

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie

Direktor: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit der Fachkrankenhaus Kloster Grafenschaft GmbH in
Schmallenberg

Direktor: Dr. med. P. Haidl

**Berechnung von CO₂-Verlaufswerten aus Pulsoximetrien von
Patienten unter nichtinvasiver nächtlicher Beatmung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Neele Gruchow

aus Emden

Marburg, 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
18.02.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr PD Dr. D. Dellweg

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. G. Geldner

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Physiologische Grundlagen des Atemantriebs	1
1.2 Respiratorische Insuffizienz.....	1
1.2.1 Respiratorische Insuffizienz Typ 1 (= hypoxämisch)	1
1.2.2 Respiratorische Insuffizienz Typ 2 (= hyperkapnisch).....	2
1.2.3 Symptomatik bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz.....	3
1.2.4 Schlafassoziierte Veränderungen	3
1.2.5 Einfluss des Hämoglobingehalts auf den pCO ₂	4
1.2.6 Zusammenfassung der Einflüsse auf den pCO ₂	5
1.2.7 Diagnostische Leitlinien bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz	5
1.2.8 Apparative Atemtherapie.....	6
1.2.8.1 Nichtinvasive Beatmung bei chronischer ventilatorischer Insuffizienz.....	7
1.2.9 Sauerstofflangzeittherapie.....	11
1.2.10 Zweite Zusammenfassung der Einflüsse auf den pCO ₂	12
1.3 Validität verschiedener pCO ₂ -Messverfahren	12
1.3.1 Transkutane Messung.....	13
1.3.1.1 Zusammenhang zwischen Sauerstoffsättigung und transkutanen pCO ₂ -Messwerten	15
1.3.1.2 Phasenverschiebung	16
1.3.1.3 Offset	17
1.3.2 End-tidale Messung	18
1.3.3 Zusammenfassung der für diese Studie wesentlichen Aspekte	18
1.4 Validierung eines Alternativverfahrens zur transkutanen pCO ₂ - Messung.....	19
1.5 Aktueller Stand des Wissens – Pilotstudie der Fachkrankenhau Kloster Grafschaft GmbH	20
2 Fragestellung und Zielsetzung	22
2.1 Übergeordnetes Ziel	22
3 Patienten und Methoden	23
3.1 Studiendesign.....	23

3.2	Ethikantrag	23
3.3	Patienten	23
3.3.1	Patientenkategorisierung.....	24
3.4	Studienablauf	24
3.5	Methoden	25
3.5.1	Blutgasanalyse.....	25
3.5.2	TOSCA 500.....	25
3.5.2.1	tCO ₂ -Messung	26
3.5.2.2	Pulsoximetrie	27
3.5.3	Datendownload und -weiterverarbeitung.....	28
3.5.4	Berechnungsformel	29
3.5.4.1	BGA-Kalibrierung.....	30
3.5.4.2	Offset und Phasenverschiebung.....	30
3.5.4.3	Studienrelevante Grundformel.....	32
3.5.4.4	BGA-Kalibrierung mithilfe des Pulsfrequenzmittelwertes	33
3.5.4.5	Korrektur über die Sauerstoffsättigung (Ventilationskomponente)	35
3.5.5	Statistische Auswertung	38
3.5.5.1	Hauptzielkriterien	41
3.5.5.2	Nebenzielkriterien	41
4	Ergebnisse	42
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	42
4.1.1	Patientenkategorisierung.....	45
4.2	Vergleich des Berechnungsverfahrens mit den transkutanen pCO ₂ -Messwerten	45
4.2.1	Graphische Darstellung des Berechnungsverfahrens.....	46
4.2.1.1	Patienten mit NIV ohne O ₂ -Therapie.....	46
4.2.1.2	Patienten mit NIV und O ₂ -Therapie.....	56
4.2.2	Tabellarische Zusammenfassung	66
4.2.3	Regressionsanalysen	69
4.2.4	Bland-Altman plot.....	72
4.2.5	Patienten mit einer value_tCO ₂ -Amplitude ≥ 10 mmHg	74
4.2.5.1	Regressionsanalyse	75
4.2.5.2	Bland-Altman plot	77
4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	78
5	Diskussion.....	80

5.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	80
5.1.1	Patientenkategorisierung.....	80
5.2	Stärken und Schwächen der Berechnungsverfahrens.....	81
5.2.1	Die Kalibrierung.....	81
5.2.2	Korrektur über die Sauerstoffsättigung (Ventilationskomponente).....	81
5.2.3	Anpassung an die tCO ₂ -Messung	82
5.3	Validität des Berechnungsverfahrens	82
5.4	Zusammenfassung der Diskussion und Ausblick	86
6	Zusammenfassung	87
7	Englische Zusammenfassung	89
8	Literaturverzeichnis.....	91
9	Anhang	99
9.1	Patienteninformation.....	99
9.2	Einwilligungserklärung.....	102
9.3	Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen	104
9.4	Danksagung	105

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abw.	durchschnittlicher Abweichungsbetrag zwischen value_tCO ₂ und calc_tCO ₂
APAP	Automatic Positive Airway Pressure
ASV	adaptive Servoventilation
BE	Base Excess
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	Bi-level Positive Airway Pressure
BIPAP-S	BIPAP spontaneous mode (assistierter Modus)
BIPAP-ST	BIPAP spontaneous/timed mode (assistiert-kontrollierter Modus)
BIPAP-T	BIPAP timed mode (kontrollierter Modus)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
bpm	beats per minute
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	annähernd/ circa
calc_tCO ₂	berechnete pCO ₂ -Verlaufswerte (Grundformel)
calc2_tCO ₂	SpO ₂ -korrigierte pCO ₂ -Verlaufswerte
CaO ₂	arterieller Sauerstoffgehalt
cHCO ₃ ⁻	Bikarbonatkonzentration
C _M	metabolische Konstante

CO	Cardiac Output/ Herzminutenvolumen
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CVI	chronische ventilatorische Insuffizienz
d.h.	das heißt
DIF	Data Interchange Format
dL	Deziliter
DO ₂	Sauerstoffangebot
EPAP	Expiratory positive airway pressure
et al.	und andere
etc.	et cetera/ und so weiter
e.V.	eingetragener Verein
evtl.	eventuell
F	Prüfgröße
f(x)	Funktionswert von x
FKKG	Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH
FRC	Funktionelle Residualkapazität
F _T	Temperaturkorrekturfaktor
g	Gramm
G	BGA-kalibrierte studienrelevante Grundformel
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
H ⁺	Wasserstoffion
H ₂ CO ₃	Kohlensäure

H ₂ O	Wasser
Hb	Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
hPa	Hektopascal
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
i.d.R.	in der Regel
IPAP	Inspiratory Positive Airway Pressure
K	SpO ₂ -korrigierte Berechnungsformel
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KKG	Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen
L	Liter
LTOT	long-term oxygen therapy/ Sauerstofflangzeittherapie
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mbar	Millibar
Med	SpO ₂ -Median
Med-SpO ₂	Differenz zwischen dem Median und dem SpO ₂ -Messwert
min	Minute
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
msec	Millisekunde
Mw	Mittelwert

n	Anzahl
NIV	nichtinvasive Beatmung
nm	Nanometer
NPPV	noninvasive positive pressure ventilation
Nr.	Nummer
NREM	non-rapid-eye-movement (Schlafphase)
NYHA	New York Heart Association/ Klassifikation der Herzinsuffizienz
O ₂	Sauerstoff
o.ä.	oder ähnlich
OHS	Obesitas-Hypoventilationssyndrom
OSA	obstruktive Schlafapnoe
PaCO ₂	arterieller Partialdruck von Kohlenstoffdioxid
PaO ₂	arterieller Partialdruck von Sauerstoff
Pat.	Patient
pCO ₂	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PF	Pulsfrequenz
PF-Mw	Pulsfrequenzmittelwert
pK	Dissoziationskonstante der Kohlensäure
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PtcCO ₂	transkutaner Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
R	Korrelationskoeffizient
R ²	Bestimmtheitsmaß
REM	rapid-eye-movement (Traumschlafphase)
RI	respiratorische Insuffizienz

RV	Residualvolumen
s	Sekunde
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung oximetrisch aus arteriellem Blut gemessen (invasiv)
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
SO ₂	Sauerstoffsättigung
sog.	sogenannt
SpO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung pulsoximetrisch gemessen (nicht invasiv)
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
tCO ₂	transkutaner CO ₂ -Wert
TLC	Totale Lungkapazität
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
value_tCO ₂	transkutan gemessene pCO ₂ -Verlaufswerte
value_tCO ₂ max	maximaler transkutan gemessener pCO ₂ -Wert
value_tCO ₂ min	minimaler transkutan gemessener pCO ₂ -Wert
vgl.	vergleiche
Vgl.	Vergleich
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: SpO₂-, Puls- und tCO₂-Daten einer nächtlichen TOSCA 500-Messung ohne und mit Sauerstofftherapie

Abb. 2: SpO₂-, Puls- und tCO₂-Daten einer nächtlichen TOSCA 500-Messung

Abb. 3: Übereinandergelegte Leckage-, SpO₂- und tCO₂-Daten (value_tCO₂) einer nächtlichen TOSCA 500-Messung bei NIV + 2L O₂

Abb. 4: Ausschnitt der SpO₂- und tCO₂-Daten (value_tCO₂) der nächtlichen TOSCA 500-Messung bei NIV + 2L O₂ aus Abbildung 3

Abb. 5: TOSCA 500-Messgerät von Radiometer, Kopenhagen, Dänemark

Abb. 6: SpO₂-, Puls- und tCO₂-Daten einer nächtlichen TOSCA 500-Messung

Abb. 7: Excel-Tabelle Prinzip der Phasenverschiebung

Abb. 8: Graph Prinzip der Phasenverschiebung

Abb. 9: Patient 6, NIV mit/ohne O₂

Abb. 10: Patientin 20, NIV ohne O₂

Abb. 11: Patientin 18, NIV mit O₂

Abb. 12: Vergleich der SpO₂- und tCO₂-Daten (value_tCO₂) einer nächtlichen TOSCA 500-Messung mit den Daten der Grundformel ohne Korrektur (calc_tCO₂)

Abb. 13: Vergleich der SpO₂- und tCO₂-Daten (value_tCO₂) einer nächtlichen TOSCA 500-Messung mit den Daten der korrigierten Formel (calc2_tCO₂)

Abb. 14: Darstellung der Leckagekorrektur mithilfe der SpO₂-Korrektur (calc2_tCO₂) im Vergleich zur Grundformel (calc_tCO₂)

Abb. 15: Patientin 2, NIV ohne O₂

Abb. 16: Patientin 3, NIV ohne O₂, Splitnight IPAP 24/26 mbar

Abb. 17: Patientin 6, NIV ohne O₂

Abb. 18: Patientin 7, NIV ohne O₂

Abb. 19: Patientin 9, NIV ohne O₂

Abb. 20: Patientin 11, NIV ohne O₂

Abb. 21: Patient 12, NIV ohne O₂

Abb. 22: Patient 15, NIV ohne O₂

Abb. 23: Patientin 16, NIV ohne O₂

Abb. 24: Patientin 20, NIV ohne O₂, Splitnight IPAP 16/18 mbar

Abb. 25: Patientin 1, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 21/23 mbar

Abb. 26: Patientin 4, NIV mit O₂

Abb. 27: Patient 5, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 15/13 mbar

Abb. 28: Patient 8, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 26/28 mbar

Abb. 29: Patient 10, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 18/20 mbar

Abb. 30: Patient 13, NIV mit O₂

Abb. 31: Patientin 14, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 30/28 mbar

Abb. 32: Patient 17, NIV mit O₂

Abb. 33: Patientin 18, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 26/28 mbar

Abb. 34: Patient 19, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 30/32 mbar

Abb. 35: Lineare Regressionsanalyse der mithilfe der Grundformel berechneten pCO₂-Werte (calc_tCO₂) und der transkutanen Messwerte (value_tCO₂) bei Patienten mit NIV ohne O₂-Therapie

Abb. 36: Lineare Regressionsanalyse der mithilfe der Grundformel berechneten pCO₂-Werte (calc_tCO₂) und der transkutanen Messwerte (value_tCO₂) bei Patienten mit NIV und O₂-Therapie

Abb. 37: Lineare Regressionsanalyse der mithilfe der SpO₂-korrigierten Formel berechneten pCO₂-Werte (calc2_tCO₂) und der transkutanen Messwerte (value_tCO₂) bei Patienten mit NIV ohne O₂-Therapie

Abb. 38: Lineare Regressionsanalyse der mithilfe der SpO₂-korrigierten Formel berechneten pCO₂-Werte (calc2_tCO₂) und der transkutanen Messwerte (value_tCO₂) bei Patienten mit NIV mit O₂-Therapie

Abb. 39: Bland-Altman plot mit Regressionsgerade zum Vergleich der Grundformel (calc_tCO2) mit den transkutanen pCO₂-Messwerten (value_tCO2) bei Patienten mit nächtlicher NIV ohne O₂-Therapie

Abb. 40: Bland-Altman plot mit Regressionsgerade zum Vergleich der Grundformel (calc_tCO2) mit den transkutanen pCO₂-Messwerten (value_tCO2) bei Patienten mit nächtlicher NIV und O₂-Therapie

Abb. 41: Bland-Altman plot mit Regressionsgerade zum Vergleich der SpO₂-korrigierten Formel (calc2_tCO2) mit den transkutanen pCO₂-Messwerten (value_tCO2) bei Patienten mit nächtlicher NIV ohne O₂-Therapie

Abb. 42: Bland-Altman plot mit Regressionsgerade zum Vergleich der SpO₂-korrigierten Formel (calc2_tCO2) mit den transkutanen pCO₂-Messwerten (value_tCO2) bei Patienten mit nächtlicher NIV und O₂-Therapie

Abb. 43: Lineare Regressionsanalyse der mithilfe der Grundformel berechneten pCO₂-Werte (calc_tCO2) und der transkutanen Messwerte (value_tCO2) bei Patienten mit value-Schwankungen ≥ 10 mmHg

Abb. 44: Lineare Regressionsanalyse der mithilfe der SpO₂-korrigierten Formel berechneten pCO₂-Werte (calc2_tCO2) und der transkutanen Messwerte (value_tCO2) bei Patienten mit value-Schwankungen ≥ 10 mmHg

Abb. 45: Bland-Altman plot zum Vergleich der Grundformel (calc_tCO2) mit den transkutanen pCO₂-Messwerten (value_tCO2) bei Patienten mit einer value_tCO2-Amplitude ≥ 10 mmHg

Abb. 46: Bland-Altman plot zum Vergleich der SpO₂-korrigierten Formel (calc2_tCO2) mit den transkutanen pCO₂-Messwerten (value_tCO2) bei Patienten mit einer value_tCO2-Amplitude ≥ 10 mmHg

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Symptomatik bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz laut der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (Windisch et al. 2017) (reproduziert mit Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.)

Tab. 2: Indikationen zur NIV bei COPD und thorakal-restriktiven Erkrankungen laut der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (Windisch et al. 2017) (reproduziert mit Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.)

Tab. 3: Anthropometrische Daten

Tab. 4: Laborwerte

Tab. 5: Patientenkategorisierung nach O₂-Gabe

Tab. 6: Patientenkategorisierung nach value_tCO₂-Amplitude

Tab. 7: Vergleich von value_tCO₂ und calc_tCO₂ bei NIV ohne O₂

Tab. 8: Vergleich von value_tCO₂ und calc_tCO₂ bei NIV mit O₂

Tab. 9: Lineare Regressionsanalysen der berechneten und gemessenen pCO₂-Werte

Tab. 10: Bland-Altman-Analysen der berechneten und gemessenen pCO₂-Werte

Tab. 11: Lineare Regressionsanalysen der berechneten und gemessenen pCO₂-Werte

Tab. 12: Bland-Altman-Analysen der berechneten und gemessenen pCO₂-Werte

1 Einleitung

1.1 Physiologische Grundlagen des Atemantriebs

Die Regulation der Atmung erfolgt über periphere und zentrale Chemorezeptoren sowie über chemosensible Hirnstammstrukturen. Entscheidend für die Ventilation sind dabei die arteriellen CO₂-, O₂- und H⁺-Konzentrationen. Beim Vergleich der Ventilationsantwortkurven wird deutlich, dass der CO₂-Partialdruck den stärksten Effekt auf den Atemantrieb besitzt. Das Atemminutenvolumen lässt sich auf ein Maximum von 70-80 L/min bei einem arteriellen CO₂-Partialdruck von 60-70 mmHg steigern. Partialdrücke über 70 mmHg haben dagegen eine narkotische Wirkung und reduzieren das Atemminutenvolumen. Aus diesem Grund ist eine NIV-Therapie bei hyperkapnischen Atempumpversagen indiziert (vgl. 1.2.8.1). Zudem führen erhöhte pCO₂-Werte zu dem Symptom der Dyspnoe. Der arterielle O₂-Partialdruck hat hierauf nur einen geringen Einfluss. Auch steigt das Atemminutenvolumen erst bei deutlicher arterieller Hypoxie (PaO₂ < 50-60 mmHg) an. (Richter 2011)

1.2 Respiratorische Insuffizienz

Die Lunge übernimmt die Aufgaben der O₂-Aufnahme und der CO₂-Abgabe. Um diese Aufgaben zu erfüllen, arbeiten mehrere Komponenten zusammen: das Lungengewebe, die Atemmuskulatur (Atempumpe) und die Perfusion. Allerdings spielt die Perfusion der Lunge in Bezug auf die hyperkapnische respiratorische Insuffizienz nur eine untergeordnete Rolle (Fritsch und Bickenbach 2018). Sie wird im Kontext nächtlicher Arousals noch einmal ausführlicher besprochen.

1.2.1 Respiratorische Insuffizienz Typ 1 (= hypoxämisch)

Die respiratorische Insuffizienz (RI) lässt sich in eine hypoxämische und eine hyperkapnische RI (vgl. 1.2.2) differenzieren. Bei der hypoxämischen Insuffizienz handelt es sich um eine pulmonale Insuffizienz auf dem Boden einer Parenchymerkrankung oder eines Perfusionsdefizites der Lunge (z.B. bei einer Lungenembolie). Dabei kommt es durch die gestörte O₂-Aufnahme zu einer Hypoxämie (= verminderter Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut auf <70 mmHg (Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2013)). Diese führt jedoch nicht zwangsläufig auch zu einer Hypoxie im peripheren Gewebe. Denn für die

Aufrechterhaltung eines ausreichenden Sauerstoffangebots (DO_2) in der Peripherie ist nicht der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2), sondern der Sauerstoffgehalt (CaO_2) der entscheidende Faktor:

$$DO_2 = CO * CaO_2$$

$$CaO_2 = SaO_2 * Hb * 1,35$$

$$SaO_2 = f(PaO_2)$$

mit CO = Cardiac Output/ Herzminutenvolumen, SaO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung, Hb = Hämoglobingehalt und 1,35 = Hüfner-Zahl (Kroegel und Costabel 2014).

Aus diesem Zusammenhang erklärt sich die kompensatorische Bedeutung einer Polyglobulie ($Hb \uparrow$), wie sie bei einer chronischen hypoxämischen RI häufig auftritt. Trotz gemessener Sauerstoffsättigungswerte (= Anteil des Oxyhämoglobin am Gesamthämoglobin (Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2013)) von $\leq 90\%$, werden durch den erhöhten Hämoglobingehalt der Sauerstoffgehalt (= v.a. der an Hämoglobin gebundene Sauerstoff) sowie folglich auch das periphere Sauerstoffangebot nur wenig eingeschränkt. Die CO_2 -Abgabe bleibt aufgrund der über 20-fach höheren Diffusionskapazität im Vergleich zum O_2 unbeeinträchtigt.

1.2.2 Respiratorische Insuffizienz Typ 2 (= hyperkapnisch)

Eine Störung der Atempumpe führt stattdessen über eine alveoläre Hypoventilation zu einer hyperkapnischen RI ($pCO_2 > 45$ mmHg). Dabei wird wie bei der hypoxämischen RI zwischen einer akuten und einer chronischen Form (CVI) unterschieden. Die häufigsten Ursachen der chronischen Form sind Erkrankungen, bei denen es zur Ermüdung bzw. Erschöpfung der inspiratorischen Atemmuskulatur kommt. Hierzu zählen neuromuskuläre Erkrankungen, Kyphoskoliose, das Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS) und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). (Fritsch und Bickenbach 2018; Kroegel und Costabel 2014; Schönhofer 2015) Diese manifestieren sich häufig zuerst während der Nacht. Bei fortschreitender Krankheit führt die zunehmende Erschöpfung der Atemmuskulatur auch tagsüber zur Hypoventilation, um Energie zu sparen. Den Patienten fällt dies in erste Linie

durch das Auftreten einer Belastungsdyspnoe auf. Neben der nächtlichen Hyperkapnie zeichnet sich nun ebenfalls eine Hyperkapnie und Hypoxie am Tag ab. Die Höhe der Hyperkapnie gilt als Zeichen für den Schweregrad der Erkrankung. (Köhler et al. 2000)

Entsprechend der Atemphysiologie verursacht ein erhöhter $p\text{CO}_2$ eine Steigerung der Ventilation. Bei den Patienten mit einer chronisch belasteten Atempumpe würde das jedoch in einer absoluten Erschöpfung enden, sodass hier die CO_2 -Empfindlichkeit des Atemzentrums herabgesetzt ist. (Köhler et al. 2000) Dadurch empfinden die Patienten teilweise auch bei hohen $p\text{CO}_2$ -Werten keine Dyspnoe mehr. Die Gefahr besteht in einer Verschlechterung der Erkrankung mit zunehmender Erhöhung der $p\text{CO}_2$ -Werte und einer CO_2 -Narkose als Komplikation. Um dies zu verhindern, wird neben der invasiven auch die nichtinvasive Beatmung (NIV) eingesetzt. Da im Rahmen dieser Arbeit nur Patienten mit NIV untersucht wurden, wird auf die invasive Beatmung nicht näher eingegangen.

1.2.3 Symptomatik bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz

Tab. 1: Symptomatik bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz laut der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (Windisch et al. 2017) (reproduziert mit Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.)

Verschlechterung der Begleitsymptome der Grunderkrankung (z.B. Dysphagie, Gewichtsabnahme, Dyspnoe, Abnahme der Belastbarkeit)
Schlafstörungen (nächtliches Erwachen mit Dyspnoe, nicht erholsamer Schlaf, Tagesmüdigkeit, Einschlafneigung, Alpträume)
Erythrozytose (Polyglobulie)
Zeichen der CO_2 -assoziierten Vasodilatation (Gefäßerweiterung der Konjunktiven, Beinödeme, morgendliche Kopfschmerzen)
Zyanose
Tachypnoe
Tachykardie
Depression/ Angst/ Persönlichkeitsveränderungen

1.2.4 Schlafassoziierte Veränderungen

Die Erstmanifestation der oben genannten Erkrankungen tritt, wie bereits erwähnt, in der Regel nachts auf. Physiologisch kommt es in der Non-rapid-eye-movement(NREM)- und, wahrscheinlich durch die eintretende REM-Schlaf-Atonie noch verstärkt, in der Rapid-eye-movement(REM)-Schlafphase einerseits

zu einer verstärkten Obstruktion der oberen Atemwege sowie zu einer verminderten Ventilation und Regulation der Atmung durch veränderte Blutgase (verminderter Atemantrieb). Andererseits sorgen eine reduzierte CO₂-Produktion und ein geringerer O₂-Bedarf während des Schlafens dafür, dass bei Gesunden nur geringe Blutgasveränderungen auftreten. (Becker 2004)

Bei Patienten mit einer CVI führen die verminderte Ventilation (bis zu 40% reduziertes Atemminutenvolumen im REM-Schlaf) und der verminderte Atemantrieb dagegen zu einer Hypoventilation. Zusätzlich sind diese Patienten bereits tagsüber auf eine aktive Atemhilfsmuskulatur angewiesen, um eine ausreichende Ventilation aufrechterhalten zu können. Während der REM-Schlaf-Atonie kommt es allerdings zur Deaktivierung dieser Komponente. Infolge der nicht ausreichenden Zwerchfellatmung wird die Hypoventilation noch verstärkt. (Becker 2004; Schönhofer 2015) Die damit einhergehende Hyperkapnie und Hypoxie führen zu „respiratorisch induzierten zentralnervösen Aktivierungsreaktionen (sog. Arousals) (...), die die Schlafarchitektur fragmentieren“ (Schönhofer 2015), jedoch ebenfalls durch das Wiedereinsetzen der normalen Ventilation die Hypopnoe- bzw. Apnoe-Phase beenden.

Neben der zentralnervösen Aktivierung wird zudem eine vegetative Aktivierung mit hämodynamischen Veränderungen verursacht. Zu Beginn der Hypopnoe- bzw. Apnoe-Phase wird die Sympathikusaktivität unterdrückt. Im Verlauf steigt sie jedoch stetig an und erreicht zum Ende dieser Phase ihr Maximum. Infolgedessen kommt es gleichzeitig zum Anstieg des Blutdrucks sowie der Plusfrequenz. (Lurie 2011)

Die damit einhergehende verbesserte Perfusion steigert einerseits durch einen verstärkten CO₂-Transport in die Lunge dessen Abatmung und begünstigt andererseits durch die vermehrte Lungenperfusion auch die O₂-Aufnahme.

Folglich führt die zentralnervöse zusammen mit der vegetativen Aktivierung zu einem Anstieg der Sauerstoffsättigung und einem Abfall des pCO₂.

1.2.5 Einfluss des Hämoglobingehalts auf den pCO₂

CO₂ wird v.a. chemisch gebunden, d.h. in Form von Bikarbonat und Carbamat, im Blut transportiert. Der Haldane-Effekt beschreibt die Abhängigkeit dieser CO₂-Bindung vom Oxygenierungsgrad des Hämoglobins. Desoxygeniertes

Hämoglobin kann mehr CO₂ aus dem Gewebe binden, während der Übergang zu oxygeniertem Hämoglobin in der Lunge die Abgabe des CO₂ und damit dessen Abatmung begünstigt. (Larsen und Ziegenfuß 2009)

Das CO₂ diffundiert in die Erythrozyten und wird dort, katalysiert durch die Karboanhydrase, in Bikarbonat und Wasserstoff-Ionen umgewandelt. Die H⁺-Ionen werden an Hämoglobin gebunden und stimulieren einerseits die Bikarbonatbildung und damit auch die CO₂-Aufnahme, andererseits sinkt die Affinität zum O₂, das daraufhin vermehrt abgegeben wird. (Larsen und Ziegenfuß 2009; Wieder und Lang 2010) Ein erniedrigter Hämoglobinwert führt demzufolge durch eine verminderte H⁺-Bindungskapazität über eine reduzierte Bikarbonatbildung zur eingeschränkten CO₂-Aufnahme und einer reduzierten Transportkapazität im Blut. Um den Einfluss des Hämoglobins auf den gemessenen pCO₂ beurteilen zu können, muss jedoch bedacht werden, dass die reduzierte Transportkapazität durch verschiedene Parameter wie z.B. einen erhöhten Puls kompensiert werden kann.

1.2.6 Zusammenfassung der Einflüsse auf den pCO₂

1. Die Hypoventilation führt zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung bei gleichzeitigem Anstieg des pCO₂
2. Die vegetative Aktivierung mit Steigerung der Pulsfrequenz bewirkt über eine verbesserte Perfusion einen Abfall des pCO₂
3. Ein erniedrigter Hämoglobinwert führt zur Senkung der CO₂-Transportkapazität und zur vermehrten pCO₂-Retention im Gewebe

1.2.7 Diagnostische Leitlinien bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz

Zur Diagnostik einer CVI bzw. zur Prüfung einer Indikation für eine nichtinvasive Beatmung bei CVI gilt laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. die Bestimmung des arteriellen pCO₂ mittels BGA als Goldstandard. „[Bei] ausreichend gute[r] Kreislaufperfusion (...) ist die Bestimmung auch kapillär aus dem hyperämisierten Ohrläppchen möglich“ [hinzugefügter Text, N. Gruchow] (Windisch et al. 2017). Im Vergleich zur kapillären Messung ist die arterielle Messung ein invasives und schmerzhaftes Verfahren, das das Risiko einer arteriellen Verletzung birgt und deshalb zumeist nur auf Intensivstationen und während Operationen Verwendung findet (Stieglitz

et al. 2016). Um den zeitlichen Verlauf des $p\text{CO}_2$ v.a. in der Nacht besser darstellen zu können, wird die transkutane $p\text{CO}_2$ -Messung empfohlen. (Windisch et al. 2017)

1.2.8 Apparative Atemtherapie

Die apparative Atemtherapie wird sowohl bei akuter und chronischer ventilatorischer Insuffizienz als auch bei schlafbezogenen Atmungsstörungen wie obstruktiven und zentralen Schlafapnoesyndromen eingesetzt. (Köhler et al. 2000; Peter et al. 2007; Westhoff et al. 2015; Windisch et al. 2017) Die Therapieform ist dabei abhängig von der jeweiligen Erkrankung zu wählen: die obstruktiven Schlafapnoesyndrome werden mithilfe eines CPAP- oder BIPAP-S-Modus behandelt. Hierbei atmet der Patient spontan, während kontinuierlich ein konstanter positiver Druck (CPAP) bzw. bei Inspiration ein höherer Druck als bei Expiration (BIPAP-S) appliziert wird. Damit erfolgt eine Druckschienung des oberen Atemtraktes. Um die Therapiecompliance zu verbessern, wurde zudem unter anderem der APAP-Modus entwickelt. Dieser beruht nicht auf der kontinuierlichen Applikation eines konstanten Drucks, sondern besitzt die Möglichkeit einer individuellen Druckanpassung, die unerwünschte Nebenwirkungen reduzieren soll.

Im Gegensatz dazu ist die CPAP-Therapie bei zentralen Schlafapnoesyndromen nicht geeignet. Deshalb wird hier auf eine BIPAP-Beatmung im assistiert-kontrollierten Modus (BIPAP-ST) oder auf eine adaptive Servoventilation (ASV) zurückgegriffen. Die Druckunterstützung erfolgt bei der ASV antizyklisch zur eigenen Atemanstrengung des Patienten. Während der Hypopnoe- und Apnoephasen wird eine geräteabhängige inspiratorische Druckunterstützung gewährleistet. Setzt die Spontanatmung des Patienten wieder ein, wird die Druckunterstützung zurückgefahren. Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) 2017 ist die ASV effektiver als eine Therapie mit Sauerstoff, CPAP oder BIPAP-ST. Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ($\text{LVEF} \leq 45\%$) sowie mittel- bis schwergradiger zentraler Schlafapnoe ist die adaptive Servoventilation dagegen kontraindiziert. (Cowie et al. 2015)

Bei der akuten und chronischen ventilatorischen Insuffizienz kommt die nichtinvasive Beatmung zum Einsatz. Die Leitlinien empfehlen bei akuter ventilatorischer Insuffizienz eine Positivdruckbeatmung im assistierten Modus. (Westhoff et al. 2015) Die bevorzugten Beatmungszugänge (Interfaces) sind dabei wie auch bei der CVI die Nasen- und Nasenmundmasken. (Westhoff et al. 2015; Windisch et al. 2017)

1.2.8.1 Nichtinvasive Beatmung bei chronischer ventilatorischer Insuffizienz

Die Indikationskriterien zur Einleitung einer NIV bei chronischer ventilatorischer Insuffizienz richten sich nach der zugrundeliegenden Erkrankung. Neben dem Vorliegen von Symptomen der CVI (Tab. 1) ist besonders das Ausmaß der Hyperkapnie entscheidend (Tab. 2). (Windisch et al. 2017) Ergibt sich eine Indikation, wird die NIV vorwiegend in intermittierender Form in der Nacht und nur selten als kontinuierliche Beatmungstherapie eingesetzt (Windisch et al. 2017). Ziel ist es, die Hypoventilation in der Nacht zu reduzieren bzw. zu verhindern und damit auch die CO₂-Abgabe zu verbessern. Zudem soll die Atemmuskulatur v.a. im kontrollierten Modus entlastet werden, sodass tagsüber mehr Energie (Glykogen-Repletion) zur Atmung zur Verfügung steht und auch hier die Hypoventilation vermieden wird (Dellweg et al. 2007; Köhler et al. 2000). Insgesamt soll dadurch sowohl der nächtliche als auch der tagsüber gemessene pCO₂ reduziert werden. Zahlreiche Einstellungsoptionen ermöglichen eine individuelle Anpassung und Optimierung der Beatmung, um diese Ziele zu erreichen.

Tab. 2: Indikationen zur NIV bei COPD und thorakal-restriktiven Erkrankungen laut der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (Windisch et al. 2017) (reproduziert mit Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.)

COPD	Thorakal-restriktive Erkrankungen
In der Folge einer akuten, beatmungspflichtigen respiratorischen Azidose, wenn mindestens 14 Tage nach Beendigung der Akut-Beatmung noch eine persistierende Hyperkapnie (PaCO ₂ > 53 mmHg) besteht oder	Symptome der CVI bzw. Einschränkung der Lebensqualität und mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Chronische Tageshyperkapnie mit PaCO₂ ≥ 45 mmHg - Nächtliche Hyperkapnie mit PaCO₂ ≥ 50 mmHg - Normokapnie am Tag mit Anstieg des PtcCO₂ um ≥ 10 mmHg in der Nacht
Symptome der CVI und mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Chronische Tageshyperkapnie mit PaCO₂ ≥ 50 mmHg 	

<ul style="list-style-type: none"> - Nächtliche Hyperkapnie mit PaCO₂ ≥ 55 mmHg - Milde Tageshyperkapnie mit 46-50 mmHg und Anstieg des PtcCO₂ um ≥ 10 mmHg während des Schlafs <p><u>oder</u></p>	
<p>Nach prolongiertem Weaning, wenn eine Dekanülierung nur mit Hilfe der NIV möglich ist und diese zur Kontrolle von Symptomen und zur Vermeidung einer Hyperkapnie langfristig, also auch nach stationärer Entlassung, notwendig ist.</p>	

Die heute in Europa und Nordamerika am häufigsten verwendete Form ist die Positivdruckbeatmung (noninvasive positive pressure ventilation = NPPV). Diese kann, wie in Absatz 1.2.8 bereits angedeutet, abhängig von der jeweiligen Erkrankung entweder assistiert, assistiert-kontrolliert oder kontrolliert erfolgen. Die Inspiration wird dabei unterstützt (=assistiert), bei Bedarf (=assistiert-kontrolliert) oder dauerhaft (=kontrolliert) vom Beatmungsgerät übernommen. Besonders Patienten mit einer überlasteten Atemmuskulatur empfinden die kontrollierte Beatmung als sehr erholsam. (Köhler et al. 2000; Peter et al. 2007) Zusätzlich wird bei der kontrollierten Beatmung weiter zwischen druck- und volumenkontrolliert unterschieden. Bei der druckkontrollierten Beatmung werden die Beatmungsdrücke für Inspiration und Expiration festgelegt, wodurch das Tidalvolumen zwischen den Atemzügen variieren kann. Im Gegensatz dazu wird bei der volumenkontrollierten Beatmung das Tidalvolumen festgelegt. Dementsprechend variieren hier die Beatmungsdrücke. Dies führt zu unbekannt hohen Drücken mit möglicherweise ungünstigen Auswirkungen auf die Lungenfunktion und das -parenchym. (Lang 2016)

Während zunächst klassischerweise die volumenkontrollierte Beatmung verwendet wurde, rückt nun die druckkontrollierte Beatmung immer weiter in den Vordergrund. (Janssens et al. 2003; Schönhofer et al. 1997) Dabei zeigt sich innerhalb Europas eine große Variabilität in der Wahl des Beatmungsmodus, unter anderem abhängig vom Land und vom Krankenhaus. (Lloyd-Owen et al. 2005) Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass selbst die Leitlinien (Windisch et al. 2017) keine klare Empfehlung für einen Modus aussprechen. Unterstützt wird diese Haltung durch mehrere Studien, in denen kein klinisch signifikanter Unterschied zwischen druck- und volumenkontrolliertem Modus

bezüglich der Verbesserung der Blutgase, der Schlafqualität und der krankheitsspezifischen Symptome gefunden werden konnte. (Struik et al. 2011; Tuggey und Elliott 2005; Windisch et al. 2005b) Lediglich Schönhofer et al. 1997 konnten eine Subgruppe von Patienten mit stärker ausgeprägter CVI identifizieren, bei denen die druckkontrollierte Beatmung zu einer Symptomverschlechterung und einem Anstieg des PaCO₂ führte. Wohingegen Mehta et al. 2001 und Storre et al. 2009 zeigten, dass ausschließlich die druckkontrollierte Beatmung eine klinisch relevante Leckagekompensation erreichen konnte und damit zu weniger Dyspnoe im Vergleich zur volumenkontrollierten Beatmung führte.

Die heute gebräuchlichste Form des druckkontrollierten Modus bei COPD-Patienten ist die „high-intensity“-Beatmung, bei der relativ hohe Beatmungsdrücke im Mittel um 28-30 mbar verwendet werden. Im Gegensatz zur „low-intensity“-Beatmung mit Beatmungsdrücken im Mittel um 10-18 mbar erzielt die Hochdruckbeatmung die eingangs erwähnten Ziele (Dreher et al. 2010; Weir et al. 2015; Windisch et al. 2002; Windisch et al. 2005a; Windisch et al. 2006; Windisch et al. 2009) und bei Patienten mit COPD zusätzlich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verbesserung der Lungenfunktion sowie eine Steigerung der krankheitsspezifischen Lebensqualität. (Köhnlein et al. 2014; Struik et al. 2014)

Trotz dieser erwiesenen Vorteile wächst laut Storre et al. 2014 die Sorge, dass die hohen Beatmungsdrücke der „high-intensity“-Beatmung nicht von allen Patienten toleriert werden und sogar die kardiale Funktion beeinträchtigen könnten. Aus diesem Grund und auch zur Reduktion der Nachteile und Kombination der Vorteile der druck- und volumenkontrollierten Modi hat sich ein weiterer Beatmungsmodus, der sogenannte Hybrid- oder auch druckregulierter-volumenkontrollierter Modus entwickelt. Dabei wird sowohl ein Zielvolumen pro Atemzug oder pro Minute als auch ein Druckkorridor mit minimalem und maximalem Inspirationsdruck (IPAP) festgelegt. Auf dieser Grundlage misst der Respiратор nun eigenständig das in jedem Beatmungszyklus erreichte Tidalvolumen und passt daran automatisch den zum Erreichen des Zielvolumens benötigten Druck an. Das Ziel ist, einen zu starken Druckanstieg zu vermeiden und dadurch die Lunge zu schützen. (Lang 2016)

Bei der Beurteilung dieses Modus ist zu beachten, dass es eine große Anzahl verschiedener Druck-Volumen-Hybridmodi gibt und dass die Studien zumeist nur eine spezielle Ausführung dieses Modus untersuchen. Bis jetzt konnte jedoch kein zusätzlicher Nutzen bzw. signifikanter Unterschied des Hybridmodus im Vergleich zum „high-intensity“-Modus bezüglich der Verbesserung der Blutgase, der Lungenfunktion, der Schlaf- sowie der Lebensqualität gefunden werden. Beide Modi zeigten die gleiche Effektivität bei der Behandlung der CVI. (Arellano-Maric et al. 2017; Kelly et al. 2014; Murphy et al. 2012; Oscroft et al. 2014; Pluym et al. 2015; Storre et al. 2014) Lediglich bei Kelly et al. 2014 ergab sich eine Patientenpräferenz für den verwendeten Hybridmodus. Insgesamt kommen Storre et al. 2014 allerdings zu dem Schluss, dass aktuell bei Patienten mit gut eingestelltem „high-intensity“-Beatmungsmodus ein Wechsel zu dem Hybridmodus nicht zu empfehlen ist. Auch Arellano-Maric et al. 2017 empfehlen den Hybridmodus lediglich als Alternative bei unzureichender Verbesserung der Hypoventilation unter konventioneller druck- oder volumenkontrollierter Beatmung.

