

Nicht invasive Beatmung bei der COPD

S. Heyder
C. Alte
A. Gröschel
G.W. Sybrecht

Non-invasive positive pressure ventilation in COPD

■ **Summary** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by an expiratory flow limitation and a dynamic hyperinflation of the lung. Respiratory failure in COPD is a consequence of increased work of the respiratory muscles as well as worsening respiratory mechanics. NIPPV decreases the workload by partially reducing inspiratory work and overcoming intrinsic PEEP (PEEP_i) if an external PEEP is used. The reduction in inspiratory workload was shown by several partly randomized controlled trials. In several prospective randomized controlled trials, NIPPV has been shown to be superior to standard therapy in acute respiratory failure in COPD. This was demonstrated in terms of more rapid improvement of the respiratory function including blood

gases as well as clinical/prognostic parameters like intubation rate, mortality, length of ICU/hospital stay and re-admission rate. One of the most important factors is the avoidance of endotracheal intubation with its consequent complications, especially nosocomial infections (e.g., ventilator associated pneumonia, sinusitis), which are known to have a direct influence on mortality. A frequent cause for NIPPV failure is air leakage from the opened mouth or between face and mask. This may cause trigger problems and desynchronization between patient and ventilator. Copious secretions/inability to clear secretions, inability to cooperate and coordinate with the ventilator, and severe respiratory acidosis at admission are predictors of failure.

An important limiting factor for the use of NIPPV is patient compliance, which requires special care and may be a reason for therapy failure.

Broad application of NIPPV in acute respiratory failure in COPD is limited by the lack of equipment and experienced staff in many hospitals. Nevertheless, several trials have shown that successful application of NIPPV in respiratory failure in COPD is possible outside specialized centers as well as on normal wards,

if training programs for staff are implemented. Although nursing workload for the first few hours of therapy is increased in NIPPV compared to the standard therapy, it is equally or less time consuming thereafter. The cost of NIPPV is similar or even less than treating patients with standard therapy. For the long-term use of nocturnal NIPPV in stable chronic respiratory failure in COPD, convincing evidence of therapy efficacy is lacking. Therefore, NIPPV can be recommended only under special circumstances in severe stable COPD at present.

■ **Key words** Chronic obstructive pulmonary disease – respiratory failure – non-invasive positive pressure ventilation – dynamic hyperinflation – intrinsic PEEP – intubation rate – mortality

■ **Zusammenfassung** Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist durch eine expiratorische Flusslimitation und konsekutive dynamische Hyperinflation gekennzeichnet. Das respiratorische Versagen bei COPD resultiert aus der folgenden Mehrbelastung der Atemmuskulatur bei gleichzeitiger Verschlechterung der Atemmechanik. Nicht invasive Atmung (NIPPV) entlastet die Atemmuskulatur zum ei-

Prof. Dr. G. W. Sybrecht (✉)
Innere Medizin V
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinik des Saarlandes
66421 Homburg/Saar
E-Mail: pngsyb@med-rz.uni-sb.de

nen durch Übernahme eines Teils der Inspirationsarbeit und zum anderen bei eingestelltem positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) durch Überwindung des instrinsischen PEEP ($PEEP_i$). Eine Verminderung der Inspirationsarbeit wurde in mehreren, z. T. kontrollierten Studien nachgewiesen. Bei der Behandlung des akuten respiratorischen Versagens bei COPD hat sich die nicht invasive Beatmung in mehreren prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien als der Standardtherapie überlegen erwiesen. Sowohl hinsichtlich einer schnelleren Verbesserung der respiratorischen Situation inklusive des Gasaustauschs haben sich bei NIPPV bessere Ergebnisse gezeigt als auch in Hinblick auf klinisch-prognostische Gesichtspunkte, wie verminderte Intubationsrate, Mortalität, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation/im Krankenhaus und Häufigkeit von Wiedereinweisungen. Einer der wichtigsten Faktoren ist das Vermeiden der Intubation und der damit verbundenen erhöhten Rate an v. a. infektiöser Komplikationen (z. B. ventilatorassoziierte Pneumonie),

die einen direkten Einfluss auf die Mortalität haben.

Eine häufige Ursache für das Therapieversagen bei NIPPV ist das Auftreten von Luftleckagen aus dem System durch einen geöffneten Mund (bei Nasenmaske) oder Leckagen zwischen Gesicht und Maske. Diese führen zu Triggerproblemen bzw. Desynchronisation zwischen Patient und Gerät. Sekretprobleme, Unfähigkeit zur Kooperation bzw. Koordination mit dem Ventilator und schwere respiratorische Azidose bei Aufnahme sind weitere Prädiktoren für ein Therapieversagen. Ein wichtiger limitierender Faktor ist die Patientencompliance, die eine intensive Betreuung erfordert und zum Therapiemisserfolg beitragen kann.

Die breite Anwendung nicht invasiver Beatmung ist limitiert durch das Fehlen der entsprechenden Ausrüstung und geschulten Personals in vielen Kliniken. Es hat sich aber gezeigt, dass durch kurze Schulungsprogramme eine erfolgreiche Durchführung nicht invasiver Beatmung auch in nicht spezialisierten Zentren und auf Normalstation mög-

lich wird. Trotz initial erhöhtem Pflegeaufwand ist insgesamt die Arbeitsbelastung bei NIPPV gegenüber der Standardtherapie nicht höher, da die pro Patient aufgewendete Zeit im weiteren Verlauf gleich oder sogar geringer ist als bei Patienten, die die bisher übliche Therapie erhalten. Die Behandlungskosten sind bei Einsatz von NIPPV gleich, wenn nicht sogar gegenüber einer Therapie ohne Einsatz von NIPPV vermindert.

Hinsichtlich Langzeitanwendung von NIPPV bei stabiler chronisch-respiratorischer Insuffizienz bei COPD fehlen klare Evidenzen eines Benefits. Aus diesem Grunde wird Langzeit-NIPPV bei stabiler schwerer COPD gegenwärtig nur unter bestimmten Voraussetzungen empfohlen.

■ **Schlüsselwörter** Chronisch obstruktive Lungenerkrankung – Respiratorisches Versagen – Nicht invasive Beatmung – Dynamische Hyperinflation – Intrinsic PEEP – Intubationsrate – Mortalität

Einleitung

Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz im Rahmen einer COPD müssen häufig intubiert und beatmet werden. Durch eine nicht invasive Beatmung (NIPPV) kann die Intubation mit den daraus folgenden, mit erhöhter Morbidität und Mortalität behafteten Komplikationen vermieden werden.

Die erstmals für die Behandlung der chronisch-respiratorischen Insuffizienz bei restriktiven Ventilationsstörungen und neuromuskulären Erkrankungen in größerem Umfang eingesetzte nicht invasive Beatmung über Nasen- oder Gesichtsmaske hat in den letzten 10–15 Jahren eine Erweiterung des Anwendungsspektrums um kardiogenes Lungenödem und respiratorisches Versagen jeglicher Ursache, v. a. bei COPD und Pneumonie erfahren.

In der Behandlung des respiratorischen Versagens im Rahmen einer exazerbierten COPD wurde durch zahlreiche, z. T. randomisierte, kontrollierte Studien

in den letzten 10 Jahren die Überlegenheit nicht invasiver Beatmung gegenüber der Standardtherapie dargelegt. NIPPV hat nun als Alternative zur invasiven Beatmung Eingang in die aktuellen Therapieempfehlungen des American College of Chest Physicians, ACCP (32), und der NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD (68), gefunden. Die folgende Arbeit soll einen Überblick über pathophysiologische Aspekte, die klinische Bedeutung und die praktische Anwendung der nicht invasiven Beatmung bei der COPD geben.

Pathophysiologie der COPD

■ Expiratorische Flusslimitation und dynamische Hyperinflation

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist charakterisiert durch eine nicht vollständig reversible, mit der Zeit progressive expiratorische Flusslimitation.

Ursächlich sind hierfür nur in geringem Maße die entzündlichen Veränderungen und die Mukusproduktion der Bronchien (37, 60, 83). Die Hauptbedeutung kommt vielmehr der Destruktion des Lungenparenchyms mit Verlust alveolärer Septen zu, die zur expiratorischen Kompression kleiner Atemwege und damit zur Flusslimitation führt (23, 49). Fluss-Volumen-Kurven (Abb. 1) bei Patienten mit schwerer COPD (FEV1 <50% des Solls) zeigen neben einer Verschiebung der Atemmittellage und einer Verminderung der Vitalkapazität, dass der expiratorische Fluss deutlich gegenüber der Norm reduziert ist und unter forcierter

Atmung nicht über den unter Ruheatmung gesteigert werden kann (28). Hieraus folgt eine Erhöhung der notwendigen Expirationsdauer mit Abbruch der Expiration bei normaler Atemfrequenz und Unfähigkeit zur vollständigen Entleerung der Lunge auf das Niveau der altersentsprechend normalen funktionalen Residualkapazität (FRC). Dies führt (neben einem Verlust elastischer Rückstellkräfte) als Hauptursache zu der für die COPD bekannten, als *dynamische Hyperinflation* bezeichneten Zunahme des Lungenvolumens.

