

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Intubationsrate und Mortalität mit und ohne präklinischem  
Continuous Positive Airway Pressure bei Patienten mit  
akutem kardiogenem Lungenödem

**Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der  
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Tina Kremer

aus Köln

Marburg 2016

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg am: 07.06.2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

**Dekan:** Herr Prof. Dr. H. Schäfer

**Referent:** Herr Prof. Dr. U. Koehler

**Korreferent:** Herr PD Dr. C. Kill

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Pathophysiologie der akuten respiratorischen Insuffizienz.....	1
1.1.1	Respiratorische und ventilatorische Insuffizienz.....	1
1.1.2	Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses.....	2
1.1.2.1	Intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt.....	2
1.1.2.2	Euler-Liljestrand-Mechanismus.....	2
1.1.3	Die funktionelle Residualkapazität.....	3
1.1.4	Verminderung der Compliance.....	4
1.2	Akutes Lungenödem.....	4
1.2.1	Definition und Ätiologie.....	4
1.2.2	Einteilung und Klinik.....	5
1.2.3	Diagnose.....	6
1.2.4	Therapie.....	7
1.3	Die Historie der Beatmung.....	8
1.3.1	Erste Berichte über Beatmung.....	8
1.3.2	Geschichte der nichtinvasiven Beatmung und CPAP-Therapie.....	9
1.4	Die Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz.....	10
1.4.1	Invasive Beatmung.....	10
1.4.2	Nichtinvasive Beatmung.....	10
1.4.3	Continuous Positive Airway Pressure (CPAP).....	11
1.4.4	Physiologische Wirkmechanismen von CPAP.....	12
1.4.4.1	Erleichterung der Atemarbeit durch Entlastung der Atempumpe bei der Inspiration.....	12
1.4.4.2	Vergrößerung der funktionellen Residualkapazität bei der Expiration.....	12
1.4.4.3	Verbesserung der myokardialen Auswurfleistung.....	12
1.5	Indikationen für invasive Beatmung, nichtinvasive Beatmung und CPAP-Therapie.....	13
1.6	Kontraindikationen für CPAP-Therapie und nichtinvasive Beatmung.....	15
1.7	Durchführung einer CPAP-Therapie.....	16
1.8	CPAP im Rettungsdienst.....	17

1.9 Studienlage zur CPAP-Therapie bei kardiogenem Lungenödem.....	18
1.10 Fragestellung.....	22
2 Methoden.....	25
2.1 Studienaufbau und Ethik-Votum.....	25
2.2 Stichprobenbeschreibung.....	25
2.3 Studienendpunkte.....	27
2.4 Schulung der Notärzte.....	27
2.5 Verwendetes CPAP-System.....	28
2.6 Intubationskriterien.....	29
2.7 Dokumentation.....	30
2.7.1 Einsatzprotokolle im Rettungsdienst Mittelhessen des Deutschen Roten Kreuzes.....	30
2.7.2 Fragebogen für die Notärzte bei CPAP-Beatmung.....	31
2.7.3 Nachverfolgung der Patienten in der Klinik.....	31
2.8 Statistische Auswertung.....	32
3 Ergebnisse.....	33
3.1 Baseline-Charakteristika.....	33
3.2 Hauptzielparameter.....	34
3.2.1 Intubationsrate.....	34
3.2.2 Krankenhausmortalitätsrate.....	35
3.3 Sekundäre Studienendpunkte.....	36
3.3.1 Krankenhausaufenthaltsdauer.....	36
3.3.2 Aufenthaltsdauer auf Intensivstation.....	37
3.3.3 Beatmungstunden.....	38
3.3.4 Vitalparameter.....	39
3.3.4.1 Ausgangswerte der Vitalparameter.....	39
3.3.4.2 Innergruppenvergleich der Vitalparameter.....	39
3.3.4.2.1 Herzfrequenz.....	39
3.3.4.2.2 Systolischer Blutdruck.....	40
3.3.4.2.3 Sauerstoffsättigung.....	41
3.3.4.3 Intergruppenvergleich der Vitalparameter.....	43
3.3.4.3.1 Herzfrequenz.....	43

3.3.4.3.2	Systolischer Blutdruck.....	44
3.3.4.3.3	Sauerstoffsättigung.....	45
3.3.5	Patienten mit Myokardischämie.....	46
3.3.6	CPAP-Drücke und Toleranz der CPAP-Therapie.....	47
3.3.6.1	CPAP-Drücke.....	47
3.3.6.2	CPAP-Toleranz.....	48
3.3.7	Transportzeiten.....	48
4	Diskussion.....	49
4.1	Diskussion der Methode.....	49
4.1.1	Wahl der Methode.....	49
4.1.2	Patientencharakteristika.....	50
4.1.3	Patientenzahl.....	50
4.1.4	Studienschema.....	50
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	51
4.2.1	Intubationsrate.....	51
4.2.2	Krankenhausmortalität.....	52
4.2.3	Analyse von Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltsdauer sowie den Beatmungsstunden.....	54
4.2.3.1	Krankenhausaufenthaltsdauer.....	54
4.2.3.2	Aufenthaltsdauer auf Intensivstation.....	55
4.2.3.3	Beatmungsstunden in der Klinik und Dauer des Einsatzes von CPAP.....	56
4.2.4	Analyse der Vitalparameter.....	56
4.2.4.1	Innergruppenvergleich der Vitalparameter.....	57
4.2.4.2	Intergruppenvergleich der Vitalparameter.....	57
4.2.5	Häufigkeit von Myokardischämien unter CPAP.....	58
4.2.6	CPAP-Drücke.....	59
4.2.7	CPAP-Toleranz.....	60
4.2.8	Transportzeiten.....	60
4.3	Zusammenfassende Diskussion.....	61
4.4	Ausblick.....	62
5	Zusammenfassung.....	63

6 Summary.....	65
7 Anhang.....	67
7.1 Fragebogen über CPAP-Therapie im Rettungsdienst für Notärzte.....	67
8 Tabellenverzeichnis.....	69
9 Abbildungsverzeichnis.....	71
10 Literaturverzeichnis.....	72
11 Abkürzungsverzeichnis.....	81
12 Verzeichnis akademischer Lehrer.....	82
13 Danksagung.....	83

## **1 Einleitung**

### **1.1 Pathophysiologie der akuten respiratorischen Insuffizienz**

Betrachtet man das respiratorische System, so lassen sich zwei Kompartimente unterscheiden, zum einen die ventilierende Atempumpe und zum anderen das Gasaustauschorgan Lunge. Eine ausreichende Leistung der Atempumpe wird bedingt durch eine adäquate Funktion von Zwerchfell, Interkostal- und Atemhilfsmuskulatur, knöchernem Thorax, dem Atemzentrum und der nervalen Versorgung [21], [68].

#### **1.1.1 Respiratorische und ventilatorische Insuffizienz**

Kommt das Zusammenspiel zwischen der Atemmuskulatur und der Pumpkapazität aus der Balance, so tritt eine Ermüdung der Atemmuskulatur ein. Die erforderliche Atemarbeit kann nicht mehr geleistet werden, um einen adäquaten Gasaustausch zu ermöglichen. Die Sauerstoffaufnahme der Lunge ist dadurch so stark beeinträchtigt, dass die Gewebe nicht mehr angemessen mit Sauerstoff versorgt werden können bzw. eine ausreichende Elimination von Kohlendioxid nicht mehr gewährleistet ist [47].

Abhängig von den verschiedenen Anteilen der Atempumpe kann man auch zwischen verschiedenen Störungen differenzieren. So gibt es Störungen des zentralen Atemantriebs, am häufigsten iatrogen verursacht durch atemdepressive Pharmaka oder aber durch Hirnstammläsionen. Bei neuromuskulären Erkrankungen dagegen kommt es zu Störungen im Bereich der neuromuskulären Kopplung. Des Weiteren unterscheidet man Übertragungsstörungen von Muskelkraft in Alveolardruck, wie z.B. bei einer Kyphoskoliose, von Übertragungsstörungen von Alveolardruck in Ventilation bei obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen [47].

Dabei gibt es zwei wesentliche pathophysiologische Mechanismen: Eine Störung der Ventilation bei einem Pumpversagen der Atemmuskulatur wird als ventilatorische Insuffizienz bezeichnet. Dagegen spricht man bei einer Oxygenierungsstörung im Rahmen eines Lungenparenchymversagens von einer respiratorischen Insuffizienz.

Bei der respiratorischen Insuffizienz kommt es daher in der Blutgasanalyse zu einem erniedrigten Sauerstoffpartialdruck. Die ventilatorische Insuffizienz ist dagegen zusätzlich durch eine insuffiziente Elimination von Kohlendioxid mit einem Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks in der Blutgasanalyse gekennzeichnet [47], [1].

## **1.1.2 Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses**

### **1.1.2.1 Intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt**

Werden Alveolen nicht ausreichend belüftet, jedoch normal durchblutet, so findet in diesem Bereich der Lunge keine Oxygenierung des vorbeiströmenden Blutes statt. Dieses nicht am Gasaustausch teilnehmende Blut gelangt dann zum linken Herzen, wo es sich mit in anderen Teilen der Lunge oxygeniertem Blut vermischt. Diese „Kurzschlussverbindung“ wird als intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt bezeichnet. So verursacht jede einzelne atelektatische Alveole durch Nicht-Oxygenation einen Rechts-Links-Shunt. Vereinzelte Atelektasen sind auf dem Röntgenbild nicht zu erkennen, sie werden als Mikroatelektasen bezeichnet. Wenn Mikroatelektasen in großer Zahl über die gesamte Lunge verteilt sind, kommt es zu einem klinisch relevanten Rechts-Links-Shunt, radiologisch ist jedoch nichts erkennbar. Es wird eine zentrale Zyanose hervorgerufen, da das arterielle Blut durch den vergrößerten intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt nicht ausreichend Sauerstoff erhält [47].

### **1.1.2.2 Euler-Liljestrand-Mechanismus**

Es existiert ein physiologischer Mechanismus, um den eben beschriebenen intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt zu vermindern. Dieser als Euler-Liljestrand-Mechanismus bezeichnete Reflex bewirkt eine Engstellung der zum betreffenden Lungenbezirk gehörenden Gefäße bei alveolärer Hypoventilation. So wird Blut aus schlecht belüfteten Lungenbezirken in gut belüftete umgeleitet. Dieser physiologisch sinnvolle Reflex kann durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst werden.



So kommt es z.B. bei einer Hypokapnie zu einer pulmonalen Vasodilatation. Dies geschieht auch in hypoxischen Lungenarealen und führt somit zur Aufhebung des Euler-Liljestrand-Mechanismus.

Hyperkapnie dagegen bewirkt eine Vasokonstriktion. Es kommt zu einer Blutumverteilung in schlechter belüftete Lungenabschnitte. Die dortige Volumenbelastung bewirkt eine druckpassive Gefäßdilatation, die ebenfalls zu einer erneuten Erhöhung des Rechts-Links-Shunts führt.

In beiden Fällen kommt es zu einer Verschlechterung der Oxygenierung, da der intrapulmonale Rechts-Links-Shunt zunimmt [47], [21].

### **1.1.3 Die funktionelle Residualkapazität**

Das in der Lunge verbleibende Atemvolumen am Ende einer normalen Expiration bezeichnet man als funktionelle Residualkapazität. Durch sie werden stärkere Schwankungen der alveolären Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke während des Atemzyklus vermieden. Bei normaler funktioneller Residualkapazität herrscht ein optimales Ventilations-Perfusions-Verhältnis bei normalem pulmonalem Gefäßwiderstand.

Kommt es zu einer Verminderung der funktionellen Residualkapazität, so haben die kleinen Atemwege die Tendenz, während der Expiration zu kollabieren. Dies geschieht vorwiegend in den abhängigen Lungenpartien. Dadurch können die zugehörigen Alveolen nicht mehr ventiliert werden und es entstehen Atelektasen mit einer Shuntdurchblutung, wie in Kapitel 1.1.1 und 1.1.2 beschrieben. Bei der Inspiration werden diese kollabierten Anteile wieder eröffnet. Eine Verminderung der funktionellen Residualkapazität ergibt sich bei Alveolarkollaps mit Atelektasen sowie beim Lungenödem. Hierdurch wird die Shuntdurchblutung gesteigert und es entwickelt sich eine Hypoxie [34].

Zu einer Erhöhung der funktionellen Residualkapazität kommt es typischerweise beim Asthma bronchiale oder der chronisch obstruktiven Bronchitis. Über den durch die Obstruktion der Atemwege erhöhten Atemwegwiderstand kommt es zur Überblähung der Lunge, dem sogenannten „Air trapping“ und damit zur Erhöhung der Menge der in

der Lunge verbleibenden Luft nach der Ausatmung [34].

#### **1.1.4 Verminderung der Compliance**

Die Volumendehnbarkeit der Lunge wird als Compliance bezeichnet. Diese hängt von der Dehnbarkeit des Lungengewebes sowie vom Lungenvolumen ab. Eine Abnahme der Compliance wird z.B. bewirkt durch ein Lungenödem, Pneumonien, Lungenfibrosen, ARDS, Pleuraerguss, Pneumothorax oder Zwerchfellhochstand. Ist die Compliance vermindert, so muss die Atemarbeit gesteigert werden, um eine ausreichende alveoläre Ventilation aufrechtzuerhalten. Hierdurch kann es zur Dyspnoe, aber auch zur Ermüdung der Atemmuskulatur bis hin zu deren Versagen kommen [34].

### **1.2 Akutes Lungenödem**

#### **1.2.1 Definition und Ätiologie**

Ein Lungenödem bezeichnet einen massiven Austritt von Flüssigkeit aus den Lungenkapillaren in das Interstitium und den Alveolarraum. In den meisten Fällen geschieht dies bei einem akuten Linksherzversagen durch Rückstau des Blutes in die Lungengefäße und eine dadurch bedingte Druckerhöhung im kleinen Kreislauf mit Austritt von Flüssigkeit in das Lungengewebe. Bedingt wird das akute Linksherzversagen zumeist durch einen Myokardinfarkt, durch eine Myokarditis, eine hypertone Krise, Herzrhythmusstörungen oder dekompensierte Klappenvitien. Mögliche nichtkardiale Ursachen für ein Lungenödem sind ein herabgesetzter onkotischer Druck, eine Permeabilitätssteigerung der Lungenkapillaren z.B. allergischer oder toxischer Genese oder auch ein erniedrigter Alveolardruck wie etwa beim Postexpansionslungenödem oder beim Höhenlungenödem [15], [36].

### 1.2.2 Einteilung und Klinik

Klinische Zeichen eines Lungenödems:

- Dyspnoe, Orthopnoe
- Husten
- Zyanose/Blässe
- Rasselgeräusche und Giemen über beiden Lungenflügeln
- Schaumiger Auswurf
- Häufig eine deutliche Hypertonie
- Hinweise auf eine Herzinsuffizienz, z.B. Beinödeme

Zusätzlich sollte man die kardiale Anamnese des Patienten erfragen und die bereits bestehende Medikation, die auf eine Herzinsuffizienz hinweisen könnte, wie z.B. Diuretika.

*Tabelle 1.1: Klinische Zeichen eines Lungenödems nach [63], [53]*

**Stadium 1:** Es kommt zu einer erhöhten Filtration von Flüssigkeit durch die Lymphgefäße. Daher ist das peribronchiale Gewebe durch den erhöhten Flüssigkeitsdurchsatz verbreitert. Trotzdem kommt es durch den erhöhten lymphatischen Abfluss nicht zu einer Vergrößerung des interstitiellen Volumens.

**Stadium 2, interstitielles Lungenödem:** Wenn die filtrierte Flüssigkeitsmenge aus den pulmonalen Kapillaren größer ist als die Kapazität der Lymphgefäße, akkumuliert Flüssigkeit im sehr lockeren interstitiellen Gewebe, das die Bronchiolen, Arteriolen und Venolen umgibt.

**Stadium 3, alveoläres Lungenödem:** Mit Zunahme der filtrierten und in das Interstitium übertretenden Flüssigkeit wird die Aufnahmekapazität des lockeren interstitiellen Bindegewebes überschritten. Es kommt zur Erweiterung des weniger dehnbaren interstitiellen Raums der alveolokapillären Septen. Schließlich kommt es zur alveolären Flüssigkeitsansammlung mit sehr rascher Abnahme der Gasaustauschoberfläche [15].

### 1.2.3 Diagnose

Diagnostiziert wird das akute Lungenödem durch die typische Klinik. Zu den notwendigen apparativen Untersuchungen zählen eine Röntgen-Thorax-Aufnahme sowie eine Echokardiographie.

Typische radiologische Zeichen des akutes Lungenödems sind parahiläre, schmetterlingsförmige Lungenverschattungen sowie bei Linksherzinsuffizienz Herzverbreiterung und Kerley-B-Linien [63], [62], [35].

### 1.2.4 Therapie

Standardtherapie des Lungenödems:

- Lagerung: Oberkörper hoch, Beine herab
- Sauerstoffgabe
- Diuretika intravenös
- Vorlastsenkung durch Nitroglycerin abhängig vom Blutdruck (systolisch >100 mmHg)
- Bei kardiogenem Schock: Gabe von Sympathomimetika
- Morphin zur Besserung der subjektiven Atemnot und Sedierung
- Eventuell CPAP-Therapie oder nichtinvasive Beatmung, bei Ateminsuffizienz Intubation

*Tabelle 1.2: Standardtherapie beim akuten Lungenödem nach [15], [24]*

Zu den symptomatischen Sofortmaßnahmen beim akuten Lungenödem gehört die Oberkörperhochlagerung mit herabhängenden Beinen, um den venösen Rückstrom zu senken. Dazu wird Sauerstoff über eine Nasensonde gegeben [62].

Die medikamentöse Standardtherapie umfasst Diuretika intravenös. Zur Vorlastsenkung wird Nitroglycerin gegeben. Dabei sollte der systolische Blutdruck mehr als 100 mmHg betragen. Bei Patienten im kardiogenen Schock mit Hypotension empfiehlt sich dagegen der Einsatz von Sympathomimetika. Die Gabe von Morphin erfolgt zum einen zur Sedierung, zum anderen zur Besserung der subjektiven Atemnot. Des Weiteren kann damit eine Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch eine Senkung der Sympathikusaktivität erreicht werden [62].

Nach den symptomatischen Sofortmaßnahmen empfiehlt sich eine kausale Therapie, wie etwa die Nachlastsenkung bei hypertoner Krise, z.B. mit Nitraten, die Behandlung einer akuten Linksherzinsuffizienz, z.B. bei Klappenvitien oder Myokardinfarkt, oder von akuten Herzrhythmusstörungen, bei Niereninsuffizienz mit Überwässerung eine Dialyse, beim Höhenlungenödem Sauerstofftherapie und Abtransport auf niedrigere Höhe etc. [27]. In den letzten Jahren werden beim akuten Lungenödem zunehmend die nichtinvasive Beatmung oder die CPAP- Therapie erfolgreich angewendet [9], [20], [36].

### **1.3 Die Historie der Beatmung**

#### **1.3.1 Erste Berichte über Beatmung**

Bereits in der Bibel in 2. Könige 4, 32-35, wird über Mund-zu-Mund-Beatmung berichtet, als der Prophet Elisa ein Kind wiederbelebt. Auch Überlieferungen aus dem 6. Jahrhundert von Aetius von Amida in seinem Werk "Terabiblion" berichten von Reanimationsmaßnahmen bei Erhängten und Ertrunkenen.

Im späten Mittelalter und der frühen Neuzeit traten solche Überlieferungen in den Hintergrund, vermutlich aufgrund der religiösen Ansicht, dass man nicht auf den Zeitpunkt des Todes Einfluss nehmen dürfe [58].

