

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Unfallkrankenhauses Berlin

DISSERTATION

**Atemabhängige transkutane Abdomenstimulation bei
Patienten mit hohem Querschnittsyndrom**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christoph Sebastian Wendelmuth

aus Berlin

Datum der Promotion: 25. Juni 2017

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | IV |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 <i>Das zervikale Querschnittsyndrom</i> | 1 |
| 1.2 <i>Historischer Überblick und Entwicklung der Beatmungsunterstützung von Patienten mit hohem Querschnittsyndrom</i> | 2 |
| 1.3 <i>Veränderungen der Atemphysiologie durch eine zervikale Querschnittverletzung</i> | 3 |
| 1.4 <i>Aktueller Stand der therapeutischen Optionen und Gründe für die Entwicklung eines AFES-Systems</i> | 4 |
| 1.5 <i>Zielsetzung und Fragestellungen dieser Studie</i> | 6 |
| 2 Material und Methoden | 8 |
| 2.1 <i>Beschreibung des entwickelten Abdomenstimulationssystems</i> | 8 |
| 2.2 <i>Durchführung der atemsynchronen abdominellen FES bei akuter Tetraplegie</i> | 15 |
| 2.2.1 <i>Bestimmung der Fallzahl und Aufstellung der Arbeitshypothese</i> | 15 |
| 2.2.2 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i> | 17 |
| 2.2.3 <i>Ablauf der Abdomenstimulation</i> | 18 |
| 2.3 <i>Statistische Analysen</i> | 21 |
| 3 Ergebnisse | 23 |
| 3.1 <i>Basischarakteristika der AFES-Gruppe</i> | 23 |
| 3.1.1 <i>Pneumonie</i> | 24 |
| 3.1.2 <i>Statistische Angaben zum stationären Aufenthalt</i> | 24 |
| 3.1.3 <i>Lähmungshöhe und Lähmungsursache</i> | 25 |
| 3.1.4 <i>Vorerkrankungen, Begleitverletzungen, Begleiterkrankungen und Entlassungsstatus</i> | 26 |
| 3.1.5 <i>Vergleich der AFES-Population mit der Vergleichsgruppe</i> | 28 |
| 3.2 <i>Atem- und Abhustleistung, Atemparameter</i> | 30 |
| 3.2.1 <i>Vergleich des ersten und des letzten Tages des Beobachtungszeitraumes</i> | 31 |
| 3.2.2 <i>Einfluss der Stimulationsintensität</i> | 33 |
| 3.2.3 <i>Vergleich der Stimulationszyklen</i> | 34 |
| 3.3 <i>Weitere Fragestellungen, die im Rahmen dieser Promotion beantwortet wurden</i> | 39 |
| 3.4 <i>Probandenbefragung</i> | 41 |
| 3.4.1 <i>Bessere Atmung?</i> | 42 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.4.2 | Stärkerer Hustenstoß? | 43 |
| 3.4.3 | Einschränkung im Alltag? | 44 |
| 3.4.4 | Diskomfort? | 45 |
| 3.4.5 | Schmerzen oder neue Symptome oder Komplikationen? | 46 |
| 4 | Diskussion | 47 |
| 4.1 | Zusammenfassung | 47 |
| 4.2 | Bewertung der Studienergebnisse bezüglich Pneumonieinzidenz, Mortalität und Morbidität – gesundheitsökonomische Aspekte..... | 47 |
| 4.3 | Vergleich der Studienergebnisse mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen aus der Literatur | 50 |
| 4.4 | Vergleich zu anderen Möglichkeiten der Atemunterstützung..... | 52 |
| 4.5 | Limitationen des Verfahrens..... | 56 |
| 4.6 | Limitationen der Studie | 57 |
| 4.7 | Ausblick..... | 59 |
| 4.8 | Relevanz..... | 60 |
| 4.9 | Schlussfolgerung | 61 |
| 5 | Zusammenfassung | 62 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 64 |
| 7 | Abbildungsverzeichnis | 74 |
| 8 | Tabellenverzeichnis | 75 |
| 9 | Danksagung | 76 |
| | Eidesstattliche Versicherung..... | 77 |
| | Lebenslauf | 78 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--|---|
| AIS (ASIA Impairment Scale) | ASIA-Schema |
| ASB (Assisted Spontaneous Breathing) | unterstützte Spontanatmung |
| ASIA | American Spinal Injury Association |
| AFES | atemabhängige funktionelle Elektrostimulation |
| BDF (binary data file) | Binärdatei |
| BMI (Body Mass Index) | Körpermasseindex |
| CDC (Centers for Disease Control and Prevention) | Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention |
| cPAP (continuous Positive Airway Pressure) | kontinuierlich positiver Atemwegsdruck |
| CPF (cough peak flow) | Spitzenfluss bei forciertem Hustenstoß |
| cSCI (cervical Spinal Cord Injury) | zervikale Halsmarkverletzung |
| FES (Functional Electrical Stimulation) | funktionelle Elektrostimulation |
| FMS (Functional Magnetic Stimulation) | funktionelle Magnetstimulation |
| FRC (Forced Residual Capacity) | forcierte Residualkapazität |
| FVC (Forced Vital Capacity) | forcierte Vitalkapazität |
| GCS (Glasgow Coma Scale) | Glasgow Koma Skala |
| HAP (Hospital-Acquired Pneumonia) | nosokomiale Pneumonie |
| HWK / HWS | Halswirbelkörper / -säule |
| lcSCI (lower cervical Spinal Cord Injury) | untere Halsmarkverletzung |
| MIF (Mean Inspiratory Flow) | mittlerer inspiratorischer Fluss |
| PEF (Peak Expiratory Flow) | expiratorischer Spitzenfluss |
| PIF (Peak Inspiratory Flow) | inspiratorischer Spitzenfluss |
| PNS (Phrenic Nerve Stimulation) | Nervus Phrenikus-Stimulation |
| RC (Reserve Capacity) | Reservekapazität |
| SCS (Spinal Cord Stimulation) | Rückenmarkstimulation |
| tSI | tolerierbare Stimulationsintensität |
| ucSCI (upper cervical Spinal Cord Injury) | obere Halsmarkverletzung |
| V _T (tidal volume) | Tidalvolumen, Atemzugvolumen |
| VAS | Visuelle Analogskala (Schmerzskala, 0 – 10) |

Abstrakt

Einleitung

Komplikationen des Respirationstraktes gehören zu den Hauptmorbidity- und -mortalitätsursachen von Patienten mit akut-traumatischem, hohem Querschnittssyndrom (Verletzungshöhe C4 – Th3). Sekundärkomplikationen des Respirationstraktes verursachen hohe Behandlungskosten, da meist eine stationäre Wiederaufnahme oder eine intensivmedizinische Behandlung notwendig ist. Falls die Rate an pulmonalen Infektionen und Pneumonien gesenkt, der Weaningzeitraum vom Respirator verkürzt und die Morbidität und Mortalität reduziert werden könnten, wäre eine deutliche Kostenreduktion zu erwarten.