Neben der Hypoventilation stellt aber auch die pulmonale Hyperinflation (= Überblähung) bei COPD-Patienten ein nicht zu vernachlässigendes Problem dar. Sie gilt als einer der entscheidenden Faktoren für die Entstehung der Belastungsdyspnoe bei diesen Patienten. (Sorichter und Scholz 2017; Urban und Burghuber 2018) Zu unterscheiden sind die relative und die absolute Überblähung. Während bei der relativen Überblähung die totale Lungenkapazität (TLC) noch normwertig ist bei gleichzeitig erhöhter funktioneller Residualkapazität (FRC) und erhöhtem Residualvolumen (RV), sind bei der absoluten Überblähung sowohl FRC und RV als auch die TLC erhöht. Zudem muss die statische von der dynamischen Hyperinflation abgegrenzt werden. Durch eine chronische Entzündung kommt es bei der COPD zu einer zunehmenden Zerstörung des Lungenparenchyms und einem Abbau der elastischen Fasern. Das daraus resultierende Emphysem und die folglich verminderte Elastizität der Lunge (Rückstellkräfte der Lunge ↓) führen zu einer Erhöhung des intrathorakalen Volumens (FRC ↑). Dies wird als statische Hyperinflation bezeichnet. Die dynamische Hyperinflation ist dagegen situationsabhängig und tritt zunächst v.a. bei Belastung oder Exazerbationen auf. Ursächlich ist der durch den Verlust der elastischen Fasern entstehende Kollaps

der kleinen Atemwege während der Expiration. Die dadurch hervorgerufene Volumenretention führt dazu, dass die FRC vorübergehend über der statisch gemessenen liegt. (Sorichter und Scholz 2017; Urban und Burghuber 2018) Abhilfe bei diesem vorübergehenden Air Trapping schafft v.a. die physiotherapeutische Maßnahme der Lippenbremse. Der Patient atmet gegen die leicht aneinandergesetzten Lippen aus. Dabei entsteht ein positiver intrabronchialer Druck, der verhindert, dass die kleinen Atemwege bei Expiration kollabieren. Die gefangene Luft kann somit abventiliert werden. (Urban und Burghuber 2018) Außerdem können durch die Anwendung der Lippenbremse das Atemzeitvolumen sowie die Atemfrequenz unter Belastung (Mayer et al. 2018) genauso wie die dynamische Hyperinflation reduziert werden (Ferracini Cabral et al. 2015). Zudem werden die Belastungsdyspnoe, die körperliche Belastbarkeit, das Atemmuster und die arterielle Sauerstoffsättigung unter Belastung verbessert (Ferracini Cabral et al. 2015; Nield et al. 2007). Jedoch fanden sowohl Mayer et al. 2018 als auch Ferracini Cabral et al. 2015 heraus, dass diese Verbesserungen nicht bei allen Patienten zu beobachten sind.

1.2.9 Sauerstofflangzeittherapie

Die Sauerstofflangzeittherapie wird v.a. bei der respiratorischen Insuffizienz Typ 1 (= hypoxämisch) eingesetzt. Eine Parenchymerkrankung führt zur O₂-Diffusionsstörung mit folgender Hypoxämie. (Windisch und Schwarz 2017) Durch die Sauerstofftherapie wird der alveoläre Sauerstoffpartialdruck erhöht und die O₂-Diffusion ins Blut verbessert, sodass der PaO₂ ansteigt.

Bei der respiratorischen Insuffizienz Typ 2 (= hyperkapnisch) liegt das Therapieziel v.a. in der Funktionsverbesserung der Atemmuskulatur. Eine Therapieoption ist hierbei die NIV. Durch die verbesserte Ventilation sinkt der PaCO₂ und der PaO₂ steigt gleichzeitig an. Besteht nach optimal eingestellter NIV weiterhin eine relevante Hypoxämie (SpO₂ < 90% oder PaO₂ < 55 mmHg, (Windisch et al. 2017)), kann zusätzlich eine Sauerstofflangzeittherapie eingeleitet werden. Insbesondere bei COPD-Patienten zeigt die respiratorische Insuffizienz sowohl eine hypoxämische als auch eine hyperkapnische Komponente. Die Therapie besteht daher in der Kombination aus

Sauerstofflangzeittherapie und NIV. (Peter et al. 2007; Windisch et al. 2017; Windisch und Schwarz 2017)

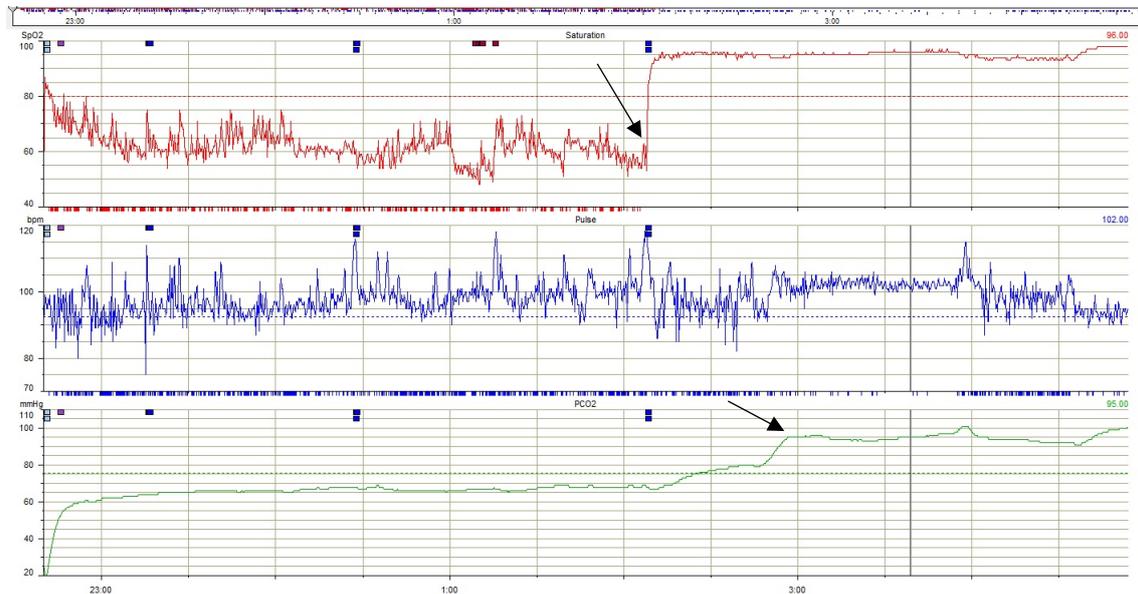


Abb. 1: SpO₂-, Puls- und tCO₂-Daten einer nächtlichen TOSCA 500-Messung ohne und mit Sauerstofftherapie

Ab ca. 02:00 Uhr erfolgte aufgrund der niedrigen Sauerstoffsättigungswerte eine Sauerstofftherapie, die jedoch im Verlauf über eine Dämpfung des Atemantriebs zu einem deutlichen Anstieg der tCO₂-Werte und damit zu einer Verstärkung der Hyperkapnie führte.

1.2.10 Zweite Zusammenfassung der Einflüsse auf den pCO₂

4. Die NIV führt sowohl zur Reduktion des nächtlichen als auch des pCO₂ am Tag
5. Die alleinige Sauerstofflangzeittherapie kann durch Dämpfung des Atemantriebs zu einer Erhöhung des pCO₂ führen (Abb. 1)

1.3 Validität verschiedener pCO₂-Messverfahren

Für diese Arbeit spielen besonders die pCO₂-Messung per BGA und die transkutane Bestimmung die entscheidende Rolle, sodass das end-tidale Verfahren nur am Rande erwähnt wird.

Zum besseren Verständnis ist zunächst eine kurze Zusammenfassung der Methoden aufgeführt:

- BGA: pCO₂-Bestimmung aus arteriellem oder kapillärem Blut mittels eines BGA-Geräts (vgl. 3.5.1)

- Transkutan: Messung des transkutan aus einem hyperämisierten Kapillarbett diffundierten CO₂ mittels eines Messgerätsensors (z.B. TOSCA, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark, vgl. 3.5.2)
- End-tidal: (= Kapnometrie) Messung des pCO₂ in der Expirationsluft mittels einer Infrarotspektroskopie

1.3.1 Transkutane Messung

Stieglitz et al. untersuchten 2016 die Übereinstimmung der kapillären und der transkutanen pCO₂-Messung (TOSCA 500, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) an gesunden und an hyperkapnischen Patienten ohne vorherige NIV-Therapie. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung der Methoden im Bland-Altman plot mit einem Bias von 4,9 mmHg (limits of agreement = ± 8,8 mmHg) in der Gruppe der gesunden Probanden und von 4,5 mmHg (limits of agreement = ± 13,0 mmHg) bei den hyperkapnischen Patienten. Für die zweifelslos bestehenden geringen Unterschiede zwischen den beiden Methoden führen Stieglitz et al. folgende drei Gründe an:

1. Mit der transkutanen Methode wird lediglich das transkutan diffundierte, nicht das wirklich arteriell bzw. kapillär enthaltene CO₂ gemessen. Zudem wird der transkutane CO₂-Wert aufgrund der CO₂-Produktion der vitalen Epidermiszellen um ca. 4-5 mmHg erhöht sowie durch metabolische Prozesse und den kapillären Blutstrom perfusionsabhängig beeinflusst.
2. Bei den hyperkapnischen Patienten fluktuieren die pCO₂-Werte während der Nacht. Bei jeder Änderung dauert es eine gewisse Zeit bis sich der kapilläre an den arteriellen Wert und dann der transkutane an den kapillären Wert angepasst hat. Kesten et al. 1991 zeigte, dass bei TCM (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) 17s bei steigenden und 78s bei sinkenden pCO₂-Werten benötigt werden.
3. Jede Methode weist einen gewissen Messfehler auf.
4. (Die Temperaturerhöhung durch den transkutanen Messsensor sorgt ebenfalls für erhöht gemessene pCO₂-Werte. Dieser Aspekt wurde bei Stieglitz et al. jedoch durch eine Neukalibrierung des Sensors umgangen.)

Für die in dieser Arbeit verwendeten TOSCA 500-Messgeräte von Radiometer, Kopenhagen, Dänemark zeigten neben Stieglitz et al. 2016 auch Randerath et

al. 2010 und Storre et al. 2011 bei dem Vergleich mit kapillär gemessenen pCO₂-Werten eine gute und klinisch akzeptable Übereinstimmung.

Bei dem Vergleich arterieller pCO₂-Werte mit TOSCA 500-Messwerten belegen ebenfalls zahlreiche Studien (Aarrestad et al. 2016; Delerme et al. 2012; Gancel et al. 2011; Hazenberg et al. 2011; McVicar und Eager 2009; Oliveira et al. 2010; Perrin et al. 2011; Stege et al. 2009) bei chronisch respiratorischer Insuffizienz (Aarrestad et al. 2016; Hazenberg et al. 2011), bei akuter respiratorischer Erkrankung (Delerme et al. 2012; Gancel et al. 2011; Perrin et al. 2011), in tiefer Sedierung (Oliveira et al. 2010) sowie unter kardiopulmonaler Belastung (Stege et al. 2009) eine klinisch akzeptable Genauigkeit der tCO₂-Werte. Dies gilt auch für andere Messgeräte (Lermuzeaux et al. 2016; Senn et al. 2005; Spelten et al. 2017; Sridhar et al. 1993). Mehrere Autoren sehen im Bland-Altman plot 95% limits of agreement von maximal $\pm 7,5$ mmHg als klinisch akzeptabel an (Bolliger et al. 2007; McVicar und Eager 2009; Stege et al. 2009; Storre et al. 2011).

Der bei Stieglitz et al. 2016 aufgegriffene mögliche Drift der tCO₂-Werte bei einer kontinuierlichen nächtlichen Messung über mehrere Stunden wurde auch in weiteren Studien untersucht. Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass TOSCA-Messgeräte (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) keinen klinisch bzw. statistisch signifikanten Drift zeigen (Aarrestad et al. 2016; Hazenberg et al. 2011; Randerath et al. 2010). Storre et al. 2011 weisen auf eine noch bestehende Drift von 0,5 mmHg/h beim TOSCA 500-Gerät (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) hin, der jedoch schon eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu früheren Studien sei.

Dagegen kommen einige wenige Studien zu dem Schluss, dass die transkutane Messung den arteriellen pCO₂ nicht ausreichend verlässlich widerspiegelt. (Bolliger et al. 2007; Sanders et al. 1994; Stein et al. 2006)

Der technische Fortschritt während der verschiedenen Studien kann neben der Verwendung verschiedener Messgeräte und Studienbedingungen ebenfalls ursächlich für die bestehenden unterschiedlichen Ergebnisse sein.

1.3.1.1 Zusammenhang zwischen Sauerstoffsättigung und transkutanen pCO₂-Messwerten

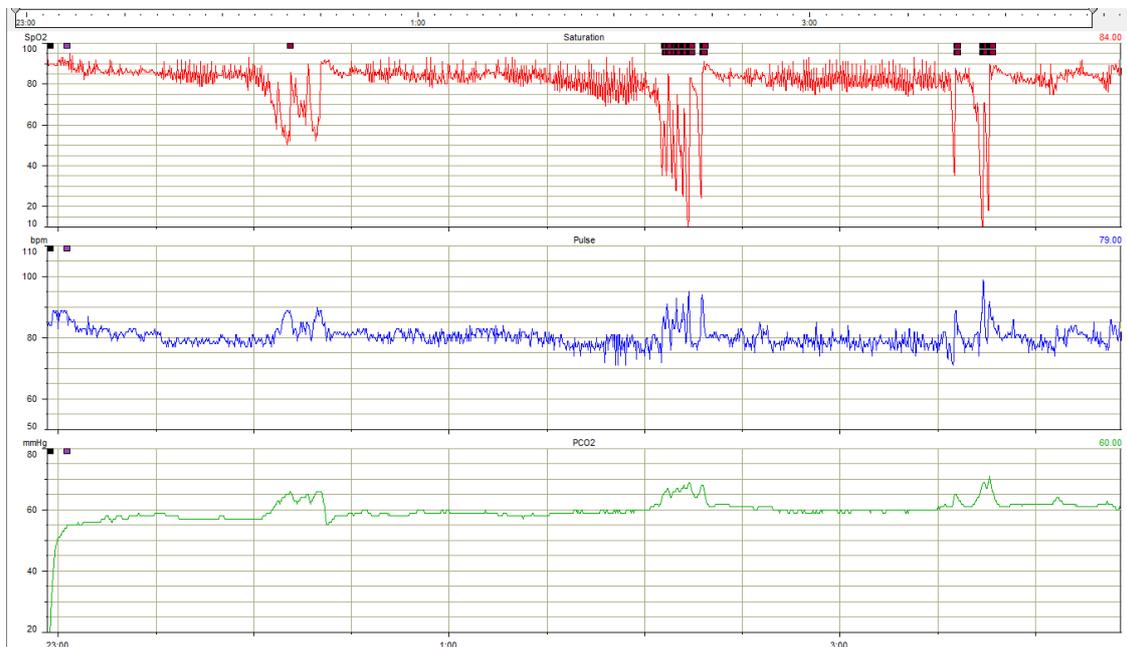


Abb. 2: SpO₂-, Puls- und tCO₂-Daten einer nächtlichen TOSCA 500-Messung

Wie bereits erwähnt, treten bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz nächtliche Hypoventilationen auf, die mit einer Hyperkapnie und einer Hypoxie (= Abfall des PaO₂) einhergehen. Da die Sauerstoffsättigung vom PaO₂ abhängt ($SaO_2 = f(PaO_2)$), sinkt diese ebenfalls bei nächtlichen Hypoventilationen. Diesen Zusammenhang spiegelt auch die nächtliche TOSCA 500-Messung in Abbildung 2 wider. Bei nächtlicher Entsättigung registriert das TOSCA-Messgerät (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) erhöhte transkutane pCO₂-Werte. Gleichzeitig werden erhöhte Pulsfrequenzen gemessen, die auf eine vegetative Aktivierung schließen lassen.

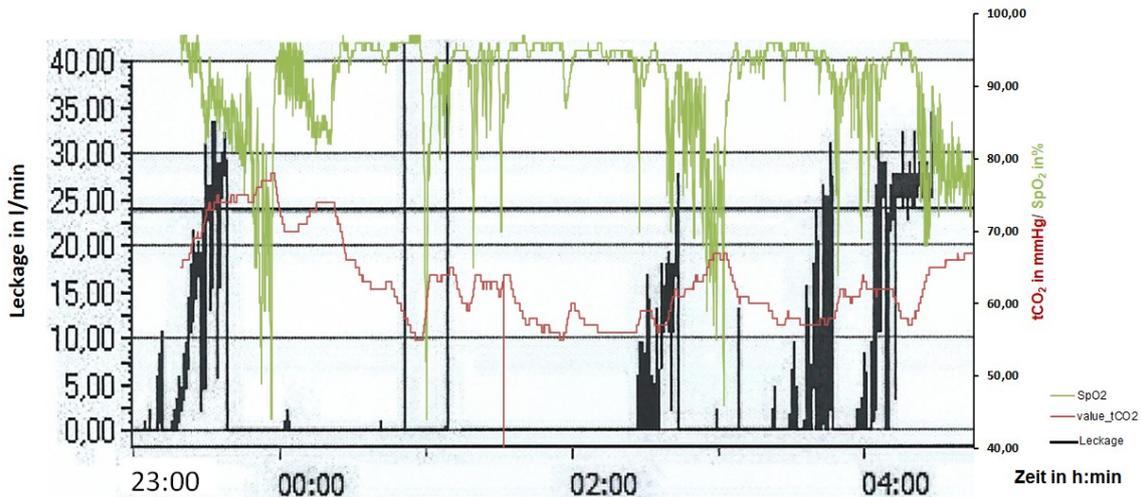


Abb. 3: Übereinandergelegte Leckage-, SpO₂- und tCO₂-Daten (value_tCO₂) einer nächtlichen TOSCA 500-Messung bei NIV + 2L O₂

Zusätzlich zu dem geschilderten Zusammenhang zwischen SpO₂, tCO₂ und Pulsfrequenz ergibt sich aus Abbildung 3 ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der nächtlichen ungewollten Leckage bei NIV, der SpO₂ und dem tCO₂. Nächtliche ungewollte Leckagen können einerseits bei schlecht sitzender Nasen-Mund-Maske, jedoch andererseits auch als orale Leckage bei Nasenmasken auftreten. Sie verhindern, dass der Patient die voreingestellten Beatmungsdrücke bzw. -volumina erhält. Infolgedessen sinkt die Beatmungsqualität und es treten Hypoventilationen auf, die wiederum zu Sauerstoff-Entsättigungen und ansteigenden pCO₂-Werten führen. (Gonzalez et al. 2003; Kerl 2016; Kerl und Dellweg 2017; Teschler et al. 1999)

1.3.1.2 Phasenverschiebung

Hierbei handelt es sich um eine Verzögerung zwischen BGA-ermittelten arteriellen/ kapillären pCO₂-Werten und transkutanen pCO₂-Messwerten. Neben anderen Faktoren verhindert diese Verzögerung eine komplette Übereinstimmung der arteriellen/ kapillären und transkutanen Messwerte (Stieglitz et al. 2016).

Ursächlich für die Phasenverschiebung ist zum einen die Trägheit der transkutanen Messung. Diese beruht auf der relativ langen Diffusionsstrecke für das arterielle CO₂ (Blut-Gewebe-Haut-Elektrolyte (Kontaktgel)-Sensormembran-Elektrolytlösung der Messelektrode). Je nach Quelle und verwendetem transkutanen Messgerät ergibt sich dabei eine Verzögerung von wenigen

Sekunden bis Minuten (Kesten et al. 1991; Kuzuta et al. 2012; Stieglitz et al. 2016; Storre et al. 2007). Dadurch steigt der $t\text{CO}_2$ bei Ent-sättigungen zwar an, allerdings kann er einem schnellen Wechsel zwischen Ent- und Aufsättigungen und damit einer genauso schnellen Änderung des $p\text{CO}_2$ nicht folgen (Abb. 4).

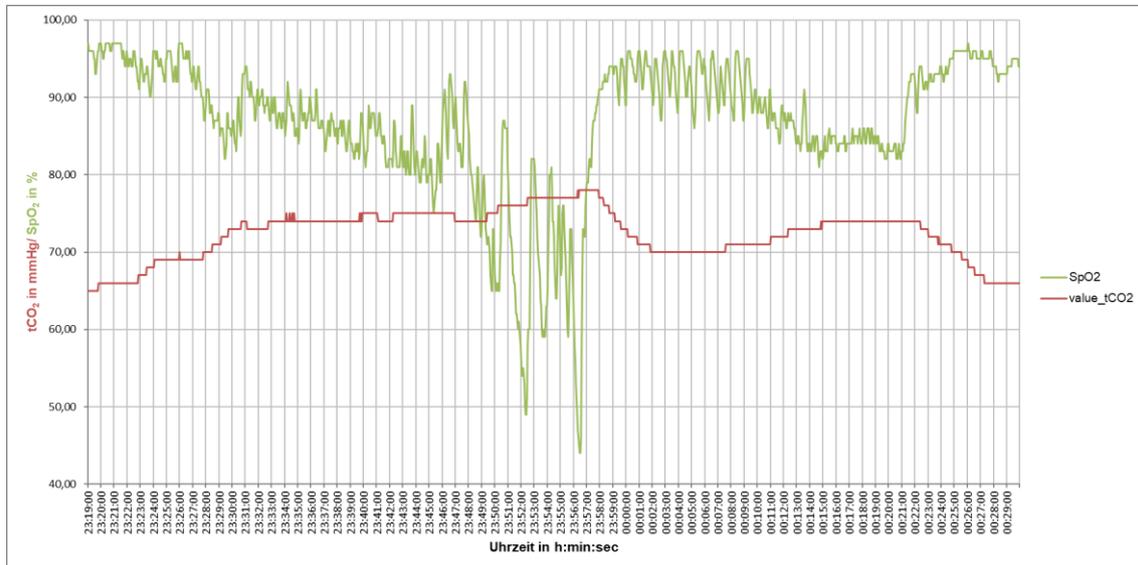


Abb. 4: Ausschnitt der SpO₂- und tCO₂-Daten (value_tCO₂) der nächtlichen TOSCA 500-Messung bei NIV + 2L O₂ aus Abbildung 3

Zum anderen wird die transkutane Messung perfusionsabhängig beeinflusst (Stieglitz et al. 2016). Bei einem verminderten Herzzeitvolumen ist die Kreislaufzeit verlängert und dadurch die periphere kapilläre Perfusion z.B. im Ohrläppchen verzögert. Folglich kann auch der transkutane Messsensor vorhandene $p\text{CO}_2$ -Veränderungen nur verzögert detektieren, wodurch die Phasenverschiebung zusätzlich verstärkt wird.

1.3.1.3 Offset

Der Offset beschreibt die Abweichung zwischen dem transkutanen $p\text{CO}_2$ -Messwert und dem BGA-ermittelten $p\text{CO}_2$ -Wert zum Zeitpunkt der BGA-Abnahme. Hierbei spielen mehrere Komponenten eine Rolle. Bereits die Tatsache, dass die eine Technik transkutane und die andere arterielle bzw. kapilläre Werte misst, ergibt verschiedene $p\text{CO}_2$ -Werte. Zudem weist jede Methode einen gewissen Messfehler auf und auch die Trägheit und Perfusionsabhängigkeit der transkutanen Methode tragen zu dieser Abweichung bei. (Kesten et al. 1991; Kuzuta et al. 2012; Stieglitz et al. 2016; Storre et al. 2007)

1.3.2 End-tidale Messung

Ein weiteres nicht-invasives, kontinuierliches $p\text{CO}_2$ -Messverfahren ist die oben bereits erwähnte end-tidale Messung. Obwohl mehrere Studien auf eine mangelnde Verlässlichkeit, eine Überlegenheit der transkutanen Messung und zahlreiche Einflussfaktoren hinweisen, ist es das Standardverfahren bei der invasiven Beatmung in der Anästhesie. (Lermuzeaux et al. 2016; Oliveira et al. 2010; Sanders et al. 1994; Spelten et al. 2017; Stege et al. 2009; Stein et al. 2006; Stieglitz et al. 2016) Eine Erklärung dafür ist, dass aufgrund der invasiven Beatmung i.d.R. keine Leckagen auftreten. Stattdessen wird die ausgeatmete Luft vollständig durch den Intensiv-Respirator und kontrolliert an der Messzelle vorbeigeführt. Dies ermöglicht eine adäquate Korrelation mit dem PaCO_2 (Chhajed et al. 2016). Bei der nichtinvasiven Beatmung, wie sie v.a. in der Schlafmedizin eingesetzt wird, können dagegen gewollte und ungewollte Leckagen auftreten, die die end-tidale Messung verfälschen. (Chhajed et al. 2016; Senn et al. 2005; Stieglitz et al. 2016)

Hinzukommt, dass das end-tidale Verfahren zwar eine schnelle Registrierung von Apnoen, Atemwegobstruktionen und Tachypnoen ermöglicht, bei Erkrankungen, die eine Hypoventilation hervorrufen, jedoch zu einer Unterschätzung des PaCO_2 führt (Oliveira et al. 2010; Stein et al. 2006). Durch das reduzierte Tidalvolumen kommt es zur Messung geringerer $p\text{CO}_2$ -Werte in der Ausatemluft als arteriell tatsächlich vorliegen (Spelten et al. 2017). Da auch diese Patientengruppe besonders häufig in der Schlaf- und außerklinischen Beatmungsmedizin anzutreffen ist, ist diese Methode hier nicht einsetzbar.

1.3.3 Zusammenfassung der für diese Studie wesentlichen Aspekte

- TOSCA 500-Messgeräte (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) liefern klinisch akzeptable Messwerte im Vergleich zum arteriellen und kapillären $p\text{CO}_2$
- Die meisten Studien zeigen keinen klinisch bzw. statistisch signifikanten Drift der $t\text{CO}_2$ -Werte
- Individuelle Faktoren wie Hautdicke, Ödeme etc. können die transkutane Messung beeinflussen (Oliveira et al. 2010)

- TOSCA 500-Messgeräte (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) detektieren die durch Hypoventilation hervorgerufenen Sauerstoff-Entsättigungen und ansteigenden PaCO₂-Werte
- Die Trägheit und Perfusionsabhängigkeit der transkutanen Messung führt zur Phasenverschiebung gegenüber dem PaCO₂
- Der Offset wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst, u.a. dem Alter der Sensormembran

1.4 Validierung eines Alternativverfahrens zur transkutanen pCO₂-Messung

Entsprechend der Leitlinienempfehlungen von 2017 (Windisch et al. 2017) haben die oben genannten Studien ebenfalls gezeigt, dass die transkutane Messung die BGA nicht als Goldstandard ersetzen wird. Jedoch wurde zudem deutlich, dass es bei der BGA neben den zahlreichen Vorteilen auch einige Einschränkungen gibt. Wie oben bereits erwähnt, handelt es sich hierbei um ein invasives Verfahren. Zur Abnahme mehrerer Proben sind entweder wiederholte Punktionen oder das Legen eines arteriellen Katheters notwendig. Ein arterieller Katheter gehört jedoch nicht zu den Standardverfahren bei stabilen Patienten und ist zudem kostspielig. Wiederholte arterielle Punktionen während nächtlicher Messungen können zu Arousals mit kurzer Hyperventilation führen und dadurch fälschlicherweise niedrige PaCO₂-Werte liefern. (Janssens et al. 2011) Eine Alternative zur Vermeidung von statistisch signifikanten Störungen kann die kapilläre BGA sein (Stieglitz et al. 2016).

Sowohl die arterielle als auch die kapilläre BGA liefern allerdings keine kontinuierlichen pCO₂-Messwerte. Dies ist gerade bei Patienten mit einer chronisch respiratorischen Insuffizienz von großer Bedeutung, da ihre PaCO₂-Werte stark schwanken. In diesem Fall kann die kontinuierliche transkutane CO₂-Messung als Goldstandard der kontinuierlichen pCO₂-Verlaufskontrolle angesehen werden.

Die Anschaffung und der Unterhalt dieser transkutanen Messgeräte wie der TOSCA 500-Messgeräte von Radiometer, Kopenhagen, Dänemark sind jedoch sehr kostenaufwendig. Die Sensormembran beispielsweise soll laut Herstellerangaben (Radiometer Basel AG 2010) mindestens alle 14 Tage

gewechselt werden. Da diese Membran sehr empfindlich ist, kommen kürzere Wechselintervalle häufig vor.

Das Ziel dieser Arbeit ist dementsprechend die Validierung eines Alternativverfahrens, mit dem sich der Verlauf des nächtlichen $p\text{CO}_2$ nach Ein-Punkt-Kalibrierung aus der pulsoximetrisch ermittelten Sauerstoffsättigung und der Pulsfrequenz (PF) berechnen lässt.

1.5 Aktueller Stand des Wissens – Pilotstudie der Fachkrankenhaus Kloster Graftschaft GmbH

Zu diesem Zeitpunkt liegen keine Studien mit dem oben genannten Ziel und einer möglichen Berechnungsformel vor. Grundlage dieser Arbeit ist daher eine retrospektive Analyse von 238 am Fachkrankenhaus Kloster Graftschaft durchgeführten transkutanen $p\text{CO}_2$ -Messungen. Die aus diesen Patientendaten entwickelte und patentierte Formel wird nun zur Berechnung einer möglichst genauen mathematischen Abbildung einer aus der Pulsfrequenz berechneten $p\text{CO}_2$ -Verlaufskurve (calc_tCO2) auf die zeitgleich transkutan gemessene $p\text{CO}_2$ -Verlaufskurve (value_tCO2) verwendet.

Da der Einfluss der Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz auf den $p\text{CO}_2$ abhängig von der Grunderkrankung und der Therapie variiert, wurden Formeln für die folgenden Patientengruppen ermittelt:

1. Diagnostische Messungen (ohne O_2 -Gabe, ohne Therapiegerät, n=58)
2. Unter Sauerstofftherapie mit O_2 -Applikation über Nasenkanüle (n=42)
3. Bei Schlafapnoe(OSA)-Patienten unter antiobstruktiver Therapie mittels CPAP, autoCPAP, autoBilevel, Bilevel oder Servoventilation (n=16)
4. Unter nichtinvasiver Beatmung (NIV, n=55)
5. Unter NIV mit zusätzlicher Sauerstoffgabe (n=67)

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Patienten der Gruppen 4 und 5.

Die Randbedingungen (Grunderkrankung, BMI, Alter, Geschlecht, \pm Sauerstoffgabe, \pm Beatmungsgerät) der oben genannten Patientengruppen reichen jedoch nicht aus, um den Absolutwert des $p\text{CO}_2$ zuverlässig zu berechnen, sodass immer einmalig eine Ein-Punkt-Kalibrierung der Berechnungsformel notwendig ist. Dazu wird der $p\text{CO}_2$ -Wert mithilfe einer

kapillären BGA innerhalb des Messzeitraums von $t\text{CO}_2$, SpO_2 und PF, frühestens 15 min nach Messbeginn, ermittelt.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Berechnung von CO₂-Verlaufswerten aus Pulsoximetrien von Patienten unter nichtinvasiver nächtlicher Beatmung

1. Kann der nächtliche pCO₂-Verlauf zuverlässig aus einer nächtlichen Pulsoximetrie unter Berücksichtigung der Randbedingungen (NIV ± Sauerstoffgabe) berechnet werden?
2. Führt das Berechnungsverfahren bei allen Untersuchungen zu gleich guten Ergebnissen oder gibt es bestimmte Kombinationen von Randbedingungen, die eine zuverlässigere Vorhersage/Berechnung erlauben als andere?
3. Gibt es Kombinationen von Randbedingungen, in denen das Berechnungsverfahren keinerlei zuverlässige Bestimmung des pCO₂-Wertes erlaubt?

2.1 Übergeordnetes Ziel

Die Entwicklung eines Gerätes, das die pCO₂-Verlaufswerte direkt nach einmaliger blutiger BGA-Kalibrierung aus der Pulsoximetrie des Patienten berechnen kann.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Diese Arbeit ist Teil einer größeren Studie der Fachkrankenhaus Kloster Grafenschaft GmbH unter der Leitung von Dr. rer. nat. Jens Kerl mit dem Titel „Validierung eines Verfahrens zur Berechnung von pCO₂-Verlaufswerten aus nächtlichen SaO₂-Verlaufsmessungen“. Es handelt sich dabei um eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie unter Verwendung des Standardverfahrens (= transkutane pCO₂-Messung) zur Überprüfung der folgenden Hypothese: Die Berechnung des nächtlichen pCO₂-Verlaufs aus Verlaufsmessungen der Pulsfrequenz und der Sauerstoffsättigung nach Ein-Punkt-Kalibrierung per BGA ergibt genauso gute Werte wie die transkutane pCO₂-Messung.

3.2 Ethikantrag

Für diese Arbeit liegt ein positives Ethikkommissionsvotum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg vom 24.03.2017 vor (Aktenzeichen: Studie 15/17).

3.3 Patienten

Die Datenerhebung erfolgte ab Erteilung des positiven Ethikkommissionsvotums (24.03.2017) und endete im September 2019.

Einschlusskriterien:

- Stationärer Patient mit NIV-Therapie mit oder ohne O₂-Applikation
- Indikation zur transkutanen CO₂-Messung
- Kooperationsfähigkeit bzgl. des Belassens des Ohrsensors vom TOSCA 500-Monitor (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) am Ohrläppchen für die Dauer der Messung
- Volljährigkeit

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit ausgeprägter Nykturie
- Patienten mit rhythmischen nächtlichen Bewegungsstörungen wie Jactatio capitis o.ä.
- Patienten mit Epilepsie oder Verdacht auf Epilepsie

Abbruchkriterien:

- Patientenwunsch
- Subjektive Unverträglichkeit des TOSCA 500-Sensors (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark)

Für die Studie wurden 20 Patienten unter nichtinvasiver Beatmung (10x NIV ohne O₂-Gabe, 10x NIV mit O₂-Gabe) aus der Gruppe der Schlaflabor- und Beatmungsaufnahmen auf der Pneumologie- und Schlaflaborstation der Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH (FKKG) rekrutiert.

Alle Messungen (s.u.) wurden bei Patienten durchgeführt, bei denen die transkutane pCO₂-Messung indiziert war. Bei der ohnehin unentbehrlichen Auswertung der Messungen wurde überprüft, ob eine BGA im Zeitraum der TOSCA-Messung durchgeführt und ob die komplette Nacht kontinuierlich gemessen wurde. Nur kontinuierlich aufgezeichnete Daten wurden nach Aufklärung und Einverständniserklärung für diese Studie verwendet.

3.3.1 Patientenkategorisierung

Die Patienten wurden zunächst in zwei Gruppen eingeteilt. Diejenigen, die NIV ohne O₂ und diejenigen, die NIV mit O₂ erhielten.

Wenn mehrere Messkonfigurationen innerhalb derselben Nacht (z.B. sowohl mit als auch ohne Sauerstofftherapie bzw. mit als auch ohne NIV) stattfanden, wurden diese Patienten trotzdem der Gruppe mit NIV ohne O₂ zugeordnet und nur der der Gruppe entsprechende Abschnitt der nächtlichen Messung ausgewertet (Pat.6, Pat.9, Pat.16).

Zudem erfolgte unabhängig von der obigen Sortierung die Aufteilung in Patienten mit einer value_tCO₂-Amplitude (value_tCO₂max – value_tCO₂min) ≥ 10 mmHg sowie < 10 mmHg. Jeder Patient gehört demnach zwei Gruppen an.

3.4 Studienablauf

1. Anschluss der TOSCA 500-Messgeräte (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) und starten der Aufzeichnung
2. BGA in der Zeit nach Ablauf der ersten 15 min nach Beginn der Aufzeichnung

3. Auswertung der Messdaten hinsichtlich der Kontinuität der Aufnahme
4. Aufklärung und Einverständniserklärung der Patienten
5. Auswertung der Daten und Berechnung der pCO₂-Verlaufswerte

3.5 Methoden

3.5.1 Blutgasanalyse

Nach Ablauf der ersten 15 min nach Beginn der tCO₂-Messung wurde eine Blutgasanalyse durchgeführt. Dafür wurde dem Patienten zunächst das Ohr mit einer hyperämisierenden Salbe (Finalgon extra stark, Sanofi-Aventis, Frankfurt, Deutschland) eingecremt, um im Anschluss Blut in einer Kapillare zu entnehmen und in einem BGA-Gerät (Omni-S, Roche, Basel, Schweiz) auszuwerten. Bei einzelnen Patienten wurden weitere Blutgasanalysen während der Nacht abgenommen.

Das im Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft verwendete Standardprogramm der BGA-Geräte (Omni-S, Roche, Basel, Schweiz) liefert folgende Messwerte: SO₂, pO₂, pCO₂, pH, BE, cHCO₃⁻.

Für die Ein-Punkt-Kalibrierung wurde der pCO₂-Wert der BGA genutzt.

3.5.2 TOSCA 500

Die Messung erfolgte mit Geräten vom Typ TOSCA 500 (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) (Abb. 5). Dafür wurde der zugehörige Sensor mithilfe eines Einmal-Clips und etwas Kontaktgel an der Vorderseite des Ohrläppchens oder mithilfe eines Befestigungsringes auf der Stirn fixiert. Die Membran des Sensors ist sehr empfindlich und wird durch eine dünne, vergoldete Metallblende geschützt. Zudem sind in dem Sensor eine Elektrode vom Typ Stow-Severinghaus zur tCO₂-Messung und ein Pulsoximeter zur Bestimmung der Pulsfrequenz und der Sauerstoffsättigung kombiniert. (Radiometer Basel AG 2010)

Die Messwerte wurden permanent aufgezeichnet.



Abb. 5: TOSCA 500-Messgerät von Radiometer, Kopenhagen, Dänemark

3.5.2.1 tCO₂-Messung

Die tCO₂-Messung beruht auf dem Prinzip der CO₂-Diffusion durch Körpergewebe und Haut. Um eine stabile Gasdiffusion und damit auch stabile Messdaten zu erhalten, wurde die Haut zunächst mithilfe des Sensors erwärmt. Laut Herstellerangaben wird eine Sensortemperatur von 42°C empfohlen, diese wird „von der Haut bis zu zwölf Stunden vertragen“ (Radiometer Basel AG 2010). Stabile Daten sind nach ca. 10 min zu erwarten, dabei muss weiterhin eine Latenzzeit von ca. 2 min im Vergleich zur BGA bedacht werden (Magnet et al. 2016; Windisch et al. 2017).

Durch die Erwärmung kommt es zur Hyperämie des Kapillarbetts im Ohrläppchen. Das CO₂ diffundiert durch die Sensormembran in die Elektrolytlösung der Elektrode (Radiometer Basel AG 2010). Dabei kommt es zu folgender Reaktion: $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. Entsprechend der Henderson-Hasselbalch-Gleichung:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{HCO}_3^-] / a * \text{pCO}_2$$

mit pK = Dissoziationskonstante der Kohlensäure, [HCO₃⁻] = Konzentration von HCO₃⁻ und a = Lösungskoeffizient von gelöstem CO₂

ergibt sich, dass sich der pH umgekehrt proportional zur Änderung des pCO₂ im Blut verhält. (Stücker et al. 2000) Vor der Verwendung wurde der Sensor in einem

Gas mit bekannter CO₂-Konzentration (7% CO₂) kalibriert. (Radiometer Basel AG 2010)

Damit der transkutan gemessene CO₂-Partialdruck möglichst genau mit dem arteriellen CO₂-Partialdruck übereinstimmt, muss beachtet werden, dass folgende Aspekte den tCO₂ im Vergleich zum PaCO₂ erhöhen:

- eine metabolische Konstante von 2-6 mmHg durch die CO₂-Produktion der vitalen Epidermiszelle
- ein Temperaturkorrekturfaktor entsprechend der Temperatur des Sensors, da sich der tCO₂ mit Veränderung der Temperatur um diesen Faktor ändert (Multiplikation mit dem Faktor 1,34 bei einer Temperaturerhöhung von 37°C auf 44°C).

Daraus ergibt sich folgende Formel: $tCO_2 = F_T * PaCO_2 + C_M$

mit F_T = Temperaturkorrekturfaktor und C_M = metabolische Konstante (Radiometer Basel AG 2010; Severinghaus et al. 1978).

Diese Korrektur kann bei den TOSCA 500-Messgeräten (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) eingestellt werden. (Radiometer Basel AG 2010; Stücker et al. 2000) Bei den Messungen im Rahmen dieser Studie war diese Korrekturfunktion jedoch ausgeschaltet.

