

**Aus der Klinik für Innere Medizin,
Schwerpunkt Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. Claus Vogelmeier
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg**

**Geschlechtsspezifische Unterschiede
der hyperkapnischen Chemosensitivität
bei lungengesunden Probanden
über 60 Jahre**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg**

vorgelegt von
Barbara Schulze Lohoff
aus Münster

Marburg 2009

**Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am: 15.04.2010**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

**Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund
Referent: Prof. Dr. Heinrich Becker
Korreferentin: Prof. Dr. Erika Baum**

*Meinen Eltern gewidmet
für ihre liebe Unterstützung*

1	Einleitung	4
1.1	Physiologie des CO ₂ -Transports.....	4
1.2	Atmungsregulation	5
1.2.1	Atemzentrum	5
1.2.2	Chemische Atmungsregulation	6
1.2.3	Reflektorische Kontrolle der Atmung	9
1.2.4	Nicht rückgekoppelte Atemantriebe.....	10
1.3	Cheyne-Stokes-Atmung	11
1.3.1	Cheyne-Stokes-Atmung bei Herzinsuffizienz.....	11
1.3.2	Zusammenhang der Cheyne-Stokes-Atmung mit der hyperkapnischen Chemosensitivität	12
1.3.3	Zusammenhang der Cheyne-Stokes-Atmung mit dem Geschlecht.....	12
1.3.4	Zusammenhang der Cheyne-Stokes-Atmung mit dem Alter	13
1.4	Einflussfaktoren auf die hyperkapnische Chemosensitivität.....	13
1.4.1	Einfluss des Geschlechts	13
1.4.2	Einfluss von Sexualhormonen.....	15
1.4.3	Einfluss des Lebensalters	15
1.4.4	Einfluss des Konstitutionstyps	16
1.4.5	Einfluss verschiedener Medikamente.....	16
1.4.6	Sonstige Einflussfaktoren.....	17
1.5	Historie der Methode.....	17
2	Fragestellung und Ziele	21
3	Materialien und Methoden.....	23
3.1	Read-Test.....	23
3.2	Versuchsaufbau	24
3.3	Probandenrekrutierung	27
3.4	Versuchsdurchführung	29
3.5	Datenauswertung	30
3.6	Statistik	31
4	Ergebnisse	33
4.1	Kollektivbeschreibung.....	33
4.2	Ergebnisse der HCVR-Messung im Geschlechtervergleich.....	36

4.3	Ergebnisse des PetCO ₂ bei AMV=0 im Geschlechtervergleich.....	38
5	Diskussion.....	40
5.1	Diskussion der Methode.....	40
5.1.1	Probanden.....	40
5.1.2	Versuchsplan.....	40
5.1.3	Test-Komfort.....	42
5.1.4	Sicherheit der Versuchspersonen.....	43
5.1.5	Mögliche Fehlerquellen.....	43
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	46
6	Zusammenfassung.....	50
7	Abkürzungsverzeichnis.....	52
8	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	54
9	Literaturverzeichnis.....	55
10	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	63
11	Danksagung.....	64

1 Einleitung

1.1 Physiologie des CO₂-Transports

Kohlendioxid wird von den Körperzellen als Endprodukt der Oxidation kohlenstoffhaltiger Verbindungen permanent gebildet und in die Blutkapillaren freigesetzt. Der CO₂-Partialdruck (PCO₂) beträgt in den Körperzellen 40-60 mmHg (5-8 kPa) und 0,3 mmHg (0,4 kPa) in der Luft. CO₂ liegt im Blut nur zu einem geringen Teil (5%) in gelöster Form vor. Ein viel größerer Anteil (90%) wird in den Erythrozyten zu Kohlensäure (H₂CO₃) hydratisiert, welche dann in Bicarbonat (HCO₃⁻) und Protonen (H⁺) dissoziiert ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$). Diese Hydratisierungsreaktion wird durch das Enzym Karboanhydrase katalysiert. Zum größten Teil diffundieren die HCO₃⁻-Ionen nachfolgend im Austausch gegen Cl⁻ ins Blutplasma (Hamburger-Shift).

Ein geringer Teil (ca. 5%) des CO₂ wird in Form von Karbaminoverbindungen, meist als Karbaminohämoglobin, transportiert [Jelkmann 2007].

Der PCO₂ im gemischt-venösen Blut (rechter Vorhof, Pulmonalarterie) beim Gesunden, also vor der Abatmung über die Lunge, liegt im Mittel 5-6 mmHg über dem PCO₂ des arteriellen Blutes (Pulmonalvenen, Arterien), der bei Gesunden zwischen 35 und 45 mmHg, im Mittel bei 40 mmHg liegt. Arteriell Blut enthält insgesamt 490 ml/l CO₂ (27 ml/l physikalisch gelöstes CO₂), venöses Blut enthält 530 ml/l CO₂ (29 ml/l physikalisch gelöstes CO₂) [Marino 2008]. In einem Gesamtblutvolumen von 1,5 l arteriellem und 4,5 l venösem Blut sind somit ca. 3,12 l CO₂ enthalten.

Kohlendioxid zeigt eine Bindungskurve, bei welcher im Gegensatz zur O₂-Bindungskurve eine Sättigung nicht erreicht werden kann.

Des Weiteren fällt auf, dass bei gleichem PCO₂, desoxygeniertes Blut mehr CO₂ aufnehmen kann als oxygeniertes (Haldane-Effekt). Gründe hierfür liegen in der vermehrten Abpufferung von bei der Dissoziation von Kohlensäure frei werdenden H⁺-Ionen durch desoxygeniertes Hämoglobin. Darüber hinaus ist desoxygeniertes Hämoglobin besser in der Lage, CO₂ zu Karbamat zu binden [Jelkmann 2007].

In den Lungenkapillaren findet die Abgabe von CO₂ entlang des Gradienten vom Blut in die Alveolen statt. Hierbei laufen die beschriebenen Reaktionen in umgekehrter Richtung ab, da an dieser Stelle ein umgekehrtes CO₂-Gefälle vorliegt (PCO₂ im Alveolarraum 40 mmHg). Der PCO₂ im Blut gleicht sich während der Lungenpassage für gewöhnlich dem alveolären PCO₂ an.

Die Stärke des Diffusionsstroms ist proportional zur Partialdruckdifferenz sowie zur Diffusionsfläche und umgekehrt proportional zur Schichtdicke des Hindernisses. Unter physiologischen Bedingungen besteht weder in der Lunge noch in der Peripherie eine messbare Diffusionsbegrenzung [Jelkmann 2007]. Die normale CO₂-Elimination beträgt beim Erwachsenen 160 – 220 ml/min [Marino 2008].

1.2 Atmungsregulation

1.2.1 Atemzentrum

Die zentrale Steuerung der Atmung findet in einem Netzwerk respiratorischer Neurone in der ventrolateralen Medulla oblongata und der Pons statt. Hier befinden sich verschiedene komplex miteinander verschaltete Neuronengruppen, die zusammengenommen auch als Atemzentrum bezeichnet werden. Die Rhythmogenese ist dabei in der ventralen respiratorischen Gruppe (VRG) lokalisiert, deren Neurone sowohl untereinander als auch mit andern funktionell unterschiedlichen neuronalen Netzwerken, wie beispielsweise mit Netzwerken für den Tonus der Bronchialmuskulatur und der Aktivität des sympathischen und parasympathischen Nervensystems, gekoppelt sind. Die zentralen chemosensiblen Strukturen befinden sich in benachbarten Gebieten der VRG.

Man unterscheidet im respiratorischen Netzwerk drei verschiedene Neuronenklassen, welche untereinander synaptisch verschaltet sind. So sind inspiratorische (I-) Neurone während der Einatmung aktiv, postinspiratorische (PI-) Neurone während der ersten, passiven Ausatemungsphase und expiratorische (E2-) Neurone während der zweiten, aktiven Ausatemungsphase.

Das respiratorische Netzwerk erhält erregende Afferenzen von den Chemorezeptoren, aus dem spontan aktiven retikulären aktivierenden System (RAS)

der Formatio reticularis, vom Kortex und aus anderen supraspinalen Gebieten, wie zum Beispiel dem Hypothalamus. Hemmende Afferenzen kommen unter anderem über den Nervus Trigemini aus den nasofazialen Arealen (Tauchreflex).

Über dem Netzwerk nachgeschaltete so genannte „Ausgangsneurone“ erfolgt die Erregung der spinalen Motoneurone der Atemmuskulatur [Richter 2007]. Da diese Erregung unter Ruhebedingungen nicht zur Aktivierung der expiratorischen Motoneurone ausreicht, erfolgt die Expiration in Ruhe passiv [Scheid 2005]. Darüber hinaus bestehen vom respiratorischen Netzwerk aus efferente Verbindungen mit pontinen respiratorischen Neuronen sowie mit den vagal laryngealen und hypoglossalen Motoneuronen des Hirnstamms. Über den IX., X. und XII. Hirnnerven wird die atemsynchrone Anpassung des Tonus der Zungen-, Pharynx-, Larynx- und Bronchialmuskulatur geregelt.

Weiterhin besteht eine enge lokale Nähe und synaptische Kopplung zwischen Teilen des Atemzentrums und dem kardiovaskulären Netzwerk, was eine deutliche Abhängigkeit der kardiovaskulären Aktivität von den Respirationsphasen zur Folge hat [Richter 2007].

1.2.2 Chemische Atmungsregulation

Veränderungen der arteriellen Blutgase und des arteriellen pH-Wertes führen über eine Rückkopplung an das Atemzentrum zu einer Beeinflussung der Ventilation und somit, bei Veränderung der Sollwerte, zu einer Wiederherstellung der Homöostase des Organismus bezüglich der Blutgase und des Säure-Basen-Status.

So führt eine Hypoxie ebenso wie eine Hypercapnie und auch eine Azidose zu einer Steigerung des Atemminutenvolumens (AMV). Dabei stellt der arterielle CO_2 -Partialdruck (PaCO_2) den effektivsten Atemantrieb dar. Bereits ein Anstieg des PaCO_2 um 1 mmHg steigert die Ventilation um 20-30% [Feldman, Mitchell et al. 2003].

Bei Betrachtung der CO_2 -Antwortkurve zeigt sich ein Anstieg des AMV bis zu einem Maximum von 70-80 l/min bei einem PaCO_2 von 60-70 mmHg (Abb.1).

Hinzu kommt ein zunehmendes Gefühl der Dyspnoe. Ab PaCO_2 -Werten von 70 mmHg entsteht eine narkotische Wirkung und die Ventilation fällt wieder ab.

Im Gegensatz dazu zeigt die physiologische pH-Antwortkurve nur einen flachen Anstieg (Abb.1). Dies kann dadurch erklärt werden, dass bei Steigerung der Ventilation eine vermehrte Abatmung von CO_2 resultiert, wodurch der Anstieg des AMV gebremst wird. Bei vergleichender Betrachtung mit der pH-Antwortkurve bei konstant gehaltenem PaCO_2 , fällt bei dieser ein deutlich steilerer Verlauf auf.

Die physiologische O_2 -Atemantwortkurve beginnt mit einem flachen Anstieg und steigt erst bei erheblicher Hypoxie ab 50-60 mmHg deutlicher an. Die Gründe hierfür liegen ebenfalls in der bei AMV-Anstieg vermehrten CO_2 -Abatmung, was auch hier der Vergleich mit der Antwortkurve bei konstant gehaltenem PaCO_2 verdeutlicht. (Abb.1)[Richter 2007].

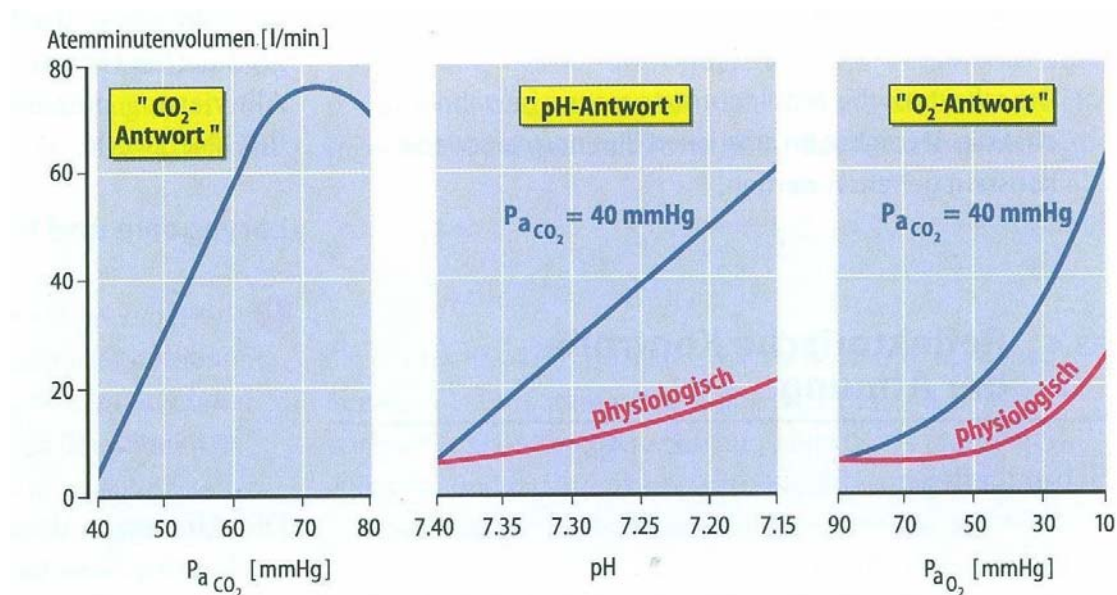


Abb. 1: Antwortkurven der Atmungsregulation. Änderung des AMV im Verhältnis zur Änderung des PaCO_2 , pH und PaO_2 [Richter 2007].

Periphere Chemorezeptoren

Aufgabe der peripheren Chemorezeptoren ist die Information des Atemzentrums über die Ionenkonzentrationen von CO_2 , O_2 und H^+ im Blut [Ballantyne, Scheid 2001].

Ihre Hauptlokalisationen sind die Glomera carotica. Darüber hinaus befinden sie sich in mehreren Glomera entlang des Aortenbogens und der rechten A. subclavia [Richter 2007]. In den Glomera carotica konnten zwei verschiedene Zelltypen identifiziert werden: katecholamin-abhängige Typ I-Zellen und glia-ähnliche Typ II-Zellen. Wie in verschiedenen Studien gezeigt wurde, sind es die Typ I-Zellen, die sowohl sensibel auf Hypercapnie als auch auf Hypoxie und Azidose reagieren [Putnam, Filosa et al. 2004]. Bei ihnen handelt es sich um sekundäre Sinneszellen [Scheid 2005].

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die Empfindlichkeit der Chemorezeptoren auf CO_2 und H^+ durch eine Ansäuerung des Zytoplasmas der Sensorzellen mit nachfolgender Funktionsänderung von K^+ - und Ca^{2+} -Kanälen sowie der Ionentransportsysteme in der Plasmamembran zu erklären ist. Dadurch wird ein Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration bewirkt, worauf eine Freisetzung von Neurotransmittern wie Dopamin und ATP folgt [Richter 2007]. Die peripheren CO_2 -Chemorezeptoren sind für 20-40% der gesamten CO_2 -Atemantwort verantwortlich [Dahan, Nieuwenhuijs et al. 2007].

Reaktionen auf O_2 zeigen sich bereits unterhalb einer PO_2 -Schwelle von ca. 110 mmHg, also schon bei normalen PO_2 -Werten (PO_2 -Normwert: 95-100 mmHg) [Richter 2007]. Dies beruht wahrscheinlich auf einem besonderen Zytochrom a592, welches durch eine niedrige O_2 -Bindungskapazität gekennzeichnet ist [Streller, Huckstorf et al. 2002].

Zentrale Chemorezeption

Da die Blut-Hirn-Schranke eine gute Diffusion von CO_2 ermöglicht, spiegelt sich jede Änderung des PaCO_2 unmittelbar in Veränderungen des PCO_2 und der H^+ -

Konzentration der extrazellulären Flüssigkeit der Medulla oblongata sowie des Liquors wider.

Die zentralen Chemorezeptoren reagieren auf CO₂- und pH-Änderungen und sind die wesentlichen Verursacher der Ventilationsantwort. Durch sie werden 60-80% der gesamten CO₂-Atemantwort bewirkt [Dahan, Nieuwenhuijs et al. 2007]. Sie konnten in Nucleus tractus solitarius (NTS), Locus coeruleus, Raphe-Kernen, Pre-Bötzinger-Komplex, Nucleus fasigii und Regionen unterhalb der ventralen Oberfläche des Hirnstamms identifiziert werden [Feldman, Mitchell et al. 2003]; außerdem im Nucleus retrotrapezoideus [Guyenet 2008]. Bezüglich ihrer Funktionsweise gibt es Hinweise für die Initiierung der Depolarisation durch Inhibierung eines K⁺-Kanals. Triggerfaktoren hierfür sind beispielsweise Änderungen des extrazellulären pH-Wertes oder der intrazellulären Ca²⁺-, HCO₃⁻- und CO₂- Konzentration sowie oxidativer Stress [Putnam, Filosa et al. 2004]. Wie bei der peripheren scheint auch bei der zentralen Chemorezeption ATP eine wichtige Rolle zu spielen [Gourine 2005]. Es ist weiterhin auffällig, dass Neurone der verschiedenen Hirnstammareale eine unterschiedlich hohe Chemosensitivität aufweisen. Die höchste Chemosensitivität zeigen hierbei Neurone der Raphe-Kerne und möglicherweise des Nucleus retrotrapezoideus (welcher besonders in den NREM-Schlafphasen dominiert) [Guyenet 2008]. Neurone der ventralen und dorsalen Medulla sowie des NTS zeigen eine geringere Chemosensitivität und am geringsten ausgeprägt ist die Chemosensitivität der Neurone des Locus coeruleus [Putnam, Filosa et al. 2004].