Methodik

In Zusammenarbeit mit dem Fachbereich Regelungssysteme der TU-Berlin wurde ein System zur atemabhängigen funktionellen Elektrostimulation (AFES) der Abdominalmuskulatur zur Anwendung bei Patienten mit zervikalem Querschnittssyndrom entwickelt. Dieses System kann auf verschiedene Weise In- und Expiration sowie den Versuch eines Hustenstoßes detektieren (Flowwandler an der Trachealkanüle, Mundstück, Kopplung an ein stationäres oder ein Heimbeatmungsgerät). Wird eine Expiration oder ein Hustenstoß festgestellt, erfolgt eine mehrkanalige Stimulation der Bauchwandmuskulatur durch Oberflächenelektroden. Dies verhindert paradoxe Abdomenexkursionen und verbessert das Tidalvolumen sowie den Spitzenfluss beim Hustenstoß (cough peak flow, CPF) und damit die Atemwegsclearance.

Ziel dieser prospektiven Studie war die Senkung nosokomialer Pneumonien nach CDC-Kriterien (Centers for Disease Control and Prevention) während eines Stimulationszeitraumes von 90 Tagen. Pro Tag erfolgten 2 Interventionsphasen zu je 30 Minuten. Aufgezeichnet wurden In- und Expirationsvolumina sowie Inspirations- und Expirationsfluss. Die Ergebnisse wurden mit einer Vergleichsgruppe von 37 Patienten (konservative Behandlung zwischen 2002 und 2011) verglichen.

Unter Annahme eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 5 % und einer Power von 80 % wurden 15 Patienten benötigt, von denen 9 Patienten während des Beobachtungszeitraumes ohne Pneumonie bleiben sollten.

Des Weiteren wurde eine Probandenbefragung durchgeführt, mit der die Akzeptanz bzw. möglicherweise auftretende Probleme erfasst wurden.

Ergebnisse

Zwischen 10/2011 und 11/2012 wurden 11 Patienten in die prospektive Studie eingeschlossen. Ein Patient brach die Studie ab, ein anderer wurde verlegt. Die Studie konnte vorzeitig beendet werden, da bei **keinem** der neun teilnehmenden Patienten im Stimulationszeitraum eine Pneumonie nach CDC-Kriterien auftrat. Komplikationen in Zusammenhang mit der Stimulation wurden nicht beobachtet. Die Atemparameter Tidalvolumen und in- und expiratorischer Fluss waren nichtsignifikant erhöht, der expiratorische Spitzenfluss beim Hustenstoß (CPF) war signifikant erhöht.

In der Patientenbefragung gaben 6 der 9 Patienten (67 %) durch die Stimulation eine deutliche Verbesserung der Atmung und des Hustenstoßes an.

Schlussfolgerung

Es konnte gezeigt werden, dass AFES die Rate an nosokomialen Pneumonien bei Patienten mit einer frischen Verletzung des unteren Halsmarkes signifikant reduziert. Mit dem entwickelten System steht ein kompaktes, transportables und leicht zu bedienendes Instrument zur Verfügung, um Morbidität und Mortalität dieser speziellen Patientengruppe und damit stationäre und nachstationäre Behandlungskosten zu senken.

Abstract

Introduction

Complications of the respiratory system still are the leading cause of morbidity and death both in the short- and longterm after cervical spinal cord injury. The number of respiratory complications contributes significantly to both initial hospital length of stay and costs. Patients, who have already been discharged regularly need to be readmitted to the hospital, since respiratory complications in tetraplegics often put the patient at great risk of life. If the rate of pulmonary infections and pneumonia could be reduced, this would shorten the weaning period from the respirator and the hospital stay. Thus a significant reduction in treatment costs would be expected.

Method

Together with staff from the department of control systems of the TU Berlin we developed a device to stimulate and thus stabilize the abdominal muscles in synchronization to breathing and coughing activity for patients with acute cervical spinal cord injury (AFES-System). This system can be connected to the tracheal cannula, a mouth piece or various respirators and can detect in- and expiration as well as coughing. If the device detects expiration or the try of a cough, it electrically stimulates the abdominal wall via 8 skin surface electrodes, which leads directly to an increase in expiratory pressure and consequently to increased expiratory flow.

The primary goal of this prospective study was to lower the rate of pneumonia according to CDC-criteria during a 90-day period of stimulation for 30 minutes twice a day. Moreover, the acceptance of the method was examined by patient survey.

Results

Between 10/2011 and 11/2012 we included 11 patients to our prospective study, two of whom dropped out prematurely (one patient was transferred, one patient just didn't want to participate any more). The study could be terminated early, because of the first nine patients included none contracted pneumonia according to CDC-criteria (Centers for Disease Control) during the study period.

Breathing parameters like tidal volume, inspiratory and expiratory flow were higher (though not statistically significant), and Cough Peak Flow and thus airway clearance was significantly raised. When surveyed, 6 out of 9 patients (67 %) reported a marked improvement in breathing activity.

Conclusions

AFES can significantly lower the rate of respiratory complications and pneumonia for patients with an acute cervical spinal cord injury (up to 90 days post-trauma). The developed system is a compact, portable and easy to use tool available to reduce morbidity and mortality of this particular group of patients, and thus reduce inpatient and outpatient treatment costs.

1 Einleitung

Bei akuten hohen Querschnittverletzungen des unteren Halsmarks gehören Komplikationen des Respirationstraktes auch heute noch zu den häufigsten Komplikationen sowohl der initialen Behandlungsphase wie auch im Krankheitsverlauf¹⁻⁷. Hauptgrund ist ein Teilausfall der patienteneigenen Atemtätigkeit, bedingt durch die fehlende Innervation der Abdominalmuskulatur, und der hieraus resultierend reduzierten Atemwegsclearance^{1,4,8-11}. Das entwickelte System zur **atemsynchronisierten abdominellen funktionellen Elektrostimulation (AFES)** stimuliert durch Oberflächenelektroden auf der Bauchwand atmungstriggert die Abdominalmuskulatur und verbessert so die Atemwegsclearance sowohl in Ruhe als auch beim Hustenstoß. Es wurde untersucht, ob so die Rate pulmonaler Komplikationen innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 90 Tagen nach akuter hoher Querschnittverletzung reduziert werden kann.