3.5.2.2 Pulsoximetrie

Bei der Pulsoximetrie wird sowohl die arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂) als auch die Pulsfrequenz (PF) gemessen.

Die SpO₂-Messung beruht auf der unterschiedlichen Lichtabsorption von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im Bereich von rotem (658 nm Wellenlänge) und infrarotem (880 nm Wellenlänge) Licht. Dazu verfügt der Sensor über zwei Leuchtdioden, die rotes und infrarotes Licht durch das hyperämische Kapillarbett des Ohrläppchens schicken. Dabei wird sowohl von dem direkt ins Gewebe emittierten Licht als auch von dem, welches nach Reflektion am rückseitigen Teil des Ohrclips, nochmals durch das Gewebe zur Photodiode laufenden Lichts ein Teil absorbiert. Der von der Photodiode empfangene, reflektierte Teil des Lichts wird in ein elektrisches Signal umgewandelt und an den TOSCA 500-Monitor (Radiometer, Kopenhagen,

Dänemark) zur Berechnung gesendet. Gleichzeitig wird aus der resultierenden photoplethysmographischen Pulsvolumenkurve der Zeitabstand zwischen zwei Maxima ermittelt (=interbeat interval) und daraus die Pulsfrequenz berechnet. Grundlage ist, dass sich die Menge an arteriellem Blut und damit auch die Menge absorbierten Lichts dem Puls entsprechend ändert. (Radiometer Basel AG 2010)

3.5.3 Datendownload und -weiterverarbeitung

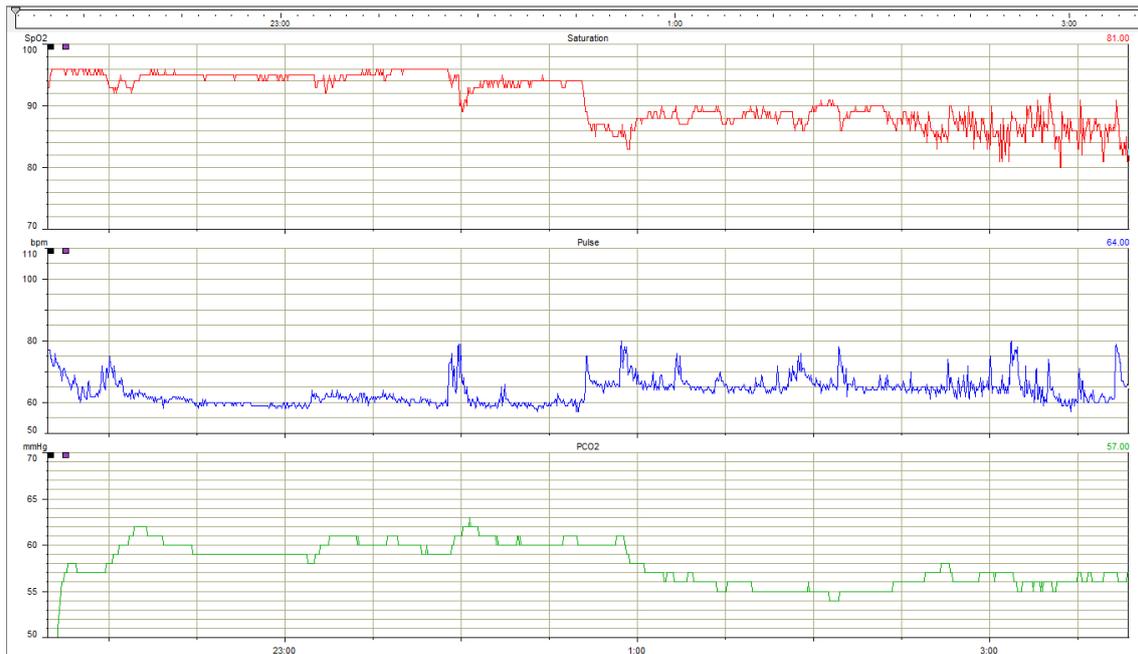


Abb. 6: SpO₂-, Puls- und tCO₂-Daten einer nächtlichen TOSCA 500-Messung

Die Daten der TOSCA 500-Messgeräte (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) wurden per Download Software (Download 2001 for TOSCA – TOSCA 500, Stowood Scientific Instruments, Oxford, England) ausgelesen und gespeichert (Abb.6) und dann im DIF-Format exportiert. Anschließend erfolgte der Import in die Microsoft Office EXCEL Tabellenkalkulation. Hier wurden die aufgenommenen Messwerte für tCO₂, SpO₂ und PF in je eine Spalte der Tabelle eingefügt. Die Anzahl der Zeilen ergibt sich aus der Abtastrate von 3 sec und der Aufzeichnungsdauer. Bei einer Aufnahme über 8 Stunden resultieren demzufolge 9600 Zeilen.

Da die Haut in den ersten Minuten erwärmt wurde und erst danach eine stabile transkutane CO₂-Diffusion anzunehmen ist, wurden die ersten 150 Zeilen (entspricht 7,5 Minuten) verworfen.

Es folgte die BGA-Kalibrierung der für NIV-Patienten vorparametrierten Berechnungsformel mit anschließender Einrechnung des Offsets und, falls erforderlich, der Phasenverschiebung, sodass aus jeder Pulsfrequenz (Perfusionskomponente) ein pCO₂-Wert berechnet werden konnte. Vergleichend erfolgte für jeden Patienten eine zweite Berechnung der pCO₂-Verlaufswerte mit zusätzlicher Korrektur über die Sauerstoffsättigung (Ventilationskomponente) (vgl. 3.5.4.5).

Bei Vorliegen einer zweiten BGA und eines Wechsels der Beatmungseinstellungen erfolgte eine Neukalibrierung mit der zweiten BGA sowie die Einrechnung des zur zweiten BGA gehörenden Offsets ab diesem Zeitpunkt.

Die Zuordnung der Patienten mit wechselnder nächtlicher Messkonfiguration zur Gruppe mit NIV ohne O₂ (Pat.6, Pat.9, Pat.16) (vgl. 3.3.1) führte dazu, dass die Blutgasanalysen für die Kalibrierung außerhalb des auszuwertenden Bereichs lagen.

3.5.4 Berechnungsformel

Die sich aus den Patientendaten der Pilotstudie der Fachklinik Kloster Grafschaft GmbH (vgl. 1.5) ergebenden Berechnungsformeln für die Patienten mit NIV ohne bzw. mit Sauerstoff-Gabe sind patentiert und lauten wie folgt:

Berechnungsformel für Patienten mit NIV ohne O₂:

$$\text{calc_tCO}_2(x) = -0,2421 * \text{PF}(x) + b$$

mit calc_tCO₂(x) = berechneter pCO₂ zum Zeitpunkt x, PF(x) = Pulsfrequenz zum Zeitpunkt x (Perfusionskomponente) und b = über die BGA ermittelter y-Achsenabschnitt.

Berechnungsformel für Patienten mit NIV mit O₂:

$$\text{calc_tCO}_2(x) = -0,2399 * \text{PF}(x) + b$$

mit calc_tCO₂(x) = berechneter pCO₂ zum Zeitpunkt x, PF(x) = Pulsfrequenz zum Zeitpunkt x (Perfusionskomponente) und b = über die BGA ermittelter y-Achsenabschnitt.

3.5.4.1 BGA-Kalibrierung

Zur Berechnung der pCO₂-Verlaufswerte ist eine Ein-Punkt-Kalibrierung mit den Werten einer BGA unter Verwendung der Pulsfrequenz zum BGA-Abnahmezeitpunkt notwendig.

BGA-Kalibrierung am Beispiel eines Patienten mit NIV ohne O₂:

BGA (01:31 Uhr): pCO₂ = 41,5 mmHg, PF (01:31 Uhr) = 70/min

$$41,5 = -0,2421 * 70 + b$$

$$\Leftrightarrow 41,5 = -16,947 + b$$

$$\Leftrightarrow b = 58,447$$

$$\text{calc_tCO}_2(x) = -0,2421 * \text{PF}(x) + 58,447$$

3.5.4.2 Offset und Phasenverschiebung

Für das übergeordnete Ziel (vgl. 2.1) ist die oben dargestellte BGA-kalibrierte Berechnungsformel anzuwenden. Für die zunächst notwendige Validierung dieses Alternativverfahrens und damit für die vorliegende sowie für weitere folgende Studien ist der Vergleich mit den transkutanen Messwerten der TOSCA 500-Geräte (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) erforderlich. Denn nur so lässt sich eine möglichst große Anzahl an Wertepaaren (value_tCO₂ und calc_tCO₂) erhalten. Eine gute Übereinstimmung der Wertepaare setzt jedoch eine Anpassung der ursprünglich ermittelten Berechnungsformel an die physiologischen Eigenschaften der transkutanen Messung voraus. Dies umfasst die Einbeziehung des Offsets und der Phasenverschiebung.

Die ursprüngliche Berechnungsformel wird mithilfe der BGA auf das Niveau des arteriellen/ kapillären pCO₂ kalibriert und weicht damit, aufgrund des Offsets, automatisch von den transkutanen Messwerten ab.

Außerdem wirkt sich die unter 1.3.1.2 aufgezeigte Phasenverschiebung der transkutanen Messwerte gegenüber dem PaCO₂ ebenfalls auf die Übereinstimmung zwischen value_tCO₂ und calc_tCO₂ aus. Durch die BGA-Kalibrierung wird die Phasenverschiebung zwischen tCO₂ und PaCO₂ direkt in die Berechnungsformel übernommen. Hinzukommt, dass die Formel weder das

träge Reaktionsverhalten noch die Perfusionsabhängigkeit der transkutanen Messung einbezieht.

Um diese Trägheit und den Offset nun auf die Berechnungsformel zu übertragen, wurden bei jedem Patienten im Anschluss an die BGA-Kalibrierung der individuelle Offset (= value_tCO₂(BGA-Abnahmezeitpunkt) – pCO₂ der BGA) addiert sowie, wenn erforderlich, eine manuelle Phasenverschiebung vorgenommen. Bei mehreren durchgeführten Blutgasanalysen ergaben sich dementsprechend mehrere Offsetwerte. Die Phasenverschiebung wurde, wie folgt, durchgeführt.

Uhrzeit in h:min:sec	SpO ₂	Pulsfrequenz	tCO ₂	calc_tCO ₂	value_tCO ₂	Diff_calc	calc_tCO ₂ _Phase	Diff_calc_Phase	
23:08:32	960.000	750.000	480.000	52,2421	48	-4,24	0,00	48,00	
23:08:35	960.000	740.000	480.000	52,4842	48	-4,48	0,00	48,00	
23:08:38	960.000	740.000	480.000	52,4842	48	-4,48	0,00	48,00	
23:08:41	970.000	740.000	480.000	52,4842	48	-4,48	0,00	48,00	
23:08:44	970.000	740.000	480.000	52,4842	48	-4,48	0,00	48,00	
23:08:47	960.000	750.000	480.000	52,2421	48	-4,24	0,00	48,00	
⋮				⋮				⋮	
23:10:08	970.000	750.000	480.000	52,2421	48	-4,24	0,00	48,00	
23:10:11	970.000	760.000	480.000	52	48	-4,00	0,00	48,00	
23:10:14	970.000	750.000	480.000	52,2421	48	-4,24	52,24	-4,24	
23:10:17	960.000	750.000	480.000	52,2421	48	-4,24	52,48	-4,48	

	mittlere
	Abweichung
calc	3,22
calc_Phase	3,16
102 sec Phasenverschiebung	

Abb. 7: Excel-Tabelle Prinzip der Phasenverschiebung

Darstellung der Uhrzeit, SpO₂-Werte, Pulsfrequenz und tCO₂-Werte, die aus dem TOSCA 500-Gerät (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) ausgelesen wurden. Zudem Darstellung der berechneten pCO₂-Werte ohne (calc_tCO₂) und mit (calc_tCO₂_Phase) Phasenverschiebung, der gemessenen tCO₂-Werte (value_tCO₂ = tCO₂/10000) und der Differenz zwischen value_tCO₂ und calc_tCO₂ (Diff_calc) und value_tCO₂ und calc_tCO₂_Phase (Diff_calc_Phase).

Zunächst wurden aus den TOSCA 500-Daten nach BGA-Kalibrierung und Einrechnung des Offsets die calc_tCO₂-Werte generiert. Über die Differenz zwischen value_tCO₂ und calc_tCO₂ wurde dann die mittlere Abweichung zwischen gemessenen und berechneten pCO₂-Werten ermittelt (vgl. 3.5.5). Gleichzeitig erfolgt die graphische Darstellung (Abb.8).

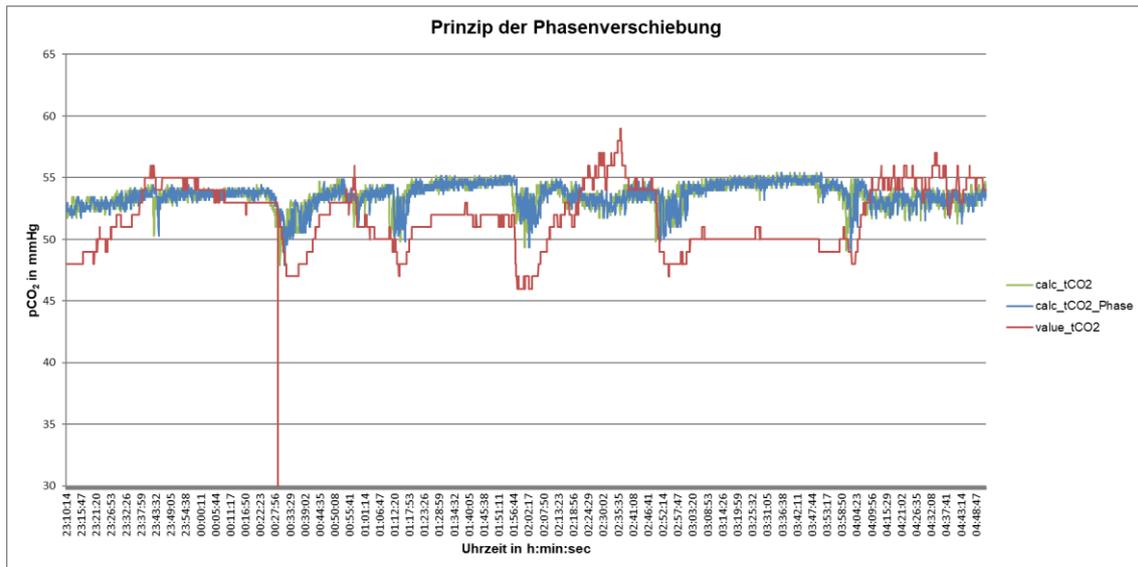


Abb. 8: Graph Prinzip der Phasenverschiebung

Darstellung der berechneten pCO₂-Werte ohne (calc_tCO₂) und mit (calc_tCO₂_Phase) Phasenverschiebung sowie der gemessenen tCO₂-Werte (value_tCO₂).

Die rote Markierung kennzeichnet den BGA-Abnahmezeitpunkt.

Hier stellte sich eine Phasenverschiebung zwischen value_tCO₂ und calc_tCO₂ dar. Während die value_tCO₂-Werte unverändert belassen wurden, erfolgte in einer neuen Spalte (calc_tCO₂_Phase) die manuelle Verschiebung der berechneten pCO₂-Werte um so viele Zeilen, bis sich die bestmögliche mittlere Abweichung ergab. Dies konnten dann auch graphisch dargestellt werden (Abb.8). Die Phasenverschiebung in Sekunden und damit der Faktor a der studienrelevanten Grundformel (vgl. 3.5.4.3) ergab sich aus der Differenz der Startzeile von calc_tCO₂_Phase (hier Zeile 185) und der Startzeile von value_tCO₂ (hier Zeile 151) multipliziert mit 3, da das TOSCA 500-Messgerät (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) eine Abtastrate von 3 Sekunden aufweist.

$$a = (\text{Startzeile calc_tCO}_2\text{_Phase} - \text{Startzeile value_tCO}_2) \times 3$$

mit a = Phasenverschiebung.

3.5.4.3 Studienrelevante Grundformel

$$\text{calc_tCO}_2(x) = m * \text{PF}(x - a) + b + \text{Offset}$$

mit calc_tCO₂(x) = berechneter pCO₂ zum Zeitpunkt x, m = Steigung (NIV ohne O₂ = -0,2421; NIV mit O₂ = -0,2399), PF(x) = Pulsfrequenz zum Zeitpunkt x (Perfusionskomponente), a = Phasenverschiebung (wenn x - a < 0, dann calc_tCO₂ = 0) und b = über die BGA ermittelter y-Achsenabschnitt.

3.5.4.4 BGA-Kalibrierung mithilfe des Pulsfrequenzmittelwertes

Bei drei Patienten (Pat.6, Pat.18, Pat.20) kam es nach der Einrechnung des Offsets (vgl. 3.5.4.2) nicht zu der gewünschten Anhebung von calc_tCO₂ auf das Niveau von value_tCO₂, sondern zu einer Anhebung, die deutlich über das value_tCO₂-Niveau hinausging. Die mittlere Abweichung zwischen calc_tCO₂ und value_tCO₂ lag hierdurch bedeutend höher als bei den anderen Patienten. Als Fehlerquelle konnte nicht etwa die Einrechnung des Offsets, sondern die Kalibrierung mit einer überdurchschnittlichen Pulsfrequenz eruiert werden. In diesen Fällen wich die Pulsfrequenz zum Zeitpunkt der BGA oder der Pulsfrequenzmittelwert in der BGA-Nachhälfte signifikant ($p < 0,05$) von dem Pulsfrequenzmittelwert der auszuwertenden Nachhälfte ab oder lag mindestens außerhalb der einfachen Standardabweichung des Pulsfrequenzmittelwertes. Anstelle der Pulsfrequenz zum BGA-Abnahmezeitpunkt wurde dementsprechend der Pulsfrequenzmittelwert der auszuwertenden Nachhälfte zur Kalibrierung verwendet.

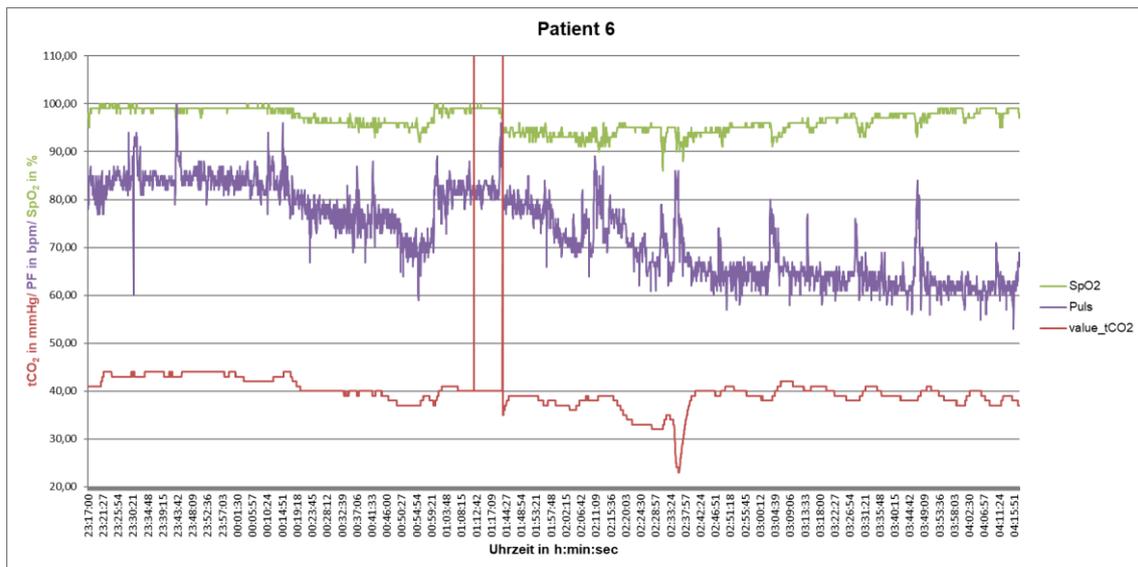


Abb. 9: Patient 6, NIV mit/ohne O₂

Darstellung der Sauerstoffsättigungs-, Pulsfrequenz- und tCO₂-Verläufe (value_tCO₂) der ersten Nachhälfte bis 01:20:33 Uhr (NIV mit O₂) sowie der zweiten Nachhälfte ab 01:43:27 Uhr (NIV ohne O₂) (zweite rote Markierung). Die BGA wurde um 01:12 Uhr (erste rote Markierung) und damit unter NIV und O₂ abgenommen.

Bei dem Patienten 6 (Abb.9) wurde eine splitnight mit und ohne O₂-Therapie durchgeführt, sodass nur die zweite Nachhälfte ohne O₂-Zufuhr ausgewertet wurde. Die einzige vorhandene BGA fand jedoch in der ersten Nachhälfte mit O₂-Therapie statt. Aus Mangel an einer weiteren BGA wurde diese zur

Kalibrierung verwendet. Es konnte festgestellt werden, dass die Pulsfrequenz in der zweiten Nachthälfte ohne O₂-Therapie ($67,43 \pm 6,32$ bpm) signifikant ($p = 0,00$) im Vergleich zur ersten Nachthälfte ($80,72 \pm 5,25$ bpm) abfiel. Dementsprechend erfolgte die Kalibrierung nicht mit der Pulsfrequenz zum Zeitpunkt der BGA-Abnahme, sondern mithilfe des Pulsfrequenzmittelwertes der zweiten Nachthälfte.

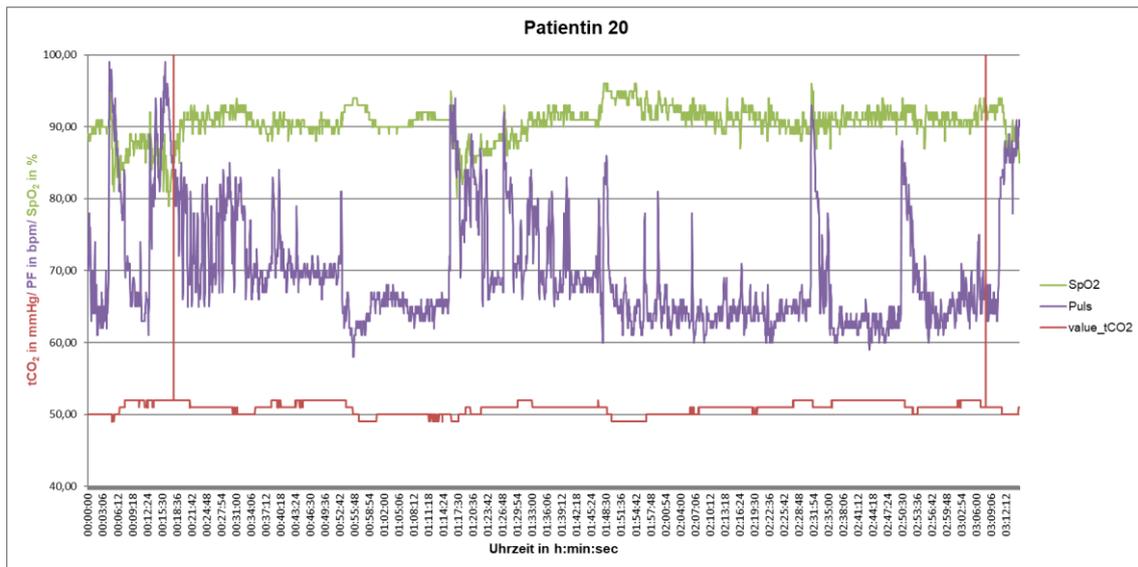


Abb. 10: Patientin 20, NIV ohne O₂

Darstellung der Sauerstoffsättigungs- und Pulsfrequenzverläufe um die BGA-Abnahmezeitpunkte um 00:18 Uhr (erste rote Markierung) und 03:08 Uhr (zweite rote Markierung) herum sowie Abbildung der transkutanen CO₂-Messung (value_tCO₂).

Die Pulsfrequenz zum Zeitpunkt der BGA (PF = 83,00 bpm) lag bei der Patientin 20 (Abb.10) außerhalb der einfachen Standardabweichung des Pulsfrequenzmittelwertes (PF-Mw + SD = 80,00 bpm) der ersten Nachthälfte. Aufgrund dieser Tatsache wurde zur Kalibrierung der ersten Nachthälfte der Pulsfrequenzmittelwert dieser Nachthälfte verwendet. Da die Pulsfrequenz zum Zeitpunkt der zweiten BGA (PF = 67,00 bpm) innerhalb der einfachen Standardabweichung des Pulsfrequenzmittelwertes (PF-Mw – SD = 62,84 bpm) der zweiten Nachthälfte lag, wurde, wie ursprünglich vorgesehen, nicht der Mittelwert, sondern die Pulsfrequenz zum Abnahmezeitpunkt zur Kalibrierung verwendet.

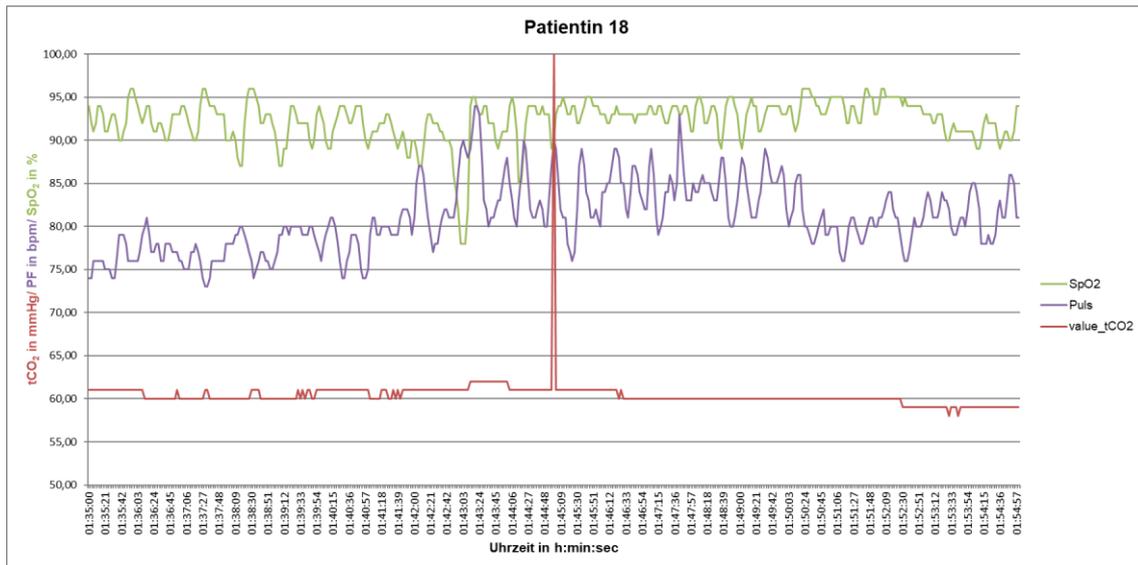


Abb. 11: Patientin 18, NIV mit O₂

Darstellung der Sauerstoffsättigungs- und Pulsfrequenzverläufe um den BGA-Abnahmezeitpunkt um 01:45 Uhr (rote Markierung) herum sowie Abbildung der transkutanen CO₂-Messung (value_tCO₂).

Die Pulsfrequenz der Patientin 18 (PF = 90 bpm) (Abb.11) wich zum Zeitpunkt der BGA um mehr als die doppelte Standardabweichung von dem Pulsfrequenzmittelwert sowohl der ersten Nachthälfte (PF-Mw + 2 * SD = 85,07 bpm) als auch der zweiten Nachthälfte ab (PF-Mw + 2 * SD = 89,90 bpm). Dementsprechend erfolgte in diesem Fall die Kalibrierung mit dem Pulsfrequenzmittelwert der jeweiligen Nachthälfte.

3.5.4.5 Korrektur über die Sauerstoffsättigung (Ventilationskomponente)

Die Korrektur über die Sauerstoffsättigung war notwendig, um den unter 1.3.1.1 beschriebenen Zusammenhang zwischen SpO₂ und tCO₂ auch mit der Berechnungsformel in Form einer Ventilationskomponente widerzuspiegeln.

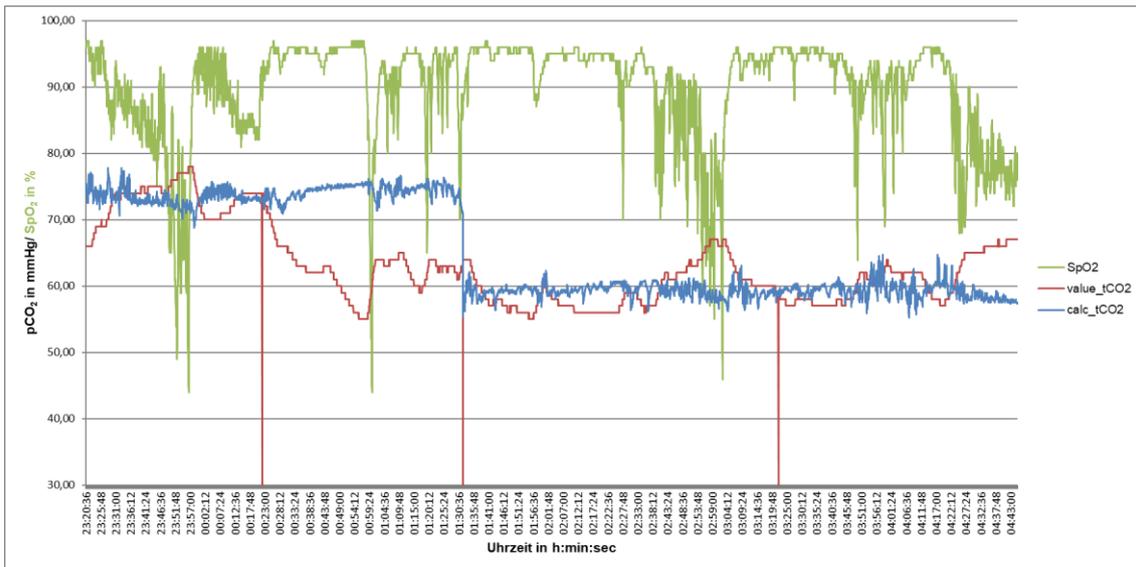


Abb. 12: Vergleich der SpO₂- und tCO₂-Daten (value_tCO₂) einer nächtlichen TOSCA 500-Messung mit den Daten der Grundformel ohne Korrektur (calc_tCO₂)

Die erste und dritte rote Markierung kennzeichnen die Zeitpunkte der BGA-Abnahmen. Die zweite rote Markierung gibt den Zeitpunkt des IPAP-Wechsels mit gleichzeitiger Neukalibrierung der Berechnungsformel an.

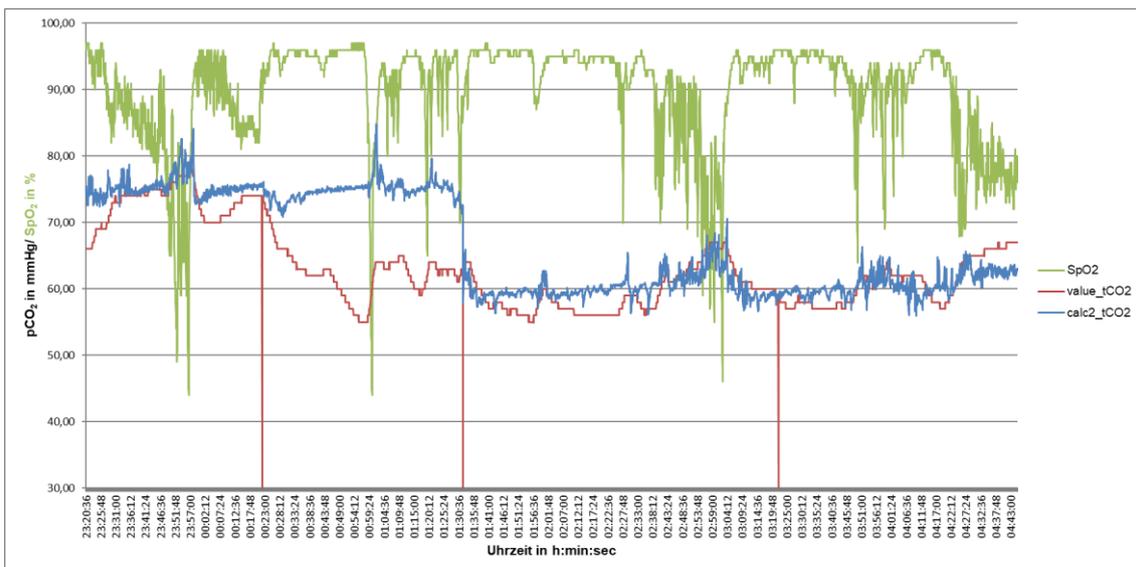


Abb. 13: Vergleich der SpO₂- und tCO₂-Daten (value_tCO₂) einer nächtlichen TOSCA 500-Messung mit den Daten der korrigierten Formel (calc2_tCO₂)

Die erste und dritte rote Markierung kennzeichnen die Zeitpunkte der BGA-Abnahmen. Die zweite rote Markierung gibt den Zeitpunkt des IPAP-Wechsels mit gleichzeitiger Neukalibrierung der Berechnungsformel an.

Die Abbildung 12 zeigt, dass die BGA-kalibrierte Grundformel auf einem bestimmten Niveau ohne stärkere Schwankungen verläuft. Lediglich die Neukalibrierung ruft eine Niveauänderung hervor. Der Anstieg des pCO₂ bei Entsättigungen wird jedoch nicht wiedergegeben.

Um dies zu korrigieren, wurde zunächst der SpO₂-Median (Med) und anschließend für jeden Messzeitpunkt die Differenz zwischen dem Median und dem SpO₂-Messwert (Med-SpO₂) in der Microsoft Office EXCEL Tabellenkalkulation ermittelt. Ergab sich eine negative Differenz, war der SpO₂-Messwert größer als der Median und es lag keine bzw. keine pCO₂-relevante Sauerstoff-Entsättigung vor. Bei positiver Differenz war der SpO₂-Messwert dagegen kleiner als der Median, womit es mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer pCO₂-relevanten Sauerstoff-Entsättigung gekommen war. Da während der Entsättigungen graphisch deutlich erkennbare Abweichungen zwischen gemessenen (value_tCO₂) und berechneten (calc_tCO₂) pCO₂-Werten, v.a. durch den fehlenden Anstieg der berechneten Werte, entstand, fand eine Korrektur der Grundformeln nur bei Entsättigung und dementsprechend positiver Differenz statt. Dazu wurde die Differenz mit einem Faktor (s.u.) multipliziert und das Ergebnis zu dem ursprünglichen Wert aus der Grundformel addiert. Diese bedingungsabhängige Korrektur wird durch folgende Formeln widergespiegelt:

wenn Med-SpO₂ < 0 gilt: $\text{calc2_tCO}_2(x) = m * \text{PF}(x - a) + b + \text{Offset}$

wenn Med-SpO₂ ≥ 0 gilt: $\text{calc2_tCO}_2(x) = m * \text{PF}(x - a) + b + \text{Offset} + (\text{Med-SpO}_2(x)) * \text{Faktor}$

mit $\text{calc2_tCO}_2(x)$ = berechneter pCO₂ zum Zeitpunkt x, m = Steigung (NIV ohne O₂ = -0,2421; NIV mit O₂ = -0,2399), PF(x) = Pulsfrequenz zum Zeitpunkt x (Perfusionskomponente), a = Phasenverschiebung (wenn x - a < 0, dann calc_tCO₂ = 0) und b = über die BGA ermittelter y-Achsenabschnitt.

Dadurch wurde der pCO₂-Wert im Vergleich zum ursprünglichen Wert vergrößert und gab den pCO₂-Anstieg bei Sauerstoff-Entsättigung wieder (Abb.13). Da eine ungewollte Leckage häufig ebenfalls mit Sauerstoff-Entsättigungen und steigenden pCO₂-Werten einhergeht, ermöglicht diese Korrektur in entsprechenden Fällen gleichzeitig eine Leckagekorrektur (Abb.14).

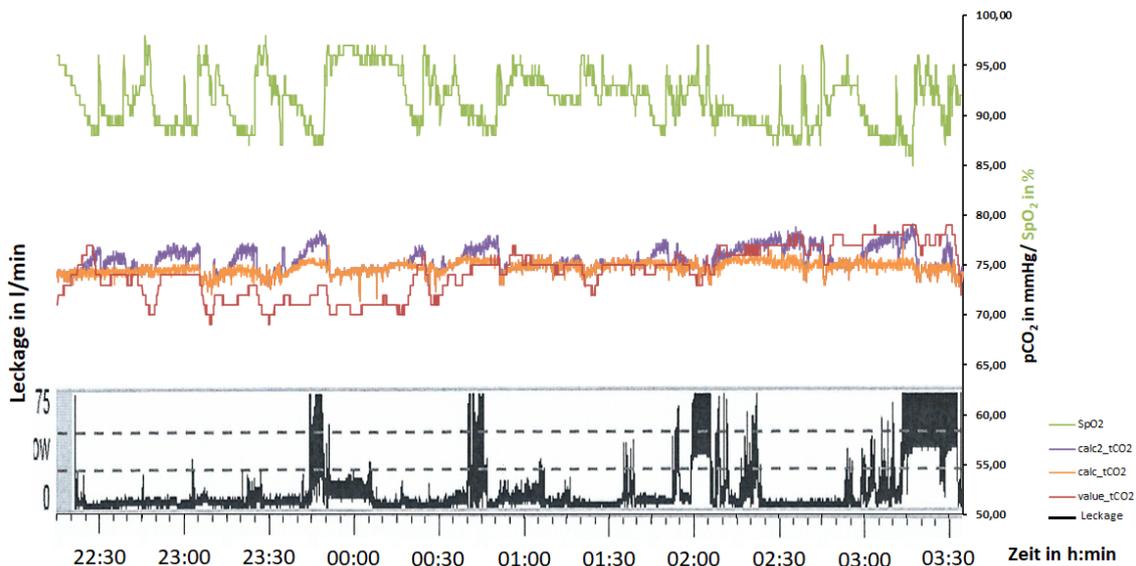


Abb. 14: Darstellung der Leckagekorrektur mithilfe der SpO₂-Korrektur (calc2_tCO₂) im Vergleich zur Grundformel (calc_tCO₂)

Der Vergleich der Leckage mit der SpO₂-Sättigung zeigt deutlich, dass sich die SpO₂-Sättigung umgekehrt proportional zur Leckage verhält. Während sich die tCO₂-Messwerte (value_tCO₂) proportional zur Leckage verhalten. Auch wenn, v.a. in der ersten Nachthälfte, die Offsetkorrektur leicht überschießend ist, wird dennoch deutlich, dass mithilfe der SpO₂-Korrektur diese Proportionalität und damit der pCO₂-Anstieg während der Entsättigungs- und Leckagephasen besser wiedergegeben wird als mit der Grundformel.

Der zu multiplizierende Faktor lässt sich mithilfe folgender Formel aus der Standardabweichung der SpO₂-Werte ermitteln:

$$\text{Faktor} = -0,0503 * \text{Standardabweichung}(\text{SpO}_2) + 0,686$$

Es handelt sich hierbei um eine aus den Messergebnissen empirisch ermittelte Formel, die für die meisten Messungen zu einer bestmöglichen Übereinstimmung von berechnetem und gemessenem pCO₂-Wert führte. Die Einrechnung der Standardabweichung der SpO₂-Werte ermöglichte die individuelle Anpassung auf den jeweiligen Datensatz.

3.5.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel. Die Daten jedes Patienten wurden zunächst einzeln ausgewertet. Dies umfasste die folgenden Berechnungen. Bei einem Wechsel des Beatmungsdruckes im Laufe der nächtlichen Messung wurden die Abschnitte getrennt ausgewertet.

Um die Messgenauigkeit der studienrelevanten Grundformel (calc_tCO₂) und value_tCO₂ sowie der SpO₂-korrigierten Formel (calc2_tCO₂) und value_tCO₂

zu vergleichen, wurden zunächst die Abweichungen zwischen den Messwerten und den berechneten Werten bestimmt. Diese Abweichungen wurden jeweils quadriert, um bei negativen Abweichungswerten das Minuszeichen zu eliminieren. Anschließend wurde der Mittelwert aus den errechneten Abweichungsquadraten gebildet. Die Wurzel dieses Mittelwertes ergab den durchschnittlichen Abweichungsbetrag in mmHg (Mittelwert der Abweichung, mittlere Abweichung) und ermöglichte so die Qualität der Übereinstimmung von calc_tCO₂ und value_tCO₂ zu beurteilen.