Diese führt zu einem ungünstigen Auswirkung auf die Atemmechanik. Durch Erhöhung des in-

Abb. 1 a, b Fluss-Volumen-Kurve eines gesunden Patienten (**a**) und eines Patienten mit schwerer COPD (**b**) in Ruhe (kleinere innere Schleife) und unter forcierter Atmung (große äußere Schleife mit offenen Quadraten) sowie Referenzkurve für forcierten expiratorischen Fluss. Der gesunde Patient ist in der Lage, bei forcierter Atmung seinen in- und expiratorischen Ruheflow zu vervielfachen und sein endexpiratorisches Volumen zu verringern, um das Atemminutenvolumen zu steigern. Der Patient mit schwerer COPD kann auch unter forcierter Atmung den expiratorischen Flow nicht über das Niveau bei Ruheatmung steigern und hat ein gegenüber der Norm deutlich erhöhtes endexpiratorisches Volumen. *F/V in* inspiratorischer Flow, *FV ex* expiratorischer Flow, *Vol* Volumen, *TLC* totale Lungenkapazität, *ITGV* intrathorakales Gasvolumen, *RV* Residualvolumen

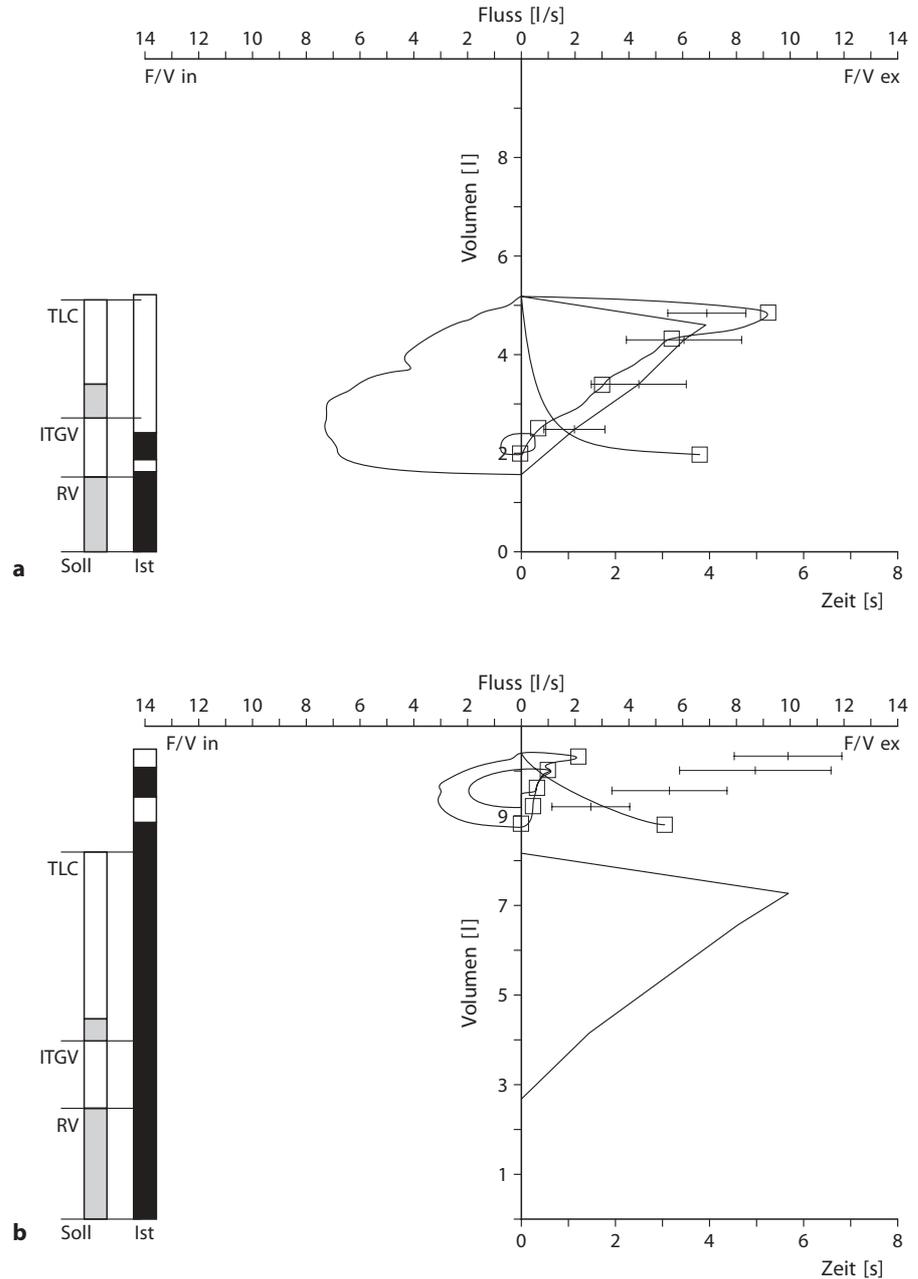
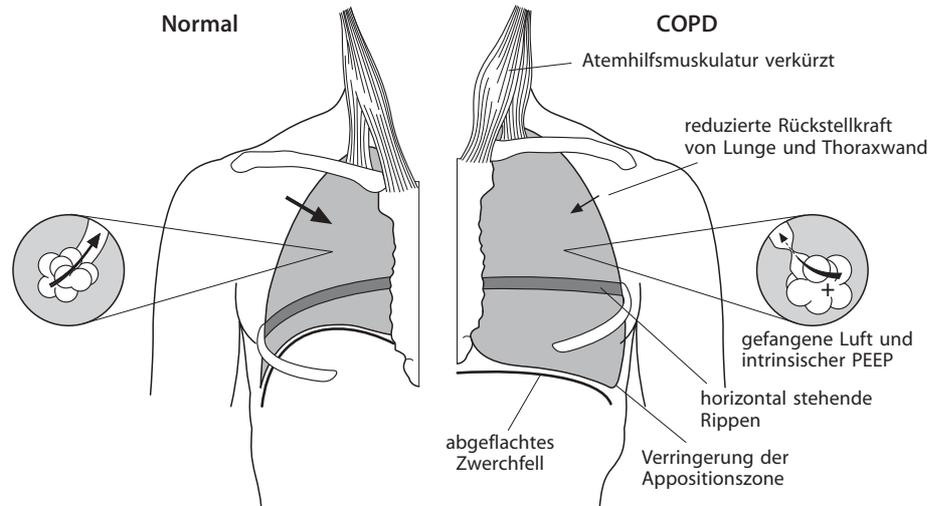


Abb. 2 Auswirkungen der dynamischen Hyperinflation auf die Atemmechanik bei der COPD. Zwerchfellabflachung, Verringerung der Appositionszone zwischen Zwerchfell und Thoraxwand, horizontal stehende Rippen und eine verkürzte Atemhilfsmuskulatur führen zur Verschlechterung der Atemmechanik. Kompression von terminalen Bronchiolen führt zum Air Trapping mit Entstehung eines intrinsischen PEEP (nach (22))



trathorakalen Volumens kommt es zur Längen- und Strukturänderung des Zwerchfells und der Interkostalmuskulatur mit Verschiebung hin zu einem ungünstigen Länge-Kraft-Verhältnis und Verlust der Belastungstoleranz (26–28, 75). Durch Verkürzung und Abflachung des Zwerchfells kommt es zur deutlichen Verminderung der Verschieblichkeit und somit der Kraftentfaltung, sodass die Inspiration allein durch Interkostal- und Atemhilfsmuskulatur erfolgen muss (26–28, 75). Außerdem sind bei abgeflachtem Zwerchfell die der Thoraxwand anliegenden Anteile vermindert, was bei Zwerchfellkontraktion zur Einwärtsbewegung der unteren Thoraxhälfte führt (Abb. 2).

Zum anderen führt die dynamische Hyperinflation im Gegensatz zu den normalerweise ausgeglichenen endexpiratorischen Druckverhältnissen zum Auftreten eines positiven endexpiratorischen Drucks, der, erstmals von Jonson et al. beschrieben (46), als *intrinsischer PEEP* oder *auto-PEEP* ($PEEP_i$) bezeichnet wird (70). Dieser ist positiv korreliert mit der expiratorischen Resistance (34) und steigt mit zunehmender Flusslimitation an. Er führt dazu, dass während der Inspiration zur Überwindung des $PEEP_i$ zunächst ein hohes Maß an negativem Druck aufgebaut werden muss, ohne dass es zu einem Atemfluss kommt (= statische Atemarbeit (4, 88)). Der Anteil der statischen an der gesamten inspiratorischen Atemarbeit wird von verschiedenen Autoren mit 40–47% angegeben (3, 24, 98). Dies führt zu einer deutlichen Mehrbelastung der inspiratorischen Muskulatur (3, 5).

Die inspiratorische Muskulatur wird zusätzlich durch folgende Faktoren belastet:

1. verminderte Compliance durch das hohe Niveau der Atmung auf der Druck-Volumen-Kurve,
2. notwendige Kompensation der expiratorischen Flusslimitation durch Erhöhung des inspiratorischen Flusses (28).

Die bei den meisten Patienten mit schwerer COPD zu beobachtende aktive Expiration, v. a. mittels Anspannung der Bauchmuskulatur (28, 65), führt zu keiner Erhöhung des expiratorischen Flows, sondern vielmehr zu seiner Verminderung. Das erklärt sich durch den gesteigerten positiven pleuralen Druck, der zu einem zunehmenden alveolären Kollaps (28) mit Kompression der kleinen Atemwege führt. Das hat eine weitere Erhöhung des $PEEP_i$ und Zunahme des endexpiratorischen Volumens (30) zur Folge. Überdies kommt es durch die expiratorische Muskelanspannung aufgrund einer Erhöhung des endexpiratorischen Drucks ohne Zunahme der dynamischen Hyperinflation zur falsch hohen Messung des $PEEP_i$ (65, 99), weshalb bei allen Messungen von $PEEP_i$ eine Korrektur um den abdominalen Druck vorgenommen werden sollte. Entgegen den Verhältnissen bei lungengesunden Patienten (40) führt der expiratorische Einsatz der Bauchmuskulatur auch nicht zu einer Verbesserung der Inspirationskraft (96).

Appendini et al. bezeichnen die Belastung der Atemmuskulatur bei der COPD, insbesondere durch den $PEEP_i$, als Hauptursache für die Entstehung der chronisch-respiratorischen Insuffizienz und des beatmungspflichtigen respiratorischen Versagens (3).

Begin und Grassino (10) fanden eine positive Korrelation zwischen Atemwegwiderstand und pCO_2 sowie eine negative Korrelation zwischen FEV_1 und pCO_2 .

Zusammengefasst führt die expiratorische Flusslimitation mit konsekutiver dynamischer Hyperinflation zu einer exzessiven Belastung der inspiratorischen Muskulatur bei gleichzeitiger Minderung ihrer Funktionsfähigkeit und Belastbarkeit. Auf dieser Grundlage kann es bei akuter Exazerbation einer COPD zur Erschöpfung der Atemmuskulatur mit nachfolgendem respiratorischem Versagen kommen.

Therapeutische Ansatzpunkte nicht invasiver Beatmung

Unter der Annahme einer exzessiven Belastung und konsekutiven Erschöpfung der Atemmuskulatur durch dynamische Hyperinflation und PEEP_i als Ursache für respiratorisches Versagen bei COPD lassen sich für die nichtinvasive Beatmung folgende therapeutische Ziele formulieren:

1. Reduktion der Atemarbeit durch Überwindung des PEEP_i mittels Anwendung eines CPAP (*continuous positive airway pressure* = kontinuierlich positiver Atemwegsdruck), bzw. externen PEEP,
2. Entlastung der Atemmuskulatur und Verbesserung der Atemmechanik durch eine inspiratorische Druckunterstützung.

