele Studien evidenzbasiert, bezieht sich jedoch meist auf innerklinische Patient\*innen. Die Verwendung bei präklinischen Patient\*innen ist qualitativ sowie quantitativ wesentlich schlechter untersucht und die Studienlage eingeschränkt, wobei sich die pathophysiologischen Hintergründe bezüglich der Indikationen und Kontraindikationen zwischen prä- und innerklinischen Bereich nicht unterscheiden (3,4). In gewissen Studien fehlen eine ausreichende Differenzierung von Patient\*innengruppen und Analyse konkreter Ursachen respiratorischer Insuffizienz. Des Weiteren stammen die Studien häufig aus paramedizinischen Versorgungssystemen, die nur eingeschränkt auf Notarztsysteme übertragen werden können. Bezüglich der Auswertung erfolgt meist ausschließlich der Vergleich zwischen Standardtherapie und prähospitaler NIV-Therapie, wobei der tatsächlich

klinische Effekt häufig unzureichend untersucht ist. Die Endpunkte beziehen sich meist nur auf die Mortalität, Intubationsraten, Krankenhausaufenthaltsdauer sowie Verbesserung physiologischer Werte und liefern unterschiedliche Ergebnisse (4). Abubacker et al. haben in einem systematischen Review 6 von insgesamt 16 Studien eingeschlossen, die den prähospitalen Einsatz von NIV sowohl bei AECOPD als auch bei kardialen Lungenödem beschreiben (6). Entsprechend führt die präklinische NIV zu einer Reduktion von Intubationsraten und deren Komplikationen, zeigt jedoch in Bezug auf die Mortalität und Aufenthaltsdauer keine Relevanz. NIV resultiert als wirksame präklinische Maßnahme, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen CPAP und BiPAP nachgewiesen werden konnten. Aufgrund der fehlenden Differenzierung zwischen AECOPD und kardialen Lungenödem als Ursache der respiratorischen Insuffizienz, besteht nur eine eingeschränkte Aussagekraft bezüglich der Wirksamkeit bei AECOPD (6). Weitere Studien zur präklinischen NIV-Therapie unterscheiden ebenfalls nicht zwischen AECOPD und kardialen Lungenödem als Ursache (46–48). Dennoch gewinnt NIV und CPAP in der präklinischen Versorgung akut-respiratorischer Insuffizienz zunehmend an therapeutischer Bedeutung. Analog den innerklinischen Empfehlungen sollte, unter Berücksichtigung der Kontraindikationen sowie Abbruchkriterien, auch prähospital ein NIV-Therapieversuch bei ventilatorischem Versagen eingeleitet werden um Komplikationen invasiver Beatmung zu reduzieren (4).

### **2.3 Blutgasanalyse**

Die BGA ist ein invasives Verfahren zur Überwachung des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes sowie des respiratorischen Systems. Zusätzlich können, je nach Modell, auch die Parameter Laktat, Glucose und Hämoglobin bestimmt werden. Sie entspricht einem wichtigen diagnostischen Tool der Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin im Sinne eines Point-of-care Tests, wobei mehrere Laborwerte gleichzeitig bestimmt werden (49,50). Folgend sind die Parameter einer arteriellen BGA inklusive gängiger Normwerte angeführt:

- pH 7,35 – 7,45
- PaCO<sub>2</sub> 35 – 45 mmHg
- PaO<sub>2</sub> 65 – 100 mmHg
- cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22 – 26 mmHg
- BE -2 bis +2 mmol/L
- SpO<sub>2</sub> 95 – 99%

- Elektrolyte ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$ )
- Glucose, Laktat, Hämoglobin, Hämatokrit (50)

Der pH-Wert des Blutes wird in erster Linie durch die Ventilation und renale Regulation gesteuert, und ist somit hauptsächlich von der  $CO_2$ - und Bicarbonat- ( $cHCO_3^-$ ) Konzentration abhängig. Veränderungen der alveolären Ventilation bzw. des AMV können somit pH-Veränderungen bewirken und kompensieren (49). Respiratorische Störungen mit alveolärer Hypoventilation führen somit zu einem Anstieg des  $PaCO_2$  und konsekutiven Abfall des pH-Wertes (Respiratorische Azidose). Bei länger bestehender respiratorischer Azidose kommt es zu einer verstärkten renal-tubulären Rückresorption von  $cHCO_3^-$ , die eine Erhöhung der  $cHCO_3^-$  - Konzentration im Blutplasma zur Folge hat. Im Sinne einer metabolischen Gegenregulation wird die durch Hypoventilation bedingte Azidose ausgeglichen (27). Folgend sind die typischen Veränderungen der BGA bei respiratorischer Azidose angeführt:

- $pH < 7,35$
- $PaCO_2 > 45$  mmHg
- $cHCO_3^-$  normal oder erhöht (51)

## 2.4 Glasgow Coma Scale

Die GCS ist ein Tool, das zur strukturierten Beurteilung des Ausmaßes von Bewusstseinsstörungen angewendet wird (52). Teasdale und Jennett haben den Score bereits 1974 eingeführt, wobei dieser ursprünglich für die Einschätzung von Schädel-Hirn-Traumata konstruiert wurde (52,53). Heutzutage wird er jedoch, insbesondere in der Notfallmedizin, bei allen Bewusstseinsstörungen, unabhängig der Ursache, herangezogen (52). Die GCS spielt in der Graduierung von Patient\*innen, zum Vergleich der Effektivität verschiedener Therapien wenn durch deren Einsatz eine Änderung der Vigilanz erwartet wird und auch als prognostischer Indikator eine wesentliche Rolle (53). Der Score hat sich als effektives Instrument um Trends und Veränderungen des Bewusstseinsniveaus zu erkennen erwiesen (54). Darüber hinaus wird die GCS auch als klinisch-therapeutischer Indikator herangezogen. Als Beispiel ist die Empfehlung zur endotrachealen Intubation bei einem  $GCS \leq 8$  zu nennen (53). Die Evidenz bezüglich dieser Empfehlung ist jedoch eingeschränkt. So haben Hatchimonji et al. gezeigt, dass es bei Patient\*innen mit einem  $GCS \geq 6$  und  $\leq 8$ , die frühzeitig endotracheal intubiert werden, zu einer Erhöhung der Mortalität, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und gesamten Krankenhausaufenthaltsdauer

kommt (55). Beurteilt wird die Fähigkeit die Augen zu öffnen, die beste verbale sowie die beste motorische Reaktion (53). Pro Parameter werden je nach Ausprägung Punkte vergeben, die anschließend summiert und insgesamt zwischen 3 und 15 Punkte ergeben können (53,54). Ein Score von 15 Punkten entspricht dem Normalbefund. 13 bis 15 Punkte entsprechen einer leichten-, 9 bis 12 Punkte einer mittelgradigen- und 8 oder weniger Punkte einer schweren Bewusstseinsstörung (52).

Tabelle 1 veranschaulicht die Punktaufteilung und Beurteilung des GCS:

<b>Augenöffnen</b>	spontan	4
	nach Aufforderung	3
	nach Schmerzreiz	2
	nicht	1
<b>Beste verbale Reaktion</b>	orientiert	5
	desorientiert	4
	einzelne Wörter	3
	einzelne Laute	2
	keine	1
<b>Beste motorische Reaktion</b>	nach Aufforderung	6
	gezielte Abwehrbewegung	5
	ungezielte Abwehrbewegung	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	keine	1

*Tabelle 1: Glasgow Coma Scale  
Adaptiert von Jakob W. und Teasdale et al. (52,54)*

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Fragestellung und Zielsetzung**

Wie im theoretischen Teil dargelegt, ist die NIV zur Behandlung einer respiratorischen Insuffizienz im innerklinischen Bereich ein bewährtes Tool (3,4). Die Atemarbeit kann gesenkt und die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung reduziert werden (5,56). Im Rahmen einer AECOPD kann nach Ausschöpfung medikamentöser Therapieformen ebenfalls eine NIV-Therapie zur Verbesserung der respiratorischen Situation notwendig sein (1). Daten über die Effektivität und Durchführbarkeit im präklinischen Bereich liegen jedoch nur in eingeschränkter Form vor (3,4), wengleich die Therapie bereits vereinzelt seit Jahren auch prähospital eingesetzt wird. Aus diesem Grund ist das Ziel dieser Arbeit zu untersuchen, ob es bei Patient\*innen mit AECOPD unter präklinisch initiiertes NIV-Therapie klinisch und/oder laborchemisch zu einer signifikante Besserung des Patient\*innenzustandes kommt. Der Patient\*innenzustand wird dabei anhand der Blutgase (pH, PaCO<sub>2</sub>) und des Bewusstseinszustandes (GCS) evaluiert.

### **3.2 Primäre Endpunkte – Laborchemische Komponente**

Um eine mögliche laborchemische Änderung nachzuweisen, werden im Sinne primärer Endpunkte, prä- und innerklinische BGA-Werte derselben Patient\*innen miteinander statistisch verglichen und deskriptiven Analysen unterzogen.

#### **3.2.1 Vergleich der präklinisch und innerklinisch gemessenen pH-Werte**

Das primäre Ziel ist es, zu überprüfen, ob sich die Höhe der innerklinisch gemessenen pH-Werte nach präklinisch durchgeführter NIV-Therapie statistisch signifikant von der präklinisch am Einsatzort gemessenen Höhe der pH-Werte unterscheidet. Entsprechend der Fragestellung wurde für den statistischen Vergleich folgende Nullhypothese formuliert:

„Die innerklinisch gemessenen pH-Werte unterscheiden sich nach präklinisch durchgeführter NIV-Therapie bei Patient\*innen mit AECOPD nicht von den präklinisch gemessenen pH-Werten.“

#### **3.2.2 Vergleich der präklinisch und innerklinisch gemessenen PaCO<sub>2</sub>-Werte**

Zudem wird untersucht, ob statistisch signifikante Änderungen der PaCO<sub>2</sub>-Werte zwischen Prä- und Innerklinik nachgewiesen werden können. Entsprechend der Fragestellung wurde für den statistischen Vergleich folgende Nullhypothese formuliert:

„Die innerklinisch gemessenen PaCO<sub>2</sub>-Werte unterscheiden sich nach präklinisch durchgeführter NIV-Therapie bei Patient\*innen mit AECOPD nicht von den präklinisch gemessenen PaCO<sub>2</sub>-Werten.“

### **3.3 Sekundärer Endpunkt – Klinische Komponente**

Um mögliche Änderungen des Bewusstseinszustandes nachzuweisen, werden als sekundäre Zielgröße die prä- und innerklinisch ermittelten GCS-Werte derselben Patient\*innen nach präklinisch durchgeführter NIV-Therapie miteinander verglichen und einer deskriptiven Analyse unterzogen.

#### **3.3.1 Vergleich der präklinisch und innerklinisch bestimmten GCS-Werte**

Entsprechend der Fragestellung wurde auch für den statistischen Vergleich der GCS-Werte folgende Nullhypothese formuliert: „Die innerklinisch ermittelten GCS-Werte unterscheiden sich nach präklinisch durchgeführter NIV-Therapie bei Patient\*innen mit AECOPD nicht von den präklinisch ermittelten GCS-Werten.“

### **3.4 Studiendesign und Setting**

Diese Diplomarbeit entspricht einer retrospektiven Auswertung und Analyse gewonnener Daten des Notarztdokumentationssystems (MEDEA; iLogs) des NEF Graz-Ost am Standort des LKH Universitätsklinikums Graz. Das NEF Graz-Ost ist ununterbrochen mit einem\*r Notarzt\*ärztin und einem\*r Notfallsanitäter\*in besetzt und deckt einsatztechnisch das östliche Stadtgebiet von Graz inklusive des angrenzenden Umlandes mit etwa 200.000 Einwohner\*innen ab. Jährlich werden rund 2.000 Einsätze disponiert, wobei diese traumatische, neurologische, pädiatrische, internistische und toxikologische Krankheitsbilder sowie kardiopulmonale Wiederbelebungen umfassen (57).