Mithilfe eines Histogramms erfolgte die Prüfung der berechneten (calc_tCO₂ und calc2_tCO₂) und gemessenen (value_tCO₂) Daten auf Normalverteilung. Anschließend wurden der Mittelwert und die Standardabweichung (STABW.S) sowohl für die berechneten als auch für die gemessenen Daten berechnet.

Zudem wurde die value_tCO₂-Amplitude (value_tCO₂max – value_tCO₂min) bestimmt.

Nach der Einzelauswertung wurden zum Vergleich des Berechnungs- mit dem transkutanen Messverfahren Regressions- und Bland-Altman-Analysen für jede Patientengruppe (NIV ohne O₂, NIV mit O₂, value_tCO₂-Amplitude ≥ 10 mmHg) getrennt nach Grundformel und SpO₂-korrigierter Formel durchgeführt.

Zur Bestimmung der Korrelation von berechneten und gemessenen CO₂-Werten wurden die calc_tCO₂- bzw. calc2_tCO₂- und die value_tCO₂-Daten in einem Punktediagramm dargestellt. Eine Trendlinie mit linearer Regression sowie die zugehörige Gleichung wurden mithilfe der Tabellenoptionen ergänzt. Mit der Datenanalyse-Funktion von Excel wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, die den Korrelationskoeffizienten (R), das Bestimmtheitsmaß (R²) sowie die statistische Signifikanz des Modells (kritischer F-Wert < Prüfgröße F) und des Regressionskoeffizienten (p-Wert < 0,05) lieferte.

Der Bland-Altman plot vergleicht dagegen die beiden Methoden (Methode A = transkutanen pCO₂-Messung (Goldstandard) per TOSCA 500-Messgerät (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark), Methode B = Berechnung von pCO₂ nach Ein-Punkt-Kalibrierung), indem die Differenz der Datenpaare (A – B) gegen den Mittelwert der Datenpaare ((A + B) / 2) aufgetragen wird. Eine lineare Regressionsgerade spiegelt den Verlauf der Differenzen wider. Zusätzlich

wurden der Mittelwert der Differenzen ($Mw = \text{Bias}$) sowie die Standardabweichung der Differenzen (SD) bestimmt. Es ist anzunehmen, dass bei Normalverteilung der Differenzen 95% der Differenzen zwischen $Mw - 1,96 * SD$ und $Mw + 1,96 * SD$ (limits of agreement) liegen. Zusätzlich wurden die 95%-Konfidenzintervalle für den Mittelwert und die limits of agreement ermittelt. Befindet sich die Nulllinie ($A - B = 0$) außerhalb dieses Konfidenzintervalls des Mittelwertes der Differenzen, liegt eine statistisch signifikante, systematische Abweichung (Bias) vor. Eine Methode misst dann zumeist höhere bzw. niedrigere Werte als die andere (Methode B im Vergleich zu Goldstandard A). Allerdings ermöglichen der Bias und die limits of agreement allein keine Aussage darüber, ob die getestete Methode geeignet ist. Es sind vielmehr weitere, nicht statistische Kriterien heranzuziehen, um zu beurteilen, ob der Bias und die limits of agreement klinisch akzeptabel sind. (Giavarina 2015)

Der ungepaarte t-Test wurde eingesetzt, um die mittleren Abweichungen der verschiedenen Patientengruppen in Abhängigkeit von der Verwendung der Grundformel oder der SpO₂-Korrektur miteinander zu vergleichen (ohne O₂-Therapie vs. mit O₂-Therapie, ohne O₂-Therapie vs. value_tCO₂-Amplitude ≥ 10 mmHg, mit O₂-Therapie vs. value_tCO₂-Amplitude ≥ 10 mmHg). Außerdem wurde er verwendet, um einen signifikanten Unterschied zwischen der Pulsfrequenz zum BGA-Abnahmezeitpunkt bzw. dem Pulsfrequenzmittelwert in der BGA-Nachthälfte und dem Pulsfrequenzmittelwert der auszuwertenden Nachthälfte nachzuweisen. Zunächst wurden dafür die mittleren Abweichungen beider Gruppen auf Normalverteilung geprüft. Daraufhin erfolgte mit der Datenanalyse-Funktion von Excel der Zwei-Stichproben F-Test zur Varianzanalyse. Je nach Ergebnis der Varianzanalyse wurde nun der ungepaarte t-Test unter Annahme gleicher oder unterschiedlicher Varianzen durchgeführt. Das Ergebnis war dann in Form eines t-Wertes, eines Freiheitsgrades der t-Verteilung und eines p-Wertes verfügbar. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 0,05$.

Um den Unterschied der mittleren Abweichungen zwischen Grundformel und SpO₂-Korrektur innerhalb der verschiedenen Patientenkategorien auf statistische Signifikanz zu prüfen, wurde der gepaarte t-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ verwendet. Er fand ebenso Anwendung bei dem Vergleich der mittleren Abweichungen bei niedrigerem und höherem IPAP.

3.5.5.1 Hauptzielkriterien

Übereinstimmung von Messwerten und Berechnungsverfahren

3.5.5.2 Nebenzielkriterien

1. Identifikation von Bedingungen, unter denen das Berechnungsverfahren besonders gute Ergebnisse liefert (= Übereinstimmung von calc_tCO₂ und value_tCO₂)
2. Identifikation von Bedingungen, unter denen das Berechnungsverfahren stabile Werte im Rahmen der Messgenauigkeit des Verfahrens der transkutanen pCO₂-Messung liefert, also für den klinischen Alltag brauchbare Daten (= geringe Abweichung von calc_tCO₂ und value_tCO₂)
3. Identifikation von Bedingungen, unter denen das Berechnungsverfahren keine oder zu wenige brauchbare Daten liefert (= überwiegend fehlende Übereinstimmung von calc_tCO₂ und value_tCO₂)

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 20 Patienten rekrutiert. 10 (50%) von ihnen waren weiblich, 10 (50%) männlich. Das durchschnittliche Alter lag bei $66,10 \pm 11,31$ Jahren, der durchschnittliche BMI bei $28,75 \pm 6,19$. Der Hb lag im Mittel bei $13,09 \text{ g/dL} \pm 1,73 \text{ g/dL}$ und der $p\text{CO}_2$ bei der ersten nächtlichen BGA bei $48,14 \text{ mmHg} \pm 10,05 \text{ mmHg}$. Eine detaillierte Darstellung der anthropometrischen Daten und Laborwerte findet sich in Tabelle 3 und 4.

Tab. 3: Anthropometrische Daten

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	BMI (kg/m ²)	Grunderkrankungen (ICD-10-Nomenklatur)
1	W	62,3	27,6	J96.11, J96.10, J44.10, J44.19
2	W	32,8	20,6	M41.80, G72.9, Z99.1
3	W	56,8	37,3	J96.11, J44.81, Z99.1, E66.29, G47.31
4	W	68,4	36,7	J96.11, J96.10, J44.11, Z99.1, E66.29, G47.31
5	M	77,9	32,1	J96.11, Z99.1, J98.6
6	M	64,0	30,4	J96.11, J96.10, J44.80, J44.89, Z99.1
7	M	76,9	40,6	J44.13, J44.19, E66.89, G47.31
8	M	74,7	32,6	J96.11, J96.10, J44.00, J44.19, Z99.1, E66.89
9	W	65,3	22,8	J96.11, J44.10, J44.19
10	M	71,6	20,3	J96.11, J44.11, J44.19
11	W	53,1	25,8	J96.11, J96.10, J44.81, J44.89, Z99.1
12	M	77,9	27,3	J96.11, M41.80, M41.84, Z99.1, B91

13	M	77,5	29,1	J96.11, J96.10, J44.80, J44.89, Z99.1
14	W	63,8	30,3	J96.11, J96.10, J44.80, J44.89, Z99.1
15	M	61,4	22,6	J96.11, G12.2, G47.31
16	W	79,5	28,0	J96.11, J44.80, M41.80, Z99.1
17	M	75,8	27,2	J96.11, J96.10, J44.19, J44.89, G47.31
18	W	57,2	38,4	J44.09, J44.19, E66.29
19	M	64,5	19,2	J96.11, J96.10, J44.00, J44.19, Z99.1
20	W	60,6	26,1	J96.11, J96.10, J44.10, I50.01, I50.04, E05.8

W = weiblich, M = männlich

J96.10 = Chronische respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert: Typ I [hypoxisch], **J96.11** = Chronische respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert: Typ II [hyperkapnisch], **J44.00** = Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege: FEV1 <35% des Sollwertes, **J44.09** = Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege: FEV1 nicht näher bezeichnet, **J44.10** = Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet: FEV1 <35% des Sollwertes, **J44.11** = Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet: FEV1 ≥35% und <50% des Sollwertes, **J44.13** = Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet: FEV1 ≥70% des Sollwertes, **J44.19** = Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet: FEV1 nicht näher bezeichnet, **J44.80** = Sonstige näher bezeichnete chronische obstruktive Lungenkrankheit: FEV1 <35% des Sollwertes, **J44.81** = Sonstige näher bezeichnete chronische obstruktive Lungenkrankheit: FEV1 ≥35% und <50% des Sollwertes, **J44.89** = Sonstige näher bezeichnete chronische obstruktive Lungenkrankheit: FEV1 nicht näher bezeichnet, **M41.80** = Sonstige Formen der Skoliose: Mehrere Lokalisationen der Wirbelsäule, **M41.84** = Sonstige Formen der Skoliose: Thorakalbereich, **G72.9** = Myopathie, nicht näher bezeichnet, **Z99.1** = Abhängigkeit (langzeitig) vom Respirator, **E66.29** = Übermäßige Adipositas mit alveolärer Hypoventilation: Grad oder Ausmaß des Adipositas nicht näher bezeichnet, **E66.89** = Sonstige Adipositas: Grad oder Ausmaß der Adipositas nicht näher bezeichnet, **J98.6** = Krankheiten des Zwerchfells (inkl.: Relaxatio diaphragmatica, Zwerchfelllähmung, Zwerchfellentzündung, **B91** = Folgezustände der Poliomyelitis (exkl.: Postpolio-Syndrom), **G12.2** = Motoneuron-Krankheit (inkl.: familiäre Motoneuron-Krankheit, Lateralsklerose: myotrophisch [amyotrophisch], Lateralsklerose: primär, Progressive: Bulbärparalyse, Progressive: spinale Muskelatrophie), **G47.31** = Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, **I50.01** = Sekundäre Rechtsherzinsuffizienz/ Rechtsführende Herzinsuffizienz bei chronischer Rechtsherzbelastung, **I50.04** = Rechtsherzinsuffizienz mit Beschwerden bei leichterer Belastung (inkl. NYHA III), **E05.8** = sonstige Hyperthyreose (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im

Bei den in Tabelle 3 aufgelisteten Grunderkrankungen ist zwischen obstruktiven und restriktiven Lungenerkrankungen zu differenzieren. 80% der Patienten wiesen eine vorwiegend obstruktive Ventilationsstörung auf, die auf eine Form der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) sowie bei 25% der COPD-Patienten zusätzlich auf ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom zurückzuführen war. 37,5% dieser Patienten zeigten eine zusätzliche restriktive Komponente durch Adipositas oder Skoliose. Eine rein restriktive Ventilationsstörung lag bei 20% der untersuchten Patienten vor. Der pO₂ lag bei diesen Patienten (72,70 ± 1,59 mmHg) über dem der Patienten mit einer obstruktiven Ventilationsstörung (55,03 ± 15,12 mmHg) (p = 0,00). Der pCO₂ unter Therapie dagegen war mit 43,53 ± 5,30 mmHg niedriger als bei den Patienten mit vorwiegend obstruktiver Ventilationsstörung (49,29 ± 10,73 mmHg) (p = 0,16). Der Vergleich mit den Normalwerten (siehe Legende Tab.4) verdeutlicht, dass die untersuchten Patienten mit vorwiegend obstruktiver Ventilationsstörung im Mittel sowohl eine Hypoxie als auch eine Hyperkapnie aufwiesen.

Tab. 4: Laborwerte

Patient	Hämoglobin (im Vgl. zum Referenzwert) (g/dL)	BGA					
		Abnahme- uhrzeit	pCO ₂ (mmHg)	pO ₂ (mmHg)	pH	BE (mmol/L)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
1	13,3 (-)	23:45	35,1	56,2	7,53	6,4	29,0
2	11,5 (↓)	00:54	40,9	71,1	7,40	0,5	25,2
3	15,4 (-)	01:13	50,5	49,2	7,35	0,7	27,2
		02:31	47,2	53,9	7,37	0,8	26,7
4	13,0 (-)	01:31	46,1	50,4	7,43	4,7	29,9
5	12,8 (↓)	01:26	49,5	74,3	7,39	3,2	29,2
		02:25	46,7	87,0	7,40	3,0	28,5
6	12,7 (↓)	01:12	36,7	56,8	7,47	2,3	25,8
7	14,9 (-)	01:31	41,5	57,1	7,39	-0,7	24,4
8	7,8 (↓)	01:16	64,2	41,2	7,37	8,7	36,6
		03:35	56,4	50,5	7,42	8,8	35,4
9	12,1 (-)	00:55	50,5	51,1	7,49	12,6	37,9
		01:30	56,6	41,2	7,46	12,6	39,1
		02:00	48,7	52,0	7,51	13,0	38,0

10	12,9 (↓)	00:45	32,1	58,7	7,48	1,2	23,8
11	14,7 (-)	01:35	38,7	61,9	7,43	0,9	25,0
12	12,1 (↓)	01:11	37,6	73,8	7,43	0,1	24,2
13	13,6 (-)	01:44	46,8	104,9	7,40	2,7	28,2
14	12,2 (-)	00:22	70,6	51,6	7,36	11,0	39,6
		03:22	58,1	69,8	7,43	11,0	37,8
15	15,0 (-)	00:29	46,1	71,6	7,40	2,3	27,8
16	14,0 (-)	01:55	52,8	50,8	7,45	10,0	35,9
17	11,6 (↓)	01:39	56,0	54,9	7,35	1,9	29,1
18	15,3 (-)	01:45	56,0	58,6	7,41	7,6	34,3
19	13,4 (-)	01:19	59,0	35,0	7,43	13,0	35,0
		03:46	56,0	57,0	7,43	10,0	37,0
20	13,5 (-)	00:18	52,1	42,1	7,44	9,0	31,8
		03:08	50,9	53,6	7,47	10,4	33,0

BE = Base Excess

Normalwerte BGA: pO₂ = 65-100 mmHg, pCO₂ = 32-45 mmHg, pH = 7,35-7,45, HCO₃⁻ = 22-26 mmol/L, BE = -2 bis +2 mmol/L (abhängig von der Messmethode ± 3 mmol/L) (AMBOSS 2018)

Erklärung zum Hämoglobinwert: - = im Referenzbereich, ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt

4.1.1 Patientenkategorisierung

Tab. 5: Patientenkategorisierung nach O₂-Gabe

NIV ohne O ₂	NIV mit O ₂
2, 3, 6, 7, 9, 11, 12, 15, 16, 20	1, 4, 5, 8, 10, 13, 14, 17, 18, 19

Tab. 6: Patientenkategorisierung nach value_tCO₂-Amplitude

value_tCO ₂ max – value_tCO ₂ min < 10 mmHg	value_tCO ₂ max – value_tCO ₂ min ≥ 10 mmHg
3, 5, 9, 12, 13, 16, 20	1, 2, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 15, 17, 18, 19

4.2 Vergleich des Berechnungsverfahrens mit den transkutanen pCO₂-Messwerten

Das Berechnungsverfahren (studienrelevante Grundformel als auch SpO₂-Korrektur) sowie die zugehörigen transkutanen Messwerte sind unter Angabe der mittleren Abweichung folgend für alle 20 Patienten graphisch dargestellt. Es erfolgte eine getrennte Darstellung der Patienten mit NIV ohne O₂-Therapie und derjenigen mit NIV und O₂-Therapie.

Insgesamt zeigte sich bei den berechneten pCO₂-Werten eine stärkere Variabilität, während die transkutanen Messwerte weniger stark schwanken.

4.2.1 Graphische Darstellung des Berechnungsverfahrens

4.2.1.1 Patienten mit NIV ohne O₂-Therapie

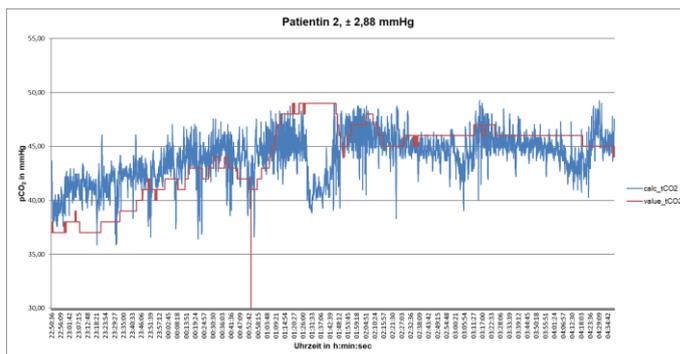
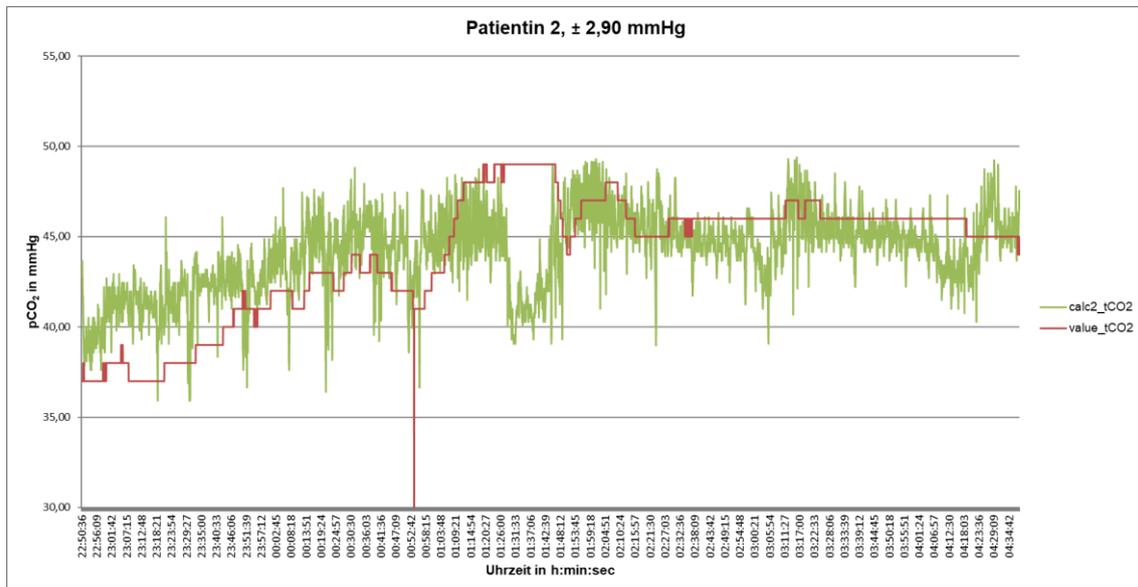


Abb. 15: Patientin 2, NIV ohne O₂

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 2,90 mmHg. Die BGA erfolgte um 00:54 Uhr (rote Markierung).

Zum Vergleich ist links die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die

mittlere Abweichung lag hier bei ± 2,88 mmHg.

Die Graphen von calc_tCO₂ und calc2_tCO₂ verlaufen bei der Patientin 2 sehr ähnlich (Abb.15). Sowohl bei der Patientin 2 (Abb.15) als auch bei der Patientin 3 (Abb.16) zeigt sich in der Mitte der Nacht ein plötzlicher Abfall von calc_tCO₂/calc2_tCO₂ mit langsamem Anstieg zurück auf das Niveau von value_tCO₂. Bei der Patientin 3 fällt er mit dem Wechsel des Beatmungsdrucks zusammen.

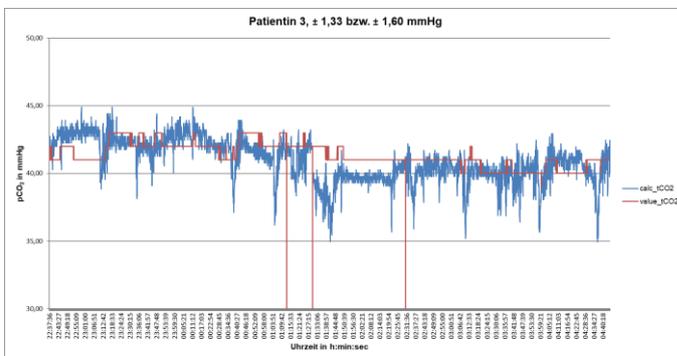
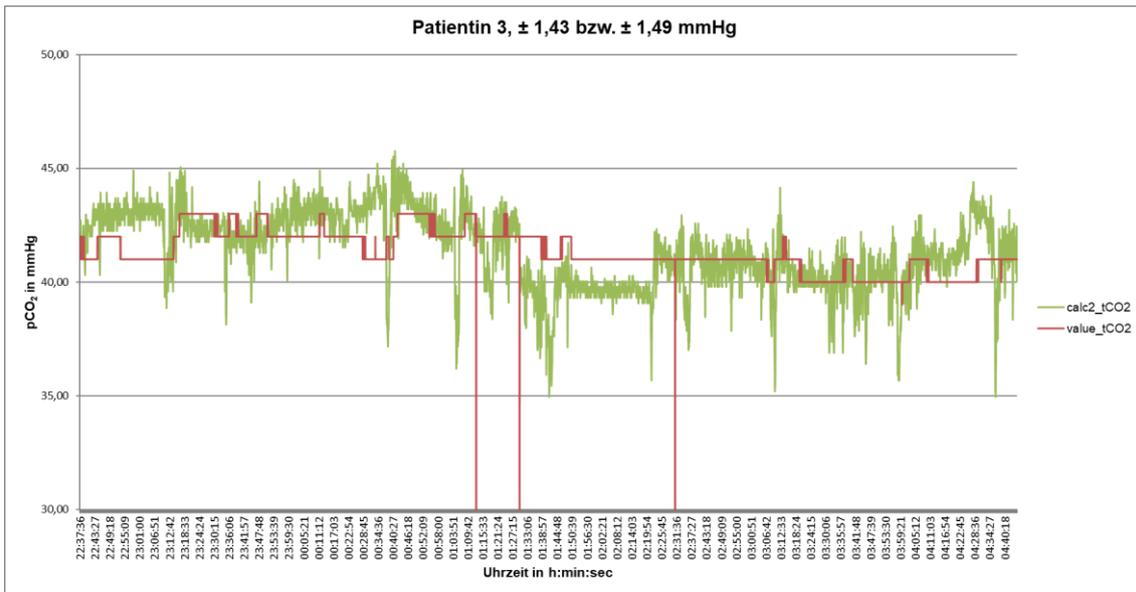


Abb. 16: Patientin 3, NIV ohne O₂, Splitnight IPAP 24/26 mbar

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 1,43 mmHg für die erste Nachthälfte (IPAP=24 mbar). Für die zweite Nachthälfte ab 01:30 Uhr (IPAP=26 mbar, zweite rote Markierung) zeigte sich eine mittlere Abweichung von ± 1,49 mmHg. Die erste BGA erfolgte um 01:13 Uhr (erste rote Markierung), die zweite um 02:31 Uhr (dritte rote Markierung).

Zum Vergleich ist darunter die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die mittleren Abweichungen lagen hier bei ± 1,33 mmHg und ± 1,60 mmHg.

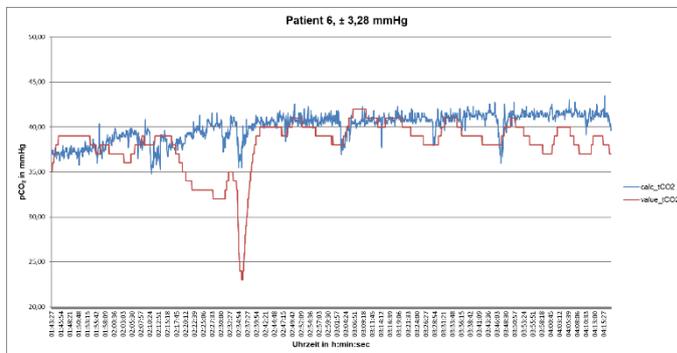
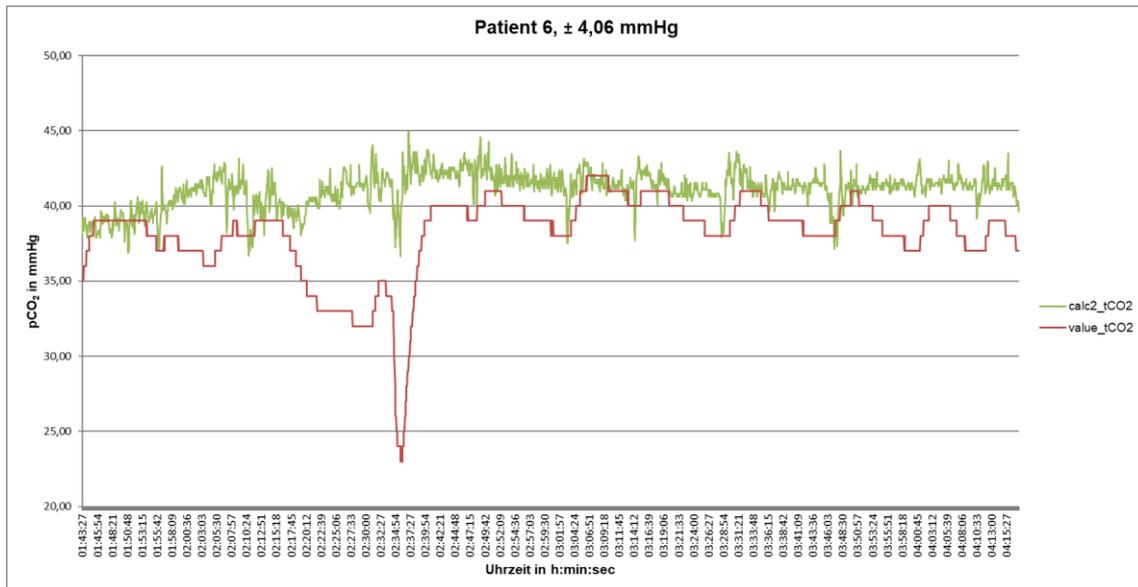


Abb. 17: Patient 6, NIV ohne O₂

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 4,06 mmHg. Dargestellt ist nur die zweite Nachthälfte ohne O₂-Zufuhr. Die BGA erfolgte in der ersten Nachthälfte mit O₂-Zufuhr um 01:12 Uhr.

Zum Vergleich ist darunter die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die mittlere Abweichung lag hier bei ± 3,28 mmHg.

Bei der Patientin 3 (Abb.16) und dem Patienten 6 (Abb.17) steigt calc2_tCO₂ während der value_tCO₂-Anstiege stärker an als calc_tCO₂. Der Wechsel zwischen steigenden und sinkenden pCO₂-Werten des Patienten 6 erfolgt bei den berechneten Kurven deutlich schneller als bei value_tCO₂. Zum Ende der Messung weichen die Niveaus der beiden Kurven zunehmend voneinander ab.

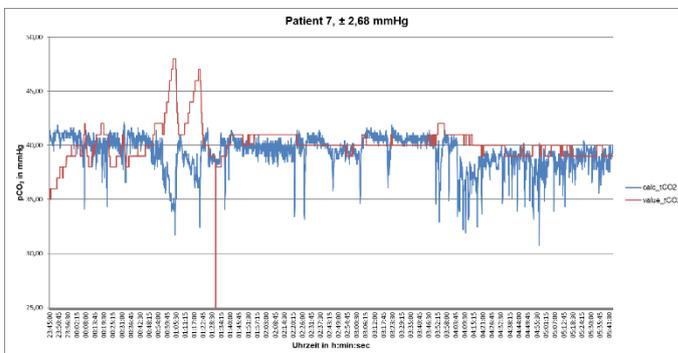
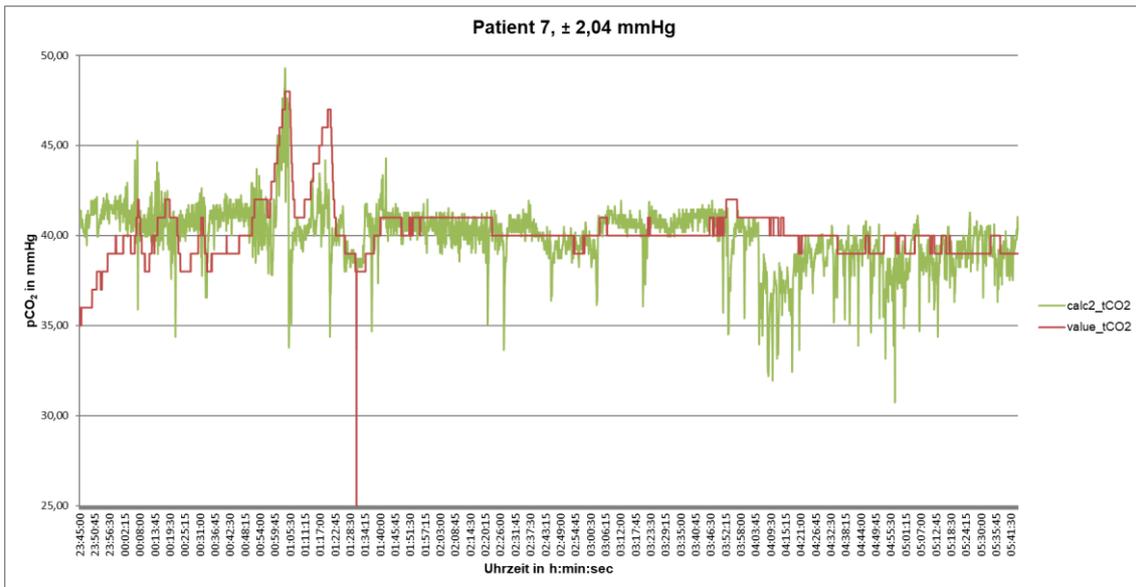


Abb. 18: Patient 7, NIV ohne O₂

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 2,04 mmHg. Die BGA erfolgte um 01:31 Uhr (rote Markierung).

Zum Vergleich ist links die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt.

Die mittlere Abweichung lag hier bei ± 2,68 mmHg.

Während calc_tCO₂ bei den kurz nacheinander auftretenden value_tCO₂-Anstiegen in der ersten Nachhälfte des Patienten 7 (Abb.18) noch in die entgegengesetzte Richtung ausschlägt, bildet calc2_tCO₂ diese Anstiege ab.

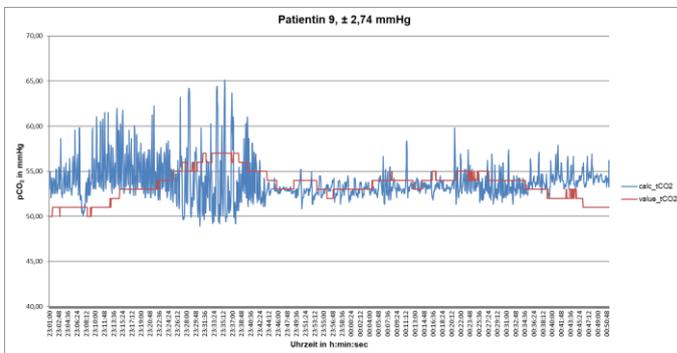
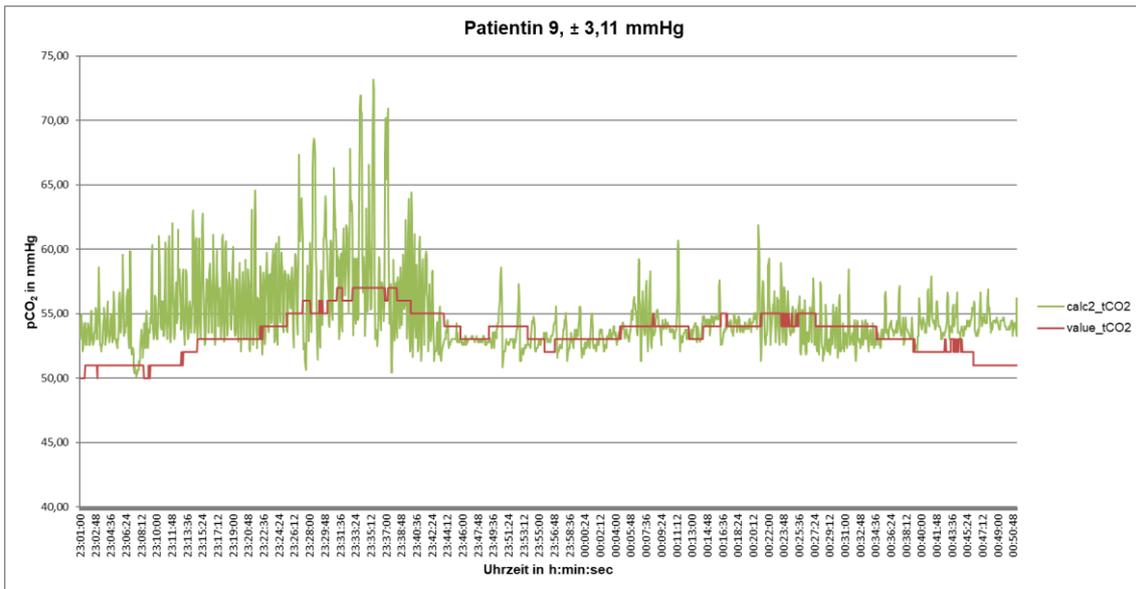


Abb. 19: Patientin 9, NIV ohne O₂

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 3,11 mmHg. Dargestellt ist nur das erste Drittel der Nacht ohne O₂-Zufuhr. Die zum Kalibrieren verwendete BGA erfolgte im zweiten Drittel der Nacht ohne

NIV, aber mit O₂-Zufuhr, um 00:55 Uhr.

Zum Vergleich ist darunter die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die mittlere Abweichung lag hier bei ± 2,74 mmHg.

Die stark oszillierenden pCO₂-Werte zu Beginn des Messabschnittes von Patientin 9 verlaufen bei calc2_tCO₂ auf einem höheren Niveau als bei calc_tCO₂ (Abb.19).

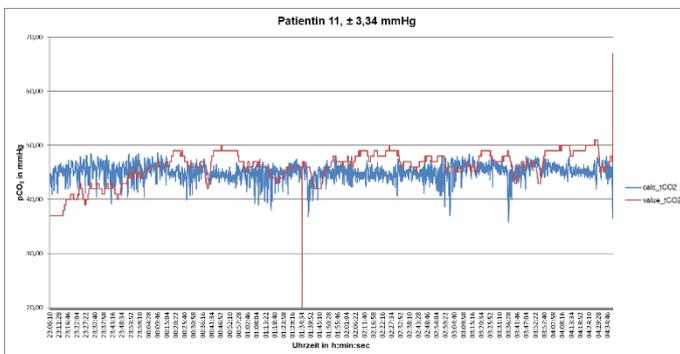
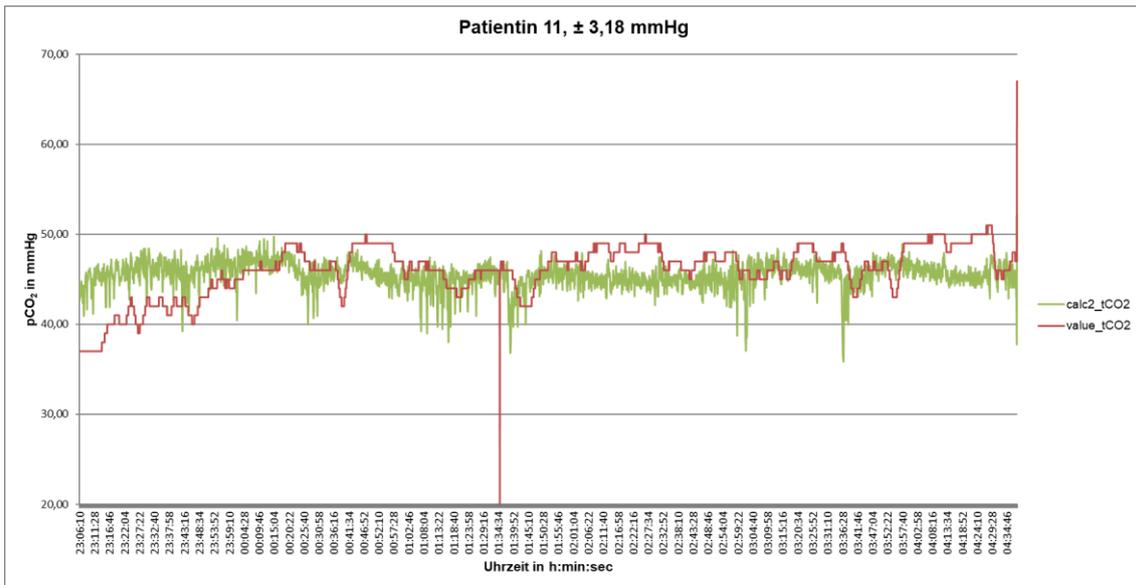


Abb. 20: Patientin 11, NIV ohne O₂
 Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 3,18 mmHg. Die BGA erfolgte um 01:35 Uhr (rote Markierung).
 Zum Vergleich ist links die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt.

Die mittlere Abweichung lag hier bei ± 3,34 mmHg.

Im Verlauf der erste Nachthälfte zeigt calc2_tCO₂ der Patientin 11 (Abb.20) gleichzeitig mit value_tCO₂ pCO₂-Anstiege, in der zweiten Nachthälfte dagegen nicht. Hier entspricht der Verlauf annähernd calc_tCO₂.

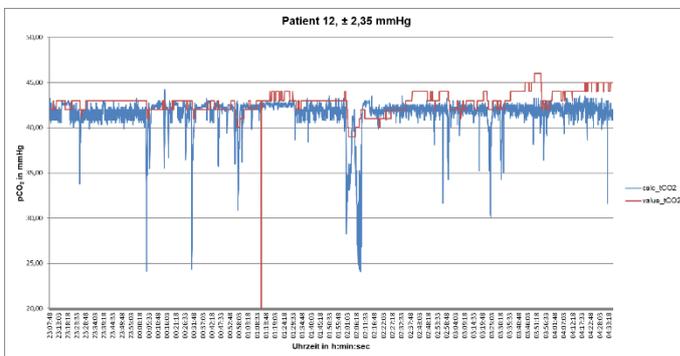
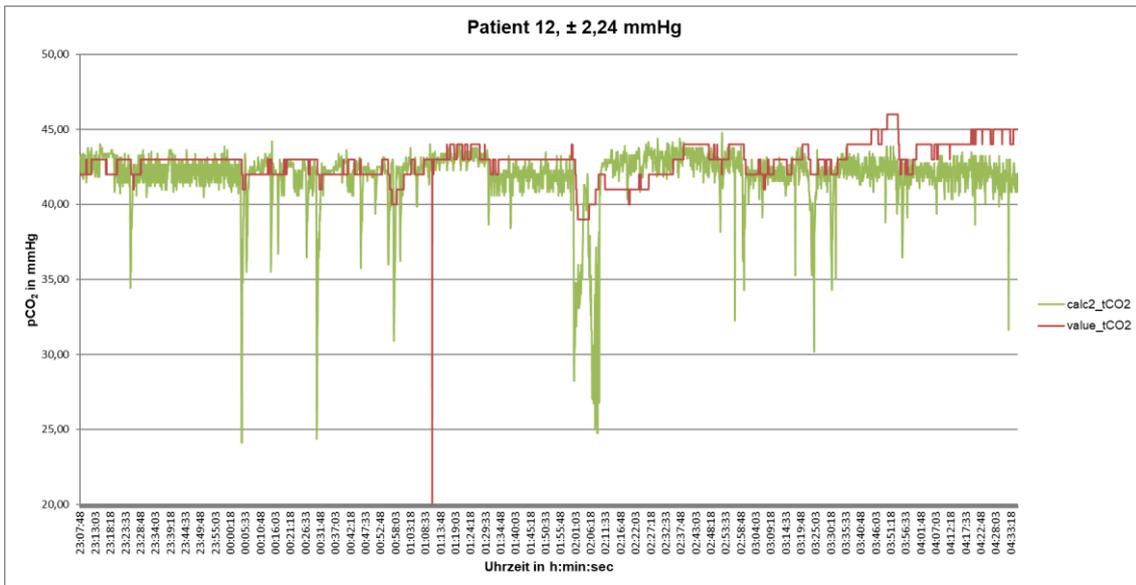


Abb. 21: Patient 12, NIV ohne O₂

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von $\pm 2,24$ mmHg. Die BGA erfolgte um 01:11 Uhr (rote Markierung).