1.1 Das zervikale Querschnittsyndrom

Zervikale Rückenmarkverletzungen (cervical Spinal Cord Injury, *cSCI*) werden, wie alle Verletzungen des Rückenmarks, nach dem AIS-Schema (ASIA Impairment Scale) der American Spinal Injury Association (ASIA) nach funktionellen Gesichtspunkten unterteilt^{12,13}. Es sind fünf, nach absteigendem Schweregrad geordnete Schädigungsgrade, AIS Grad A bis Grad E, definiert:

| | |
|---------------------------------|--|
| A – Komplet | Keine sensible oder motorische Funktion ist in den sakralen Segmenten S4-S5 erhalten |
| B – Sensorisch Inkomplet | Sensible, aber keine motorische Funktion ist unterhalb des neurologischen Niveaus erhalten und dehnt sich bis in die sakralen Segmente S4/S5 aus |
| C – Inkomplet | Motorische Funktion ist unterhalb des neurologischen Niveaus erhalten und die Mehrzahl der Kennmuskeln unterhalb des neurologischen Niveaus haben einen Muskelkraftgrad von weniger als 3 (nach Janda) ¹⁴ |

| | |
|-----------------------|---|
| D – Inkomplett | Motorische Funktion ist unterhalb des Schädigungsniveaus erhalten und die Mehrheit der Kennmuskeln unterhalb des neurologischen Niveaus haben einen Muskelkraftgrad größer oder entsprechend 3 (nach Janda) ¹⁴ |
| E – Normal | Sensible und motorische Funktionen sind normal |

Tabelle 1: AIS-Schema (ASIA Impairment Scale) der American Spinal Injury Association (ASIA)

Das AIS-Schema gilt unabhängig von der neurologischen Schädigungshöhe (zervikal, thorakal, lumbal und entsprechendes Segment).

Bei Verletzungen im Bereich des Halsmarkes, insbesondere wenn Komplikationen des Respirationstraktes untersucht werden, hat sich darüber hinaus die Unterteilung in obere und untere Halsmarkverletzung (upper und lower cervical Spinal Cord Injury, *ucSCI* und *lcSCI*) bewährt^{15,16}. Bei Verletzungen oberhalb oder in Höhe der Spinalwurzeln C4/C5 ist mit einem zumindest partiellen Ausfall des N. phrenicus und damit der gesamten Diaphragmainnervation zu rechnen.

1.2 Historischer Überblick und Entwicklung der Beatmungsunterstützung von Patienten mit hohem Querschnittsyndrom

Ausgehend von „Eisernen Lunge“ (entwickelt 1920 von Philip Drinker¹⁷) entwickelten sich im 20. Jahrhundert unterschiedlichste Konzepte zur Beatmung und später Atmungsunterstützung für komplett oder inkomplett tetraplegische Patienten. Nachdem in den Fünfziger- und Sechzigerjahren noch hunderte Patienten durch *negative* Druckbeatmung unterstützt wurden, änderte sich die Situation in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts infolge neuer technischer Entwicklungen wie der Verbreitung der endotrachealen Intubation und der Trachealkanüle¹⁸. Neu war nun die Überdruckbeatmung oder -langzeitbeatmungsunterstützung, die technisch bedingt deutlich kleinere (und damit transportablere und weniger wartungsintensive) Beatmungseinheiten ermöglichte, hierfür allerdings die Umkehrung der physiologischen Atemwegsdrücke während jeder Phase des Atemzyklus in Kauf nahm.

Letztlich setzte sich ab den Sechzigerjahren des 20. Jahrhunderts, in denen es in der Folge von Polioepidemien zu einem sprunghaften Anstieg der langzeitbeatmungspflichtigen Patientenzahlen kam, die Überdruck-Atmungsunterstützung per Trachealkanüle aufgrund ihrer höheren Mobilität und weniger umständlichen Handhabbarkeit durch¹⁹⁻²¹.

Unabhängig von diesen akut-invasiven Maßnahmen wurde klar, dass für Patienten mit thorakalem oder zervikalem Querschnittsyndrom eine Form der langfristigen Atmungsunterstützung gefunden werden musste, die bezogen auf den Respirationstrakt mit weniger invasiven Komponenten auskommt. Die Spinal Cord Stimulation (SCS) war bereits ein erster Schritt, benötigt jedoch eine Elektrodenplatzierung im Spinalkanal^{22,23}. Im Hinblick auf die Invasivität sind die beidseitige Phrenikusstimulation und das Diaphragmapacing im Vergleich zur SCS nur ein geringer Fortschritt, da sie ebenfalls implantierte Elektroden benötigen²⁴⁻²⁸. Überwiegend in Großbritannien, aber auch in den Vereinigten Staaten, wurden Systeme zur funktionellen Magnetstimulation (FMS) entwickelt^{29,30}, konnten sich aber bisher nicht durchsetzen, da die technischen Anforderungen an ein solches System sehr hoch sind (magnetische Feldstärken zwischen 1 und 10 Tesla, zum Vergleich: ein moderner Magnet-Resonanztomograf leistet etwa 3-5 Tesla)^{29,31,32}.

Ein neuer Ansatz ist eine Unterstützung der Atmung und des Abhustens über eine **atemsynchronisierte abdominelle funktionelle Elektrostimulation (AFES)**. Ein neu entwickeltes AFES-System wurde in der vorliegenden Proof-of-concept-Studie auf seine Anwendbarkeit und Wirksamkeit überprüft.

1.3 Veränderungen der Atemphysiologie durch eine zervikale Querschnittverletzung

Bei durch eine traumatische Rückenmarkverletzung querschnittgelähmten und langzeitbeatmungspflichtigen Patienten ergeben sich schwerwiegende Veränderungen der Atemphysiologie: Atemzugvolumen (V_T), Reservekapazität (RC), forcierte Vitalkapazität (FVC) und funktionelle Residualkapazität (FRC) sind reduziert, da sowohl in- und expiratorischer Spitzenfluss (PIF, PEF) wie auch mittlerer inspiratorischer Fluss (MIF) abnehmen. Die Stärke des Hustenstoßes

ist reduziert, bedingt durch die geringeren Hubvolumina kommt es zu einem reflektorischen Anstieg der Atemfrequenz³³.

Bei Patienten mit *lumbalen* Querschnittläsionen führt schon die Flakzidität der Beckenbodenmuskulatur zu einer signifikanten Reduktion der respiratorischen Parameter (Tidalvolumina, Peak-Flow, Hustenstoß). Bei höheren Läsionen kommen auf Grund des Verlustes der abdominellen und interkostalen Muskelfunktion paradoxe Thorax- und Abdomenexkursionen hinzu. Ab Läsionen oberhalb von C6 besteht ein partieller, oberhalb von C3 ein vollständiger Verlust der Zwerchfellinnervation mit Ausfall der Eigenatmung^{8,34}.

1.4 Aktueller Stand der therapeutischen Optionen und Gründe für die Entwicklung eines AFES-Systems

Für Patienten mit einer sehr hohen Verletzung des Halsmarks (C1-C2) besteht mit der elektrischen Stimulation des N. phrenikus, der das Diaphragma innerviert, die Möglichkeit, die Atemfunktion zu verbessern und die Abhängigkeit von der rein maschinellen Beatmung zu reduzieren²⁷. DiMarco et al. konnten 2001 zeigen, dass mit dieser Form des Diaphragma-Pacings das Risiko von Infektionen des Respirationstraktes signifikant gesenkt werden kann³⁵⁻³⁷. Diese Option besteht für Patienten, deren Verletzung auf Höhe C2 oder knapp darunter liegt, nicht, da hier beim kompletten Querschnittsyndrom meist die Zellkörper des zweiten Motoneurons direkt verletzt sind. Ihre motorischen Fasern bilden über die Spinalnerven Nn. cervicales C3-C5 den N. phrenicus und stehen so einer elektrischen Stimulation nicht zur Verfügung.