1.2.3 Reflektorische Kontrolle der Atmung

Zu den rückgekoppelten Atemreizen werden neben chemischen Atemreizen Afferenzen aus Mechanorezeptoren, wie zum Beispiel Lungendehnungsrezeptoren und Muskelspindeln gezählt.

Lungendehnungsrezeptoren befinden sich in der Wand von Trachea und Bronchien und führen über den Hering-Breuer-Reflex zu einer Hemmung der Zwerchfellaktivität. Außerdem bewirken sie eine reflektorische Bronchodilatation und eine Stimulation der Herzaktivität.

Weitere Lungenrezeptoren sind die so genannten Irritationsendigungen in der Schleimhaut des Bronchialbaums. Diese reagieren auf schleimhautreizende Gase und Stäube und führen zu einer Erhöhung der Atemfrequenz und Husten.

Der Deflationsreflex (Head-Reflex) aktiviert nach stärkerer Abnahme der Atemwegs- und Lungenvolumina schnell adaptierende Irritantsensoren, welche zu einer Aktivierung der Inspiration und Postinspiration und einer Hemmung der Expiration führen.

Eine weitere Gruppe stellen die J-Rezeptoren dar, die sich in den Bronchial- und Alveolarwänden befinden und durch Flüssigkeitsansammlungen in der Alveolarwand sowie durch Mediatorsubstanzen wie Histamin, Bradykinin und Prostaglandine stimuliert werden. Sie führen zu Apnoe, Senkung der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks, laryngealer Konstriktion und Minderung der Skelettmuskelaktivität und spielen bei diversen Lungenerkrankungen und –verletzungen eine Rolle (Juxtakapillärer Reflex).

Alle Atemmuskeln, außer dem Zwerchfell, enthalten die weitere Rezeptorengruppe der Muskelspindeln, welche über die Rückkopplung an das Atemzentrum für die Anpassung der Tätigkeit der Atemmuskeln an die Widerstände von Lunge und Thorax sorgen [Scheid 2005].

1.2.4 Nicht rückgekoppelte Atemantriebe

In die Gruppe der nicht rückgekoppelten Atemantriebe fallen Afferenzen aus höheren Hirnzentren wie Kleinhirn, Hypothalamus und Cortex cerebri.

Im Hypothalamus werden Änderungen der Körpertemperatur mit dem Atemzentrum gekoppelt. Außerdem sind Einflüsse von Emotionslage, Schmerz, Blutdruck und Hormonen (z.B Adrenalin, Progesteron) auf die Atmung bekannt.

Über den Cortex cerebri kann die Atmung darüber hinaus willkürlich beeinflusst werden [Scheid 2005].

1.3 Cheyne-Stokes-Atmung

Die Cheyne-Stokes-Atmung (CSR) ist gekennzeichnet durch periodisch ansteigende und abfallende Atemamplituden, gefolgt von zentraler Apnoe oder Hypopnoe. Ihr Auftreten wird sowohl im Schlaf als auch im Wachzustand beobachtet, wobei sie jedoch im Schlaf wesentlich häufiger zu sein scheint und hier insbesondere während der NREM-Schlafphasen auftritt. Die im Schlaf auftretende CSR wird zu den zentralen Schlaf-Apnoen (CSA) gezählt. Sie tritt typischerweise gehäuft bei Patienten mit einer verlängerten Blut-Zirkulationsdauer auf, wie sie bei Herzinsuffizienz und Bradyarrhythmie vorkommt [Yumino, Bradley 2008].

1.3.1 Cheyne-Stokes-Atmung bei Herzinsuffizienz

Anhand einiger Studien wurde ein häufig gemeinsames Auftreten von Cheyne-Stokes-Atmung und Herzinsuffizienz deutlich. Die größten Studien zeigten Prävalenzen zwischen 31 und 40% für zentrale Schlaf-Apnoen bei Patienten mit Herzinsuffizienz [Javaheri, Parker et al. 1998], [Sin, Fitzgerald et al. 1999], [MacDonald, Fang et al. 2008].

Im Schlaf periodisch auftretende zentrale Schlaf-Apnoen bei Patienten mit Herzerkrankungen werden auch als CSR-CSA („Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea“) bezeichnet.

Ursächlich spielen in ihrer Genese eine Instabilität des Atemkontrollsystems und eine damit einhergehende Tendenz zur Hyperventilation eine bedeutsame Rolle. Weitere, diese Hyperventilation fördernde Faktoren bei herzinsuffizienten Patienten, bestehen in der Stimulation von Irritantsensoren in der Lunge durch pulmonale Stauung, steigender Sensitivität der Chemorezeptoren sowie Reduktion des cerebrovaskulären Blutflusses [Yumino, Bradley 2008]. In der Folge kommt es über vermehrte CO₂-Abatmung zu einer Hypokapnie [Naughton, Benard et al. 1993]. Unterschreitet dabei der endexpiratorische CO₂-Partialdruck (PetCO₂) einen Schwellenwert, die so genannte Apnoe-Schwelle, entstehen Apnoen. Die Apnoe-Schwelle wird bei Patienten mit CSR-CSA im Vergleich zur Normalbevölkerung schneller erreicht, da bei ihnen der im Schlaf physiologisch auftretende Anstieg des PetCO₂ geringer ausfällt [Xie, Skatrud et al. 2002], während möglicherweise

gleichzeitig die Apnoe-Schwelle zu höheren PCO_2 -Werten hin verschoben ist, also bei Hyperventilation leichter Apnoen auftreten [Yumino, Bradley 2008].

Es wurde ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit CSR-CSA im Vergleich zu herzinsuffizienten Patienten ohne CSR-CSA beobachtet [Lanfranchi, Braghiroli et al. 1999], [Yumino, Bradley 2008]. Möglicherweise ist dies auf eine Erregung des sympathischen Nervensystems durch Cheyne-Stokes-Atmung zurückzuführen [Leung, Floras et al. 2006].

1.3.2 Zusammenhang der Cheyne-Stokes-Atmung mit der hyperkapnischen Chemosensitivität

Die natürliche Reaktion auf erhöhte PCO_2 -Werte im Blut besteht in einer Steigerung des Atemminutenvolumens. Bei gesteigerter Sensitivität der Chemorezeptoren wird eine Hyperventilation begünstigt. Da die Hyperventilation aufgrund der dann vermehrten CO_2 -Abatmung mit nachfolgend vermindertem Atemantrieb, eine wesentliche Rolle in der Genese der Cheyne-Stokes-Atmung spielt (s.o.), ist ein Zusammenhang zwischen der hyperkapnischen Chemosensitivität und der Cheyne-Stokes-Atmung denkbar.

Solin et al. zeigten an einem Kollektiv von 51 Patienten eine signifikant erhöhte hypercapnische Chemosensitivität bei Patienten mit zentralen Schlaf-Apnoen und kongestiver Herzinsuffizienz und bei Patienten mit idiopathischen zentralen Schlaf-Apnoen im Vergleich zu Patienten ohne zentrale Schlaf-Apnoen [Solin, Roebuck et al. 2000]. Auch in anderen Studien konnte ein derartiger Zusammenhang nachgewiesen werden [Javaheri 1999], [Giannoni, Emdin et al. 2007].

1.3.3 Zusammenhang der Cheyne-Stokes-Atmung mit dem Geschlecht

Das männliche Geschlecht wird als Risikofaktor für die Cheyne-Stokes-Atmung angesehen [Brack 2003], [Naughton 2007]. Das Risiko für zentrale Schlaf-Apnoen wurde anhand einer großen Studie an 450 Patienten für Männer viermal so groß wie für Frauen gemessen [Sin, Fitzgerald et al. 1999]. Als Erklärungsansatz hierzu wurde die bei Männern grundsätzlich weniger stabile Schlaf-Architektur geäußert.

1.3.4 Zusammenhang der Cheyne-Stokes-Atmung mit dem Alter

Wie Mared et al. an einer Studie an 191 Patienten (32 % Frauen) zeigte, gibt es einen starken Zusammenhang der Cheyne-Stokes-Atmung mit dem Alter [Mared, Cline et al. 2004]. In einer anderen Studie wurde das Risiko für zentrale Schlaf-Apnoen von chronisch herzinsuffizienten Patienten unter 60 Jahren mit chronisch herzinsuffizienten Patienten über 60 Jahren verglichen [Sin, Fitzgerald et al. 1999]. Hier zeigte sich ein um den Faktor 2,4 größeres Risiko bei den über 60-jährigen (gemessen an 382 Männern und 68 Frauen). Als mögliche Ursachen wurde eine bei älteren Patienten verminderte links ventrikuläre Compliance mit höheren links ventrikulären Füllungs-Drücken und eine erhöhte Prävalenz von pulmonal venöser Hypertension in Betracht gezogen, wodurch nächtliche Hyperventilation und zentralen Schlaf-Apnoen begünstigt werden. Bei Frauen steigt das Risiko zentraler Schlaf-Apnoen ab dem 60. Lebensjahr um den Faktor 6, bei Männern um den Faktor 2,2 [Sin, Fitzgerald et al. 1999]. Die genaue Ursache hierfür ist nicht bekannt.

1.4 Einflussfaktoren auf die hyperkapnische Chemosensitivität

Die hyperkapnische Chemosensitivität variiert sowohl inter- als auch intraindividuell. Verschiedenste mögliche Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Lebensalter, Größe, BMI, Geschlecht, Lungenfunktion, Schlaf- oder Wachzustand, Trainingszustand, Medikamente und mentale oder motorische Aktivität, wurden bereits untersucht. Im Folgenden werden einige für unsere Fragestellung relevante Einflussfaktoren ausführlicher dargestellt.

1.4.1 Einfluss des Geschlechts

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die hyperkapnische Atemantwort bei Männern höher liegt als bei Frauen [Irsigler 1976], [Molho, Faibis et al. 1986], [Jones, Neary et al. 1993], [Jensen, Wolfe et al. 2005]. Bei Molho lagen die an einem Kollektiv von 105 Probanden zwischen 18 und 80 Jahren gemessenen Werte für Männer bei $2,18 \pm 0,77$ l/min/mmHg und für Frauen bei $1,70 \pm 0,74$ l/min/mmHg [Molho, Faibis et al. 1986]. Jones beschrieb an einem Kollektiv von

181 Probanden zwischen 20 und 93 Jahren eine hyperkapnische Atemantwort für Männer von $1,86 \pm 0,54$ l/min/mmHg und für Frauen von $1,37 \pm 0,60$ l/min/mmHg. Er führte den gemessenen Unterschied am ehesten auf den bei Männern höheren FEV1-Wert (forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde) zurück [Jones, Neary et al. 1993]. Ebenso gab es jedoch Studien, in denen kein geschlechtsabhängiger Unterschied nachgewiesen werden konnte [Hirshman, McCullough et al. 1975], [Schmidt 2001]. Hierunter befindet sich auch eine Studie, welche an unserer Klinik an einem Kollektiv von 78 männlichen und 32 weiblichen Probanden durchgeführt wurde [Schmidt 2001]. Sowohl bei dieser als auch in der Studie von Hirshman, McCullough et al. wurden jedoch ausschließlich Probanden unter 60 Jahren untersucht .

Studien zum Geschlechtervergleich der hypercapnischen Chemosensitivität ausschließlich älterer Probanden liegen nicht vor.

Des Weiteren konnten zyklusabhängige Schwankungen mit Zunahme der hyperkapnischen Chemosensitivität in der lutealen Phase des Menstruationszyklus gefunden werden [Dutton, Blanksby et al. 1989]. Diese Feststellung wurde auf den in der lutealen Phase erhöhten Progesteronspiegel zurückgeführt. In einer 2008 veröffentlichten Studie wurde die hyperkapnische Chemosensitivität von 10 jüngeren mit 13 postmenopausalen Frauen verglichen, von denen sechs mit einer Hormontherapie behandelt wurden. Dabei erfolgte die Testung der jüngeren Frauen ausschließlich in der lutealen Phase. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere periphere Chemosensitivität für postmenopausale Frauen ohne Hormontherapie im Vergleich zu jüngeren Frauen und eine tendenziell niedrigere Atemantwort im Vergleich zu den mit Hormontherapie behandelten Frauen. In der zentralen Chemosensitivität unterschieden sich die Gruppen jedoch nicht [Debert, Ide et al. 2008].

Sin et al. stellten die Vermutung auf, dass es für Männer und Frauen unterschiedliche Kontrollmechanismen für die Atemregulation gebe, da sie an einem großen Studienkollektiv von 219 Probanden für Männer einen senkenden Effekt von erhöhten PaCO₂-Werten und hohem Lebensalter auf die HCVR fanden, für Frauen

dagegen lediglich einen Einfluss des BMI nachweisen konnten [Sin, Jones et al. 2000].

1.4.2 Einfluss von Sexualhormonen

Einflüsse von Sexualhormonen auf die hyperkapnische Chemosensitivität wurden vielfach untersucht und belegt.

So konnte zum Beispiel eine Steigerung der HCVR unter erhöhten Progesteron-Spiegeln gezeigt werden [Kimura, Hayashi et al. 1984]. Dieser Effekt wird offenbar durch den Einfluss von Östrogen verstärkt [Regensteiner, Woodard et al. 1989], [Behan, Zabka et al. 2003], [Jensen, Wolfe et al. 2005].

Auch der Einfluss von Testosteron auf die HCVR wurde in einigen Studien untersucht. In einer Studie von White et al. wurde an 12 männlichen hypogonadalen Probanden keine wesentliche Steigerung der hypercapnischen Chemosensitivität durch Testosteron-Gabe gezeigt [White, Schneider et al. 1985]. Zum selben Ergebnis kamen auch Matsumoto et al. anhand einer Studie an 5 männlichen hypogonadalen Probanden [Matsumoto, Sandblom et al. 1985], sowie Stewart et al. an acht Männern mit obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom nach Behandlung mit Androgen-Blockern [Stewart, Grundstein et al. 1992].

Über die Wirkmechanismen und Wirkstärke der Sexualhormone auf die Atmung ist wenig bekannt. Bayliss und Milhorn fanden heraus, dass die Atemantwort auf Progesteron über einen Östrogen-abhängigen Progesteron-Rezeptor-vermittelten genomischen Mechanismus auf der Ebene des Hypothalamus abläuft [Bayliss, Millhorn 1992]. Auch Androgen- und Östrogen-Rezeptoren konnten im Atemzentrum identifiziert werden. Eine bedeutende Rolle in der Vermittlung ihrer Wirkung spielt offenbar das Serotonin-System. Dieses scheint ebenso wie die anderen Hormonsysteme geschlechtsabhängigen Unterschieden zu unterliegen [Behan, Zabka et al. 2003].

1.4.3 Einfluss des Lebensalters

Die HCVR in körperlicher Ruhe scheint mit dem Lebensalter nicht nur bei Frauen, [Debert, Ide et al. 2008] sondern bei beiden Geschlechtern zu sinken. Kronenberg verglich hierzu 8 junge Männer zwischen 22 und 30 Jahren mit 8 älteren Männern

zwischen 64 und 73 Jahren und stellte eine signifikant niedrigere Atemantwort bei älteren Männern fest [Kronenberg, Drage 1973]. Jones führte schließlich eine Studie an einem großen Kollektiv von 181 Probanden (69 Männer, 112 Frauen) zwischen 20 und 93 Jahren durch und konnte die Abnahme der HCVR mit dem Alter bestätigen. Er führte als mögliche Ursache ein im Alter niedrigeres FEV_{max} (maximales forciertes Exspiationsvolumen) auf [Jones, Neary et al. 1993]. Bei Untersuchungen an Testpersonen jüngeren Alters zwischen 21 und 44 Jahren (40m, 4w) durch Hirshman et al. konnte kein Einfluss des Alters auf die HCVR nachgewiesen werden [Hirshman, McCullough et al. 1975]. Als mögliche Ursache für die Änderungen der Atmung im höheren Lebensalter führten Janssens et al. Faktoren, wie verminderte Konzentrationen von Sexualhormonen, zentrale neuronale Prozesse oder Alterungsprozesse der Lungenmechanik wie Verminderung von Muskelkraft, Compliance und Gasaustausch, auf [Janssens, Pache et al. 1999].

1.4.4 Einfluss des Konstitutionstyps

Auch der Konstitutionstyp scheint einen Einfluss auf die HCVR zu haben. Miyamura et al. fanden bei 77 gesunden männlichen Studenten eine erniedrigte HCVR bei BMI-Werten unter 19 kg/m². Eine Korrelation des HCVR mit dem Körpergewicht oder der Körpergröße konnte hier, wie ebenfalls schon bei Irsigler an 126 jungen männlichen Probanden, nicht gefunden werden [Irsigler 1976], [Miyamura, Hachiya et al. 1985]. Anhand eines großen Kollektivs von 219 Patienten bestätigten Sin et al. eine positive Korrelation der HCVR mit dem BMI, allerdings nur für Frauen [Sin, Jones et al. 2000]. Chapman et al. zeigten bei 29 Patienten mit Fettleibigkeit ein signifikantes Absinken der HCVR nach einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 20 kg durch operative Gastroplastik [Chapman, Himal et al. 1990]. Als entscheidende Einflussgrößen dafür werden Änderungen des BMI oder der Körperoberfläche diskutiert.

1.4.5 Einfluss verschiedener Medikamente

Verschiedene Medikamente üben signifikanten Einfluss auf die hypercapnische Chemosensitivität aus.

So findet sich eine signifikante Verminderung der HCVR unter dem Einfluss von Morphinen [Berkenbosch, Olievier et al. 1994], [Modalen, Quiding et al. 2006].

Über den Effekt von Tramadol auf die HCVR gibt die Literatur keinen einheitlichen Aufschluss. In den meisten Studien wurde kein klinisch relevanter atemdepressiver Effekt ausgemacht [Seitz, Lubbe et al. 1985], [Houmes, Voets et al. 1992], [Tarkkila, Tuominen et al. 1998]. Es gibt jedoch auch Studien, die ein gegenteiliges Ergebnis aufweisen [Nieuwenhuijs, Bruce et al. 2001].