#### **3.4.1 Studienpopulation**

In die Studienpopulation eingeschlossene Patient\*innen wurden anhand folgender Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Die Einschlusskriterien der Kohorte zum Vergleich der laborchemischen Komponente unterscheiden sich wie folgt von denen der Kohorte zum Vergleich der Vigilanz. Die Ausschlusskriterien sind für beide Kohorten identisch.

##### **3.4.1.1 Einschlusskriterien - Vergleich der laborchemischen Komponente**

- Alter: 18 Jahre oder älter

- Hauptdiagnose: AECOPD
- Präklinisch initiierte NIV-Therapie
- Präklinisch und innerklinisch dokumentierte BGA

#### **3.4.1.2 Einschlusskriterien - Vergleich der klinischen Komponente**

- Alter: 18 Jahre oder älter
- Hauptdiagnose: AECOPD
- Präklinisch initiierte NIV-Therapie
- Präklinischer GCS  $\leq 12$

#### **3.4.1.3 Ausschlusskriterien für beide Kohorten**

- Präklinisch initiierte invasive Beatmung (endotracheale Intubation)

#### **3.4.2 Ethikkommission**

Es wurde ein Antrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz zur Durchführung dieser retrospektiven Diplomarbeit gestellt. Seitens der Ethikkommission wurde ein positives Votum mit der Ethikkommission-Nummer: 35-300 ex 22/23 ausgestellt.

### **3.5 Datengewinnung**

Die in dieser Diplomarbeit verwendeten Daten stammen aus den Einsatzprotokollen des elektronischen Notarztdokumentationssystems (MEDEA; iLogs) des NEF Graz-Ost am Standort des LKH Universitätsklinikums Graz. Die zugehörigen BGA-Daten, die präklinisch am Einsatzort mittels eines mobilen BGA-Gerätes (epoc® Blutgasanalyse-System; Siemens Healthcare GmbH; München Deutschland) ermittelt werden, sind in diesem Dokumentationssystem miterfasst. Die Daten wurden in „Microsoft® Excel®“ in pseudonymisierter Form übergeben und erstrecken sich über einen Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2020. In diesem Zeitraum wurden alle dokumentierten Notarzteinsätze anhand der Parameter COPD-Exazerbation, durchgeführter NIV-Therapie und präklinisch erfasster BGA gefiltert. Patient\*innen, die initial oder im Verlauf invasiv beatmet wurden, wurden von der Studie ausgeschlossen. Nach Festlegung der Studienpopulation entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die, den Einsätzen zugehörigen Werte der ersten innerklinischen BGA aus dem Krankenhausinformationssystem (openMEDOCS) der KAGES (Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft) erhoben und ergänzt. Fälle mit unvollständig oder nicht

dokumentierten BGA-Daten wurden nicht eingeschlossen. Im Anschluss wurden alle Patient\*innen mit AECOPD gefiltert, die präklinisch mittels NIV versorgt wurden und zum Zeitpunkt des Eintreffens des\*der Notarztes\*Notärztin einen initialen GCS von 12 oder weniger aufwiesen. Die korrespondierenden innerklinischen GCS-Werte bei der Übergabe im Krankenhaus waren ebenfalls im Notarztdokumentationssystem enthalten.

### **3.5.1 Beatmungsgeräte**

Am NEF Graz-Ost des LKH Universitätsklinikums Graz werden die zwei Beatmungsgeräte „Oxylog 3000“ (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) und „Monnal T60“ (Air Liquide S.A., Paris, Frankreich) verwendet. Der Oxylog 3000 ist ein zeitgesteuertes, volumenkonstantes und druckkontrolliertes, pneumatisch (von Sauerstoffzufuhr abhängig) betriebenes Beatmungsgerät, das verschiedene druck- und volumenkontrollierte Beatmungsformen unterstützt. Mögliche Beatmungsmodi sind IPPV (engl. intermittent positive pressure ventilation), SIMV/ASB (engl. synchronized intermittent mandatory ventilation), CPAP/ASB und BIPAP/ASB (58). Der Monnal T60 ermöglicht ebenfalls diverse druck- und volumenkontrollierte Beatmungsmodi und ist ein turbinenbetriebenes Beatmungsgerät (59). Beide Geräte sind für die Durchführung einer NIV geeignet (58,59). Als Interfaces werden am NEF Graz-Ost in erster Linie Mund-Nasen-Masken und sogenannte „Full-Face“-Masken verwendet.

### **3.5.2 epoc® Blutgasanalyzesystem**

Zur präklinischen Bestimmung der Blutgase, im Sinne eines Point-of-Care Verfahrens wird am NEF Graz-Ost das tragbare Blutgasanalyzesystem epoc® (Siemens Healthineers AG, Erlangen, Deutschland), um schwerwiegende Störungen des Säure-Basen-Haushaltes zu erkennen, verwendet. Die Messung des pH-Wertes und des PaCO<sub>2</sub> erfolgen potentiometrisch und können mit heparinisierten, nicht antikoagulierten-arteriellen-, sowie venösen und kapillären Vollblut durchgeführt werden. Beide Werte sind temperaturabhängig und werden durch das System daher bei 37°C bestimmt. Zusätzlich können die Werte anhand der Körpertemperatur der betroffenen Person korrigiert gemessen werden (60).

## **3.6 Statistik**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten sowie die Erstellung von Grafiken und Diagrammen erfolgte mit den Programmen „Microsoft® Excel®“ und „IBM SPSS Statistics 29“.

### **3.6.1 Beschreibung der Stichproben**

Zu Beginn der statistischen Auswertung erfolgt eine deskriptive Darstellung der prä- und innerklinisch erhobenen pH- und PaCO<sub>2</sub>-Daten sowie der GCS. Diese werden numerisch anhand der üblichen Streu- und Lagemaße wie Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum sowie des ersten und dritten Quartils und grafisch mittels Boxplots dargestellt. Die deskriptive Statistik erfolgt separat für die prä- und innerklinischen Werte jedes Parameters, um mögliche Änderungen deutlich zu veranschaulichen und miteinander vergleichen zu können. Für kategorielle Variablen, wie die demografischen Daten (Alter, Geschlecht) der in die Stichproben eingeschlossenen Patient\*innen, werden die Häufigkeiten berechnet und grafisch veranschaulicht.

### **3.6.2 Statistische Auswertung**

Nach der deskriptiven Darstellung der Merkmalsausprägungen wird die Forschungsfrage dieser Diplomarbeit untersucht. Dazu werden statistische Tests eingesetzt. Vor der Durchführung dieser Tests wird die Verteilung der Stichproben untersucht. Für bestimmte Testarten, sogenannte parametrische Tests (z. B. t-Test), wird eine Normalverteilung der Daten vorausgesetzt. Da medizinische Daten häufig nicht normalverteilt sind, ist es jedoch erforderlich, dies vor dem Vergleich der Stichproben zu überprüfen. Dies kann durch die Analyse von Histogrammen, Mittelwert und Median, Schiefe und Kurtosis, Q-Q-Plots sowie durch Normalverteilungstests (Kolmogorov-Smirnov-Test, Shapiro-Wilk-Test) erfolgen. Bei Normalverteilungstests wird in der Nullhypothese angenommen, dass eine Normalverteilung vorliegt (61). Unterschreitet der p-Wert (Wahrscheinlichkeit, dass das Testergebnis zufällig eingetroffen ist) das Signifikanzniveau ( $\alpha$ ) von 0,05, wird die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen (62), dass keine Normalverteilung vorliegt (61). In dieser Diplomarbeit wird die Verteilung der Stichproben grafisch durch Histogramme mit Normalverteilungskurve und analytisch durch den Shapiro-Wilk-Test überprüft. Da es sich bei den Daten um zwei verbundene bzw. paarige Stichproben handelt (Merkmale, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht werden), wird ein geeigneter Lagetest herangezogen (62). Bei verbundenen Stichproben, die normalverteilt sind, wird der t-Test verwendet. Bei nicht normalverteilten Stichproben wird der Wilcoxon-Rangsummen-Test herangezogen (61). Liefern diese Tests einen p-Wert unter 0,05, wird die Nullhypothese, dass keine Änderung aufgetreten ist abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen (61,62).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation

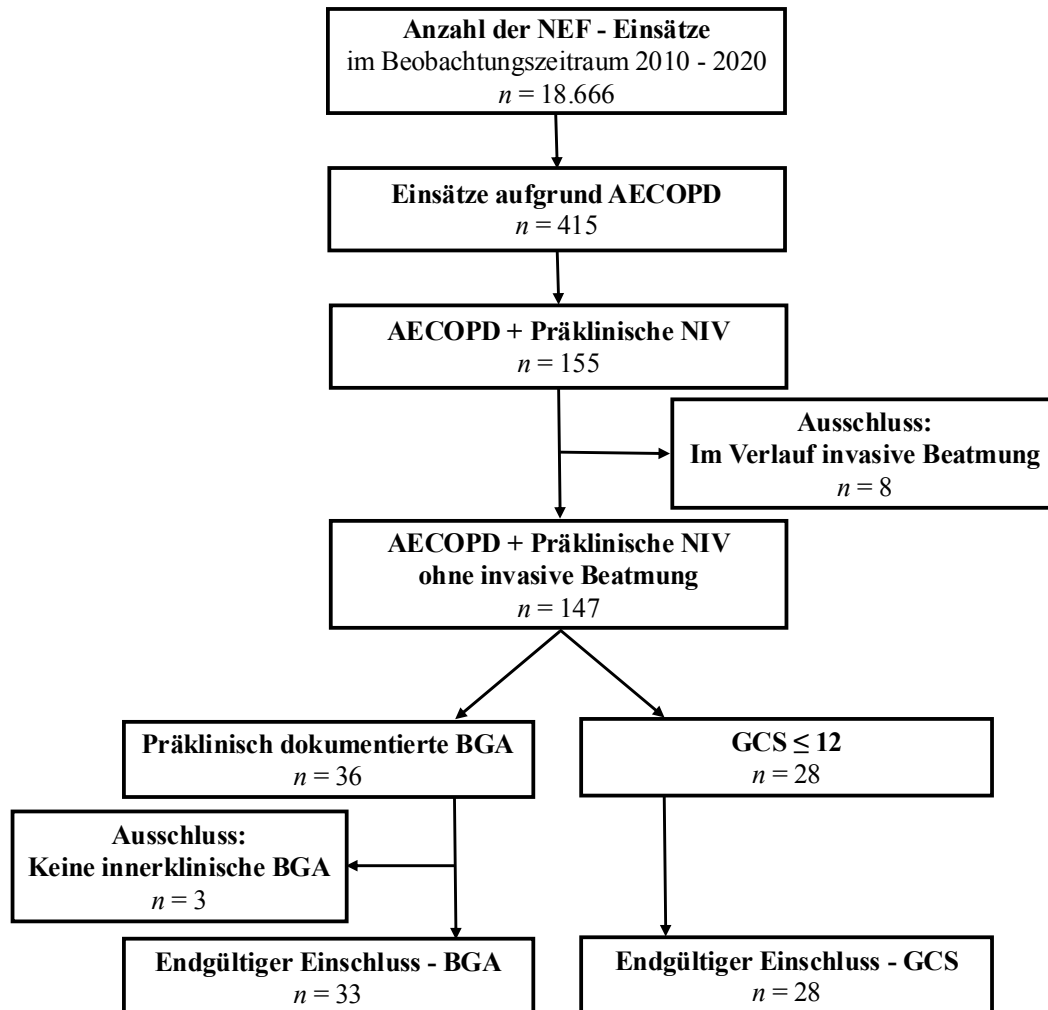


Abbildung 4: Studienpopulation  
NEF = Notarzteinsatzfahrzeug, AECOPD = Akut-exazerbierte COPD, NIV = non-invasive ventilation,  
BGA = Blutgasanalyse, GCS = Glasgow Coma Scale

Im Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2020 wurde das NEF Graz-Ost insgesamt zu 18.666 Einsätzen alarmiert. In 415 Fällen war eine AECOPD der Grund für die Alarmierung, wobei in 155 dieser Fälle bereits präklinisch eine NIV-Therapie eingesetzt wurde. Bei 8 dieser Fälle musste nach einem initialen Versuch mit NIV die Beatmungsform auf eine invasive Methode mit endotrachealer Intubation umgestellt werden. Alle invasiv beatmeten Patient\*innen wurden von der Analyse ausgeschlossen. Bei 36 der noch verbleibenden 147 Fälle war eine präklinisch dokumentierte BGA vorhanden. Die entsprechenden innerklinischen BGA-Daten aus openMEDOCS waren in 3 Fällen fehlend oder unvollständig, sodass letztendlich 33 Patient\*innen in den statistischen Vergleich der prä- und innerklinischen pH- und PaCO<sub>2</sub>-

Werte einbezogen werden konnten. 28 Patient\*innen präsentierten sich am Einsatzort mit einem GCS von 12 oder weniger und konnten für den Vergleich der prä- und innerklinischen GCS-Werte herangezogen werden.