In manchen Fällen gelingt es, mittels zur Phrenikusstimulation alternativ oder zusätzlich angewandter elektrischer Stimulation der Interkostalmuskulatur die Atemleistung zu verbessern²⁶. Problematisch ist hierbei, dass die Interkostalmuskulatur in- wie expiratorische Funktion hat, was die kontrollierte Ansteuerung zur Verbesserung der Atemfunktion deutlich erschwert. Außerdem werden sowohl für die Phrenikus- (entspr. Diaphragma-)stimulation wie auch für das Pacing der Interkostalmuskulatur im Regelfall implantierbare Stimulationselektroden benötigt³⁶.

Patienten mit einer Verletzung unterhalb von C5 sind, da hier die Funktion des N. phrenicus meist erhalten ist, zur Spontanatmung fähig und überwiegend nicht von rein maschineller Beatmung abhängig. Die schrägen Bauchmuskeln Mm. obliqui externi et interni sowie der M. transversus abdominis sind jedoch die Muskeln, die die Hauptatmarbeit bei der Expiration leisten. Da sie von der Tetraplegie betroffen sind, können sie so weder zum normalen Atemzyklus noch zu forcierten Hustenstößen beitragen³⁸. Die eingeschränkte Fähigkeit zum Abhusten von Sekret aus den oberen Atemwegen führt zu einer höheren Inzidenz von Atemnotsyndromen, Atelektasenbildung sowie Infekten der oberen und unteren Atemwege^{5,39-41}.

1994 berichteten Jackson und Groomes⁵ in einer prospektiven Multicenterstudie mit 261 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren über das Auftreten von Atemwegserkrankungen als Ursachen für ein Ventilationsversagen bei Patienten mit akuter Rückenmarkverletzung zwischen den Segmenten C1 und Th12. Insgesamt traten bei 175 (67 %) der eingeschlossenen Patienten respiratorische Komplikationen auf, wobei die Pneumonie (31,4 %) nach dem Auftreten von Atelektasen (36,4 %) die zweithäufigste zu Grunde liegende Ursache war. Die jeweilige Krankheitsdauer der einzelnen Episoden in der Gruppe der zervikalen gegenüber der Gruppe mit thorakalen Querschnittverletzungen bei der Pneumonie signifikant verlängert ($18,7 \pm 2,2$ vs. $14,9 \pm 3,0$ Tage.)

In einer prospektiven Multicenterstudie der Jahre 2005 bis 2010 untersuchten Grossmann et al. Akutkomplikationen nach Rückenmarkverletzung. Mit 64 % war die Pneumonie die häufigste schwerwiegende Frühkomplikation während des initialen Krankenhausaufenthaltes⁴². In der Konsequenz sind diese Patienten ambulant wie stationär in höherem Maße von Pflegeleistungen wie manuellem Absaugen, Durchführen und Vermitteln von Hustenstoß-Hilfstechniken und ähnlichem abhängig^{9,10,23,43}. Infekte des gesamten Respirationstraktes bleiben jedoch die Hauptmortalitäts- und -morbiditygründe innerhalb der betroffenen Patientenpopulation⁴⁴⁻⁴⁶, sowohl bei Patienten mit akutem, wie auch bei Patienten mit chronischem Querschnittsyndrom.

Durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer wie auch die damit einhergehenden Kosten steigen proportional mit der Anzahl an respiratorischen Kompl-

kationen an (Winslow et al. 2002)⁴⁷. Dieser Zusammenhang war bei null bis einer Komplikation statistisch signifikant ($p < 0.001$) und war ein besserer Prädiktor für die entstehenden Krankenhauskosten als beispielsweise das neurologische Schädigungsniveau. Berney et al. konnten 2010 zeigen, dass durch die Verbesserung des Atemwegmanagements im stationären Bereich bereits in der Frühphase der Behandlung eine Kostenreduktion von 65 % erzielt werden kann³.

Die hier vorgestellte **atemsynchronisierte abdominelle funktionelle Elektrostimulation (AFES)** stellt eine höchst effektive, **noninvasive** Therapieoption dar, da sie über die Aktivierung aller oben genannten Muskelgruppen nicht nur die Expiration unterstützt, sondern auch durch das Erkennen eines Hustenstoßes die Bauchwand stabilisiert und so den Hustenstoß erheblich effizienter ablaufen lässt. Das System kann bereits in der frühesten Behandlungsphase auf der Intensivstation eingesetzt werden. Jede Aktion des AFES-Systems erfolgt hierbei **atmungsgetriggert** und somit **synchron zur unterstützten oder physiologischen Atemtätigkeit** des Patienten.

Frühere Untersuchungen konnten zeigen, dass die AFES sich positiv auf Atemparameter^{48–53}, Mechanik des Hustenstoßes^{53–55}, das Weaning und den Zeitpunkt der Entfernung des Tracheostomas⁵³ auswirkt, wurden jedoch überwiegend an Patienten mit einem chronischen Querschnittsyndrom durchgeführt. Die Frage, ob die AFES bei Patienten mit akutem hohem Querschnittsyndrom die Rate an pulmonalen Komplikationen reduziert, wurde bisher nicht untersucht.

1.5 Zielsetzung und Fragestellungen dieser Studie

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein automatisiertes System für die atemabhängige Stimulation der abdominellen Muskulatur entwickelt, das einfach bedient werden kann und in der Lage ist, physiologisch die Atem- und Hustentätigkeit von Querschnittpatienten in der akuten und chronischen Phase ihrer Erkrankung zu unterstützen. Im Rahmen einer prospektiven Proof-of-Concept-Studie wurde nach Abschluss der Entwicklung geprüft, ob mit diesem

Therapieansatz eine Reduktion von Pneumonien in der frühen Behandlungsphase bei Patienten mit einer akuten lcsSCI möglich ist.

Das **primäre Studienziel** war, eine Reduktion der Inzidenz von Pneumonien nach den Diagnosekriterien entsprechend der CDC-Definition (Centers for Disease Control and Prevention)^{56,57} durch atemsynchrone abdominelle funktionelle Elektrostimulation (AFES) nachzuweisen.

Folgende weitere Fragen sollten im Rahmen dieser Promotion beantwortet werden:

1. Wie viele und welche Patienten erlitten während ihrer Behandlungszeit eine Pneumonie nach CDC-Kriterien?
2. Wie viele und welche Patienten haben ein Tracheostoma und lässt sich ein Risikofaktor für die Notwendigkeit einer Tracheotomie identifizieren?
3. Wie viele und welche Patienten waren auf Grund der akuten Tetraplegie invasiv beatmungspflichtig?
4. Wie viele Patienten waren 90 Tage nach Eintritt des Akutereignisses noch invasiv beatmungspflichtig?
5. Welche Faktoren beeinflussen die Dauer der ersten Beatmungsphase oder die gesamte notwendige Beatmungsdauer (falls eine Reintubation notwendig war)?
6. Welche klinischen Parameter haben den höchsten Vorhersagewert für die Notwendigkeit einer Reintubation?
7. Welche klinischen Parameter beeinflussen die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation?