Acetylsalicylsäure führt zu einem Anstieg der HCVR [Riley, Legawiec et al. 1977]. Ebenso konnte für Indometacin ein ventilationssteigernder Effekt nachgewiesen werden [Wolsink, Berkenbosch et al. 1994].

1.4.6 Sonstige Einflussfaktoren

Es wurden weiterhin Zusammenhänge der hyperkapnischen Chemosensitivität mit genetischen Faktoren festgestellt [Leitch, Clancy et al. 1975]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die HCVR in Abhängigkeit von steigendem Trainingszustand gesenkt wird [McGurk, Blanksby et al. 1995]. In verschiedene Tierstudien wurde außerdem ein Unterschied der zentralen Chemosensitivität im Schlaf, verglichen mit dem Wachzustand, gefunden [Li, Randall et al. 1999], [Nattie 2001], [Nattie, Li 2001], [Nattie, Li 2002].

1.5 Historie der Methode

Im Jahre 1757 wurden durch den Glasgower Professor Joseph Black erste genauere Untersuchungen über Kohlensäure angestellt und ihre Anwesenheit in der Expirationsluft mittels Kalkwasser demonstriert [Zuntz 1882]. W. Prout machte 1811 umfassende Studien über den Prozentgehalt der Expirationsluft an CO₂ und deren Abhängigkeit von verschiedenen Variablen wie Tageszeiten, Nahrungsaufnahme, Muskeltätigkeit und anderem [Prout 1811]. Die expirierte Luft wurde dabei in einer Kautschukblase aufgefangen und in einem speziellen Apparat analysiert. Eine ähnliche Methode verwendete um 1845 Vierordt, welcher anhand zahlreicher Kohlensäureanalysen den wechselnden Gehalt der Expirationsluft an

CO₂ zeigte [Vierordt 1845]. Hierbei wurde mittels eines Anthracometers durch Absorption von Kohlensäure in Kalilauge der Kohlensäuregehalt der Atemluft bestimmt. Er fand heraus, dass durch Steigerung der Frequenz oder Tiefe der Atmung die absolute Kohlensäureausscheidung gesteigert werden konnte. Nachfolgend wurden verschiedenste Methoden zur Messung des CO₂-Gehaltes von Speck, Voit, Pettenkofer und anderen entwickelt und viele Untersuchungen zum CO₂-Gehalt der Alveolarluft durchgeführt [Speck 1871], [Zuntz 1882].

Miescher-Rüsch kam schließlich 1885 zu der Annahme, dass nur das im Blut gelöste CO₂ und nicht das O₂ der stimulierende Faktor der Atmung sei [Miescher-Rüsch 1885]. Eine erste Quantifizierung der Abhängigkeit der Ventilation vom alveolären CO₂-Gehalt wurde 1905 von Haldane und Priestley vorgenommen. Sie verwendeten hierbei ein offenes System, bei dem Proben der expirierten Luft in einem Röhrchen gesammelt und analysiert wurden [Haldane, Priestley 1905].

Eine Messmethode, die es ermöglichte Atmungsparameter mit Hilfe eines geschlossenen Volumens zu bestimmen, wurde 1908 von Haldane und Poulton beschrieben [Haldane, Poulton 1908]. Dabei wurde mittels Ventil die Einatem- von der Ausatemluft getrennt. Die eingeatmete Luft wurde aus einem Gasbehälter bezogen, welcher das zu untersuchende Gasgemisch enthielt. Die ausgeatmete Luft wurde wiederaufbereitet in das System zurückgeleitet. Inspirierte und expirierte Luft konnten getrennt voneinander analysiert werden.

Zur Messung der hypercapnischen Atemantwort benutzte man anfangs die so genannte Steady-State-Methode. Hierbei wurden vom Probanden nacheinander verschiedene Gasgemische mit unterschiedlichen definierten CO₂-Anteilen inspiriert. Der CO₂-Anteil des einzelnen Gases war dabei jeweils gleich bleibend. Es kam zu einer Zunahme des Atemminutenvolumens über einen Meßzeitraum von 5-15 Minuten bis zum Erreichen eines Plateaus. Üblicherweise verwendete man mindestens 3 verschiedene Gasgemische mit CO₂-Anteilen von 3, 5 und 7%. Der O₂-Gehalt des Gases wurde konstant auf einem hyperoxischen Niveau gehalten [Cherniack 1976].

Eine andere Methode, die hypercapnische Atemantwort zu bestimmen, war die Rückatmungsmethode. Sie beruht auf Rückatmung des Probanden in ein geschlossenes Volumen, wodurch ein kontinuierlicher Anstieg des CO₂-Gehalts in dem inspirierten Gas, abhängig von der körpereigenen CO₂-Produktion des Individuums, bewirkt wird. Die Anfänge dieser Methode reichen schon bis 1892 zurück, als Haldane und Smith mit ihrer Hilfe erste Untersuchungen über die Regulation der Ventilation machten [Haldane, Smith 1892]. Die Methode wurde daraufhin von zahlreichen anderen Forschern verwendet. Allerdings benutzte man damals noch ein großes Beutelvolumen und setzte initial reines O₂ ein.

Es kam jedoch zu fehlender Linearität in der Atemantwort. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass die CO₂-Partialdrücke zentral, arteriell und alveolär nicht übereinstimmten (s.u.).

Landmesser fand nun 1957 heraus, dass das zu messende AMV nicht linear vom arteriellen oder alveolären, sondern nur linear vom im Bulbus Venae Jugularis gemessenen PCO₂ abhing. [Landmesser, Cobb et al. 1957]. Es musste folglich versucht werden, ein Gleichgewicht zwischen alveolärem und gemisch-venösem PCO₂ zu erzielen, um zuverlässige Messergebnisse zu bekommen. Diesbezüglich kamen Campbell und Howell 1962 zu der Annahme, dass bei zu großem Beutelvolumen die Zeit bis zur vollständigen Mischung des Beutelinhalts mit der Luft in den Lungen und somit bis zum adäquaten Anstieg des zentralen PCO₂ zu groß wird, um ein Gleichgewicht zu erreichen. Um diesen Störfaktor zu vermindern, setzten sie als Zielwert des Beutelvolumens das doppelte Lungenvolumen [Campbell, Howell 1962].

1967 dann wurde von Read eine Rückatmungsmethode eingeführt, für welche er bestimmte Bedingungen definierte [Read 1967]. Es soll ein kleinvolumiger Beutel verwendet werden, welcher mit einem Gasgemisch aus O₂ und CO₂ befüllt wird (s.u.). Unter diesen Bedingungen stellt sich zügig ein Gleichgewicht zwischen dem CO₂-Gehalt in gemischt venösem Blut, arteriellem Blut, dem PCO₂ am zentralen Chemorezeptor und dem Gas in Lunge und Rückatmungsbeutel her.

Diese Methode hat darüber hinaus den Vorteil einer kurzen Versuchsdauer von etwa 3 Minuten und dadurch einer wesentlich angenehmeren Versuchsdurchführung für die Probanden. Darüber hinaus konnte eine Unabhängigkeit des PetCO₂-Anstiegs von der Ventilation erreicht werden. Diese Methode wurde seither in vielen Studien verwendet.

Im Folgenden gab es zahlreiche Untersuchungen zum Vergleich der Steady-State-Methode und des so genannten Read-Tests.

Read selbst demonstrierte in einem Vergleich zwischen den beiden Methoden gute Übereinstimmungen. Andere bestätigten dieses Ergebnis [Clark 1968], [Linton, Poole-Wilson et al. 1973]. Es wurde lediglich ein signifikanter Unterschied des PCO₂ bei AMV=0 gemessen [Read, Leigh 1967], welcher darauf zurückzuführen sein könnte, dass bei der Steady-State-Methode nicht von einem Gleichgewicht zwischen PetCO₂ und zentralem PCO₂ ausgegangen werden kann. Der gemessene PetCO₂ liegt stets niedriger als der zentrale PCO₂, der ja der eigentliche Stimulus für die Atmung ist. Der zentrale PCO₂ wird also unterschätzt. Dies führt bei der Steady-State-Methode zu einer Verschiebung der die Atemantwort repräsentierenden Geraden nach oben und des PCO₂ bei AMV = 0 (also des X-Achsenabschnitts) nach links.

Es gibt jedoch auch Studien, welche im Read-Test eine signifikant höhere Atemantwort zeigen [Miyamura, Honda 1972], [Berkenbosch, Bovill et al. 1989], [Pandit, Mohan et al. 2003]. Honda und Miyamura erklärten dies als Zeit-abhängiges Phänomen, Pandit et al. führten diesen Effekt auf das Ungleichgewicht zwischen PetCO₂ und zerebralem PCO₂ in der Steady-State-Methode zurück.

2 Fragestellung und Ziele

Die hyperkapnische Chemosensitivität (HCVR) scheint eine wichtige Rolle in der Genese der Cheyne-Stokes Atmung (CSR) zu spielen. Verschiedene Studien belegen eine erhöhte HCVR bei Patienten mit CSR bei Herzinsuffizienz [Solin, Roebuck et al. 2000], [Giannoni, Emdin et al. 2007]. Die CSR ist eine Atemform, die vorwiegend in höherem Lebensalter vorzufinden ist [Sin, Fitzgerald et al. 1999], [Mared, Cline et al. 2004].

Da eine CSR bei Frauen mit Herzinsuffizienz wesentlich seltener auftritt als bei Männern [Sin, Fitzgerald et al. 1999], [Brack 2003], [Naughton 2007], wird vermutet, dass eine geringere Chemosensitivität bei Frauen der entsprechenden Altersklasse die Ursache ist.

In mehreren Studien wurde eine bei Frauen im Vergleich zu Männern geringer ausgeprägte hyperkapnische Atemantwort gemessen [Molho, Faibis et al. 1986], [Jones, Neary et al. 1993]. Diese Studien wurden meist an Probanden gemischter Altersklassen durchgeführt. Andere Studien, wie auch eine Studie an einem großen Kollektiv prämenopausaler Frauen an unserer Klinik, konnten diesen Effekt nicht nachweisen. Bei diesen Studien fällt jedoch auf, dass ausschließlich jüngere Probanden untersucht wurden [Hirshman, McCullough et al. 1975], [Schmidt 2001]. Daten zum Geschlechtervergleich, ausschließlich älterer Probanden, liegen bislang nicht vor.

Es sind zyklusabhängige Schwankungen mit einer Zunahme der hyperkapnischen Chemosensitivität in der lutealen Phase des Menstruationszyklus beschrieben [Dutton, Blanksby et al. 1989]. Dies wird auf den erhöhten Progesteronspiegel in dieser Phase zurückgeführt. Ein steigernder Effekt von Progesteron auf die hyperkapnische Chemosensitivität wurde auch in anderen Studien nachgewiesen [Kimura, Hayashi et al. 1984], [Behan, Zabka et al. 2003].

Da der Progesteronspiegel bei Frauen im Rahmen des Klimakteriums abnimmt, ist es denkbar, dass auch die hyperkapnische Chemosensitivität in dieser Phase sinkt.

Tatsächlich konnte in einer aktuellen Studie, die nach der Durchführung unserer Untersuchung publiziert wurde, eine signifikante Verminderung der HCVR bei Frauen in der Postmenopause aufgezeigt werden [Debert, Ide et al. 2008]. Da jedoch auch bei Männern ein Absinken der HCVR im Alter beobachtet wurde [Kronenberg, Drage 1973], bleibt fraglich, ob der gemessene Unterschied auf bei beiden Geschlechtern auftretende Alterserscheinungen beruht, oder ob tatsächlich Frauen der entsprechenden Altersklasse eine gegenüber gleichaltrigen Männern verminderte HCVR aufweisen.

Ziel der durchgeführten Studie ist die Prüfung folgender Hypothese:

Bei postmenopausalen Frauen über 60 Jahre ist die hyperkapnische Chemosensitivität signifikant niedriger als bei altersentsprechenden Männern.

Dazu wurde bei 49 lungengesunden Frauen über 60 Jahre und 51 gleichaltrigen lungengesunden Männern die hyperkapnische Chemosensitivität mittels Rückatmungsmethode nach Read gemessen.

3 Materialien und Methoden

3.1 Read-Test

Der Read-Test ist heute die international gebräuchliche Methode zur Messung der hyperkapnischen Chemosensitivität. Sie wurde 1967 von Read erstmalig beschrieben und stellt eine Rückatmungsmethode dar, bei der aus einem kleinvolumigen Beutel (etwa Vitalkapazität des Probanden plus 1 Liter) ein Gasgemisch aus 93% O₂ und 7% CO₂ rückgeatmet wird [Read 1967]. Durch den hohen O₂-Anteil wird ein hyperoxisches Gasgemisch während der gesamten Testdauer erreicht, was zur Folge hat, dass der hyperkapnische Atemantrieb ohne Hypoxieeinfluss isoliert betrachtet werden kann. Mittels weniger initialer, tiefer Inspirationsmanöver wird ein Gleichgewicht zwischen alveolärem, end-expiratorischem, gemischt-venösem und arteriellem PCO₂ sowie dem PCO₂ am zentralen Chemorezeptor hergestellt. Weiterhin bietet dieses Verfahren durch einen zügigen Anstieg des PCO₂ von etwa 3-5 mmHg pro Minute eine schnelle Versuchsdurchführung von nur etwa 3-5 Minuten Dauer. Hierbei ist der Anstieg des PCO₂ unabhängig von der Ventilation, sondern wird lediglich durch die körpereigene CO₂-Produktion bestimmt.

Es wird die Änderung des Atemminutenvolumens in Abhängigkeit von der Änderung des PetCO₂ gemessen, welche bei Gesunden in den während des Tests auftretenden PCO₂-Werten einen linearen Verlauf aufweist.

3.2 Versuchsaufbau

In unserer Studie wurde eine modifizierte Form des Read-Rückatmungstestes verwendet. Der Versuchsaufbau ist in folgender Abbildung dargestellt.

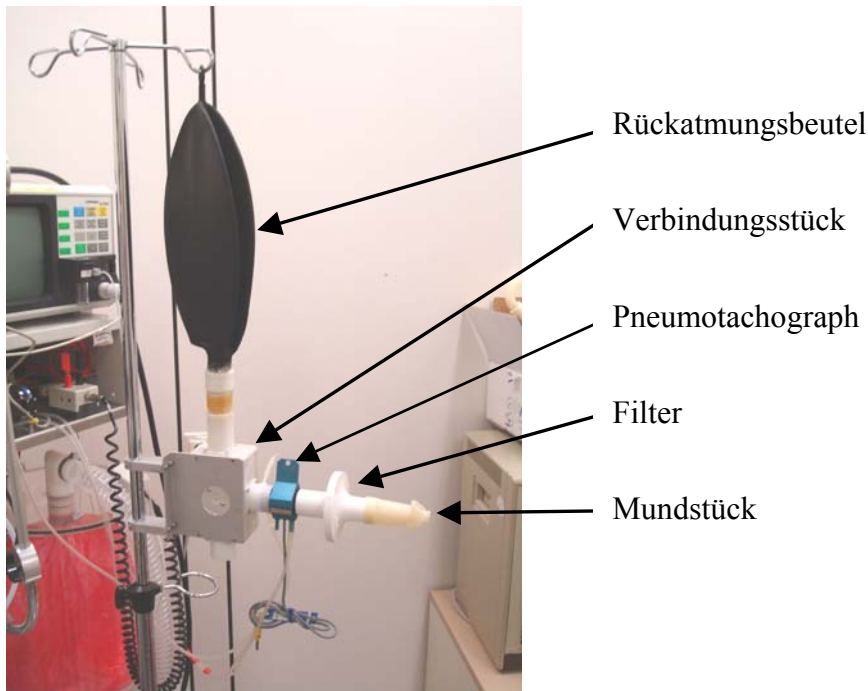


Abb. 2: Versuchsaufbau des Read-Rückatmungstestes.

Der Proband atmet in ein Mundstück, welches über einen bakteriendichten Filter, einen Pneumotachographen und ein Verbindungsstück mit dem Rückatmungsbeutel verbunden ist und ein geschlossenes System darstellt. An den Beutel ist über ein Ventil eine Gasflasche angeschlossen, welche eine feststehende Mischung aus 7% CO₂, 50% O₂ und 43% N₂ enthält. Im Verbindungsstück befindet sich ein Umschaltventil, welches es ermöglicht, das System vor Beginn und nach Beendigung der Messung vom Rückatmungsbeutel auf Raumluftzufuhr umzuschalten. Darüber hinaus befinden sich im Verbindungsstück die Anschlussstellen an den Atemgasmonitor über den die CO₂- und O₂-Messung erfolgt. Weiterhin sind die Probanden an ein Pulsoxymeter angeschlossen, mit dem die kapilläre Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz kontinuierlich gemessen wird.

Pneumotachograph

Der Pneumotachograph dient der Messung des Luftflusses (Flow) sowie der Dauer der In- und Expiration. Hieraus können zunächst Atemfrequenz und Atemzugvolumen und daraus schließlich das Atemminutenvolumen berechnet werden.

Mit Hilfe des hier verwendeten Messsystems, bestehend aus einem beheizbaren Pneumotachographen, einem Validyne-Differenzdrucksensors und einer Verstärkereinheit, können Luftflüsse sehr genau bestimmt werden. Dies ist besonders wichtig, da die Atemzugvolumina durch Integration bzw. Summation der Atemflusskurve bestimmt werden und bereits kleine systematische Messfehler der Flussbestimmung sich zu großen Fehlern bei der Volumenbestimmung aufaddieren können. Schmidt zeigte im Rahmen seiner Studie an unserer Klinik, dass mit diesem Messsystem bis zu einem Spitzenflow von 2 l/s (120 l/min) eine Bestimmung der Volumenänderung mit einem Fehler kleiner als 2 % möglich ist [Schmidt 2001].