## 4.2 Primäre Endpunkte – Laborchemische Komponente

Die Studienpopulation, die aus 33 Fällen besteht und zur Auswertung der primären Endpunkte herangezogen wurde, setzt sich aus 22 Männern und 11 Frauen zusammen. Das Durchschnittsalter beträgt 72 Jahre, wobei die jüngste eingeschlossene Person 57 Jahre und die älteste 95 Jahre alt war. Somit beträgt die Altersspannweite 38 Jahre. Im folgenden Histogramm ist die Altersverteilung der Studienpopulation dargestellt:

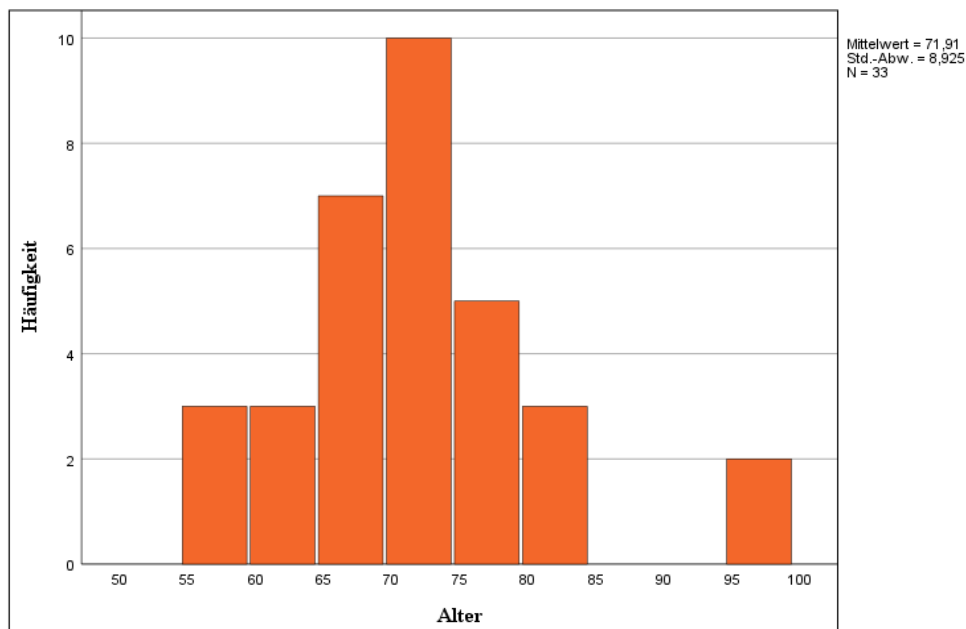


Abbildung 5: Histogramm – Altersverteilung

### 4.2.1 Vergleich der präklinisch und innerklinisch gemessenen pH-Werte

Bei den 33 Patient\*innen mit AECOPD, die bereits präklinisch mittels NIV-Therapie versorgt wurden, konnten folgende Unterschiede in den pH-Werten zwischen der präklinischen und der ersten innerklinischen Messung nachgewiesen werden. Es konnte ein Anstieg des Medians des pH-Wertes von 7,22 auf 7,27 im Verlauf der präklinischen Versorgung festgestellt werden. Bei einer Person wurde sogar ein Anstieg von 6,92 auf 7,26 beobachtet. Allerdings zeigte sich bei einigen Betroffenen auch eine Abnahme des pH-Wertes. Beispielsweise fiel der pH-Wert bei einer Person von 7,25 auf 7,19.

In der folgenden Tabelle sind die Veränderungen weiterer relevanter Lage- und Streumaße angeführt:

	Präklinischer pH-Wert	Innerklinischer pH-Wert
1. Quartil	7,18	7,21
Median	7,22	7,27
3. Quartil	7,27	7,32
Minimum	6,92	7,02
Maximum	7,40	7,40

Tabelle 2: Deskriptive Statistik – pH

Zur besseren Veranschaulichung sind die Veränderungen des pH-Wertes zusätzlich in Form von Boxplots dargestellt:

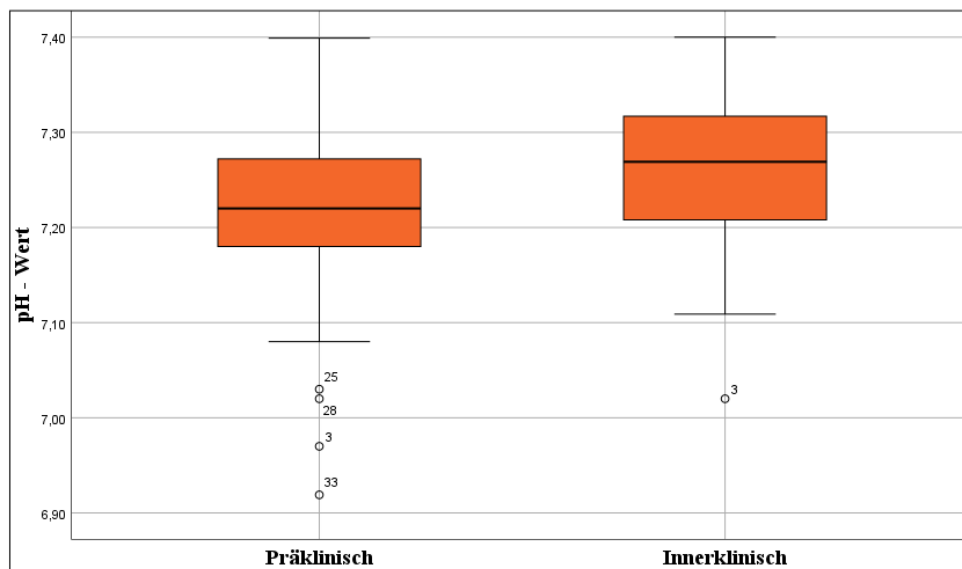


Abbildung 6: Boxplot – pH

#### 4.2.1.1 Überprüfung auf Normalverteilung

Vor der Durchführung des statistischen Tests werden die Verteilungen der Merkmalsausprägungen mittels Histogramm (Abb. 7 und 8) und Shapiro-Wilk-Test (Tab. 3) überprüft. Obwohl die Signifikanz des Shapiro-Wilk-Tests ( $p\text{-Wert} > 0,05$ ) sowohl für die prä- als auch für die innerklinischen pH-Werte darauf hindeutet, dass die Nullhypothese einer bestehenden Normalverteilung nicht abgelehnt werden kann, wird aufgrund der grafisch erkennbaren Abweichungen von der Normalverteilungskurve davon ausgegangen, dass die Daten der präklinischen pH-Werte nicht normalverteilt sind.

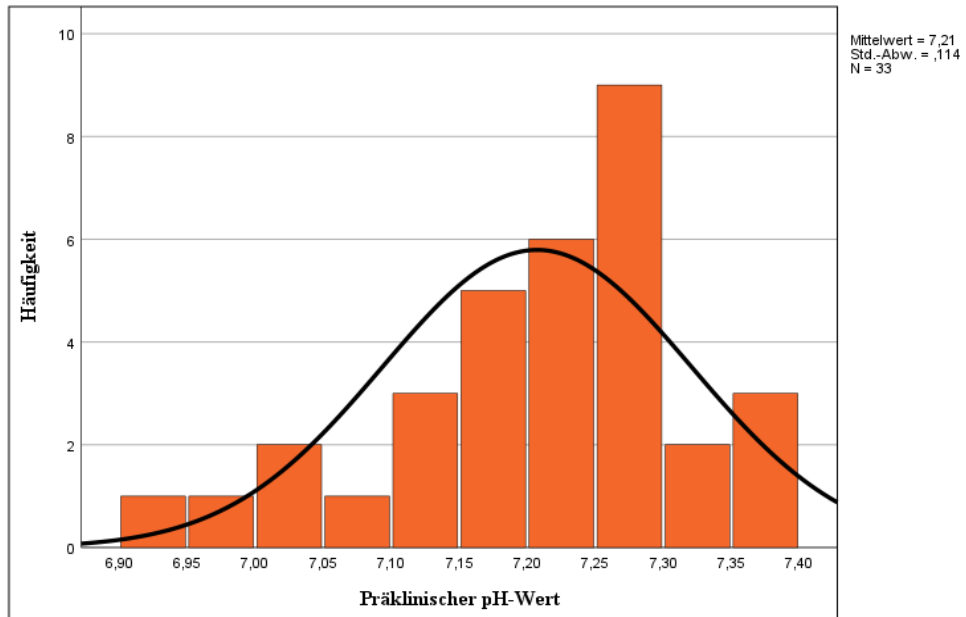


Abbildung 7: Histogramm - Präklinischer pH

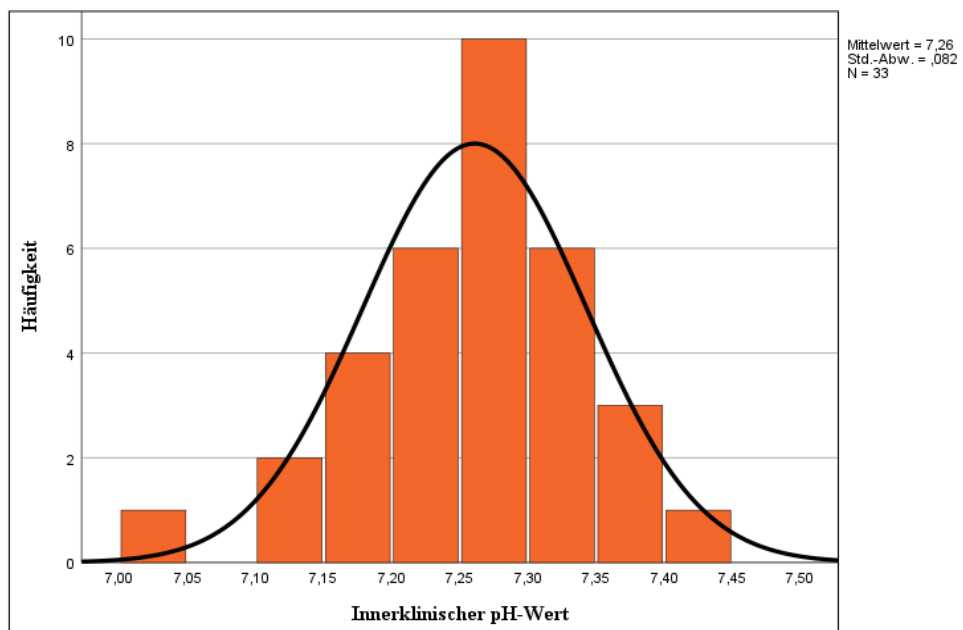


Abbildung 8: Histogramm - Innerklinischer pH

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz
Präklinischer pH-Wert	,951	33	,142
Innerklinischer pH-Wert	,962	33	,302

Tabelle 3: Shapiro-Wilk Test – pH

#### 4.2.1.2 Wilcoxon-Rangsummen Test

Dementsprechend wird für zwei verbundene Stichproben, die nicht normalverteilt sind, der Wilcoxon-Rangsummen-Test durchgeführt, um festzustellen, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den prä- und innerklinischen pH-Werten vorliegt. Der Test liefert einen signifikanten p-Wert von 0,027. Somit wird die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den prä- und innerklinischen pH-Werten bei Patient\*innen mit AECOPD, die präklinisch mittels NIV versorgt wurden, vorliegt, angenommen (Tab. 4). Die mediane Differenz wurde mittels Hodges-Lehmann Methode auf 0,039 bei einem 95% Konfidenzintervall (KI) von 0,006 bis 0,83 geschätzt.

Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
Der Median der Differenzen zwischen Präklinischer pH-Wert und Innerklinischer pH-Wert ist gleich 0.	Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben	<b>,027</b>	Nullhypothese ablehnen

Tabelle 4: Wilcoxon Test – pH

In Abbildung 9 ist die Anzahl der positiven und negativen Differenzen grafisch dargestellt.

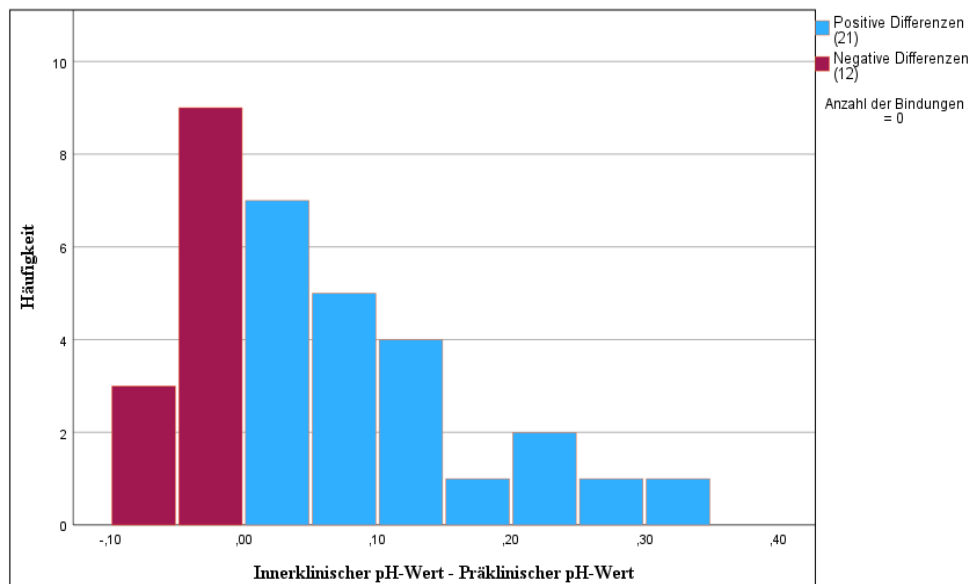


Abbildung 9: Positive und negative Differenzen - pH



	Präklinischer PaCO <sub>2</sub>	Innerklinischer PaCO <sub>2</sub>
	[mmHg]	[mmHg]
1. Quartil	59,7	49,0
Median	73,3	61,3
3. Quartil	92,5	76,4
Minimum	36,4	39,3
Maximum	197,0	108,0

Tabelle 5: Deskriptive Statistik - PaCO<sub>2</sub>  
PaCO<sub>2</sub> = Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Zur besseren Veranschaulichung sind die Veränderungen der prä- und innerklinischen PaCO<sub>2</sub>-Werte zusätzlich in Form von Boxplots dargestellt:

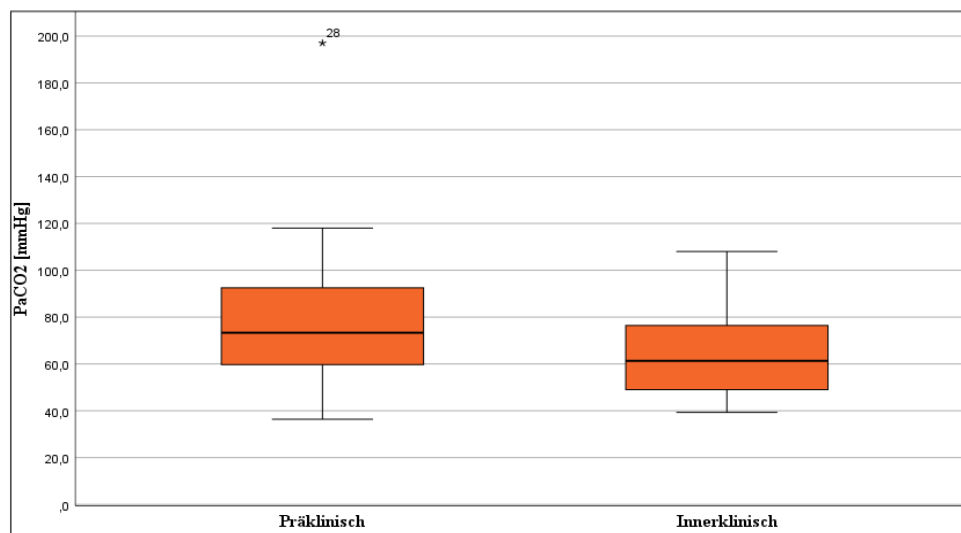


Abbildung 11: Boxplot - PaCO<sub>2</sub>  
PaCO<sub>2</sub> = Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

#### 4.2.2.1 Überprüfung auf Normalverteilung

Die Verteilung der Stichproben zeigt sowohl für die prä- als auch für die innerklinischen Werte deutliche Abweichungen von der Normalverteilungskurve (Abb. 12 und 13). Der Shapiro-Wilk Test liefert für beide Stichproben einen p-Wert unter 0,05, wodurch die Nullhypothese verworfen werden muss (Tab. 6). Es wird die Alternativhypothese, dass die prä- und innerklinischen PaCO<sub>2</sub>-Daten nicht normalverteilt vorliegen, angenommen.

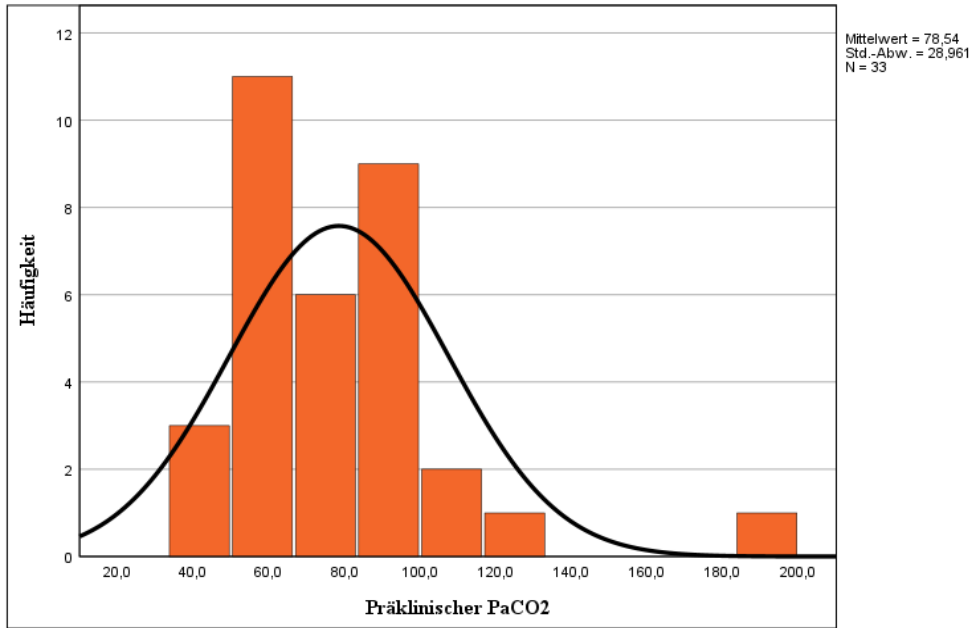


Abbildung 12: Histogramm - Präklinischer PaCO<sub>2</sub>  
PaCO<sub>2</sub> = Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

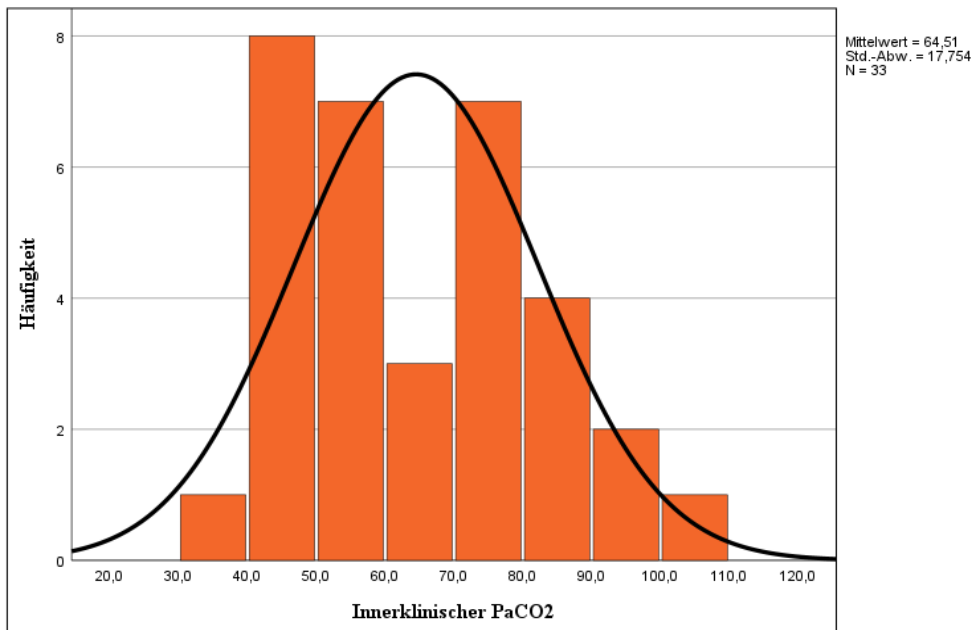


Abbildung 13: Histogramm - Innerklinischer PaCO<sub>2</sub>  
PaCO<sub>2</sub> = Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz
Präklinischer PaCO <sub>2</sub>	,827	33	<,001
Innerklinischer PaCO <sub>2</sub>	,917	33	,015

Tabelle 6: Shapiro-Wilk Test - PaCO<sub>2</sub>  
PaCO<sub>2</sub> = Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

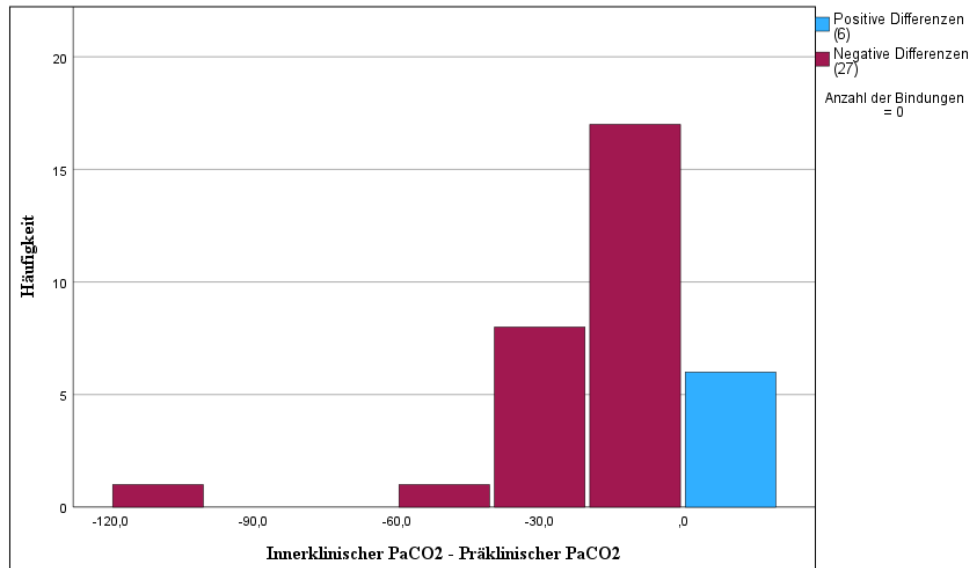
#### 4.2.2.2 Wilcoxon-Rangsummen Test

Bei nicht normalverteilten, verbundenen Stichproben wird wiederum der Wilcoxon-Rangsummen-Test durchgeführt. Der Test liefert einen signifikanten p-Wert kleiner als 0,001, wodurch die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den prä- und innerklinischen PaCO<sub>2</sub>-Werten bei Patient\*innen mit AECOPD, die präklinisch mittels NIV versorgt wurden, vorliegt. Die mediane Differenz wurde mittels Hodges-Lehmann Methode auf -11,15 mmHg bei einem 95% KI von -17,0 mmHg bis -5,9 mmHg geschätzt.

Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
Der Median der Differenzen zwischen Präklinischer PaCO <sub>2</sub> und Innerklinischer PaCO <sub>2</sub> ist gleich 0.	Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben	<,001	Nullhypothese ablehnen

*Tabelle 7: Wilcoxon Test – PaCO<sub>2</sub>  
PaCO<sub>2</sub> = Arterieller Kohlendioxidpartialdruck*

In Abbildung 14 ist die Anzahl der positiven und negativen Differenzen grafisch dargestellt.



*Abbildung 14: Positive und negative Differenzen – PaCO<sub>2</sub>  
PaCO<sub>2</sub> = Arterieller Kohlendioxidpartialdruck*

Das folgende Liniendiagramm (Abb. 15) zeigt die Veränderungen der PaCO<sub>2</sub>-Werte in allen untersuchten Einzelfällen:

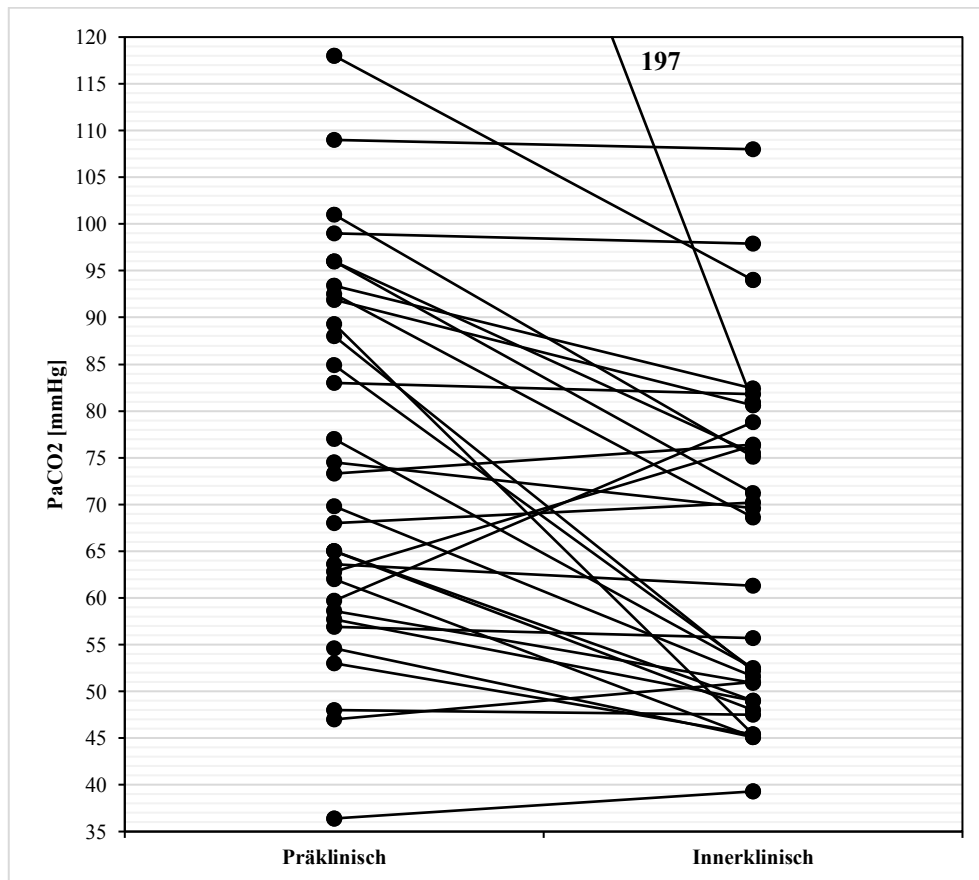


Abbildung 15: Veränderungen der PaCO<sub>2</sub>-Werte in den einzelnen Fällen  
 Zur besseren Sichtbarkeit wurde der präklinische Ausreißer von 197mmHg grafisch nicht komplett dargestellt.  
 PaCO<sub>2</sub> = Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

### 4.3 Sekundärer Endpunkt – Klinische Komponente

#### 4.3.1 Vergleich der präklinisch und innerklinisch bestimmten GCS-Werte

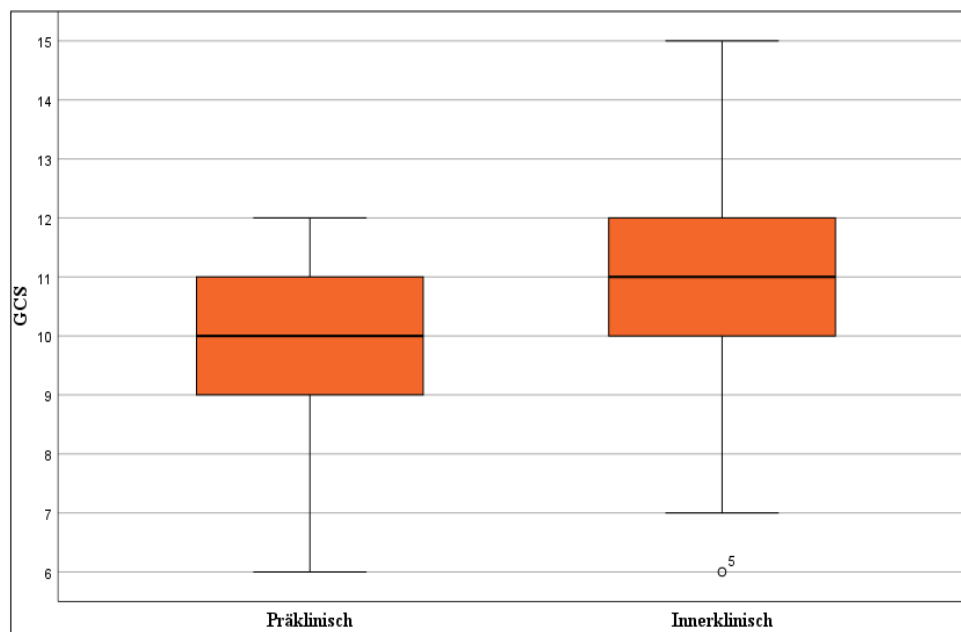
Die Studienpopulation von 28 AECOPD-Patient\*innen, die präklinisch mittels NIV versorgt wurden und für den Vergleich der prä- und innerklinischen GCS-Werte herangezogen wurden, setzt sich aus 14 Frauen und 14 Männern zusammen. Das Durchschnittsalter beträgt 74 Jahre, wobei die jüngste Person 52 und die älteste Person 95 Jahre alt war. Das entspricht einer Altersspannweite von 43 Jahren. Zwischen dem Eintreffen des\*der Notarztes\*ärztin am Einsatzort und der Übergabe der Patient\*innen im Krankenhaus konnte eine geringgradige Verbesserung des Bewusstseinszustandes festgestellt werden. Der Median des GCS ist im Verlauf der präklinischen Versorgung von 10 auf 11 angestiegen. In Einzelfällen

wurden deutliche Verbesserungen des Bewusstseinszustandes festgestellt, mit einem Anstieg des GCS von 9 auf 15 oder 12 auf 15. In manchen Fällen kam es auch zu Verschlechterungen. Eine Person zeigte eine Abnahme von 11 auf 10 und eine andere von 8 auf 7. Insgesamt verbesserte sich der GCS in 13 Fällen, blieb in 12 Fällen unverändert und verschlechterte sich in 3 Fällen. In der folgenden Tabelle sind die Veränderungen weiterer relevanter Lage- und Streumaße aufgeführt:

	Präklinischer GCS	Innerklinischer GCS
1. Quartil	9	10
Median	10	11
3. Quartil	11	12
Minimum	6	6
Maximum	12	15

*Tabelle 8: Deskriptive Statistik - GCS*  
*GCS = Glasgow Coma Scale*

Zur besseren Veranschaulichung sind die Veränderungen der prä- und innerklinischen GCS-Werte zusätzlich in Form von Boxplots dargestellt:



*Abbildung 16: Boxplot – GCS*  
*GCS = Glasgow Coma Scale*

### 4.3.1.1 Überprüfung auf Normalverteilung

Die Verteilung der Stichproben zeigt sowohl für die prä- als auch für die innerklinischen Werte deutliche Abweichungen von der Normalverteilungskurve (Abb. 17 und 18).

Der Shapiro-Wilk Test liefert für beide Stichproben einen p-Wert unter 0,05, wodurch die Nullhypothese verworfen werden muss (Tab. 9). Es wird die Alternativhypothese, dass die prä- und innerklinischen GCS-Daten nicht normalverteilt vorliegen, angenommen.

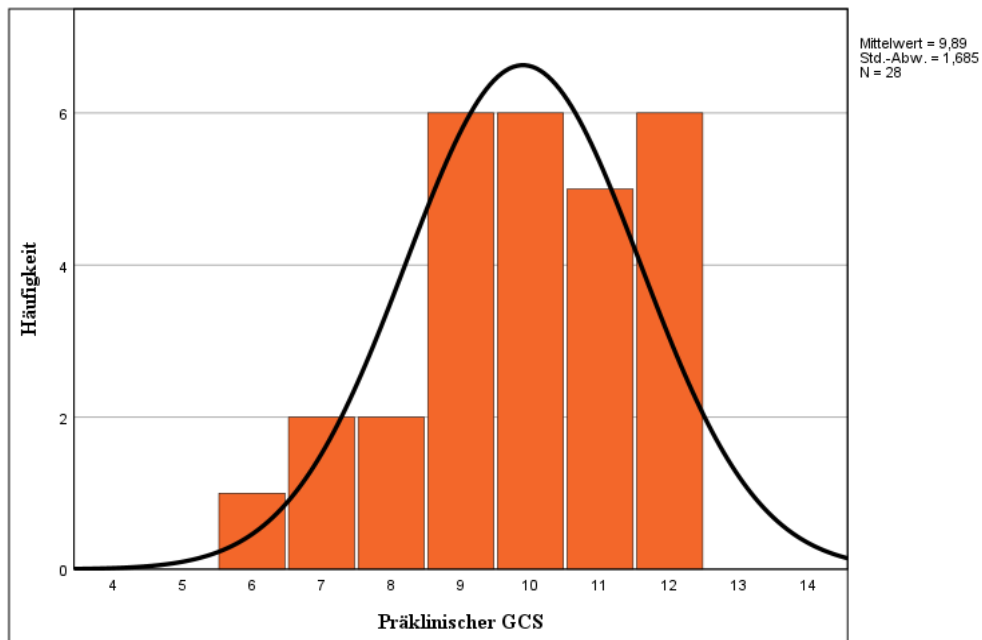


Abbildung 17: Histogramm - Präklinischer GCS  
GCS = Glasgow Coma Scale

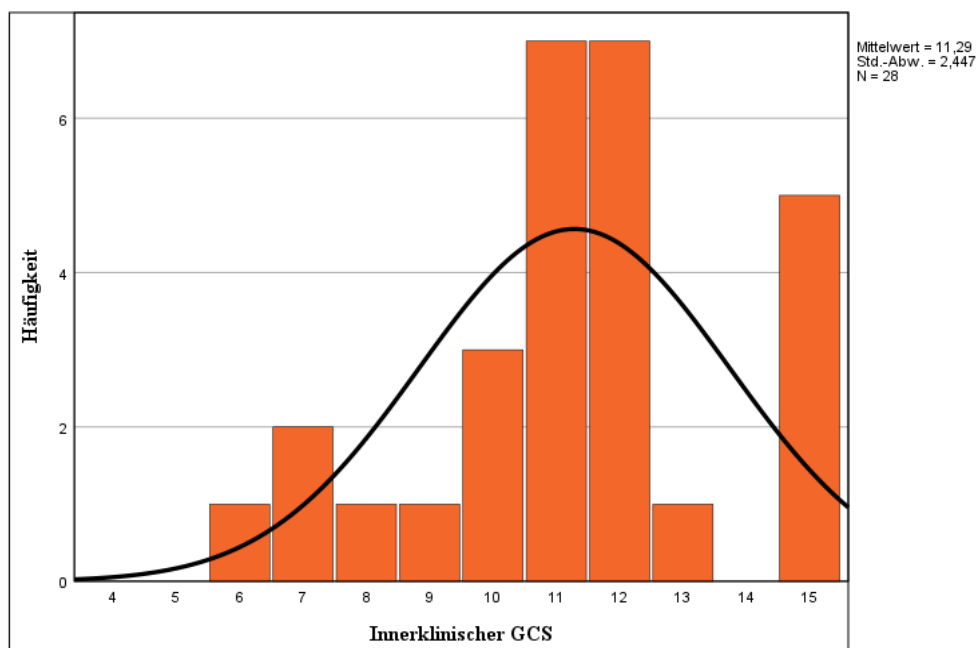


Abbildung 18: Histogramm - Innerklinischer GCS  
GCS = Glasgow Coma Scale

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz
Präklinischer GCS	,924	28	<b>,044</b>
Innerklinischer GCS	,924	28	<b>,042</b>