Hierüber hinaus wurde eine Patientenbefragung zur Akzeptanz und Alltagstauglichkeit des neu entwickelten Systems durchgeführt.

2 Material und Methoden

In Kooperation mit der Technischen Universität Berlin wurde ein einfach zu bedienendes Therapiesystem entwickelt, das für Patienten mit einer frischen Querschnittverletzung sowohl am Beatmungsgerät als auch spontan atmend eine **atemsynchronisierte funktionelle Elektrostimulation der Abdominalmuskulatur (AFES)** zur Verfügung stellt. In einer prospektiven, monozentrischen Proof-of-Concept-Studie sollte der Einfluss der AFES auf die Inzidenz pulmonaler Komplikationen in der initialen Behandlungsphase einer Querschnittverletzung des unteren Halsmarks geprüft werden.

2.1 Beschreibung des entwickelten Abdomenstimulationssystems

Am Unfallkrankenhaus Berlin (ukb) wurde zusammen mit dem Fachbereich Regelungssysteme der TU Berlin das notwendige Regelungs- und Kontrollsystem zur atemabhängigen funktionellen Stimulation der Abdominalmuskulatur entwickelt.

Grundlage des Systems ist der 8-kanalige Stimulator RehaStim2 der Firma HASOMED (siehe Abbildung 1), welcher durch die TU Berlin um ein Anwendungsmodul für die funktionelle Elektrostimulation der Bauchmuskulatur bei Patienten mit einer akuten Tetraplegie erweitert wurde.



Abbildung 1: Stimulationsgerät RehaStim2 (HASOMED GmbH, Magdeburg)

An dem Stimulationsgerät, welches im Rahmen von Rehabilitations- oder physiotherapeutischen Maßnahmen bereits universell eingesetzt wird, wurden Schnittstellen zu zwei Beatmungsgeräten (Evita Infinity[®], Drägerwerk AG & Co. KGaA und Elisée 150[®], ResMed Inc.) sowie einem Spirometer (MicroLab MK8 Spirometer[®], CareFusion Inc.) realisiert.

Bei der Evita Infinity V500[®] handelt es sich um ein Beatmungsgerät, welches im stationären Bereich unter Nutzung von Druckluft- und Sauerstoffanschlüssen weit verbreitet ist, wohingegen die Elisée 150[®] ein häufig verwendetes Heimbeatmungsgerät ist und mit Raumluft arbeitet. Beide Geräte stellen eine große Funktionalität von vollständig mandatorischer Beatmung bis zur augmentierten Spontanatmung zur Verfügung. So ist zusammen mit dem MicroLab MK8 Spirometer[®] bezüglich der Schnittstellen die Anwendbarkeit des neu entwickelten Abdomenstimulationsgerätes in jeder Phase der Erkrankung bis hin zum vollständig selbstständig atmenden Patienten gewährleistet.

Die durch die Beatmungsgeräte bzw. das Spirometer erfassten Ateminformationen wie In- und Expirationsfluss sowie Hubvolumina werden dem Abdomenstimulator über die seriellen Geräteschnittstellen in Echtzeit zur Verfügung ge-

stellt. Dieser analysiert kontinuierlich, ob der/die Patient/in ein- oder ausatmet, und synchronisiert so den Stimulationszeitpunkt der Abdomenmuskulatur. Dieser Informationsfluss ist unidirektional. So wird gewährleistet, dass das Stimulationssystem die Einstellungen und die Funktionsweise der Beatmungsgeräte nicht beeinflusst.

Die Stimulation der Bauchmuskulatur erfolgte mittels vier Elektrodenpaaren (siehe Abbildung 2) über flexible, wiederverwendbare Oberflächenelektroden (4 cm x 9 cm, Fa. HASOMED, Deutschland).

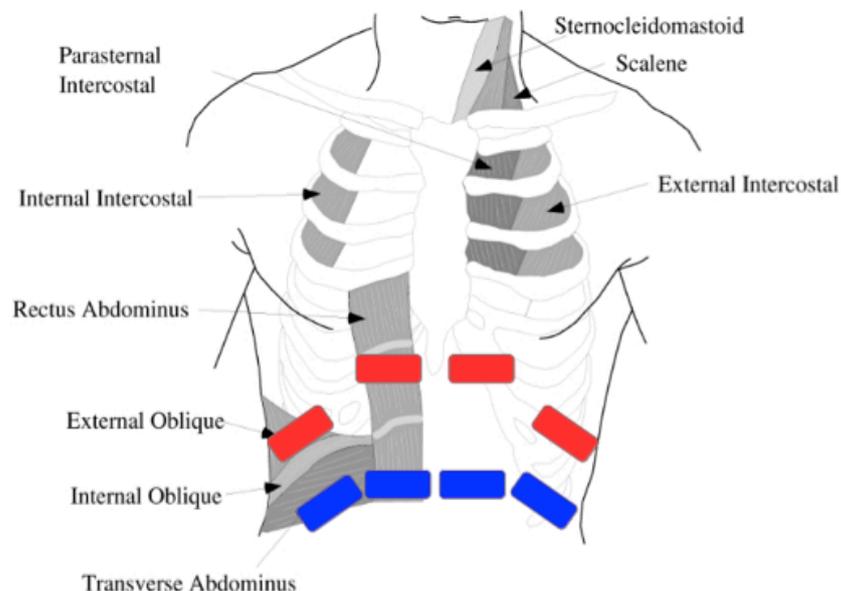


Abbildung 2: Stimulierte Muskeln während des Ausatmens sowie Elektrodenposition, die übereinander befindlichen Elektrodenpaare (rot und blau) bilden jeweils einen Stimulationskanal. (Abbildung aus: „Abdomenstim: Abschlussbericht 2012“, R.O. Seidl 2012)

Die Abdominalmuskulatur wurde jeweils während der Expiration bzw. während eines Hustenstoßes stimuliert. Die maximal mögliche Stromstärke einer Stimulation betrug 126 mA und die maximal mögliche Impulsbreite 500 μ s. Als einstellbare Stimulationsintensität diente die Impulsladung, das Produkt aus Stromstärke I und Impulsdauer (oder -breite) d . Bei Anpassung der Impulsladung bzw. Stimulationsintensität erfolgte die gleichmäßige Aufteilung auf die Regelgrößen Stromstärke und Impulsbreite.

Am Stimulator konnte die Stimulationsintensität in Prozent der maximal möglichen Impulsladung eingestellt werden. Die für den Patienten tolerable Stimulationsintensität (tSI) wurde einmal pro Woche vor Beginn der Therapiesitzungen festgelegt. Bei Patienten mit vorhandener Sensibilität im Stimulationsbereich wurde der maximal tolerierbare Schmerz als tSI gewählt. Bestand bei den Patienten keine Sensibilität im Stimulationsbereich wurde die sichtbare Amplitude der Muskelkontraktion und, je nach Empfinden, der maximal tolerierbare viszerale Schmerz als tSI gewählt. Die Impulsfrequenz betrug 30 Hz.