Erst im 16. Jahrhundert finden sich wieder Hinweise und Anleitungen zur Beatmung, wie etwa bei dem Brüsseler Anatom Andreas Vesalius in seinem 1543 veröffentlichten Werk "De humani corporis fabrica". Darin beschreibt er, wie bei Tieren die Lunge nach Eröffnung des Brustkorbs kollabiert und dass es möglich sein müsste, mithilfe eines Rohres in der Trachea die Lungen durch Hineinblasen wieder zu entfalten [7].

Aus dem 18. Jahrhundert wird über Mund-zu-Mund- oder Blasebalg-Beatmung berichtet.

Mitte des 19. Jahrhunderts wurden dann manuelle Beatmungsmethoden eingeführt. Dies funktionierte im Sinne einer Nachahmung der natürlichen Atmung bei Atemstillstand durch rhythmische Brustkorberweiterung und nachfolgende Brustkorbkompensation unter Verzicht auf eine Luftinsufflation durch den Helfer.

Dies führte zu einem Methodenstreit über etwa 100 Jahre, in dem diskutiert wurde, ob nun die Brustkorbkompressionen oder aber die direkte Mund-zu-Mund- bzw. Blasebalgbeatmung überlegen seien [19].

### **1.3.2 Geschichte der nichtinvasiven Beatmung und CPAP-Therapie**

Auf die manuellen Beatmungsmethoden folgte der erste Ganzkörperrespirator, der 1838 von dem schottischen Arzt John Dalziel entwickelt und beschrieben wurde. Das Gerät bestand aus einem luftdichten Kasten, welcher den Patienten bis auf seinen Kopf komplett umschloss. Ein Blasebalg sorgte für den Unterdruck innerhalb des Kastens. Durch den Unterdruck um den Körper des Patienten erfolgte so eine Erleichterung der Atmung [42]. Allerdings hatte man zu diesem Zeitpunkt noch nicht an allen Orten Zugang zur Stromversorgung, so dass der Respirator nicht weit verbreitet war.

Dies gelang erst Philip Drinker 1929 mit der von ihm beschriebenen und entwickelten „Eisernen Lunge“, die eine Weiterentwicklung der beschriebenen Unterdruckbeatmung bedeutete [12]. Man hatte nun ohne weiteres Zugang zur Elektrizität, so dass die Geräte an vielen Orten verwendet werden konnten. In den 50-er-Jahren, während der Poliomyelitis-Epidemie, kam es in Kopenhagen zu einem erhöhten Bedarf an Unterdruckrespiratoren. Es ergaben sich Versorgungsengpässe, weshalb man auf alternative Beatmungsmethoden umsteigen musste. So kam die Positiv-Druckbeatmung in einer zunächst sehr personalintensiven Form zum Einsatz, indem die Patienten kontinuierlich über ein Tracheostoma mit einem Ambubeutel ventiliert wurden [59]. Überraschenderweise war die Überlebensrate der überdruckbeatmeten Patienten weitaus besser als die der unterdruckbeatmeten, so dass ab diesem Zeitpunkt die Überdruckbeatmung als Standardtherapie für Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz eingesetzt wurde [42].

Nachdem in den 60er-Jahren vor allem die invasive Überdruckbeatmung mittels endotrachealem Tubus verwendet wurde und die nichtinvasive Beatmung weitgehend in Vergessenheit geriet, erlebte sie in den 80er-Jahren eine Renaissance. Es wurde verstärkt an Funktion und Mechanik der Atmenpumpe geforscht und schließlich gab die Schlafmedizin mit der Anwendung von CPAP bei obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom

Anstöße zur Anwendung nichtinvasiver Beatmungszugänge. Diese wurden zunächst nur elektiv verwendet und dann weiterentwickelt bis hin zur Indikation bei der Therapie der akuten ventilatorischen Insuffizienz [19].

## **1.4 Die Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz**

Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz stellen im klinischen Alltag eine besondere Herausforderung dar. Der Grund hierfür liegt an der Notwendigkeit einer möglichst raschen und ausreichenden Oxygenierung des Organismus durch Wiederherstellung oder Aufrechterhaltung der Atemtätigkeit und damit des Gasaustausches [48], [27], [57], [35].

### **1.4.1 Invasive Beatmung**

Die bewährte Methode zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Atemtätigkeit ist die invasive Beatmung über einen Trachealtubus bzw. über ein Tracheostoma im Sinne einer kontrollierten Beatmung und wird seit mehreren Jahrzehnten erfolgreich durchgeführt. Hierbei wird in der akuten Notfallsituation die Atemarbeit vollständig durch das Beatmungsgerät ersetzt. Um dieses ohne weitere Komplikationen durchführen zu können, muss der Patient ausreichend analgosediert und relaxiert werden [20], [57].

### **1.4.2 Nichtinvasive Beatmung**

Seit den 90er-Jahren werden zunehmend Erfahrungen mit einer Beatmungsstrategie gesammelt, die aus dem Bereich der Schlafmedizin und Heimbeatmung stammt und in den Bereich der Intensivmedizin übernommen wurde. Dabei handelt es sich um die nichtinvasive Beatmung. Dies ist eine Form der assistierten Beatmung über eine dicht schließende Nasen- oder Gesichtsmaske oder einen Beatmungshelm. Dabei ist die nichtinvasive Beatmung genau wie die invasive Beatmung sowohl in volumen- als auch



in druckkontrollierten Modi möglich [69].

Bei der nichtinvasiven Beatmung wird die Arbeit der Atempumpe teilweise oder komplett vom Beatmungsgerät übernommen. Es kommt zu einer Reduktion der Atemarbeit und die erschöpfte Atempumpe erhält die Möglichkeit der Erholung. Dadurch kann in vielen Fällen eine Intubation vermieden werden [19], [4].

Nichtinvasive Beatmung kann jedoch nicht nur zur eventuellen Vermeidung einer invasiven Beatmung eingesetzt werden, sondern auch zur Entwöhnung von der maschinellen Beatmung. Die systematische Anwendung der nichtinvasiven Beatmung bei schwierig zu entwöhnenden Patienten konnte die Dauer der endotrachealen Intubation und damit der maschinellen Beatmung verkürzen und ebenso die Rate gescheiterter Entwöhnungen verbessern [6], [48]. Es gibt noch eine Fülle weiterer Bereiche, in denen nichtinvasive Beatmung als wesentliche Komponente der respiratorischen Therapie eingesetzt werden kann, wie z.B. in der perioperativen Phase im Aufwachraum bei noch nicht ausreichender Spontanatmung oder aber auch bei akuter Dekompensation der chronisch erschöpften Atempumpe bei Muskeldystrophie oder Kyphoskoliose zur Unterstützung der Atmenpumpe [6], [57], [4].

### **1.4.3 Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)**

Die CPAP-Therapie ist eine weitere Form der Atmungsunterstützung. „CPAP“ steht für „Continuous Positive Airway Pressure“ und bedeutet die Applikation eines kontinuierlichen positiven Atemwegsdrucks. Die Atmung des Patienten erfolgt hierbei also bei einem kontinuierlich über dem atmosphärischen Wert liegenden intrapulmonalen Druck [72]. Die Spontanatmung des Patienten ist dabei komplett erhalten, es handelt sich also um keine Beatmungsform. Fälschlicherweise wird die CPAP-Therapie jedoch im klinischen Alltag häufig zur nichtinvasiven Beatmung dazugezählt. Die praktische Anwendung erfolgt ähnlich wie bei der nichtinvasiven Beatmung über eine Nasen- oder eine Nasen-Mund-Maske [25], [57].

#### **1.4.4 Physiologische Wirkmechanismen von CPAP**

##### **1.4.4.1 Erleichterung der Atemarbeit durch Entlastung der Atempumpe bei der Inspiration**

Durch den bei der Inspiration erhöhten Atemwegsdruck kommt es zu einer Entlastung der Atempumpe. Dadurch wird die Inspiration unterstützt. Der erhöhte Atemwegsdruck ermöglicht des Weiteren die Wiedereröffnung sowie das Offenhalten atelektatischer Lungenareale und begünstigt so die Diffusion von Sauerstoff [16].

##### **1.4.4.2 Vergrößerung der funktionellen Residualkapazität bei der Expiration**

Die Ausatmung erfolgt bei CPAP gegen einen positiven Druck im Sinne eines externen PEEP. Ein Kollaps der Alveolen kann so verhindert werden und damit Atelektasen vorgebeugt werden. Dadurch erreicht man eine Vergrößerung der funktionellen Residualkapazität.

Da die Größe des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts vom Anteil der atelektatischen Lungenareale abhängt, führt CPAP somit zu einer Abnahme des Rechts-Links-Shunts im kleinen Kreislauf. In vielen Fällen kann so die Sauerstoffsättigung des Blutes verbessert werden [6], [47]. Insgesamt verbessern sich dadurch die atemphysiologischen Größen Compliance, pulmonalvaskulärer Widerstand, Atemarbeit und Ventilations-/Perfusions-Verhältnis [64].

##### **1.4.4.3 Verbesserung der myokardialen Auswurfleistung**

Durch die endobronchiale Druckapplikation bei der CPAP-Therapie erfolgt eine Erhöhung des intrathorakalen Drucks. Es geschieht eine Drosselung des Rückstroms zum Herzen im Sinne einer Vorlastsenkung und dadurch eine Verringerung des rechtsventrikulären Füllungsdrucks [68]. Gleichzeitig reduziert sich durch die Senkung

des Herzzeitvolumens auch die Nachlast durch eine Verringerung des Druckgradienten im linken Ventrikel und damit des systolischen Blutdrucks. Dadurch kommt es insgesamt zu einer Entlastung des Herzens mit Verbesserung der Pumpfunktion und Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion [27].

Diskutiert wird jedoch auch eine Abnahme der Koronarperfusion durch den erhöhten intrathorakalen Druck. Dies könnte eine erhöhte Rate an Myokardischämien zur Folge haben. Hinweise darauf zeigte eine Studie von Mehta et al 1999 [41]. Dieser Effekt konnte jedoch danach in keiner Studie bestätigt werden [23].

### **1.5 Indikationen für invasive Beatmung, nichtinvasive Beatmung und CPAP-Therapie**

Hauptindikation für eine Beatmung sind die respiratorische und die ventilatorische Insuffizienz. Das Ziel der nichtinvasiven Beatmung und der CPAP-Therapie ist es dabei, die endotracheale Intubation zu vermeiden. Denn obwohl die invasive Beatmung äußerst effektiv ist und die alveoläre Ventilation zuverlässig unterstützt, birgt sie einige Risiken und Nachteile.

Für die Durchführung der Intubation sind an Risiken Aspiration von Mageninhalt, Traumata an Zähnen, Hypopharynx, Ösophagus, Larynx, Trachea sowie Arrhythmien, Hypotension und Barotrauma zu nennen. Bei Anlage eines Tracheostomas gibt es zusätzlich noch das Risiko von Hämorrhagien, Stomainfektionen, Mediastinitis und akuten Verletzungen von Trachea und umgebenden Strukturen wie Ösophagus und Blutgefäßen [42]. Wird der Patient dann über einen längeren Zeitraum invasiv beatmet, so erhöht sich das Risiko für nosokomiale Pneumonien, da der Tubus eine Leitschiene für Mikroorganismen darstellt. Weitere Probleme können nach der Entfernung des Tubus auftreten, z.B. eine Obstruktion der oberen Atemwege durch Dysfunktion der Stimmbänder oder Schwellung des Larynx [66].

Bei der nichtinvasiven Beatmung dagegen ist es möglich, auf eine tiefe Analgosedierung zu verzichten. Außerdem wird eine intermittierende Anwendung ermöglicht, so dass der Patient zur normalen Nahrungsaufnahme fähig ist und über erhaltene

Kommunikationsmöglichkeiten verfügt [6]. Des Weiteren erfolgt eine verbesserte Sekretclearance durch einen physiologischen Hustenstoß im Vergleich zur Intubation, eine Verringerung nosokomialer Infektionen wie z.B. Respirator-assoziierten Pneumonien durch Fehlen eines endotrachealen Fremdkörpers, erhaltenes Schluckvermögen mit Vermeidung von Mikroaspiration sowie die Vermeidung von Schäden in der Trachea wie z.B. Druckschäden der Schleimhaut, Trachealstenose oder einer Tracheomalazie [19]. Als Nachteile sind eine erhöhte Aspirationsgefahr, ein unsicherer Beatmungszugang, eine häufig schwierigere Beatmungseinstellung sowie häufigere Hautläsionen wie etwa Nasenrückenulcera zu nennen. Verwendet wird die nichtinvasive Beatmung bei verschiedensten Formen der akuten respiratorischen und ventilatorischen Insuffizienz, so bei exazerbierter COPD, kardiogenem Lungenödem, aber auch bei der chronischen ventilatorischen Insuffizienz, wie z. B. bei neuromuskulären Erkrankungen [39], [14]. Weitere Einsatzgebiete sind z.B. das Weaning von der invasiven Beatmung [34].

Der Einsatz der CPAP-Therapie erfolgt vor allem in Bereichen der respiratorischen Erkrankungen ohne ventilatorische Insuffizienz. Die Vorteile einer CPAP-Therapie im Vergleich zu einer invasiven Beatmung sind dabei analog zu denen bei einer nichtinvasiven Beatmung.

CPAP hat vor allem bei Patienten mit kardiogenem Lungenödem einen hohen Stellenwert erlangt. Metaanalysen konnten belegen, dass sowohl die Intubationsrate also auch die Mortalität unter einer CPAP-Therapie gegenüber der konventionellen Therapie signifikant verbessert sind [71]. Dabei sollte CPAP frühzeitig parallel zur konventionellen medikamentösen Therapie angewendet werden [28]. Ein weiteres großes Einsatzgebiet von CPAP ist die Schlafmedizin, wie etwa beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom oder beim Obesitas-Hypoventilationssyndrom. Hier verhindert CPAP das Zusammenfallen der oberen Atemwege und verhindert damit Apnoen und Hypopnoen. Dabei wird gleichzeitig das Schnarchen verhindert. Man spricht bei dieser Therapie auch von der „pneumatischen Schienung“ der oberen Atemwege [6], [5].

## 1.6 Kontraindikationen für CPAP-Therapie und nichtinvasive Beatmung

Obwohl viele Patientengruppen von der nichtinvasiven Beatmung und der CPAP-Therapie profitieren können, sind auch ihr Grenzen gesetzt und Risiken zu beachten. In den folgenden Tabellen werden die relativen und absoluten Kontraindikationen für eine nichtinvasive Beatmung sowie für die CPAP-Therapie aufgeführt.

Relative Kontraindikationen für eine nichtinvasive Beatmung/CPAP-Therapie:

- Gesichtstrauma/-verbrennung
- Kürzlich zurückliegende Operation im Gesichtsbereich, im Bereich der oberen Luftwege oder am oberen Gastrointestinaltrakt
- Fehlende Schutzreflexe der oberen Atemwege
- Lebensbedrohliche Hypoxämie
- Hämodynamische Instabilität
- Schwere Begleiterkrankungen
- Bewusstseinstörung oder Koma
- Verwirrtheit/Agitation

*Tabelle 1.3: Relative Kontraindikationen für eine nichtinvasive Beatmung/CPAP-Therapie nach [2], [6]*

Absolute Kontraindikationen für die nichtinvasive Beatmung/CPAP-Therapie:

- Atemstillstand
- Herz-Kreislauf-Stillstand
- Unmöglichkeit, eine passende Maske für die nichtinvasive Beatmung anzupassen

*Tabelle 1.4: Absolute Kontraindikationen für eine nichtinvasive Beatmung/CPAP-Therapie nach [2], [6]*

## 1.7 Durchführung einer CPAP-Therapie

Für eine CPAP-Therapie werden eine passende Maske, eine Beatmungsmaschine, ein Bedienungsinterface sowie ein Schlauchsystem benötigt.

Zunächst wurden zur Durchführung die konventionellen Beatmungsgeräte für die invasive Beatmung verwendet, die dafür grundsätzlich geeignet sind. Jedoch ergaben sich im klinischen Alltag vielfach Probleme. Konventionelle Beatmungsgeräte verfügen über hoch entwickelte Alarmsysteme. Allerdings kommt es bei der nichtinvasiven Beatmung und der CPAP-Therapie zu hohen Leckagen im Bereich der Maske, die von diesen Geräten nicht kompensiert werden konnten und zu häufigen Alarmen führten. Außerdem war das großlumige Schlauchsystem mit in- und expiratorischem Schenkel unzweckmäßig, da es zu einer eingeschränkten Beweglichkeit des Patienten führte, aber auch zu einem hohen Gewicht an der Maske und einem großen Totraumvolumen [61].

So kam es zur Entwicklung modernerer Geräte speziell für das Einsatzgebiet der nichtinvasiven Beatmung und CPAP-Therapie. Dazu sind Beatmungsmasken in verschiedenen Größen verfügbar. Diese werden mit Haltebändern am Kopf befestigt.

Es gibt Nasenmasken sowie Nasen-Mund-Masken, sogenannte Fullface-Masken. Des

Weiteren werden insbesondere bei Nasenrückenulcera sowie Anpassungsschwierigkeiten Total-Face-Masken verwendet, die das gesamte Gesicht bedecken. Die Nasenmasken bieten dem Patienten zwar einen höheren Sitzkomfort, werden aber bei hochgradiger Dyspnoe im Rahmen akuter respiratorischer Insuffizienz durch die überwiegende Mundatmung in dieser Situation ineffektiv. Hierbei sind dann Nasen-Mund-Masken geeigneter [61].

Bei den Beatmungsschläuchen handelt es sich heute meist um leichtere, kürzere Einschlauchsysteme. Die kohlendioxidreiche Expirationsluft wird hierbei durch ein maskennah angebrachtes Expirationsventil ausgeblasen [40].

Vor der Durchführung der CPAP-Therapie sollte nach Möglichkeit eine kurze Erklärung der Vorgehensweise gegenüber dem Patienten erfolgen, um so dessen Compliance zu erhöhen. Im Folgenden erfolgen die Einstellung des Gerätes sowie die Anpassung einer Maske. Dann erfolgt das vorsichtige Aufsetzen der Maske. Sollte es der Zustand des Patienten erlauben, so kann er auch selber zunächst die Maske halten und einige Minuten ausprobieren. Bei vorhandener Toleranz der Therapie erfolgt dann die Fixierung der Maske am Gesicht mit Haltebändern [61].

## **1.8 CPAP im Rettungsdienst**

Bisher existieren zahlreiche Studien über die Effektivität der klinischen CPAP-Therapie bei Patienten mit kardiogenem Lungenödem. Systematische Untersuchungen ergaben, dass die Notwendigkeit der invasiven Beatmung und die Mortalität dieser Patienten signifikant gesenkt werden konnten [11]. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige Anwendung einen höheren Therapievorteil erbringt [23]. Eine Anwendung im Rettungsdienst erscheint somit vielversprechend [29], [61].

In Bezug auf die Wirksamkeit beim kardiogenen Lungenödem zeigte sich in klinischen Studien eine gleichwertige Wirksamkeit, so dass aufgrund der einfacheren Bedienung und der Kostenersparnis die Tendenz zur Verwendung von CPAP geht [17], [46].