■ CPAP

Durch die Anwendung eines CPAP/externen PEEP in einer Höhe knapp unterhalb des gemessenen PEEP_i (85% des PEEP_i (76)) kann die inspiratorische Atemarbeit in etwa um den zur Überwindung des PEEP_i notwendigen Anteil vermindert werden (71, 76, 82). Dies geschieht, indem der notwendige negative Druck zur Überwindung des PEEP_i durch den gleichen, von außen applizierten, positiven Druck aufgebaut wird (88). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der externe PEEP (CPAP) weder den PEEP_i überschreiten (Zunahme der Hyperinflation (76)) noch zu niedrig eingestellt werden sollte (unzureichende Assistenz).

Mehrere kleine, z.T. randomisierte, kontrollierte Studien haben einen signifikanten dosisabhängigen Abfall der inspiratorischen Atemarbeit und des PEEP_i durch die Anwendung eines CPAP (nicht invasiv (4, 39, 61, 92)), bzw. externen PEEP (invasiv (3, 71)), zwischen 3 und 10 mbar bei Patienten mit schwerer, z.T. exazerbierter COPD gezeigt. Hierbei wurde eine z.T. signifikante Erhöhung des Tidalvolumens bei Senkung der Atemfrequenz und eine Verbesserung des Gasaustausches (3, 4, 61) erreicht. Eine Erhöhung des endexpiratorischen Volumens im Sinne zunehmender Hyperinflation trat nur bei der Wahl höherer PEEP-Werte (10–15 mbar) mit Überschreitung des PEEP_i auf (39, 61, 71, 76).

■ Inspiratorische Druckunterstützung (PSV oder BIPAP)

Durch partielle Übernahme der inspiratorischen Atemarbeit soll es zur Erholung der überlasteten Atemmuskulatur mit einer Reduktion des Sauerstoff-

verbrauchs der Inspirationsmuskulatur kommen. Außerdem kommt es zu einer Verbesserung der Ventilation mit Erhöhung des Atemminutenvolumens, Senkung des pCO₂ bei reduzierter Atemfrequenz und zu einer Besserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses.

Tatsächlich ließ sich in mehreren kleinen, z.T. kontrollierten Studien bei Patienten mit schwerer, stabiler COPD eine signifikante Senkung der inspiratorischen Atemanstrengungen (z.B. um 37% (14)) durch Druckunterstützung mittels nicht invasiver Beatmung mit und ohne PEEP nachweisen (2–4, 14, 16, 61, 77). Bei zusätzlicher Anwendung von CPAP/PEEP bei nicht invasiver (NIPPV)/invasiver Beatmung ließ sich, verglichen mit der inspiratorischen Druckunterstützung allein, eine nochmalige signifikante Senkung der inspiratorischen Atemarbeit nachweisen (3, 4, 61). Eine Senkung des PEEP_i wurde nur bei zusätzlicher Anwendung eines externen PEEP erreicht (3, 4, 61).

Klinische Bedeutung

■ Morbidität und Mortalität

Ein hoher Prozentsatz an Patienten mit schwerer COPD-Exazerbation bedarf der künstlichen Beatmung. In der Literatur werden enorm variierende Intubationsraten zwischen 3 (44) und 74% (13) angegeben. Komplikationen der invasiven Beatmung sind v.a. die nosokomialen Infektionen (ventilatorassoziierte Pneumonie, Sinusitis) mit hoher Morbidität und Mortalität, die Trachealstenose und das Barotrauma. Durch die Anwendung der komplikationsärmeren nicht invasiven Beatmung wird die Notwendigkeit der Sedierung vermieden und die Patienten können Sprechen und Schlucken.

Weitere Gesichtspunkte für die Beurteilung der klinischen Bedeutung der Therapieform sind der Einfluss auf die Intubationsrate, Mortalität, Morbidität, Krankenhausverweildauer, Anzahl der Neueinweisungen sowie auf wichtige Parameter wie Gasaustausch, Lungenfunktionsparameter und Lebensqualität.

Hinsichtlich dieser Endpunkte wurde der Einsatz der nicht invasiven Beatmung bei respiratorischem Versagen bei COPD bisher durch 7 randomisierte kontrollierte Studien mit Fallzahlen von 30–236 untersucht. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse dieser Studien zusammen.

Bei fast allen Studien zeigt sich eine signifikante Überlegenheit der nicht invasiven Beatmung mit unter anderem Reduktion der Intubationsrate um ca. 66% und der Mortalität um bis zu 87% (12) gegenüber der Standardtherapie. Die einzige Studie, bei

Tab. 1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien über nicht invasive Beatmung bei respiratorischem Versagen bei schwerer COPD

Autor	Patientenzahl	Intubationsrate [%]	Mortalität [%]	Aufenthaltsdauer [Tage]	BGA-Besserung	Besonderes
Bott et al. 1993 (12)	30/30 NS	NE ^c	30/3,9 ^{a,b}	NE	NIPPV > Kontrollgruppe ^a	ACV-Modus Nasenmaske
Brochard et al. 1995 (13)	42/43	74/26 ^a	29/9 ^a Komplikationen: 48/16 ^a	35/23 ^a Beatmungstage: 17/4 ^a (25 bei sekundärer Intubation)	NIPPV vs. Kontrollgruppe nicht signifikant	Kein PEEP; direkter Einfluss der Intubationsrate auf die Mortalität
Kramer et al. 1995 (51)	15/16 ^e	73/31 ^a bei COPD: 67/9 ^a	13,3/6,25	17,3/14,9	PCO ₂ NIPPV > Kontrollgruppe (nach 2–6 h)	Nasenmaske Personalaufwand gleich; bessere Ergebnisse bei COPD
Barbe et al. 1996 (8)	20/20 NS	0/0 ^c	NE	11,3/10,6	NIPPV vs. Kontrollgruppe nicht signifikant	Nasenmaske; 29% NIPPV-Intoleranz
Nava 1997 (62)	25/25	NE (NIPPV vs. invasive Beatmung zum Weaning)	28/8 ^a	Beatmungstage 16,6/10,2 ^a	NE	NIPPV: signifikant geringere Pneumonierate
Celikel et al. 1998 (18)	15/15	40/6,6 ^{a,c}	NE	14,6/11,7 ^a	NIPPV > Kontrollgruppe ^a	
Plant et al. 2000 (74)	118/118 NS	27/15 ^{a,d}	20/10 ^{a,d}	NE	NIPPV > Kontrollgruppe ^a	Normalstation praktikabel; Subgruppen ^d

Angaben zu Patientenzahl, Intubationsrate, Mortalität und Aufenthaltsdauer jeweils Kontrollgruppe/NIPPV. Wenn nicht anders angegeben: Ausführungsort: Intensivstation; Kontrollgruppe: Standardtherapie; Beatmungsmodus: PSV mit PEEP, bzw. BIPAP; Maske: Mundnasenmaske; ACV *assist controll ventilation* (volumenkontrollierte Beatmung); BGA Blutgasanalyse; NE nicht erhoben; NS Studiendurchführung auf Normalstation; ^a p < 0,05; ^b Nach Ausschluss von 4 Patienten, die NIPPV nicht toleriert haben; ^c Keine standardisierten Intubationskriterien; ^d Signifikant bessere Intubationsrate/Mortalität bei Subgruppe pH > 7,3 vs. pH < 7,3; ^e Davon 3, bzw. 6 Patienten mit anderen Ursachen für akutes respiratorisches Versagen (Lungenödem, Pneumonie, Asthma, Lungenembolie)

der sich keine Unterschiede zwischen NIPPV und Standardtherapie ergeben hatten, hatte mit einer wesentlich kürzeren täglichen NIPPV-Anwendungsdauer (2-mal 3 h/Tag) gearbeitet (8).

Eine dieser Studien hat den Einsatz der nicht invasiven Beatmung zugunsten frühzeitiger Extubation gegenüber der herkömmlichen Weaningmethode bei der Entwöhnung vom Respirator untersucht (62). Hierbei zeigte sich eine verringerte Inzidenz nosokomialer Pneumonien, eine niedrigere Mortalität sowie eine signifikante Reduktion der Beatmungsdauer bei den Patienten, die nach frühzeitiger Extubation NIPPV erhielten.

Brochard et al. (13) zeigten, dass bei Anwendung von NIPPV signifikant weniger Beatmungstage (4 vs. 17 Tage bei invasiver Beatmung) notwendig sind. Sie fanden weiterhin, dass bei Intubationspflichtigkeit nach NIPPV-Versagen die Beatmungsdauer verlängert ist und dass die Dauer der stationären Behandlung und die Mortalität derjenigen der primär intubierten Patienten der Kontrollgruppe glichen. Die Komplikationsrate zeigte sich bei den Patienten, die nicht NIPPV erhielten, signifikant erhöht und beinhaltete v. a. Beatmungskomplikationen, denen in der Litera-

tur ein Einfluss auf die Mortalität zugesprochen wird (33, 72, 85). Daraus wurde geschlossen, dass die Intubation (mit nachfolgenden Komplikationen) eine Hauptursache für die hohe Komplikationsrate im Vergleich zu NIPPV ist.

Eine erst kürzlich veröffentlichte, groß angelegte epidemiologische Studie auf 42 Intensivstationen in verschiedenen französischsprachigen Ländern mit dem Ziel der Evaluation der Nutzungshäufigkeit und Effizienz nicht invasiver Beatmung hat eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich Mortalität und Pneumonieinzidenz gezeigt (NIPPV-Anwendung bei 108 von 689 Patienten, 15% mit hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz).

Zahlreiche nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich der o. g. Endpunkte (9, 14, 21, 56).

■ Patientenwohlbefinden und Compliance

Einige Studien haben mittels subjektiven Scores (Punkte- oder Visualanalogskalen) das Befinden der Patienten hinsichtlich Dyspnoe und/oder Maskento-

leranz analysiert. Hierbei zeigte sich eine signifikant schnellere Reduktion des Dyspnoeempfindens bei NIPPV vs. alleiniger medikamentöser Therapie und O₂-Gabe (12, 51, 74). Die Maskenbequemlichkeit wurde in der Arbeit von Plant et al. (74) durchschnittlich mit 2 von 5 Punkten (1 = bequem, 5 = sehr unbequem) beurteilt. Die Compliance wurde, wenn evaluiert, als schlecht bezeichnet. Plant et al. beschreiben z.B. einen Anstieg des Anteils der Nichtbenutzer von NIPPV in 3 Tagen von 7,2 auf 32%, wobei als Ursache Intoleranz, Intubationsindikation und Entwöhnung angegeben sind (74). Barbe et al. (8) fanden eine Maskenintoleranz bei 29% der NIPPV-Patienten. In einer weiteren großen epidemiologischen Arbeit (15) war der Anteil an den 48% der frühzeitigen Therapieabbrüche in 22% mit Therapieintoleranz seitens der Patienten benannt. Insgesamt ist die Compliance zumindest in der Akutphase jedoch als gut einzuschätzen.