Das Messsystem besteht aus folgenden Komponenten:

- Pneumotachograph (A. Fleisch., Model 2) beheizbar, $\varnothing=30$ mm, Länge=60 mm, Messbereich bis $V_{\max}=3$ l/s, Strömungswiderstand $R=0,03$ kPa·s/l,
- Heizeinheit, liefert Versorgungsspannung für Heizdraht im Pneumotachographen.
- Differenzdrucksensor Validyne; Range +/-0,8 to 90 in H₂O FS.
- DP45-14 Verstärkermodul (Hugo Sachs Elektronik, CFBA 677)

Atemgasmonitor Capnomac Ultima (ULT-S)

Über den Multiparameter-Atemgasmonitor der Firma Datex Engstrom Typ Ultima (ULT-S) erfolgt die Bestimmung von CO₂, O₂ und SaO₂. Dazu wird über einen Probenschlauch kontinuierlich eine Gasprobe von 200 ml/min in eine Messkammer gesaugt und anschließend dem System wieder zugeführt. Die CO₂-Messung erfolgt mittels Infrarot-Absorptionstechnik. O₂ wird mittels eines schnellen paramagnetischen Sauerstoffsensors gemessen.

Über ein Ohr-Pulsoximeter, welches am Ohrläppchen des Probanden angebracht wird, erfolgt darüber hinaus die Messung der kapillären Sauerstoffsättigung (SpO₂)

und der Pulsfrequenz. Dies geschieht über Lichtabsorptionstechnik bei zwei verschiedenen Wellenlängen. Von der Emittierseite des Sensors wird rotes und infrarotes Licht (600nm und 910nm) ausgesendet und teilweise durch das Gewebe absorbiert. Auf der gegenüberliegenden Seite nimmt ein Detektor das durchgelassene Licht auf. Über Messung des durchgelassenen Lichtes, d.h. aus dem nicht durch das Blut absorbierten Anteil, wird der Sättigungsgrad ermittelt.

Die folgende Tabelle stellt einige wichtige Daten des Multiparameter-Atemgasmonitors dar.

Messgröße	Bereich	Ansprechzeit	Genauigkeit	Analogausgang
CO ₂	0...15% (0...114mmHg, 0...15kPa)	< 360ms	< 0,2Vol%	0...10% → 0...10V
O ₂	0...100%	< 480ms	< 2Vol%	0...100% → 0...10V
SpO ₂	40...100%		2% (80...100%)	0...100% → 0...10V

Tab. 1: Technische Daten des Multiparameter-Atemweggasmonitors ULT-S

Rückatmungsbeutel

Verwendet wurde ein elastischer Beutel der Firma Rüschi mit einem Fassungsvermögen von 6,0 Litern.

Filter

Um eine keimarme Trennung des Probandenmundstücks vom übrigen System zu gewährleisten, wird während der Messung ein hydrophober Einweg-Filter (Firma Dall) zwischengeschaltet. Der Widerstand des Filters liegt bei 2.0 cmH₂O bei 60 l/min.

Geräte-Software (ATAM)

Zur Erfassung und Speicherung der Messdaten wird das Programm ATAM verwendet. Mit seiner Hilfe werden auf dem Bildschirm während der Messung die

zeitlichen Verläufe von Atemgasfluss und -volumen, O₂- und CO₂-Gaskonzentration und des am Mundstück herrschenden Druckes dargestellt.

Die gemessenen atemphysiologischen Parameter werden als dBase-Datei gespeichert. Folgende Messgrößen werden für jeden Atemzug registriert:

- Ventilationsbeginn (TIME)
- Zeitpunkt nach Messbeginn (T)
- Dauer der Inspiration (TI)
- Dauer der Expiration (TE)
- Gesamtdauer = TI+TE (TOT)
- rel. Dauer = TI/TOT (RTI)
- Atemfrequenz (AF)
- Inspiratorisches Volumen (VI)
- Expiratorisches Volumen (VE)
- Mittleres Volumen (VM)
- Atemminutenvolumen (AMV)
- Sauerstoffsättigung (SaO₂)
- endexpiratorisches CO₂ (ETCO₂)
- inspiratorische O₂ Fraktion (FIO₂)

Darüber hinaus wird zu jeder Messung eine Textausgabedatei angelegt, in welcher Daten wie Name, Geburtsdatum, anonymisierte Kennung, Datum und Uhrzeit der Messung und ein Kommentar zum Messverlauf abgespeichert werden. Außerdem erfolgt die Speicherung der Rohdaten in einer Rec-Datei.

3.3 Probandenrekrutierung

Nachdem die Studie von der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Marburg genehmigt worden war, wurden in der Zeit von Juni 2005 bis August 2006 insgesamt 53 Frauen und 52 Männer für die Messung der hyperkapnischen Atemantwort rekrutiert. Bei den Probanden handelte es sich um Patienten der orthopädischen Stationen des Universitäts-Klinikums Marburg, die sich freiwillig und unentgeltlich zu der Teilnahme am Hypercapnie-Test bereit erklärten. Die Probanden wurden

umfassend mündlich und schriftlich über Ziel und Ablauf der geplanten Untersuchung informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis ab.

Zunächst erfolgte bei jedem Probanden eine ausführliche Anamnese und Aktendurchsicht. Erhoben wurden dabei folgende Daten:

- Geschlecht
- Alter
- Größe
- Gewicht
- Hauptdiagnose
- Medikation
- Vorerkrankungen
- Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien (s.u.)
- Laborwerte (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten gesamt) wenn vorhanden

Einschlusskriterien

Es wurden lungen- und herzgesunde Probanden über 60 Jahre in der Studie aufgenommen, welche uneingeschränkt einwilligungsfähig waren.

Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Bekanntes Malignom
- Alkohol- oder Drogenabusus
- HIV-Infektion, infektiöse Hepatitis
- Herzinsuffizienz
- Schwere akute psychische Erkrankung (z.B. akute Psychose)
- Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten
- Therapie mit Sexualhormonen
- Pulmonale Erkrankung (z.B. COPD, Asthma)
- Alter unter 60 Jahre
- Beschränkte Einwilligungsfähigkeit
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie

Da die Patienten alle von orthopädischen Stationen rekrutiert wurden, hatten sich 86 % der Frauen und ebenfalls 86 % der Männer vor der Messung einer Operation unterzogen oder hatten eine Fraktur erlitten. Nach größeren Operationen, wie Einsatz von Hüft- oder Knie-Endoprothesen, fand die Messung frühestens am 5. postoperativen Tag statt.

3.4 Versuchsdurchführung

Zunächst wird das Programm ATAM gestartet und eine neue Probandendatei angelegt, in der einige Daten des Probanden, eingegeben werden. Der Proband wird noch einmal in den Ablauf der Untersuchung eingewiesen und nachfolgend der Rückatmungsbeutel mit einem fertigen Gasgemisch aus 7% CO₂, 50% O₂ und 43% N₂ befüllt. Daraufhin wird der Proband an die Apparatur angeschlossen. Er sitzt dabei in angenehmer Sitzposition vor dem Gerät und nimmt das in für ihn passender Höhe eingestellte Mundstück in den Mund, welches durch einen verbreiterten Kunststoffrand gegen Entweichungen von Luft geschützt ist. Der Proband wird gebeten, das Mundstück mit den Lippen sicher zu umschließen (Leckage kann anhand einer Differenz zwischen in- und expiratorischem Tidalvolumen erfasst werden). Die Nase des Probanden wird mittels Nasenklammer verschlossen und das Ohr-Pulsoximeter am Ohrläppchen angebracht.

Das Ventil im Verbindungsstück der Apparatur (s.o.) ist zunächst so eingestellt, dass der Proband Raumluft atmet. Während dieser Phase kann ein eventuelles Leck beseitigt werden. Es beginnt eine ca. einminütige so genannte „Ruhe1-Phase“, in welcher die Ruheatmung des Probanden aufgezeichnet wird. Das Ende dieser Phase wird vom Programm automatisch angezeigt. Der Proband wird nun, wie ihm zuvor erklärt wurde, zu zwei tiefen Atemzügen aufgefordert, um ein Äquilibrium zwischen CO₂-Gehalt im Beutel und in der Ausatemluft zu erzielen. Am Ende der ersten tiefen Expiration wird per Mausklick das Ventil umgestellt, so dass die Atmung nun in den Rückatmungsbeutel erfolgt. Die Messung wird nun so lange durchgeführt, bis eines der zuvor definierten Abbruchkriterien erfüllt ist. Abbruchkriterien sind dabei

ein PetCO₂-Wert von über 8,0 Vol%, ein AMV-Wert von über 60 l/min, eine Herzfrequenz von über 120/min oder der Wunsch des Probanden.

Anschließend wird das Ventil per Mausklick wieder auf Raumluft eingestellt und eine zweite kurze „Ruhe2-Phase“ wird registriert, bevor der Proband von der Apparatur gelöst wird.

3.5 Datenauswertung

Die Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgt mit Hilfe des Programms Origin. Zunächst werden die im dBase-Format gespeicherten Messdaten in Origin importiert. Die Werte der Raumluftatemphasen „Ruhe1“ und „Ruhe2“ (s.o.) sowie Artefakte, wie die anfänglich erzeugten willkürlichen tiefen Atemzüge, werden gelöscht. Anschließend erfolgt eine graphische Darstellung des AMV in Abhängigkeit vom PetCO₂. An dieser Stelle werden gegebenenfalls weitere auffällige Artefakte, wie sie durch Schlucken oder Seufzen entstehen, korrigiert.

Es zeigt sich typischerweise ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen den beiden Variablen, so dass von Origin eine Regressionsgerade berechnet werden kann. Die Steigung dieser Geraden ($\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PetCO}_2$) spiegelt die gesuchte hyperkapnische Atemantwort (HCVR) wider.

In der folgenden Abbildung ist die typische graphische Darstellung der hyperkapnischen Chemosensitivität dargestellt.

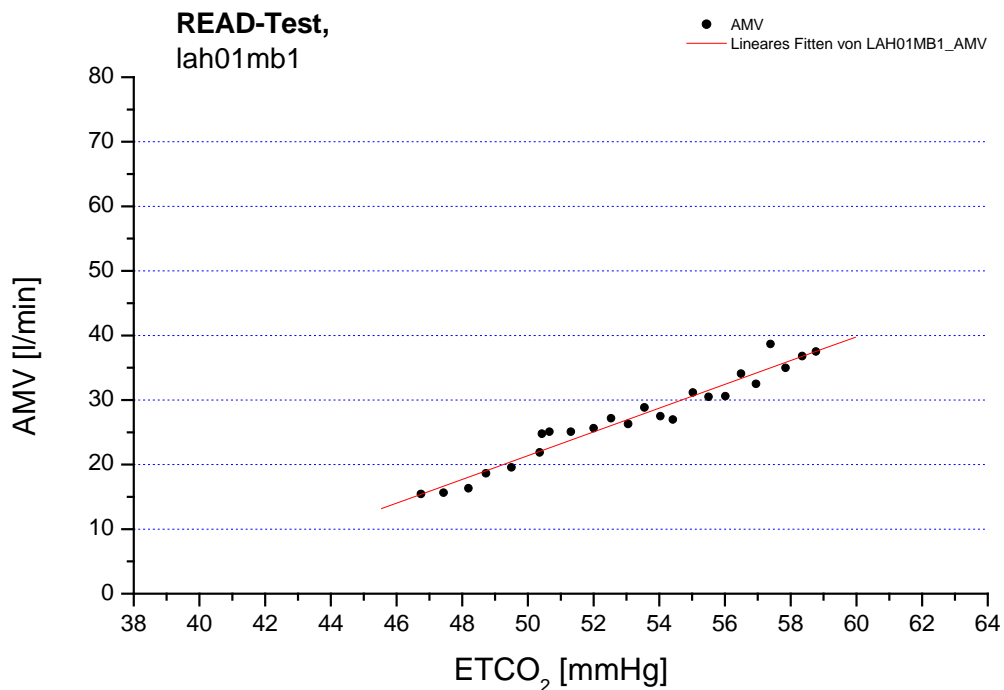


Abb. 3: Graphische Darstellung der hyperkapnischen Chemosensitivität am Beispiel eines 63-jährigen männlichen Probanden. Das für jeden Atemzug berechnete Atemminutenvolumen (AMV) ist in Abhängigkeit des zunehmenden endexpiratorischen CO₂-Partialdruckes (ETCO₂) aufgetragen. Von Origin wird die Steigung der Regressionsgeraden und somit der gesuchte Wert für die hyperkapnische Chemosensitivität (HCVR) berechnet. In diesem Fall beträgt sie 1,84 l/min/mmHg.

3.6 Statistik

Es soll die Frage geklärt werden, ob ein signifikanter Unterschied der hypercapnischen Chemosensitivität zwischen Frauen und Männern des genannten Untersuchungskollektivs besteht. Die hyperkapnische Chemosensitivität (HCVR) wird bei dem durchgeführten Read-Test als $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PetCO}_2$ bestimmt.

Zunächst wird geprüft, ob die gemessenen Werte für $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PetCO}_2$ einer Normalverteilung folgen. Hierzu werden Schiefe und Kurtosis berechnet und ergänzend der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest durchgeführt.

Nachfolgend erfolgt mittels des Levene-Tests die Prüfung auf Varianzgleichheit.

Mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben, welcher für normalverteilte varianzinhomogene Stichproben anwendbar ist, werden nun die gemessenen Stichproben für Männer und für Frauen verglichen und der Unterschied auf Signifikanz geprüft. Hierbei wird jeweils vom Mittelwert der gemessenen $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PetCO}_2$ -Werte ausgegangen.

Die Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, sofern nicht anders vermerkt.

Das Signifikanzniveau wird auf 0,05 festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Kollektivbeschreibung

Es wurden insgesamt 105 lungengesunde Probanden (53 Frauen und 52 Männer) für die Messung der hyperkapnischen Atemantwort rekrutiert. Die Messungen waren bei 4 weiblichen Patienten nicht verwertbar, da sie die Messung nicht tolerierten oder Fehler im Messsystem auftraten. Ein männlicher Patient musste wegen eines technischen Fehlers aus der Auswertung genommen werden.

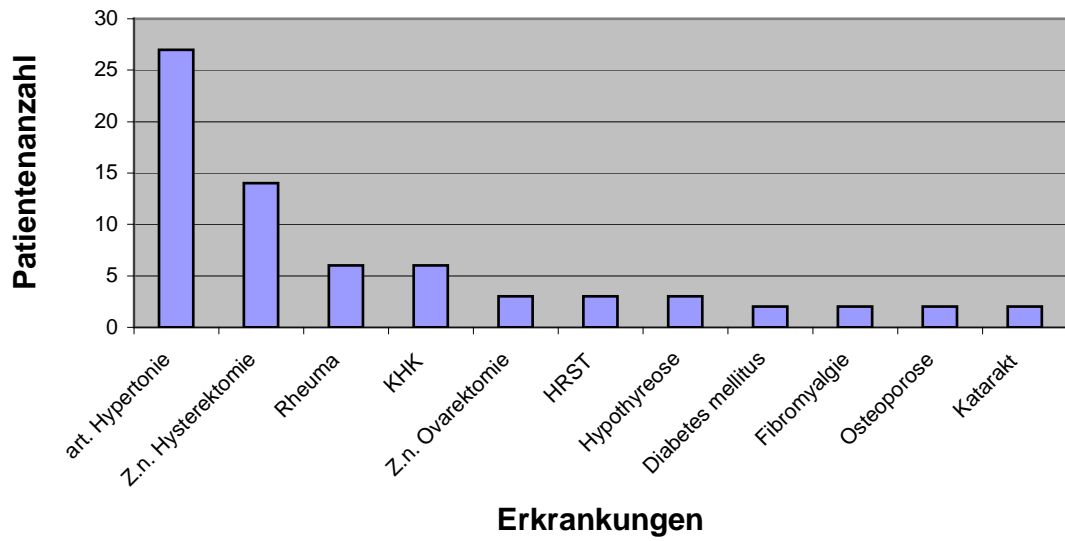
Insgesamt wurden also bei 100 Probanden (49 Frauen und 51 Männer) verwertbare Ergebnisse erzielt.

Die Probanden waren alle älter als 60 Jahre. Die Frauen zeigten ein mittleres Alter von 70,82 ($\pm 6,194$) und die Männer von 69,67 ($\pm 6,492$) Jahren, worin sie sich also nicht signifikant unterschieden ($p=0,367$).

Die Männer waren mit einer durchschnittlichen Größe von 175 ($\pm 6,918$) cm signifikant größer als die Frauen mit 162 ($\pm 6,296$) cm ($p<0,001$). Das Gewicht der Männer lag mit 88 ($\pm 11,645$) kg signifikant über dem der Frauen mit 75 ($\pm 12,589$) kg ($p<0,001$). Betrachtet man jedoch die BMI-Werte der beiden Gruppen, zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Der BMI betrug bei den Frauen im Mittel 28,75 ($\pm 4,987$) kg/m² und bei den Männern 28,52 ($\pm 2,987$) kg/m² ($p=0,772$).

Nachfolgend sind die häufigsten Nebenerkrankungen der Probanden dargestellt.