Im DRK-Rettungsdienst Mittelhessen wurde die CPAP-Therapie 2006 eingeführt. Auf 6 arztbesetzten Rettungsfahrzeugen werden einfache CPAP-Systeme mitgeführt. Die Prüfung der Wirksamkeit einer präklinischen CPAP-Therapie bei kardiogenem

Lungenödem ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

### **1.9 Studienlage zur CPAP-Therapie bei kardiogenem Lungenödem**

In der Literatur existieren mehrere Vergleichsstudien von CPAP plus medikamentöser Standardtherapie versus medikamentöser Standardtherapie bei kardiogenem Lungenödem. Den meisten dieser Studien ist gemeinsam, dass sowohl die medikamentöse Therapie als auch die Applikation von CPAP erst in der Klinik begonnen wurden, nachdem die Patienten vom Rettungsdienst eingeliefert wurden. In nur sehr wenigen Studien und Fallberichten wurden Daten aus dem präklinischen Einsatz von CPAP erhoben.

Eine der ersten Studien, die sich mit der Anwendung von CPAP im präklinischen Bereich während des Rettungsdiensteinsatzes beschäftigte, ist eine prospektive Fallstudie von Kosowsky et al aus dem Jahr 2001. Es wurden 19 Patienten mit vermutetem kardiogenem Lungenödem mit CPAP behandelt und es zeigten sich eine gute Toleranz der CPAP-Maske sowie eine niedrige Intubationsrate [32].

Eine retrospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2003 der Arbeitsgruppe von Kallio et al zeigte eine signifikante Besserung der Vitalparameter unter einer präklinisch begonnenen CPAP-Therapie bei Patienten mit kardiogenem Lungenödem. Eine Kontrollgruppe existierte nicht [30].

2006 erschien eine nicht-randomisierte Studie von der Arbeitsgruppe um Hubble. 120 Patienten mit vermutetem akutem kardiogenem Lungenödem erhielten CPAP plus medikamentöse Standardtherapie, 95 Patienten erhielten nur die medikamentöse Standardtherapie. Es zeigte sich als primärer Studienendpunkt eine signifikant geringere Intubationsrate in der CPAP-Gruppe, in den sekundären Studienendpunkten ergab sich eine ebenfalls signifikant geringere Krankenhausmortalität, beide sowohl in einer Analyse aller Patienten, von denen 24 % letztlich kein akutes kardiogenes Lungenödem hatten sowie in der Subgruppenanalyse der Patienten mit der in der Klinik bestätigten Diagnose eines akuten Lungenödems [26].

Im Jahr 2007 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Plaisance eine randomisierte,



kontrollierte Studie mit 2 Therapiearmen, in die insgesamt 124 Patienten mit kardiogenem Lungenödem eingeschlossen wurden. Eine Gruppe wurde als „Early-CPAP“-Gruppe definiert, in der die CPAP-Therapie unmittelbar begonnen wurde und über 30 Minuten fortgeführt wurde, die letzten 15 Minuten erhielten die Patienten dann nur noch eine Sauerstofftherapie. Die andere Gruppe war die „Late-CPAP“-Gruppe, in welcher die Patienten zunächst die medikamentöse Standardtherapie erhielten, mit CPAP wurde nach 15 Minuten begonnen, nach weiteren 15 Minuten erhielten auch hier die Patienten nur noch eine reine Sauerstofftherapie. In der Early-CPAP-Gruppe kam es in den ersten 15 Minuten zu einer signifikanten Besserung der Vitalparameter im Vergleich zur Late-CPAP-Gruppe. Danach, als auch in der Late-CPAP-Gruppe CPAP verabreicht wurde, kam es zu einem Angleichen der Gruppen. In der Nachverfolgung zeigte die Early-CPAP-Gruppe eine signifikant geringere Intubationsrate und einen Trend zu einer niedrigeren Mortalität [52].

Erwähnenswert ist auch eine präklinische, randomisiert kontrollierte Studie von Thompson et al mit 71 Patienten aus dem Jahr 2008 zur Anwendung von CPAP beim akuten Atemnotsyndrom. Dazu zählten das akute kardiogene Lungenödem, COPD, Asthma bronchiale und Pneumonie. CPAP wurde durch Paramedics verabreicht. Es zeigte sich eine Reduktion der Intubationsrate um 30 % und eine Reduktion der Mortalität um 20 %, genauere statistische Angaben sind der Studie nicht zu entnehmen [65].

Eine weitere präklinische Studie stammt aus dem Jahr 2010 aus der Arbeitsgruppe Ducros et al. Es handelt sich um eine multizentrische randomisierte Studie mit 207 Patienten mit kardiogenem Lungenödem, in welcher die Patienten in eine CPAP-Gruppe plus medikamentöse Standardtherapie oder eine Gruppe mit medikamentöser Standardtherapie randomisiert wurden. Es gab einen kombinierten primären Studienendpunkt aus Tod und Intubationsrate innerhalb der ersten 2 Stunden Therapie, ein Ausbleiben beider Punkte wurde als erfolgreiche Behandlung gewertet. Eine solche war in der CPAP-Gruppe signifikant höher. In den sekundären Studienendpunkten fand sich u.a. die Krankenhausmortalität, die sich nicht signifikant von der in der Kontrollgruppe unterschied [13].

Im Jahr 2011 wurde von Frontin et al. eine präklinische Studie an 122 Patienten mit kardiogenem Lungenödem durchgeführt. Diese wurden entweder in eine CPAP-Gruppe

plus medikamentöse Standardtherapie randomisiert oder mit der medikamentösen Standardtherapie versorgt. Der kombinierte primäre Studienendpunkt war das Erreichen einer Atemfrequenz  $< 25$  /Min und eine Sauerstoffsättigung von  $> 90$  % innerhalb der ersten Stunde der Behandlung. Sekundärer Studienendpunkt war die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach Einschluss in die Studie. Weiterhin wurden die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, die Krankenhausaufenthaltsdauer, die Vitalparameter Herzfrequenz, mittlerer Blutdruck, Sauerstoffsättigung sowie das arteriell gemessene  $p\text{CO}_2$  erfasst. Es zeigte sich bezüglich des primären Studienendpunktes kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, ebenso bei der Analyse der Vitalparameter. Wurde jeder Aspekt des kombinierten Studienendpunktes einzeln betrachtet, so war die Atemfrequenz nach 60 Minuten in der Kontrollgruppe signifikant geringer als in der CPAP-Gruppe, die Sauerstoffsättigung war in der CPAP-Gruppe höher ohne statistische Signifikanz. Mortalität, Intubationsrate, Krankenhausaufenthaltsdauer sowie Aufenthaltsdauer auf Intensivstation ergaben keinen Unterschied zwischen den Gruppen [18].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 aus der Arbeitsgruppe von Williams verglich 5 Studien mit insgesamt 1002 Patienten, in denen CPAP bei kardiogenem Lungenödem präklinisch angewendet wurde. Es zeigte sich eine signifikant geringere Intubationsrate in der CPAP-Gruppe sowie eine niedrigere Mortalität. Die Krankenhausaufenthaltsdauer und die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation unterschieden sich nicht [70].

Im Folgenden werden Studien beschrieben, in denen die CPAP-Therapie bei kardiogenem Lungenödem in der Notaufnahme nach dem Transport in die Klinik begonnen wurde.

Eine schon etwas ältere Studie aus dem Jahr 1995 von Lin et al, in der ebenfalls CPAP-Therapie plus Standardtherapie und Standardtherapie bei 100 Patienten miteinander verglichen wurden, ergab eine signifikant geringere Intubationsrate in der CPAP-Gruppe [37].

Im Jahr 2002 konnten Kelly et al an 58 Patienten, die mit kardiogenem Lungenödem eingeliefert wurden und in eine CPAP-Gruppe plus Standardtherapie und in eine Standardtherapie-Gruppe randomisiert wurden, eine signifikant schnellere Besserung der Vitalparameter Herzfrequenz und Atemfrequenz sowie einen Trend zu einer

geringeren Krankenhausmortalität nachweisen [31].

Moritz et al zeigten 2003 an 30 Patienten mit Lungenödem im Vergleich von Boussignac-CPAP plus Standardtherapie mit der Standardtherapie eine signifikant schnellere Verbesserung der Vitalparameter Herzfrequenz und Atemfrequenz [44].

In der Studie von Crane et al wurden 2004 60 Patienten mit Lungenödem in eine BIPAP-, eine CPAP- und eine Standardtherapie-Gruppe randomisiert. Es zeigte sich ein Trend zu einer geringeren Krankenhausmortalität unter CPAP [8].

Auch Park et al verglichen 2004 an 80 Patienten BIPAP, CPAP und Standardtherapie bei akutem Lungenödem. Es kam unter BIPAP und CPAP zu einer schnelleren Verbesserung der Vitalparameter Atemfrequenz und Herzfrequenz, ebenso zeigten sich in beiden Gruppen eine signifikant geringere Intubationsrate und eine verminderte 15-Tage-Mortalität [49].

Dieperink et al untersuchten 2007 66 Patienten mit kardiogenem Lungenödem mit Boussignac-CPAP. Als Kontrollgruppe diente eine historische Patientengruppe. Es konnten eine signifikant kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer sowie eine niedrigere Intubationsrate in der CPAP-Gruppe nachgewiesen werden [10].

L'Her et al verglichen 2009 diese Therapieformen an 89 Patienten mit kardiogenem Lungenödem, die 75 Jahre und älter waren. Auch hier zeigte sich eine signifikant schnellere Besserung der Vitalparameter Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung sowie eine signifikant geringere 48-Stunden-Mortalitätsrate unter CPAP [33].

Eine der größten vorliegenden Studien wurde 2009 von Gray et al durchgeführt mit 1069 Patienten mit kardiogenem Lungenödem, die in eine BIPAP-, eine CPAP- und eine Standardtherapiegruppe randomisiert wurden. Es zeigte sich kein Unterschied in Mortalität und Intubationsrate zwischen den Gruppen, jedoch eine signifikante Verbesserung der Herzfrequenz in der BIPAP- und der CPAP-Gruppe sowie ein Trend zu einer geringeren Atemfrequenz, einer effektiveren Blutdrucksenkung und einer besseren Sauerstoffsättigung [23]. Erweitert wurde die Studie von Goodacre, einem Mitarbeiter aus dem Team von Gray, bezüglich der Langzeitmortalität. Dabei wurden die beschriebenen 1069 Patienten bis zu 6 Monate nachuntersucht. Es fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Langzeitüberlebens [22].

Eine der aktuellsten Studien stammt aus dem Jahr 2013 von der Arbeitsgruppe um Pirracchio. Aus einem Pool von 2286 Patienten wurden 314 mit CPAP behandelte

Patienten nach passenden Kriterien mit Patienten gematched, die eine medikamentöse Standardtherapie erhalten hatten. Dabei ergab die gematchte Analyse eine signifikante Reduktion der Intubationsrate in der CPAP-Gruppe bei fehlendem Unterschied in der Mortalität. In der nativen Auswertung vor dem Matching fand sich dieser Effekt nicht, auch die Kurzzeitmortalität unterlag in keiner der beiden Gruppen einer statistischen Relevanz [51].

Abschließend sollen noch 3 Metaanalysen zu diesem Thema erwähnt werden.

Winck et al konnten 2006 eine statistisch signifikante Mortalitätssenkung und eine geringere Intubationsrate in der CPAP-Gruppe im Vergleich mit der Standardtherapie bei akutem kardiogenem Lungenödem sehen [71], ebenso konnten Peter et al 2006 eine signifikant geringere Mortalität in der CPAP-Gruppe im Vergleich mit der Standardtherapie erkennen [50]. 2011 erfolgte eine Metaanalyse durch Mariani et al, welche eine signifikant niedrigere Mortalitäts- und Intubationsrate unter CPAP sahen, keinen Unterschied zwischen den Gruppen in Krankenhaus- und Intensivaufenthaltsdauer sowie einen Trend zu einer schnelleren Normalisierung der Vitalparameter Blutdruck, Herzfrequenz und Atemfrequenz ohne Signifikanznachweis [38].

### **1.10 Fragestellung**

Ein Lungenödem bezeichnet einen massiven Austritt von Flüssigkeit aus den Lungenkapillaren in das Interstitium und den Alveolarraum. In den meisten Fällen geschieht dies bei einem akuten Linksherzversagen im Sinne eines kardiogenen Lungenödems durch Rückstau des Blutes in die Lungengefäße und dadurch bedingte Druckerhöhung im kleinen Kreislauf mit Austritt von Flüssigkeit in das Lungengewebe. Bei der Therapie eines kardiogenen Lungenödems gehört in der klinischen Versorgung der Einsatz von CPAP neben der üblichen medikamentösen Therapie inzwischen weltweit zunehmend zum Therapiestandard. In zahlreichen Studien konnte dabei die Überlegenheit der Kombination beider Therapien im Vergleich zu einer reinen medikamentösen Therapie gezeigt werden. Dabei ergab sich ein besseres klinisches Outcome, je früher die Patienten behandelt wurden. Ein präklinischer Einsatz von CPAP bei kardiogenem Lungenödem erscheint damit lohnenswert.

Nach Einführung der Möglichkeit einer präklinischen CPAP-Therapie in den Einsatzfahrzeugen des Rettungsdienstes Mittelhessen des Deutschen Roten Kreuzes 2006 erfolgte die Erhebung von Daten über den präklinischen Einsatz von CPAP bei kardiogenem Lungenödem. Es stellte sich die Frage, ob ein frühzeitiger präklinischer Einsatz von CPAP für den Patienten ein besseres Outcome bedeutet. Besonders wichtig sind hierbei die klinischen Endpunkte Krankenhausmortalität und Intubationsrate. Die vorliegende Arbeit soll daher im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie als primäre Studienendpunkte klären:

- Kann beim kardiogenen Lungenödem durch eine präklinische CPAP-Therapie die Intubationsrate verringert werden?
- Ist die Krankenhausmortalität durch den präklinischen Einsatz von CPAP bei Patienten mit kardiogenem Lungenödem geringer?

Neben diesen vor allem aus Patientensicht entscheidenden Parametern sind aus pathophysiologischer, aber auch ökonomischer Sicht weitere Parameter bezüglich des Einsatzes einer präklinischen CPAP-Therapie wichtig. So sind zum Beispiel die Krankenhausaufenthaltsdauer, die Beatmungszeit, die Intensivaufenthaltsdauer, die Häufigkeit von Myokardinfarkten als Auslöser des kardiogenen Lungenödems, die Besserung der Vitalparameter bei den verschiedenen Behandlungswegen sowie die Transportzeiten wissenswert. Interessant sind weiterhin eine Analyse der Toleranz der applizierten CPAP-Therapie sowie der genutzten Drücke.

Als sekundäre Studienendpunkte und Fragestellungen wurden definiert:

- Verändert sich die Krankenhausaufenthaltsdauer?
- Hat präklinisches CPAP einen Einfluss auf die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation?
- Ändert sich die Beatmungsdauer?
- Wie verhalten sich die physiologischen Parameter Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck?
- Gibt es in einer Gruppe eine erhöhte Rate an Myokardischämien?

- Wird CPAP im Rettungsdienst von den Patienten toleriert und welche Drücke sind notwendig?
- Ändern sich die Transportzeiten in die Klinik durch eine präklinische CPAP-Therapie?

## **2 Methoden**

### **2.1 Studienaufbau und Ethik-Votum**

In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie wurden retrospektiv Patienten untersucht, die aufgrund eines kardiogenen Lungenödems an einer akuten Ateminsuffizienz litten und bereits präklinisch vom Rettungsdienst Mittelhessen des Deutschen Roten Kreuzes mit CPAP therapiert wurden. Eingeschlossen wurden Patienten aus dem Zeitraum von Februar 2006 bis Februar 2008. Als Kontrollgruppe diente retrospektiv ein Patientenkollektiv aus dem Jahr vor Studienbeginn, Februar 2005 bis Januar 2006, das ebenfalls aufgrund eines kardiogenen Lungenödems in das Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg gebracht worden war, jedoch nur die medikamentöse Standardtherapie ohne CPAP erhalten hatte.

Es handelt sich hierbei um eine Pilotstudie, um die Wirksamkeit einer CPAP-Therapie bei kardiogenem Lungenödem im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie zu evaluieren. Es sollten Daten gewonnen werden zur Planung zukünftiger randomisierter, kontrollierter Studien und um für eine solche Studie eine mögliche Stichprobengröße ermitteln zu können.

Die beschriebene retrospektive Auswertung wurde der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universität Marburg gemeldet und von dieser mit einem positiven Votum beschieden.

### **2.2 Stichprobenbeschreibung**

Eingeschlossen in die Studie wurden in einem ersten Schritt alle Patienten, die mit den klinischen Zeichen eines Lungenödems zwischen Februar 2005 und Februar 2008 notärztlich begleitet in das Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg gefahren wurden. Hierfür wurden die Einsatzprotokolle des Rettungsdienstes Mittelhessen des Deutschen Roten Kreuzes aus dem genannten Zeitraum gesichtet und diejenigen Patienten mit der notärztlich gestellten Verdachtsdiagnose eines

kardiogenen Lungenödems herausgefiltert. Eingeschlossen wurden dabei nur Patienten mit einer initialen Sauerstoffsättigung von  $< 90\%$ . Hierbei handelte es sich insgesamt um 171 Patienten, davon 95 Patienten, die eine CPAP-Therapie erhalten hatten und 76 Patienten, welche die medikamentöse Standardtherapie erhalten hatten. Im nächsten Schritt wurden die klinischen Daten laut der Patientenakte der Klinik aus dieser Gruppe von Patienten analysiert. Ausgeschlossen wurden dabei die Patienten, bei denen sich aufgrund der Diagnostik in der Klinik die Verdachtsdiagnose kardiogenes Lungenödem nicht bestätigte. Bei 51 Patienten in der CPAP-Gruppe und bei 42 Patienten aus der Kontrollgruppe konnte aufgrund der klinischen Daten die Diagnose bestätigt werden. Zuletzt erfolgte die Bildung von Matched Pairs. Hier wurden insgesamt je 39 Patienten in die Studien- bzw. Kontrollgruppe aufgenommen. Dabei wurde nach Alter, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz zu Beginn des Rettungsdiensteinsatzes gematched.

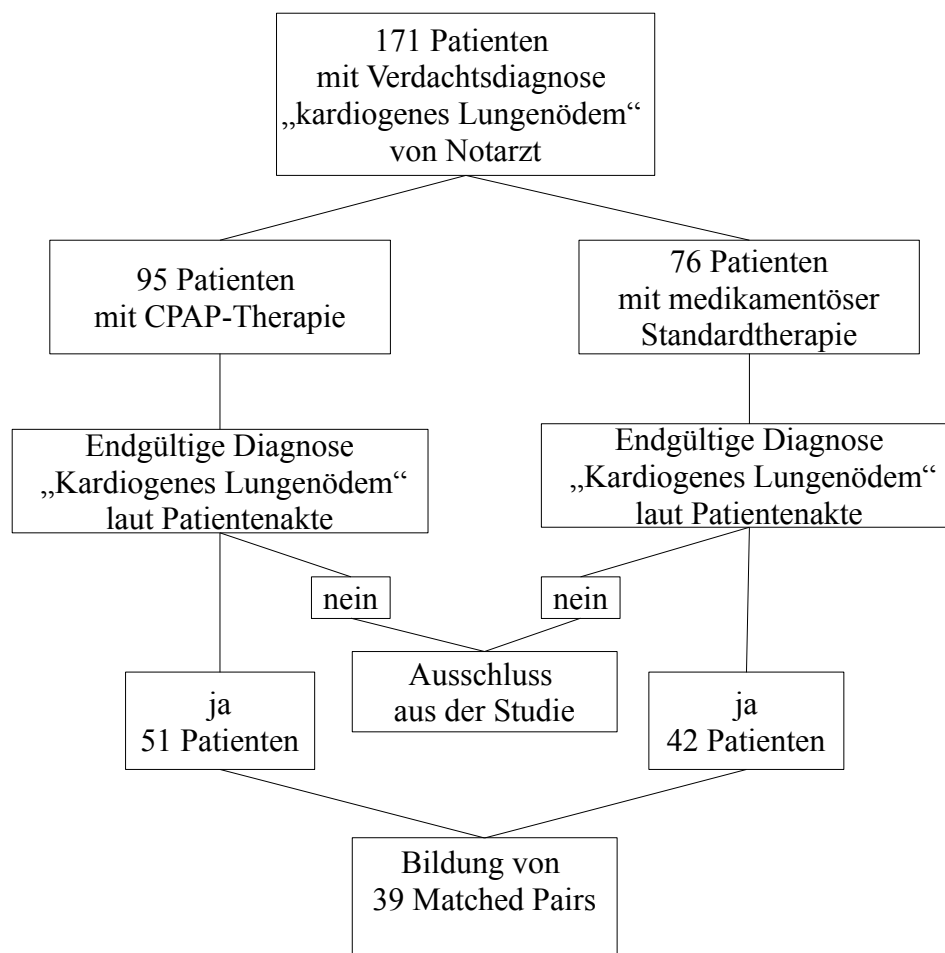


Abbildung 2.1: Bildung der Stichprobe



	CPAP-Gruppe	Kontrollgruppe	Differenz der Mittelwerte
Alter (Jahre)	76,9	76,7	n.s.
Herzfrequenz (Schläge/min)	119,3	119,7	n.s.
SaO <sub>2</sub> (%)	79,4	79,8	n..s.