Zum Vergleich ist links die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt.

Die mittlere Abweichung lag hier bei $\pm 2,35$ mmHg.

Wie bei Patientin 11 steigt calc2_tCO₂ des Patienten 12 (Abb.21) abschnittsweise gemeinsam mit value_tCO₂ an. Zum Ende der Nacht jedoch nicht mehr. Zudem geben die berechneten Kurven im Gegensatz zu value_tCO₂ pCO₂-Abfälle von bis zu 15 mmHg wieder.

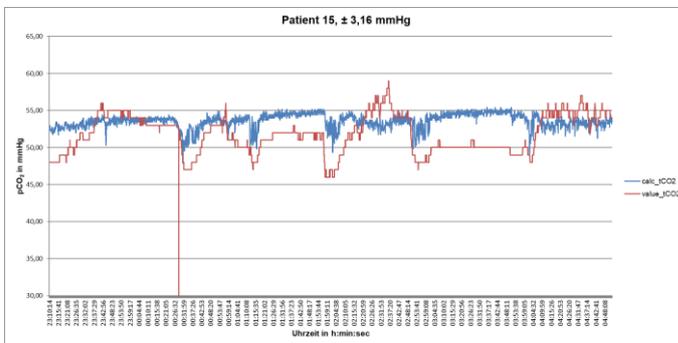
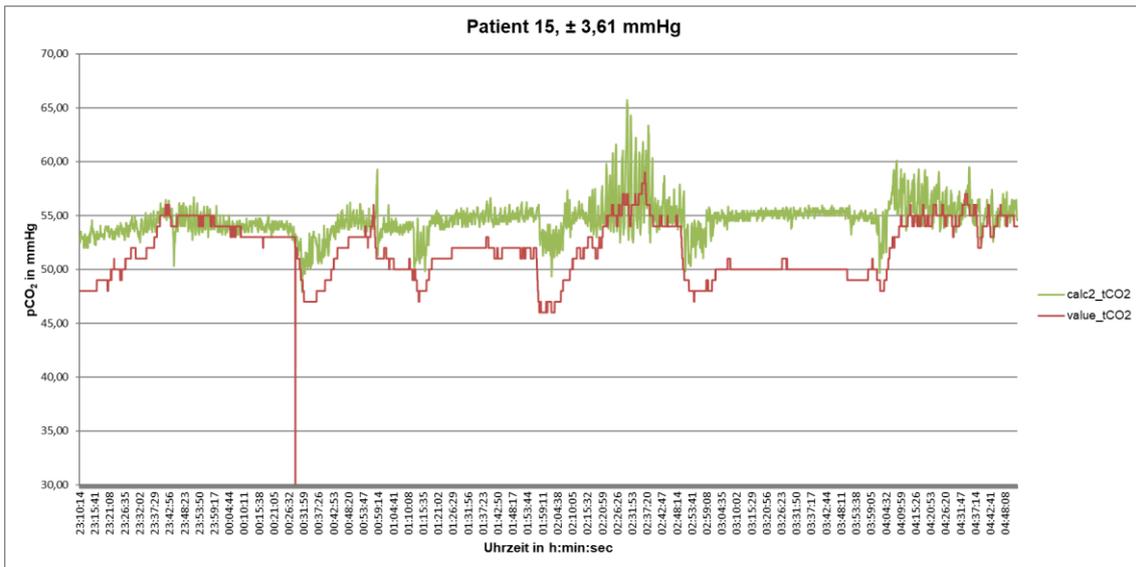


Abb. 22: Patient 15, NIV ohne O₂

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 3,61 mmHg. Die BGA erfolgte um 00:29 Uhr (rote Markierung).

Zum Vergleich ist links die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die

mittlere Abweichung lag hier bei ± 3,16 mmHg.

Auch bei dem Patienten 15 fallen bei calc2_tCO₂ die pCO₂-Anstiege zusammen mit value_tCO₂ stärker aus als bei calc_tCO₂ (Abb.22). Insgesamt liegen die berechneten pCO₂-Kurven des Patienten 15 jedoch besonders in der Mitte der Messung bis zu 5 mmHg oberhalb der value_tCO₂-Graphik.

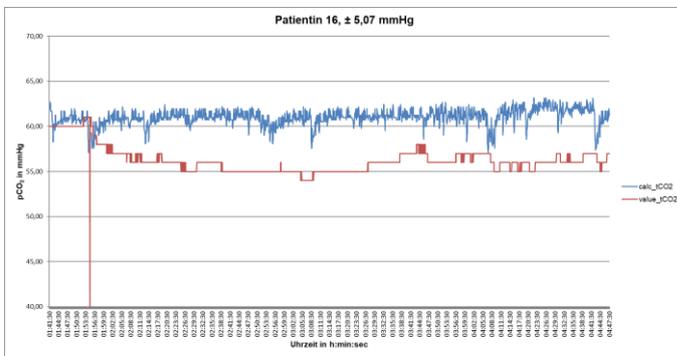
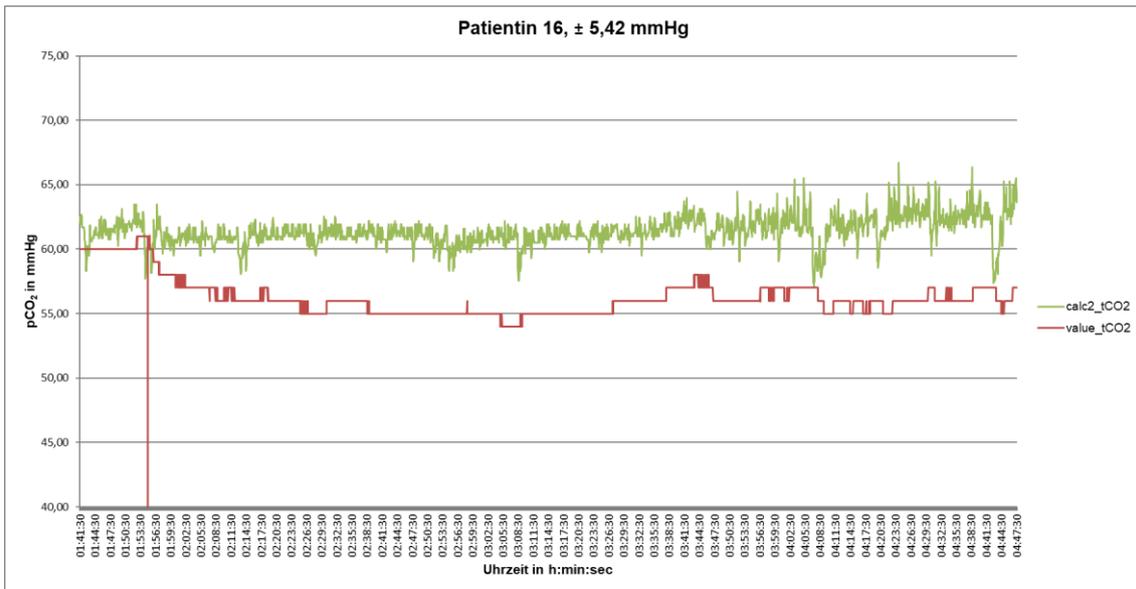


Abb. 23: Patientin 16, NIV ohne O₂

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von $\pm 5,42$ mmHg. Die BGA erfolgte um 01:55 Uhr (rote Markierung).

Zum Vergleich ist links die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die

mittlere Abweichung lag hier bei $\pm 5,07$ mmHg.

Weder calc_tCO₂ noch calc2_tCO₂ verlaufen bei der Patientin 16 auf Höhe von value_tCO₂ (Abb.23). Es besteht ein Niveauunterschied von bis zu 5 mmHg.

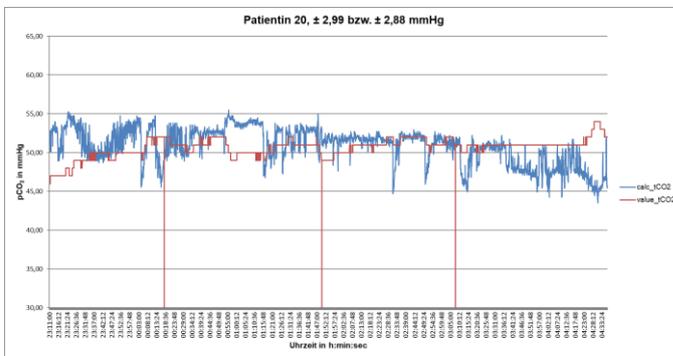
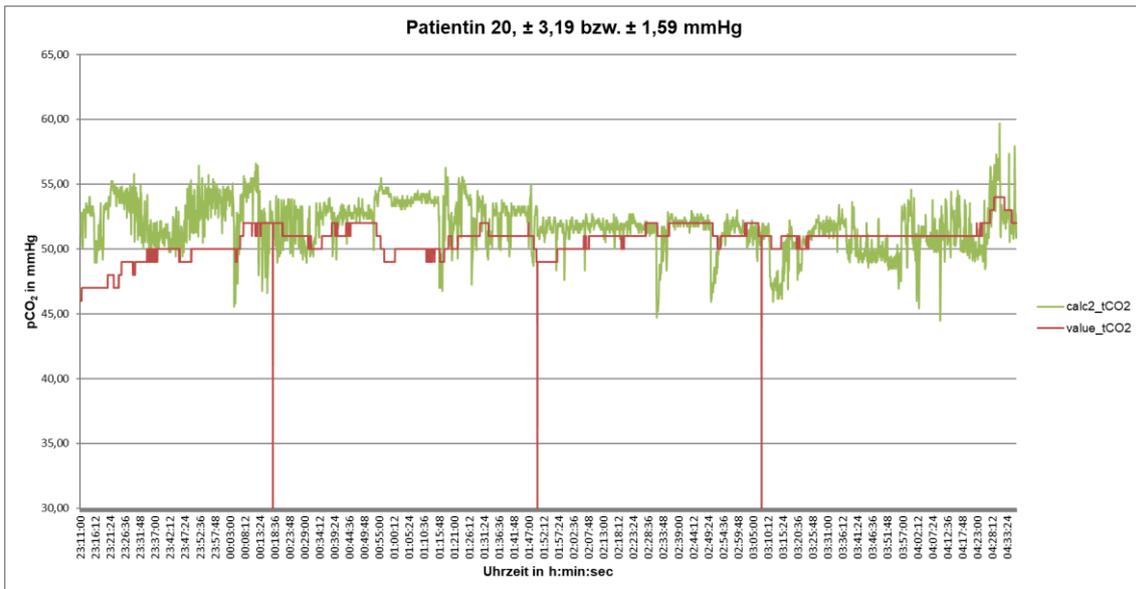


Abb. 24: Patientin 20, NIV ohne O₂, Splitnight IPAP 16/18 mbar

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 3,19 mmHg für die erste Nachthälfte (IPAP=16 mbar). Für die zweite Nachthälfte ab 01:50 Uhr (IPAP=18 mbar, zweite rote Markierung) zeigte sich eine mittlere Abweichung von ± 1,59 mmHg. Die erste BGA erfolgte um 00:18 Uhr (erste rote Markierung), die zweite um 03:08 Uhr (dritte rote Markierung).

Zum Vergleich ist darunter die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die mittleren Abweichungen lagen hier bei ± 2,99 mmHg und ± 2,88 mmHg.

Der Verlauf von calc2_tCO₂ und value_tCO₂ stimmen zum Ende der Messung besser überein als es bei calc_tCO₂ der Fall ist. Ansonsten ähneln sich die Verläufe der Grund- und der SpO₂-korrigierten Formel sehr (Abb.24).

4.2.1.2 Patienten mit NIV und O₂-Therapie

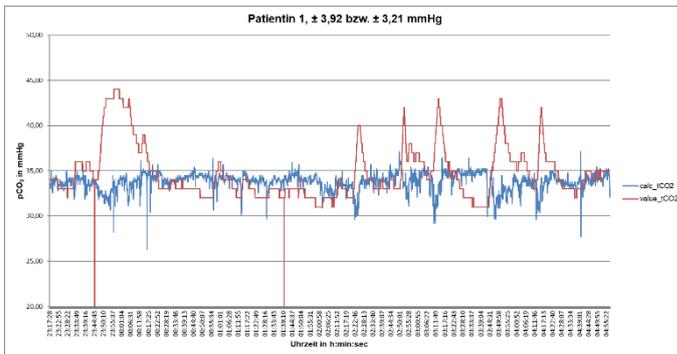
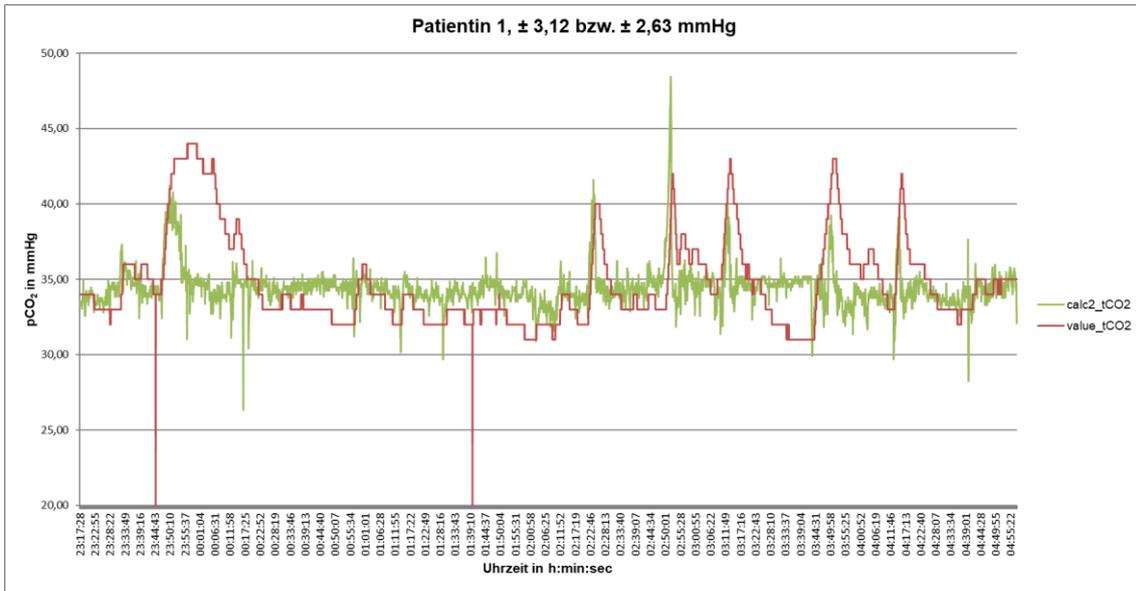


Abb. 25: Patientin 1, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 21/23 mbar

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 3,12 mmHg für die erste Nachthälfte (IPAP=21 mbar). Für die zweite Nachthälfte ab 01:40 Uhr (IPAP=23

mbar, zweite rote Markierung) zeigte sich eine mittlere Abweichung von ± 2,63 mmHg. Die BGA erfolgte um 23:45 Uhr (erste rote Markierung).

Zum Vergleich ist darunter die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die mittleren Abweichungen lagen hier bei ± 3,92 mmHg und ± 3,21 mmHg.

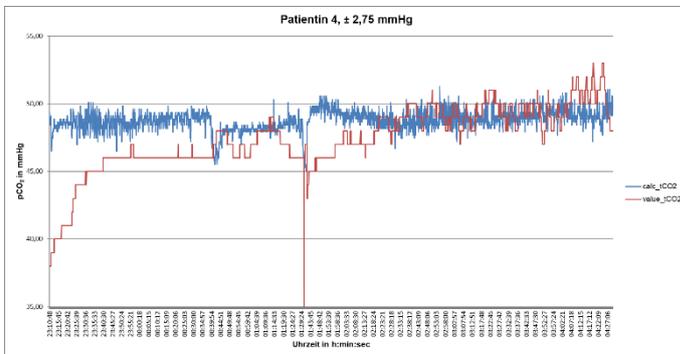
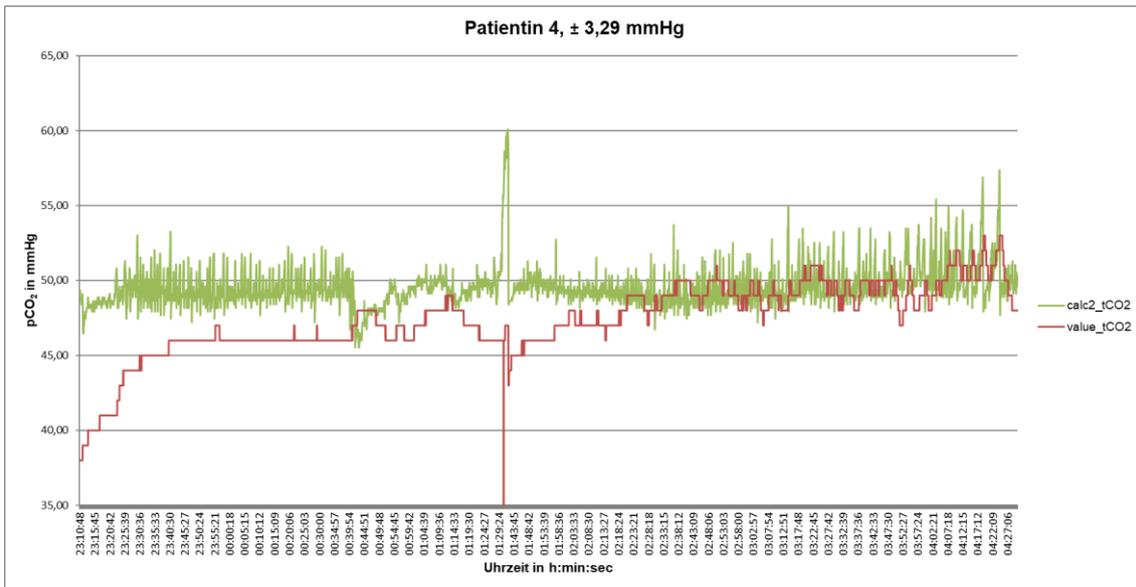


Abb. 26: Patientin 4, NIV mit O₂

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 3,29 mmHg. Die BGA erfolgte um 01:31 Uhr (rote Markierung).

Zum Vergleich ist links die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt.

Die mittlere Abweichung lag hier bei ± 2,75 mmHg.

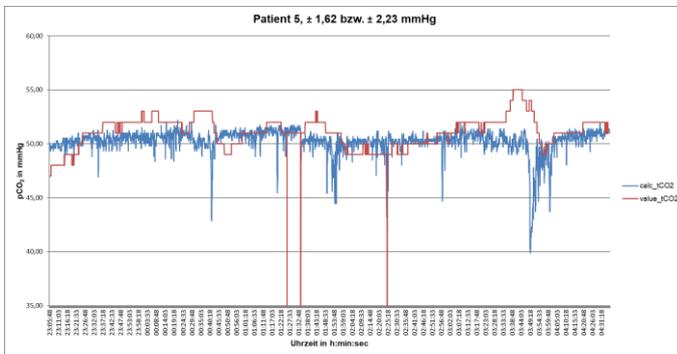
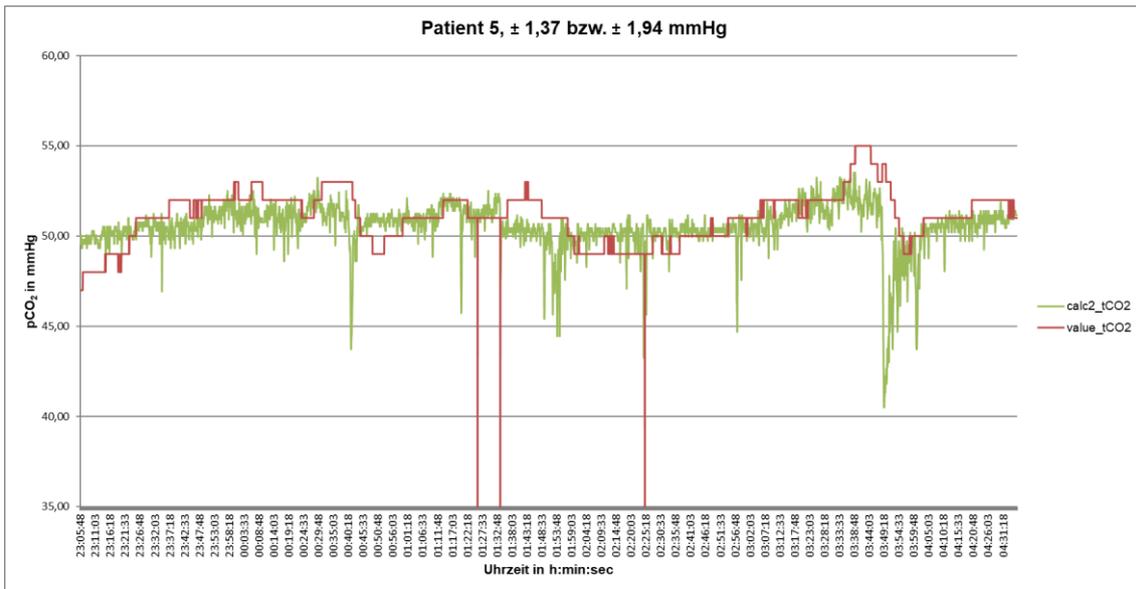


Abb. 27: Patient 5, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 15/13 mbar

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 1,37 mmHg für die erste Nachthälfte (IPAP=15 mbar). Für die zweite Nachthälfte ab 01:34 Uhr (IPAP=13

mbar, zweite rote Markierung) zeigte sich eine mittlere Abweichung von ± 1,94 mmHg. Die erste BGA erfolgte um 01:26 Uhr (erste rote Markierung), die zweite um 02:25 Uhr (dritte rote Markierung).

Zum Vergleich ist darunter die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die mittleren Abweichungen lagen hier bei ± 1,62 mmHg und ± 2,23 mmHg.

Bei den Patienten 1 (Abb.25), 4 (Abb.26) und 5 (Abb.27) steigt calc2_tCO₂ im Vergleich zu calc_tCO₂ gemeinsam mit value_tCO₂ an. Bei der Patientin 1 dauern die pCO₂-Anstiege von calc2_tCO₂ jedoch kürzer an als von value_tCO₂. Bei der Patientin 4 sind erst nach 30 Minuten stabile value_tCO₂-Werte erkennbar. Es kommt v.a. in der ersten Nachthälfte zu einem stärkeren Unterschied zwischen calc_tCO₂/calc2_tCO₂ und value_tCO₂.

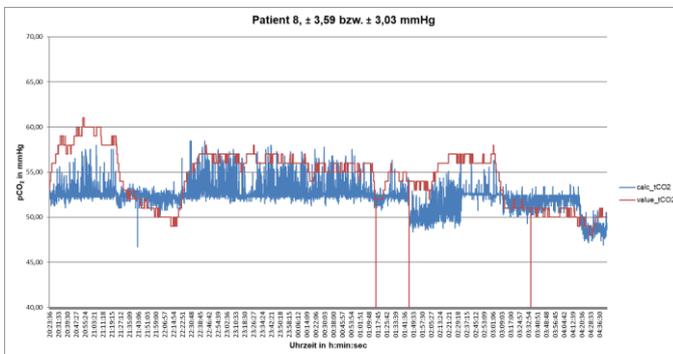
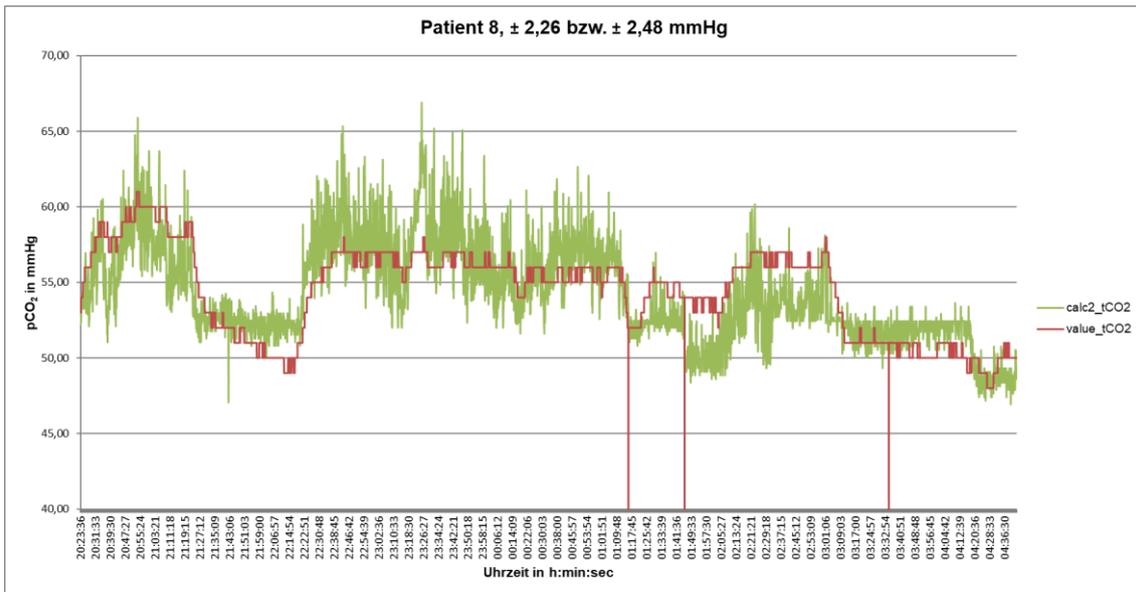


Abb. 28: Patient 8, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 26/28 mbar

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 2,26 mmHg für die erste Nachthälfte (IPAP=26 mbar). Für die zweite Nachthälfte ab 01:46 Uhr (IPAP=28 mbar, zweite rote

Markierung) zeigte sich eine mittlere Abweichung von ± 2,48 mmHg. Die erste BGA erfolgte um 01:16 Uhr (erste rote Markierung), die zweite um 03:35 Uhr (dritte rote Markierung).

Zum Vergleich ist darunter die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die mittleren Abweichungen lagen hier bei ± 3,59 mmHg und ± 3,03 mmHg.

Die stark oszillierenden berechneten pCO₂-Werte verlaufen bei calc2_tCO₂ (Abb.28) auf einem höheren Niveau als bei calc_tCO₂, sodass der Verlauf besser mit value_tCO₂ übereinstimmt.

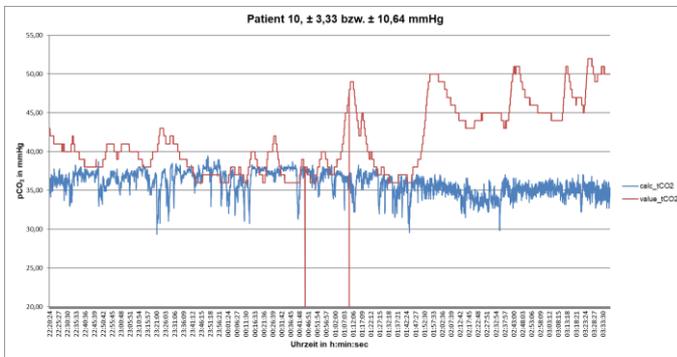
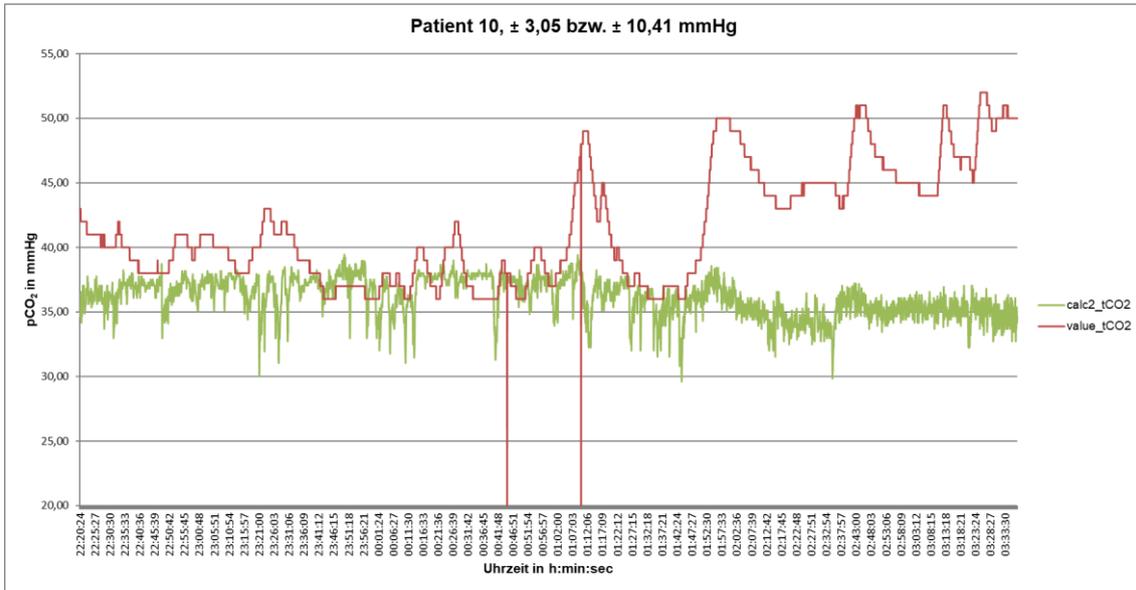


Abb. 29: Patient 10, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 18/20 mbar

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von $\pm 3,05$ mmHg für die erste Nachthälfte (IPAP=18 mbar). Für die zweite Nachthälfte ab 01:10 Uhr (IPAP=20

mbar, zweite rote Markierung) zeigte sich eine mittlere Abweichung von $\pm 10,41$ mmHg. Die BGA erfolgte um 00:45 Uhr (erste rote Markierung).

Zum Vergleich ist darunter die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die mittleren Abweichungen lagen hier bei $\pm 3,33$ mmHg und $\pm 10,64$ mmHg.

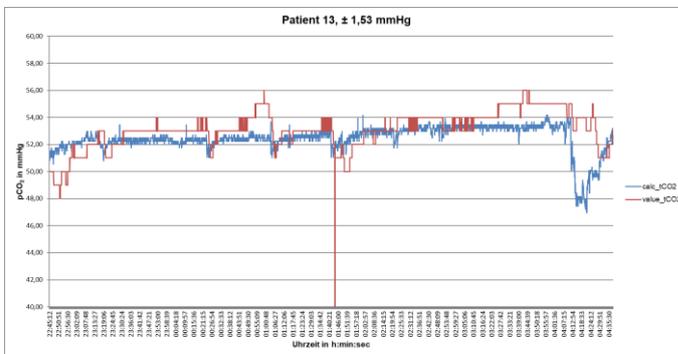
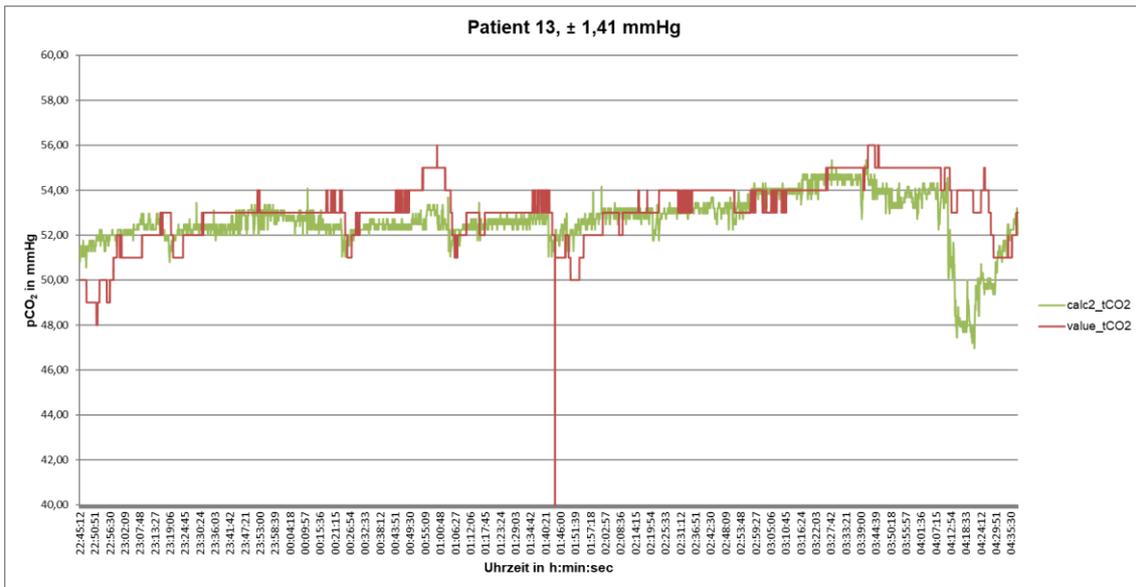


Abb. 30: Patient 13, NIV mit O₂

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von $\pm 1,41$ mmHg. Die BGA erfolgte um 01:44 Uhr (rote Markierung).

Zum Vergleich ist links die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt.

Die mittlere Abweichung lag hier bei $\pm 1,53$ mmHg.

Calc_tCO₂ und calc2_tCO₂ zeigen bei den Patienten 10 (Abb.29) und 13 (Abb.30) einen sehr ähnlichen Verlauf. Trotz SpO₂-Korrektur besteht bei Patient 10 in der zweiten Nachthälfte weiterhin eine überdurchschnittliche Abweichung. Dies wird durch den Anstieg von value_tCO₂ zum Ende der Messung noch verstärkt.

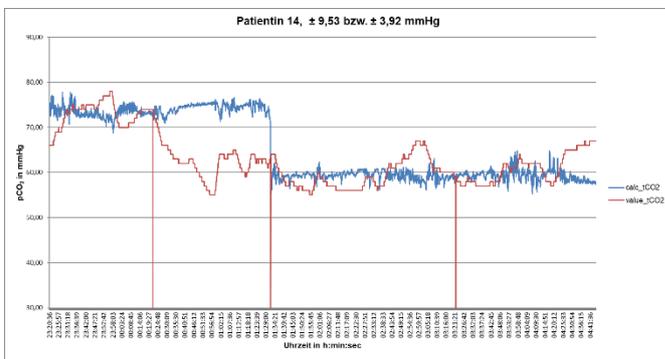
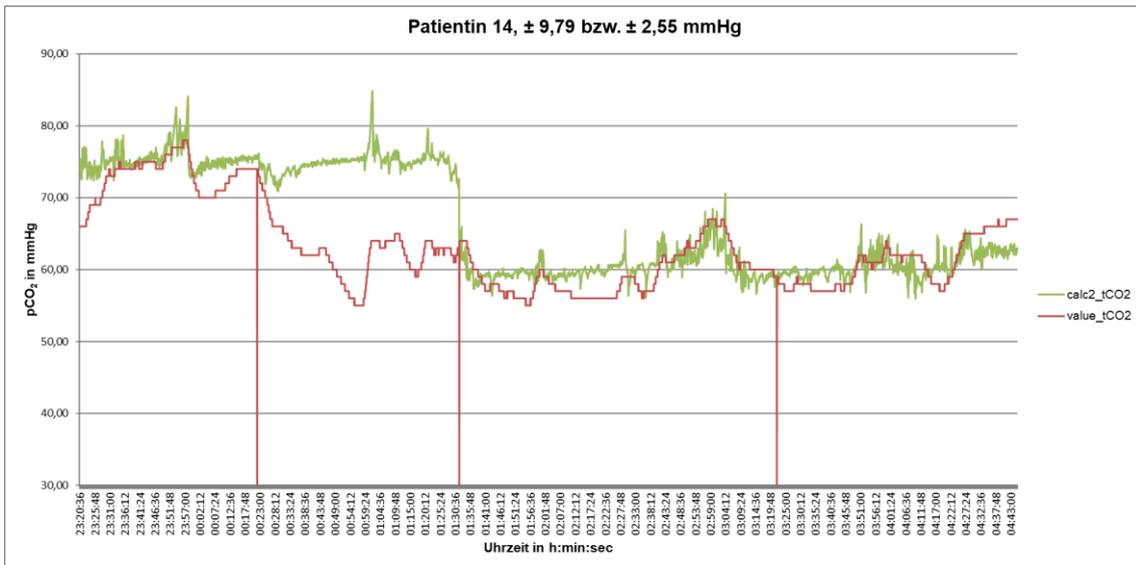


Abb. 31: Patientin 14, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 30/28 mbar

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 9,79 mmHg für die erste Nachthälfte (IPAP=30 mbar). Für die zweite Nachthälfte ab 01:32 Uhr (IPAP=28 mbar, zweite rote

Markierung) zeigte sich eine mittlere Abweichung von ± 2,55 mmHg. Die erste BGA erfolgte um 00:22 Uhr (erste rote Markierung), die zweite um 03:22 Uhr (dritte rote Markierung).

Zum Vergleich ist darunter die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die mittleren Abweichungen lagen hier bei ± 9,53 mmHg und ± 3,92 mmHg.

Bei der Patienten 14 liegen calc2_tCO₂ und value_tCO₂ während der value_tCO₂-Anstiege besser übereinander als calc_tCO₂ (Abb.31). Jedoch fällt auf, dass es vom Messbeginn bis zum IPAP-Wechsel zu einer Abnahme des pCO₂ um ca. 10 mmHg kommt. Während value_tCO₂ einen langsamen, stetigen Abfall zeigt, fallen die berechneten Kurven sehr abrupt zum Zeitpunkt des IPAP-Wechsels ab. Dadurch weichen die Kurven in der ersten Nachthälfte überdurchschnittlich voneinander ab.

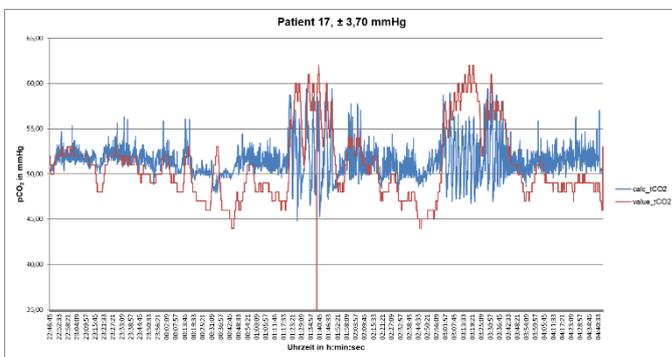
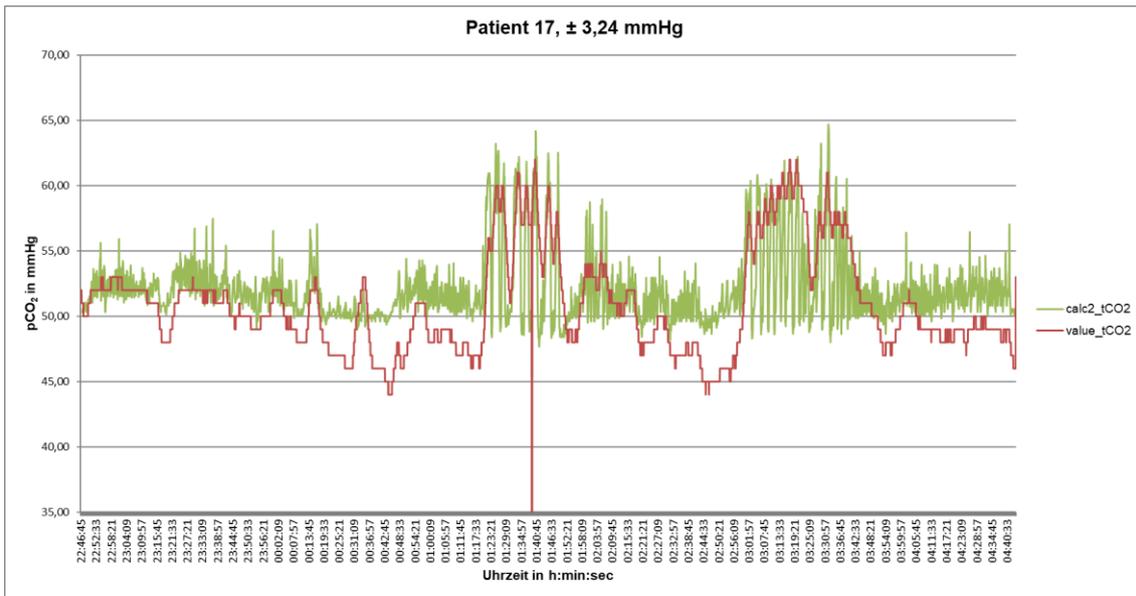


Abb. 32: Patient 17, NIV mit O₂

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 3,24 mmHg. Die BGA erfolgte um 01:39 Uhr (rote Markierung).