Nebenerkrankungen Frauen



Nebenerkrankungen Männer

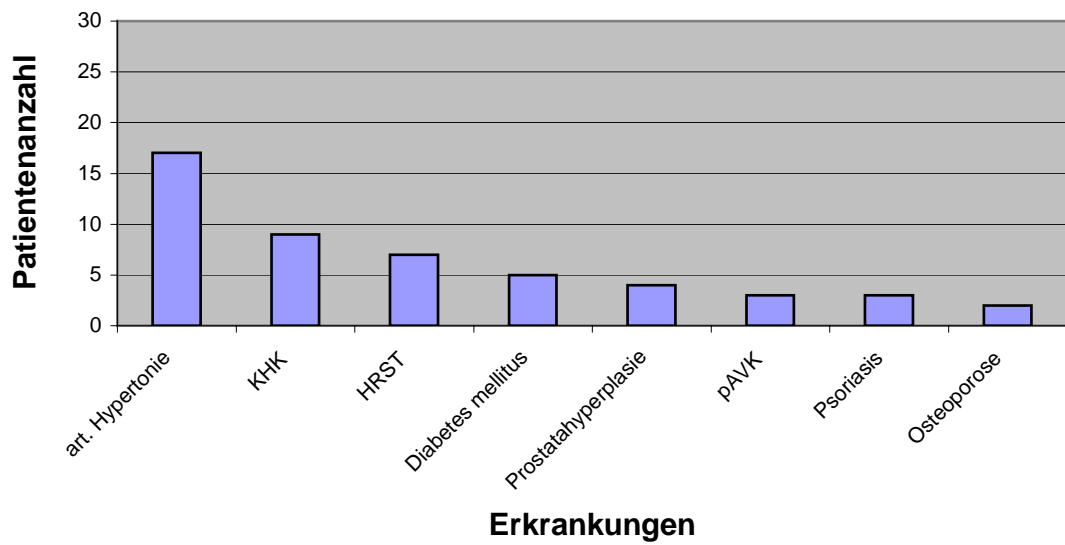


Abb. 4: Absolute Häufigkeit der Nebenerkrankungen bei den untersuchten Frauen (oben) und Männern (unten).

In der folgenden Abbildung sind die häufigsten von den Probanden eingenommenen Medikamente aufgeführt.

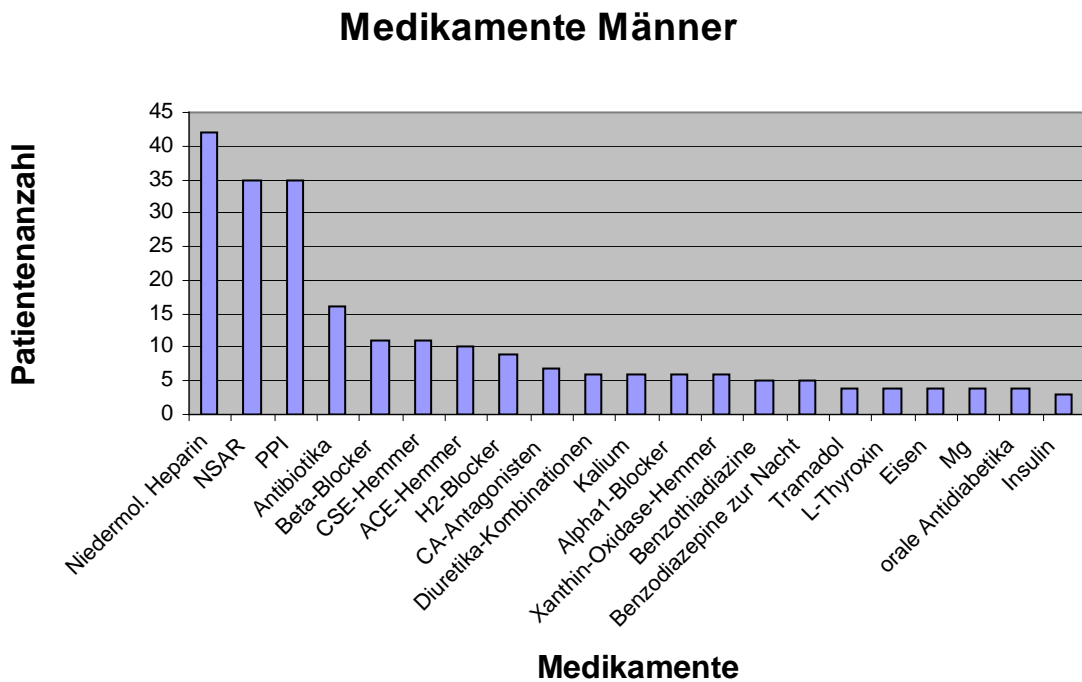
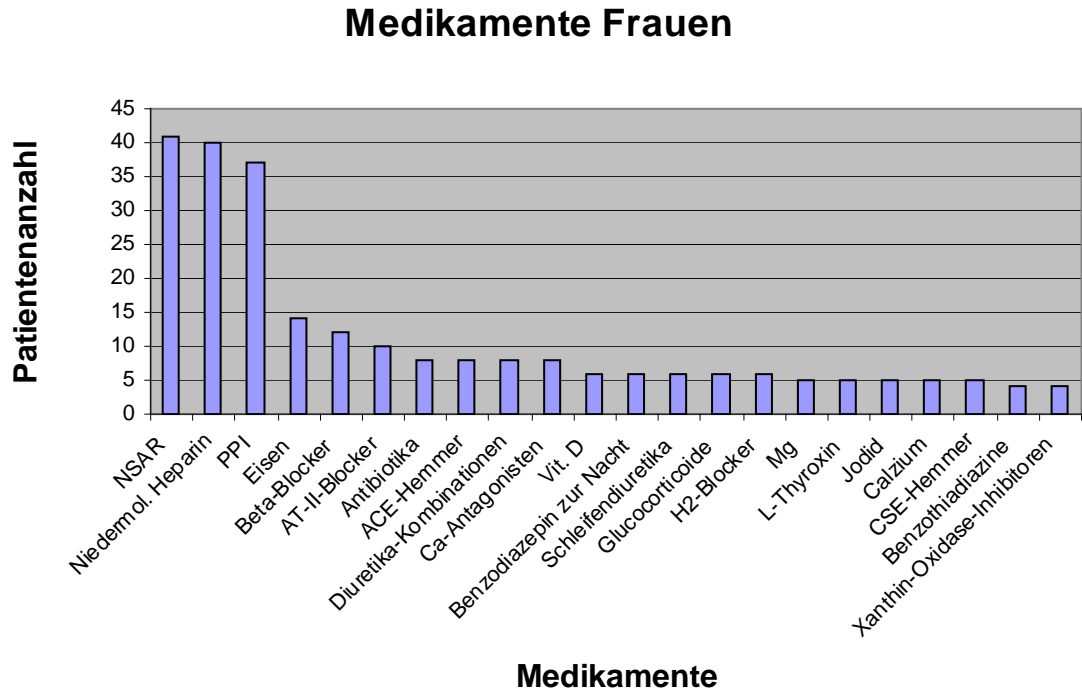


Abb. 5: Darstellung der absoluten Häufigkeiten der von den Probanden eingenommenen Medikamente (oben Frauen, unten Männer).

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen findet sich in den Hämoglobin-Werten. Für Frauen liegt der Mittelwert bei 109,47 (\pm 18,43) g/l und für Männer bei 118,12 (\pm 18,76) g/l ($p=0,035$). Es waren jedoch nur von 43 Frauen und 42 Männern die Hämoglobin-Werte bekannt.

Die folgende Abbildung verdeutlicht die mangelnde Korrelation der hyperkapnischen Atemantwort mit den Hämoglobinwerten für die hier untersuchten Probanden (Korrelation nach Pearson -0,109).

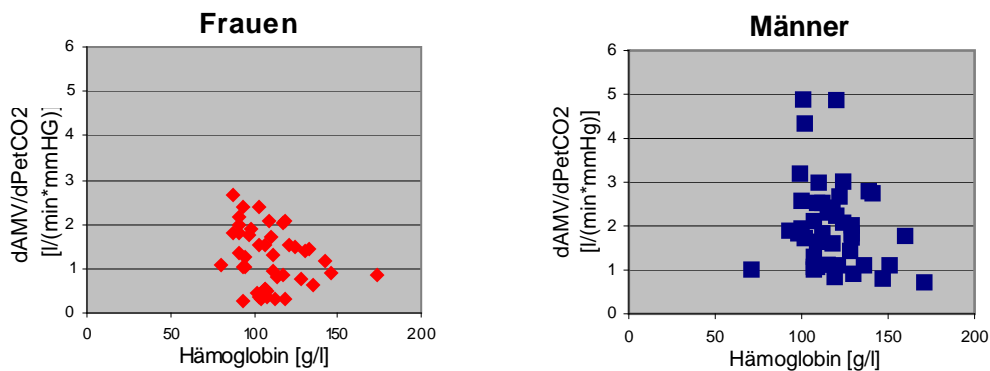


Abb. 6: Korrelation der hyperkapnischen Atemantwort (dAMV/dPetCO₂) mit dem Hämoglobin-Gehalt des Blutes für Frauen (links) und für Männer (rechts). Jeder Punkt symbolisiert einen Probanden.

4.2 Ergebnisse der HCVR-Messung im Geschlechtervergleich

Bei der Durchführung des Rückatmungstests nach Read zur Messung der HCVR von Probanden über 60 Jahre wurden bei 100 Probanden (49 Frauen, 51 Männer) verwertbare Ergebnisse erzielt. In der folgenden Abbildung sind die Ergebnisse der Messung im Geschlechtervergleich dargestellt.

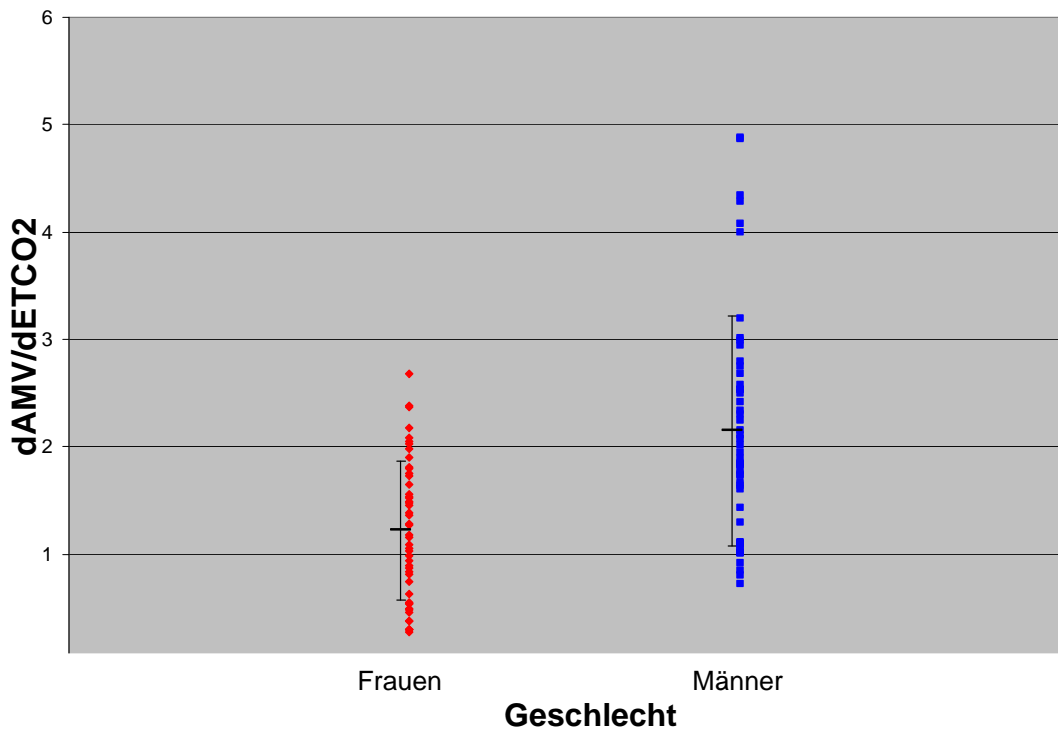


Abb. 7: Darstellung der hyperkapnischen Chemosensitivität ($dAMV/dETCO_2$) im Geschlechtervergleich. Dabei entspricht jeder Punkt einem Probanden. Die Fehlerbalken zeigen die entsprechenden Mittelwerte und die Standardabweichungen.

Aus den Messergebnissen konnte für die Frauen eine hyperkapnische Atemantwort von im Mittel $1,22 \pm 0,65$ l/min/mmHg und für die Männer von $2,15 \pm 1,07$ l/min/mmHg berechnet werden.

Mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben konnte ein hochsignifikanter Unterschied der $\Delta AMV/\Delta PetCO_2$ -Werte als Ausdruck der hyperkapnischen Chemosensitivität zwischen lungengesunden Männern und Frauen über 60 Jahre ($p < 0,001$) festgestellt werden.

Der Median liegt für die Frauen bei $1,18$ l/min/mmHg und für die Männer bei $1,94$ l/min/mmHg. Insgesamt reichen die gemessenen Werte bei den Frauen von $0,27$ bis $2,68$ l/min/mmHg und bei den Männern von $0,72$ bis $4,88$ l/min/mmHg.

4.3 Ergebnisse des PetCO₂ bei AMV=0 im Geschlechtervergleich

Der Mittelwert des PetCO₂ bei AMV=0 also des X-Achsenabschnitts wurde für Frauen bei $32,37 \pm 10,95$ und für Männer bei $37,99 \pm 6,69$ mmHg gemessen.

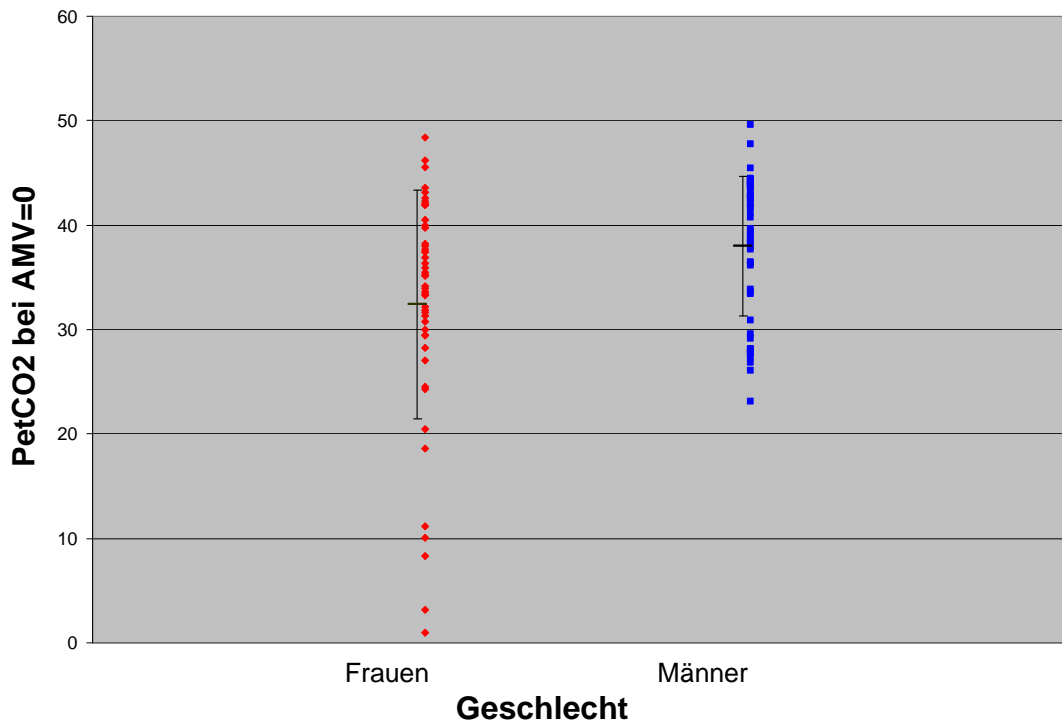


Abb. 8: Darstellung des PetCO₂ bei AMV=0 im Geschlechtervergleich. Dabei entspricht jeder Punkt dem Wert eines Probanden. Die Fehlerbalken zeigen die entsprechenden Mittelwerte und die Standardabweichungen an.

Auch hier konnte mit Hilfe des t-Testes ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$) des PetCO₂ bei AMV=0 im Geschlechtervergleich gezeigt werden.

Der Median der PetCO₂-Werte bei AMV=0 liegt für Frauen bei 34,67 und für Männer bei 39,39 mmHg. Es wurden für Frauen Werte im Bereich von 0,97 bis 48,40 mmHg und für Männer von 23,08 bis 49,58 mmHg gemessen.

Der X-Achsenabschnitt ist also für Frauen kleiner als für Männer und damit deren Gerade insgesamt nach links verschoben (s. Abb. 12).

Die Lage der beiden die HCVR demonstrierenden Durchschnittsgeraden veranschaulicht die folgende Abbildung.

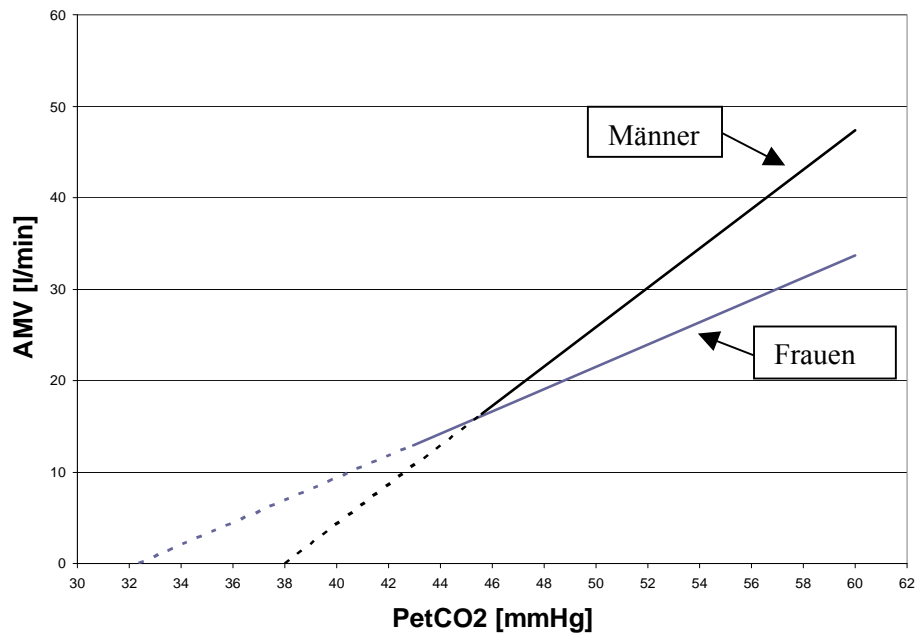


Abb. 9: Graphische Darstellung der durchschnittlichen hyperkapnischen Atemantwort ($\Delta AMV/\Delta PetCO_2$) der in unserer Studie gemessenen Männer und Frauen. Als gestrichelte Linie ist die Verlängerung der Geraden zur X-Achse dargestellt.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methode

5.1.1 Probanden

Die Probandenrekrutierung wurde durch vorherige Definition von Ein- und Ausschlusskriterien (s.o.) so weit begrenzt, dass die wichtigsten möglichen Fehlerquellen ausgeschaltet werden konnten. Dennoch ist, insbesondere in Anbetracht des höheren Lebensalters, in dem Nebenerkrankungen und Begleitmedikation häufig sind, die Schaffung einer homogenen Gruppe nicht möglich.