Tabelle 9: Shapiro-Wilk Test - GCS  
GCS = Glasgow Coma Scale

### 4.3.1.2 Wilcoxon-Rangsummen Test

Für zwei verbundene, nicht normalverteilte Stichproben wurde erneut der Wilcoxon-Rangsummen-Test herangezogen. Dieser ergab einen signifikanten p-Wert von 0,002, das zur Ablehnung der Nullhypothese und zur Annahme der Alternativhypothese führte. Somit konnte bei Patient\*innen mit AECOPD, die bereits präklinisch mittels NIV therapiert wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung des Bewusstseinszustandes anhand des GCS nachgewiesen werden. Die mediane Differenz wurde mittels Hodges-Lehmann Methode auf 1,5 bei einem 95% KI von 0,0 bis 2,0 geschätzt.

Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
Der Median der Differenzen zwischen Präklinischer GCS und Innerklinischer GCS ist gleich 0.	Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben	<b>,002</b>	Nullhypothese ablehnen

Tabelle 10: Wilcoxon Test – GCS  
GCS = Glasgow Coma Scale

In Abbildung 19 ist die Anzahl der positiven und negativen Differenzen grafisch dargestellt.

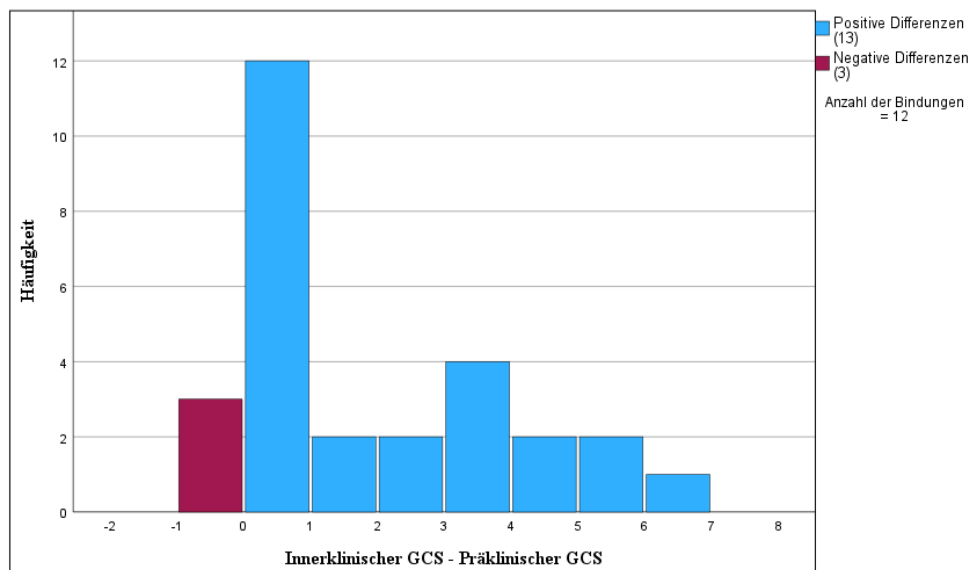


Abbildung 19: Positive und negative Differenzen – GCS  
GCS = Glasgow Coma Scale

Das folgende Liniendiagramm (Abb. 20) zeigt die Veränderungen der GCS-Werte in allen untersuchten Einzelfällen:

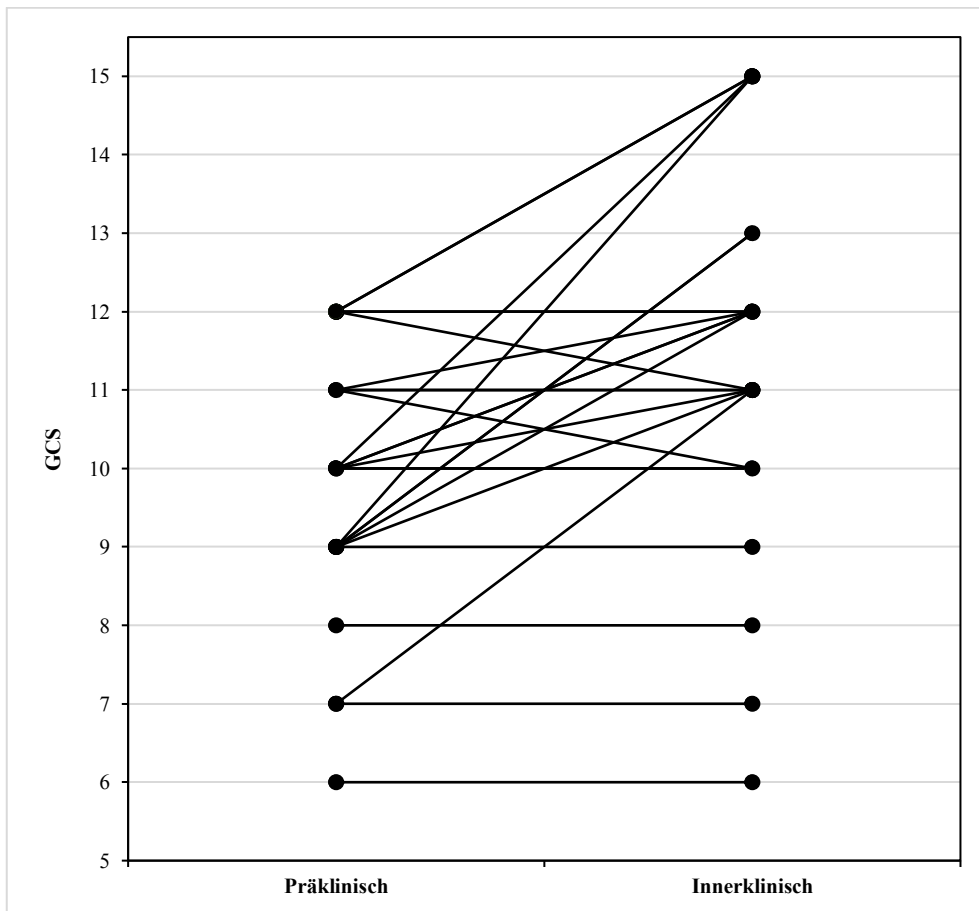


Abbildung 20: Veränderungen der GCS-Werte in den einzelnen Fällen  
GCS = Glasgow Coma Scale

## 5 Diskussion

### 5.1 Interpretation und Vergleich der Ergebnisse

Diese Diplomarbeit hat primär die Forschungsfrage untersucht, ob der präklinische Einsatz von NIV bei Patient\*innen mit AECOPD zu einer Verbesserung des laborchemischen Zustands anhand der BGA führt. Dazu wurden am Beispiel des NEF Graz-Ost des LKH Universitätsklinikums Graz die prä- und innerklinischen pH- und PaCO<sub>2</sub>-Werte verglichen. In den Ergebnissen resultierte eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl der innerklinischen pH- als auch der innerklinischen PaCO<sub>2</sub>-Werte. Der Median des pH-Wertes zeigte einen Anstieg von 7,22 auf 7,27 ( $p = 0,027$ ), während der Median des PaCO<sub>2</sub> von 73,3 mmHg auf 61,3 mmHg ( $p < 0,001$ ) gesenkt werden konnte. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse und die Antwort auf die formulierte Forschungsfrage können jedoch nicht ausschließlich auf diesen Resultaten gestützt werden und müssen differenzierter betrachtet werden.

Eine vorrangegangene Diplomarbeit, die am selben Notarztstützpunkt durchgeführt wurde, konnte bereits ähnliche Ergebnisse erzielen. Diese zeigte eine Verbesserung des Medians des pH-Wertes von 7,33 auf 7,36 und eine Reduktion des Medians des PaCO<sub>2</sub> von 60 mmHg auf 50,4 mmHg. Der Beobachtungszeitraum der genannten Arbeit umfasst jedoch nur die Jahre 2010 bis 2015, wodurch eine sehr kleine Studienpopulation resultierte. Nur 5 Patient\*innen mit AECOPD konnten in den Vergleich der prä- und innerklinischen BGA eingeschlossen werden, wodurch die Aussagekraft deutlich eingeschränkt ist (63).

Viele groß angelegte Studien haben bereits die Wirksamkeit von NIV bei akut-respiratorischer Insuffizienz untersucht und belegt. Ein „Cochrane Database Systematic Review“ konnte eine Abnahme der Mortalität, der Notwendigkeit zur endotrachealen Intubation und einen Anstieg des durchschnittlichen pH-Wertes um 0,05 und des durchschnittlichen PaO<sub>2</sub> um 7,47 mmHg innerhalb der ersten Stunde nachweisen. Post-hoc konnte auch eine signifikante Reduktion des PaCO<sub>2</sub> festgestellt werden (5).

Brochard et al. konnten bereits 1990 einen signifikanten Anstieg des durchschnittlichen pH-Wertes von  $7,31 \pm 0,08$  auf  $7,38 \pm 0,07$  ( $p < 0,01$ ) sowie eine Abnahme des durchschnittlichen PaCO<sub>2</sub> von  $68 \pm 17$  mmHg auf  $55 \pm 15$  mmHg ( $p < 0,01$ ) genau 45 Minuten nach Einleitung der NIV nachweisen (64). Diese Studien beziehen sich jedoch meist auf den innerklinischen Bereich und unterscheiden nicht zwischen den Ursachen respiratorischer Insuffizienz (3,4).

Abubacker et al. haben in einem systematischen Review als eine der wenigen Arbeiten den prähospitalen Einsatz von NIV sowohl bei AECOPD als auch bei kardialem Lungenödem untersucht. Entsprechend den Ergebnissen dieses Reviews führt die NIV-Therapie auch präklinisch zu einer Reduktion von Intubationsraten und der damit verbundenen Komplikationen, wodurch sie sich als wirksame präklinische Maßnahme erweist (6). Allerdings schränkt die fehlende Differenzierung zwischen AECOPD und kardialen Lungenödem als Ursache der respiratorischen Insuffizienz die Aussagekraft bezüglich der spezifischen Wirksamkeit der NIV bei AECOPD ein. Weitere Studien zur präklinischen NIV-Therapie unterscheiden ebenfalls nicht zwischen AECOPD und kardialen Lungenödem als Ursache (46–48). Um dieser Problematik entgegenzuwirken, liefert diese Diplomarbeit Informationen zur präklinischen Wirksamkeit der NIV, ausschließlich bei AECOPD-Patient\*innen. Die nachgewiesene laborchemische Verbesserung des Patient\*innenzustandes durch einen statistisch signifikanten Anstieg des pH-Wertes und einer signifikanten Abnahme des PaCO<sub>2</sub> deuten darauf hin, dass die NIV-Therapie bei Patient\*innen mit AECOPD auch präklinisch als wirksame Form der Atemunterstützung bzw. Therapiemaßnahme angesehen werden kann. Besonders auffällig war, dass auch bei Patient\*innen mit schwerer Azidose, ein deutlicher Anstieg des pH-Wertes erreicht werden konnte. So wurde beispielsweise bei einer Person ein bemerkenswerter Anstieg des pH-Wertes von 6,92 auf 7,26 beobachtet. Das führt zur Annahme, dass auch Patient\*innen mit ausgeprägter Azidämie von einer NIV-Therapie im präklinischen Bereich profitieren.