■ Komplikationen

Die Komplikationsrate bei NIPPV wurde, wenn erhoben, in allen Arbeiten als gering (13, 18, 51, 62, 90) und signifikant geringer (13, 62) als in der Standardtherapiegruppe angegeben (16 vs. 48% (13)).

Die bei dem herkömmlichen Therapieregimes (O₂, ggf. Intubation) häufig genannten Komplikationen sind zum größten Teil beatmungsspezifische Komplikationen (13) wie nosokomiale Infektionen (Beatmungspneumonie, Sinusitis, Sepsis, katheterassoziierte Infektionen, Harnwegsinfektionen), aber auch Intubationsschäden, die zur Mortalität beitragen (33, 72, 85).

Die Häufigkeit nosokomialer Infektionen (41), insbesondere von Pneumonien (13, 15, 41, 59, 62) wird in zahlreichen, z.T. epidemiologischen Arbeiten (41, 59) für NIPPV vs. Standardtherapie als signifikant niedriger angegeben. Tabelle 2 zeigt das Verteilungsmuster nosokomialer Infektionen bei NIPPV

Tab. 2 Häufigkeit verschiedener nosokomialer Infektionen bei NIPPV, NIPPV mit nachfolgender Intubation (NIPPV-ETI) und primärer Intubation (ETI) (Aus: Nourine K et al. (1999) Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Int Care Med* 25:567–573)

	NIPPV (n=129)	NIPPV-ETI (n=25)	ETI (n=607)
VAP	0	4 (16%)	80 (13,2%)
CRC	1 (0,8%)	7 (28%)	42 (6,9%)
UTI	7 (5,4%)	7 (28%)	82 (13,5%)
B	1 (0,8%)	0	14 (2,3%)

VAP ventilatorassoziierte Pneumonie; CRC Katheterassoziierte Infektion; UTI Harnwegsinfektion; B Bakteriämie; Werte sind absolute Patientenzahlen

und invasiver Beatmung aus einer epidemiologischen Arbeit von Nourine et al. (66).

Häufig genannte Probleme bei NIPPV sind Druckstellen bis hin zu Ulzerationen am Nasenrücken, Luftleckagen um die Maske herum, unvollständiges Schließen des Mundes bei Nasenmaske, Sekretprobleme, Magenüberblähung, trockene Schleimhäute, Beeinträchtigung des Schlafs und Klaustrophobie sowie in Einzelfällen kardiale Probleme (13, 18, 51, 62, 90). Luftleckagen als häufige Ursache für Triggerprobleme und Desynchronisation zwischen Patient und Ventilator und ausgeprägte Sekretprobleme werden als Prädiktoren für NIPPV-Versagen benannt (84). Bei zähem Sekret und bei trockenen Schleimhäuten ist die Benutzung eines Atemluftbefeuchters notwendig. Hier muss ggf. eine regelmäßige Bronchialtoilette durch transglottisches Absaugen bzw. durch wiederholte Bronchoskopien erfolgen.

■ Einfluss auf Langzeitprognose und -verlauf

In mehreren, z.T. kontrollierten Arbeiten wurden neben signifikanter Überlegenheit von NIPPV vs. Standardtherapie bei der Langzeit-Verlaufsbeobachtung eine signifikant verbesserte *Langzeit-Überlebenszeit* nach 3, 6 und 12 Monaten (9, 21, 89) sowie signifikant seltenere und kürzere Krankenhausaufenthalte (9, 21) im Verlauf nachgewiesen.

(COPD-)Patienten mit Pneumonie als Ursache für das respiratorische Versagen haben sowohl in der Standardtherapie- als auch in der NIPPV-Gruppe eine signifikant höhere Mortalität (89).

Prädiktoren für Therapieversagen und -erfolg von NIPPV

Eine Verzögerung der Intubation kann zur deutlichen Erhöhung von Morbidität, Mortalität und Komplikationsrate führen. So hat eine Arbeit von Moretti et al. (59) bei Patienten mit sekundärem NIPPV-Therapieversagen bei akuter respiratorischer Insuffizienz wegen COPD gezeigt, dass eine NIPPV-Fortsetzung mit Verzögerung/Unterlassen der Intubation mit einer signifikant erhöhten Mortalität im Gegensatz zu sofortiger Intubation verbunden ist (59). Brochard et al. zeigten, dass bei 75% der Patienten, bei denen nach Eintreten relativer Intubationskriterien die nicht invasive Beatmung fortgesetzt worden war, die Intubation letztendlich nicht vermieden werden konnte (13). Barbe et al. (8) diskutieren in ihrer Arbeit, dass der Einsatz nicht invasiver Beatmung zu einer Prognose verschlechternden Verzögerung der Intubation führen kann.

Tab. 3 Prädiktoren für NIPPV-Versagen oder -Erfolg bei der Behandlung des akuten respiratorischen Versagens

Autor	Prädiktoren für NIPPV-Versagen	Prädiktoren für NIPPV-Erfolg
Meduri et al. 1996 (56)	Hoher pCO ₂ bei Aufnahme	Besserung von pCO ₂ und pH binnen 2 h ab Therapiebeginn
Carlucci et al. 2001 (15)	Größere Krankheitsschwere (SAPS-Score) Schlechte NIPPV-Toleranz Hypoxämisches respiratorisches Versagen	Nicht genannt
Ambrosino et al. 1995 (61)	Niedriger pH bei Aufnahme	
Soo Hoo 1994 (84)	Größere Krankheitsschwere Unfähigkeit, Leckagen aus dem Mund zu minimieren (Sekret, Zahnstatus, Nasenmaske) Schlechte Koordination mit dem Ventilator Lippenbremse bei Aufnahme (starke Dyspnoe)	Rasche Adaptation an Ventilator und Maske Rasche Verbesserung von pCO ₂ , pH und Atemfrequenz
Moretti et al. 2000 (59) ^a	Funktionelle Limitationen vor Aufnahme Niedriger pH bei Aufnahme Andere Organkomplikationen bei Aufnahme	Nicht genannt
Bach et al. 1997 (7) Consensus Statement NIPPV	Keine Verbesserung pH und pCO ₂ in 1–2 h Zeichen der Agitation Zunehmende Enzephalopathie Sekretprobleme Hämodynamische Instabilität Verschlechterung der Oxygenierung	Nicht genannt
<i>Prädiktoren für Therapieversagen bei COPD allgemein</i>		
Dewan et al. 2000 (29)	FEV1 < 35% des Sollwerts Langzeit-O ₂ -Therapie vor Aufnahme Bisherige Exazerbationshäufigkeit Pneumonie oder Sinusitis kurz vor Aufnahme Dauertherapie mit Steroiden	

^a Prädiktoren für sekundäres NIPPV-Versagen; SAPS-Score = *simplified acute physiologic score*

Hieraus folgt die Notwendigkeit, bereits frühzeitig das Versagen der nicht invasiven Beatmung zu erkennen. Prädiktoren von NIPPV-Therapieversagen und -Erfolg wurden von einigen Autoren untersucht und sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Wichtig ist festzuhalten, dass mehrere Studien in Übereinstimmung gezeigt haben, dass der Therapieerfolg bald (binnen 1–2 h) eintritt und dass bei Ausbleiben einer Verbesserung in diesem Zeitraum eine Intubation nicht verzögert werden sollte.

■ Einfluss des Gasaustausches/Säure-Base-Status bei Aufnahme

Die Ausgangswerte von Lungenfunktion und Blutgasanalyse der Patienten zeigten in allen Studien etwa in gleichem Maße das Vorliegen einer schweren obstruktiven Ventilationsstörung (FEV1 0,5–1 l) und einer beginnenden oder mittelschweren respiratorischen Azidose pH 7,28–7,34. Plant et al. (13) fanden eine signifikant niedrigere Intubationsrate bei Patienten mit pH >7,3 vs. Patienten mit pH <7,3. Bott et al. beschreiben, dass die Patienten, die starben, einen signifikant niedrigeren pH und höheren pCO₂ bei Aufnahme hatten (12).

Darüber hinaus findet sich in Arbeiten über NIPPV bei respiratorischem Versagen verschiedener Ursachen Anhalt für bessere Therapieeffizienz bei hyperkapnischem gegenüber hypoxämischem respiratorischem Versagen (94, 95), bzw. bei COPD gegenüber anderen Erkrankungen (51). Keenan et al. diskutieren in einer Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien über NIPPV bei respiratorischem Versagen ebenfalls bessere Voraussetzungen für Therapieeffizienz bei COPD als Ursache für das respiratorische Versagen (47).