Der Stimulator passt die Stimulationsdauer während einer Expirationsphase der Atemfrequenz und deren Variabilität automatisch an und unterstützt vollständig mandatorische Beatmung, Atemunterstützung im Sinne einer augmentierten Spontanatmung (ASB) mit oder ohne PEEP oder vollständige Spontanatmung. Der Zugang zum Atemweg ist dementsprechend je nach Behandlungsphase per Endotrachealtubus, Trachealkanüle oder per Spirometer-Mundstück mit oder ohne Gesichtsmaske möglich.

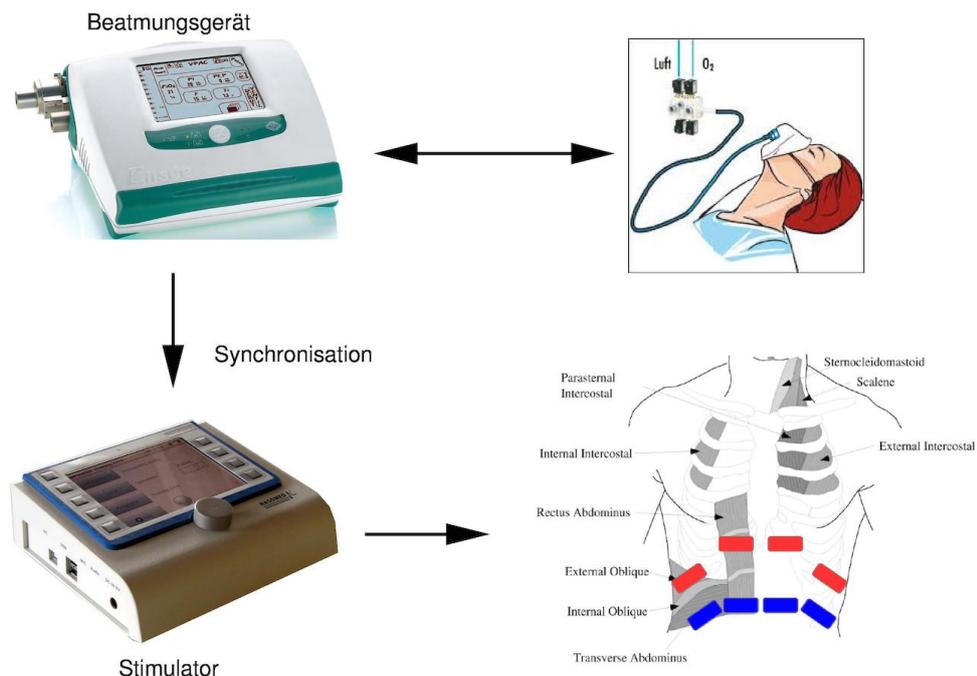


Abbildung 3: Integriertes System – der Stimulator erhält Daten vom Beatmungsgerät oder Spirometer und synchronisiert die Stimulationsaktivität.

(Abb. aus: „Abdomenstim: Abschlussbericht 2012“, R.O. Seidl 2012)

Auf dem Stimulator wurden für die hier berichtete Studie eine einfache Patientenverwaltung sowie mehrere Trainingsprogramme implementiert. Die Trainingsprogramme setzen sich aus Phasen verschieden starker Stimulation für jeweils normales Atmen oder Husten und Phasen zusammen, in denen nicht stimuliert wird. Die Phasen ohne Stimulation dienen der Erholung der stimulierten Muskeln und der Erfassung von Referenz-Atemparametern vor Beginn des ersten Stimulationszyklus.

Die angepasste Bedienoberfläche des Stimulationsgerätes wurde in enger Absprache mit dem Unfallkrankenhaus Berlin (ukb) entworfen und in der Entwicklungsphase in mehreren Schritten auf die Erfordernisse der behandelnden Ärzte und Therapeuten zugeschnitten.



Abbildung 4: Angepasste Bedienoberfläche des Stimulationsgerätes

Abbildung 4 zeigt die Bedienoberfläche des Stimulationsgerätes während einer Trainingsphase. Auf der rechten Seite der Abbildung sind die bereitgestellten Daten aus der Schnittstelle zum Spirometer zu sehen, auf der linken Seite finden sich die programmierten und die gemessenen Stimulations- und Atemparameter.

Des Weiteren zeichnet der Stimulator wie beschrieben alle anfallenden relevanten Stimulationsparameter auf (siehe Abbildung 5) und legt diese nach Beendigung des Trainings als BDF-Datei in Form von binären Rohdaten auf einem externen USB-Speicher ab. Die so gemessenen Atemparameter waren In- und Expirationszeit, In- und Expirationsvolumen sowie in- und expiratorischer Fluss.

Der Datenexport über eine universelle USB-Schnittstelle bietet für die Zukunft zur Archivierung und Analyse den problemlosen Anschluss an jedes Krankenhausinformationssystem (KIS).

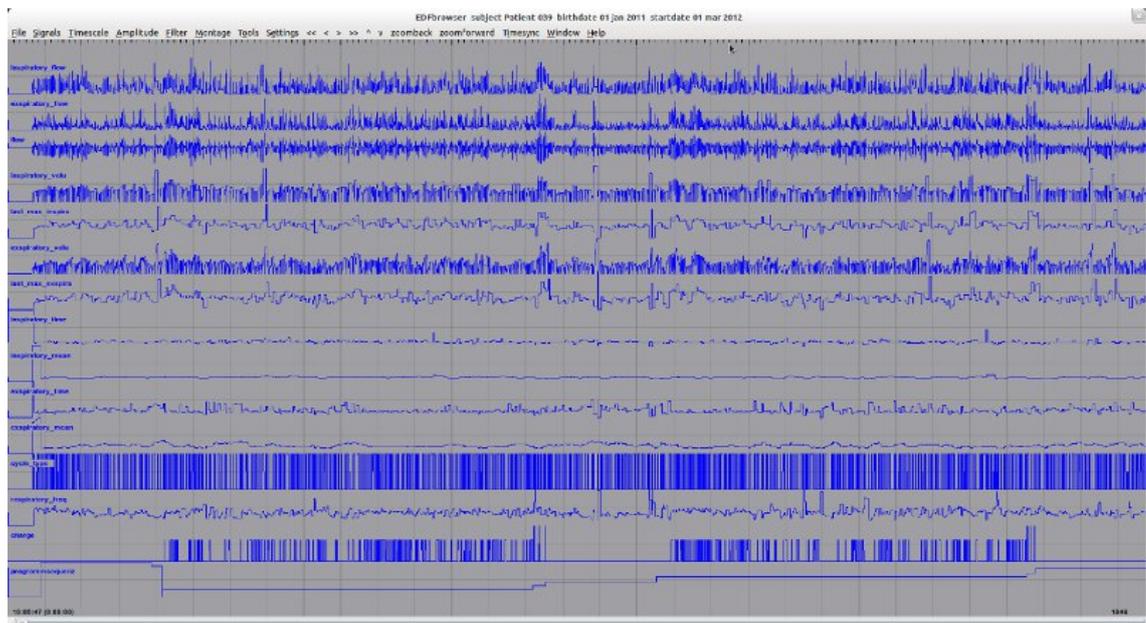


Abbildung 5: Aufgezeichnete Atem- und Stimulationsparameter

Eine eigens entwickelte PC-Software generiert aus diesen aufgezeichneten Rohdaten nach wählbaren Parametern Protokolle im PDF-Format, die problemlos und universell lesbar und anzeigbar sind (Abbildung 6).