*Tabelle 2.1: Bildung von Matched Pairs*

### 2.3 Studienendpunkte

Als primäre Studienendpunkte wurden die Intubationsrate sowie die Krankenhausmortalität festgelegt. Als sekundäre Studienendpunkte wurden die Krankenhausaufenthaltsdauer, die Beatmungsdauer, die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, die Vitalparameter Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Sauerstoffsättigung, die Häufigkeit von Myokardischämien sowie die Transportzeiten im Rettungsdienst analysiert. Auf eine Auswertung des diastolischen Blutdrucks sowie der Atemfrequenz wurde bei deutlich zu wenig Angaben in der Kontrollgruppe in den Einsatzprotokollen des Rettungsdienstes Mittelhessen des Deutschen Roten Kreuzes verzichtet.

Ebenso konnten Daten erhoben werden zur Toleranz der CPAP-Therapie sowie zu den eingesetzten CPAP-Drücken.

### 2.4 Schulung der Notärzte

Im Vorfeld der Studie fand eine Schulung der im Rettungsdienst Mittelhessen des Deutschen Roten Kreuzes arbeitenden Notärzte statt. Dabei wurden Indikationen für eine präklinische CPAP-Therapie erklärt und die Kontraindikationen aufgezeigt. Des Weiteren wurde die aktuelle Studienlage zur CPAP-Beatmung bei kardiogenem Lungenödem auf Intensivstationen sowie die Studienplanung zur präklinischen CPAP-Therapie erläutert. Dann wurden die Notärzte dazu angehalten, ab Februar 2006 alle

Patienten mit Lungenödem, die den Einschlusskriterien entsprachen und bei denen keine Kontraindikationen vorlagen, neben der medikamentösen Standardtherapie mit einer CPAP-Maske zu therapieren.

## 2.5 Verwendetes CPAP-System

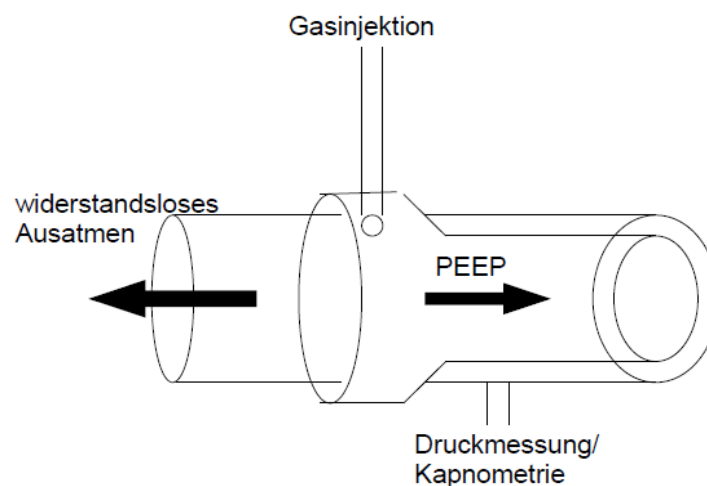


Abbildung 2.2: Prinzip der Boussignac-CPAP-Masken

Der Rettungsdienst Mittelhessen des Deutschen Roten Kreuzes verwendet ein Boussignac-CPAP-System der Firma Vygon. Bei diesem System ist neben dem Ventilelement und der Einmal-Nasen-Mund-Maske nur eine Frischgasquelle nötig. Dadurch ist das System einfach und kann in wenigen Sekunden bereitgestellt werden.

Der positive Atemwegsdruck wird mit Hilfe eines virtuellen Ventils erzeugt, ein Respiратор wird nicht benötigt. Das Beatmungsgas wird durch seitliche Kanäle geführt, die sich in distaler Richtung verjüngen. Dadurch erhöht sich die Strömungsgeschwindigkeit des Gases. Mit dieser hohen Geschwindigkeit gelangt das Gas in das Zentrum und verwirbelt dort. Dieser Wirbel erzeugt einen steuerbaren Druck, das virtuelle Ventil, durch welches der Patient ohne einen zusätzlichen mechanischen Widerstand ausatmen kann. Das System ist auf diese Weise jederzeit offen und gewährleistet gleichzeitig auf der Patientenseite den gewünschten positiven Druck [67].

## 2.6 Intubationskriterien

In der genannten Schulung der Notärzte für die Implementation von CPAP im Rettungsdienst Mittelhessen des Deutschen Roten Kreuzes wurden generelle Verfahrensanweisungen herausgegeben. Darin befanden sich unter anderem Intubationskriterien unter einer CPAP-Therapie.

Kriterien für eine Intubation unter einer CPAP-Therapie:

- Verschlechterung des Patientenzustandes
- Nichttoleranz der CPAP-Therapie
- Respiratorische Insuffizienz
- Gefahr der Aspiration

*Tabelle 2.2: Kriterienkatalog für eine Intubation unter einer CPAP-Therapie*

## 2.7 Dokumentation

### 2.7.1 Einsatzprotokolle im Rettungsdienst Mittelhessen des Deutschen Roten Kreuzes

Im Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes in Marburg wird über jede Fahrt standardgemäß ein Einsatzprotokoll erstellt. Diese dokumentieren die wesentlichen Daten zum Patienten.

Dokumentation in den Einsatzprotokollen des Rettungsdienstes des Deutschen Roten Kreuzes in Mittelhessen:

- Anamnese
- Untersuchungsbefund
- Vitalparameter bei Eintreffen des Rettungsdienstes und bei Übergabe in der Klinik: Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz
- Erstdiagnose, gestellt durch den Notarzt
- Gegebene Medikamente
- Durchgeführte Maßnahmen
- Status des Patienten bei der Übergabe in der Klinik

*Tabelle 2.3: Dokumentation in den Einsatzprotokollen im Rettungsdienst*

### 2.7.2 Fragebogen für die Notärzte bei CPAP-Beatmung

Zusätzlich zu den Einsatzprotokollen wurde ein Fragebogen entworfen, auf den die Notärzte über das Internet Zugang hatten. Dieser Fragebogen diente primär der Qualitätssicherung und ist über mehrere Jahre genutzt worden. Nach jedem Einsatz mit einem Patienten aus der Studiengruppe wurde ein Fragebogen von dem zuständigen Notarzt bearbeitet. Dabei wurden genauere Details über den stattgehabten Einsatz abgefragt, die in den Einsatzprotokollen nicht erfasst werden (siehe Anhang Kap. 7.1).

### 2.7.3 Nachverfolgung der Patienten in der Klinik

Die in der Klinik gespeicherten Patientendaten wurden verwendet, um den klinischen Verlauf des jeweiligen Patienten nachzuverfolgen.

<p>Erfassung der Patientendaten in der Klinik:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Auswertung der radiologischen Daten durch einen Facharzt</li><li>• Herzenzyme (Troponin I)</li><li>• Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (in Stunden)</li><li>• Beatmungspflichtigkeit mit Beatmungsdauer (in Stunden) und Beatmungsmodus (invasiv, nichtinvasiv, CPAP)</li><li>• Krankenhausaufenthaltsdauer (in Tagen)</li><li>• Krankenhausmortalität</li><li>• Entlassungsdiagnosen</li></ul>
---

*Tabelle 2.4: Erfassung der Patientendaten in der Klinik*

## 2.8 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Version 21.0, 2012) durchgeführt. Zur Beschreibung des Untersuchungskollektives wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimal- und Maximalwerte bestimmt.

Die Auswertung der erhobenen kategorialen Daten, also Intubationsrate, Krankenhausmortalitätsrate und Myokardinfarktrate, erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Bei einer zu kleinen Stichprobe wurde der Fisher-Yates-Test verwendet.

Weiterhin erfolgte eine Auswertung des Vergleichs der metrischen Daten zwischen CPAP-Gruppe und Kontrollgruppe, also der Krankenhausaufenthaltsdauer, der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, der Beatmungstunden sowie der Vitalparameter. Ebenso wurden die Verläufe der Vitalparameter innerhalb einer Gruppe für einen Innergruppenvergleich ausgewertet. Zunächst wurde der Kolmogoroff-Smirnov-Test auf Normalverteilung durchgeführt. Lag eine Normalverteilung vor, erfolgte eine Signifikanzberechnung mittels T-Test für Stichproben mit paarigen Werten. Lag keine Normalverteilung vor, so erfolgte die Auswertung mittels Wilcoxon-Standardtest. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 festgelegt.

### 3 Ergebnisse

Es erfolgt, wenn nicht anders aufgeführt, eine deskriptive Darstellung der Daten sowie eine Aufführung der jeweils berechneten p-Werte.

#### 3.1 Baseline-Charakteristika

Eingeschlossen in die Studie wurden insgesamt 78 Patienten, davon wurden 39 Patienten mittels medikamentöser Standardtherapie behandelt, die anderen 39 Patienten erhielten zusätzlich eine CPAP-Therapie.

Im Folgenden werden zunächst die bereits im Methodenteil genannten gematchten Ausgangsparameter vor Therapiebeginn in den beiden Patientengruppen aufgeführt, zusätzlich wird die Geschlechterverteilung gezeigt.

Die gematchten Daten unterlagen einer Normalverteilung, die genannten p-Werte wurden mit dem T-Test für Stichproben mit paarigen Werten ermittelt.

	Gesamtkollektiv (n=78)	CPAP-Gruppe (n=39)	Kontrollgruppe (n=39)	p-Wert
Geschlecht	44 m (48,4%) 47 w (51,6%)	16 m (41,0%) 23 w (59,0%)	21 m (53,8%) 18 w (46,2%)	
Alter	76,8 ± 10,1	76,9 ± 10,1	76,7 ± 10,2	p = 0,24
Sauerstoffsättigung zu Beginn des Einsatzes	79,9 ± 9,2	79,54 ± 8,24	79,71 ± 10,29	p = 0,17
Herzfrequenz zu Beginn des Einsatzes	119,5 ± 24,5	119,86 ± 25,58	119,78 ± 24,28	p = 0,32

*Tabelle 3.1: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs anhand der gematchten Parameter sowie Geschlechterverteilung*

### 3.2 Hauptzielparameter

Zunächst erfolgte die Untersuchung der Hauptfragestellungen. Zur Frage, ob beim kardiogenen Lungenödem durch eine präklinische CPAP-Therapie die Intubationsrate verringert werden kann, wurde die Intubationsrate in beiden Gruppen verglichen, zur Frage, ob der präklinische Einsatz von CPAP die Krankhausmortalität günstig beeinflussen kann, wurde diese in beiden Gruppen untersucht.

#### 3.2.1 Intubationsrate

	CPAP-Gruppe (n=39)	Kontrollgruppe (n=39)
Intubationsrate	5,13% (2 Patienten)	20,51% (8 Patienten)
p-Wert	p = 0,043	

Tabelle 3.2: Vergleich der Intubationsrate

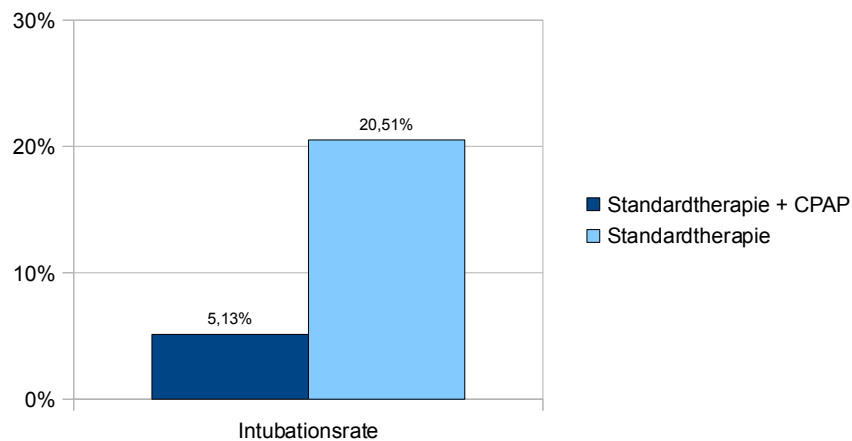


Abbildung 3.1: Intubationsrate

Die Auswertung der Daten bezüglich der Intubationsrate erfolgte mit dem Fisher-Yates-Test bei zu kleiner Stichprobe für einen Chi-Quadrat-Test. Die Intubationsrate war in der CPAP-Gruppe statistisch signifikant geringer als in der Kontrollgruppe.



### 3.2.2 Krankenhausmortalitätsrate

	CPAP-Gruppe (n=39)	Kontrollgruppe (n=39)
Krankenhausmortalitätsrate	12,82% (5 Patienten)	23,08% (9 Patienten)
p-Wert	p = 0,238	

Tabelle 3.3: Vergleich der Krankenhausmortalitätsrate

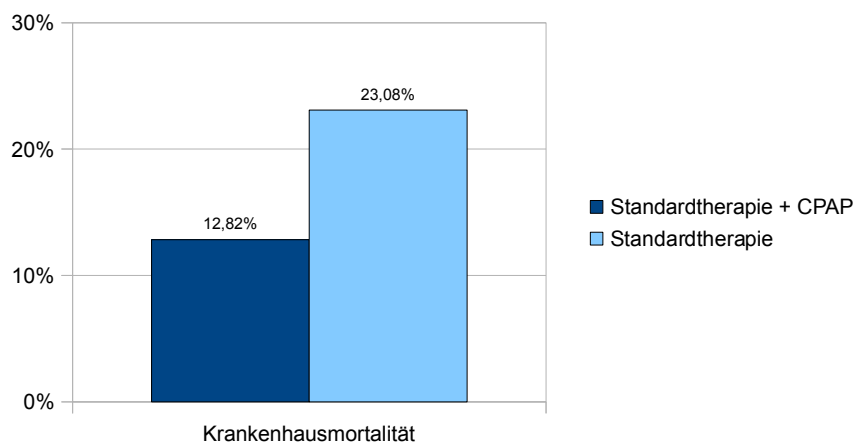


Abbildung 3.2: Krankenhausmortalität

Die Auswertung der Daten zur Krankenhausmortalität erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Es zeigt sich ein Trend zu einer geringeren Mortalität in der CPAP-Gruppe.

### 3.3 Sekundäre Studienendpunkte

#### 3.3.1 Krankenhausaufenthaltsdauer

Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	Minimum	Maximum
CPAP-Gruppe (n = 39)	13,77 $\pm$ 8,26	5,1	35,9
Kontrollgruppe (n = 39)	10,18 $\pm$ 7,16	0,49	37,95
p-Wert	p = 0,084		

Tabelle 3.4: Vergleich der Krankenhausaufenthaltsdauer

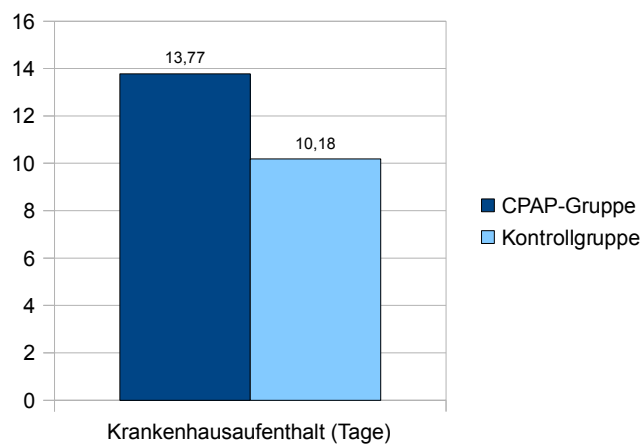


Abbildung 3.3: Krankenhausaufenthaltsdauer (in Tagen)

Die Daten zur Krankenhausaufenthaltsdauer waren nicht normalverteilt, daher erfolgte die Signifikanzberechnung mittels Wilcoxon-Standardtest. Es zeigt sich ein deutlicher Trend zu einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer in der Kontrollgruppe.

### 3.3.2 Aufenthaltsdauer auf Intensivstation

Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (Stunden)	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	Minimum	Maximum
CPAP-Gruppe (n=39)	61,41 $\pm$ 43,12	16,32	200
Kontrollgruppe (n=39)	98,01 $\pm$ 59,9	2,5	245,28
p-Wert	p = 0,024		

Tabelle 3.5: Vergleich der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation

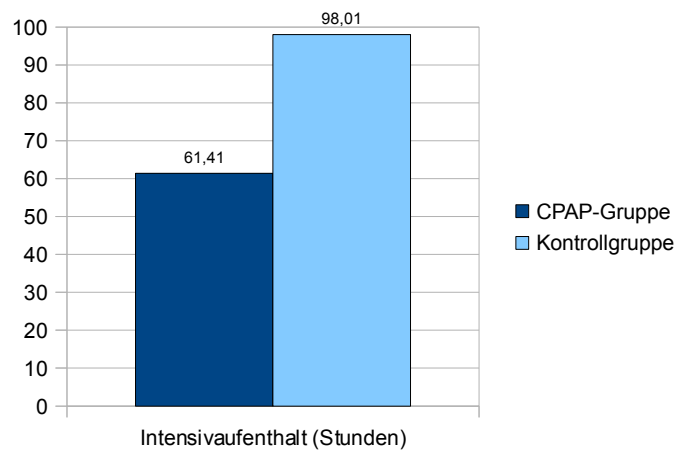


Abbildung 3.4: Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (in Stunden)

Die Daten zur Aufenthaltsdauer auf Intensivstation waren normalverteilt, daher erfolgte eine Auswertung mittels T-Test für Stichproben mit paarigen Werten. Dabei zeigte sich eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer auf Intensivstation in der CPAP-Gruppe.