Klinisch praktische Anwendung

■ Auswahlkriterien und Kontraindikationen für nicht invasive Beatmung

Aus den genannten Vorteilen und Limitationen ergeben sich klare Indikationen und Kontraindikationen für die Anwendung von NIPPV sowie Kriterien zur Intubation. Tabelle 4 gibt die Auswahl- und Ausschlusskriterien/Kontraindikationen für nicht invasive Beatmung und Tabelle 5 die Indikationen zur invasiven Beatmung entsprechend den aktuellen Emp-

Tab. 4 Auswahl- und Ausschlusskriterien für NIPPV entsprechend GOLD-Empfehlungen (68)

Auswahlkriterien (mindestens 2 sollten erfüllt sein)	Ausschlusskriterien (eines muss erfüllt sein)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Mäßige bis schwere Dyspnoe mit Einsatz der Atemhilfsmuskulatur und paradoxer Atembewegung ■ Mäßige bis schwere Azidose (pH 7,3–7,35) und Hyperkapnie (paCO₂ 6,0–8,0 kPa; 45–60 mmHg) ■ Atemfrequenz > 25/min <p>Wichtige Voraussetzungen (nicht aus GOLD-Empfehlung):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Spontan atmender Patient ■ Kooperationsfähigkeit ■ Hämodynamische Stabilität ■ Erhaltene Schutzreflexe ■ Keine ausgeprägte Hypersekretion 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Atemstillstand ■ Kardiovaskuläre Instabilität (Hypotension, Arrhythmien, Myokardinfarkt) ■ Somnolenz, eingeschränkter mentaler Status, unkooperativer Patient ■ Hohes Aspirationsrisiko, visköses oder reichliches Sekret ■ Kürzlich erfolgte faziale oder gastroösophageale Operationen ■ Kraniofaziales Trauma oder fixierte nasopharyngeale Abnormalitäten ■ Extreme Adipositas

Tab. 5 Indikationen zur invasiven Beatmung nach GOLD-Empfehlungen (68)

<ul style="list-style-type: none"> ■ Mäßige bis schwere Dyspnoe mit Einsatz der Atemhilfsmuskulatur und paradoxen Atembewegungen ■ Atemfrequenz > 35/min ■ Lebensbedrohliche Hypoxämie paO₂ < 5,3 kPa/40 mmHg; paO₂/FiO₂ < 200 mmHg ■ Schwere Azidose < 7,25 und Hyperkapnie mit paCO₂ > 8 kPa/60 mmHg ■ Atemstillstand ■ Somnolenz, eingeschränkter mentaler Status ■ Kardiovaskuläre Komplikationen (Hypotension, Arrhythmien, Myokardinfarkt) ■ Andere Komplikationen (metabolische Abnormalitäten, Sepsis, Pneumonie, Lungenembolie, Barotrauma, große Pleuraergüsse)
--

FiO₂ Inspiratorische Sauerstofffraktion

fehlungen der US-National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)/World Health Organisation (WHO) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (68) wieder.

Hinsichtlich des Zeitpunktes des NIPPV-Beginns im Krankheitsverlauf sprechen die Ergebnisse von Plant et al. (74) bei Patienten mit durchschnittlichem pH von 7,32 für einen relativ frühen Therapiebeginn bereits bei leichter respiratorischer Azidose (pH < 7,35).

■ Wahl des Maskentyps

Bisher gibt es keine randomisierte, kontrollierte Studie, die Nasenmasken mit Gesichtsmasken verglichen hat. Von den 7 o.g. randomisierten kontrollierten Studien über NIPPV bei COPD haben 3 eine Nasenmaske (8, 12, 52) und 4 eine Gesichtsmaske (13, 18, 62, 74) verwendet. Hier wurde für Benutzer von Nasenmasken als Problem die Unfähigkeit beschrieben, den Mund zu schließen (51). Eine kleinere randomisierte Studie hat bei Patienten mit chronisch-respiratorischer Insuffizienz Maskentypen verglichen und für die Benutzung einer Vollgesichtsmaske ein sig-

nifikant höheres Atemminutenvolumen und signifikant niedrigere pCO₂-Werte beschrieben (64). Vitacca et al. beschreiben einen größeren Therapieerfolg von NIPPV bei Benutzung von Gesichtsmasken verglichen mit einer historischen Kontrolle aus ihrem Institut (90). Vor- und Nachteile der Maskentypen sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Bei Fehlen eindeutiger Evidenzen in der Literatur zugunsten eines Maskentyps sollte bei jedem Patient individuell die am besten geeignete und tolerierte Maske herausgefunden werden. Daraus folgt auch, dass immer mehrere Maskentypen zur Anpassung der am besten geeigneten Maske zur Verfügung stehen müssen.

Probleme mit Maskenundichtigkeit können oft durch Polsterung der Nase mit Hydrokolloidverband (z. B. Cutinova® oder Varihesive®) oder durch Anfertigung einer individuell angefertigten Maske vermindert werden.

■ Wahl des Ventilationsmodus

Während in früheren Studien v. a. volumengesteuerte Ventilatoren (ACV = *assist-control ventilation*; volumenkontrollierte Beatmung mit der Möglichkeit volumenunterstützter Spontanatemzüge) eingesetzt wurden, haben sich in den letzten Jahren die druckgesteuerten Verfahren durchgesetzt. Anwendung findet hauptsächlich die assistierte Spontanatmung, die als druckunterstützte Beatmung (PSV = *pressure support ventilation*) oder BIPAP (*bilevel positive airway pressure*) bezeichnet wird. BIPAP ist in diesem Kontext die von der Firma Respironics für Heimventilatoren entwickelte spontane Beatmungsform, bei der auf ein jeweiliges Triggermanöver zwischen einem niedrigen und einem hohen Beatmungsdruck umgeschaltet wird. Die Bezeichnungen BIPAP und PSV sind also synonym zu verwenden, nur wird bei PSV die Druckunterstützung als Niveau über PEEP und bei BIPAP als absoluter Druckwert angegeben. Beide Verfahren,

Tab. 6 Vor- und Nachteile des Einsatzes von Nasenmasken vs. Gesichtsmasken bei NIPPV

Maskentyp	Vorteile	Nachteile
Nasenmaske	<ul style="list-style-type: none"> ■ Größere Bequemlichkeit, bessere Toleranz (64) ■ Weniger Totraum ■ Sprechen und Abhusten möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Häufiger Triggerprobleme, und Desynchronisation von Patient und Gerät wegen Luftleckage aus dem Mund bei Unfähigkeit v. a. dyspnoeischer Patienten (Mundatmung!), den Mund geschlossen zu halten (84) ■ Nicht anwendbar bei gestörter Nasenpassage ■ Hoher Atemwegswiderstand durch die Nase kann das Atemminutenvolumen vermindern (64) und bei niedrigen Beatmungsdrücken den Benefit unterdrücken (42)
Vollgesichtsmaske/ Mundnasenmaske	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mundatmung und Mundöffnen möglich ohne Leckage ■ Effektivere Applikation der Druckunterstützung ■ Höhere Drücke als bei Nasenmaske anwendbar 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kontrolle von Sekret, eventuellem Erbrechen und Aspiration schlecht ■ Schlechterer Komfort und schlechtere Toleranz ■ Bei großen Masken Totraumvergrößerung

druck- und volumengesteuert, haben sich in randomisierten kontrollierten Studien als effizient erwiesen (ACV: Bott et al. (12) PSV/BIPAP: Brochard et al. (13), Kramer et al. (51), Barbe et al. (8)), Plant et al. (74)).

Als Vorteil von volumen- gegenüber druckgesteuerten Geräten wurde eine bessere Entlastung der Atemmuskulatur (signifikant niedrigere gemessene Zwerchfelldrücke bei ACV vs. PSV (38)) genannt.

Entgegen diesen Ergebnissen zeigten Marini et al., dass unter ACV-Beatmung selbst bei optimaler Geräteeinstellung die inspiratorische Belastung der Atemmuskulatur maximal um 33–50% reduziert werden kann und dass selbst nach Einsetzen des Atemzugs vom Gerät die Atemmuskulatur weiter kontrahiert (53). Bei ungünstigeren Einstellungen könne die Arbeitslast über die der Spontanatmung gehen (z. B. weil in diesem Modus die Inspiration durch das Gerät beendet wird) (53). Demgegenüber wird beim PSV-Modus der In- und Expirationszeitpunkt durch den Atemfluss des Patienten angegeben, wodurch Stress vermieden wird. Das Ausmaß der Muskelentlastung kann je nach Druckeinstellung teilweise oder ganz erfolgen (2, 54, 55).

Druckgesteuerte Ventilatoren werden außerdem aus o.g. Gründen gegenüber volumengesteuerten von den Patienten als angenehmer empfunden (38), die Compliance wird als besser beschrieben und es treten weniger unerwünschte Wirkungen auf (90).

In kleineren vergleichenden Studien wurde Effizienz hinsichtlich Verbesserung der Ventilation und des Gasaustauschs (38, 57, 64) bzw. der Vermeidung der Intubation (90) bei ACV und PSV, bzw. BIPAP als gleich angegeben. Wichtig ist allerdings, dass, wie bereits erläutert, PSV alleine ohne PEEP hinsichtlich der Therapieeffizienz dem BIPAP-Modus/PSV plus PEEP unterlegen ist (3, 4, 61).

An Geräten können sowohl die hierfür speziell konzipierten BIPAP-Heimbeatmungsgeräte als auch einige normale Intensivrespiratoren verwendet werden, die zumeist über eine differenziertere Alarm- und bessere Triggerfunktion verfügen.

■ Nicht invasive Proportional Assist Ventilation (PAV).

PAV ist eine Form der assistierten Spontanatmung, bei der der Ventilator je nach Atemanstrengung des Patienten eine hierzu proportionale Unterstützung und Volumen abgibt, sodass ein Atemmuster entstehen kann, das dem Bedarf des Patienten von Atemzug zu Atemzug angepasst ist (97). Zur nicht invasiven Anwendung von PAV bei respiratorischem Versagen bei COPD gibt es nur vereinzelt kleine nicht kontrollierte Studien, die eine Besserung der Ventilation und der Blutgasanalyse sowie Vermeidung der Intubation bei kurzfristiger Anwendung (45 min) von PAV belegen (91). Insofern sollte Masken-PAV zum momentanen Zeitpunkt nur unter Studienbedingungen angewendet werden.

■ Geräteeinstellung

In den von uns evaluierten Studien wurde eine Druckunterstützung mit inspiratorischen Druckniveaus zwischen 8 und 20 mbar angewendet. Der PEEP wurde zwischen 0 und 5 mbar ausgewählt. Die Wahl der Druckunterstützung sollte sich v.a. nach der Verbesserung der Klinik, der Ventilation und der Blutgasanalyse sowie nach der Toleranz durch den Patienten richten. Meistens wird mit niedrigeren Werten (z. B. inspiratorisches Druckniveau 8 mbar, PEEP 0–2 mbar) begonnen und je nach Toleranz und o.g. Parametern gesteigert. Hierbei sollte eine möglichst niedrige Druckunterstützung gewählt werden, die die Blutgasanalyse suffizient verbessert und das subjektive Befinden des Patienten bessert. Drücke über 18–20 mbar sind in der Regel bei einer Maskenbeatmung nicht anwendbar, da zum einen ein dichter Maskensitz dann nicht mehr gewährleistet ist und zum anderen die Gefahr der Magenüberblähung und Aspiration von Magensaft zunimmt.

Die Einstellung eines PEEP bringt einen Vorteil gegenüber der Druckunterstützung allein und sollte des-

halb erfolgen. Hierbei sollte der PEEP idealerweise etwas niedriger als der gemessene intrinsische PEEP ($PEEP_i$) eingestellt sein (ca. 85% des $PEEP_i$ (76)).