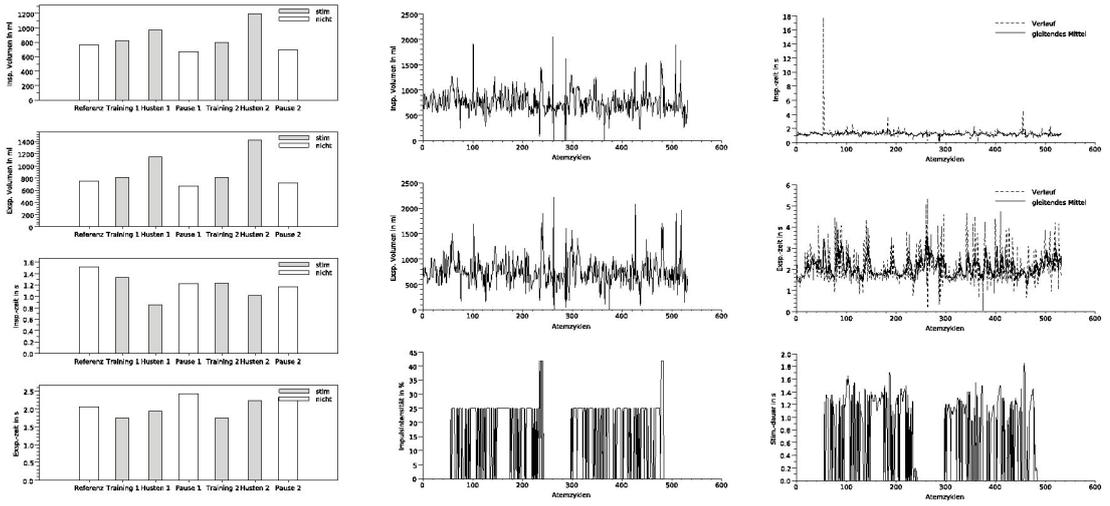


Abbildung 6: Auszug aus dem softwareseitig generierten PDF-Protokoll

2.2 Durchführung der atemsynchronen abdominellen FES bei akuter Tetraplegie

2.2.1 Bestimmung der Fallzahl und Aufstellung der Arbeitshypothese

Der **primäre Endpunkt der Studie** war, eine statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz von Pneumonien nach CDC-Kriterien durch atemsynchrone abdominelle funktionelle Elektrostimulation (AFES) nachzuweisen.

Bei der Bestimmung der Fallzahl wurde aufgrund von historischen Arbeiten^{4,5,42,46} angenommen, dass bei 70 % der Patienten innerhalb der ersten 90 Tage nach Trauma respiratorische Komplikationen auftreten. Es wurde postuliert, dass dies unter der therapeutischen Abdomenstimulation nur bei 50 % der Patienten der Fall ist. Es wurden also Erfolgsraten von 50 % unter Stimulation und 30 % unter Standardbehandlung verglichen. Unter Annahme eines Signifikanzniveaus von 5 % (zweiseitig) und einer Power von 80 % wurden 15 Patienten benötigt, von denen neun Patienten während des Beobachtungszeitraumes ohne Pneumonie bleiben sollten.

Diagnosekriterium war hier die CDC-Definition (Centers for Disease Control and Prevention) des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance von nosokomialen Infektionen, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité, Universitätsmedizin Berlin^{56,57}. Nach dieser Definition ist die **Diagnose einer nosokomialen Pneumonie** nach folgenden Kriterien zu stellen:

Mindestens *eines* der folgenden Zeichen lässt sich *wiederholt* (bei Patienten ohne pulmonale oder kardiale Grundkrankheit reicht *ein* aussagekräftiger Röntgen-Thorax-Befund mit ebenfalls *einem* der nachfolgenden Zeichen) bei Röntgenuntersuchungen des Thorax nachweisen:

- neues oder progressives und persistierendes Infiltrat
- Verdichtung
- Kavernenbildung

und

mindestens *eines* der folgenden:

- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($< 4.000/\text{mm}^3$)

- Fieber > 38°C ohne andere Ursache
- Verwirrtheit ohne andere Ursache bei Patienten ≥ 70 Jahre

und

mindestens zwei der folgenden:

- neues Auftreten von eitrigem Sputum/Trachealsekret oder Veränderung des Sputums/Trachealsekrets in Farbe, Konsistenz oder Geruch *oder* vermehrte respiratorische Sekretion *oder* vermehrtes Absaugen
- neuer oder zunehmender Husten oder Dyspnoe oder Tachypnoe
- Rasselgeräusche oder bronchiales Atemgeräusch
- Verschlechterung des Gasaustausches (z.B. erhöhter Sauerstoffbedarf, neu aufgetretene Beatmungspflichtigkeit)