### 3.3.3 Beatmungsstunden

Beatmungsstunden	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	Minimum	Maximum
CPAP-Gruppe (n = 39)	9,92 $\pm$ 12,14	0	58
Kontrollgruppe (n = 39)	15,65 $\pm$ 39,79	0	196
p-Wert	p = 0,833		

Tabelle 3.6: Vergleich der Beatmungsstunden

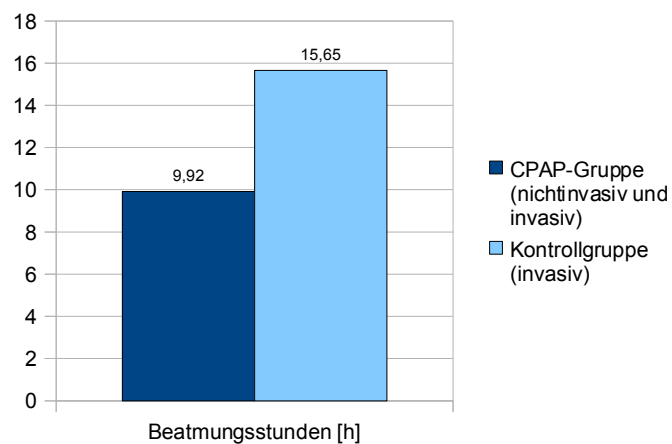


Abbildung 3.5: Beatmungsstunden

Die Daten zu den Beatmungsstunden waren nicht normalverteilt. Daher erfolgte die Auswertung mittels Wilcoxon-Standardtest. Es zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

### 3.3.4 Vitalparameter

#### 3.3.4.1 Ausgangswerte der Vitalparameter

In der folgenden Tabelle werden die Ausgangsparameter der erhobenen Vitalparameter dargestellt.

	CPAP-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Herzfrequenz (n/min)	119,3 ± 25,4	119,7 ± 24,0	p = 0,58
Systolischer Blutdruck (mmHg)	157,9 ± 38,6	168,9 ± 45,7	p = 0,17
Sauerstoffsättigung (%)	78,6 ± 7,6	78,7 ± 9,4	p = 0,32

*Tabelle 3.7: Ausgangswerte der Vitalparameter*

#### 3.3.4.2 Innergruppenvergleich der Vitalparameter

Zunächst erfolgt die Auswertung eines Innergruppenvergleichs der einzelnen Vitalparameter. So wurden sowohl innerhalb der CPAP-Gruppe als auch innerhalb der Kontrollgruppe Vergleiche zwischen den Ausgangsparametern zu Beginn des Rettungsdiensteinsatzes sowie bei Übergabe des Patienten in der Klinik berechnet.

##### 3.3.4.2.1 Herzfrequenz

CPAP-Gruppe	zu Beginn des Einsatzes	am Ende des Einsatzes
Herzfrequenz (n/min)	119,81 ± 25,13	103,08 ± 20,97
p-Wert (n = Anzahl der verglichenen Paare)	p = 0,00 (n = 36)	

*Tabelle 3.8: Analyse der Herzfrequenz (n/min) im Innergruppenvergleich der CPAP-Gruppe*

In der CPAP-Gruppe zeigt sich im Innergruppenvergleich am Ende des Rettungsdienst-einsatzes eine hochsignifikante Besserung der Herzfrequenz im Vergleich zum Beginn des Einsatzes.

Kontrollgruppe	zu Beginn des Einsatzes	am Ende des Einsatzes
Herzfrequenz (n/min)	122,16 ± 21,71	107,84 ± 19,66
p-Wert (n = Anzahl der verglichenen Paare)	p = 0,00 (n = 31)	

*Tabelle 3.9: Analyse der Herzfrequenz (n/min) im Innergruppenvergleich der Kontrollgruppe*

In der Kontrollgruppe zeigt sich im Innergruppenvergleich am Ende des Rettungsdienst-einsatzes eine hochsignifikante Besserung der Herzfrequenz im Vergleich zum Beginn des Einsatzes.

#### 3.3.4.2.2 Systolischer Blutdruck

CPAP-Gruppe	zu Beginn des Einsatzes	am Ende des Einsatzes
Systolischer Blutdruck (mmHg)	156,22 ± 38,89	136,14 ± 22,48
p-Wert (n = Anzahl der verglichenen Paare)	p = 0,000 (n = 37)	

*Tabelle 3.10: Analyse des systolischen Blutdrucks (in mmHg) im Innergruppenvergleich der CPAP-Gruppe*

In der CPAP-Gruppe zeigt sich im Innergruppenvergleich am Ende des Rettungsdienst-einsatzes eine hochsignifikante Besserung des systolischen Blutdruck im Vergleich zum Beginn des Einsatzes.

Kontrollgruppe	zu Beginn des Einsatzes	am Ende des Einsatzes
Systolischer Blutdruck (mmHg)	170,81 ± 45,65	130,97 ± 24,51
p-Wert (n = Anzahl der verglichenen Paare)	p = 0,000 (n = 31)	

*Tabelle 3.11: Analyse des systolischen Blutdrucks (in mmHg) im Innergruppenvergleich der Kontrollgruppe*

In der Kontrollgruppe zeigt sich im Innergruppenvergleich am Ende des Rettungsdienst-einsatzes eine hochsignifikante Besserung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Beginn des Einsatzes.

#### **3.3.4.2.3 Sauerstoffsättigung**

CPAP-Gruppe	zu Beginn des Einsatzes	am Ende des Einsatzes
Sauerstoffsättigung (%)	80,53 ± 7,72	95,06 ± 2,91
p-Wert (n = Anzahl der verglichenen Paare)	p = 0,000 (n = 34)	

*Tabelle 3.12: Analyse der Sauerstoffsättigung (in %) im Innergruppenvergleich der CPAP-Gruppe*

In der CPAP-Gruppe zeigt sich im Innergruppenvergleich am Ende des Rettungsdienst-einsatzes eine hochsignifikante Besserung der Sauerstoffsättigung im Vergleich zum Beginn des Einsatzes.

---

Kontrollgruppe	zu Beginn des Einsatzes	am Ende des Einsatzes
Sauerstoffsättigung (%)	79,29 ± 10,19	92,65 ± 5,49
p-Wert (n = Anzahl der verglichenen Paare)	p = 0,000 (n = 34)	

*Tabelle 3.13: Analyse der Sauerstoffsättigung (in %) im Innergruppenvergleich der Kontrollgruppe*

In der Kontrollgruppe zeigt sich im Innergruppenvergleich am Ende des Rettungsdienstes eine hochsignifikante Besserung der Sauerstoffsättigung im Vergleich zum Beginn des Einsatzes.



### 3.3.4.3 Intergruppenvergleich der Vitalparameter

#### 3.3.4.3.1 Herzfrequenz

	CPAP-Gruppe	Kontrollgruppe
Differenz der Herzfrequenz (n/min)	16,72 ± 22,98	14,32 ± 19,8
p-Wert (n = Anzahl der verglichenen Paare)	p = 0,365 (n = 28)	

Tabelle 3.14: Analyse der Differenz der Herzfrequenz [n/min] zu Beginn und am Ende des Rettungsdienstes im Intergruppenvergleich

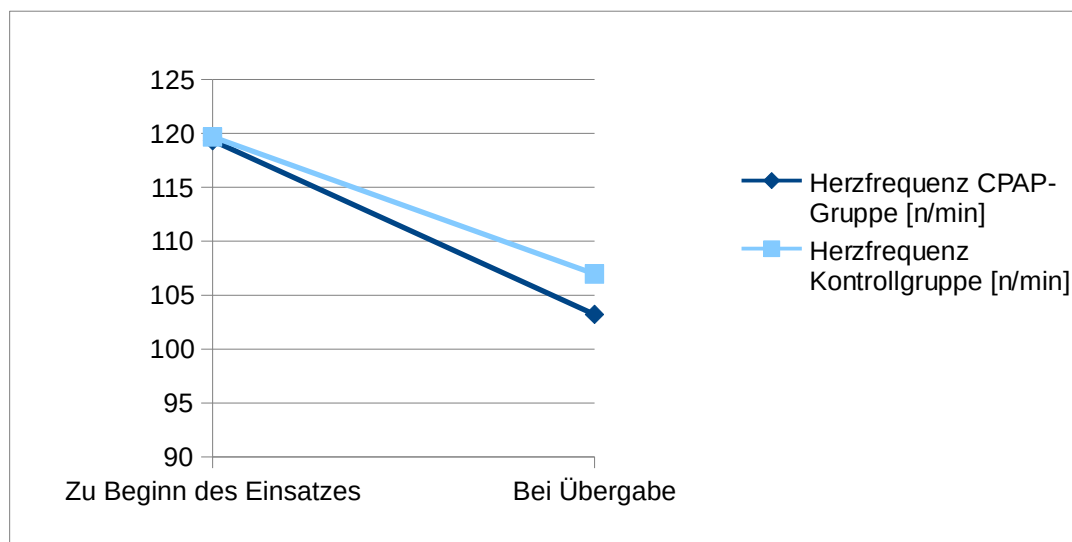


Abbildung 3.6: Verhalten der absoluten Herzfrequenz im Intergruppenvergleich

Es erfolgte ein Vergleich der Differenzen der Herzfrequenz zu Beginn und am Ende des Rettungsdienstes zwischen den beiden Gruppen. Die Variablen waren normalverteilt, daher erfolgte eine Auswertung mittels t-Test für Stichproben mit paarigen Werten. Es zeigt sich unter CPAP im Vergleich zur Kontrollgruppe während des Rettungsdienstes kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Abbildung zeigt dagegen den absoluten Verlauf der Herzfrequenz in beiden Gruppen.

### 3.3.4.3.2 Systolischer Blutdruck

	CPAP-Gruppe	Kontrollgruppe
Differenz des systolischen Blutdrucks (mmHg)	20,35 ± 26,49	36,61 ± 36,29
p-Wert (n = Anzahl der verglichenen Paare)	p = 0,486 (n = 29)	

Tabelle 3.15: Analyse der Differenz des systolischen Blutdrucks (mmHg) zu Beginn und am Ende des Rettungsdiensteinsatzes im Intergruppenvergleich

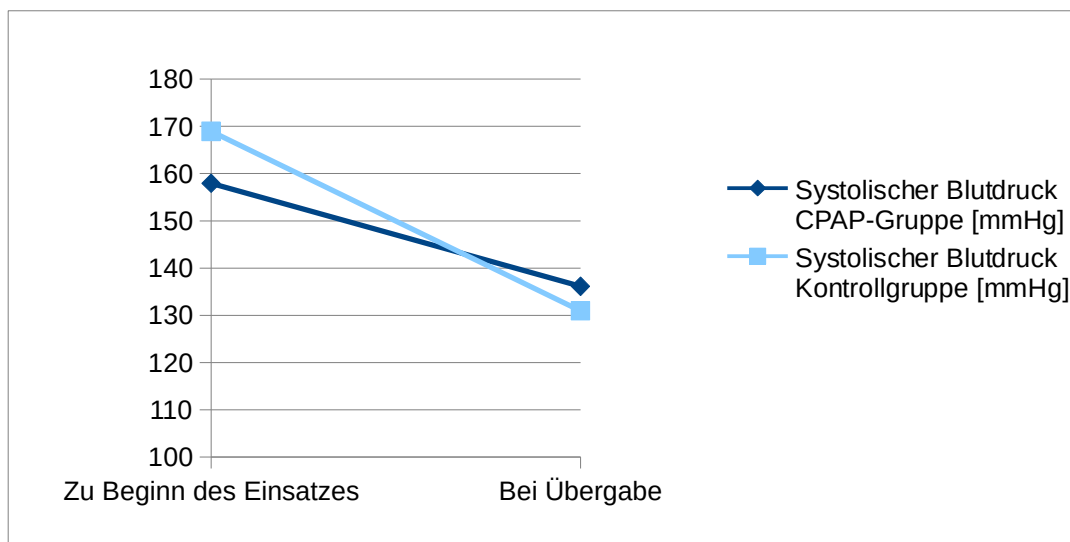


Abbildung 3.7: Verhalten des absoluten systolischen Blutdrucks (mmHg) im Intergruppenvergleich

Es erfolgte ein Vergleich der Differenzen des systolischen Blutdrucks zu Beginn und am Ende des Rettungsdiensteinsatzes zwischen den beiden Gruppen. Die Variablen waren normalverteilt, daher erfolgte eine Auswertung mittels t-Test für Stichproben mit paarigen Werten. Es zeigt sich unter CPAP im Vergleich zur Kontrollgruppe während des Rettungsdiensteinsatzes kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Abbildung zeigt dagegen den absoluten Verlauf des systolischen Blutdrucks in beiden Gruppen.

### 3.3.4.3.3 Sauerstoffsättigung

	CPAP-Gruppe	Kontrollgruppe
Differenz der Sauerstoffsättigung (%)	- 14,53 ± 7,54	-13,35 ± 10,94
p-Wert (n = Anzahl der verglichenen Paare)	p = 0,766 (n = 31)	

Tabelle 3.16: Analyse der Sauerstoffsättigung (%) im Intergruppenvergleich

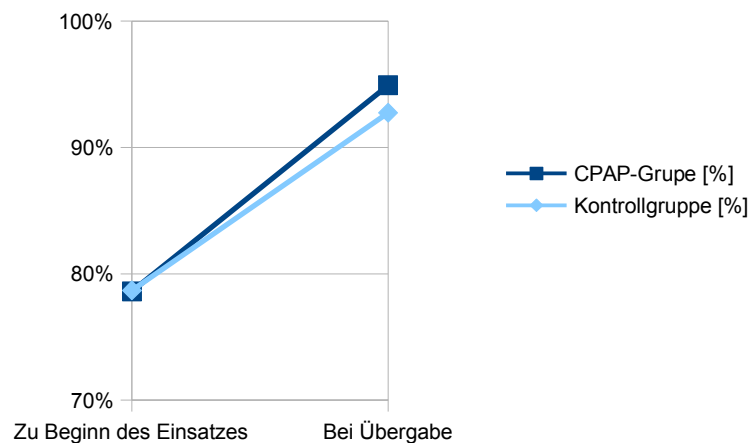


Abbildung 3.8: Verhalten der absoluten Sauerstoffsättigung (%) im Intergruppenvergleich

Es erfolgte ein Vergleich der Differenzen der Sauerstoffsättigung zu Beginn und am Ende des Rettungsdiensteinsatzes zwischen den beiden Gruppen. Die Variablen waren normalverteilt, daher erfolgte eine Auswertung mittels t-Test für Stichproben mit paarigen Werten. Es zeigt sich unter CPAP im Vergleich zur Kontrollgruppe während des Rettungs-diensteinsatzes kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Abbildung zeigt dagegen den absoluten Verlauf der Sauerstoffsättigung in beiden Gruppen.

### 3.3.5 Patienten mit Myokardischämie

Bei jedem Patienten wurde der kardiale Parameter Troponin I erfasst.

Bis zum 31.08.2005 galt im Zentrallabor des Universitätsklinikums Marburg ein Troponin bis 0,3 µg/l als normal, ein „Graubereich“ war definiert bis 1,0 µg/l. In der vorliegenden Studie wurde ein Troponin > 1,0 als Myokardschädigung im Sinne einer Ischämie gedeutet. Ab 01.09.2005 wurde die Messung umgestellt, seitdem galt ein Troponin bis 0,05 µg/l als normal, der „Graubereich“ wurde bis 0,5 µg/l gewertet. Hier wurde in der vorliegenden Studie bei einem Wert > 0,5 µg/l von einer Myokardischämie ausgegangen.

Aufgrund der so deutlich komplizierteren Auswertung wurde diese Analyse nicht mit absoluten Werten durchgeführt. Stattdessen wird im Folgenden der Prozentsatz an Patienten angegeben, die eine Myokarschädigung erlitten. Ein Mittelwert und eine Standardabweichung wurden nicht ermittelt.

CPAP-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
18 Patienten (46,15%)	18 Patienten (46,15%)	p = 0,915

*Tabelle 3.17: Anteil der Patienten mit Myokardischämie*

In beiden Gruppen zeigt sich die gleiche Anzahl an Myokardinfarkten, daher ergab der Vergleich auch keinen statistisch signifikanten Unterschied.

### 3.3.6 CPAP-Drücke und Toleranz der CPAP-Therapie

An dieser Stelle wird innerhalb der CPAP-Gruppe die Toleranz der CPAP-Therapie sowie die Verwendung der CPAP-Drücke analysiert.

#### 3.3.6.1 CPAP-Drücke

In der CPAP-Gruppe konnten bei 35 der 39 Patienten Informationen über die verwendeten Drücke zu Therapiebeginn gewonnen werden. Bei 21 Patienten sind auch von der Übergabe an die Klinik Informationen über die Drücke erhältlich. Es ist zu erkennen, dass in den meisten Fällen der von Beginn an eingestellte Druck über die ganze Zeit verwendet wurde, in 5 Fällen konnte der Druck im Verlauf gesenkt werden. Gründe hierfür wurden in den Protokollen nicht aufgeführt. Während des Transports wurde in keinem der 21 dokumentierten Fälle der Druck gesteigert.

CPAP-Drücke (mbar)	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	Minimum	Maximum
zu Beginn des Einsatzes	$7 \pm 1$	5	10
bei Übergabe in der Klinik	$6 \pm 1$	4	9

*Tabelle 3.18: Verwendete CPAP-Drücke in der CPAP-Gruppe*

### 3.3.6.2 CPAP-Toleranz

In 43% der Fälle konnten keine Daten über die CPAP-Toleranz gewonnen werden. In 8% der 39 Patienten der CPAP-Gruppe (entspricht 3 Patienten) wurde die Therapie schlecht vertragen, in den übrigen 49 % (entspricht 19 Patienten) wurde CPAP gut toleriert.

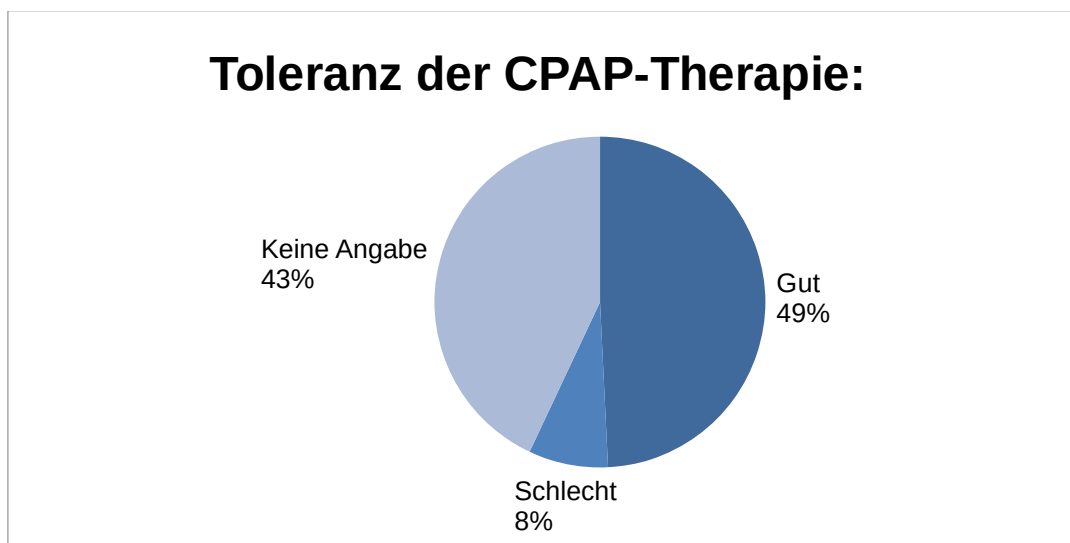


Abbildung 3.9: Toleranz der CPAP-Therapie

### 3.3.7 Transportzeiten

Transportzeiten in die Klinik (min)	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	Minimum	Maximum
CPAP-Gruppe	46,8 $\pm$ 15,2	25	90
Kontrollgruppe	41,3 $\pm$ 14,9	25	60
p-Wert	p = 0,503		

Tabelle 3.19: Transportzeiten in die Klinik

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Transportzeit in die Klinik.