■ Messung des intrinsischen PEEP

Die Messung des $PEEP_i$ ist v. a. beim spontan atmenden Patienten wegen der Beeinflussung durch Einsatz der Expirationsmuskulatur problematisch und erfordert mit der Ösophagusdruckmessung ein invasives Verfahren.

Beim intubierten und kontrolliert beatmeten Patienten kann der $PEEP_i$ mittels endexpiratorischen Verschlusses des Expirationsventils am Ventilator gemessen werden (*statischer PEEP*_i). Während der $PEEP_i$ sonst nicht am Ventilator abzulesen ist, da der Expirationsschenkel zur Atmosphäre hin offen ist, kommt es bei geschlossenem Expirationsventil zum Druckausgleich zwischen Lunge und Ventilatorkreislauf, sodass der Druck am Respirator abgelesen werden kann (70). Außerdem kann der $PEEP_i$ mittels kontinuierlicher Druck- und Flussaufzeichnung (78) ermittelt werden.

Bei nicht intubierten, spontan atmenden Patienten kann der $PEEP_i$ nur mit invasiven Methoden gemessen werden (*dynamischer PEEP*_i). Üblich ist hierzu die Anlage einer Ösophagusdruckmesssonde zur Messung des Ösophagusdrucks als Korrelat zum intrapleuralem Druck. Auf diese Weise lässt sich mittels paralleler Aufzeichnung der Ösophagusdruckwerte und des Atemflusses der $PEEP_i$ ermitteln. Hierbei wird am Inspirationsbeginn die intrapleurale Druckänderung gemessen, die aufgebracht wird, bis in der Flussmessung ein inspiratorischer Fluss nachweisbar ist (4). Abbildung 3 erläutert die Messung des dynamischen $PEEP_i$.

Bei beiden Messmethoden ist der ermittelte Wert um den durch expiratorische Anspannung der Expirationsmuskulatur (wenn vorhanden) verursachten Druck zu korrigieren. Dies erfolgt am besten durch Subtraktion des gemessenen expiratorischen Druckanstiegs oder des frühinspiratorischen Druckabfalls im Magen (Drucksonde) von dem gemessenen $PEEP_i$ (67, 99, 100). Die Anwendung des expiratorischen Druckanstiegs scheint allerdings genauere Werte zu liefern (67). In verschiedenen Studien wurden bei spontan atmenden Patienten $PEEP_i$ -Werte zwischen 2,4 und 6,9 mbar gemessen (65, 99, 100) und bei intubiert und kontrolliert beatmeten Patienten zwischen 2,4 und 11,8 mbar bei einer Druckunterstützung von 10 mbar, bzw. 14,1 mbar bei einer Druckunterstützung von 20 mbar (67).

Im Klinikalltag ist eine $PEEP_i$ -Messung zur Durchführung einer nicht invasiven Beatmung wegen des damit verbundenen Aufwands und der Invasivität der Messung bei fraglich zuverlässigen Messwerten meistens nicht durchführbar. Insofern muss

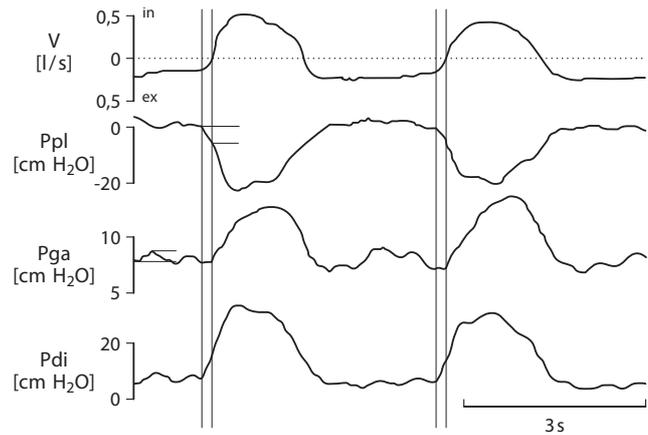


Abb. 3 Messung des intrinsischen PEEP. *V*: Flow, *Ppl*: pleuraler Druck, *Pga*: gastrischer Druck, *Pdi*: Zwerchfelldruck. Gepunktete Linie: Flow-Nulllinie, erste vertikale Linie: Beginn der Inspirationsarbeit. Zweite vertikale Linie: Beginn des Atemflusses. Der intrinsic PEEP ist das Maß an pleuralem Druckabfall, das bis zum Beginn eines Flows aufgebracht wird (horizontale Hilfslinien). Im Falle aktiver Expiration muss davon zur Korrektur der expiratorisch aufgebaute gastrische Druck (horizontale Hilfslinien) abgezogen werden. Weitere Erläuterung s. Text (mod. nach (4))

der PEEP nach Einschätzung des Arztes und je nach Verlauf eingestellt werden. In Anlehnung an die Angaben der oben zitierten Studien erscheinen $PEEP$ -Werte zwischen 4 und 6 mbar sinnvoll.

■ Drucktrigger vs. Flowtrigger

Die meisten Heimbeatmungs-/BIPAP-Geräte arbeiten mit Drucktriggerung. Da hier aber ein bestimmter negativer Druck aufgebaut werden muss, um einen Atemzug auszulösen, erfordert dieser Triggermodus eine hohe Atemarbeit, insbesondere bei COPD-Patienten mit hohem $PEEP_i$. Daher benötigen COPD-Patienten Geräte mit empfindlichem Trigger oder der Möglichkeit der Einstellung auf einen Flowtrigger. Die Flusssteuerung kann mit weniger Atemarbeit ausgelöst werden (6, 79, 80), aber bei Luftleckage auch zu einer Fehltriggerung führen. Moderne Intensivventilatoren sind heute mit einem Flowtrigger ausgestattet.

■ Monitoring

Das Ausmaß des Monitorings sollte sich nach dem Zustand des Patienten richten. In der ersten Stunde sollte auf alle Fälle eine engmaschige Kontrolle erfolgen. Diese schließt klinische Überwachung (Patientenwohlbefinden, Atemmuster, Benutzung von Atemhilfsmuskulatur, Maskenleckagen, Sekretclearance) und Vitalparameter (Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, Bewusstseinsgrad, Blutgasanalyse, Pulsoximetrie) ein.

■ Anwendungsdauer

In den randomisierten kontrollierten Studien (8, 13, 18, 51, 62, 74) wurden Anwendungszeiten von 26,7 h (18) bis zu 3,8 Tagen (51) angegeben. Die Nutzungszeit pro Tag betrug von 2-mal 3 h/Tag (8) bis 20 h/Tag (51). In den meisten Fällen wurde die Beatmungszeit von Tag zu Tag reduziert und für die Mahlzeiten und zur Kommunikation pausiert. Eine kurze Anwendungszeit am Tag von 2–3 h scheint allerdings nicht ausreichend zu sein (8).

Anwendbarkeit im Klinikalltag

Die erfolgreiche Anwendung nicht invasiver Beatmung hängt sehr stark von einer intensiven pflegerischen und ärztlichen Betreuung durch ein im Umgang mit NIPPV geschultes Team ab. Die gute Therapieeffizienz von NIPPV bei COPD wurde in den meisten randomisierten, kontrollierten Studien auf Intensivstationen mit entsprechend geschultem Personal (13, 18, 51, 62) oder aber, wie bei Bott et al. (12) durch das Forschungsteam, also durch auf nicht invasive Beatmung spezialisierte Mitarbeiter, auf einer pneumologischen Normalstation erzielt. Ob sich diese guten, unter Studienbedingungen erzielten Ergebnisse auch im klinischen Alltag mit nicht spezialisiertem Personal reproduzieren lassen, wurde in den letzten Jahren von einigen Arbeitsgruppen untersucht. So konnten Plant et al. (74) als erste in einer großen prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie die Effizienz des Einsatzes von NIPPV auf Normalstationen mehrerer nicht spezialisierter britischer Krankenhäuser ohne in nicht invasiver Beatmung erfahrenes Personal nachweisen. Zuvor hatten Pennock et al. (69) und Meduri et al. (56) eine erfolgreiche Anwendung nicht invasiver Beatmung durch in NIPPV unerfahrenes Personal auf internistischen und chirurgischen Intensivstationen gezeigt. Diesen 3 Arbeiten ist gemein, dass das Personal vor Anwendungsbeginn ein kurzes Schulungsprogramm in nicht invasiver Beatmung durchlaufen hatte. Pennock und Meduri resümieren, dass eine effektive Anwendung nicht invasiver Beatmung durch nicht spezialisiertes Personal möglich ist, jedoch der Erfolg der Anwendung von einer ausreichenden Schulung des Personals abhängt.

Trotz relativ eindeutiger Studienlage und Aufnahme der nicht invasiven Beatmung als Evidenzlevel-A-Empfehlung in die Therapieempfehlungen des American College of Chest Physicians (ACCP) (32) und der NHLBI/WHO GOLD (68) zur Therapie des akuten respiratorischen Versagens bei COPD gestaltet sich die breite Umsetzung dieser Therapieempfehlung als schwierig. Zwei epidemiologische Studien

haben die Anwendung nicht invasiver Beatmung in Krankenhäusern verschiedener französischsprachiger Länder bzw. in größeren britischen regionalen Krankenhäusern untersucht. Bei letzterer zeigte sich, dass in lediglich 48% der Krankenhäuser, die den Erhebungsfragebogen ausgefüllt haben, die Möglichkeit einer nicht invasiven Beatmung besteht und dass die Ursache hierin v.a. in mangelnder Schulung des Personals und finanziellen Gesichtspunkten begründet ist (31). Die groß angelegte französische Studie zeigte unter anderem, dass nur 108 von insgesamt 689 Patienten, die mit respiratorischem Versagen verschiedener Genese aufgenommen wurden, einer nasalen BIPAP-Therapie zugeführt wurden (15). Dies lag unter anderem daran, dass viele Patienten frühzeitig intubationspflichtig geworden waren und bereits intubiert aus anderen Abteilungen in die zuständige Abteilung kamen. Der Anteil von Patienten mit COPD-bedingtem respiratorischem Versagen war in dieser Studie nur gering. Diese Arbeit zeigte außerdem eine sehr hohe Rate an Frühabbrüchern bei der NIPPV-Therapie (48%).