Um den Aufwand für die Probanden möglichst gering zu halten, wurden ausschließlich Patienten unserer Klinik getestet. Dies bot darüber hinaus den Vorteil, dass bei dem überwiegenden Teil der Testpersonen Blutwerte wie Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozyten im Rahmen des stationären Aufenthaltes bestimmt wurden und von uns verwertet werden konnten. Lagen diese Werte nicht vor, verzichteten wir auf ihre Erhebung, um den Testpersonen eine Blutentnahme zu ersparen. Die Rekrutierung fand auf den orthopädischen Stationen statt, da hier die Wahrscheinlichkeit, organisch gesunde Personen aufzufinden, verglichen mit anderen Stationen, hoch war.

Es entstanden zwei etwa gleich große Gruppen, welche sich in den Punkten Alter und BMI nicht signifikant unterschieden.

5.1.2 Versuchsplan

Die angewendete Read-Rückatmungsmethode [Read 1967] ist heute die international gebräuchliche Standard-Methode zur Messung der hyperkapnischen Atemantwort. Durch das kleine Beutelvolumen wird ein schnelles Gleichgewicht zwischen dem CO₂-Gehalt im Rückatmungsbeutel, in der Lunge, im gemischt-venösen Blut und am zentralen Chemorezeptor erzielt [Campbell, Howell 1962]. Mit der nicht invasiven Messung des PetCO₂ lassen sich also zuverlässige Aussagen über die

tatsächliche Konzentration des CO₂ am zentralen Chemorezeptor machen, welcher letztendlich den Haupt-Atemstimulus für die hyperkapnische Atemantwort darstellt.

Der gemessene CO₂-Anstieg ist zudem nicht abhängig von der Ventilation, sondern wird lediglich durch die körpereigene Produktion des Probanden bestimmt.

Durch die hohe O₂-Konzentration im Rückatmungsbeutel wird eine Beeinflussung der Atemantwort durch Hypoxie vermieden. Weiterhin schafft die Anwendung einer feststehenden Gasmischung gleiche Ausgangsbedingungen für alle Probanden und trägt dadurch zu einer besseren Vergleichbarkeit der Messergebnisse bei.

Ein relativ einfacher Versuchsaufbau (s. Abb. 2) sorgt für eine gute Übersicht und Fehlerkontrolle sowie eine leichte Bedienung. Sämtliche relevanten Messwerte werden kontinuierlich auf einem Bildschirm dargestellt, so dass sie durch den Untersucher überwacht und auf Plausibilität überprüft werden können. Leckagen können sofort erkannt und behoben werden.

Der von uns durchgeführte Hypercapnie-Test wurde in der Weise modifiziert, dass kein Gasmisch aus 93 % O₂ und 7 % CO₂ verwendet wurde wie bei Read [Read 1967], sondern 50 % O₂, 7 % CO₂ und 43 % N₂. Wie Becker in einer Studie zeigen konnte, hat längerdauernde Hyperoxie eine atemstimulierende Wirkung, welche mit steigender O₂-Konzentration zunimmt. [Becker, Polo et. al. 1996]. Dies könnte zu überhöhten Werten der gemessenen HCVR führen. Wir wählten daher einen niedrigeren inspiratorischen O₂-Anteil von 50%, welcher immer noch deutlich über dem Sauerstoff-Anteil der normalen Atemluft (etwa 21 %) liegt, so dass eine Hypoxie ebenfalls sicher vermieden wird.

Das hier verwendete Messsystem zur Bestimmung des Luftflusses (Flow), bestehend aus einem beheizbaren Pneumotachographen, einem Validyne-Differenzdrucksensor und einer Verstärkereinheit, dient einer sehr genauen Messung der Luftflüsse und trägt somit wesentlich zu einer hohen Zuverlässigkeit der Bestimmung des Atemminutenvolumens bei. Schmidt überprüfte die Genauigkeit des Messsystems mittels einer Ein-Liter Kalibrierpumpe. Er stellte fest, dass bis zu einem Spitzenflow von 2 l/s (120 l/min) das 1l-Volumen der Pumpe exakt gemessen wurde. Innerhalb dieses Bereichs war die Bestimmung der Volumenänderung mit einem Fehler kleiner als 2 % möglich. Sämtliche im Rahmen der Studie gemessene Atemminutenvolumina lagen unter 80 l/min, so dass ein systematischer Fehler

diesbezüglich ausgeschlossen werden kann [Schmidt 2001]. Da das Gerät für jeden Atemzug zunächst das in- und expiratorische Volumen bestimmt und dann aus dem Mittelwert der beiden Werte unter Einbeziehung der Atemfrequenz das Atemminutenvolumen berechnet, werden eventuelle Abweichungen des Flow-Signals von der Nulllinie ausgeglichen. Zur weiteren Sicherstellung der Messgenauigkeit fanden in regelmäßigen Abständen Kalibrierungen der Gerätschaften statt.

5.1.2.1 Re-Test Reliabilität des Read -Tests

In verschiedenen Studien wurde untersucht, inwieweit die hypercapnische Atemantwort einer Versuchsperson bei wiederholter Messung variieren kann. Read selbst führte hierzu an 3 Probanden jeweils 6 mal am Tag Messungen durch.. Der Variationskoeffizient der HCVR betrug hierbei 7 %, 20 % und 21 % [Read 1967]. Jennett und Short führten an 26 Probanden jeweils 2 Messungen nach einer Erholungsphase von 15 Minuten durch. Hier zeigte sich eine durchschnittliche Differenz der intraindividuellen Atemantwort von 28 % [Jennett, Short 1973]. Bei Strachova und Plum zeigte sich an einem Kollektiv von 43 Probanden, welche jeweils 3 mal am Tag getestet wurden ein Variationskoeffizient von 2-15 % [Strachova, Plum 1973]. Es bleibt fraglich, inwieweit diese Variationen auf Unzulänglichkeiten der Messmethode oder auf intraindividuelle Schwankungen der hypercapnischen Atemantwort zurückzuführen sind. Intraindividuelle Schwankungen der hypercapnischen Atemantwort durch verschiedene Einflussfaktoren wie mentale Aktivität [Rigg, Saunders et al. 1977] und motorische Aktivität [Phillipson, McClean et al. 1978] sind bekannt und Variationen der Messwerte bei Wiederholung der Messung daher zu erwarten. Das Verfahren ist bis heute das Standardmessverfahren zur Messung der hypercapnischen Atemantwort und gilt als sicher und zuverlässig.

5.1.3 Test-Komfort

Bei der Durchführung der Messungen wurde darauf geachtet, die Messung für die Probanden so angenehm wie möglich zu gestalten. Mittels eines höhenverstellbaren Mundstückes konnte die Höhe nach den Wünschen des Probanden individuell angepasst werden. Der flexible Rückatmungsbeutel wurde stets nur soweit befüllt,

dass die Atmung des Probanden nicht gegen den Widerstand des Beutels erfolgen musste, so dass sich die Probanden nicht in ihrer Atmung behindert fühlten. Eine kurze Versuchsdauer von etwa 3 Minuten und die Möglichkeit, die Messung zu jedem Zeitpunkt auf eigenen Wunsch zu beenden, trugen zur Verminderung der Unannehmlichkeiten bei. Dennoch berichteten einige Versuchspersonen über eine unangenehme Ansammlung von Speichel im Mund sowie vereinzelt aufgetretenen leichten Kopfschmerz, welcher jedoch nach der Messung bald wieder verschwand. Ferner wurde die Situation der verschlossenen Nase bei gleichzeitig steigendem Atembedürfnis von einigen Probanden als unangenehm empfunden.

5.1.4 Sicherheit der Versuchspersonen

Bei dem verwendeten Verfahren handelt es sich um die international gebräuchliche Standard-Methode zur Messung der hyperkapnischen Chemosensitivität. Es liegen jahrzehntelange Erfahrungen in seiner Anwendung vor. Bis auf eine Tachypnoe oder ein Gefühl der vermehrten Atmung sind keine Nebenwirkungen bekannt. Durch die hohe Sauerstoffkonzentration im Atemgas ist bei der kurzen Testdauer eine Hypoxie ausgeschlossen. Der Proband war zudem unter kontinuierlicher Überwachung durch eine Person im selben Raum, welche die am Bildschirm gezeigten Parameter wie SaO_2 , Herzfrequenz und Atemminutenvolumen kontrollierte und das Wohlbefinden des Probanden beobachtete. Es war weiterhin über die Definition klarer Abbruchkriterien ($\text{PetCO}_2 > 8,0 \text{ Vol\%}$, $\text{AMV} > 60 \text{ l/min}$, $\text{HF} > 120 \text{ S/min}$, Patientenwille) gesichert, dass der CO_2 -Gehalt des Blutes niemals Werte erreichte, welche das Risiko einer CO_2 -Narkose bergen würden.

Um darüber hinaus auch den hygienischen Standard zu sichern, wurde für jeden Patienten ein gereinigtes und desinfiziertes Mundstück verwendet. Zwischen dieses und das Messsystem wurde jeweils ein bakteriendichter Einweg-Filter geschaltet.

Eine hohe Sicherheit für die Testpersonen war also zu jedem Zeitpunkt gewährleistet.

5.1.5 Mögliche Fehlerquellen

Mögliche Fehler könnten durch Undichtigkeiten im System entstehen. Da die einzelnen Elemente wie Mundstück, Filter und Pneumotachograph vor jeder

Messung manuell zusammengesteckt wurden, könnte hier durch zu lockeres Aufstecken oder Bewegungen und Abstützen des Probanden am Mundstück während der Messung gegebenenfalls Luft entweichen. Durch festes Aufstecken und entsprechende Anweisungen an den Probanden konnte dies aber vermieden werden. Da der Beutel vor jeder Messung manuell mit dem Gasgemisch befüllt wurde, könnte es hier zu leichten Differenzen der Gasmenge kommen. Bei der geringen Größe des Beutelvolumens kommt es jedoch in jedem Fall zu einer schnellen Herstellung des geforderten Gleichgewichtes zwischen PetCO₂ und den CO₂-Partialdrücken der verschiedenen anderen Lokalisationen (s.o.). Es könnte jedoch bei geringerer Füllmenge zu einem schnelleren Anstieg des PetCO₂ und somit zu einer geringfügig verkürzten Messdauer kommen. Da aber der Anstieg des PetCO₂, der ja von der körpereigenen CO₂-Produktion bestimmt wird, sowieso interindividuellen Schwankungen unterlegen ist, können an dieser Stelle die Messbedingungen niemals für alle Probanden exakt gleich sein und leichte Variationen müssen in Kauf genommen werden. Eine relevante Beeinflussung der Resultate ist jedoch hierdurch nicht zu erwarten.

Ein weiterer möglicher Fehler ist die Beeinflussung der gemessenen Atemvolumina durch Artefakte wie Husten, Schlucken, Seufzen des Probanden. Um diese Artefakte zu beheben, wurden auf jeder graphischen Darstellung der Atemantwort offensichtliche Ausreißer identifiziert und eliminiert.

Ein möglicher Nachteil der Methode besteht darin, dass durch das verwendete kleine Beutelvolumen des Read-Testes und der damit verbundenen kurzen Versuchsdauer nur wenig Messpunkte entstehen, was zu Messungenauigkeiten führen kann.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte man weiterhin die intraindividuelle Variabilität berücksichtigen, der die hyperkapnische Atemantwort unterlegen ist. Hier spielen Einflußfaktoren wie mentale Aktivität oder Emotionen eine Rolle [Rigg, Saunders et al. 1977]. Beispielsweise kann die Atmung durch Ängste oder Beklemmungsgefühle durch die Messsituation beeinflusst werden. Um dem entgegenzuwirken, wurde versucht, beruhigend auf die Probanden einzuwirken.

Außerdem wurden sie ausreichend über das Geschehen sowie die Harmlosigkeit der Messung aufgeklärt und es wurde ihnen empfohlen, sich während der Messung soweit wie möglich zu entspannen.

Einige Probanden (3w, 4m) waren mit dem schwach wirksamen Opioid Tramadol behandelt worden. Die Wirkung von Tramadol auf die Ventilation ist in der Literatur umstritten. Der überwiegende Teil der Studien zeigte geringe oder keine atemdepressive Wirkung [Seitz, Lübke et al. 1985], [Houmes, Voets et al. 1992], [Tarkkila, Tuominen et al. 1997]. Dennoch gibt es auch andere Quellen, welche eine signifikante Verminderung der Atmung und somit auch der hyperkapnischen Atemantwort unter Tramadol beschreiben [Nieuwenhuijs, Bruce et al. 2001].

Eine weitere von einigen Probanden eingenommene Medikamentengruppe sind die Betablocker. Sie wurden von 12 weiblichen und 11 männlichen Testpersonen eingenommen. Da eine bekannte Nebenwirkung der Betablocker die Bronchokonstriktion ist, wäre theoretisch eine Wirkung auf die hyperkapnische Chemosensitivität möglich. Nur eine schwere Bronchokonstriktion könnte infolge der mechanischen Behinderung der Atmung die HCVR reduzieren, da rein mechanisch in diesem Fall das AMV nicht suffizient gesteigert werden könnte. Eine schwere Obstruktion durch β -Blocker spielt allerdings bei Probanden ohne Asthma keine Rolle.

Zur Wirkung von NSAR auf die Atmung liegen nur wenige Studien vor [Wolsink, Berkenbosch et al. 1994], [Selg, Lastbom et al. 2008]. Diese geben anhand von Tierexperimenten Hinweise auf eine eher ventilationssteigernde Wirkung. Da unter den Testpersonen, welche NSAR eingenommen hatten (41w, 35m) mehr Frauen als Männer sind, kann davon ausgegangen werden, dass der gemessene Unterschied der Atemantworten zwischen Männern und Frauen durch die von der NSAR-Einnahme betroffenen Probanden höchstens abgemildert, nicht jedoch verstärkt werden kann.

Was das Nebenerkrankungsprofil betrifft, findet man deutliche Unterschiede in beiden Gruppen. Jedoch wurden nur Probanden untersucht, deren

Nebenerkrankungen keine bekannte Auswirkung auf die Atmung haben, so dass die Unterschiede keinen Einfluss auf die Ergebnisse der HCVR ausgeübt haben.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Hyperkapnische Atemantwort ($\Delta AMV/\Delta PetCO_2$)

Bei Betrachtung der Ergebnisse zeigt sich eine signifikante Differenz der hyperkapnischen Chemosensitivität im Geschlechtervergleich der über 60-Jährigen. Die geprüfte Hypothese kann also bestätigt werden.

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Studie mit vorangehenden Studien zum Geschlechtervergleich der hyperkapnischen Chemosensitivität, fällt folgendes auf: Studien, welche keinen signifikanten Unterschied zeigten, wurden ausschließlich an jüngeren Probanden durchgeführt [Hirshman, McCullough et al. 1975], [Schmidt 2001]. Studien, welche einen signifikanten Unterschied zeigten [Molho, Faibis et al. 1986], [Jones, Neary et al. 1993] wurden überwiegend an einem Kollektiv gemischten Alters durchgeführt. Der dort gemessene Unterschied ist kleiner als der in unserer Studie, welche ausschließlich ältere Probanden beinhaltet. Diese Daten lassen vermuten, dass Männer und Frauen sich hinsichtlich ihrer hyperkapnischen Chemosensitivität in jungen Jahren nicht, oder zumindest nicht wesentlich, unterscheiden, es aber mit dem Alter zu einem signifikanten Unterschied kommt.

Um die Frage zu klären, wodurch dieser Unterschied bedingt ist, hilft ein weiterer Blick in die Literatur. Hier konnten Dutton et al. zyklusabhängige Schwankungen der hyperkapnischen Chemosensitivität mit einer Zunahme in der lutealen Phase des Menstruationszyklus beobachten [Dutton, Blanksby et al. 1989]. Diese Phase ist durch einen erhöhten Progesteronspiegel gekennzeichnet. Ein steigender Effekt von Progesteron und darüber hinaus auch von Östrogen auf die hyperkapnische Chemosensitivität konnte auch in anderen Studien nachgewiesen werden [Kimura, Hayashi et al. 1984], [Regensteiner, Woodard et al. 1989], [Behan, Zabka et al. 2003], [Jensen, Wolfe et al. 2005]. Da ebenfalls bekannt ist, dass der Progesteronspiegel bei Frauen in der Postmenopause abnimmt, liegt der Schluss

nahe, dass die Zunahme des Geschlechterunterschieds der hyperkapnischen Chemosensitivität im höheren Lebensalter auf den im Rahmen der Postmenopause abnehmenden Hormonspiegel bei Frauen zurückzuführen ist.