## **4 Diskussion**

Das Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob die Anwendung von CPAP bei kardiogenem Lungenödem im Rettungsdienst positive Auswirkungen auf die primären Studienendpunkte Krankenhausmortalität und Intubationsrate hat. Des Weiteren wurden mehrere sekundäre Studienendpunkte definiert, so der Einfluss von CPAP auf mögliche Myokardischämien und auf die Vitalparameter. Außerdem wurden Daten zu Transportzeiten, applizierten CPAP-Drücken, Beatmungstunden und der Krankenhaus- und Intensivstations-aufenthaltsdauer gesammelt.

### **4.1 Diskussion der Methode**

#### **4.1.1 Wahl der Methode**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Piltostudie. Es sollte ein Eindruck gewonnen werden, ob das Verfahren der CPAP-Therapie bei kardiogenem Lungenödem effizient und sicher in der präklinischen Anwendung ist. Die Ergebnisse der Studie sind letztlich ohne formale Beweiskraft, können aber wichtige Hinweise zur Wirksamkeit des Verfahrens geben. Weiterhin können Daten für die Effektstärke einzelner Parameter gewonnen werden, um eine Fallzahlschätzung für eine künftige Fall-Kontroll-Studie abgeben zu können. Mit einer solchen könnte man dann zuverlässig den Nachweis anstreben, dass eine Überlegenheit der CPAP-Therapie gegenüber der medikamentösen Standardtherapie bei kardiogenem Lungenödem vorliegt.

### **4.1.2 Patientencharakteristika**

In einer Vorauswertung der Daten hatte sich gezeigt, dass sich bei einigen Patienten mit der initialen Verdachtsdiagnose eines akuten kardiogenen Lungenödems letztlich eine andere pneumologische Diagnose feststellen ließ wie eine z.B. Pneumonie, eine exazerbierte COPD oder ein exazerbiertes Asthma bronchiale. Um eine Aussage über die Wirksamkeit von CPAP bei akutem kardiogenem Lungenödem treffen zu können, wurden daher nur die Patienten, bei denen schließlich in der Klinik die Diagnose eines akuten kardiogenen Lungenödems gestellt wurde, in die vorliegende Studie eingeschlossen.

### **4.1.3 Patientenzahl**

In diese Studie wurden 78 Patienten eingeschlossen. Davon gehörten 39 Patienten der CPAP-Gruppe an, in welcher additiv zur medikamentösen Standardtherapie CPAP appliziert wurde. Die anderen 39 Patienten bildeten die Kontrollgruppe, die nur die medikamentöse Standardtherapie erhielt.

Viele der in der Einleitung genannten Studien, bei denen CPAP oder BIPAP mit der medikamentösen Standardtherapie bei kardiogenem Lungenödem verglichen wurden, wiesen vergleichbare Studienpopulationen auf. Auch bei kleinen Fallzahlen können Hinweise auf die Wirkung von Therapien gewonnen werden, wenn die Effektstärke der untersuchten Parameter sehr groß ist.

### **4.1.4 Studienschema**

In dieser Pilotstudie im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie wurde mittels der Matched-Pairs-Technik versucht, eine Strukturgleichheit zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe herzustellen, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Gematched wurden die Patienten dabei nach Alter, Baseline-Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz. Als Kontrollgruppe wurde eine historische Patientengruppe verwendet.



Kontrollierte klinische Therapiestudien im Sinne einer prospektiven, randomisiert kontrollierten Studie gelten in ihrer Aussagekraft als valider, durch die Randomisierung wird eine Kontrolle über möglichst ausgeglichene Ausgangsparameter erreicht. Eine Fall-Kontroll-Studie ohne artifizielle Ausschlusskriterien stellt jedoch die medizinische Realität sehr gut dar und ist ein preisgünstiges Verfahren, um eine Methode auf eine mögliche Überlegenheit zu untersuchen. In einem weiteren Schritt kann dann, basierend auf diesen Ergebnissen, eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie geplant werden.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Intubationsrate**

Eines der Hauptziele der CPAP-Therapie und der nichtinvasiven Beatmung beim akuten kardiogenen Lungenödem ist die Vermeidung der endotrachealen Intubation mit ihren möglichen Nebenwirkungen für den Patienten wie z.B. Aspiration von Mageninhalt, respiratorassoziierte Pneumonien, Traumata an Zähnen, Hypopharynx, Ösophagus, Larynx, Trachea sowie kardiale Arrhythmien, Hypotension und Barotrauma.

In der vorliegenden Studie zeigt sich eine signifikant geringere Intubationsrate in der CPAP-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis lässt sich sicher auch damit begründen, dass in dieser Studie CPAP früher als in den oben angeführten Studien appliziert wurde und somit möglicherweise noch effektiver eine Intubation vermieden werden konnte. Bereits Plaisance et al wiesen nach, dass eine möglichst frühe Applikation von CPAP essentiell für eine Verringerung der Intubationsrate sein kann [52].

In praktisch allen weiteren klinischen Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen, ist einer der primären Studienendpunkte die Intubationsrate in den jeweils untersuchten Gruppen. Das Ziel war der Nachweis, mit der Anwendung von CPAP eine Intubation zu vermeiden. In den Studien, die CPAP plus medikamentöse Standardtherapie mit einer reinen medikamentösen Standardtherapie verglichen, gab es praktisch immer mindestens einen Trend zu einer geringeren Intubationsrate unter CPAP, oft handelte es sich auch um statistisch signifikante Ergebnisse [33], [49], [42], [71], [38], [50].

Auch in den Studien, in denen BIPAP mit einer medikamentösen Standardtherapie verglichen wurde, gab es signifikant geringere Intubationsraten [41], [71], [45], [3], [43], [50]. Im direkten Vergleich werden bei der Vermeidung von Intubationen CPAP und BIPAP inzwischen als gleichwertig betrachtet, wobei der Trend aufgrund einer einfacheren Handhabung und geringerer Kosten zum Einsatz der CPAP-Therapie geht [17], [46].

In der in der Einleitung unter 1.9 beschriebenen großen, multizentrischen Studie von Gray et al kam es im Vergleich von CPAP und BIPAP, zusammengefasst als NIV, versus der Gruppe mit medikamentöser Standardtherapie bei klinischer Anwendung in Notaufnahmen zu keinem Unterschied in der Intubationsrate zwischen beiden Gruppen. Als Ursache hierfür werden milde Einschlusskriterien wie zum Beispiel eine Baseline-Sauerstoffsättigung von etwa 91 % im Mittel und eine kurze Dauer der nichtinvasiven Beatmung/CPAP genannt. Das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie war ungleich kränker, was dafür spricht, dass eine CPAP-Therapie bei höhergradigem Lungenödem mit gutem Erfolg angewendet werden kann, wenn sie denn früh genug, also präklinisch, beginnt, da kritisch kranke Patienten sonst vor Erreichen eines Krankenhauses intubiert werden.

Zudem waren in der Studie von Gray et al Cross-Overs von Patienten aus der Standardtherapie-Gruppe in eine der beiden anderen Gruppen möglich. Es ist zu diskutieren, ob es hier zu einem Bias kam, da diese Patienten sonst potentiell intubiert worden wären [23], [41] [56], [39].

Zusammenfassend entsprechen die erhobenen Daten zur Intubationsrate im Wesentlichen denen in den soeben beschriebenen Studien. Somit kann ein eindeutiger Benefit einer CPAP-Therapie für Patienten mit schwerem Lungenödem auch präklinisch angenommen werden [26].

#### **4.2.2 Krankenhausmortalität**

Es konnte in der vorliegenden Studie keine signifikante Senkung der Krankenhausmortalität bei frühzeitigem Einsatz von CPAP schon im Rettungsdienst gesehen werden. Jedoch ergab die statistische Auswertung einen Trend zu einer Mortalitätsreduktion

unter CPAP-Therapie bei sehr großem absoluten Unterschied in der Mortalität. Es ist nur zu vermuten, dass bei einer größeren Fallzahl eine Signifikanz zu sehen wäre und bedarf einem größeren Studiendesign.

Da angenommen wird, dass eine geringere Intubationsrate unter CPAP auch zu einer geringeren Mortalität bei kardiogenem Lungenödem führen könnte, ist die Mortalität ein weiterer wichtiger primärer Endpunkt in den meisten klinischen Studien zu diesem Thema. Insgesamt fällt in der Analyse der Mortalitätserhebung eine sehr inhomogene Definition in den verschiedenen Studien auf. Entsprechend der unterschiedlichen Erfassung der Mortalität sind insgesamt die Ergebnisse in der Literatur relativ verschieden und daher schwer zu vergleichen.

Analog zur vorliegenden Studie soll die Krankenhausmortalität in den verschiedenen vorliegenden Studien genauer analysiert werden.

Einige Studien zeigten eine signifikant geringere Krankenhausmortalität [50], [8] oder einen Trend zu einer niedrigeren Krankenhausmortalität unter CPAP-Therapie plus Standardtherapie [31], [26]. Betrachtet man die Studienlage in den vorliegenden Metaanalysen, so sahen Mehta et al bei nur wenigen eingeschlossenen Studien keinen Unterschied zwischen den Gruppen [41], während in den Metaanalysen von Winck et al und Mariani et al bei einer größeren Anzahl von eingeschlossenen Studien signifikant niedrigere Mortalitätsraten in der jeweiligen CPAP-Gruppe zu sehen waren [71], [38].

Einige weitere Studien untersuchten die Mortalität noch zu anderen Zeitpunkten. So sahen Gray et al keinen Unterschied in der 7-Tages-Mortalität [23], allerdings ist besagte Arbeit durch den späten Einsatz des CPAP-Therapie - Beginn erst in der Notaufnahme - limitiert. Lin et al erhoben außer der Krankenhausmortalität als einzige auch die Mortalität nach 1 Jahr und sahen dabei keinen Unterschied in der Mortalitätsrate zwischen den beiden Gruppen [37]. Eine weitere Studie, die sich mit der Langzeitmortalität bei akutem kardiogenem Lungenödem beschäftigt, ist die von der Arbeitsgruppe um Goodacre als Fortsetzung der Studie von Gray et al mit den bekannten Limitationen. Es wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen gesehen, die Patienten wurden 6 Monate nachverfolgt [22]. Park et al sahen eine signifikant geringere 15-Tages-Mortalität unter CPAP, jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen bei der Krankenhausmortalität [49]. L'Her et al sahen eine signifikant geringere 48-Stunden-Mortalität in der CPAP-Gruppe, jedoch keinen Unterschied in der

Krankenhausmortalität [33].

In der präklinisch durchgeführten Studie von Ducros et al ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Mortalität zwischen der CPAP- und der Kontrollgruppe feststellen. Dabei zeigte sich im Gegensatz zur vorliegenden Studie auch kein Trend zu einer der beiden Gruppen [13].

Dieses sehr unterschiedliche Outcome in den einzelnen Studien ist vermutlich letztlich auf zum Teil unterschiedliche Einschlusskriterien in die jeweilige Studie zu werten.

In einer Metaanalyse durch Mariani et al, die alle relevanten bis dahin publizierten Studien zur präklinischen CPAP-Anwendung umfasste, wurde eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate bei der präklinischen Anwendung von CPAP gezeigt [38].

In der Zusammenschau finden sich damit starke Hinweise für erniedrigte Krankenhausmortalität. Insbesondere die Erhebung der Langzeitmortalität sollte Teil weiterer Studien sein, da die Datenlage hier noch uneinheitlich ist.

### **4.2.3 Analyse von Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltsdauer sowie den Beatmungstunden**

#### **4.2.3.1 Krankenhausaufenthaltsdauer**

In der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Krankenhausaufenthaltsdauer. In den meisten Studien, sowohl klinischer als auch präklinischer Natur, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer gesehen werden [31], [41], [49], [50], [23], [38], [38], [18], [26]. Lin et al sahen einen Trend zu einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer in der CPAP-Gruppe ohne Signifikanz [37], L'Her et al dagegen sahen einen Trend zu einer kürzeren Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in der Gruppe der medikamentösen Standardtherapie [33].

Ebenso zeigte sich in der Studie von Pirracchio et al eine signifikant geringere Krankenhausaufenthaltsdauer in der Kontrollgruppe [51]. Dieperink et al sahen dagegen eine signifikant geringere Krankenhausaufenthaltsdauer in der CPAP-Gruppe

[10].

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein deutlicher Trend zu einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer in der Kontrollgruppe ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz. Letztlich deckt sich dieser Trend nicht mit den bereits veröffentlichten Studien, die im Wesentlichen keinen relevanten Unterschied zwischen den Gruppen sahen. Auch hier sollte eine Reevaluation mit einer größeren Fallzahl erfolgen, um eine größere Aussagekraft der Daten zu erhalten.

#### 4.2.3.2 Aufenthaltsdauer auf Intensivstation

Den meisten der oben genannten Studien lassen sich nur sehr wenige Informationen bezüglich der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation entnehmen. Das liegt möglicherweise daran, dass in vielen Studien Patienten die CPAP-Therapie auf einer Intermediate-Care-Station erhielten und nur für eine eventuelle Intubation oder bei akuter Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf die Intensivstation transferiert wurden. Andere Zentren wiederum halten keine Intermediate-Care-Stationen vor und behandeln Patienten, die einer nichtinvasiven Beatmung/CPAP-Therapie bedürfen, auf einer Intensivstation. Wurde eine Aufenthaltsdauer auf Intensivstation erhoben, so sahen die verschiedenen Studien, klinisch wie präklinisch, ebenfalls im Wesentlichen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden jeweiligen Gruppen [31], [38], [13], [38], [18].

Dagegen zeigte sich in der vorliegenden Studie eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer auf Intensivstation in der CPAP-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. In absoluten Zahlen handelt es sich hierbei um rund 36 Stunden Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Es zeigt sich also, dass ein Patient mit kardiogenem Lungenödem, der präklinisch mit CPAP beatmet wurde, im Durchschnitt etwa 1,5 Tage kürzer auf einer Intensivstation liegen muss als ein vergleichbarer Patient aus der Kontrollgruppe. Neben den persönlichen Vorteilen für den Patienten, eine Intensivstation in gebessertem Zustand verlassen zu können, bedeutet dies in Zeiten der zunehmenden Ökonomisierung des Gesundheitssystems eine erhebliche Kostenersparnis pro Patient. Alleine zum Beispiel aus Sicht der Pflege bedeutet die Betreuung

---

eines Patienten auf einer Intensivstation einen Pflegeschlüssel von 1-2 Pflegekräften pro Bett, während auf einer Normalstation eine Pflegekraft bis zu 20 Patienten betreut.

#### **4.2.3.3 Beatmungsstunden in der Klinik und Dauer des Einsatzes von CPAP**

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein deutlicher, statistisch jedoch nicht signifikanter Trend zu einer kürzeren Beatmungsdauer in der CPAP-Gruppe.

Die Dauer der CPAP-Therapie geht in den bereits beschriebenen Studien sehr auseinander. In einigen Studien wurde CPAP nur über einen bestimmten Zeitraum appliziert [44], in anderen Studien wiederum gab es eine Mindestzeit, in der CPAP appliziert wurde und danach im Einzelfall so lange, wie es benötigt wurde [23], [10], [33], [49], [31], [37]. In allen diesen Studien wurde CPAP jedoch nur in der Akutsituation verwendet, weshalb die Dauer der Applikation im Stundenbereich lag und mit den in der vorliegenden Studie erhobenen Werten nicht vergleichbar ist. Eine genaue Vergleichbarkeit unter den Studien ist somit nicht gegeben.

#### **4.2.4 Analyse der Vitalparameter**

Die Vitalparameter Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden zu Beginn des Rettungsdiensteinsatzes sowie am Ende vom zuständigen Notarzt dokumentiert. Letztlich gab es in der historischen Kontrollgruppe nur sehr wenige Angaben über den diastolischen Blutdruck bei Übergabe und der Atemfrequenz, so dass im Paarvergleich beim diastolischen Blutdruck nur 10 Paare, bei der Atemfrequenz sogar nur 3 Paare verglichen werden konnten. Aufgrund einer praktisch nicht existenten Aussagekraft dieser Vergleiche wurde am Ende auf eine Darstellung verzichtet. Es erfolgte also eine Auswertung der Vitalparameter Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Sauerstoffsättigung.

Zum einen wurde ein Innergruppenvergleich erhoben, d.h. es wurden innerhalb der CPAP- bzw. der Kontrollgruppe die Anfangs- mit den Endwerten verglichen, zum

anderen erfolgte die Auswertung der Vitalparameter im Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen. Hierbei zeigte sich in der Auswertung das Problem, dass es trotz der gematchten Paare, v.a. beim systolischen Blutdruck schon bei den Ausgangsparametern deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen gab, so dass ein Vergleich der Werte bei Übergabe nicht zielführend war. Daher wurden Differenzen zwischen Ausgangs- und Endwert gebildet und diese miteinander verglichen, um für alle gemessenen Vitalparameter einen verwertbaren Vergleich zwischen der CPAP- und der Kontrollgruppe zu erhalten.

#### **4.2.4.1 Innergruppenvergleich der Vitalparameter**

Der Innergruppenvergleich erbrachte sowohl in der CPAP- als auch in der Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der Vitalparameter Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Sauerstoffsättigung. Beide Verfahren versprechen also eine schnelle Besserung der Symptomatik des Patienten bereits auf dem Transport in die Klinik. Dies entspricht der Studienliteratur, welche einvernehmlich zeigt, dass mit beiden Verfahren effektiv behandelt werden kann [29], [8], [18], [19], [20], [37]. Im folgenden Abschnitt sollen dann die Differenzen zwischen Ausgangs- und Endwert des jeweiligen Vitalparameters miteinander verglichen werden.

#### **4.2.4.2 Intergruppenvergleich der Vitalparameter**

In zahlreichen, im Folgenden beschriebenen Studien konnte eine schnellere Stabilisierung der Vitalparameter unter CPAP im Vergleich zur Standardtherapie nachgewiesen werden [31], [23], [43], [41], [44], [49], [38], [33], [37], [10].

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei keinem der erhobenen Vitalparameter Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Sauerstoffsättigung ein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Erhebung der Vitalparameter erfolgte jedoch nur beim Eintreffen des Rettungsdienstes sowie bei Übergabe in der Klinik. In beiden Gruppen betrug dieser

Zeitraum etwas mehr als 40 Min, so dass sich vermuten lässt, dass sich keine akute Besserung der Vitalparameter durch CPAP im Vergleich zur Standardtherapie erzielen lässt.

Andere präklinische Studien zeigten jedoch gegenteilige Effekte und konnten auch präklinisch einen Vorteil von CPAP nachweisen [52], [18]. Eine randomisierte kontrollierte Studie könnte hier sicher genauere Ergebnisse bringen, da eine möglichst rasche Besserung der akuten Symptomatik zumindest aus Patientensicht sicher wünschenswert ist.

#### **4.2.5 Häufigkeit von Myokardischämien unter CPAP**

In der Studie von Mehta et al. aus dem Jahr 1997 zeigte sich in einem Vergleich von CPAP und BIPAP bei kardiogenem Lungenödem eine deutlich höhere Rate an Myokardinfarkten in der BIPAP-Gruppe (71 % versus 31 %) [43]. Diese Studie wurde damals daraufhin abgebrochen. Mögliche Gründe für diesen Effekt wurden zunächst nicht genannt. Retrospektiv wurden von Peter et al in einer Metaanalyse mögliche Ursachen beschrieben: der CPAP-Druck war in den analysierten Studien mit 10 cm H<sub>2</sub>O deutlich höher als der EPAP (expiratorischer Druck) in den BIPAP-Gruppen mit  $\leq 5$  cm H<sub>2</sub>O. Außerdem sei die Atemarbeit eventuell höher bei den komplizierter aufgebauten BIPAP-Geräten im Vergleich zu den mit einem kontinuierlichen Frischgasflow aufgebauten CPAP-Geräten. Des Weiteren vermutete er, dass eine schnellere Korrektur des pCO<sub>2</sub> mit einer potentiellen Vasokonstriktion einhergehen und so eine Myokardischämie hervorrufen könnte [41], [50]. Letztlich zeigte sich jedoch, dass damals bereits bei Aufnahme der Patienten in die Studie in der BIPAP-Gruppe deutlich mehr Patienten über Thoraxschmerzen klagten als in der CPAP-Gruppe (10 Patienten versus 4 Patienten). Es wurde ein systematischer Fehler vermutet und dies gab den Anlass, die gefundenen Ergebnisse in weiteren Studien zu überprüfen.