Zum Vergleich ist links die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die

mittlere Abweichung lag hier bei ± 3,70 mmHg.

Wie bei dem Patienten 8 (Abb.28) verlaufen bei dem Patienten 17 (Abb.32) die oszillierenden berechneten pCO₂-Werte bei calc2_tCO₂ auf einem höheren Niveau als bei calc_tCO₂, sodass die maximalen pCO₂-Anstiege von value_tCO₂ und calc2_tCO₂ übereinander liegen.

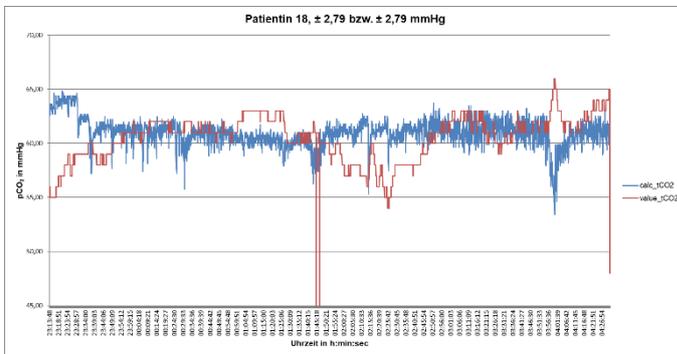
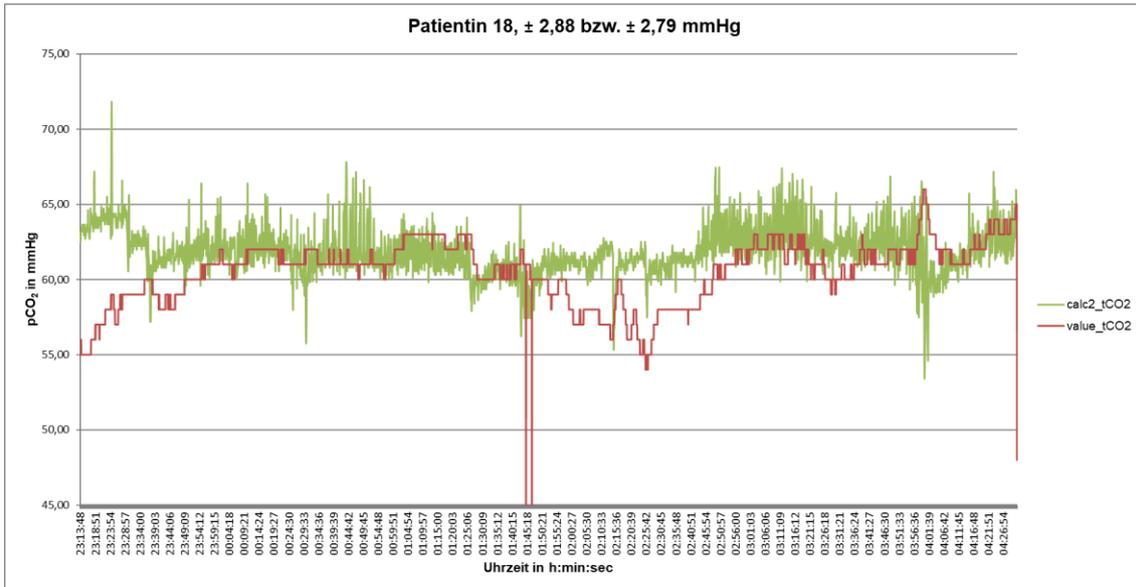


Abb. 33: Patientin 18, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 26/28 mbar

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 2,88 mmHg für die erste Nachthälfte (IPAP=26 mbar). Für die zweite Nachthälfte ab 01:47 Uhr (IPAP=28

mbar, zweite rote Markierung) zeigte sich eine mittlere Abweichung von ± 2,79 mmHg. Die BGA erfolgte um 01:45 Uhr (erste rote Markierung).

Zum Vergleich ist darunter die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die mittleren Abweichungen lagen hier bei ± 2,79 mmHg und ± 2,79 mmHg.

Calc2_tCO₂ zeichnet den Verlauf von value_tCO₂ bei der Patientin 18 besser nach als calc_tCO₂ (Abb.33).

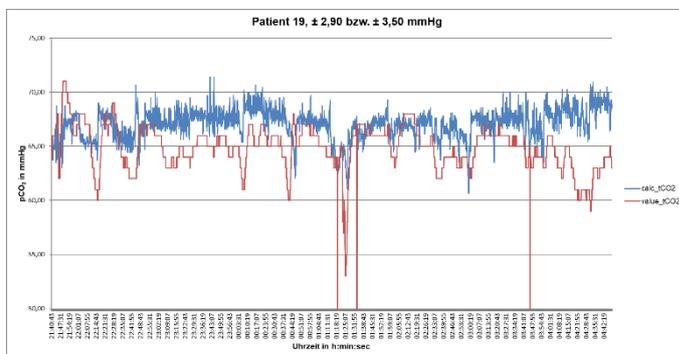
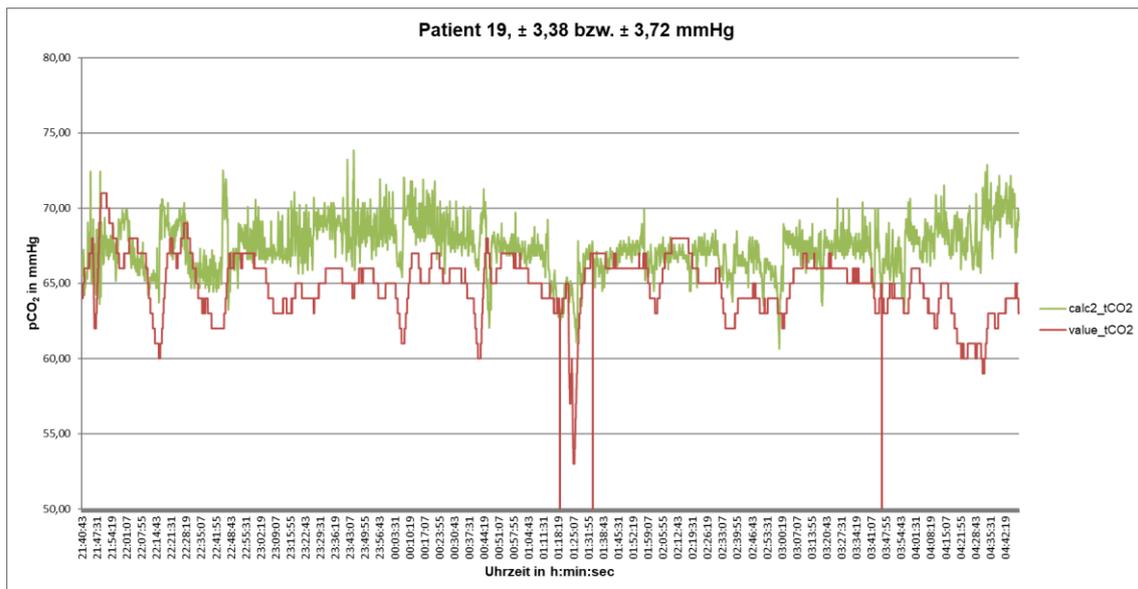


Abb. 34: Patient 19, NIV mit O₂, Splitnight IPAP 30/32 mbar

Der Vergleich der korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit der transkutanen TOSCA-Messung (value_tCO₂) ergab eine mittlere Abweichung von ± 3,38 mmHg für die erste Nachthälfte (IPAP=30 mbar). Für die zweite Nachthälfte ab 01:34 Uhr (IPAP=32

mbar, zweite rote Markierung) zeigte sich eine mittlere Abweichung von ± 3,72 mmHg. Die erste BGA erfolgte um 01:19 Uhr (erste rote Markierung), die zweite um 03:46 Uhr (dritte rote Markierung).

Zum Vergleich ist darunter die Abbildung der Grundformel (calc_tCO₂) dargestellt. Die mittleren Abweichungen lagen hier bei ± 2,90 mmHg und ± 3,50 mmHg.

Der Verlauf von calc2_tCO₂ des Patienten 19 entspricht in etwa dem vom calc_tCO₂ (Abb.34). Beide stimmen mit Ausnahme eines leichten Niveauunterschiedes gut mit value_tCO₂ überein.

Zusammenfassend zeigen die vorausgehenden Graphiken, dass sowohl die studienrelevante Grundformel (calc_tCO₂) als auch die SpO₂-korrigierte Formel (calc2_tCO₂) bis auf wenige Ausnahmen (Pat. 6, 10, 14, 16) einen ähnlichen Verlauf wie value_tCO₂ zeigen. Bei den meisten Patienten ließ sich der value_tCO₂-Verlauf mithilfe der SpO₂-korrigierten Formeln noch besser nachvollziehen als mit der Grundformel. Nur bei einigen wenigen Patienten (vgl. Abb. 15) ergab sich nur ein minimaler Unterschied zwischen calc_tCO₂ und calc2_tCO₂. Insgesamt lag die mittlere Abweichung zwischen den berechneten und den transkutan gemessenen pCO₂-Werte außer bei den vier genannten

Patienten unter ± 4 mmHg. Trotzdem fielen verschiedene Aspekte auf, die zu Abweichungen zwischen den pCO₂-Werten der beiden Verfahren führten:

- Niveauunterschiede zwischen calc_tCO₂ und value_tCO₂ (Abb.22)
- Calc_tCO₂ verläuft annähernd linear auf einem Niveau. Ein gleichzeitiger Anstieg mit value_tCO₂ bleibt aus (Abb.20/21).
- Calc_tCO₂ reagiert mit entgegengesetzten Ausschlägen auf value_tCO₂-Anstiege (Abb.15/18)
- Calc2_tCO₂ steigt zwar gemeinsam mit value_tCO₂ an, fällt jedoch deutlich schneller wieder ab (Abb. 25/27).

4.2.2 Tabellarische Zusammenfassung

In den Tabellen 7 und 8 sind, aufgeteilt nach NIV ohne bzw. mit O₂, die Mittelwerte mit Standardabweichungen und mittleren Abweichungen von den transkutanen Messwerten und dem Berechnungsverfahren sowie die value_tCO₂-Amplituden dargestellt. Dabei wurde, wie bereits erwähnt, zwischen der BGA-kalibrierten studienrelevanten Grundformel (G = calc_tCO₂) und einer SpO₂-korrigierten Berechnungsformel (K = calc2_tCO₂) unterschieden.

Tab. 7: Vergleich von value_tCO₂ und calc_tCO₂ bei NIV ohne O₂

Die Mess- (value_tCO₂) und Berechnungswerte (calc_tCO₂/ calc2_tCO₂) jedes Patienten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Pat.	Berechnungsformel calc_tCO ₂ (x) =	IPAP (mbar)	value_tCO ₂ (*)	calc_tCO ₂ (*)	Abw. (*)	value_tCO ₂ - Amplitude (*)
2 G	$-0,2421*PF(x)+63,8995+0,1$	18	44,08 \pm 3,38	43,97 \pm 2,15	\pm 2,88	12
2 K	calc2_tCO ₂ (x)	18	44,08 \pm 3,38	44,12 \pm 2,19	\pm 2,90	
3 G	$-0,2421*PF(x)+69,3838-8,5$	24	42,03 \pm 0,68	42,09 \pm 1,11	\pm 1,33	4
3 G	$-0,2421*PF(x)+64,6312-6,2$	26	40,75 \pm 0,58	39,90 \pm 1,12	\pm 1,60	
3 K	calc2_tCO ₂ (x)	24	42,03 \pm 0,68	42,59 \pm 1,12	\pm 1,43	
3 K	calc2_tCO ₂ (x)	26	40,75 \pm 0,58	40,36 \pm 1,28	\pm 1,49	
6 G	$-0,2421*PF(x)+53,024803+3,3$	26	38,15 \pm 2,74	40,00 \pm 1,53	\pm 3,28	19
6 K	calc2_tCO ₂ (x)	26	38,15 \pm 2,74	41,08 \pm 1,18	\pm 4,06	
7 G	$-0,2421*PF(x)+58,447-3,5$	24	40,15 \pm 1,57	39,34 \pm 1,51	\pm 2,68	13
7 K	calc2_tCO ₂ (x)	24	40,15 \pm 1,57	39,96 \pm 1,60	\pm 2,04	
9 G	$-0,2421*PF(x)+75,4363+3,5$	20	53,48 \pm 1,60	53,77 \pm 2,01	\pm 2,74	7
9 K	calc2_tCO ₂ (x)	20	53,48 \pm 1,60	54,78 \pm 2,88	\pm 3,11	

11 G	$-0,2421*PF(x)+55,647+7,3$	20	$46,01\pm 2,88$	$45,08\pm 1,44$	$\pm 3,34$	14
11 K	calc2_tCO2(x)	20	$46,01\pm 2,88$	$45,50\pm 1,41$	$\pm 3,18$	
12 G	$-0,2421*PF(x)+49,9471+5,4$	15	$42,84\pm 1,14$	$41,57\pm 1,97$	$\pm 2,35$	7
12 K	calc2_tCO2(x)	15	$42,84\pm 1,14$	$41,92\pm 2,04$	$\pm 2,24$	
15 G	$-0,2421*PF(x)+64,4996+5,9$	8	$51,75\pm 2,52$	$53,58\pm 0,96$	$\pm 3,16$	13
15 K	calc2_tCO2(x)	8	$51,75\pm 2,52$	$54,62\pm 1,61$	$\pm 3,61$	
16 G	$-0,2421*PF(x)+68,272611+8,2$	20-30	$56,26\pm 1,44$	$61,00\pm 0,88$	$\pm 5,07$	7
16 K	calc2_tCO2(x)	20-30	$56,26\pm 1,44$	$61,40\pm 1,09$	$\pm 5,42$	
20 G	$-0,2421*PF(x)+69,615935-0,1$	16	$50,23\pm 1,35$	$52,00\pm 1,85$	$\pm 2,99$	8
20 G	$-0,2421*PF(x)+67,1207+0,1$	18	$51,08\pm 0,86$	$49,80\pm 2,21$	$\pm 2,88$	
20 K	calc2_tCO2(x)	16	$50,23\pm 1,35$	$52,57\pm 1,64$	$\pm 3,19$	
20 K	calc2_tCO2(x)	18	$51,08\pm 0,86$	$51,09\pm 1,62$	$\pm 1,59$	

Pat. = Patient, Abw. = durchschnittlicher Abweichungsbetrag zwischen value_tCO2 und calc_tCO2; value_tCO2-Amplitude = value_tCO2max – value_tCO2min; G = BGA-kalibrierte studienrelevante Grundformel (= calc_tCO2); K = SpO2-korrigierte Berechnungsformel (= calc2_tCO2); PF(x) = Pulsfrequenz zum Zeitpunkt x

* in mmHg

Für die Patienten mit NIV ohne O₂-Therapie konnte eine durchschnittliche mittlere Abweichung von $\pm 2,86$ mmHg (SD = $\pm 0,94$ mmHg) unter Verwendung der Grundformel und von $\pm 2,86$ mmHg (SD = $\pm 1,18$ mmHg) unter Verwendung der SpO₂-korrigierten Formel ermittelt werden (p = 0,49).

Tab. 8: Vergleich von value_tCO2 und calc_tCO2 bei NIV mit O₂

Die Mess- (value_tCO2) und Berechnungswerte (calc_tCO2/ calc2_tCO2) jedes Patienten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Patient	Berechnungsformel calc_tCO2(x) =	IPAP (mbar)	value_tCO2 (*)	calc_tCO2 (*)	Abw. (*)	value_tCO2- Amplitude (*)
1 G	$-0,2399*PF(x)+53,3324-1,1$	21	$34,99\pm 3,37$	$33,78\pm 0,82$	$\pm 3,92$	13
1 G	$-0,2399*PF(x)+53,3324-1,1$	23	$34,54\pm 2,60$	$33,72\pm 1,10$	$\pm 3,21$	
1 K	calc2_tCO2(x)	21	$34,99\pm 3,37$	$34,48\pm 1,21$	$\pm 3,12$	10
1 K	calc2_tCO2(x)	23	$34,54\pm 2,60$	$34,37\pm 1,40$	$\pm 2,63$	
4 G	$-0,2399*PF(x)+65,292-0,1$	26	$47,39\pm 2,38$	$48,76\pm 0,75$	$\pm 2,75$	10
4 K	calc2_tCO2(x)	26	$47,39\pm 2,38$	$49,53\pm 1,34$	$\pm 3,29$	
5 G	$-0,2399*PF(x)+62,4546+1,5$	15	$51,12\pm 1,35$	$50,53\pm 0,75$	$\pm 1,62$	8
5 G	$-0,2399*PF(x)+61,094+2,3$	13	$51,03\pm 1,45$	$50,04\pm 1,32$	$\pm 2,23$	
5 K	calc2_tCO2(x)	15	$51,12\pm 1,35$	$50,84\pm 0,84$	$\pm 1,37$	13
5 K	calc2_tCO2(x)	13	$51,03\pm 1,45$	$50,33\pm 1,48$	$\pm 1,94$	
8 G	$-0,2399*PF(x)+85,0713-12,2$	26	$55,41\pm 2,54$	$52,82\pm 1,08$	$\pm 3,59$	13
8 G	$-0,2399*PF(x)+75,592-5,4$	28	$52,79\pm 2,76$	$51,30\pm 1,52$	$\pm 3,03$	
8 K	calc2_tCO2(x)	26	$55,41\pm 2,54$	$55,61\pm 2,81$	$\pm 2,26$	
8 K	calc2_tCO2(x)	28	$52,79\pm 2,76$	$51,78\pm 2,02$	$\pm 2,48$	

10 G	$-0,2399*PF(x)+45,2945+5,9$	18	$38,81\pm 2,03$	$36,66\pm 1,31$	$\pm 3,33$	16
10 G	$-0,2399*PF(x)+45,2945+5,9$	20	$44,61\pm 4,42$	$35,08\pm 1,17$	$\pm 10,64$	
10 K	calc2_tCO2(x)	18	$38,81\pm 2,03$	$36,87\pm 1,24$	$\pm 3,05$	
10 K	calc2_tCO2(x)	20	$44,61\pm 4,42$	$35,29\pm 1,23$	$\pm 10,41$	
13 G	$-0,2399*PF(x)+62,1536+5,2$	19	$53,09\pm 1,35$	$52,45\pm 0,99$	$\pm 1,53$	8
13 K	calc2_tCO2(x)	19	$53,09\pm 1,35$	$52,66\pm 1,16$	$\pm 1,41$	
14 G	$-0,2399*PF(x)+95,7895+3,4$	30	$67,38\pm 6,13$	$73,90\pm 1,24$	$\pm 9,53$	23
14 G	$-0,2399*PF(x)+83,2895+0,9$	28	$60,08\pm 3,31$	$59,27\pm 1,05$	$\pm 3,92$	
14 K	calc2_tCO2(x)	30	$67,38\pm 6,13$	$75,10\pm 1,62$	$\pm 9,79$	
14 K	calc2_tCO2(x)	28	$60,08\pm 3,31$	$60,47\pm 1,83$	$\pm 2,55$	
17 G	$-0,2399*PF(x)+70,8738+2$	24	$50,94\pm 3,83$	$51,48\pm 1,88$	$\pm 3,70$	18
17 K	calc2_tCO2(x)	24	$50,94\pm 3,83$	$52,11\pm 2,62$	$\pm 3,24$	
18 G	$-0,2399*PF(x)+73,774191+5$	26	$60,62\pm 1,75$	$61,00\pm 1,32$	$\pm 2,79$	12
18 G	$-0,2399*PF(x)+75,266369+5$	28	$60,39\pm 2,25$	$61,00\pm 1,15$	$\pm 2,79$	
18 K	calc2_tCO2(x)	26	$60,62\pm 1,75$	$61,81\pm 1,48$	$\pm 2,88$	
18 K	calc2_tCO2(x)	28	$60,39\pm 2,25$	$61,93\pm 1,50$	$\pm 2,79$	
19 G	$-0,2399*PF(x)+85,389+4$	30	$65,14\pm 2,19$	$66,94\pm 1,43$	$\pm 2,90$	18
19 G	$-0,2399*PF(x)+80,2299+8$	32	$64,58\pm 1,84$	$67,17\pm 1,24$	$\pm 3,50$	
19 K	calc2_tCO2(x)	30	$65,14\pm 2,19$	$67,50\pm 1,76$	$\pm 3,38$	
19 K	calc2_tCO2(x)	32	$64,58\pm 1,84$	$67,29\pm 1,43$	$\pm 3,72$	

Abw. = durchschnittlicher Abweichungsbetrag zwischen value_tCO2 und calc_tCO2; value_tCO2-Amplitude = value_tCO2max – value_tCO2min; G = BGA-kalibrierte studienrelevante Grundformel (= calc_tCO2); K = SpO₂-korrigierte Berechnungsformel (= calc2_tCO2); PF(x) = Pulsfrequenz zum Zeitpunkt x

* in mmHg

Im Vergleich dazu ergab sich bei den Patienten mit NIV und O₂-Therapie eine durchschnittliche mittlere Abweichung von $\pm 3,82$ mmHg (SD = $\pm 2,47$ mmHg) mit der Grundformel und $\pm 3,55$ mmHg (SD = $\pm 2,55$ mmHg) mit der SpO₂-korrigierten Formel (p = 0,03).

Damit lagen die durchschnittlichen mittleren Abweichungen bei den Patienten mit O₂-Therapie über denen ohne O₂-Therapie (Grundformel p = 0,08, SpO₂-Korrektur p = 0,17).

Für die Patienten mit einem IPAP-Wechsel ließen sich für den höheren (bzw. niedrigeren) IPAP folgende mittlere Abweichungen ermitteln: Grundformel: $\pm 4,31$ mmHg (SD = $\pm 3,35$ mmHg) ($\pm 3,00$ mmHg (SD = $\pm 0,84$ mmHg)) (p = 0,11) und SpO₂-korrigierten Formeln $\pm 4,03$ mmHg (SD = $\pm 3,52$ mmHg) ($\pm 2,64$ mmHg (SD = $\pm 0,65$ mmHg)) (p = 0,13).

4.2.3 Regressionsanalysen

In den Abbildungen 35 bis 38 sowie der Tabelle 9 sind die Ergebnisse der Regressionsanalysen für die Grund- und die SpO₂-korrigierten Formeln der Patienten ohne und mit O₂-Therapie dargestellt.

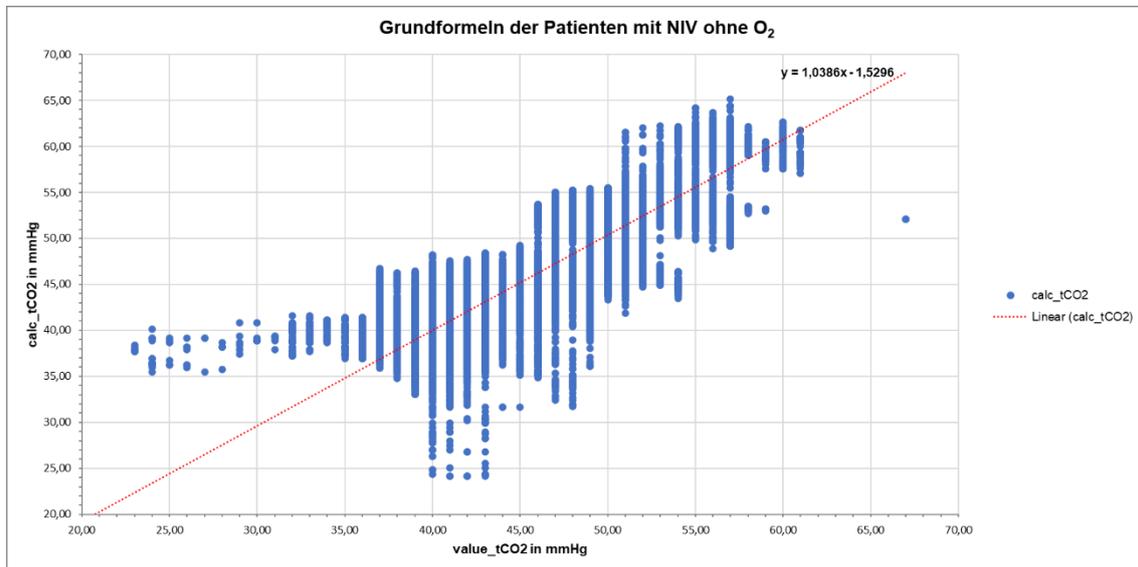


Abb. 35: Lineare Regressionsanalyse der mithilfe der Grundformel berechneten pCO₂-Werte (calc_tCO2) und der transkutanen Messwerte (value_tCO2) bei Patienten mit NIV ohne O₂-Therapie

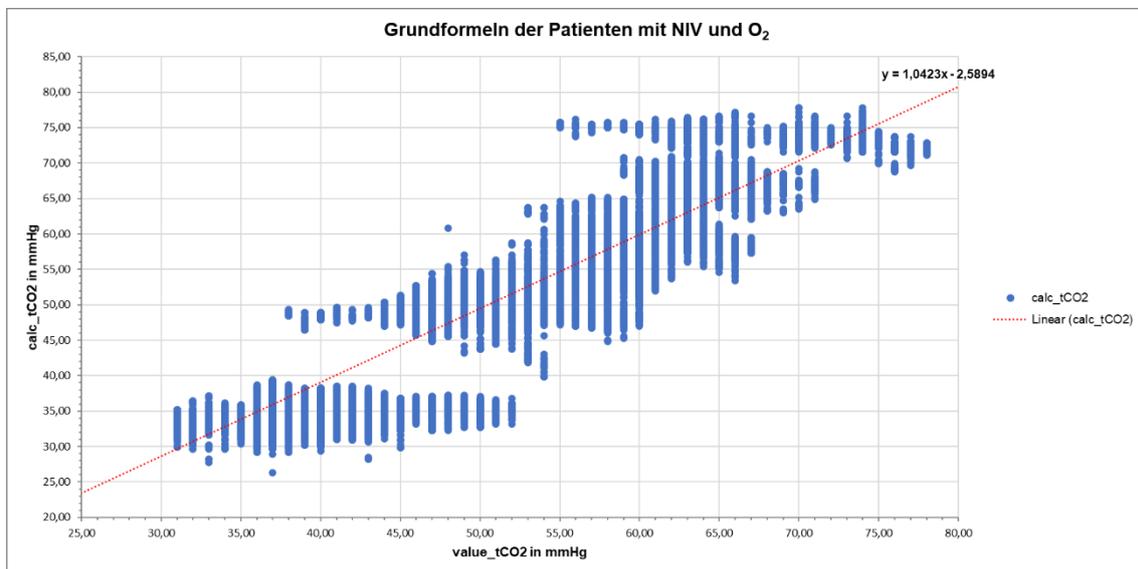


Abb. 36: Lineare Regressionsanalyse der mithilfe der Grundformel berechneten pCO₂-Werte (calc_tCO2) und der transkutanen Messwerte (value_tCO2) bei Patienten mit NIV und O₂-Therapie

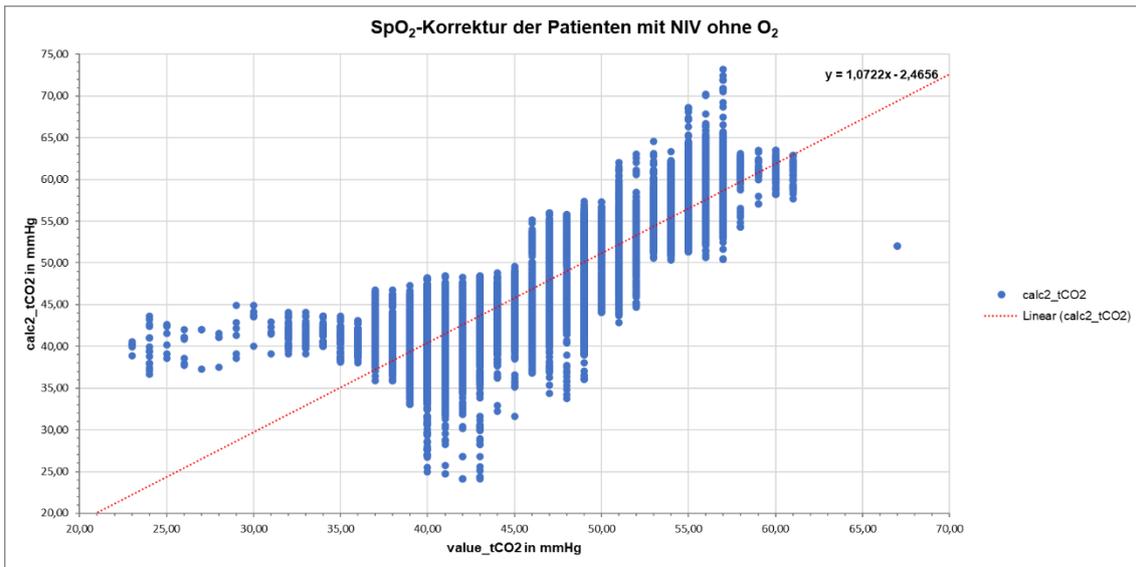


Abb. 37: Lineare Regressionsanalyse der mithilfe der SpO₂-korrigierten Formel berechneten pCO₂-Werte (calc2_tCO₂) und der transkutanen Messwerte (value_tCO₂) bei Patienten mit NIV ohne O₂-Therapie

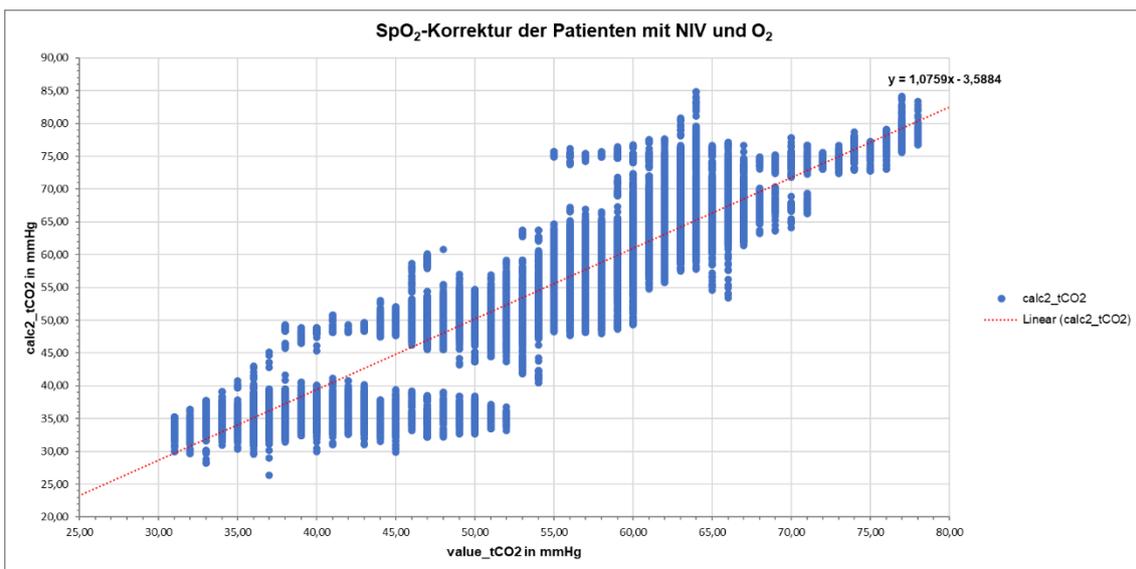


Abb. 38: Lineare Regressionsanalyse der mithilfe der SpO₂-korrigierten Formel berechneten pCO₂-Werte (calc2_tCO₂) und der transkutanen Messwerte (value_tCO₂) bei Patienten mit NIV mit O₂-Therapie

Bei den Patienten ohne O₂-Therapie wurden die tCO₂-Werte unter 35 mmHg sowohl von calc_tCO₂ als auch von calc2_tCO₂ überschätzt.

Tab. 9: Lineare Regressionsanalysen der berechneten und gemessenen pCO₂-Werte

	Grundformel (calc_tCO2)		SpO ₂ -Korrektur (calc2_tCO2)	
	NIV ohne O ₂	NIV mit O ₂	NIV ohne O ₂	NIV mit O ₂
lineare Regression	calc_tCO2 = 1,0386 * value_tCO2 – 1,5296	calc_tCO2 = 1,0423 * value_tCO2 – 2,5894	calc2_tCO2 = 1,0722 * value_tCO2 – 2,4656	calc2_tCO2 = 1,0759 * value_tCO2 – 3,5884
Korrelations- koeffizient (R)	0,893	0,924	0,905	0,937
Bestimmtheitsmaß (R²)	0,7975	0,8540	0,8183	0,8771
Prüfgröße (F)	224760,1687	418465,7085	256964,2684	510641,4565
kritischer F-Wert	0	0	0	0
Regressions- koeffizient (p-Wert)	1,0386 (0,00)	1,0423 (0,00)	1,0722 (0,00)	1,0759 (0,00)

Die berechneten und die transkutan gemessenen pCO₂-Werte zeigten in beiden Patientenkategorien einen stark positiven Zusammenhang. Die stärkste Korrelation ergab sich bei der Anwendung der SpO₂-korrigierten Formel bei den Patienten mit NIV und O₂-Therapie. Alle Modelle und Regressionskoeffizienten waren statistisch signifikant.

4.2.4 Bland-Altman plot

In den Abbildungen 39 bis 42 sowie der Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Bland-Altman-Analysen für die Grund- und die SpO₂-korrigierten Formeln der Patienten ohne und mit O₂-Therapie dargestellt.

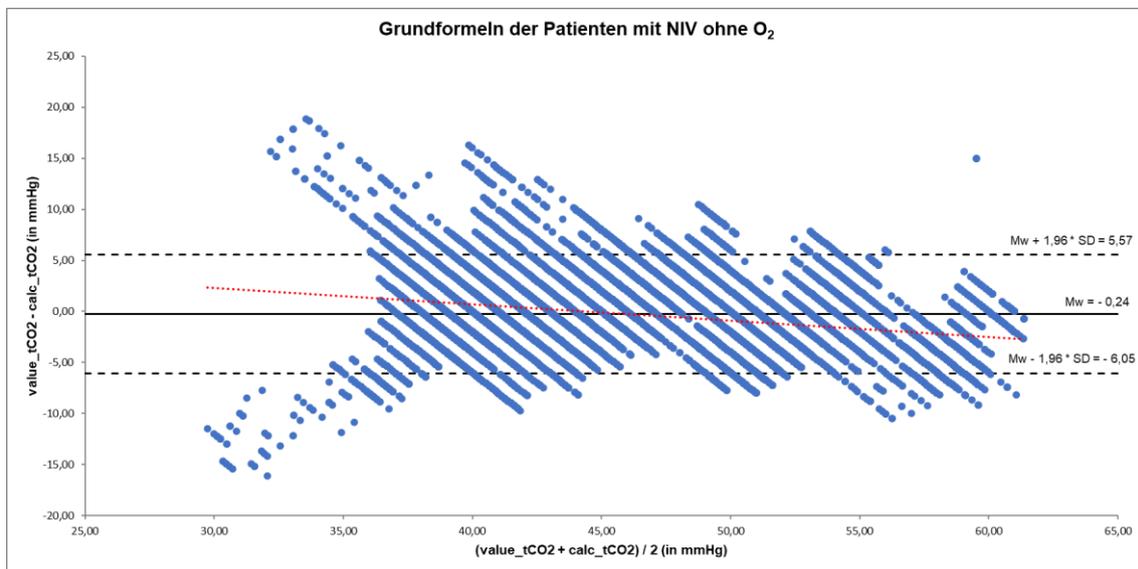


Abb. 39: Bland-Altman plot mit Regressionsgerade zum Vergleich der Grundformel (calc_tCO₂) mit den transkutanen pCO₂-Messwerten (value_tCO₂) bei Patienten mit nächtlicher NIV ohne O₂-Therapie; unter Angabe des Mittelwerts der Differenzen (Mw) und der limits of agreement ($Mw \pm 1,96 * SD$ mit SD = Standardabweichung der Differenzen)

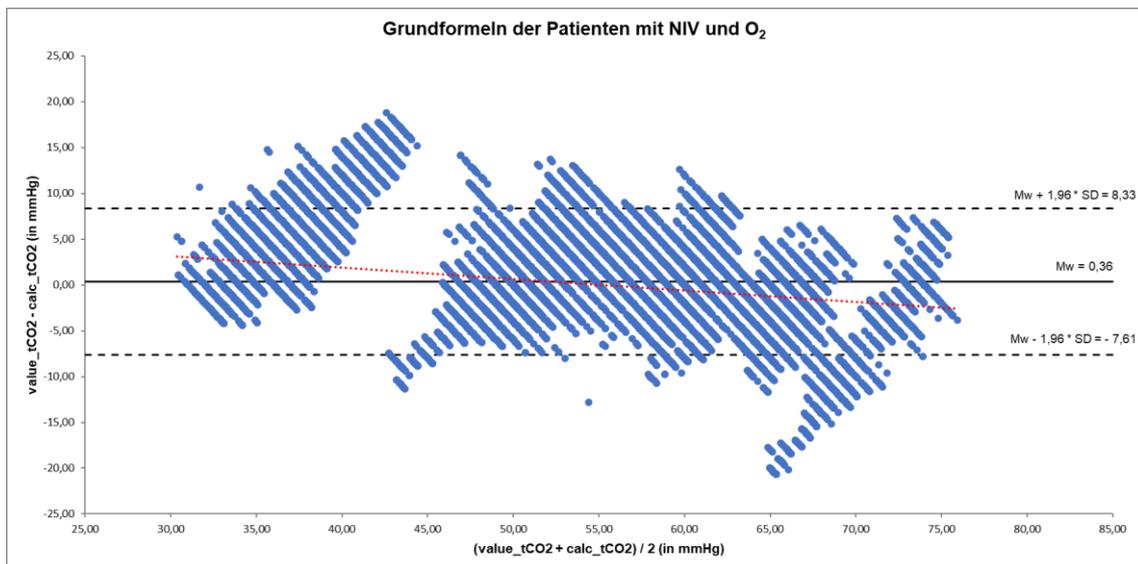


Abb. 40: Bland-Altman plot mit Regressionsgerade zum Vergleich der Grundformel (calc_tCO₂) mit den transkutanen pCO₂-Messwerten (value_tCO₂) bei Patienten mit nächtlicher NIV und O₂-Therapie; unter Angabe des Mittelwerts der Differenzen (Mw) und der limits of agreement ($Mw \pm 1,96 * SD$ mit SD = Standardabweichung der Differenzen)

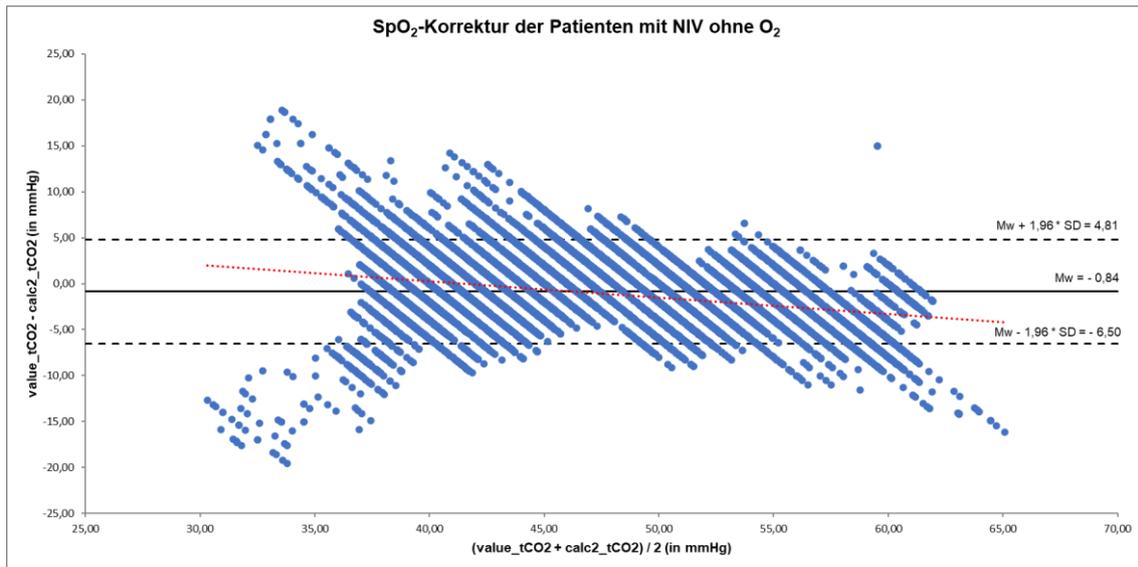


Abb. 41: Bland-Altman plot mit Regressionsgerade zum Vergleich der SpO₂-korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit den transkutanen pCO₂-Messwerten (value_tCO₂) bei Patienten mit nächtlicher NIV ohne O₂-Therapie; unter Angabe des Mittelwerts der Differenzen (Mw) und der limits of agreement (Mw ± 1,96 * SD mit SD = Standardabweichung der Differenzen)

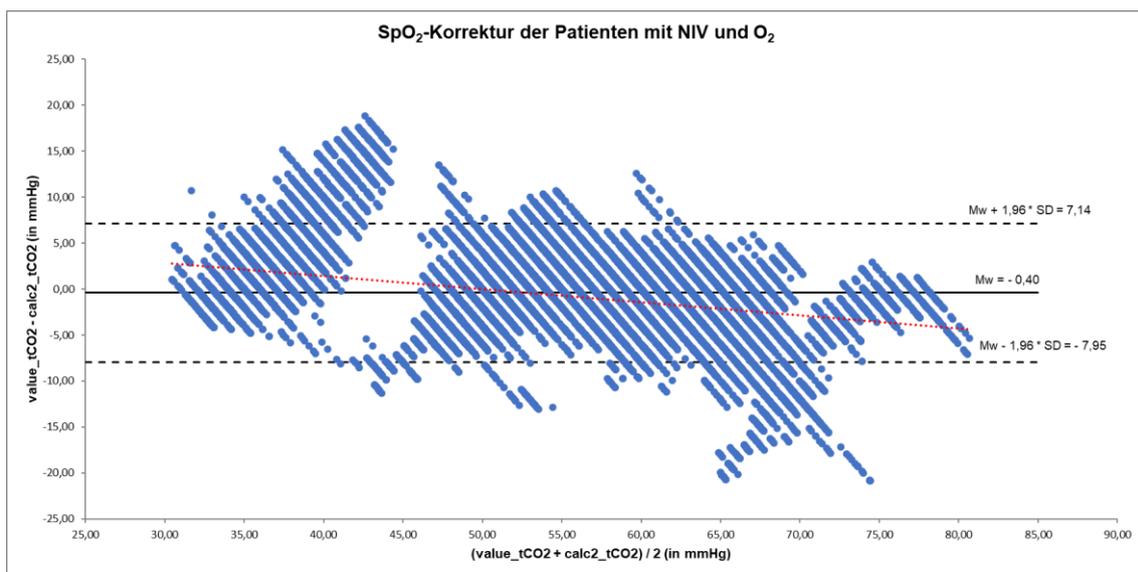


Abb. 42: Bland-Altman plot mit Regressionsgerade zum Vergleich der SpO₂-korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit den transkutanen pCO₂-Messwerten (value_tCO₂) bei Patienten mit nächtlicher NIV und O₂-Therapie; unter Angabe des Mittelwerts der Differenzen (Mw) und der limits of agreement (Mw ± 1,96 * SD mit SD = Standardabweichung der Differenzen)

Bei den Patienten ohne O₂-Therapie weichen die Differenzen bei Mittelwerten unter 40 mmHg v-förmig auseinander und liegen damit außerhalb der limits of agreement. Abweichungen von den limits of agreement sind bei den Patienten mit O₂-Therapie bei Mittelwerten unter 45 mmHg vorwiegend in positiver Richtung und bei Mittelwerten über 65 mmHg in negativer Richtung zu finden.