Um diese Frage näher zu beleuchten untersuchten Debert et al. in einer nach der Durchführung unserer Untersuchung publizierten Studie 10 prämenopausale und 13 postmenopausale Frauen, von denen sechs mit einer Hormontherapie behandelt wurden. Dabei erfolgte die Testung der jüngeren Frauen ausschließlich in der lutealen Phase. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere periphere Chemosensitivität für postmenopausale Frauen ohne Hormontherapie im Vergleich zu jüngeren Frauen und eine tendenziell niedrigere Atemantwort im Vergleich zu den mit Hormontherapie behandelten Frauen. In der zentralen Chemosensitivität unterschieden sich die Gruppen jedoch nicht. Dies führte zu der Vermutung, dass die weiblichen Geschlechtshormone insbesondere eine Wirkung auf die peripheren Chemorezeptoren, nicht aber auf die zentralen ausüben. [Debert, Ide et al. 2008].

Vergleicht man unsere Messergebnisse mit den an unserer Klinik gemessenen Daten an jüngeren Probanden [Schmidt 2001] zeigt sich, dass sowohl die HCVR der Frauen als auch die der Männer im Alter sinkt. Die HCVR bei jüngeren Männern [Schmidt 2001] wurde im Mittel bei $3,28 \pm 2,16$ l/min/mmHg (Median 2,72 l/min/mmHg), die bei älteren Männern in der hier vorgelegten Studie bei $2,15 \pm 1,07$ l/min/mmHg (Median 1,94 l/min/mmHg) gemessen. Bei Frauen fällt dieser Unterschied wesentlich stärker aus. Hier wurde bei den jüngeren Frauen [Schmidt 2001] ein Mittelwert von $3,14 \pm 1,83$ l/min/mmHg (Median 2,86 l/min/mmHg) und bei den postmenopausalen Frauen in der aktuellen Studie ein Mittelwert von $1,22 \pm 0,65$ l/min/mmHg (Median 1,18 l/min/mmHg) gemessen.

Vermutlich unterliegen beide Geschlechter einem Absinken der HCVR durch zentrale neuronale Prozesse oder Alterungsprozesse der Lungenmechanik wie Verminderung von Muskelkraft, Compliance und Gasaustausch [Janssens, Pache et al. 1999]. Als mögliche Ursache wurde auch eine Verminderung der funktionsfähigen peripheren Chemorezeptoren im Alter diskutiert [Conde, Obeso et al. 2006]. Dies wäre eine Erklärung dafür, dass in der Studie von Debert et al.

[Debert, Ide et al. 2008] auch eine Hormontherapie das Absinken der Chemosensitivität im Alter nicht vollständig zu verhindern scheint.

Es stellt sich nun weiterhin die Frage, wodurch die HCVR bei Männern, trotz mangelndem Progesteron, erhöht ist. Ein möglicher Erklärungsansatz hierzu wurde bereits von Jones gegeben, welcher eine positive Korrelation zwischen HCVR und FEV1 zeigte und den bei Männern höheren FEV1-Wert für deren höhere HCVR verantwortlich machte [Jones, Neary et al. 1993]. Eine steigernde Wirkung der HCVR durch Androgene konnte in verschiedenen Studien nicht gezeigt werden [Stewart, Grundstein et al. 1992],[White, Schneider et al. 1985],[Matsumoto, Sandblom et al. 1985].

Da bei Frauen die HCVR-steigernden Hormone Progesteron und Östrogen in der Menopause abfallen, verringert sich die HCVR im Alter bei Frauen stärker als bei Männern. Bei Männern hingegen nimmt die Konzentration von Progesteron und Östrogen im Alter zu. Moroz und Verkhatsky zeigten in einer Studie an 280 gesunden Männern zwischen 20 und 105 Jahren einen signifikanten Anstieg des Progesteronspiegels bis zu einem Gipfel im Alter von 60 bis 64 Jahren ($0,73 \pm 0,12$ nmol/l) mit einem anschließendem Abfallen auf Werte zurück auf die annähernden Ausgangswerte im Alter von 80 bis 89 Jahren ($0,41 \pm 0,06$ nmol/l). Für Östradiol zeigt sich im Alter ein stetiger Anstieg von $105,70 \pm 19,45$ pmol/l im Alter von 20 bis 39 Jahren bis auf $261,67 \pm 35,60$ pmol/l im Alter von 80 bis 89 Jahren [Moroz, Verkhatsky 1984]. Dem die HCVR senkenden Alterungsprozess wird also bei Männern durch Steigerung von HCVR-steigernden Hormonen entgegengewirkt.

Der gemessene Unterschied der hyperkapnischen Chemosensitivität im Geschlechtervergleich liefert auch einen Beitrag zur Klärung der Frage nach der erhöhten Prävalenz der Cheyne-Stokes-Atmung (CSR) beim männlichen Geschlecht [Sin, Fitzgerald et al. 1999], [Brack 2003], [Naughton 2007]. Da die CSR besonders in höherem Lebensalter vorkommt [Sin, Fitzgerald et al. 1999], [Mared, Cline et al. 2004] und zudem ein Zusammenhang der CSR mit einer erhöhten hyperkapnischen Chemosensitivität gezeigt wurde [Giannoni, Emdin et al. 2007], könnte die höhere HCVR bei Männern im Vergleich zu Frauen im höheren Lebensalter eine

wesentliche Ursache des selteneren Auftretens von CSA bei Frauen bzw. des häufigeren Auftretens bei Männern darstellen.

PetCO₂ bei AMV=0

Das PetCO₂ bei AMV=0 wurde für Frauen signifikant niedriger gemessen als für Männer. Vergleichswerte für PetCO₂ bei AMV=0 (den X-Achsenabschnitt) finden sich in der Literatur kaum. Einzig Schmidt macht hierzu Angaben. Er konnte an einem Kollektiv jüngerer Probanden keine Differenz nachweisen. In seiner Studie zeigt sich jedoch auch kein Unterschied der HCVR [Schmidt 2001].

Sonstige gemessene Größen

Eine mögliche Beeinflussung des Unterschiedes der HCVR zwischen den Geschlechtern durch Unterschiede in Körpergröße und Körpergewicht, worin sich Männer und Frauen signifikant unterscheiden, kann anhand der Literatur ausgeschlossen werden. Verschiedene Studien zeigten, dass Größe und Gewicht für sich genommen keinen Einfluß auf die HCVR ausüben, sofern kein Unterschied im BMI vorliegt [Irsigler 1976], [Miyamura, Hachiya et al. 1985]. In den BMI-Werten lag in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.

Weitere Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich in den Hämoglobin-Werten, welche für Frauen erwartungsgemäß signifikant niedriger lagen. Literatur zu möglicher Beeinflussung der HCVR durch Hämoglobin ist jedoch nicht bekannt. Wir berechneten daher die Korrelation zu den HCVR-Werten. Diese zeigte sich nicht signifikant (Korrelation nach Pearson -0,109). Daher ist auch nicht von einer Beeinflussung der gemessenen Atemantwort durch die Differenz in den Hämoglobin-Werten auszugehen (s. Abb. 7).

6 Zusammenfassung

Die hyperkapnische Chemosensitivität (HCVR) scheint eine entscheidende Rolle in der Genese der Cheyne-Stokes-Atmung bei herzinsuffizienten Patienten zu spielen. Für diese Atemform, welche vorwiegend in höherem Lebensalter auftritt, ist das männliche Geschlecht ein wesentlicher prädisponierender Faktor. Als Ursache hierfür wird eine bei Männern gegenüber Frauen der entsprechenden Altersklasse erhöhte hyperkapnische Chemosensitivität vermutet.

Da Progesteron einen steigernden Effekt auf die hyperkapnische Chemosensitivität auszuüben scheint und bei Frauen im Rahmen der hormonellen Umstellungen in den Wechseljahren der Progesteronspiegel sinkt, ist es denkbar, dass auch die hyperkapnische Chemosensitivität in der Postmenopause relevant abnimmt.

Systematische Untersuchungen der HCVR ausschließlich bei postmenopausalen Frauen und Männern gleichen Alters in einem großen Kollektiv liegen bisher allerdings nicht vor.

Ziel dieser Arbeit war die Prüfung der Hypothese, dass bei postmenopausalen Frauen über 60 Jahre die hyperkapnische Chemosensitivität signifikant niedriger ist als bei altersgleichen Männern.

Die Messung der hyperkapnischen Chemosensitivität fand mittels Rückatmungstest nach Read statt. Hier wird ein hyperoxisches Gasgemisch mit einem initialen CO₂-Anteil von 7% in ein geschlossenes System rückgeatmet. Es handelt sich hierbei um eine international gebräuchliche Standardmethode. Die hyperkapnische Atemantwort wird dabei als Änderung des Atemminutenvolumens pro Zunahme des endexpiratorischen CO₂-Partialdrucks ($\Delta AMV/\Delta ET CO_2$) gemessen.

Es wurde für postmenopausale Frauen über 60 Jahre eine mit $1,22 \pm 0,65$ l/min/mmHg um nahezu 50% niedrigere hyperkapnische Atemantwort gemessen als für altersentsprechende Männer, die im Mittel eine HCVR von $2,15 \pm 1,07$ l/min/mmHg aufwiesen. Die aufgestellte Hypothese konnte somit bestätigt werden.

Darüber hinaus zeigte sich bei den Frauen ein signifikant niedrigeres PetCO_2 bei $\text{AMV}=0$. Der X-Achsenabschnitt der die Atemantwort repräsentierenden Geraden ist also bei Frauen nach links verschoben.

Bei Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung besteht aufgrund einer Instabilität des Atemkontrollsystems verbunden mit einer gesteigerten Sensitivität der Chemorezeptoren eine Neigung zu überschießender Hyperventilation. Diese Hyperventilation kann durch verschiedene besonders bei Herzinsuffizienz auftretende Faktoren wie verlängerte Blut-Zirkulationsdauer mit erhöhten CO_2 -Werten im Blut und pulmonale Stauung mit Stimulation der Irritantrezeptoren in der Lunge ausgelöst werden. Durch die nun erfolgende Hyperventilation wird vermehrt CO_2 abgeatmet, was aufgrund des dadurch fehlenden Atemtriebs zu Apnoen führt. In der Apnoe-Phase kommt es wieder zu einem Anstieg des CO_2 im Blut, woraufhin der Kreislauf erneut beginnt. Von der Cheyne-Stokes-Atmung sind vorwiegend Männer betroffen. Nach den Ergebnissen dieser Studie kann man die bei Frauen in der betroffenen Altersklasse erniedrigte hypercapnische Chemosensitivität gewissermaßen als Schutz vor dem Auftreten von Cheyne-Stokes-Atmung postulieren. Hier könnte sich in Zukunft ein Therapieansatz in Form der medikamentösen Reduktion der hyperkapnischen Chemosensitivität bei Männern ergeben.

7 Abkürzungsverzeichnis

AMV	= Atemminutenvolumen
BMI	= Body-Mass-Index (Körpergewicht/Körpergröße ²)
CO ₂	= Kohlendioxid
COPD	= Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CSA	= Central Sleep Apnea = Zentrale Schlaf-Apnoe
CSR	= Cheyne-Stokes-Respiration = Cheyne-Stokes-Atmung
CSR-CSA	= Cheyne-Stokes-Respiration with Central Sleep-Apnea = Cheyne-Stokes-Atmung mit zentralem Schlaf-Apnoe-Syndrom
FEV _{max}	= maximales forciertes Expirationsvolumen
FEV ₁	= forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde
HCO ₃ ⁻	= Bicarbonat
HCVR	= Hypercapnic Ventilatory Response = hypercapnische Atemantwort
HF	= Herzfrequenz
HRST	= Herzrhythmusstörungen
KHK	= Koronare Herzkrankheit
N ₂	= Stickstoff
NREM-Schlafphase	= Non-Rapid-Eye-Movement-Phase = Schlafphase ohne schnelle Augenbewegungen
NSAR	= Nicht-Steroidale Antirheumatika
O ₂	= Sauerstoff
OSAS	= Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
pAVK	= periphere arterielle Verschlusskrankheit
PaCO ₂	= arterieller CO ₂ -Partialdruck
PCO ₂	= CO ₂ -Partialdruck
PetCO ₂	= end-expiratorischer CO ₂ -Partialdruck
pH	= negativer Logarithmus der H ⁺ -Konzentration
PO ₂	= O ₂ -Partialdruck

PvCO₂ = venöser CO₂-Partialdruck
PPI = Protonenpumpen-Inhibitoren

8 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abb. 1: Antwortkurven der Atmungsregulation. Änderung des AMV im Verhältnis zur Änderung des PaCO ₂ , pH und PaO ₂ [Richter 2007].....	7
Abb. 2: Versuchsaufbau des Read-Rückatmungstestes.....	24
Abb. 3: Graphische Darstellung der hyperkapnischen Chemosensitivität am Beispiel eines 63-jährigen männlichen Probanden. Das für jeden Atemzug berechnete Atemminutenvolumen (AMV) ist in Abhängigkeit des zunehmenden endexpiratorischen CO ₂ -Partialdruckes (ETCO ₂) aufgetragen. Von Origin wird die Steigung der Regressionsgeraden und somit der gesuchten Wert für die hyperkapnische Chemosensitivität (HCVR) berechnet. In diesem Fall beträgt sie 1,84 l/min/mmHg.	31
Abb. 4: Absolute Häufigkeit der Nebenerkrankungen bei den untersuchten Frauen (oben) und Männern (unten).....	34
Abb. 5: Darstellung der absoluten Häufigkeiten der von den Probanden eingenommenen Medikamente (oben Frauen, unten Männer).	35
Abb. 6: Korrelation der hyperkapnischen Atemantwort (dAMV/dPetCO ₂) mit dem Hämoglobin-Gehalt des Blutes für Frauen (links) und für Männer (rechts). Jeder Punkt symbolisiert einen Probanden.	36
Abb. 7: Darstellung der hyperkapnischen Chemosensitivität (dAMV/dETCO ₂) im Geschlechtervergleich. Dabei entspricht jeder Punkt einem Probanden. Die Fehlerbalken zeigen die entsprechenden Mittelwerte und die Standardabweichungen.....	37
Abb. 8: Darstellung des PetCO ₂ bei AMV=0 im Geschlechtervergleich. Dabei entspricht jeder Punkt dem Wert eines Probanden. Die Fehlerbalken zeigen die entsprechenden Mittelwerte und die Standardabweichungen an.....	38
Abb. 9: Graphische Darstellung der durchschnittlichen hyperkapnischen Atemantwort (Δ AMV/ Δ PetCO ₂) der in unserer Studie gemessenen Männer und Frauen. Als gestrichelte Linie ist die Verlängerung der Geraden zur X-Achse dargestellt.	39
Tab. 1: Technische Daten des Multiparameter-Atemwegsgasmonitors ULT-S.....	26

9 Literaturverzeichnis

BALLANTYNE, D. and SCHEID, P., 2001. Central chemosensitivity of respiration: a brief overview. *Respiration physiology*, **129**(1-2), pp. 5-12.

BAYLISS, D.A. and MILLHORN, D.E., 1992. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, **73**(2), pp. 393-404.

BECKER, H., POLO, O., MCNAMARA, S.G., BERTHON-JONES, M., SULLIVAN, C.E., 1996. Effects of different levels of hyperoxia on breathing in healthy subjects. *J. Appl. Physiol.*, **81**, 4, 1683-90.

BEHAN, M., ZABKA, A.G., THOMAS, C.F. and MITCHELL, G.S., 2003. Sex steroid hormones and the neural control of breathing. *Respiratory physiology & neurobiology*, **136**(2-3), pp. 249-263.

BERKENBOSCH, A., BOVILL, J.G., DAHAN, A., DEGOEDE, J. and OLIEVIER, I.C., 1989. The ventilatory CO₂ sensitivities from Read's rebreathing method and the steady-state method are not equal in man. *The Journal of physiology*, **411**, pp. 367-377.

BERKENBOSCH, A., OLIEVIER, C.N., WOLSINK, J.G., DEGOEDE, J. and RUPREHT, J., 1994. Effects of morphine and physostigmine on the ventilatory response to carbon dioxide. *Anesthesiology*, **80**(6), pp. 1303-1310.

BRACK, T., 2003. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Swiss medical weekly*, **133** (45-46), pp. 605-610.

CAMPBELL, E.J. and HOWELL, J.B., 1962. Rebreathing method for measurement of mixed venous PCO₂. *British medical journal*, **2**(5305), pp. 630-633.

CHAPMAN, K.R., HIMAL, H.S. and REBUCK, A.S., 1990. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in patients with eucapnic morbid obesity before and after weight loss. *Clinical science (London, England : 1979)*, **78**(6), pp. 541-545.

CHERNIACK, N.S., 1976. The clinical assessment of the chemical regulation of ventilation. *Chest*, **70**(2), pp. 274-281.

CLARK, T.J., 1968. The ventilatory response to CO₂ in chronic airways obstruction measured by a rebreathing method. *Clinical science*, **34**(3), pp. 559-568.

CONDE, S.V., OBESO, A., RIGUAL, R., MONTEIRO, E.C. and GONZALEZ, C., 2006. Function of the rat carotid body chemoreceptors in ageing. *J. Neurochem.*, **99**, 711-723.