Osadnik et al. haben bereits im Jahr 2017 festgestellt, dass auch Patient\*innen mit schwerer Azidose (pH < 7,3) von einer NIV-Therapie, wenn diese auf einer Intensivstation durchgeführt wird, profitieren (5). Ohnehin soll entsprechend der S2k-Leitlinie von Westhoff et al. bei jedem\*er Patient\*in mit einem pH-Wert von 7,35 oder niedriger (ohne Untergrenze) primär eine NIV-Therapie eingeleitet werden (4). Entsprechend den Ergebnissen dieser Arbeit, kann diese Empfehlung möglicherweise auch auf den präklinischen Bereich ausgeweitet werden.

Demgegenüber ist im Rahmen der Datenauswertung aufgefallen, dass die präklinische NIV-Therapie nicht bei jedem\*jeder AECOPD-Patienten\*in eine Besserung erzielen konnte. Bei 8 Fällen musste nach initialer NIV-Therapie aufgrund einer Verschlechterung des Patient\*innenzustandes eine endotracheale Intubation durchgeführt und auf eine invasive Beatmungsform umgestellt werden, da keine ausreichende respiratorische Stabilisierung erreichen werden konnte. Bei einer Person ist im Verlauf der NIV-Therapie sogar ein Herz-Kreislauf-Stillstand aufgetreten. Auch die S2k-Leitlinien berichten von divergierenden

Ergebnissen bezüglich der Intubationsraten und Mortalität in vielen Studien, die den prähospitalen Einsatz von NIV bei Patient\*innen mit nicht-traumatischer, akut-respiratorischer Insuffizienz untersucht haben (4). Die Notwendigkeit zur Intubation in 8 von 155 AECOPD-Fällen, die zuvor mittels NIV therapiert wurden, ist zwar gering, aber dennoch vorhanden. Der tatsächliche Effekt der präklinischen NIV auf die Intubationshäufigkeit kann anhand dieser retrospektiven Arbeit nicht abgeschätzt werden, da keine Kontrollgruppe ohne präklinisch durchgeführter NIV untersucht wurde. Es sind weitere qualitativ hochwertige Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich, um fundierte Aussagen zur präklinischen Intubationshäufigkeit und Mortalität von AECOPD-Patient\*innen, die zuvor mittels NIV therapiert wurden, treffen zu können.

Im Sinne eines sekundären Endpunktes wurde die Forschungsfrage untersucht, ob eine präklinisch durchgeführte NIV-Therapie bei AECOPD-Patient\*innen zu einer Verbesserung des Bewusstseinszustandes anhand der GCS führt. Alle Patient\*innen mit einer präklinisch dokumentierten GCS von 12 oder weniger wurden eingeschlossen, um mögliche Verbesserungen einer hyperkapnie-bedingten Bewusstseinsbeschränkung zu erfassen. Patient\*innen mit einer GCS von 13, 14 oder 15 wurden bewusst von der Auswertung ausgeschlossen, da diese Werte bereits einem normalen bzw. annähernd normalen Bewusstseinszustand entsprechen, wodurch keine signifikante Verbesserung der Vigilanz zu erwarten ist und man eben gezielt das Kollektiv der Patient\*innen mit hyperkapnie-bedingter Vigilanzminderung untersuchen wollte. Würde man Patient\*innen ohne bzw. mit nur minimaler Vigilanzminderung in die Auswertung miteinbeziehen, könnte der mögliche Effekt verschleiert werden. Es konnte eine statistisch signifikante Verbesserung nachgewiesen werden, wobei der Median der GCS-Werte von 10 auf 11 ( $p = 0,002$ ) angestiegen ist. Es lässt sich vermuten, dass eine bereits präklinisch initiierte NIV-Therapie bei Patient\*innen mit AECOPD mit einer Besserung der hyperkapnie-bedingten Vigilanzminderung und somit des Bewusstseinszustandes einhergeht. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse aufgrund einiger limitierender Faktoren, wie im Kapitel 5.2 dargestellt, deutlich eingeschränkt. Zudem gibt es kaum vergleichbare Studien, die die Auswirkungen der präklinischen NIV-Therapie auf den Bewusstseinszustand oder den GCS bei AECOPD-Patient\*innen untersuchen, was die Beurteilung der Relevanz der Ergebnisse erheblich einschränkt.

## 5.2 Limitationen

Trotz der signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der primären (pH, PaCO<sub>2</sub>) und sekundären (GCS) Endpunkte ist die Aussagekraft dieser Studie durch mehrere limitierende Faktoren eingeschränkt. Die Antworten auf die formulierten Forschungsfragen können nicht ausschließlich auf den statistischen Ergebnissen basieren und erfordern eine differenziertere Betrachtung.

Die Arbeit ist eine retrospektive Analyse, in der von Notärzten\*innen dokumentierte Daten ausgewertet und statistisch untersucht wurden. Eine auffällig uneinheitliche, unklare sowie häufig fehlende Dokumentation von Hauptdiagnose, Beatmungsform und BGA führte dazu, dass weniger Patient\*innen als erwartet in die Analyse einbezogen werden konnten. Häufig wurden im Notarztdokumentationssystem mehrere Differentialdiagnosen als mögliche Ursachen des respiratorischen Versagens angegeben. Besonders die Abgrenzung zum kardialen Lungenödem erschien in vielen Fällen als schwierig. Dies ist unter anderem auf die eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten im präklinischen Bereich zurückzuführen. In Bezug auf die Beatmungsform war oft unklar, ob eine Sauerstoffgabe per Gesichtsmaske, eine NIV oder eine invasive Beatmung durchgeführt wurde. Zudem waren die BGA-Daten teils unvollständig oder gar nicht dokumentiert. Insbesondere bei Patient\*innen, die in externe Zielkrankenhäuser transportiert wurden, fehlten die innerklinischen Werte vollständig. Trotz der häufig unklaren Dokumentation wurden nur Patient\*innen mit gesicherter AECOPD-Diagnose, präklinisch durchgeführter NIV-Therapie sowie präklinisch und innerklinisch dokumentierten BGA-Daten in die Auswertung einbezogen. Aufgrund genannter Einschränkungen war die Studienpopulation kleiner als erwartet. In den S2k-Leitlinien wird darauf hingewiesen, dass bereits Autor\*innen vieler Studien und Metaanalysen zum prähospitalen Einsatz von NIV ebenfalls Schwierigkeiten bei der Dateninterpretation und Übertragbarkeit der Ergebnisse hatten. Diese Probleme resultieren meist aus den heterogenen Charakteristika der Patient\*innen, variierenden präklinischen Einschlusskriterien, geringen Fallzahlen und schlechter Studienqualität (4).

Als limitierender Faktor der Aussagekraft bezüglich der positiven Veränderungen der untersuchten Blutgase (pH, PaCO<sub>2</sub>) und des GCS ist zu betonen, dass die Ergebnisse nicht ausschließlich auf die nicht-invasive Beatmung zurückzuführen sind. Alle Patient\*innen mit AECOPD wurden vor Einleitung der NIV, entsprechend der üblichen therapeutischen Vorgehensweise initial oder begleitend medikamentös behandelt. In erster Linie durch die

inhalative Verabreichung kurzwirksamer  $\beta$ 2-Agonisten und Anticholinergika sowie durch systemische Gabe von Glukokortikoiden. Daher spiegeln die Ergebnisse nicht isoliert den Effekt der NIV wider, sondern vielmehr die Kombination mit der medikamentösen Therapie. Um den Effekt der präklinischen NIV-Therapie besser zu verdeutlichen, wäre es sinnvoll, eine Kontrollgruppe, die ausschließlich mit der medikamentösen Standardtherapie (SMC, engl. standard medical care) behandelt wird, mit einer Vergleichsgruppe zu untersuchen, die sowohl SMC als auch NIV erhält. Zusätzlich mussten 8 Patient\*innen aufgrund eines NIV-Versagens (präklinisch-invasive Beatmung nach präklinisch erfolgter NIV) bezüglich der Auswertung der pH- und PaCO<sub>2</sub>-Werte ausgeschlossen werden. Dieses Ausschlusskriterium wurde a priori definiert, da der Zeitpunkt der BGA und der NIV-Therapie nicht immer exakt auszuheben ist und die Ergebnisse somit potenziell verfälscht werden können. Umgekehrt ist festzuhalten, dass nun die Verbesserung bzw. der Effekt der NIV Therapie überschätzt werden kann.

Als weiterer limitierender Faktor konnte festgestellt werden, dass bei vielen der in die Auswertung eingeschlossenen Patient\*innen neben der COPD auch eine oder mehrere Komorbiditäten, wie kardiovaskuläre oder neoplastische Erkrankungen, vorlagen. Um dies zu umgehen, wäre es sinnvoll, engere Einschlusskriterien zu gestalten, die insbesondere Patient\*innen mit zahlreichen Komorbiditäten ausschließen. Dies würde jedoch im Umkehrschluss wiederum zu einer Verringerung der Fallzahlen führen.

Bezüglich der positiven Veränderungen des Bewusstseinszustandes anhand der GCS ist zu beachten, dass Scores zur Beurteilung von Patient\*innen, unabhängig von der untersuchten Eigenschaft, immer subjektiven Einflüssen unterliegen. Daher kann es zu Unterschieden in der Beurteilung der GCS kommen, abhängig von der Person, die die Bewertung vornimmt. Darüber hinaus ist zu hinterfragen, ob der Bewusstseinszustand oder Verbesserungen desselben durch den GCS überhaupt detailliert oder ausreichend erfasst werden können. Dennoch konnte eine signifikante Verbesserung des GCS unter präklinischer NIV-Therapie nachgewiesen werden, auch wenn die Aussagekraft aufgrund der genannten Einschränkungen begrenzt ist.

### **5.3 Fazit und Ausblick**

Trotz der eingeschränkten Studienlage zum präklinischen Einsatz von NIV bei AECOPD wird diese Methode am NEF Graz-Ost des LKH Universitätsklinikums Graz bereits seit Jahren erfolgreich angewendet. Entsprechend der Erwartungen konnte die vorliegende Arbeit eine signifikante Verbesserung des Patient\*innenzustandes unter präklinischer NIV-

Therapie nachweisen, auch wenn die Aussagekraft bei kleiner Studienpopulation und Schwierigkeiten in der Datenauswertung aufgrund uneinheitlicher Dokumentation von Patient\*innen-Daten limitiert ist. Analog der innerklinischen Empfehlungen sollte daher, unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Abbruchkriterien, auch prähospital ein NIV-Therapieversuch bei ventilatorischem Versagen eingeleitet werden, um Komplikationen invasiver Beatmung zu verhindern (4).

Um den tatsächlichen klinischen und laborchemischen Effekt besser darzustellen, wäre in zukünftigen Studien eine prospektive Herangehensweise mit der Untersuchung einer Vergleichsgruppe (SMC + NIV) und einer Kontrollgruppe (SMC) erforderlich. Darüber hinaus sind standardisierte Einschlusskriterien und höhere Fallzahlen notwendig.