Eine andere britische Erhebung hat den Bedarf an Einheiten für nicht invasive Beatmung am Beispiel eines Regionalkrankenhauses, das 250 000 Einwohner versorgt, ermittelt (73). Es zeigte sich, dass bei Annahme der derzeitigen Inzidenz an respiratorischem Versagen bei COPD-Exazerbation 90 Patienten pro Jahr und Krankenhaus aus diesem Grunde stationär aufgenommen und 6 Patienten/Monat (72 pro Jahr und Krankenhaus) nicht invasiv beatmet werden müssten. Diese Zahlen unterstreichen den Bedarf an NIPPV. Die Autoren schlugen die Konzentration der Durchführung nicht invasiver Beatmung auf eine Station pro Krankenhaus vor, damit ein ausreichender Durchsatz an nicht invasiven Beatmungen pro Station entstehe, der ein ausreichendes Training gewährleiste.

■ Pflegeaufwand

Die Notwendigkeit intensiver Betreuung von Patienten unter nicht invasiver Beatmung legt die Annahme nah, dass der Personalaufwand pro Patient bei NIPPV höher ist als bei der herkömmlichen Therapie des respiratorischen Versagens bei COPD. Ein hoher Pflegeaufwand (41%, bei COPD-Patienten 91%, der Beatmungszeit) wird von Chevrolet et al. in einer prospektiven Studie mit 6 Patienten mit respiratorischem Versagen verschiedener Genese beschrieben (19). Demgegenüber finden Hilbert et al. (43) einen nur geringen Arbeitsaufwand (23%, nach 24 h nur noch 16% der Beatmungszeit). Bei beiden Arbeiten fehlt jedoch der Vergleich mit dem Pflegeaufwand für Patienten mit Standardtherapie.

Mehrere Studien, die den Pflegeaufwand für NIPPV mit dem für die herkömmliche Therapie des

respiratorischen Versagens bei COPD vergleichen, finden entweder keinen signifikanten Unterschied (12) oder eine – verglichen mit der Standardtherapie – nur z.T. signifikant höhere Arbeitslast (51, 74) für NIPPV-Patienten in den ersten Stunden der Therapie. Im weiteren Verlauf zeigte sich kein Unterschied mehr (51, 74, 93), bzw. sogar signifikant weniger Arbeitsaufwand für NIPPV (63).

Insgesamt ist der Pflegeaufwand für NIPPV und die bisherige Standardtherapie als gleich anzusehen.

■ Kosten

Zwei Studien, die Angaben zu den Kosten nicht invasiver Beatmung machen, zeigen keine Kostenunterschiede zwischen NIPPV und Standardtherapie (51, 63). Hierbei wurden Kosten für Personal, Ausrüstung, Medikamente, Röntgen und Labor sowie indirekte Kosten berücksichtigt (63). Demgegenüber zeigt eine Kosten-Nutzen-Analyse von Keenan et al. anhand von Analysen der bisherigen Literatur unter Mitberücksichtigung der Therapieeffizienz und der daraus resultierenden Dauer des Intensivstations-/Krankenhausaufenthalts eine Kostenersparnis von 3244 kanadischen Dollars pro Patient (48).

Langzeitanwendung

Die Rationale für die Langzeitanwendung von NIPPV bei stabiler COPD liegt zum einen in der Möglichkeit, die Atemmuskulatur, die aufgrund der ungünstigen Atemmechanik und hohen Beanspruchung der Inspirationsmuskulatur zur Erschöpfung prädisponiert ist, zu entlasten und damit eine Verbesserung der Funktionsparameter und des Befindens zu erreichen. Zum anderen zeigen COPD-Patienten gehäuft schlafbezogene Atmungsstörungen mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom und/oder alveolärer Hypoventilation mit konsekutiven Hypoxämien und verminderter Schlafqualität. Nicht invasive Beatmung kann die Apnoen und die alveoläre Hypoventilation verhindern und damit die Schlafqualität bessern und die CO₂-Sensitivität erhöhen. Diese führt zu einer Besserung des pCO₂ tagsüber.

Die Studienlage zu diesem Thema ist sehr konträr. Einerseits zeigen mehrere randomisierte kontrollierte Studien das Fehlen einer Besserung von Gasaustausch und Funktionsparametern (36, 52, 86) und eine Verschlechterung der Schlafqualität (52) bei nächtlicher Langzeitanwendung von NIPPV bei stabiler COPD. Andererseits zeigen andere, v. a. neuere, randomisierte kontrollierte Studien zumindest eine leichtgradige und bleibende Verbesserung von BGA und Atemminu-

tenvolumina (25, 50, 58, 61, 92) sowie verschiedener Parameter der Belastbarkeit. So fanden 3 Studien eine signifikante Verlängerung der Gehstrecke (20, 35, 77). Eine Reduktion der Zwerchfellbelastung wird von 3 Autoren berichtet (61, 77, 92). Ebenso wird in einzelnen Arbeiten eine Verbesserung subjektiver Parameter wie Dyspnoe (17, 77), quantifiziert durch die Borg-Skala (11), und Schlafqualität ohne Änderung der Schlafarchitektur (50, 58) beschrieben. Es kommt jedoch in keiner Studie zur Verbesserung von Lungenfunktionsparametern.

Hinsichtlich wichtiger klinischer und prognostischer Parameter wie Häufigkeit von Exacerbationen, stationären Aufenthalten inklusive deren Dauer und hinsichtlich Mortalität ließ sich meistens kein signifikanter Unterschied zwischen NIPPV und Standardtherapie nachweisen (17, 20, 87). Lediglich in 2 Arbeiten konnte für die NIPPV-Therapie eine Verminderung von Krankenhausaufenthalten nach 3 Monaten, nicht jedoch im weiteren Verlauf (17), bzw. eine signifikante Verminderung von Intensivstationsaufenthalten (20) nachgewiesen werden.

Ein Problem ist die meist sehr schlechte Compliance der Patienten (36, 52, 86, 87), die bei einer Arbeit der Intermittent Positive Pressure Breathing Trial Group nur 50% betrug (87), und eine intensive Eingewöhnung und initiale Betreuung unter stationären Bedingungen notwendig macht, wenn die NIPPV-Therapie erfolgreich sein soll. So zeigt sich z. B. in einer Studie von Meecham-Jones et al. eine überdurchschnittlich hohe Compliance, die auf eine intensive Betreuung der Patienten während der stationären Therapieeinstellung zurückzuführen ist (58).

Bei aller Divergenz der Ergebnisse lassen die vorhandenen Arbeiten dennoch den Schluss zu, dass die langfristige nicht invasive Beatmung bei stabiler COPD am ehesten bei chronisch-hyperkapnischen Patienten mit nächtlicher alveolärer Hypoventilation und Hypoxämie erfolgreich zu sein scheint (22) und dass Patienten mit nur milder Hyperkapnie oder Normokapnie von NIPPV keinen Benefit haben. So war bei Studien mit nur gering oder nicht hyperkapnischen Patienten – unabhängig von der FEV₁ – ein Therapieerfolg durch NIPPV im Gegensatz zu hyperkapnischen Patienten nicht nachweisbar (58, 86). Diese Annahme bestätigt sich auch durch guten Benefit von NIPPV in kleineren Studien mit Patienten, die unter Langzeitsauerstofftherapie hyperkapnisch geworden waren (45, 81).

Wegen bisherigem Fehlen eindeutiger Evidenzen für die Langzeitanwendung von nicht invasiver Beatmung bei Patienten mit stabiler COPD gibt es hierzu bisher keine klare Empfehlung. Die Konsensus-Konferenz über nicht invasive Beatmung bei chronisch-respiratorischer Globalinsuffizienz aufgrund COPD, restriktiver Lungenerkrankungen oder nächtlicher

alveolärer Hypoventilation hat folgende Indikationsstellung empfohlen (22): Vorliegen folgender Befunde nach Therapieoptimierung der COPD:

1. Symptome wie Tagesmüdigkeit morgendliche Kopfschmerzen, Dyspnoe;
2. $p\text{CO}_2 > 55$ mmHg oder $p\text{CO}_2$ 50–55 mmHg und nächtliche O_2 -Entsättigung auf $< 85\%$ für > 5 min trotz 2 l/min nasal O_2 -Gabe oder $p\text{CO}_2$ 50–55 mmHg und wiederholte stationäre Aufnahmen wegen akutem hyperkapnischem respiratorischem Versagen.

Demgegenüber wird die langfristige Anwendung von NIPPV wegen fehlender Evidenz einer Überlegenheit gegenüber der bisherigen Standardtherapie in den Therapierichtlinien der NHLBI/WHO GOLD (68) nicht empfohlen.

Schlussfolgerungen

Nicht invasive Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz bei schwerer COPD führt zur Entlastung der erschöpften Atemmuskulatur. Beim akuten respiratorischen Versagen bei COPD ist NIPPV aufgrund schnellerer Besserung respiratorischer Parameter, Vermeidung der Intubation, Senkung von Komplika-

tionen und Mortalität sowie Verkürzung der Liegedauer auf Intensivstation/im Krankenhaus dem bisher üblichen Therapieregime mit alleiniger Gabe von O_2 und Medikamenten überlegen. Deshalb sollte sie bei noch spontan atmenden, kooperationsfähigen COPD-Patienten mit akutem respiratorischem Versagen und einem pH von 7,3–7,35 und $p\text{CO}_2$ zwischen 6 und 8 kPa angewendet werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Prädiktoren für Versagen von NIPPV sind Unfähigkeit, Leckagen aus dem Mund oder zwischen Gesicht und Maske abzudichten, mangelnde Kooperation und Koordination mit dem Gerät, Sekretprobleme, schwerer Krankheitszustand und schwere respiratorische Azidose bei Aufnahme. In diesen Fällen sollte die Intubation nicht hinausgezögert werden.

Der Pflegeaufwand ist bei NIPPV, wenn überhaupt, nur in den ersten Stunden höher als bei Standardtherapie. Die Kosten sind gleich oder wegen Vermeidung von Folgekosten geringer. Eine Anwendung auf einer Normalstation und in nicht spezialisierten Abteilungen kann bei entsprechender Personalschulung erfolgreich sein. Die häusliche Langzeitanwendung von NIPPV kann bei fehlender eindeutiger Evidenz eines Benefits nur bei spezieller Indikation empfohlen werden.