Die limits of agreement bilden bei den Patienten ohne O₂-Therapie einen schmaleren Bereich als bei denen mit O₂-Therapie.

Die Regressionsgeraden geben für alle Konstellationen einen negativen Zusammenhang zwischen dem Mittelwert und den Differenzen an. Das Berechnungsverfahren unterschätzt die transkutanen Messwerte dementsprechend bei niedrigen Mittelwerten bzw. niedrigen transkutanen Messwerten und überschätzt sie bei hohen Mittelwerten bzw. transkutanen Messwerten.

Tab. 10: Bland-Altman-Analysen der berechneten und gemessenen pCO₂-Werte

	Grundformel (calc_tCO2)		SpO ₂ -Korrektur (calc2_tCO2)	
	NIV ohne O ₂	NIV mit O ₂	NIV ohne O ₂	NIV mit O ₂
Anzahl (n)	57068	71571	57068	71571
Mittelwert der Differenzen (Mw) (95% KI) (mmHg)	-0,24 (-0,26 bis -0,22)	0,36 (0,33 bis 0,39)	-0,84 (-0,87 bis -0,82)	-0,40 (-0,43 bis -0,37)
Standardabweichung der Differenzen (SD) (mmHg)	2,97	4,07	2,88	3,85
Mw – 1,96 * SD (95% KI) (mmHg)	-6,05 (-6,10 bis -6,01)	-7,61 (-7,66 bis -7,56)	-6,50 (-6,54 bis -6,46)	-7,95 (-7,99 bis -7,90)
Mw + 1,96 * SD (95% KI) (mmHg)	5,57 (5,53 bis 5,61)	8,33 (8,28 bis 8,39)	4,81 (4,77 bis 4,85)	7,14 (7,09 bis 7,19)

KI = Konfidenzintervall

Die transkutanen Messwerte wurden im Durchschnitt mit Ausnahme der Konstellation NIV mit O₂/Grundformel von dem Berechnungsverfahren überschätzt. Die durchschnittliche Differenz variierte dabei zwischen -0,84 mmHg und 0,36 mmHg. Dieser Unterschied ist unter Angabe des 95% Konfidenzintervalls für beide Patientenkategorien sowie für die Grund- und SpO₂-korrigierten Formeln statistisch signifikant.

4.2.5 Patienten mit einer value_tCO₂-Amplitude ≥ 10 mmHg

Die durchschnittliche mittlere Abweichung dieser Patienten lag bei Anwendung der Grundformel bei ± 3,94 mmHg (SD = ± 2,20 mmHg). Mithilfe der SpO₂-korrigierten Formel konnte eine mittlere Abweichung von ± 3,76 mmHg (SD = ± 2,29 mmHg) erreicht werden (p = 0,10). Damit lag sie in beiden Fällen oberhalb der entsprechenden mittleren Abweichungen der Patientenkategorien ohne

(Grundformel $p = 0,03$, SpO_2 -Korrektur $p = 0,08$) und mit O_2 -Therapie (Grundformel $p = 0,44$, SpO_2 -Korrektur $p = 0,40$).

4.2.5.1 Regressionsanalyse

Die Abbildungen 43 und 44 sowie die Tabelle 11 zeigen die Ergebnisse der Regressionsanalysen für Patienten mit einer $value_tCO_2$ -Amplitude ≥ 10 mmHg unter Verwendung der Grund- und der SpO_2 -korrigierten Formel.

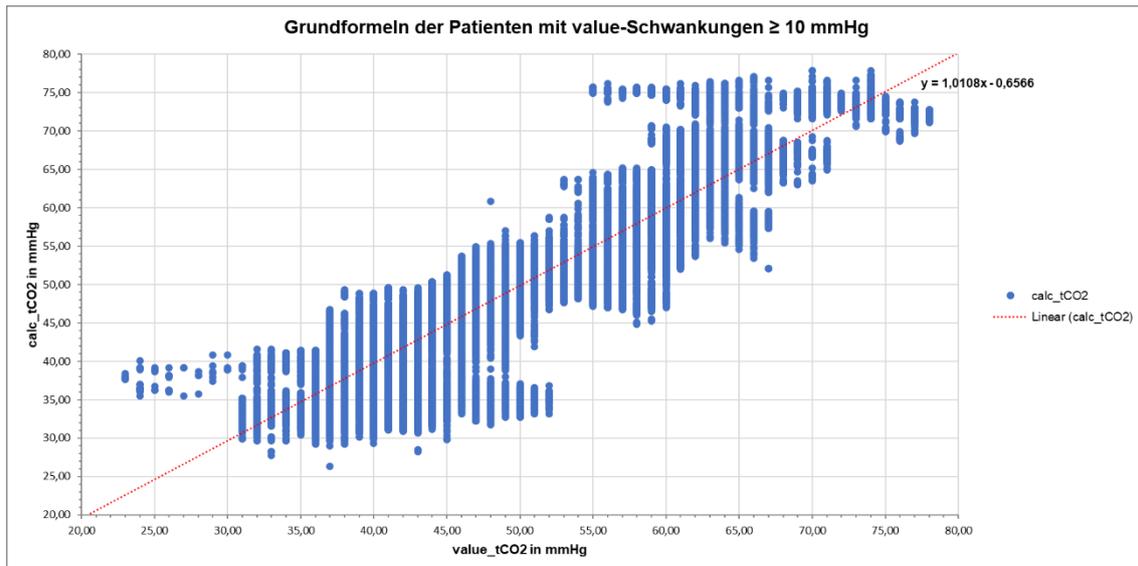


Abb. 43: Lineare Regressionsanalyse der mithilfe der Grundformel berechneten pCO_2 -Werte (calc_tCO2) und der transkutanen Messwerte (value_tCO2) bei Patienten mit value-Schwankungen ≥ 10 mmHg

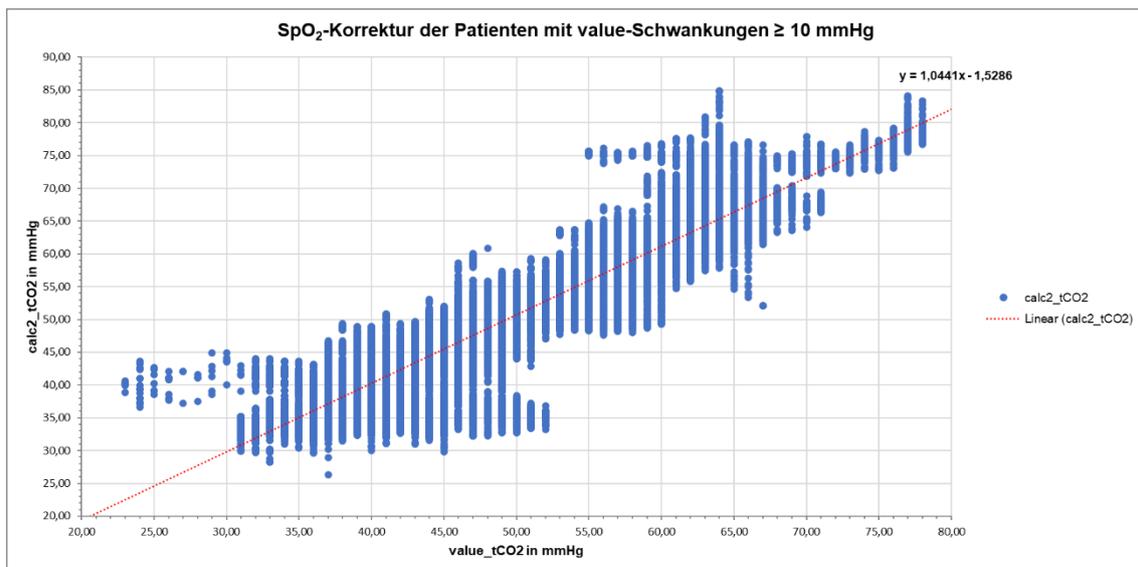


Abb. 44: Lineare Regressionsanalyse der mithilfe der SpO_2 -korrigierten Formel berechneten pCO_2 -Werte (calc2_tCO2) und der transkutanen Messwerte (value_tCO2) bei Patienten mit value-Schwankungen ≥ 10 mmHg

Sowohl die Grundformel als auch die SpO₂-korrigierte Formel überschätzen die transkutan gemessenen pCO₂-Werte bei tCO₂-Werten unter 30 mmHg und weichen damit verstärkt von der Regressionsgeraden ab.

Tab. 11: Lineare Regressionsanalysen der berechneten und gemessenen pCO₂-Werte

	Grundformel (calc_tCO2)	SpO₂-Korrektur (calc2_tCO2)
lineare Regression	calc_tCO2 = 1,0108 * value_tCO2 – 0,6566	calc2_tCO2 = 1,0441 * value_tCO2 – 1,5286
Korrelationskoeffizient (R)	0,926	0,937
Bestimmtheitsmaß (R²)	0,8570	0,8777
Prüfgröße (F)	530939,3846	635667,3358
kritischer F-Wert	0	0
Regressionskoeffizient (p-Wert)	1,0108 (0,00)	1,0441 (0,00)

Für beide Formeln zeigte sich ein stark positiver Zusammenhang mit value_tCO₂, wobei die Korrelation bei der SpO₂-Korrektur im Vergleich zur Grundformel noch zunahm. Beide Modelle weisen eine statistische Signifikanz auf.

4.2.5.2 Bland-Altman plot

Die Ergebnisse der durchgeführten Bland-Altman-Analysen sind in den Abbildungen 45 und 46 sowie in der Tabelle 12 sowohl für die Grundformel als auch für die SpO₂-Korrektur dargestellt.

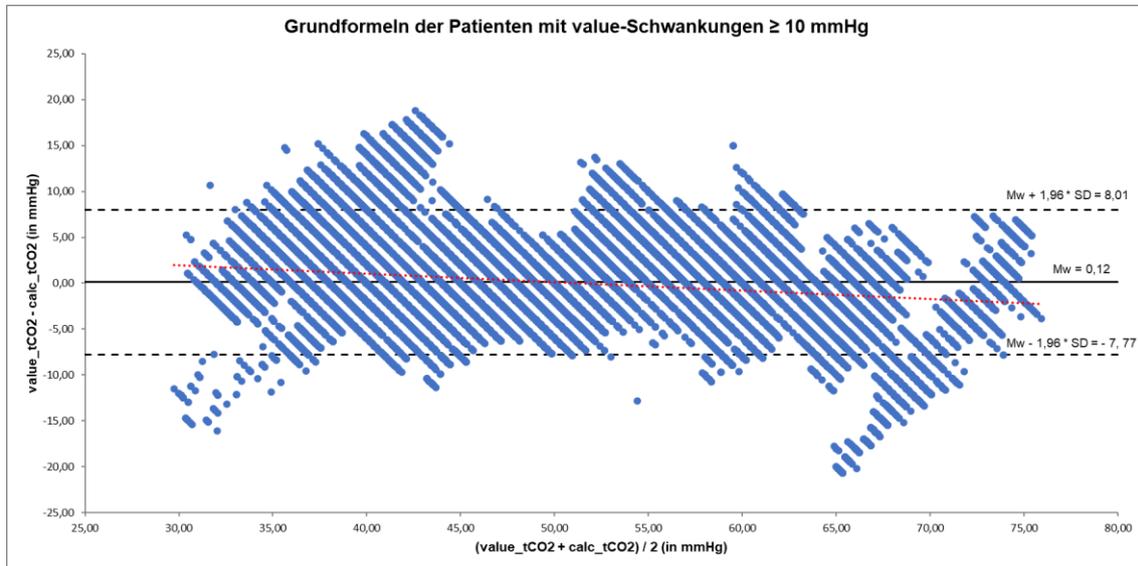


Abb. 45: Bland-Altman plot zum Vergleich der Grundformel (calc_tCO₂) mit den transkutanen pCO₂-Messwerten (value_tCO₂) bei Patienten mit einer value_tCO₂-Amplitude ≥ 10 mmHg; unter Angabe des Mittelwerts der Differenzen (Mw) und der limits of agreement (Mw ± 1,96 * SD mit SD = Standardabweichung der Differenzen)

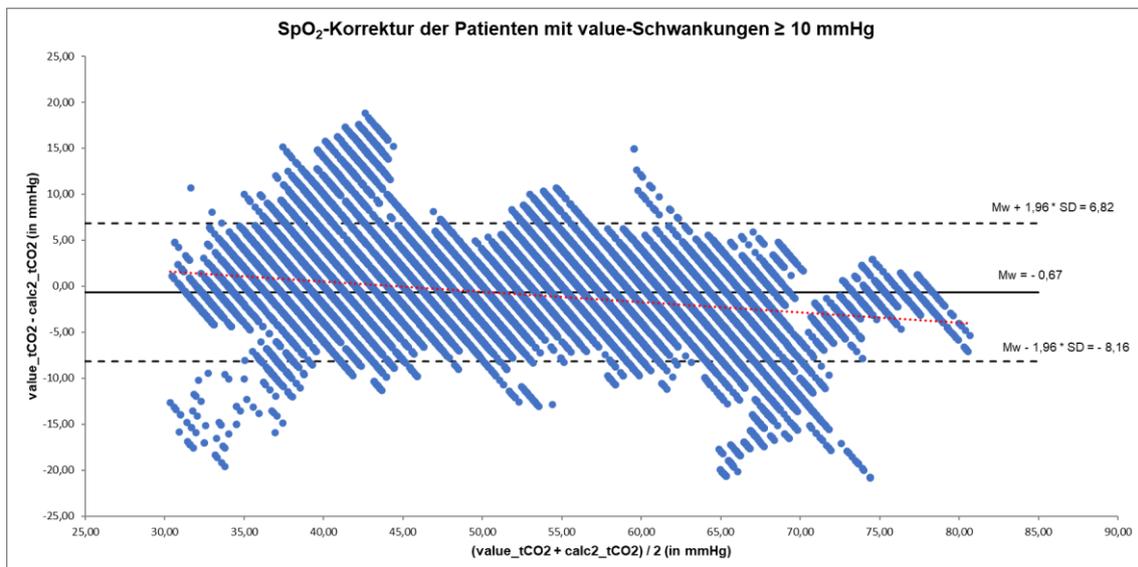


Abb. 46: Bland-Altman plot zum Vergleich der SpO₂-korrigierten Formel (calc2_tCO₂) mit den transkutanen pCO₂-Messwerten (value_tCO₂) bei Patienten mit einer value_tCO₂-Amplitude ≥ 10 mmHg; unter Angabe des Mittelwerts der Differenzen (Mw) und der limits of agreement (Mw ± 1,96 * SD mit SD = Standardabweichung der Differenzen)

Die Regressionsgeraden geben für die Grund- und die SpO₂-korrigierte Formel einen negativen Zusammenhang zwischen dem Mittelwert und den Differenzen an. Das Berechnungsverfahren unterschätzt die transkutanen Messwerte dementsprechend bei niedrigen Mittelwerten bzw. niedrigen transkutanen Messwerten und überschätzt sie bei hohen Mittelwerten bzw. transkutanen Messwerten. Einige Datenpaare weichen in entsprechender Richtung von den limits of agreement ab. Bei Mittelwerten unter 35 mmHg liegen einige Datenpaare jedoch auch unterhalb des limit of agreement = -7,77 mmHg (Grundformel) und = -8,16 mmHg (SpO₂-Korrektur). In diesem Fall wird value_tCO₂ durch das Berechnungsverfahren überschätzt.

Tab. 12: Bland-Altman-Analysen der berechneten und gemessenen pCO₂-Werte

	Grundformel (calc_tCO2)	SpO ₂ -Korrektur (calc2_tCO2)
Anzahl (n)	88618	88618
Mittelwert der Differenzen (Mw) (95% KI) (mmHg)	0,12 (0,09 bis 0,15)	-0,67 (-0,70 bis -0,65)
Standardabweichung der Differenzen (SD) (mmHg)	4,02	3,82
Mw - 1,96 * SD (95% KI) (mmHg)	-7,77 (-7,81 bis -7,72)	-8,16 (-8,20 bis -8,12)
Mw + 1,96 * SD (95% KI) (mmHg)	8,01 (7,96 bis 8,05)	6,82 (6,78 bis 6,86)

KI = Konfidenzintervall

Die transkutanen Messwerte wurden beim Einsatz der Grundformel im Durchschnitt unterschätzt, bei Anwendung der SpO₂-Korrektur überschätzt. Der Unterschied zwischen den transkutan gemessenen und berechneten pCO₂-Werten ist statistisch signifikant.

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel dieser Arbeit war es, ein Alternativverfahren zu validieren, mit dem sich der Verlauf des nächtlichen pCO₂ nach Ein-Punkt-Kalibrierung aus der pulsoximetrisch ermittelten Sauerstoffsättigung und der Pulsfrequenz berechnen lässt.

Dazu wurden die nächtlichen tCO₂-Daten von 20 Patienten (10 mit NIV ohne O₂-Therapie und 10 mit NIV und O₂-Therapie) der Schlaflabor- und Beatmungsaufnahmen auf der Pneumologie- und Schlaflaborstation der

Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH (FKKG) erfasst und mit den aus der Pulsoximetrie berechneten pCO₂-Verlaufswerten verglichen.

Es wurde zwischen einer Grundformel (calc_tCO₂) und einer SpO₂-korrigierten Formel (calc2_tCO₂) unterschieden.

Die durchschnittliche mittlere Abweichung zwischen den Berechnungsformeln (calc_tCO₂ und calc2_tCO₂) und der transkutanen pCO₂-Messung (value_tCO₂) lag dabei in allen untersuchten Patientenkategorien (NIV ohne O₂, NIV mit O₂, value_tCO₂-Amplitude ≥ 10 mmHg) unter ± 4 mmHg. Zudem fand sich ein stark positiver Zusammenhang zwischen den beiden Verfahren.

5 Diskussion

Da es sich um ein neu entwickeltes, patentiertes pCO₂-Berechnungsverfahren handelt, existieren derzeit noch keine Studien zu unserer Fragestellung. Ein Vergleich der hier gewonnenen Erkenntnisse ist dementsprechend nur eingeschränkt möglich. Eine Möglichkeit zur Einordnung der Ergebnisse bieten Studien, die die Übereinstimmung zwischen der transkutanen pCO₂-Messung und der arteriellen bzw. kapillären BGA untersucht haben.

Zusätzlich konnte im Rahmen einer Bachelor-Arbeit die Übereinstimmung des Berechnungsverfahrens mit der tCO₂-Messung für die Patientengruppe mit diagnostischen Messungen (vgl. 1.5) untersucht werden und bietet damit einen weiteren Anhaltspunkt zur Diskussion der Ergebnisse. Es ließ sich eine gute Übereinstimmung mit einer Abweichung von maximal ± 3 mmHg nachweisen. (Krohms 2020)

5.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Sowohl restriktive Erkrankungen wie neuromuskuläre Erkrankungen und Kyphoskoliose als auch obstruktive Erkrankungen wie COPD können zu einer chronisch ventilatorischen Insuffizienz führen (Schönhofer 2015). Die rekrutierten Patienten mit vorwiegend obstruktiver Ventilationsstörung wiesen nun im Vergleich zu denen mit ausschließlich restriktiver Ventilationsstörung im Durchschnitt einen niedrigeren pO₂ und einen höheren pCO₂ unter Therapie auf und lagen damit außerhalb der Normalwerte. Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung lassen sich dementsprechend schlechter auf eine Normokapnie ventilieren als Patienten mit restriktiver Ventilationsstörung.

5.1.1 Patientenkategorisierung

Über die Hälfte der Patienten konnte der Kategorie value_tCO₂-Amplitude ≥ 10 mmHg zugeordnet werden. Dies bildet eine gute Voraussetzung, um die Validität des Berechnungsverfahrens auch bei stärkeren pCO₂-Schwankungen zu überprüfen.

5.2 Stärken und Schwächen der Berechnungsverfahren

5.2.1 Die Kalibrierung

Bei drei Patienten (Pat. 6, 18 und 20) war eine Kalibrierung über den Pulsfrequenzmittelwert erforderlich (vgl. 3.5.4.4). Es ist möglich, dass ein standardisierter Einsatz des Pulsfrequenzmittelwertes zur Kalibrierung die Übereinstimmung mit den transkutan gemessenen pCO₂-Werten weiter verbessert. Es ist daher notwendig, dies in weiteren Studien zu überprüfen.

Die Kalibrierung mit einer BGA außerhalb der untersuchten Messkonfiguration (Pat. 6 und 9) beeinflusste die Übereinstimmung von calc_tCO₂/calc2_tCO₂ und value_tCO₂ nicht.

5.2.2 Korrektur über die Sauerstoffsättigung (Ventilationskomponente)

Bei den meisten Patienten konnte mithilfe der SpO₂-Korrektur eine verbesserte Wiedergabe des value_tCO₂-Verlaufs erzielt werden. Allerdings führte dies nicht immer zu einer reduzierten mittleren Abweichung im Vergleich zur Grundformel. Der Grund dafür war, dass die durch die Korrektur hervorgerufene Verstärkung der calc2_tCO₂-Anstiege während der Sauerstoff-Entsättigungsphasen zu höheren berechneten pCO₂-Werten führte, wodurch bereits bestehende Niveauunterschiede zu value_tCO₂ verstärkt oder neue Niveauunterschiede hervorgerufen wurden.

Zusätzlich variierte das Ausmaß des Korrektoreffektes deutlich zwischen den einzelnen Patienten. Während sich bei einigen Patienten wie bei Patient 7 der Verlauf von calc2_tCO₂ an den Verlauf von value_tCO₂ angleich und sich zudem die mittlere Abweichung verbesserte, kam es bei anderen Patienten (z.B. Pat. 10 und 11) lediglich zu sehr geringen oder keinen Verbesserungen.

Aus der SpO₂-korrigierten Formel für Sauerstoff-Entsättigungen (vgl. 3.5.4.5):

$$\text{calc2_tCO}_2(x) = m * \text{PF}(x - a) + b + \text{Offset} + (\text{Med-SpO}_2(x)) * \text{Faktor}$$

mit calc2_tCO₂(x) = berechneter pCO₂ zum Zeitpunkt x, m = Steigung (NIV ohne O₂ = -0,2421; NIV mit O₂ = -0,2399), PF(x) = Pulsfrequenz zum Zeitpunkt x (Perfusionskomponente), a = Phasenverschiebung (wenn x - a < 0, dann calc_tCO₂ = 0) und b = über die BGA ermittelter y-Achsenabschnitt,

lässt sich ableiten, dass sich $\text{calc}_2\text{tCO}_2(x)$ proportional zur Ventilationskomponente $((\text{Med-SpO}_2(x)) * \text{Faktor})$ verhält. Aus den Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Stärke des Zusammenhangs zwischen Sauerstoff-Entsättigungen und tCO_2 -Anstiegen unter den Patienten variiert. Bei der Patientin 1 reichen die standardisiert berechneten Faktoren = 0,55 und = 0,54 aus, um die ausgeprägten tCO_2 -Anstiege nachzubilden (Abb.25), bei dem Patienten 10 ist dies dagegen nicht der Fall (Abb.29).

Der Faktor der Ventilationskomponente spiegelt den pCO_2 -Anstieg bei Sauerstoff-Entsättigungen nicht bei allen Patienten optimal wider und bedarf einer Anpassung.

5.2.3 Anpassung an die tCO_2 -Messung

Die Unterschiede zwischen zwei Verfahren sorgen unweigerlich dafür, dass eine vollständige Übereinstimmung nicht möglich ist. Besonders die Trägheit der transkutanen pCO_2 -Messung spielt eine entscheidende Rolle beim Vergleich mit unserem Berechnungsverfahren, das nicht darauf ausgelegt ist, diese Trägheit zu imitieren. Trotzdem war die Einrechnung einer Phasenverschiebung nur bei drei Patienten (Pat.14, Pat.15, Pat.17) notwendig. Sie lag zwischen 81 und 102 sec und stimmt damit mit den Daten von Storre et al. 2007 und Kuzuta et al. 2012 überein. Es gilt, das Ausmaß der Phasenverschiebung bei einer größeren Patientengruppe weiter zu untersuchen, um im Verlauf und zum Erreichen des übergeordneten Ziels das aktuell manuelle Verfahren nach Möglichkeit automatisieren zu können.

Das standardisierte Verwerfen der ersten 150 Zeilen, um erst ab dem steady state auszuwerten (vgl. 3.5.3), war mit Ausnahme der Patientin 4 ausreichend. Bei dieser Patientin erreichte $\text{value}_\text{tCO}_2$ erst nach 30 Minuten stabile pCO_2 -Werte, wodurch sich in der ersten Nachthälfte eine starke Abweichung zwischen calc_tCO_2 und $\text{value}_\text{tCO}_2$ zeigte. Insgesamt ist eine Anpassung dieses Vorgehens jedoch nicht erforderlich.

5.3 Validität des Berechnungsverfahrens

Insgesamt zeigt die graphische Darstellung der pCO_2 -Verlaufswerte sowohl bei den Patienten mit NIV ohne O_2 -Therapie als auch bei denen mit NIV und O_2 -

Therapie, dass calc_tCO_2 und noch mehr calc2_tCO_2 den Verlauf von value_tCO_2 zuverlässig widerspiegeln. Auch wenn die Kurven nicht immer auf dem gleichen Niveau verlaufen, so verlaufen sie doch die meiste Zeit parallel. Die mittlere Abweichung liegt sowohl für die einzelnen Patienten als auch im Gruppendurchschnitt (NIV ohne O_2 , NIV mit O_2 , value_tCO_2 -Amplitude ≥ 10 mmHg) mit Ausnahme der Patienten 6, 10, 14 und 16 bei unter ± 4 mmHg. Es konnte damit eine ähnlich gute Übereinstimmung wie bei der Anwendung des Berechnungsverfahrens bei Patienten mit diagnostischen Messungen (Krohm 2020) erzielt werden. Laut Stieglitz et al. 2016 wird der transkutane pCO_2 -Wert aufgrund der CO_2 -Produktion der vitalen Epidermiszellen ebenfalls um ca. 4-5 mmHg im Vergleich zum PaCO_2 erhöht. Insofern lassen sich mit dem Berechnungsverfahren nach Ein-Punkt-Kalibrierung klinisch akzeptable pCO_2 -Verlaufswerte aus den Daten einer Pulsoximetrie ermitteln.

Die Patientin 16 stellte jedoch eine Ausnahme unter den rekrutierten Patienten dar. Im Gegensatz zu den Patienten 6, 10 und 14 mit ebenfalls berechneten Abweichungen von > 4 mmHg, bei denen graphisch zumindest eine annähernde Übereinstimmung mit value_tCO_2 besteht, zeigen die berechneten Kurven der Patientin 16 keine Übereinstimmung mit value_tCO_2 . Es stellte sich heraus, dass die in der Pilotstudie ermittelte Steigung der Berechnungsformel für die Patienten mit NIV ohne O_2 -Therapie bei dieser Patientin nicht passte.

Bei dem steilen und kurzen Abfall in der value_tCO_2 -Kurve des Patienten 6 (Abb.17) sowie bei den steilen und progredienten Anstiegen der value_tCO_2 -Kurve des Patienten 10 (Abb.29) handelt es sich wahrscheinlich um Messartefakte der tCO_2 -Messung. Diese werden erwartungsgemäß und richtiger Weise von unserer berechneten Kurve nicht abgebildet, verschlechtern aber natürlich die Korrelation beider Kurven. Auch die, bei dem Patienten 12 (Abb.21) auftretenden, steilen und kurzen Abfälle der berechneten Kurven lassen sich wahrscheinlich auf Messartefakte zurückführen. Jedoch nicht der tCO_2 -Messung, sondern am ehesten der Pulsfrequenz, da die Berechnungsformel in hohem Maße von dieser Perfusionskomponente abhängig ist.

Die linearen Regressionsanalysen ergaben einen statistisch signifikanten, stark positiven Zusammenhang der verglichenen Verfahren (NIV mit O_2/SpO_2 -Korrektur ($R = 0,937$) $>$ NIV mit O_2 /Grundformel ($R = 0,924$) $>$ NIV ohne O_2/SpO_2 -

Korrektur ($R = 0,905$) > NIV ohne O₂/Grundformel ($R = 0,893$)). Die SpO₂-Korrektur führte damit zu einer besseren Korrelation zwischen dem Berechnungsverfahren und den transkutanen pCO₂-Messwerten, auch wenn sie bei der Einzelauswertung der Patienten nicht immer eine Reduktion der mittleren Abweichung erzielen konnte (vgl. 5.2.2). Da von den 13 Patienten mit einer value_tCO₂-Amplitude ≥ 10 mmHg acht (61,54%) der Gruppe mit O₂-Therapie entstammen, liegen die hier berechneten Korrelationskoeffizienten sehr nah an denen der Patienten mit O₂-Therapie.

Bei den Patienten ohne O₂-Therapie sowie in der Gruppe mit einer value_tCO₂-Amplitude ≥ 10 mmHg kam es bei value_tCO₂-Werten unter 35 mmHg zu einer Überschätzung durch das Berechnungsverfahren sowohl mit der Grundformel als auch mit der SpO₂-korrigierten Form. Die Datendichte ist in diesem Bereich deutlich geringer, denn die untersuchten Patienten leiden an einer chronisch ventilatorischen Insuffizienz, die durch hyperkapnische pCO₂-Werte geprägt ist. pCO₂-Werte im unteren Normbereich < 35 mmHg sind dementsprechend selten. Die Datenpaare für tCO₂-Werte < 35 mmHg lassen sich zu dem Patienten 6 (Abb.17) zurückführen. Hierbei handelt es sich, wie oben beschrieben, am ehesten um Messartefakte.

Severinghaus gab 1998 (Severinghaus 1998) die Korrelation zwischen transkutanem und arteriellem pCO₂ mit $R^2 = 0,929$ an. Aktuellere Studien fanden für das TOSCA 500-Messgerät (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) und kapilläre pCO₂-Messungen Korrelationen von $R = 0,86$ und $R = 0,80$ für Patienten mit chronisch ventilatorischer Insuffizienz (Stieglitz et al. 2016), von $R = 0,901$ (ohne Driftkorrektur) für Patienten mit CVI und NIV (Storre et al. 2011) und von $R = 0,78$, $R = 0,71$ (Stieglitz et al. 2016) und $R = 0,5$, $R = 0,72$ (Randerath et al. 2010) für gesunde Patienten. Unser Berechnungsverfahren zeigt demnach mit Ausnahme der Daten von Severinghaus 1998 einen stärkeren Zusammenhang zur transkutanen Messung als diese zur kapillären BGA.

Um neben der Korrelation ebenfalls die Übereinstimmung der beiden Verfahren zu prüfen, wurden für jede Patientenkategorie die Mittelwerte der Differenzen sowie die limits of agreement nach Bland und Altman berechnet.

Mehrere Autoren werteten 95% limits of agreement (bias \pm 1,96 * SD) von maximal \pm 7,5 mmHg beim Vergleich der transkutanen pCO₂-Messung mit arteriellen/kapillären Blutgasanalysen als klinisch akzeptabel (Bolliger et al. 2007; Stege et al. 2009; Storre et al. 2011) und nahmen dabei Bezug auf Bendjelid et al. 2005, die ebenfalls diese 95% limits of agreement als klinisch akzeptabel festlegten. Diese Grenzsetzung kann dementsprechend auch bei unseren Ergebnissen verwendet werden. Während die Ergebnisse der Patienten ohne O₂-Therapie unter \pm 7,5 mmHg lagen, ergaben sich für die Patienten mit O₂-Therapie 95% limits of agreement von -7,61 mmHg bis 8,33 mmHg (Grundformel) und -7,95 mmHg bis 7,14 mmHg (SpO₂-Korrektur). Bei der Gruppe mit einer value_tCO₂-Amplitude \geq 10 mmHg ergaben sich -7,77 mmHg bis 8,01 mmHg für die Grundformel und -8,16 mmHg bis 6,82 mmHg für die SpO₂-Korrektur. Insgesamt lagen bei den Patienten ohne O₂-Therapie 1,75% (Grundformel) sowie 1,83% (SpO₂-Korrektur) außerhalb der klinisch akzeptablen limits of agreement. Bei den Patienten mit O₂-Therapie waren es 7,87% (Grundformel) und 6,64% (SpO₂-Korrektur) und in der Gruppe mit einer value_tCO₂-Amplitude \geq 10 mmHg 7,12% mit der Grundformel und 6,12% mit der SpO₂-korrigierten Formel. Im Vergleich dazu waren es bei Storre et al. 2011 2,2% und bei Bendjelid et al. 2005 19%. Trotzdem schlussfolgerten beide, dass das transkutane Messverfahren den PaCO₂ sowohl bei Patienten mit CVI und NIV (Storre et al. 2011) als auch bei kritisch kranken Patienten (Bendjelid et al. 2005) ausreichend gut widerspiegelt. Bolliger et al. 2007 konnte diese Schlussfolgerung mit 14% bzw. 15% außerhalb von \pm 7,5 mmHg für beatmete chirurgische bzw. kritisch kranke Patienten dagegen nicht bestätigen.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen von Krohm 2020 zeigt, dass der Bias der Patienten mit NIV \pm O₂-Therapie geringer ausfällt als bei den Patienten mit diagnostischer Messung. Die limits of agreement liegen bei den Patienten mit NIV jedoch deutlich über denen von Krohm dargestellten. Jedoch ist dabei zu bedenken, dass der Bland-Altman plot bei Krohm ausschließlich mit den Datenpaaren eines Patienten durchgeführt wurde. Die in dieser Arbeit dargestellten Bland-Altman plots enthalten dagegen die Daten mehrerer Patienten, wodurch auch die Ausreißer mit einer mittleren Abweichung $>$ 4 mmHg enthalten sind.

Zusammenfassend konnten zwar nicht für alle Patientenkategorien die 2,2% von Storre et al. 2011 für Patienten mit CVI und NIV erreicht werden, jedoch lagen alle Prozentwerte deutlich unter den 19% von Bendjelid et al. 2005 für kritisch kranke Patienten, sodass in allen untersuchten Patientenkategorien zuverlässig klinisch akzeptable pCO₂-Verlaufswerte berechnet werden konnten. Während die Korrelation bei den Patienten mit O₂-Therapie größer war als bei denen ohne O₂-Therapie, zeigte sich umgekehrt eine bessere Übereinstimmung zwischen den beiden Verfahren bei den Patienten ohne O₂-Therapie. Der positive Effekt der SpO₂-Korrektur lässt sich bei den Patienten mit O₂-Therapie deutlicher erkennen.

5.4 Zusammenfassung der Diskussion und Ausblick

In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass sich CO₂-Verlaufswerte aus Pulsoximetrien von Patienten unter nichtinvasiver nächtlicher Beatmung zuverlässig und klinisch akzeptabel berechnen lassen.

Eine zusätzliche Sauerstofftherapie oder tCO₂-Schwankungen ≥ 10 mmHg schränken die Zuverlässigkeit des Berechnungsverfahrens nicht ein.

Durch die SpO₂-Korrektur ließ sich bereits die graphische Übereinstimmung der transkutanen und berechneten pCO₂-Werte deutlich verbessern. Um den Nutzen der SpO₂-Korrektur auch rechnerisch deutlich erkennen zu können, sollte für zukünftige Studien die Faktorberechnung angepasst werden. Zudem sollte der Einfluss des Hämoglobinwertes der Patienten weiter untersucht werden, da er die CO₂-Transportkapazität entscheidend beeinflusst. Dieser könnte eine weitere Komponente in der Berechnungsformel bilden.

Außerdem ist zu prüfen, ob der standardisierte Einsatz des Pulsfrequenzmittelwertes zur Kalibrierung sowie eine automatisierte Einrechnung einer Phasenverschiebung die Übereinstimmung mit den transkutanen pCO₂-Werten weiter verbessern können.

Es sind dementsprechend weitere Studien notwendig, um das übergeordnete Ziel, die Entwicklung eines Gerätes, das die pCO₂-Verlaufswerte direkt nach einmaliger blutiger BGA-Kalibrierung aus der Pulsoximetrie berechnen kann, zu erreichen.