Eine Studie von Bellone et al. wurde eigens durchgeführt, um das Auftreten von Myokardinfarkten in einer CPAP- von dem in einer BIPAP-Gruppe bei kardiogenem Lungenödem zu vergleichen. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden bei einer Myokardinfarktrate von 13,6 % in der CPAP-Gruppe zu einer von



8,3 % in der BIPAP-Gruppe [3]. In zahlreichen Studien der folgenden Jahre konnte ein solcher Effekt ebenfalls nicht nachgewiesen werden [23], [17], [38], [55]. Inzwischen gilt dieser Trend zu einem erhöhten Myokardinfarktisiko unter BIPAP bei kardiogenem Lungenödem allgemein als widerlegt.

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten nicht mit BIPAP beatmet, sondern erhielten eine CPAP-Therapie. Dennoch stellt sich aufgrund der kontroversen Studienlage immer wieder die Frage nach der Myokardinfarktrate unter nichtinvasiver Beatmung/CPAP bei kardiogenem Lungenödem und ob es nicht sein kann, dass es unter nichtinvasiver Beatmung/CPAP zu einer erhöhten Rate an Myokardischämien kommen könnte. In dieser Studie zeigte sich dabei in beiden Gruppen exakt die gleiche Anzahl an myokardialen Ischämien (je 18 Patienten). Dabei wurde dies definiert durch eine Troponin I über einem festgelegten Grenzbereich, um möglichst jegliche Ischämie zu erfassen. Da auch eine hypertensive Entgleisung häufig zu einer Troponin-Erhöpfung führt, ist dabei jedoch die Anzahl an myokardialen Ischämien nicht gleichzusetzen mit der Anzahl von Myokardinfarkten.

Zusammenfassend scheint CPAP somit keinen Einfluss auf die Häufigkeit an Myokardischämien zu haben.

Erwähnenswert ist an dieser Stelle auch eine Studie von Roque Perna et al, in der eine deutlich erhöhte Kurz- und Langzeitmortalität bei Patienten mit akutem kardiogenem Lungenödem mit positivem Troponin nachgewiesen wurde [54]. Dies könnte eine Risikobeurteilung in der Akutversorgung eines kardiogenen Lungenödems ermöglichen.

#### **4.2.6 CPAP-Drücke**

In den Studien zum kardiogenen Lungenödem, in denen Patienten mit CPAP therapiert wurden, wurde meist ein PEEP zwischen 7,5 cm H<sub>2</sub>O und 12,5 cm H<sub>2</sub>O angewendet. In einigen Studien wurde zunächst mit einem niedrigen PEEP ab 2,5 cm H<sub>2</sub>O begonnen und nach oben titriert, in anderen mit einem hohen PEEP von ca. 10 cm H<sub>2</sub>O begonnen und bei Besserung der Symptomatik nach unten korrigiert [33], [31], [37], [41], [3], [49], [8], [44], [10], [23]. Diese doch sehr verschiedenen Ein-

stellungen der CPAP-Drücke könnten ein weiterer Grund für das sehr unterschiedliche Outcome bei verschiedenen genannten Variablen in den erwähnten Studien sein.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Einstellung des PEEP zunächst mit 5 cm H<sub>2</sub>O, die weitere Titration nach oben oder unten wurde durch den verantwortlichen Notarzt je nach Toleranz des Patienten durchgeführt. In den meisten Fällen wurde über den kompletten Zeitraum der gleiche Druck verabreicht. Erfasst wurde die Einstellung zu Beginn der CPAP-Therapie sowie bei Übergabe an die Klinik. Eine weitere Nachverfolgung der Patienten in der Klinik bezüglich der Druckeinstellung erfolgte nicht. Es wurde im Durchschnitt mit einem Druck von 7,07 cm H<sub>2</sub>O therapiert, der im Verlauf des Transportes bis auf 6,67 cm H<sub>2</sub>O gesenkt wurde. Damit liegt die Druckeinstellung in der vorliegenden Studie unter den Durchschnittswerten in anderen Studien. Außerdem wurden innerhalb der Gruppe sehr unterschiedliche Drücke genutzt. Für eine exaktere Beurteilung wäre an dieser Stelle möglicherweise eine genauere Instruktion in der Planung der Studie und Anwendung von CPAP notwendig gewesen und sollte Teil künftiger Studien sein.

#### **4.2.7 CPAP-Toleranz**

In der vorliegenden Studie liegen leider nur bei 56,4 % der Patienten, die mit CPAP versorgt wurden, Daten über die Toleranz dieser Therapie vor. 48,72 % tolerierten CPAP gut, 7,7 % schlecht. Insgesamt kann man also von einer sehr guten Toleranz bei dieser Therapie ausgehen.

Auch in der Literatur wird allgemein über eine gute Toleranz der akuten CPAP-Therapie mit nur wenigen Therapieabbrüchen berichtet [10], [23], [33], [49].

#### **4.2.8 Transportzeiten**

Es wurden die Transportzeiten des Rettungsdienstes vom Beginn des Einsatzes bis zum Eintreffen in die Klinik in beiden Gruppen erfasst. Hierbei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Dennoch lag die durchschnittliche Transportzeit in

der CPAP-Gruppe etwa 5 Minuten über der Transportzeit in der Kontrollgruppe. Dies ist am ehesten durch die nötige Anpassung der CPAP-Maske zu erklären.

Auch Hubble et al sahen in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Transportzeiten [26].

Letztlich zeigen die zuvor diskutierten Parameter einen Vorteil der CPAP-Therapie gegenüber einer medikamentösen Standardtherapie mit einer schnellen Besserung der Symptomatik der Patienten. In Zusammenschau mit einer annähernd gleichen Transportzeit im Rettungsdienst kann somit eine Empfehlung für die präklinische CPAP-Therapie ausgesprochen werden [60].

### **4.3 Zusammenfassende Diskussion**

Mit der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass CPAP sicher, effektiv und ohne relevante Komplikationen anzuwenden ist.

Es konnten in den beiden primären Studienendpunkten zum einen eine signifikant reduzierte Intubationsrate sowie ein Trend zu einer verminderten Krankenhausmortalität unter einer CPAP-Therapie plus medikamentöser Standardtherapie im Vergleich zur reinen medikamentösen Standardtherapie nachgewiesen werden. Außerdem zeigte sich in einem der sekundären Studienendpunkte ein deutlicher Trend zu einer Reduzierung der Beatmungsstunden unter CPAP.

Eine endotracheale Intubation ist für den Patienten stets mit erhöhten Risiken verbunden wie z.B. einer Verletzungsgefahr, häufigeren nosokomialen Pneumonien etc. [34], [47]. Ähnliches gilt für die Dauer einer Beatmung. Ein Ziel ist daher bei praktisch allen Patienten mit einer Ateminsuffizienz, die Intubation zu vermeiden und wenn nötig, so kurz wie möglich zu halten. Beim vorliegenden Patientenkollektiv konnte dies unter CPAP-Therapie erreicht werden.

Ein weiterer Studienendpunkt war die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation. Diese war in der CPAP- Gruppe signifikant kürzer. Neben den subjektiven positiven Aspekten für den Patienten bei einer frühzeitigen Verlegung von der Intensivstation ergibt sich hier in Zeiten des zunehmend ökonomischen Denkens im Gesundheitssystem sicherlich auch eine Möglichkeit zur Kostenersparnis. Dem entgegen steht ein Stück weit

sicherlich der nachgewiesene Trend zu einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer in der Kontrollgruppe. Hier zeigt sich jedoch praktisch keine Übereinstimmung mit der Studienliteratur, so dass eine erneute Überprüfung in weiteren Studien sicherlich sinnvoll wäre.

Es zeigte sich eine deutliche und rasche Besserung der Vitalparameter unter der CPAP-Therapie. Diese ist insbesondere für den subjektiven Verlauf des Patienten sehr wichtig, da im lebensbedrohenden Zustand der akuten Luftnot sicherlich jede Minute, die dem Patienten früher eine Symptomenlinderung gibt, zählt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch den präklinischen Einsatz von CPAP ein 30 bis 45 Minuten früherer Beginn der Therapie erreicht werden kann. Dabei zeigen sich in fast allen untersuchten Bereichen positive Auswirkungen. In Zusammenschau aller dieser Faktoren ist der präklinische Einsatz von CPAP bei kardiogenem Lungenödem dringend zu empfehlen.

### **4.4 Ausblick**

Zahlreiche Studien aus den vergangenen Jahren beschäftigen sich mit dem Thema CPAP-Therapie bei kardiogenem Lungenödem. Mit der vorliegenden Studie wurde eine Pilotstudie durchgeführt, um die bereits im Rettungsdienst durchgeführte präklinische CPAP-Therapie zu analysieren und näher zu beleuchten. Es fand sich hierbei mit einer retrospektiven Datenanalyse ein preisgünstiges und einfaches Verfahren, um eine mögliche Überlegenheit der CPAP-Therapie bei kardiogenem Lungenödem nachzuweisen. Dabei zeigte sich in den meisten der analysierten Bereiche eine Überlegenheit im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie.

In einem nächsten Schritt sollten diese Ergebnisse möglichst bestätigt werden. Hierfür sind randomisierte, kontrollierte klinische Studien notwendig.

Sollten sich die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, hätte man damit ein Verfahren gefunden, um mehr Patienten einfach und effektiv retten zu können. Sollte es sich weiterhin zeigen, dass es unter präklinischer und klinischer CPAP-Therapie wirklich zu einer kürzeren Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und weniger notwendigen Beatmungstunden kommt, könnten auch erhebliche Ausgaben eingespart werden.

## 5 Zusammenfassung

Das akute kardiogene Lungenödem ist einer der Hauptgründe für die Hospitalisierung von Patienten. Die Mortalität ist hoch und viele der Patienten sind beatmungspflichtig. Eine endotracheale Intubation jedoch hat spezifische Komplikationen und birgt Risiken für den Patienten. Systematische Untersuchungen legen nahe, dass die klinische Anwendung von Continuous Positive Airway Pressure-Therapie (CPAP) die Notwendigkeit der invasiven Beatmung und auch die Mortalität bei Patienten mit kardiogenem Lungenödem reduziert. Bisher lagen jedoch keine systematischen Untersuchungen zur präklinischen Anwendung von CPAP vor.

### **Fragestellung**

Anhand des Vergleichs von präklinisch mit CPAP therapierten Patienten mit kardiogenem Lungenödem gegen eine historische Kontrollgruppe sollte geklärt werden, ob die präklinische CPAP-Therapie die Krankenhausmortalität und Intubationsrate beeinflusst.

### **Material und Methoden**

Die CPAP-Therapie ist 2006 in den DRK-Rettungsdienst in Mittelhessen eingeführt worden. Entnommen wurden die Daten den Einsatzprotokollen des Rettungsdienstes, einem extra für die Studie entworfenen Fragebogen für die Notärzte sowie den Patientenakten des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg.

Als primäre Studienendpunkte wurden die Intubationsrate sowie die Krankenhausmortalität im Vergleich zwischen den beiden Gruppen festgelegt. Als sekundäre Studienendpunkte wurden die Krankenhausaufenthaltsdauer, die Beatmungsdauer, die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, die Vitalparameter, die Häufigkeit von Myokardischämien sowie die Transportzeiten im Rettungsdienst analysiert und zwischen den beiden Gruppen verglichen. Ebenso wurden die Verläufe der Vitalparameter jeweils innerhalb einer Gruppe für einen Innergruppenvergleich ausgewertet.

Die statistische Analyse erfolgte unter Bildung von Matched Pairs. Die Auswertung der erhobenen kategorialen Daten erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Bei einer zu kleinen

Stichprobe wurde der Fisher-Yates-Test verwendet. Die Auswertung des Vergleichs der metrischen Daten erfolgte bei Normalverteilung mittels t-Test für paarige Stichproben, bei fehlender Normalverteilung wurde der Wilcoxon-Standardtest angewendet.

### **Ergebnisse**

In den primären Studienendpunkten ergab sich eine signifikante Senkung der Intubationsrate in der CPAP-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Des Weiteren zeigte sich ein klinisch relevanter Trend zu einer geringeren Krankenhausmortalität in der CPAP-Gruppe ohne statistische Signifikanz. In den sekundären Studienendpunkten ergaben sich eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer auf Intensivstation sowie ein Trend zu weniger Beatmungstunden in der CPAP-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Interessanterweise ließ sich dabei in der Kontrollgruppe ein deutlicher Trend zu einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer in der Kontrollgruppe nachweisen. Hinsichtlich der Vitalparameter wurde zunächst ein Innergruppenvergleich durchgeführt, in welchem sich bei beiden Gruppen bei allen erhobenen Vitalparametern eine signifikante Besserung nach der Behandlung zeigte. Der Intergruppenvergleich ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Auftretens von Myokardischämien. Die Transportzeiten in die Klinik waren in der CPAP-Gruppe im Durchschnitt etwa 5 Minuten länger, dies war jedoch statistisch nicht signifikant.

### **Diskussion**

Es konnte gezeigt werden, dass der präklinische Einsatz von CPAP gut durchführbar ist, von den meisten Patienten gut toleriert wird und zu einer signifikant geringeren Rate an Intubationen führt. In zahlreichen Studien, in denen die Applikation von CPAP bei akutem kardiogenem Lungenödem in der Notaufnahme begonnen wurde, konnte eine Reduktion von Intubations- und Mortalitätsrate gesehen werden [10], [31], [37], [33], [8], [49]. Im Wesentlichen konnten diese Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit beim präklinischen Einsatz von CPAP bestätigt werden. Der Einsatz von CPAP im Rettungsdienst bedeutet im Durchschnitt einen 30 bis 45 Minuten früheren Beginn der Therapie. In Zusammenschau aller dieser Faktoren ist der präklinische Einsatz von CPAP dringend zu empfehlen.

## 6 Summary

Acute cardiogenic pulmonary edema is one of the main reasons for hospitalization of patients. The mortality rate is high and most patients require ventilatory assistance. But endotracheal intubation has specific complications and risks for the patient. Systematic reviews suggest a reduced need for artificial ventilation and likewise decreased mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary edema when Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) therapy is utilized. Up to now there was no systematic investigation into the preclinical use of CPAP.

### **Question**

By comparing patients with acute cardiogenic pulmonary edema treated with preclinical CPAP and a historical control group, it should be cleared if there was an influence on hospital mortality and intubation rate in the CPAP-group.

### **Material and methods**

CPAP-therapy was introduced in 2006 in DRK-rescue services in Mittelhessen. The data was taken from rescue service protocols, from a questionnaire especially designed for this study and filled in by the emergency physician, and lastly from the health records of the Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, location Marburg.

As primary study end points, intubation rate and hospital mortality for both groups should be analyzed. Secondary study end points include the duration of hospital stay, the duration of ventilatory assistance, time spent in intensive care unit, the vital signs, the frequency of myocardial ischemia, and the time of transportation in prehospital rescue service. Those parameters were analyzed and compared between the two groups. The vital signs were also analyzed within each group.

The statistical analysis was performed as a matched pairs analysis. The evaluation of categorical data was done by Chi-Squared-Test. When the sample was too small the Fisher-Yates-Test was performed. Metric data was evaluated with the T-Test for paired samples when the sample was normally distributed and with Wilcoxon signed-rank test when the sample was distributed abnormally.

**Results**

In the primary study end points there was detected a significant reduction of intubation rate in the CPAP-group compared to the historical control group. Moreover, a trend could be seen with clinical relevance towards a reduced hospital mortality in the CPAP-group without statistical significance. The secondary study end points showed a significant reduction in the length of stay in the intensive care unit and a trend towards less hours of assisted ventilation in the CPAP-group. Interestingly there was a trend towards a shorter length of hospital stay in the control group. The vital signs were first compared within each group and showed a significant improvement in both groups in all vital signs after treatment. There was no significant difference in the comparison of the vital signs between CPAP-group and control group. No difference could be seen between the two groups when comparing the frequency of myocardial ischemia. Transport times to the hospital were about 5 minutes longer in the CPAP-group, but this was not statistically significant.

**Discussion**

This study demonstrates an easily executable preclinical application of CPAP, a good tolerance of the therapy in patients, and a significantly reduced intubation rate. Many studies indicate that if CPAP is applied in the emergency care unit to patients with acute cardiogenic pulmonary edema, there is a marked reduction in the need for intubation and also decreased mortality rate [10], [31], [37], [33], [8], [49]. Ultimately, this results could be confirmed in this study with preclinical use of CPAP. Using CPAP en route to hospital means that, on average, the application of this therapy can begin 30 to 45 minutes earlier. In summary the preclinical use of CPAP is highly recommended.



7 Anhang

## 7.1 Fragebogen über CPAP-Therapie im Rettungsdienst für Notärzte

Zentrum für Notfallmedizin  
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
 Standort Marburg

## CPAP im Rettungsdienst

Protokollbogen - Seite 1/2

**Fahrzeug:**

**Datum:**

### 1. Patientendaten

Leitstellen-Nummer:

Geschlecht:

männlich weiblich

Alter (Jahre):

### 2. Indikation/(Verdachts-)Diagnose

Lungenödem Asthma bronchiale (exazerbiert/Status) exazerbierte COPD  
 andere Diagnose

Wenn "andere Diagnose" bzw. Bemerkungen zur Diagnose, bitte hier eintragen:

### 3. Erstbefund (vor CPAP)

Zeitpunkt: GCS (Punkte): Atemfrequenz (/min):

RR: / mmHg HF (/min): Sinusrhythmus AbsoluteArrhythmie anderer  
 Wenn "anderer" bzw. Bemerkungen zum Rhythmus, bitte hier  
 eintragen:

SaO<sub>2</sub> (%): unter L O<sub>2</sub>/min

BGA: ja nein Uhrzeit:

pH: pO<sub>2</sub>: mmHg pCO<sub>2</sub>: mmHg HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: mmHg

### 4. CPAP-Therapie

Beginn: Ende: in der Klinik direkt fortgeführt

Maskengröße: Standardmaske andere Maske

Maximaler Sauerstoff-Flow (L/min): Maximaler CPAP-Druck (PEEP, in mbar):

Toleranz der CPAP-Maske: gut weniger gut schlecht

Capnometrie bei Beginn CPAP: ja nein

Gegebenenfalls Uhrzeit: et CO<sub>2</sub>:

---

# CPAP im Rettungsdienst

## Protokollbogen - Seite 2/2

Leitstellenummer:

Datum:

### 5. Medikamentöse Therapie:

NaCl 0,9% (ml i.v.): Nitro (Hübe): Lasix (mg i.v.): Nitro (mg i.v.):  
Morphin (mg i.v.): Decortin H (mg i.v.): Dosieraerosol Betamim. (Hübe):  
Andere Medikamente (bitte Medikament - Dosis eingeben):

### 6. Übergabe:

An: Wenn "Sonstiger Ort", bitte bei Bemerkungen eintragen!