Literatur

1. Ambrosino N et al (1995) Non-invasive mechanical ventilation in COPD in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 50:755 ff
2. Ambrosino N et al (1992) Physiologic evaluation of pressure support ventilation by nasal mask in patients with stable COPD. *Chest* 101:385–391
3. Appendini L et al (1996) Partitioning of inspiratory muscle workload and pressure assistance in ventilator dependent COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1301–1309
4. Appendini L et al (1994) Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1069–1076
5. Appendini L (1999) About the relevance of dynamic intrinsic PEEP measurement. *Intensive Care Med* 25:252–254
6. Aslanian P et al (1998) Effects of flow triggering on breathing effort during partial ventilatory support. *Am J Respir Crit Care Med* 157:135–143
7. Bach JR et al (1997) Consensus statement: non-invasive positive pressure ventilation. *Respir Care* 42:365 ff
8. Barbe F et al (1996) Non-invasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 9:1240–1245
9. Bardi R et al (2000) Nasal ventilation in COPD exacerbations. Early and late results of a prospective controlled study. *Eur Respir J* 15:98–104
10. Begin P, Grassino A (1991) Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 143:905–912
11. Borg GA (1982) Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 14:377–381
12. Bott J et al (1993) Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 341:1555–1557
13. Brochard L et al (1995) Non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333:817–822
14. Brochard L et al (1990) Reversal of acute exacerbation of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 323:1523–1530
15. Carlucci A et al (2001) Non-invasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 163:874–880
16. Carrey Z et al (1990) Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure. *Chest* 97:150–158
17. Casanova C et al (2000) Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 118:1582–1590
18. Celikel T et al (1998) Comparison of non-invasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 114:1636–1642
19. Chevrolet JC et al (1991) Nasal positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. Difficult and time consuming procedure for nurses. *Chest* 100:775–782
20. Clini E et al (1998) Outcome of COPD patients performing nocturnal non-invasive mechanical ventilation. *Respir Med* 92:1215–1222
21. Confalonieri M et al (1996) Non-invasive mechanical ventilation improves the immediate and long term outcome of COPD patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J* 9:422–430

22. Consensus Conference (1999) Clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. A consensus conference report. *Chest* 116:521-534
23. Cosio MG et al (1978) The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N Engl J Med* 298:1277-1281
24. Coussa et al (1993) Partitioning of work of breathing in mechanically ventilated COPD patients. *J Appl Physiol* 75:1711-1719
25. Criner GJ et al (1999) Efficacy and compliance with non-invasive positive pressure ventilation in patients with chronic respiratory failure. *Chest* 116:667-675
26. De Troyer A (1997) Effect of hyperinflation on diaphragm. *Eur Respir J* 10:708-713
27. Decramer N (1997) Hyperinflation and respiratory muscle interaction. *Eur Respir J* 10:934-941
28. Derenne JP et al (1988) Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 138:1006-1033
29. Dewan NA et al (2000) Acute exacerbation of COPD. Factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 117:662-671
30. Dodd DS et al (1984) Chest wall mechanics during exercise in patients with severe chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 129:33-38
31. Doherty MJ, Greenstone MA (1998) Survey of non-invasive ventilation (NIPPV) in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the UK. *Thorax* 863-866
32. Douglas C et al (2001) Management of acute exacerbations of COPD. A Summary and appraisal of published Evidence. *Chest* 119:1190-1209
33. Fagon JY et al (1993) Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 94:281-288
34. Fleury B et al (1985) Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 131:816-821
35. Garrod R et al (2000) Randomised controlled trial of domiciliary non-invasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 162 1335-1341
36. Gay PC et al (1996) Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 71:533-542
37. Gelb AF et al (1981) Predominant site if airway resistance in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 79:273-276
38. Girault C et al (1997) Comparative physiologic effects of non-invasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 111:1639-1648
39. Goldberg P et al (1995) Efficacy of non-invasive CPAP in COPD with acute respiratory failure. *Eur Respir J* 8:1894-1900
40. Grimby G et al (1976) Respiratory muscle action inferred from rib cage and abdominal V-T partitioning. *J Appl Physiol* 41:739-751
41. Guerin C et al (1997) Facial mask non-invasive mechanical ventilation reduces the incidence of nosocomial pneumonia. A prospective epidemiologic survey from a single ICU. *Int Care Med* 23:1024-1032
42. Hess D (1997) Non-invasive positive pressure ventilation: predictors of success and failure for adult acute care applications. *Respir Care* 42:424 ff
43. Hilbert G et al (2000) Non-invasive ventilation for acute respiratory failure. Quite low time consumption for nurses. *Eur Respir J* 16:710-716
44. Jeffrey AA et al (1992) Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Risk factors and use of guidelines for management. *Thorax* 47:34 ff
45. Jones SE et al (1998) Domiciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD. Long term follow up and effect on survival. *Thorax* 53:495-498
46. Jonson et al (1975) Monitoring of ventilation and lung mechanics during automatic ventilation. *Bull Eur Physiopathol Respir* 11:729-743
47. Keenan SP et al (1997) Effect of non-invasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 25: 1685-1692
48. Keenan SP et al (2000) Non-invasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: More effective and less expensive. *Crit Care Med* 28:2094-2102
49. Kimball WR et al (1982) Dynamic Hyperinflation and ventilator dependence in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 126: 991-995
50. Krachmann S et al (1997) Effects of non-invasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest* 112:623-628
51. Kramer N et al (1995) Randomised prospective trial of non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1799-1806
52. Lin CC (1996) Comparison between nocturnal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen mono-therapy in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 154:353-358
53. Marini JJ et al (1985) The inspiratory work of breathing during assisted ventilation. *Chest* 87:612-618
54. McIntyre NR (1986) Respiratory function during pressure support ventilation. *Chest* 89:677-683
55. McIntyre NR (1990) The Nagoya Conference on system design and patient-ventilator interactions during pressure support ventilation. *Chest* 97:1463-1466
56. Meduri GU et al (1996) Non-invasive positive pressure ventilation via face mask. First line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 109:179-193
57. Meecham Jones DJ et al (1994) Nasal ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: effect of ventilator mode on arterial blood gas tension. *Thorax* 49:1222-1224
58. Meecham-Jones DJ (1995) Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 152:538-544
59. Moretti M et al (2000) Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 55:819-825
60. Nagai A et al (1985) The National Institute of Health intermittent positive pressure breathing trial: pathologic studies. II. Correlation between morphologic findings, clinical findings, and evidence of expiratory airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 132: 946-953
61. Nava S et al (1993) Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. *Chest* 103:143-150
62. Nava S et al (1998) Non-invasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 128:721-728

63. Nava S et al (1997) Human and financial costs of non-invasive mechanical ventilation in patients affected by COPD and acute respiratory failure. *Chest* 111:1631-1638
64. Navalesi P et al (2000) Physiologic evaluation of non-invasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 28:6
65. Ninane V et al (1993) Intrinsic PEEP in patients with obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 148: 1037-1042
66. Nouridine K et al (1999) Does non-invasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Int Care Med* 25: 567-573
67. Parthasarathy S et al (1998) Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1471-1478
68. Pauwels RA et al (2001) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1256-1276
69. Pennock BE et al (1994) Non-invasive nasal mask ventilation for acute respiratory failure. Institution of a new therapeutic technology for routine use. *Chest* 105:441-444
70. Pepe PE, Marini JJ (1982) Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 126:166-170
71. Petrof BJ et al (1990) Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 141:281-289
72. Pingleton SK (1988) Complications of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 137:1463-1493
73. Plant PK et al (2000) One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: Implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 55:550-554
74. Plant PK, Owen JL, Elliot MW (2000) Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 355:1931-1935
75. Polkey MI et al (1996) Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1310-1317
76. Ranieri VM et al (1993) Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 147:5-13
77. Renston JP et al (1994) Respiratory muscle rest using BIPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest* 105:1053-1060
78. Rossi A et al (1985) Measurement of the static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 131:672-677
79. Sassoon CSH et al (1992) Inspiratory muscle work of breathing during flow-by, demand-flow and continuous-flow systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 145:1219-1222
80. Sassoon CSH et al (1989) Inspiratory work of breathing on flow-by and demand-flow continuous positive airway pressure. *Crit Care Med* 17:1108-1114
81. Sivasothy P et al (1998) Mask intermittent positive pressure ventilation in chronic hypercapnic respiratory failure. *Eur Respir J* 11:34-40
82. Smith TC, Marini JJ (1988) Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol* 65:1488-1499
83. Snider GL (1989) Chronic obstructive pulmonary disease: A definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 140: S3-S8
84. Soo Hoo GW et al (1994) Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: Determinants of success and failure. *Crit Care Med* 22:1253-1261
85. Stauffer JL et al (1981) Complications and Consequences of endotracheal intubation and tracheotomy: A prospective Study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med* 70:65-76
86. Strumpf D et al (1991) Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 144:1234-1239
87. The Intermittent Positive Pressure Breathing Trial Group (1983) Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. A clinical trial. *Ann Intern Med* 99:612-620
88. Tobin MJ, Lodato RF (1989) PEEP, Auto-PEEP and Waterfalls. *Chest* 96: 449-451
89. Vitacca M et al (1996) Non-invasive mechanical ventilation in severe chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure: short- and long-term prognosis. *Intensive Care Med* 22:94-100
90. Vitacca M et al (1993) Non-invasive modalities of positive pressure ventilation improve the outcome of acute exacerbations in COPD patients. *Intensive Care Med* 19:450-455
91. Vitacca M et al (2000) Physiologic effects of early administered mask proportional assist ventilation in patients with chronic obstructive disease and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 28:1791-1797
92. Vitacca M et al (2000) The appropriate setting of non-invasive pressure support ventilation in stable COPD patients. *Chest* 118:1286-1293
93. Wood KA et al (1998) The use of non-invasive positive pressure ventilation in the emergency department. Results of a randomised clinical trial. *Chest* 113:1339-1346
94. Wysocki M et al (1993) Non-invasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 103:907-913
95. Wysocki M et al (1995) Non-invasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomised comparison with conventional therapy. *Chest* 107:761-768
96. Yan S et al (2000) Expiratory muscle pressure and breathing mechanics in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 16:684-690
97. Younes M (1992) Proportional assist ventilation, a new approach of ventilatory support. Theory. *Am Rev Respir Dis* 145:114-120
98. Zakyntinos et al (1995) The load of inspiratory muscles in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1248-1255
99. Zakyntinos SG et al (2000) Contribution of expiratory muscle pressure to dynamic intrinsic positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1633-1640
100. Zakyntinos SG et al (1997) Accurate measurement of positive endexpiratory pressure: how to detect and correct for expiratory muscle activity. *Eur Respir J* 10:522-529