## Literaturverzeichnis

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2024 Report [Internet]. 2023 Nov [zitiert 22. April 2024]. Verfügbar unter: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
2. Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 26. September 2019;381(13):1257–66.
3. Kink E, Erler L, Fritz W, Funk GC, Gäbler M, Krenn F, u. a. Beatmung bei COPD: von der Präklinik bis zur außerklinischen Beatmung. Eine Übersicht des Arbeitskreises für Beatmung und Intensivmedizin der österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. *Wien Klin Wochenschr*. 20. Mai 2019;131(S3):417–27.
4. Westhoff M, Neumann P, Geiseler J, Bickenbach J, Arzt M, Bachmann M, u. a. S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie*. 13. Oktober 2023;78(07):453–514.
5. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud K V, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 13. Juli 2017;2017(7).
6. Abubacker AP, Ndakotsu A, Chawla H V, Iqbal A, Grewal A, Myneni R, u. a. Non-invasive Positive Pressure Ventilation for Acute Cardiogenic Pulmonary Edema and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Prehospital and Emergency Settings. *Cureus*. Juni 2021;13(6):e15624.
7. Ehmke H. Atmung. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a., Herausgeber. *Physiologie*. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. S. 234–46.
8. Wikipedia. Lungenvolumen [Internet]. [zitiert 14. August 2024]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Lungenvolumen>
9. Oczenski W. Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik. 10., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. 28–100, 127–255, 384–393 S.
10. Neumann P. Lungenkollaps und Atelektasen. In: Dembinski R, Pfeifer M, Bein T, Herausgeber. *Intensivbuch Lunge und Beatmung: Von der Pathophysiologie zur*

- Strategie der Intensivtherapie. 4. Aufl. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020. S. 106–9.
11. Wikimedia Commons. File:COPD.png [Internet]. [zitiert 15. August 2024]. Verfügbar unter: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:COPD.png>
  12. Davies A, Moores C. Elastische Eigenschaften des Atmungssystems. In: Davies A, Moores C, Herausgeber. Organsysteme verstehen - Atmungssystem: Integrative Grundlagen und Fälle. 1. deutsche Auflage. München: Elsevier GmbH Deutschland; 2017. S. 31–3.
  13. Reichenberger F, Mayer K, Walmrath HD. Grundlagen von Ventilation, Perfusion und Diffusion. In: Dembinski R, Pfeifer M, Bein T, Herausgeber. Intensivbuch Lunge und Beatmung: Von der Pathophysiologie zur Strategie der Intensivtherapie. 4. Aufl. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020. S. 6–8.
  14. AMBOSS. Atemmechanik [Internet]. [zitiert 24. September 2023]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/A60RnS?q=atemhilfsmuskulatur#Z8cf3662060ab61b94a8930d49fc0f0e0>
  15. Koga C, Mase K, Takashima S, Yamamoto K, Mineoka R, Ozaki K. Work of breathing and lung volume during forward leaning supported by the upper limbs. *Respir Physiol Neurobiol*. Juli 2023;313:104070.
  16. Frick M, Wittekindt O. Atmung. In: Gründer S, Schlüter KD, Herausgeber. *Physiologie hoch2*. 2. Aufl. München: Elsevier GmbH; 2023. S. 227–62.
  17. Wikimedia Commons. File:Compliance physio.png [Internet]. [zitiert 19. August 2024]. Verfügbar unter: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Compliance\\_physio.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Compliance_physio.png)
  18. Becher T, Pulletz S, Schädler D. Ösophagusdruck als Monitoringparameter bei ARDS. In: Kluge S, Heringlake M, Marx G, Busch HJ, Herausgeber. *DIVI Jahrbuch 2021/2022: Schwerpunkt „Krisenmanagement“*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2021. S. 72.
  19. Galetke W, Feier C, Muth T, Borsch-Galetke E, Rühle KH, Randerath W. Vergleichende Messungen der Lungen-Compliance und der Atemarbeit mit anderen Lungenfunktionsparametern bei männlichen Probanden. *Pneumologie*. Februar 2008;62(2):67–73.
  20. Bein T. Der gestörte Gasaustausch. In: Dembinski R, Pfeifer M, Bein T, Herausgeber. *Intensivbuch Lunge und Beatmung: Von der Pathophysiologie zur Strategie der*

- Intensivtherapie. 4. Aufl. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020. S. 67–87.
21. Herold G. Innere Medizin 2024. Köln: Dr. Gerd Herold (Eigenverlag); 2023. 328–432 S.
  22. Pfeifer M. Atemwegsobstruktion und dynamische Überblähung. In: Dembinski R, Pfeifer M, Bein T, Herausgeber. Intensivbuch Lunge und Beatmung: Von der Pathophysiologie zur Strategie der Intensivtherapie. 4. Aufl. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020. S. 249–75.
  23. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *European Respiratory Journal*. 16. November 2003;22(Supplement 47):3–14.
  24. Dembinski R. Respiratorische Insuffizienz. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, Herausgeber. *Die Anästhesiologie*. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. S. 1961–73.
  25. Pfeifer M. Versagen der Atempumpe: Klinik, Diagnostik und Therapie. *Internist (Berl)*. 19. Mai 2012;53(5):534–44.
  26. Laier-Groeneveld G, Criée CP. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Atempumpe. *Pneumologie (Berl)*. 17. Februar 2021;18(1):3–12.
  27. Bourke SJ, Burns GP, Macfarlane JG. *Respiratory Medicine: Lecture Notes*. 10. Aufl. Hoboken, NJ, USA: Wiley-Blackwell; 2022. 41–46, 147–162 S.
  28. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [zitiert 31. Juli 2023]; Verfügbar unter: [www.leitlinien.de/copd](http://www.leitlinien.de/copd)
  29. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. Juni 2022;399(10342):2227–42.
  30. Studnicka M, Baumgartner B, Bolitschek J, Doberer D, Eber E, Eckmayr J, u. a. Masterplan 2025 der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) – die erwartete Entwicklung und Versorgung respiratorischer Erkrankungen in Österreich. *Wien Klin Wochenschr*. 29. September 2020;132(S3):89–113.
  31. Firlei N, Lamprecht B, Schirnhofner L, Kaiser B, Studnicka M. Die Prävalenz der COPD in Österreich – die erwartete Entwicklung bis 2020. *Wien Klin Wochenschr*. September 2007;119(17–18):513–8.

32. World Health Organization. The top 10 causes of death: Leading causes of death globally [Internet]. 2020 [zitiert 6. Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
33. Momtazmanesh S, Moghaddam SS, Ghamari SH, Rad EM, Rezaei N, Shobeiri P, u. a. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*. Mai 2023;59:101936.
34. World Health Organization. WHO Mortality Database - Chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. 2021 [zitiert 5. Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/chronic-obstructive-pulmonary-disease>
35. Kroegel C. Erkrankungen der Atemwege. In: Kroegel C, Costabel U, Herausgeber. *Klinische Pneumologie*. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. S. 335–55.
36. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 26. September 2019;381(13):1248–56.
37. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, u. a. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. April 2023;207(7):819–37.
38. Bhatt SP, Agustí A, Bafadhel M, Christenson SA, Bon J, Donaldson GC, u. a. Phenotypes, Etiotypes, and Endotypes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. November 2023;208(10):1026–41.
39. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, u. a. Outcomes of Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the United States, 1998–2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Jänner 2012;185(2):152–9.
40. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, u. a. Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 28. September 1995;333(13):817–22.
41. Meyer TJ, Hill N. Noninvasive Positive Pressure Ventilation To Treat Respiratory Failure. *Ann Intern Med*. 1. Mai 1994;120(9):760.
42. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SEJ, Ward EM, Brown AM, u. a. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *The Lancet*. Juni 1993;341(8860):1555–7.

43. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* Juni 1995;151(6):1799–806.
44. Plant P, Owen J, Elliott M. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* Juni 2000;355(9219):1931–5.
45. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, Detotto E, Battilana M, Borghi E, Denitto C, u. a. Efficacy of non-invasive mechanical ventilation in the general ward in patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted for hypercapnic acute respiratory failure and pH < 7.35: a feasibility pilot study. *Intern Med J.* 8. Mai 2015;45(5):527–37.
46. Hensel M, Strunden MS, Tank S, Gagelmann N, Wirtz S, Kerner T. Prehospital non-invasive ventilation in acute respiratory failure is justified even if the distance to hospital is short. *Am J Emerg Med.* April 2019;37(4):651–6.
47. Bakke SA, Botker MT, Riddervold IS, Kirkegaard H, Christensen EF. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in prehospital treatment of patients with acute respiratory failure: a systematic review of controlled studies. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 22. Dezember 2014;22(1):69.
48. Schmitt FCF, Gruneberg D, Schneider NRE, Fögeling JO, Leucht M, Herth F, u. a. Non-Invasive Ventilation as a Therapy Option for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Acute Cardiopulmonary Oedema in Emergency Medical Services. *J Clin Med.* 29. April 2022;11(9):2504.
49. Spies DM, Doll T. Die Blutgasanalyse - pin-up-docs - don't panic [Internet]. 2022 [zitiert 1. August 2024]. Verfügbar unter: <https://pin-up-docs.de/2022/09/02/die-blutgasanalyse/#grundlagen>
50. AMBOSS. Pulsoxymetrie und Blutgasanalyse [Internet]. [zitiert 3. August 2024]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/810OAT#Z40327eac3244bd11935bbf07c8db6fd5>
51. Kroegel C. Prinzipien der pneumologischen Diagnostik. In: Kroegel C, Costabel U, Herausgeber. *Klinische Pneumologie.* 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. S. 86–8.
52. Jakob W. Notfallmedizinische Arbeitstechniken. In: Fleischmann T, Herausgeber. *Klinische Notfallmedizin: Zentrale und interdisziplinäre Notaufnahmen.* 1. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2012. S. 643–4.

53. Sternbach GL. The Glasgow Coma Scale. *J Emerg Med.* Juli 2000;19(1):67–71.
54. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol.* August 2014;13(8):844–54.
55. Hatchimonji JS, Dumas RP, Kaufman EJ, Scantling D, Stoecker JB, Holena DN. Questioning dogma: does a GCS of 8 require intubation? *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 7. Dezember 2021;47(6):2073–9.
56. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, u. a. Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine.* 28. September 1995;333(13):817–22.
57. Eichlseder M, Eichinger M, Pichler A, Freidorfer D, Rief M, Zoidl P, u. a. Out-of-Hospital Arterial to End-Tidal Carbon Dioxide Gradient in Patients With Return of Spontaneous Circulation After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Retrospective Study. *Ann Emerg Med.* November 2023;82(5):558–63.
58. ManualsLib. Dräger Oxylog 3000 Gebrauchsanweisung [Internet]. [zitiert 30. August 2024]. Verfügbar unter: <https://www.manualslib.de/manual/94394/Dr%C3%A4ger-Oxylog-3000.html?page=8#manual>
59. Air Liquide Medical Systems S.A. MONNAL T60 User Manual [Internet]. [zitiert 30. August 2024]. Verfügbar unter: [www.device.airliquidehealthcare.com](http://www.device.airliquidehealthcare.com)
60. epoc System Manual with epoc Host2 [DE] - Rev 04 [Internet]. 2023 [zitiert 30. August 2024]. Verfügbar unter: <https://content.doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=857408>
61. Weiß C. Lagetests. In: Weiß C, Herausgeber. *Basiswissen Medizinische Statistik.* 7. Aufl. Berlin: Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2019. S. 141–54.
62. Weiß C. Prinzipien eines statistischen Tests. In: Weiß C, Herausgeber. *Basiswissen Medizinische Statistik.* 7. Aufl. Berlin: Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2019. S. 126–40.
63. Innerkofler S. *DIE NICHT-INVASIVE BEATMUNG IM NOTARZTDIENST.* [Graz]: Medizinische Universität Graz; 2017.
64. Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, u. a. Reversal of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Lung Disease by Inspiratory Assistance with a Face Mask. *New England Journal of Medicine.* 29. November 1990;323(22):1523–30.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:

- ChatGPT (GPT-4), OpenAI, 11.10.2024; Verfügbar unter: <https://chatgpt.com>