- DAHAN, A., NIEUWENHUIJS, D. and TEPPEMA, L., 2007. Plasticity of central chemoreceptors: effect of bilateral carotid body resection on central CO₂ sensitivity. *PLoS medicine*, **4**(7), pp. e239.
- DEBERT, C.T., IDE, K. and POULIN, M.J., 2008. Ventilatory response to hypercapnia in pre-menopausal and post-menopausal women. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **605**, pp. 452-457.
- DUTTON, K., BLANKSBY, B.A. and MORTON, A.R., 1989. CO₂ sensitivity changes during the menstrual cycle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, **67**(2), pp. 517-522.
- FELDMAN, J.L., MITCHELL, G.S. and NATTIE, E.E., 2003. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annual Review of Neuroscience*, **26**, pp. 239-266.
- GIANNONI, A., EMDIN, M., POLETTI, R., BRAMANTI, F., PRONTERA, C., PIEPOLI, M. and PASSINO, C., 2007. Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: influence on neurohormonal derangement, Cheyne-Stokes respiration and arrhythmias. *Clinical science (London, England : 1979)*, .
- GOURINE, A.V., 2005. On the peripheral and central chemoreception and control of breathing: an emerging role of ATP. *The Journal of physiology*, **568**(Pt 3), pp. 715-724.
- GUYENET, P.G., 2008. The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, CO₂ homeostasis, and breathing automaticity. *J Appl Physiol.*, **105**(2), pp. 404-416
- HALDANE, J. and SMITH, J.L., 1892. The physiological effects of air vitiated by respiration. *J. Pathol. Bacteriol. I:168-186*, .
- HALDANE, J.S. and POULTON, E.P., 1908. The effects of want of oxygen on respiration. *The Journal of physiology*, **37**(5-6), pp. 390-407.
- HALDANE, J.S. and PRIESTLEY, J.G., 1905. The regulation of the lung-ventilation. *The Journal of physiology*, **32**(3-4), pp. 225-266.
- HIRSHMAN, C.A., MCCULLOUGH, R.E. and WEIL, J.V., 1975. Normal values for hypoxic and hypercapnic ventilatory drives in man. *Journal of applied physiology*, **38**(6), pp. 1095-1098.
- HOUMES, R.J., VOETS, M.A., VERKAAIK, A., ERDMANN, W. and LACHMANN, B., 1992. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesthesia and Analgesia*, **74**(4), pp. 510-514.
- IRSIGLER, G.B., 1976. Carbon dioxide response lines in young adults: the limits of the normal response. *The American Review of Respiratory Disease*, **114**(3), pp. 529-536.

- JANSSENS, J.P., PACHE, J.C. and NICOD, L.P., 1999. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, **13**(1), pp. 197-205.
- JAVAHERI, S., 1999. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *The New England journal of medicine*, **341**(13), pp. 949-954.
- JAVAHERI, S., PARKER, T.J., LIMING, J.D., CORBETT, W.S., NISHIYAMA, H., WEXLER, L. and ROSELLE, G.A., 1998. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*, **97**(21), pp. 2154-2159.
- JELKMANN, W., 2007. Atemgastransport. In: R.F. SCHMIDT and F. LANG, eds, *Physiologie des Menschen*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- JENNETT, S., 1978. Methods of studying the control of breathing in experimental animals and man. *Pharmacy Therapy, B, Vol. 3. Edited by J. Widdicombe. Elmsford, N.Y., Pergamon Press*, pp. 618-716.
- JENNETT, S., SHORT, H., 1973. Assessment of respiratory chemosensitivity by a rebreathing method. *Brit. J. Anesth.* **45**, 119.
- JENSEN, D., WOLFE, L.A., O'DONNELL, D.E. and DAVIES, G.A., 2005. Chemoreflex control of breathing during wakefulness in healthy men and women. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, **98**(3), pp. 822-828.
- JONES, R.L., NEARY, J.M. and RYAN, T.G., 1993. Normal values for the hypercapnic ventilation response: effects of age and the ability to ventilate. *Respiration; international review of thoracic diseases*, **60**(4), pp. 197-202.
- KIMURA, H., HAYASHI, F., YOSHIDA, A., WATANABE, S., HASHIZUME, I. and HONDA, Y., 1984. Augmentation of CO₂ drives by chlormadinone acetate, a synthetic progesterone. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, **56**(6), pp. 1627-1632.
- KRONENBERG, R.S. and DRAGE, C.W., 1973. Attenuation of the ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia with aging in normal men. *The Journal of clinical investigation*, **52**(8), pp. 1812-1819.
- LADD, L.A., KAM, P.C., WILLIAMS, D.B., WRIGHT, A.W., SMITH, M.T. and MATHER, L.E., 2005. Ventilatory responses of healthy subjects to intravenous combinations of morphine and oxycodone under imposed hypercapnic and hypoxaemic conditions. *British journal of clinical pharmacology*, **59**(5), pp. 524-535.
- LANDMESSER, C.M., COBB, S., PECK, A.S. and CONVERSE, J.G., 1957. Respiratory responses to carbon dioxide transients in normal volunteers. *Anesthesiology*, **18**(6), pp. 807-830.

- LANFRANCHI, P.A., BRAGHIROLI, A., BOSIMINI, E., MAZZUERO, G., COLOMBO, R., DONNER, C.F. and GIANNUZZI, P., 1999. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*, **99**(11), pp. 1435-1440.
- LEINO, K., MILDH, L., LERTOLA, K., SEPPALA, T. and KIRVELA, O., 1999. Time course of changes in breathing pattern in morphine- and oxycodone-induced respiratory depression. *Anaesthesia*, **54**(9), pp. 835-840.
- LEITCH, A.G., CLANCY, L. and FLENLEY, D.C., 1975. Maximal oxygen uptake, lung volume and ventilatory response to carbon dioxide and hypoxia in a pair of identical twin athletes. *Clinical science and molecular medicine*, **48**(3), pp. 235-238.
- LEUNG, R.S., FLORAS, J.S. and BRADLEY, T.D., 2006. Respiratory modulation of the autonomic nervous system during Cheyne-Stokes respiration. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, **84**(1), pp. 61-66.
- LI, A., RANDALL, M. and NATTIE, E.E., 1999. CO₂ microdialysis in retrotrapezoid nucleus of the rat increases breathing in wakefulness but not in sleep. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, **87**(3), pp. 910-919.
- LINTON, R.A., POOLE-WILSON, P.A., DAVIES, R.J. and CAMERON, I.R., 1973. A comparison of the ventilatory response to carbon dioxide by steady-state and rebreathing methods during metabolic acidosis and alkalosis. *Clinical science and molecular medicine. Supplement*, **42**(2), pp. 239-249.
- MACDONALD, M., FANG, J., PITTMAN, S.D., WHITE, D.P. and MALHOTRA, A., 2008. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, **4**(1), pp. 38-42.
- MARED, L., CLINE, C., ERHARDT, L., BERG, S. and MIDGREN, B., 2004. Cheyne-Stokes respiration in patients hospitalised for heart failure. *Respiratory research*, **5**, pp. 14.
- MARINO, P.L., 2008. Transport von Sauerstoff und Kohlendioxid. In: P.L. MARINO, *Das ICU-Buch: Praktische Intensivmedizin*. Elsevier, Urban&FischerVerlag, pp.17-29.
- MATSUMOTO, A.M., SANDBLOM, R.E., SCHOENE, R.B., LEE, K.A., GIBLIN, E.C., PIERSON, D.J., BREMNER, W.J. 1985. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol. (Oxf.)*, **22** (6): 713-21.
- MCGURK, S.P., BLANKSBY, B.A. and ANDERSON, M.J., 1995. The relationship of hypercapnic ventilatory responses to age, gender and athleticism. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, **19**(3), pp. 173-183.
- MIESCHER-RÜSCH, F., 1885. Bemerkungen über die Lehre von den Atembewegungen 3:355-380.

- MIYAMURA, M., HACHIYA, T., HIRUTA, S., KANAO, Y. and FUJITSUKA, N., 1985. The influence of body size on the ventilatory response to hypercapnia. *The Japanese journal of physiology*, **35**(1), pp. 169-174.
- MIYAMURA, M. and HONDA, Y., 1972. An assessment of cardiac output by the CO₂ method during exercise. *Nippon seirigaku zasshi. Journal of the Physiological Society of Japan*, **34**(7), pp. 435-436.
- MODALEN, A.O., QUIDING, H., FREY, J., WESTMAN, L. and LINDAHL, S., 2006. A novel molecule with peripheral opioid properties: the effects on hypercarbic and hypoxic ventilation at steady-state compared with morphine and placebo. *Anesthesia and Analgesia*, **102**(1), pp. 104-109.
- MOLHO, M., FAIBIS, A., LUSKY, A., SHINER, R.J. and RAM, A., 1986. Ventilatory response and pattern of breathing during hypercapnia. *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire*, **22**(1), pp. 21-26.
- MOROZ, E.V., VERKHRATSKY, N.S., 1985. Hypophyseal-gonadal system during male aging. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **4** (1985) 13-19
- NATTIE, E.E., 2001. Central chemosensitivity, sleep, and wakefulness. *Respiration physiology*, **129**(1-2), pp. 257-268.
- NATTIE, E.E. and LI, A., 2002. CO₂ dialysis in nucleus tractus solitarius region of rat increases ventilation in sleep and wakefulness. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, **92**(5), pp. 2119-2130.
- NATTIE, E.E. and LI, A., 2001. CO₂ dialysis in the medullary raphe of the rat increases ventilation in sleep. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, **90**(4), pp. 1247-1257.
- NAUGHTON, M., BENARD, D., TAM, A., RUTHERFORD, R. and BRADLEY, T.D., 1993. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *The American Review of Respiratory Disease*, **148**(2), pp. 330-338.
- NAUGHTON, M.T., 2007. Testing for Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure: while sleeping or cycling? *Chest*, **132**(5), pp. 1416-1418.
- NIEUWENHUIJS, D., BRUCE, J., DRUMMOND, G.B., WARREN, P.M. and DAHAN, A., 2001. Influence of oral tramadol on the dynamic ventilatory response to carbon dioxide in healthy volunteers. *British journal of anaesthesia*, **87**(6), pp. 860-865.
- PANDIT, J.J., MOHAN, R.M., PATERSON, N.D. and POULIN, M.J., 2003. Cerebral blood flow sensitivity to CO₂ measured with steady-state and Read's rebreathing methods. *Respiratory physiology & neurobiology*, **137**(1), pp. 1-10.
- PHILLIPSON, E.A., MCCLEAN, P.A., SULLIVAN, C.E., ZAMEL, N., 1978. Interaction of metabolic and behavioral respiratory control during hypercapnia and

speech. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **117**: 903-909.

PROUT, W., 1811. Ebenda XV; übersetzt aus Thomson, *Ann. of philos.* II p. 328. , pp. p. 47.

PUTNAM, R.W., FILOSA, J.A. and RITUCCI, N.A., 2004. Cellular mechanisms involved in CO₂ and acid signaling in chemosensitive neurons. *American journal of physiology. Cell physiology*, **287**(6), pp. C1493-526.

READ, D.J., 1967. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australasian Annals of Medicine*, **16**(1), pp. 20-32.

READ, D.J. and LEIGH, J., 1967. Blood-brain tissue Pco₂ relationships and ventilation during rebreathing. *Journal of Applied Physiology*, **23**(1), pp. 53-70.

REGENSTEINER, J.G., WOODARD, W.D., HAGERMAN, D.D., WEIL, J.V., PICKETT, C.K., BENDER, P.R. and MOORE, L.G., 1989. Combined effects of female hormones and metabolic rate on ventilatory drives in women. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, **66**(2), pp. 808-813.

RICHTER, D.W., 2007. Atemregulation. In: R.F. SCHMIDT and F. LANG, eds, *Physiologie des Menschen*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, .

RIGG, J.R.A., INMAN, E.M., SAUNDERS, N.A., LEEDER, S.R., JONES, N.L., 1977. Interaction of mental factors with hypercapnic ventilatory drive in man. *Clin. Sci. Mol. Med.* , **52**: 269-275..

RILEY, D.J., LEGAWIEC, B.A., SANTIAGO, T.V. and EDELMAN, N.H., 1977. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia during continuous aspirin ingestion. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, **43**(6), pp. 971-976.

SCHEID, P., 2005. Atmung. In: R. KLINKE, H.C. PAPE and S. SILBERNAGEL, eds, *Physiologie*. 5 edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, pp. p. 255-324.

SCHMIDT, V. , 2001. Normwerte der hypoxischen und hyperkapnischen Atemantwort. Marburg: Philipps-Universität (Dissertation).

SEITZ, W., LUBBE, N., FRITZ, K., SYBRECHT, G. and KIRCHNER, E., 1985. Effect of tramadol on ventilatory CO₂ response and mouth occlusion pressure. *Der Anaesthetist*, **34**(5), pp. 241-246.

SEITZ, W., LÜBBE, N., FRITZ, K., SYBRECHT, G. and KIRCHNER, E., 1985. Einfluß von Tramadol auf die ventilatorische CO₂-Antwort und den Mundokklusionsdruck. *Anaesthetist*, **34**, pp. 241-246.

SELG, E., LASTBOM, L., RYRFELDT, A., KUMLIN, M. and DAHLEN, S.E., 2008. Effects of selective and non-selective COX inhibitors on antigen-induced release of prostanoid mediators and bronchoconstriction in the isolated perfused and

ventilated guinea pig lung. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, **78**(2), pp. 89-97.

SIN, D.D., FITZGERALD, F., PARKER, J.D., NEWTON, G., FLORAS, J.S. and BRADLEY, T.D., 1999. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **160**(4), pp. 1101-1106.

SIN, D.D., JONES, R.L. and MAN, G.C., 2000. Hypercapnic ventilatory response in patients with and without obstructive sleep apnea: do age, gender, obesity, and daytime PaCO₂ matter? *Chest*, **117**(2), pp. 454-459.

SOLIN, P., ROEBUCK, T., JOHNS, D.P., WALTERS, E.H. and NAUGHTON, M.T., 2000. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **162**(6), pp. 2194-2200.

SPECK, C., 1871. *Schriften der Ges. zur Beförderung d. ges. Naturwissensch. zu Marburg*. X.

STEWART, D.A., GRUNDSTEIN, R.R., BERTHON-JONES, M., HANDELSMAN, D.J., SULLIVAN, C.E. 1992. Androgen blockade does not affect sleep-disordered breathing or chemosensitivity in men with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* **146** (6):1389-93.

STRACHOVA, Z, PLUM, F 1973 Reproducibility of the rebreathing carbon dioxide test using an improved method. *Am. Rev. Resp. Dis.* **107**, pp864-869.

STRELLER, T., HUCKSTORF, C., PFEIFFER, C. and ACKER, H., 2002. Unusual cytochrome a592 with low PO₂ affinity correlates as putative oxygen sensor with rat carotid body chemoreceptor discharge. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **16**(10), pp. 1277-1279.

TARKKILA, P., TUOMINEN, M. and LINDGREN, L., 1998. Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. *European journal of anaesthesiology*, **15**(1), pp. 64-68.

TARKKILA, P., TUOMINEN, M. and LINDGREN, L., 1997. Comparison of respiratory effects of tramadol and oxycodone. *Journal of clinical anaesthesia*, **9**(7), pp. 582-585.

VIERORDT, 1845. *Physiologie des Athmens*.

WHITE, D.P., SCHNEIDER, B.K., SANTEN, R.J., MCDERMOTT, M., PICKETT, C.K., ZWILLICH, C.W., WEIL, J.V. 1985. Influence of testosterone on ventilation and chemosensitivity in male subjects. *J. Appl. Physiol.* **59** (5): 1452-7.

WOLSINK, J.G., BERKENBOSCH, A., DEGOEDE, J. and OLIEVIER, C.N., 1994. The influence of indomethacin on the ventilatory response to CO₂ in newborn anaesthetized piglets. *The Journal of physiology*, **477** (Pt 2)(Pt 2), pp. 339-345.

XIE, A., SKATRUD, J.B., PULEO, D.S., RAHKO, P.S. and DEMPSEY, J.A., 2002. Apnea-hypopnea threshold for CO₂ in patients with congestive heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **165**(9), pp. 1245-1250.

YUMINO, D. and BRADLEY, T.D., 2008. Central sleep apnea and cheyne-stokes respiration. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **5**(2), pp. 226-236.

ZUNTZ, N., 1882. Zweiter Theil: Blutgase und respiratorischer Gaswechsel. In: L. HERMANN, ed, *Handbuch der Physiologie des Kreislaufs, der Athmung und der thierischen Wärme*. Leipzig: Verlag von F.C.W. Vogel, .

10 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz	Gudermann	Neubauer
Arnold	Jungclas	Oertel
Aumüller	Kill	Printz
Basler	Kim-Berger	Radsak
Baum	Koolmann	Richter
Becker	Krause	Remschmidt
Boudriot	Krieg	Renz
Cetin	Kroll	Schäfer
Christiansen	Kühnert	Schmidt
Czubayko	Kuhlmann	Schmidt
Daut	Lang	Schnabel
Del Rey	Lenz	Schrader
Eilers	Lill	Schrader
Feuser	Lohoff	Seitz
Gerdes	Maier	Steiniger
Görg	Maisch	Vogelmeier
Gotzen	Mandrek	Weiler
Griss	Moll	Werner
Grundmann	Müller	Westermann
Grzeschik	Mutters	Wulf

Meine akademischen Lehrer in Münster waren die Damen und Herren:

Brüwer	Hengst	Ringelstein
Bullmann	Marziniak	Schmidt
Eckardt	Mesters	Schult
Evers	Ochman	Senninger
Gradaus	Petersen	Young

11 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. H. Becker für die freundliche Empfehlung des Themas und die jederzeit angenehme und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. Volker Groß, der als permanenter Ansprechpartner für technische Fragen jederzeit freundlich und geduldig zur Verfügung stand und als Korrekturleser wertvolle Ratschläge gab.

Für seine hilfreiche Unterstützung und Beratung während dem praktischen Teil der Arbeit danke ich Roland Koch.

Herrn Dipl. Psych. Thomas Ploch möchte ich für seine schnelle und hilfreiche Unterstützung beim statistischen Teil der Arbeit sowie für das Korrekturlesen danken.

Meinen Freundinnen und Kommilitoninnen Sandra Leistner und Alrun Mehl danke ich für die gegenseitige Beratung und Motivation während unserer gemeinsamen Dissertationszeit.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei meinem Bruder Andreas Schulze Lohoff für seine geduldige Hilfe in allen Fragen der EDV.

Für ihre beratende und motivierende Teilnahme an meiner Arbeit danke ich meinen Freunden und meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Reinhard und Hildegard Schulze Lohoff, die mir Studium und Promotion erst ermöglicht haben.

Schließlich möchte ich allen Probanden und Probandinnen ganz herzlich danken, die sich freiwillig und unentgeltlich für die Messungen zur Verfügung gestellt haben.