6 Zusammenfassung

Die respiratorische Insuffizienz lässt sich in eine hypoxämische und eine hyperkapnische respiratorische Insuffizienz differenzieren. Bei beiden Formen kann ein akuter und ein chronischer Verlauf unterschieden werden. Die häufigsten Ursachen der chronischen hyperkapnischen/ventilatorischen Insuffizienz sind Erkrankungen, bei denen es zur Erschöpfung der inspiratorischen Atemmuskulatur kommt. Hierzu zählen neuromuskuläre Erkrankungen, Kyphoskoliose, das Obesitas-Hypoventilationssyndrom und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Mit fortschreitender Krankheit treten sowohl nachts als auch tagsüber Hyperkapnien auf. Den Patienten fällt dies vor allem durch das Auftreten einer Belastungsdyspnoe auf. Die Gefahr der Erkrankung besteht jedoch in einer Verschlechterung der Erkrankung mit zunehmender Erhöhung der $p\text{CO}_2$ -Werte und einer CO_2 -Narkose. Um dies zu verhindern, wird neben der invasiven auch die nichtinvasive Beatmung eingesetzt. Die Indikation für die nichtinvasive Beatmung wird dabei vor allem in Abhängigkeit vom Grad der Hyperkapnie, das heißt vom gemessenen $p\text{CO}_2$ -Wert, gestellt.

Der $p\text{CO}_2$ kann mithilfe verschiedener Methoden bestimmt werden. Während die end-tidale Messung in der Schlafmedizin keine Rolle spielt, werden die transkutane Messung sowie die Bestimmung aus arteriellem oder kapillärem Blut mittels einer Blutgasanalyse standardmäßig eingesetzt.

Zum Monitoring und zur optimalen Anpassung der nichtinvasiven Beatmung ist allerdings eine kontinuierliche $p\text{CO}_2$ -Messung erforderlich. Das einzige dafür aktuell verfügbare Verfahren ist die transkutane $p\text{CO}_2$ -Messung. Entsprechend mehreren Studien liefert sie klinisch akzeptable Werte im Vergleich zur Blutgasanalyse und kann deshalb als Goldstandard der $p\text{CO}_2$ -Verlaufsmessung angesehen werden. Der Unterhalt der transkutanen Messgeräte ist jedoch sehr kostspielig, sodass es das Ziel dieser Studie war ein kostengünstigeres Alternativverfahren zu validieren.

Diese Studie ist die erste, die die $p\text{CO}_2$ -Verlaufswerte aus Pulsoximetrien von Patienten unter nichtinvasiver nächtlicher Beatmung nach Ein-Punkt-Kalibrierung mithilfe einer patentierten Formel berechnet.

Dafür wurden 20 Patienten unter nichtinvasiver Beatmung, von denen 10 Patienten zusätzlich Sauerstoff erhielten, rekrutiert. Es erfolgte eine nächtliche transkutane pCO₂-Messung mit TOSCA 500-Messgeräten sowie die Abnahme von mindestens einer kapillären Blutgasanalyse für die Ein-Punkt-Kalibrierung. Im Anschluss an die Messung wurde der nächtliche pCO₂-Verlauf aus den erhobenen Daten für jeden Patienten mit der Grundformel und einer SpO₂-korrigierten Formel berechnet und mit den transkutanen Messwerten verglichen. Ziel der SpO₂-Korrektur war es, die pCO₂-Anstiege während nächtlicher Sauerstoff-Entsättigungen oder Leckagen besser abzubilden.

Die graphische Darstellung der berechneten und transkutan gemessenen pCO₂-Werte ließ einen ähnlichen Kurvenverlauf erkennen, der durch die SpO₂-Korrektur weiter verbessert werden konnte. Die mittlere Abweichung der beiden Verfahren lag mit Ausnahme von vier Patienten sowohl bei der Einzel- als auch bei der Gruppenauswertung unter ± 4 mmHg. Die Regressionsanalyse konnte für die Patienten mit nichtinvasiver Beatmung ohne O₂-Therapie, diejenigen mit nichtinvasiver Beatmung und O₂-Therapie und auch für die Patienten mit starken nächtlichen pCO₂-Schwankungen ≥ 10 mmHg einen stark positiven und statistisch signifikanten Zusammenhang nachweisen. Die Korrelation nahm mithilfe der SpO₂-Korrektur im Vergleich zur Grundformel noch zu.

Die Bland-Altman-Analysen ergaben einen Bias für die verschiedenen Gruppen von -0,84 mmHg bis 0,36 mmHg. Die limits of agreement erstreckten sich von maximal -8,16 mmHg bis 8,33 mmHg.

Zusammenfassend konnte erstmals gezeigt werden, dass sich CO₂-Verlaufswerte aus Pulsoximetrien von Patienten unter nichtinvasiver nächtlicher Beatmung zuverlässig und klinisch akzeptabel berechnen lassen.

Um das übergeordnete Ziel, die Entwicklung eines Gerätes, das die pCO₂-Verlaufswerte direkt nach einmaliger blutiger BGA-Kalibrierung aus der Pulsoximetrie berechnen kann, zu erreichen, sind jedoch Untersuchungen mit einer größeren Stichprobe notwendig. Dabei sollte die Faktorberechnung der SpO₂-Korrektur weiter angepasst und der Hb-Wert der Patienten als weitere Komponente der Berechnungsformel geprüft werden. Zudem gilt es den standardisierten Einsatz des Pulsfrequenzmittelwertes zur Kalibrierung und eine automatisierte Einrechnung der Phasenverschiebung zu untersuchen.

7 Englische Zusammenfassung

Respiratory insufficiency can be differentiated into hypoxemic and hypercapnic respiratory insufficiency. In both forms, an acute and a chronic course can be distinguished. The most common causes of chronic hypercapnic/ventilatory insufficiency are diseases in which exhaustion of the inspiratory respiratory muscles occurs. These include neuromuscular disease, kyphoscoliosis, obesity hypoventilation syndrome, and chronic obstructive pulmonary disease. As the disease progresses, hypercapnia occurs at night as well as during the day. Patients notice this primarily by the appearance of exertional dyspnea. However, the risk of the disease is worsening with increasing $p\text{CO}_2$ levels and CO_2 narcosis. To prevent this, non-invasive ventilation is used in addition to invasive ventilation. The indication for noninvasive ventilation is primarily based on the degree of hypercapnia, i.e., the measured $p\text{CO}_2$ value.

The $p\text{CO}_2$ can be determined using various methods. While end-tidal measurement does not play a role in sleep medicine, transcutaneous measurement and determination from arterial or capillary blood by means of a blood gas analysis are used as standard.

However, continuous $p\text{CO}_2$ measurement is required for monitoring and optimal adjustment of noninvasive ventilation. The only method currently available for this purpose is transcutaneous $p\text{CO}_2$ measurement. According to several studies, it provides clinically acceptable values compared to blood gas analysis and can therefore be considered the gold standard of $p\text{CO}_2$ progression measurement. However, the maintenance of transcutaneous measurement devices is very expensive, so the aim of this study was to validate a more cost-effective alternative method.

This study is the first to calculate $p\text{CO}_2$ history values from pulse oximetry of patients under noninvasive nocturnal ventilation after one-point calibration using a patented formula.

For this purpose, 20 patients under noninvasive ventilation, 10 of whom received supplemental oxygen, were recruited. Nocturnal transcutaneous $p\text{CO}_2$ was measured with TOSCA 500 and at least one capillary blood gas analysis was taken for one-point calibration. Following the measurement, the nocturnal $p\text{CO}_2$

trend was calculated from the collected data for each patient using the basic formula and an SpO₂-corrected formula and compared with the transcutaneous readings. The aim of the SpO₂-correction was to better reflect pCO₂ increases during nocturnal oxygen desaturations or leaks.

The graphical representation of the calculated and transcutaneously measured pCO₂ values indicated a similar curve shape, which could be further improved by the SpO₂-correction. Except for four patients, the mean deviation of the two methods was less than ± 4 mmHg in both the individual and group evaluations. Regression analysis demonstrated a strong positive and statistically significant correlation for the patients with noninvasive ventilation without oxygen therapy, those with noninvasive ventilation and oxygen therapy, and also for the patients with severe nocturnal pCO₂ fluctuations ≥ 10 mmHg. The correlation increased even more with the help of SpO₂-correction compared with the basic formula.

Bland-Altman analyses revealed a bias for the different groups ranging from -0,84 mmHg to 0,36 mmHg. The limits of agreement ranged from a maximum of -8,16 mmHg to 8,33 mmHg.

In summary, it has been shown for the first time that CO₂ history values can be calculated reliably and clinically acceptable from pulse oximetry of patients under noninvasive nocturnal ventilation.

However, in order to achieve the overall goal of developing a device that can calculate the pCO₂ progression values directly from pulse oximetry after one-time calibration using a blood gas analysis, studies with a larger sample are necessary. In this context, the factor calculation of the SpO₂-correction should be further adapted and the hemoglobin value of the patients should be tested as another component of the calculation formula. In addition, the standardized use of the pulse frequency average for calibration and an automated inclusion of the phase shift must be investigated.

8 Literaturverzeichnis

- Aarrestad, Sigurd; Tollefsen, Elin; Kleiven, Anne Louise; Qvarfort, Magnus; Janssens, Jean-Paul; Skjønsberg, Ole Henning (2016): Validity of transcutaneous PCO₂ in monitoring chronic hypoventilation treated with non-invasive ventilation. In: *Respiratory medicine* 112, S. 112–118. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.017.
- AMBOSS (2018): Pulsoxymetrie und Blutgasanalyse. Interpretation/ Befund, zuletzt aktualisiert am 13.12.2018, zuletzt geprüft am 11.02.2019.
- Arellano-Maric, Maria Paola; Gregoretti, Cesare; Duiverman, Marieke; Windisch, Wolfram (2017): Long-term volume-targeted pressure-controlled ventilation: sense or nonsense? In: *Eur Respir J* 49 (6). DOI: 10.1183/13993003.02193-2016.
- Becker, H. F. (2004): Bedeutung des Schlafs bei Patienten mit Lungenerkrankungen. In: *Der Internist* 45 (9), S. 1026–1034. DOI: 10.1007/s00108-004-1260-1.
- Bendjelid, Karim; Schütz, Nicolas; Stotz, Martin; Gerard, Isabelle; Suter, Peter M.; Romand, Jacques-André (2005): Transcutaneous PCO₂ monitoring in critically ill adults: Clinical evaluation of new sensor. In: *Critical care medicine* 33 (10), S. 2203–2206. DOI: 10.1097/01.CCM.0000181734.26070.26.
- Bolliger, D.; Steiner, L. A.; Kasper, J.; Aziz, O. A.; Filipovic, M.; Seeberger, M. D. (2007): The accuracy of non-invasive carbon dioxide monitoring: A clinical evaluation of two transcutaneous systems. In: *Anaesthesia* 62 (4), S. 394–399. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.04987.x.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) (2020): ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 18. September 2020. Köln, zuletzt geprüft am 01.08.2021.
- Chhajed, Prashant N.; Gehrler, Simone; Pandey, Kamlesh V.; Vaidya, Preyas J.; Leuppi, Joerg D.; Tamm, Michael; Strobel, Werner (2016): Utility of Transcutaneous Capnography for Optimization of Non-Invasive Ventilation Pressures. In: *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 10 (9), OC06-OC09. DOI: 10.7860/JCDR/2016/19911.8514.
- Cowie, Martin R.; Woehrle, Holger; Wegscheider, Karl; Angermann, Christiane; d'Ortho, Marie-Pia; Erdmann, Erland et al. (2015): Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. In: *The New England journal of medicine* 373 (12), S. 1095–1105. DOI: 10.1056/NEJMoa1506459.
- Delorme, Samuel; Montout, Viviane; Goulet, Hélène; Arhan, Amandine; Le Saché, Frederic; Devilliers, Catherine et al. (2012): Concordance between transcutaneous and arterial measurements of carbon dioxide in an ED. In: *The American journal of emergency medicine* 30 (9), S. 1872–1876. DOI: 10.1016/j.ajem.2012.03.033.

- Dellweg, Dominic; Schonhofer, Bernd; Haidl, Peter M.; Barchfeld, Thomas; Wenzel, Markus D.; Appelhans, Patrick; Kohler, Dieter (2007): Short-term effect of controlled instead of assisted noninvasive ventilation in chronic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. In: *Respiratory care* 52 (12), S. 1734–1740.
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (2017): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. In: *Somnologie* 20 (S2), S. 97–180. DOI: 10.1007/s11818-016-0093-1.
- Dreher, Michael; Storre, Jan H.; Schmoor, Claudia; Windisch, Wolfram (2010): High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. In: *Thorax* 65 (4), S. 303–308. DOI: 10.1136/thx.2009.124263.
- Ferracini Cabral, L.; D'Elia Da Cunha, T.; Sousa Marins, D. de; Araujo Zin, W.; Silva Guimarães, F. (2015): Pursed lip breathing improves exercise tolerance in COPD: a randomized crossover study. In: *European journal of physical and rehabilitation medicine* 51 (1), S. 79–88, zuletzt geprüft am 26.03.2019.
- Fritsch, Sebastian; Bickenbach, Johannes (2018): Respiratorisches Versagen: State of the Art - Diagnose und Therapie. In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 53 (2), S. 90–101. DOI: 10.1055/s-0043-107167.
- Gancel, P.-E.; Roupie, E.; Guittet, L.; Laplume, S.; Terzi, N. (2011): Accuracy of a transcutaneous carbon dioxide pressure monitoring device in emergency room patients with acute respiratory failure. In: *Intensive care medicine* 37 (2), S. 348–351. DOI: 10.1007/s00134-010-2076-1.
- Giavarina, Davide (2015): Understanding Bland Altman analysis. In: *Biochimica medica* 25 (2), S. 141–151. DOI: 10.11613/BM.2015.015.
- Gonzalez, Jesus; Sharshar, Tarek; Hart, Nicholas; Chadda, Karim; Raphaël, Jean Claude; Lofaso, Frédéric (2003): Air leaks during mechanical ventilation as a cause of persistent hypercapnia in neuromuscular disorders. In: *Intensive care medicine* 29 (4), S. 596–602. DOI: 10.1007/s00134-003-1659-5.
- Hazenbergh, A.; Zijlstra, J. G.; Kerstjens, H. A. M.; Wijkstra, P. J. (2011): Validation of a Transcutaneous CO2 Monitor in Adult Patients with Chronic Respiratory Failure. In: *Respiration; international review of thoracic diseases* 81 (3), S. 242–246. DOI: 10.1159/000323074.
- Janssens, Jean-Paul; Borel, Jean-Christian; Pépin, Jean-Louis (2011): Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. In: *Thorax* 66 (5), S. 438–445. DOI: 10.1136/thx.2010.139782.
- Janssens, Jean-Paul; Derivaz, Sophie; Breitenstein, Eric; Muralt, Benoît de; Fitting, Jean-William; Chevrolet, Jean-Claude; Rochat, Thierry (2003): Changing Patterns in Long-term Noninvasive Ventilation. A 7-Year Prospective Study in the Geneva Lake Area. In: *Chest* 123 (1), S. 67–79. DOI: 10.1378/chest.123.1.67.

- Kelly, Julia L.; Jaye, Jay; Pickersgill, Rachel E.; Chatwin, Michelle; Morrell, Mary J.; Simonds, Anita K. (2014): Randomized trial of 'intelligent' autotitrating ventilation versus standard pressure support non-invasive ventilation: Impact on adherence and physiological outcomes. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 19 (4), S. 596–603. DOI: 10.1111/resp.12269.
- Kerl, Jens (2016): Die nichtinvasive Beatmung im Schlaf. In: *Somnologie* 20 (2), S. 78–95. DOI: 10.1007/s11818-016-0056-6.
- Kerl, Jens; Dellweg, Dominic (2017): Nicht invasive nächtliche Beatmung bei COPD. In: *Schlaf* 06 (03), S. 134–140. DOI: 10.1055/s-0038-1626178.
- Kesten, Steven; Chapman, Kenneth R.; Rebuck, Anthony S. (1991): Response Characteristics of a Dual Transcutaneous Oxygen/Carbon Dioxide Monitoring System. In: *Chest* 99 (5), S. 1211–1215. DOI: 10.1378/chest.99.5.1211.
- Köhler, D.; Schönhofer, B.; Haidl, P.; Kemper, P. (2000): Ursache und "Therapie" der Hyperkapnie. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 54 (10), S. 434–439. DOI: 10.1055/s-2000-7689.
- Köhnlein, Thomas; Windisch, Wolfram; Köhler, Dieter; Drabik, Anna; Geiseler, Jens; Hartl, Sylvia et al. (2014): Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 2 (9), S. 698–705. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70153-5.
- Kroegel, Claus; Costabel, Ulrich (Hg.) (2014): Klinische Pneumologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, zuletzt geprüft am 21.03.2019.
- Kroh, André (2020): Eine statistische Analyse transkutaner pCO₂-Messwerte im Hinblick auf eine Berechnungsmöglichkeit mit Einpunktkalibrierung. Fachhochschule Südwestfalen, Standort Meschede.
- Kuzuta, Toshimichi; Kamide, Masayuki; Kagawa, Sohei (2012): Transcutaneous P(CO₂) (TcP(CO₂)) reflects Pa(CO₂) of previous 1 or 2 minutes. In: *Masui. The Japanese journal of anesthesiology* 61 (6), S. 638–642, zuletzt geprüft am 01.04.2019.
- Lang, Hartmut (2016): Beatmung für Einsteiger. Theorie und Praxis für die Gesundheits- und Krankenpflege. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, zuletzt geprüft am 06.11.2018.
- Larsen, Reinhard; Ziegenfuß, Thomas (Hg.) (2009): Beatmung. Grundlagen und Praxis. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, zuletzt geprüft am 29.01.2019.
- Lermuzeaux, Mathilde; Meric, Henri; Sauneuf, Bertrand; Girard, Salomé; Normand, Hervé; Lofaso, Frédéric; Terzi, Nicolas (2016): Superiority of transcutaneous CO₂ over end-tidal CO₂ measurement for monitoring respiratory failure in nonintubated patients: A pilot study. In: *Journal of critical care* 31 (1), S. 150–156. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.09.014.
- Lloyd-Owen, S. J.; Donaldson, G. C.; Ambrosino, N.; Escarabill, J.; Farre, R.; Fauroux, B. et al. (2005): Patterns of home mechanical ventilation use in

- Europe: results from the Eurovent survey. In: *Eur Respir J* 25 (6), S. 1025–1031. DOI: 10.1183/09031936.05.00066704.
- Lurie, Alain (2011): Hemodynamic and Autonomic Changes in Adults with Obstructive Sleep Apnea. In: *Advances in cardiology* 46, S. 171–195. DOI: 10.1159/000325109.
- Magnet, F. S.; Windisch, W.; Storre, J. H. (2016): Monitoring des pCO₂ unter Beatmung. In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 111 (3), S. 202–207. DOI: 10.1007/s00063-016-0150-3.
- Mayer, Anamaria Fleig; Karloh, Manuela; Dos Santos, Karoliny; de Araujo, Cintia Laura Pereira; Gulart, Aline Almeida (2018): Effects of acute use of pursed-lips breathing during exercise in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. In: *Physiotherapy* 104 (1), S. 9–17. DOI: 10.1016/j.physio.2017.08.007.
- McVicar, J.; Eager, R. (2009): Validation study of a transcutaneous carbon dioxide monitor in patients in the emergency department. In: *Emergency medicine journal : EMJ* 26 (5), S. 344–346. DOI: 10.1136/emj.2007.055715.
- Mehta, S.; McCool, F. D.; Hill, N. S. (2001): Leak compensation in positive pressure ventilators: a lung model study. In: *Eur Respir J* 17 (2), S. 259–267, zuletzt geprüft am 06.11.2018.
- Murphy, Patrick Brian; Davidson, Craig; Hind, Matthew David; Simonds, Anita; Williams, Adrian J.; Hopkinson, Nicholas S. et al. (2012): Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. In: *Thorax* 67 (8), S. 727–734. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201081.
- Nield, Margaret A.; Soo Hoo, Guy W.; Roper, Janice M.; Santiago, Silverio (2007): Efficacy of Pursed-Lips Breathing: A BREATHING PATTERN RETRAINING STRATEGY FOR DYSPNEA REDUCTION. In: *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention* 27 (4), S. 237–244. DOI: 10.1097/01.HCR.0000281770.82652.cb.
- Oliveira, G. S. de; Ahmad, S.; Fitzgerald, P. C.; McCarthy, R. J. (2010): Detection of hypoventilation during deep sedation in patients undergoing ambulatory gynaecological hysteroscopy: a comparison between transcutaneous and nasal end-tidal carbon dioxide measurements. In: *British journal of anaesthesia* 104 (6), S. 774–778. DOI: 10.1093/bja/aeq092.
- Oscroft, Nicholas S.; Chadwick, Rebecca; Davies, Michael G.; Quinnell, Timothy G.; Smith, Ian E. (2014): Volume assured versus pressure preset non-invasive ventilation for compensated ventilatory failure in COPD. In: *Respiratory medicine* 108 (10), S. 1508–1515. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.07.010.
- Perrin, K.; Wijesinghe, M.; Weatherall, M.; Beasley, R. (2011): Assessing PaCO₂ in acute respiratory disease: accuracy of a transcutaneous carbon dioxide device. In: *Internal medicine journal* 41 (8), S. 630–633. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2010.02213.x.

- Peter, Helga; Penzel, Thomas; Peter, Jörg Hermann (2007): Enzyklopädie der Schlafmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, zuletzt geprüft am 29.01.2019.
- Pluym, Mark; Kabir, Asad Waseem; Gohar, Ashraf (2015): The use of volume-assured pressure support noninvasive ventilation in acute and chronic respiratory failure: a practical guide and literature review. In: *Hospital practice (1995)* 43 (5), S. 299–307. DOI: 10.1080/21548331.2015.1110475.
- Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (2013). 265., überarb. Aufl. Berlin: De Gruyter.
- Radiometer Basel AG (2010): TOSCA 500 Bedienungshandbuch. Software Version MAIN: 1.30 und höher.
- Randerath, Winfried J.; Stieglitz, Sven; Galetke, Wolfgang; Anduleit, Norbert; Treml, Marcel; Schäfer, Thorsten (2010): Evaluation of a System for Transcutaneous Long-Term Capnometry. In: *Respiration; international review of thoracic diseases* 80 (2), S. 139–145. DOI: 10.1159/000295904.
- Richter, D. W. (2011): Atemregulation. In: Robert F. Schmidt, Florian Lang und Manfred Heckmann (Hg.): Physiologie des Menschen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch), S. 724–739, zuletzt geprüft am 06.02.2019.
- Sanders, Mark H.; Kern, Nancy B.; Costantino, Joseph P.; Stiller, Ronald A.; Stollo, Patrick J.; Studnicki, Karen A. et al. (1994): Accuracy of End-Tidal and Transcutaneous Pco₂ Monitoring During Sleep. In: *Chest* 106 (2), S. 472–483. DOI: 10.1378/chest.106.2.472.
- Schönhofer, B. (2015): Nichtinvasive Beatmung beim Patienten mit persistierender Hyperkapnie. In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 110 (3), S. 182–187. DOI: 10.1007/s00063-014-0373-0.
- Schönhofer, B.; Sonneborn, M.; Haidl, P.; Böhrer, H.; Köhler, D. (1997): Comparison of two different modes for noninvasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: volume versus pressure controlled device. In: *Eur Respir J* 10 (1), S. 184–191. DOI: 10.1183/09031936.97.10010184.
- Senn, Oliver; Clarenbach, Christian F.; Kaplan, Vladimir; Maggiorini, Marco; Bloch, Konrad E. (2005): Monitoring Carbon Dioxide Tension and Arterial Oxygen Saturation by a Single Earlobe Sensor in Patients With Critical Illness or Sleep Apnea. In: *Chest* 128 (3), S. 1291–1296. DOI: 10.1378/chest.128.3.1291.
- Severinghaus, J. W. (1998): The current status of transcutaneous blood gas analysis and monitoring. Online verfügbar unter <https://acutecaretesting.org/en/articles/the-current-status-of-transcutaneous-blood-gas-analysis-and-monitoring>, zuletzt geprüft am 29.07.2020.
- Severinghaus, J. W.; Stafford, M.; Bradley, A. F. (1978): tcPCO₂ electrode design, calibration and temperature gradient problems. In: *Acta*

anaesthesiologica Scandinavica. Supplementum 68, S. 118–122, zuletzt geprüft am 15.11.2018.

- Sorichter, S.; Scholz, T. (2017): Definition, Pathophysiologie und Diagnostik der pulmonalen Hyperinflation. In: *Pneumologie* 14 (1), S. 2–10. DOI: 10.1007/s10405-016-0083-9.
- Spelten, Oliver; Fiedler, Fritz; Schier, Robert; Wetsch, Wolfgang A.; Hinkelbein, Jochen (2017): Transcutaneous PTCCO₂ measurement in combination with arterial blood gas analysis provides superior accuracy and reliability in ICU patients. In: *Journal of clinical monitoring and computing* 31 (1), S. 153–158. DOI: 10.1007/s10877-015-9810-8.
- Sridhar, M. K.; Carter, R.; Moran, F.; Banham, S. W. (1993): Use of a combined oxygen and carbon dioxide transcutaneous electrode in the estimation of gas exchange during exercise. In: *Thorax* 48 (6), S. 643–647, zuletzt geprüft am 06.02.2019.
- Stege, Gerben; van den Elshout, Frank J. J.; Heijdra, Yvonne F.; van de Ven, Marjo J. T.; Dekhuijzen, P. N. Richard; Vos, Petra J. E. (2009): Accuracy of Transcutaneous Carbon Dioxide Tension Measurements during Cardiopulmonary Exercise Testing. In: *Respiration; international review of thoracic diseases* 78 (2), S. 147–153. DOI: 10.1159/000187631.
- Stein, Norman; Matz, Holger; Schneeweiß, Andreas; Eckmann, Christian; Roth-Isigkeit, Angela; Hüppe, Michael; Gehring, Hartmut (2006): An Evaluation of a Transcutaneous and an End-Tidal Capnometer for Noninvasive Monitoring of Spontaneously Breathing Patients. In: *Respiratory care* 51 (10), S. 1162–1166, zuletzt geprüft am 06.02.2019.
- Stieglitz, Sven; Matthes, Sandhya; Priegnitz, Christina; Hagemeyer, Lars; Randerath, Winfried (2016): Comparison of Transcutaneous and Capillary Measurement of PCO₂ in Hypercapnic Subjects. In: *Respiratory care* 61 (1), S. 98–105. DOI: 10.4187/respcare.03917.
- Storre, Jan H.; Matrosovich, Elena; Ekkernkamp, Emelie; Walker, David J.; Schmoor, Claudia; Dreher, Michael; Windisch, Wolfram (2014): Home Mechanical Ventilation for COPD: High-Intensity Versus Target Volume Noninvasive Ventilation. In: *Respiratory care* 59 (9), S. 1389–1397. DOI: 10.4187/respcare.02941.
- Storre, Jan H.; Steurer, Boris; Kabitz, Hans-Joachim; Dreher, Michael; Windisch, Wolfram (2007): Transcutaneous PCO₂ Monitoring During Initiation of Noninvasive Ventilation. In: *Chest* 132 (6), S. 1810–1816. DOI: 10.1378/chest.07-1173.
- Storre, Jan Hendrik; Bohm, Philipp; Dreher, Michael; Windisch, Wolfram (2009): Clinical impact of leak compensation during non-invasive ventilation. In: *Respiratory medicine* 103 (10), S. 1477–1483. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.04.020.
- Storre, Jan Hendrik; Magnet, Friederike Sophie; Dreher, Michael; Windisch, Wolfram (2011): Transcutaneous monitoring as a replacement for arterial PCO₂ monitoring during nocturnal non-invasive ventilation. In: *Respiratory medicine* 105 (1), S. 143–150. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.007.

- Struik, F. M.; Lacasse, Y.; Goldstein, R. S.; Kerstjens, H. A. M.; Wijkstra, P. J. (2014): Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: A systematic review and individual patient data meta-analysis. In: *Respiratory medicine* 108 (2), S. 329–337. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.10.007.
- Struik, Fransien M.; Duiverman, Marieke L.; Meijer, Petra M.; Nieuwenhuis, Jellie A.; Kerstjens, Huib A.M.; Wijkstra, Peter J. (2011): Volume-Targeted Versus Pressure-Targeted Noninvasive Ventilation in Patients With Chest-Wall Deformity: A Pilot Study. In: *Respiratory care* 56 (10), S. 1522–1525. DOI: 10.4187/respcare.01043.
- Stücker, M.; Memmel, U.; Altmeyer, P. (2000): Transkutane Sauerstoffpartialdruck- und Kohlendioxidpartialdruckmessung - Verfahrenstechnik und Anwendungsgebiete. In: *Phlebologie* 29 (4), S. 81–91, zuletzt geprüft am 06.02.2019.
- Teschler, H.; Stampa, J.; Ragette, R.; Konietzko, N.; Berthon-Jones, M. (1999): Effect of mouth leak on effectiveness of nasal bilevel ventilatory assistance and sleep architecture. In: *Eur Respir J* 14 (6), S. 1251–1257, zuletzt geprüft am 12.04.2019.
- Tuggey, J. M.; Elliott, M. W. (2005): Randomised crossover study of pressure and volume non-invasive ventilation in chest wall deformity. In: *Thorax* 60 (10), S. 859–864. DOI: 10.1136/thx.2005.041327.
- Urban, Matthias; Burghuber, Otto Chris (2018): Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). In: *Wien. Klin. Wochenschr. Educ* 13 (1-4), S. 29–47. DOI: 10.1007/s11812-018-0092-1.
- Weir, Mark; Marchetti, Nathaniel; Czysz, Aaron; Hill, Nicholas; Sciruba, Frank; Strollo, Patrick; Criner, Gerard J. (2015): High Intensity Non-Invasive Positive Pressure Ventilation (HINPPV) for Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. In: *Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla.)* 2 (4), S. 313–320. DOI: 10.15326/jcopdf.2.4.2015.0145.
- Westhoff, M.; Schönhofer, B.; Neumann, P.; Bickenbach, J.; Barchfeld, T.; Becker, H. et al. (2015): S3-Leitlinie. Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-004l_Nichtinvasive_Beatmung_ARI_2015-09.pdf, zuletzt geprüft am 05.11.2018.
- Wieder, Th.; Lang, F. (2010): Erythrozyten. In: Bernd Pötzsch und Katharina Madlener (Hg.): *Hämostaseologie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 113–119, zuletzt geprüft am 06.02.2019.
- Windisch, W.; Vogel, M.; Sorichter, S.; Hennings, E.; Bremer, H.; Hamm, H. et al. (2002): Normocapnia during nIPPV in chronic hypercapnic COPD reduces subsequent spontaneous PaCO₂. In: *Respiratory medicine* 96 (8), S. 572–579. DOI: 10.1053/rmed.2002.1326.
- Windisch, Wolfram; Dreher, Michael; Geiseler, Jens; Siemon, Karsten; Sitter, Helmut; Walterspacher, Stephan (2017): S2k-Leitlinie. Nichtinvasive und

invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. Revision. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. Online verfügbar unter www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-008l_S2k_NIV_Nichtinvasive_invasive_Beatmung_Insuffizienz_2017-10.pdf, zuletzt geprüft am 09.02.2018.

- Windisch, Wolfram; Dreher, Michael; Storre, Jan Hendrik; Sorichter, Stephan (2006): Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation: Physiological effects on spontaneous breathing. In: *Respiratory physiology & neurobiology* 150 (2-3), S. 251–260. DOI: 10.1016/j.resp.2005.05.017.
- Windisch, Wolfram; Haenel, Moritz; Storre, Jan H.; Dreher, Michael (2009): High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. In: *Int. J. Med. Sci.* 6 (2), S. 72–76. DOI: 10.7150/ijms.6.72.
- Windisch, Wolfram; Kostić, Sergej; Dreher, Michael; Virchow, Johann Christian; Sorichter, Stephan (2005a): Outcome of Patients With Stable COPD Receiving Controlled Noninvasive Positive Pressure Ventilation Aimed at a Maximal Reduction of PaCO₂. In: *Chest* 128 (2), S. 657–662. DOI: 10.1378/chest.128.2.657.
- Windisch, Wolfram; Schwarz, Sarah Bettina (2017): Chronisch respiratorische Insuffizienz bei COPD. Lunge und Atempumpe müssen als Ursache differenziert werden. In: *Pneumo News* 9 (8), S. 36–42. DOI: 10.1007/s15033-017-0811-9.
- Windisch, Wolfram; Storre, Jan Hendrik; Sorichter, Stephan; Virchow Jr., Johann Christian (2005b): Comparison of volume- and pressure-limited NPPV at night: a prospective randomized cross-over trial. In: *Respiratory medicine* 99 (1), S. 52–59. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.05.009.

9 Anhang

9.1 Patienteninformation

für Patient/in



FACHKRANKENHAUS
KLOSTER GRAFSCHAFT
ZENTRUM für PNEUMOLOGIE
BEATMUNG UND SCHLAFMEDIZIN
ALLERGOLOGIE

Patienteninformation

Validierung eines Verfahrens zur Berechnung
von pCO₂-Verlaufswerten aus nächtlichen
SaO₂-Verlaufsmessungen

Nachname _____

Vorname _____

Geb. _____

Pseudonymisierungs Nr. : _____

(zweistellige fortl. Nummer, gefolgt von einem „F“ für Frauen und einem „M“ für Männer, gefolgt von Aufnahme datum)

Studienleiter: Dr. Jens Kerl
Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH
Annostr. 1
57392 Schmallenberg
Tel.: 02972-79100

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie bitten, an einer Studie teilzunehmen.

Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob sich die nächtlichen Verlaufswerte des Kohlendioxid-Partialdrucks im Blut ($p\text{CO}_2$) aus Verlaufsmessungen der Sauerstoffsättigung (SaO_2) und Pulsfrequenz (PF) sowie einer einmaligen abendlichen Blutgasanalyse berechnen lassen.

Die nächtliche Verlaufsmessung des Kohlendioxid-Partialdrucks im Blut ermöglicht eine zuverlässige Einschätzung der Atmung des Menschen. Der CO_2 -Partialdruck sollte auch Nachts, wenn Teile der Atemmuskulatur vom Tonus her heruntergefahren sind, im Normalbereich unterhalb 45 mmHg (= Millimeter Quecksilbersäule) bleiben. Bei bestimmten Lungenerkrankungen und bei reduzierter Leistung der Atemmuskulatur kann Nachts nicht mehr genug Kohlendioxid abgeatmet werden und der Grenzwert von 45 mmHg ist zeitweise oder ständig überschritten. Unter solchen Bedingungen ergeben sich oft Leistungseinschränkungen am Tage sowie Atemnot.

Zur Messung des nächtlichen $p\text{CO}_2$ -Verlaufs werden überwiegend Geräte eingesetzt, die den Kohlendioxidgehalt der Gase messen, die durch die Haut diffundieren (= transcutane $p\text{CO}_2$ -Messung). Die Messgeräte und das zugehörige Verbrauchsmaterial sind vergleichsweise teuer. Im Vergleich dazu sind Pulsoximetrien mit nächtlichen Verlaufsmessungen von Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz per optischem Sensor sehr preiswert. Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung zeigen oftmals zeitgleiche Verlaufsänderungen mit dem nächtlichen $p\text{CO}_2$ -Verlauf. Das spricht dafür, dass diese Werte sich gegenseitig beeinflussen und daher möglicherweise auch ineinander umgerechnet werden können.

Die aktuelle Studie untersucht daher, inwiefern aus Verlaufsmessungen von Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz nach Abstimmung mit einer nächtlichen Blutgasanalyse die Berechnung des $p\text{CO}_2$ -Verlaufs erfolgen kann. Dazu wird bei Ihnen in der kommenden Nacht eine ohnehin notwendige $p\text{CO}_2$ -Verlaufsmessung durchgeführt mit einem Messgerät, das gleichzeitig auch Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz aufzeichnet mittels eines Sensors, der am Ohrläppchen befestigt wird.

Zusätzlich wird im Zeitraum der Messung am anderen Ohrläppchen eine Blutprobe für eine Blutgasanalyse entnommen. Mit der Teilnahme an dieser Studie ermöglichen Sie uns, das hier im Haus entwickelte Berechnungsverfahren anhand Ihrer Messdaten zu prüfen.

Die Ergebnisse der Messnacht werden am nächsten Morgen mit Ihnen besprochen, ebenso das weitere therapeutische Vorgehen.

Wenn Sie sich gegen die Teilnahme an dieser Studie entscheiden, entstehen Ihnen hierdurch keine Nachteile.

Ich bin durch Frau / Herrn Dr. _____ über die Untersuchung informiert und aufgeklärt worden.

Eine Kopie dieser Erklärung habe ich erhalten

Ort Datum Unterschrift

Name / Unterschrift des Studienarztes

9.2 Einwilligungserklärung

für Patient/in



FACHKRANKENHAUS
KLOSTER GRAFSCHAFT
ZENTRUM für PNEUMOLOGIE
BEATMUNG UND SCHLAFMEDIZIN
ALLERGOLOGIE

Einwilligungserklärung

Validierung eines Verfahrens zur Berechnung von pCO₂-Verlaufswerten aus nächtlichen SaO₂-Verlaufsmessungen

Nachname _____

Vorname _____

Geb. _____

Pseudonymisierungs Nr. : _____

(zweistellige fortl. Nummer, gefolgt von einem „F“ für Frauen und einem „M“ für Männer, gefolgt von Aufnahme datum)

Studienleiter: Dr. Jens Kerl
Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH
Annostr. 1
57392 Schmallenberg
Tel.: 02972-79100

Ich bin durch Frau / Herrn Dr. _____ über die Untersuchung zur Berechnung von pCO₂-Verlaufswerten aus nächtlichen SaO₂-Verlaufsmessungen und einmaliger Blutgasanalyse informiert und aufgeklärt worden und habe zusätzlich eine schriftliche Patienteninformation zur Studie erhalten.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und ein Zurücknehmen meiner Einwilligung keinerlei Nachteile für mich verursacht.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen des Forschungsvorhabens meine Daten einschließlich der Daten über Gesundheitszustand und Krankengeschichte, Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße sowie der weiter oben im Text und in der schriftlichen Patienteninformation beschriebenen Messdaten pseudonymisiert (Namen usw. werden durch einen Verschlüsselungscode ersetzt) aufgezeichnet werden.

Ich möchte an der Untersuchung teilnehmen.

Ort Datum Unterschrift

Eine Kopie dieser Erklärung habe ich erhalten

Ort Datum Unterschrift

Name / Unterschrift des Studienarztes

9.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Adamkiewicz, Bartsch, Bauer, Becker A., Becker K., Becker S., Besgen, Best, Bette, Bien, Bliemel, Brehm, Carl, Cetin, Czubayko, Daut, Dellweg, del Rey, Depboylu, Donner-Banzhoff, Eberhart, Eggers, Eickmann, Feuser, Figiel, Fritz, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Grgic, Günther, Haberhausen, Halaszovich, Hertl, Hoch, Hofmann, Holzer, Hoyer, Irsusi, Jansen, Jaques, Jerrentrup, Josephs, Kalder, Kann, Kerl, Kerwat, Kill, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Kluge, Knake, Knipper, Koczulla, Köhler, König, Kruse, Kühnert, Kwee, Leonhardt, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Moll, Möller, Mueller, Müller, Mutters, Nenadic, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oberkircher, Oberwinkler, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Pavlovic, Plant, Preisig-Müller, Quaschner, Reese, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Rinné, Rost, Ruchholtz, Rüsck, Sahmland, Schäfer J., Schäfer M., Schieffer, Schneider, Schoner, Schratt, Schu, Schulze, Schumacher, Schütz, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Stahl, Steininger, Streubel, Tackenberg, Thieme, Timmermann, Torossian, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Völlger, Wagner, Weber, Weihe, Westermann, Wiesmann, Wilhelm, Wollmer, Worzfeld, Wrocklage, Wulf.

9.4 Danksagung

Herrn PD Dr. med. D. Dellweg danke ich für die freundliche Überlassung des Themas zur vorliegenden Arbeit sowie die Ermöglichung der Datenerhebung im Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft.

Bei Herrn Dr. rer. nat. J. Kerl möchte ich mich für die gute Betreuung und hilfreiche Unterstützung bedanken.

Ich danke dem gesamten Team des Schlaflabors des Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft für die geduldige Unterstützung bei der Datenerhebung.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich schon mein ganzes Leben unterstützt hat und ohne die vieles nicht möglich gewesen wäre.