Zeitpunkt: mit CPAP spontan atmend invasiv beatmet

Patient war klinisch ... deutlich besser besser gleich schlechter verstorben

GCS (Punkte): Atemfrequenz (/min):

RR: / mmHg HF (/min):

Sinusrhythmus Absolute Arrhythmie anderer

SaO<sub>2</sub> (%): unter mbar Wenn "anderer" bzw. Bemerkungen zum Rhythmus, bitte hier eintragen:  
CPAP-Druck

bzw. wenn kein CPAP mehr

unter L O<sub>2</sub>/min

BGA: ja nein Uhrzeit:

pH: pO<sub>2</sub>: mmHg pCO<sub>2</sub>: mmHg HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: mmHg

Capnometrie bei Übergabe: ja nein

Gegebenenfalls Uhrzeit: et CO<sub>2</sub>:

### 7. Fazit/Bemerkungen:

Einschätzung: Intubation konnte durch CPAP vermieden werden -

ja nein wäre sowieso nicht nötig gewesen

Probleme/Bemerkungen:

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Klinische Zeichen eines Lungenödems nach [63], [53].....	5
Tabelle 1.2: Standardtherapie beim akuten Lungenödem nach [15], [24].....	7
Tabelle 1.3: Relative Kontraindikationen für eine nichtinvasive Beatmung/ CPAP- Therapie nach [2], [6].....	15
Tabelle 1.4: Absolute Kontraindikationen für eine nichtinvasive Beatmung/ CPAP- Therapie nach [2], [6].....	16
Tabelle 2.1: Bildung von Matched Pairs.....	27
Tabelle 2.2: Kriterienkatalog für eine Intubation unter einer CPAP-Therapie.....	29
Tabelle 2.3: Dokumentation in den Einsatzprotokollen im Rettungsdienst.....	30
Tabelle 2.4: Erfassung der Patientendaten in der Klinik.....	31
Tabelle 3.1: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs anhand der gematchten Parameter sowie Geschlechterverteilung.....	33
Tabelle 3.2: Vergleich der Intubationsrate.....	34
Tabelle 3.3: Vergleich der Krankenhausmortalitätsrate.....	35
Tabelle 3.4: Vergleich der Krankenhausaufenthaltsdauer.....	36
Tabelle 3.5: Vergleich der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation.....	37
Tabelle 3.6: Vergleich der Beatmungstunden.....	38
Tabelle 3.7: Ausgangswerte der Vitalparameter.....	39
Tabelle 3.8: Analyse der Herzfrequenz (n/min) im Innergruppenvergleich der CPAP- Gruppe.....	39
Tabelle 3.9: Analyse der Herzfrequenz (n/min) im Innergruppenvergleich der Kontrollgruppe.....	40
Tabelle 3.10: Analyse des systolischen Blutdrucks (in mmHg) im Innergruppenvergleich der CPAP-Gruppe.....	40
Tabelle 3.11: Analyse des systolischen Blutdrucks (in mmHg) im Innergruppenvergleich der Kontrollgruppe.....	41
Tabelle 3.12: Analyse der Sauerstoffsättigung (in %) im Innergruppenvergleich der CPAP-Gruppe.....	41
Tabelle 3.13: Analyse der Sauerstoffsättigung (in %) im Innergruppenvergleich der	

Kontrollgruppe.....	42
Tabelle 3.14: Analyse der Differenz der Herzfrequenz [n/min] zu Beginn und am Ende des Rettungsdiensteinsatzes im Intergruppenvergleich.....	43
Tabelle 3.15: Analyse der Differenz des systolischen Blutdrucks (mmHg) zu Beginn und am Ende des Rettungsdiensteinsatzes im Intergruppenvergleich.....	44
Tabelle 3.16: Analyse der Sauerstoffsättigung (%) im Intergruppenvergleich.....	45
Tabelle 3.17: Anteil der Patienten mit Myokardischämie.....	46
Tabelle 3.18: Verwendete CPAP-Drücke in der CPAP-Gruppe.....	47
Tabelle 3.19: Transportzeiten in die Klinik.....	48

---

**9 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 2.1: Bildung der Stichprobe.....	26
Abbildung 2.2: Prinzip der Boussignac-CPAP-Masken.....	28
Abbildung 3.1: Intubationsrate.....	34
Abbildung 3.2: Krankenhausmortalität.....	35
Abbildung 3.3: Krankenhausaufenthaltsdauer (in Tagen).....	36
Abbildung 3.4: Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (in Stunden).....	37
Abbildung 3.5: Beatmungsstunden.....	38
Abbildung 3.6: Verhalten der absoluten Herzfrequenz im Intergruppenvergleich.....	43
Abbildung 3.7: Verhalten des absoluten systolischen Blutdrucks (mmHg) im Intergruppenvergleich.....	44
Abbildung 3.8: Verhalten der absoluten Sauerstoffsättigung (%) im Intergruppenvergleich.....	45
Abbildung 3.9: Toleranz der CPAP-Therapie.....	48

**10 Literaturverzeichnis**

- [1] **Aliberti, S, Piffer, F, Brambilla, A M et al.**, "Acidemia does not affect outcomes of patients with acute cardiogenic pulmonary edema treated with continuous positive airway pressure", *Critical Care*, 2010, R196.
- [2] **Baudouin, S, Blumenthal, S, Cooper, B et al.**, "Non-invasive ventilation in acute respiratory failure", *Thorax*, 2002, 192-211.
- [3] **Bellone, A, Monari, A, Cortellaro, F et al.**, "Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: Noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure", *Critical Care Medicine*, 2004, 1860-1865.
- [4] **Berg, KM, Clardy, P und Donnino, MW**, "Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a review of the literature and current guidelines", *International Emergency Medicine*, 2012, 539-545.
- [5] **Bolton, R und Bleetman, A**, "Non-invasive ventilation and continuous positive pressure ventilation in emergency departments: where are we now?", *Emergency Medicine Journal*, 2008, 190-194.
- [6] **Buchardi, H, Kuhlen, R, Schönhofer, B et al.**, „Konsensus-Statement zu Indikation, Möglichkeiten und Durchführung der nicht-invasiven Beatmung bei der akuten respiratorischen Insuffizienz“, *Intensivmedizin*, 2001, 38:611-621.
- [7] **Chamberlain D**, "Never quite there: a tale of resuscitation medicine", *Resuscitation*, 2004, 3-11.

[8] **Crane, SD, Elliott, P, Gilligan, P, Richards, K und Gray, AJ**, "Randomised controlled comparison of continuous positive airways pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary oedema", *Emergency Medical Journal*, 2003, 155-161.

[9] **Daniel (Teil Kardiologie)**, *Thiemes Innere Medizin*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1999.

[10] **Dieperink, W, Jaarsma, T, van der Horst, I et al.**, "Boussignac continuous positive airway pressure for the management of acute cardiogenic pulmonary edema: prospective study with a retrospective control group", *BMC Cardiovascular Disorders*, 2007.

[11] **Doppler, R**, "Nichtinvasive Beatmung in der präklinischen Notfallmedizin", *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2014, 109-114.

[12] **Drinker P; Shaw LA**, "An apparatus for the prolonged administration of artificial respiration", *The Journal of Clinical Investigation*, 1929, 229-247.

[13] **Ducros, L, Logeart, D, Vicaut, E et al.**, "CPAP for acute cardiogenic pulmonary oedema from out-of-hospital to cardiac intensive care unit: a randomised multicentre study", *Intensive Care Medicine*, 2011, 1501-1509.

[14] **Eisenman, A, Rusetski, V, Sharivker, D und Avital, RN**, "Role of the Boussignac Continuous Positive Pressure Mask in the Emergency Department", *Israeli Journal of Emergency Medicine*, 2008, 6-11.

[15] **Erdmann**, *Klinische Kardiologie*, Berlin Heidelberg: Springer, 2006.

[16] **Fabel, Helmut und Atzpodien, Jens**, *Pneumologie*, München [u.a.]: Urban und Schwarzenberg, 1995.

- [17] **Ferrari, G, Olliveri, F, De Filippi, G et al.**, "Noninvasive Positive Airway Pressure and Risk of Myocardial Infarction in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema", *Chest*, 2007, 1804-1809.
- [18] **Frontin, P, Bounes, V, Houzé-Cerfon, CH, Charpentier, S, Houzé-Cerfon, V und Ducassé, JL**, "Continuous positive airway pressure for cardiogenic pulmonary edema: a randomized study", *American Journal of Emergency Medicine*, 2011, 775-781.
- [19] **Geiseler J; Karg O**, "Beatmung bei akuter ventilatorischer Insuffizienz", *Pneumologie*, 2007, 531-537.
- [20] **Ghofrani HA**, "Lungenödem", *Der Internist*, 2004, 565-572.
- [21] **Golenhofen**, *Physiologie heute*, München Jena: Urban & Fischer, 1997.
- [22] **Goodacre, S, Gray, A, Newby, D et al.**, "Health utility and survival after hospital admission with acute cardiogenic pulmonary oedema", *British Medical Journal*, 2011, 477-482.
- [23] **Gray, A, Goodacre, S, Newby, D E et al.**, "Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema", *The New England Journal of Medicine*, 2009, 142-51.
- [24] **Herrmann, T, Weidmann, Z M und Müller, C**, "Medikamentöse Therapie der akuten Herzinsuffizienz", *Notfall + Rettungsmedizin*, 2014, 293-299.
- [25] **Hillberg, R und Johnson, D**, "Current Concepts: Noninvasive Ventilation", *The New England Journal of Medicine*, 1997, 1746-1752.
- [26] **Hubble, MW, Richards, ME, Jarvis, R, Millikan, T und Young, D**, "Effectiveness of prehospital Continuous Positive Airway Pressure in the management of Acute Pulmonary Edema", *Prehospital Emergency Care*, 2006, 430-439.



- [27] **Janssens, U**, "Akute Herzinsuffizienz", *Medizinische Klinike - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2012, 397-425.
- [28] **Jerrentrup A; Vogelmeier C.**, "Management der kritischen Atemwegsobstruktion", *Intensivmedizin Up2date*, 2007, 281-295.
- [29] **Jerrentrup, A, Ploch, T und Kill, C**, "CPAP im Rettungsdienst bei vermutetem kardiogenem Lungenödem", *Notfall & Rettungsmedizin*, 2009, 607-612.
- [30] **Kallio, T, Kuisma, M, Alaspää, A und Rosenberg PH**, "The use of prehospital Continuous Positive Airway Pressure Treatment in presumed acute severe pulmonary edema", *Prehospital Emergency Care*, 2003, 209-213.
- [31] **Kelly, CA, Newby, DE, McDonagh, TA et al.**, "Randomised controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary oedema", *European Heart Journal*, 2002, 1279-1386.
- [32] **Kosowsky, JM, Stephanides, SL und Branson, RD, Sayre, MR**, "Prehospital Use of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) for Presumed Pulmonary Edema: A preliminary case series", *Prehospital Emergency Care*, 2001, 190-196.
- [33] **L'Her, E, Duquesne, F, Girou, E et al.**, "Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients", *Intensive Care Medicine*, 2004, 882-888.
- [34] **Larsen, L und Ziegenfuß, T.**, *Beatmung*, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009.
- [35] **Lemm, H, Dietz, S und Buerke, M**, "Patienten mit Dyspnoe in der Notaufnahme", *Medizinische Klinik: Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2013, 19-24.

- [36] **Levy, P D und Bellou, A**, "Acute Heart Failure Treatment", *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, 2013, 112-121.
- [37] **Lin, M, Yang, Y-F, Chiang, H-T, Chang, M-S und Chiang, BN, Cheitlin, MD**, "Reappraisal of Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema: Short-term Results and Long-term Follow-up", *Chest*, 1995, 1379-1386.
- [38] **Mariani, J, Macchia, A, Belziti, C et al.**, "Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials", *Journal of Cardiac Failure*, 2011, 850-859.
- [39] **Masip, J**, "Early continuous positive airway pressure in acute cardiogenic pulmonary oedema", *European Heart Journal*, 2007, 2823-2824.
- [40] **Masip, J**, "Non-invasive ventilation", *Heart Failure Reviews*, 2007, 119-124.
- [41] **Mehta, S und Al-Hashim, AH, Keenan, S P**, "Noninvasive Ventilation in Patients with Acute Cardiogenic Pulmonary Edema", *Respiratory Care*, 2009, 186-197.
- [42] **Mehta, S und Hill, NS**, "Noninvasive Ventilation", *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 2001, 540-577.
- [43] **Mehta, S, Jay, GD, Woolard, R et al.**, "Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema", *Critical Care Medicine*, 1997, 620-628.
- [44] **Moritz, F, Benichou, J, Vanheste, M et al.**, "Boussignac continuous positive airway pressure device in the emergency care of acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomized pilot study", *European Journal of Emergency Medicine*, 2003, 204-208.

- [45] **Nadar, S, Prasad, N, Taylor, RS und Lip, GYH**, "Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and meta-analysis", *International Journal of Cardiology*, 2005, 171-185.
- [46] **Nouira, S, Boukef, R, Bouida, W et al.**, "Non-invasive pressure support ventilation and CPAP in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized study in the emergency department", *Intensive Care Medicine*, 2011, 249-256.
- [47] **Oczenski, W.**, *Atmen - Atemhilfen*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006.
- [48] **Pang, PS und Zaman, M**, "Airway Management and Assessment of Dyspnoe in Emergency Department in Patients with Acute Heart Failure", *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, 2013, 122-125.
- [49] **Park, M, Sangean, M, de S. Volpe, M et al.**, "Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema", *Critical Care Medicine*, 2407-2415.
- [50] **Peter, JV, Moran, JL, Phillips-Hughes, J, Graham, P und Bersten, AD**, "Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis", *Lancet*, 2006, 1155-1163.
- [51] **Pirracchio, R, Rigon, MR, Mebazaa, A, Zannad, F und Alla, F, Chevret, S**, "Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) may not reduce short-term mortality in Cardiogenic Pulmonary Edema; A propensity-based analysis", *Journal of Cardiac Failure*, 2013, 108-116.
- [52] **Plaisance, P und Piracchio, R**, "A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects", *European Heart Journal*, 2007, 2895-2901.

- [53] **Pöss, J, Link, A und Böhm, M**, "Akute und chronische Herzinsuffizienz im Spiegel der neuen ESC-Leitlinie", *Herz*, 2013, 812-820.
- [54] **Roque Perna, E, Maris Macín, S, Isaac Parras, J et al.**, "Cardiac troponin T levels are associated with poor short- and long-term prognosis in patients with cardiogenic pulmonary edema", *American Heart Journal*, 2001, 814-830.
- [55] **Rusterholtz, T, Bollaert, P-E, Feissel, M et al.**, "Continuous positive airway pressure vs. proportional assist ventilation for noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema", *Intensive Care Medicine*, 2008, 840-846.
- [56] **Salman, A, Millbrandt, EB und Pinsky, MR**, "The role of noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema", *Critical Care*, 2010.
- [57] **Schnell, D, Darmon, M, Vesin, A et al.**, "Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcome", *Intensive Care Medicine*, 2014, 582-591.
- [59] **Schönhofer B**, "Nichtinvasive Beatmung - gestern, heute und morgen", *Intensivmedizin*, 2008, 182-193.
- [58] **Scholz, J und Aurbek, N**, *Notfallmedizin*, Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2008.
- [60] **Sellmann, T, Conty, C, Treschan, T und Kindgen-Milles, D**, "Prähospitale nichtinvasive Ventilation in der Bundesrepublik Deutschland - Ergebnisse einer bundesweiten Befragung bodengebundener Rettungsdienste", *Anästhesist*, 2014, 217-224.
- [61] **Spijker, EE, de Bont, M, Bax, M und Sandel, M**, "Practical use, effects and complications of prehospital treatment of acute cardiogenic pulmonary edema using the Boussignac CPAP system", *International Journal of Emergency Medicine*, 2013, 8-14.

[62] **Steinacher, R, Rottlaender, D und Hoppe, UC**, "Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz", *Herz*, 2012, 543-554.

[63] **Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology**, "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008", *European Heart Journal*, 2008, 2388-2442.

[64] **Thomas, J**, *Probleme der Beatmung auf Intensivstationen*, Frankfurt am Main: pmi-Verlag, 1992.

[65] **Thompson, J, Petrie DA; Ackroyd-Stolarz, Ackroyd-Stolarz, S und Bards, DJ**, "Out-of-Hospital Continuous Positive Airway Pressure Ventilation Versus Usual Care in Acute Respiratory Failure: A Randomized Controlled Trial", *Emergency Medical Services Research*, 2008, 232-241.

[66] **Ursella, S, Mazzone, M, Portale, G et al.**, "The use of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema", *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2007, 193-205.

[67] **Vygon GmbH und CO. KG**, *Funktionsweise CPAP nach Boussignac*, 2009.

[68] **Walterspacher, S, Woehle, H und Dreher, M**, "Kardiale Wirkungen der nicht-invasiven Beatmung", *Herz*, 2014, 25-31.

[69] **Wang, S, Singh, B, Tian, L et al.**, "Epidemiology of noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure - a retrospective population-based study", *BMC Emergency Medicine*, 2013, 6-12.

[70] **Williams, TA, Epi, DC, Finn, J, Perkins, GD und Jacobs IG**, "Prehospital Continuous Positive Airway Pressure for Acute Respiratory Failure: A systematic review an meta-analysis", *Prehospital Emergency Care*, 2013, 261-273.

[71] **Winck, JC, Luís, FA, Costa-Pereira, A, Antonelli, M und Wyatt JC**, "Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema - a systematic review and meta-analysis", *Critical Care Medicine*, 2006.

[72] **Zietz, G**, *Beatmungsgeräte*, Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 1981.

**11 Abkürzungsverzeichnis**

ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome

BIPAP – Bilevel Positive Airway Pressure

CK – Creatinkinase

COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

CRP – C-reaktives Protein

GCS – Glasgow Coma Scale

LH – Lactatdehydrogenase

H<sub>2</sub>O - Wasser

NIV – Nichtinvasive Beatmung

n.s. - nicht signifikant

PEEP – Positive Endexpiratory Pressure

pCO<sub>2</sub> – Kohlendioxidpartialdruck

SD – Standardabweichung

TNI – Troponin I

**12 Verzeichnis akademischer Lehrer**

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Adamkiewicz, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Baumann, Barth, Bette, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Eilers, Feuser, Gerdes, Görg C., Görg K., Gotzen, Grau, Gress, Grundmann, Grzeschik, Gudermann, Happle, Hertl, Hoyer, Jungclas, Kann, Kim-Berger, Klaus, Klose, Köhler, Koolmann, Kretschmer, Kuhn, Kühnert, Lang, Lenz, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Max, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Oeffner, Olbert, Radsak, Rausch, Renz, Richter, Roeper, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schrader, Seitz, Steiniger, Stiller, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Waldegger, Weihe, Weiler, Westermann, Wulf, Zemlin

Meine akademischen Lehrer in San Juan de Alicante waren:

Alvarado Valero, Fernandez Sanchez, Gracia Fleta, Gras Albert, Navarro Cremades, Navarro Gracia, Oliveras Valenzuena



### 13 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. U. Koehler und Herrn Dr. A. Jerrentrup für die Überlassung der Arbeit und ihrer Unterstützung und Förderung.

Für die Hilfe und Beratung bei der statistischen Berechnung danke ich außerdem Herrn T. Ploch und Frau B. Seekatz .

Außerdem danke ich auch meinem Oberarzt Dr. A. Budahn sowie bei meiner lieben Kollegin Dr. C. Lüttecke-Hecht für viele Anregungen und Hinweise zur vorliegenden Arbeit.

Für die zuverlässige und rasche Korrektur meiner Arbeit danke ich P. Hauck, E. Kremer und K. Roswell.

Zuletzt möchte ich mich bei den Freunden und Verwandten bedanken, die mich ermutigt haben, diese Arbeit zu vollenden.