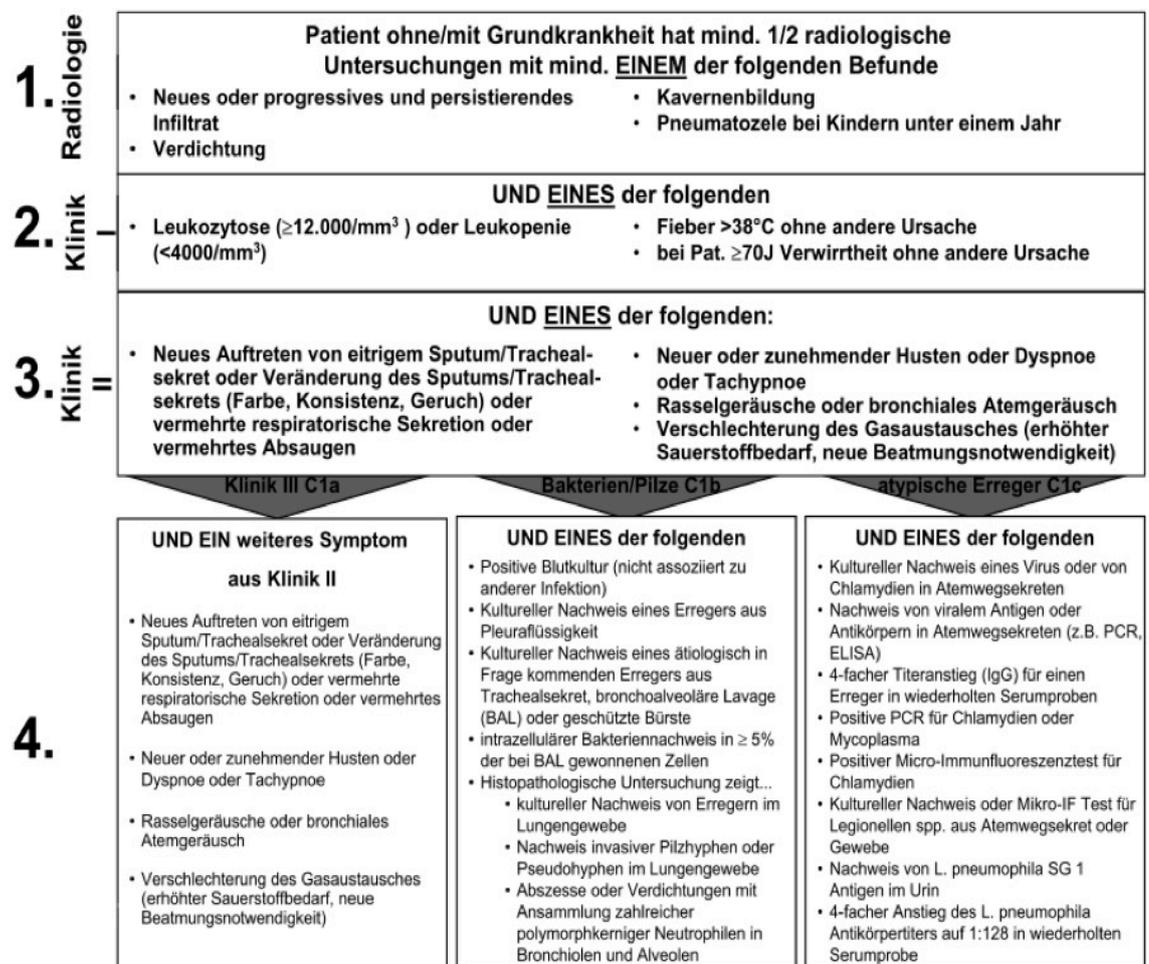


Abbildung 7: Diagnosekriterien nosokomiale Pneumonie nach CDC

(nach: Robert Koch-Institut, Berlin. *Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)*)⁵⁶

Um für die hier berichtete Proof-of-concept-Studie nicht nur den Vergleich mit tetraplegischen Patienten anderer Zentren, die nicht mit AFES behandelt worden waren, zur Verfügung zu haben, wurde durch den Studienleiter anhand vorab festgelegter Kriterien (Verletzungshöhe und -muster) eine **Vergleichsgruppe** zusammengestellt, die alle Patienten einschloss, die den entsprechenden Kriterien (akut-traumatisches, hohes zervikales Querschnittsyndrom) genügten und die an unserem Zentrum (Unfallkrankenhaus Berlin, ukb) behandelt worden waren. Neben Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Glasgow-Coma-Scale (GCS)-Wert, ASIA-Score, dem Unfall- und Erstaufnahmetag wurden aus den Patientenakten sowie dem hausinternen Datenpool die Behandlungsdaten inklusive Beatmungszeiten, Operationen, Vorerkrankungen, im Zusammenhang mit dem Unfallereignis stehende Begleitverletzungen, durch den Krankenhausaufenthalt bzw. als Folge des Unfalls entstandene Begleiterkrankungen sowie der Zustand bei Entlassung erfasst. Es konnten 37 Patienten identifiziert werden, die diesen Anforderungen entsprachen und im Zeitfenster zwischen 2002 und 2011 behandelt worden waren. Diese Daten wurden bereits veröffentlicht⁵⁸ und bilden die Vergleichsgruppe zur Berechnung der statistischen Signifikanz.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Proof-of-Concept-Studie eingeschlossen wurden Patienten

- beider Geschlechter
- im Alter von 18 bis 70 Jahren mit
- akuter, traumatischer Rückenmarksverletzung mit neurologischem Schädigungsniveau C4 – C8 und
- vollständigem Verlust der motorischen Funktion (ASIA Impairment Scale A und B)
- bis sechs Wochen nach Trauma.

Die Klassifikation nach ASIA Impairment Scale (AIS) erfolgte entsprechend der International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury in der Revision von 2011^{12,13}.

Ausschlusskriterien waren

- eine bestehende akute Pneumonie
- eine vorbestehende Lungenerkrankung (z.B. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) Grad I – IV)
- eine Herzinsuffizienz (New York Heart Association (NYHA) Grad II-IV)
- eine progressive Erkrankung (Tumorerkrankung, MS etc.)
- ein Body-Mass-Index (BMI) größer 35 kg/m²
- die Unmöglichkeit einer abdominalen Elektrodenplatzierung
- das Vorhandensein von Implantaten, die mit einer elektrischen Stimulation interferieren oder
- eine fehlende Patienteneinwilligung

Andere vorbestehende Erkrankungen mit möglicher Auswirkung auf den Respirationstrakt wie zum Beispiel arterieller Hypertonus, Diabetes, Rauchen, Spondylitis ankylosans (M. Bechterew) oder Alkoholmissbrauch waren kein Ausschlusskriterium.

2.2.3 Ablauf der Abdomenstimulation

Die Studie fand zwischen 10/2011 und 11/2012 statt. Der Beobachtungs- und Stimulationszeitraum sollte 90 Tage betragen. Im Rahmen der Studie sollten zwei AFES-Interventionsphasen täglich jeweils von Montag bis Freitag durchgeführt werden, wobei pro Woche mindestens sieben Interventionsphasen erfolgen mussten. Vor jeder Interventionsphase erfolgte eine ärztliche Untersuchung, ob eine AFES möglich war. Die Durchführung der Stimulation erfolgte durch eine study nurse unter ärztlicher Aufsicht.

Eine Interventionsphase bestand aus zwei Zyklen unterschiedlich starker Stimulation (0 %, 60 % und 100 % der maximal tolerierbaren Stimulationsintensität (tSI, siehe Kapitel 2.1 auf Seite 11)).

Die tSI wurde einmal wöchentlich montags für jeden Patienten individuell bestimmt. Dies geschah in einer Setup-Phase, in der die Stimulationsintensität stufenlos bis zur vom Patienten maximal tolerierten Stärke erhöht und anschließend im Gerät als Maximalwert (entspricht 100 %) abgespeichert wurde.

Jede Interventionsphase der Abdomenstimulation erfolgte nach einem festgelegten Protokoll: Zu Beginn wurden über 3 Minuten Referenzatemparemeter (in- und expiratorisches Tidalvolumen sowie in- und expiratorischer Fluss) ohne Stimulation erhoben. Es folgen zwei Stimulationszyklen. Jeder Stimulationszyklus bestand aus einem zehnminütigen Training der Abdominalmuskulatur mit einer Stimulationsintensität von 60 % der tSI während der Ausatmung, gefolgt von einer Clearancephase der Lunge, in der der Patient fünf Mal zum Husten aufgefordert und beim Hustenstoß mit 100 % der tSI stimuliert wurde. Vor dem zweiten Stimulationszyklus wurde eine dreiminütige Pause zur Erholung der Muskulatur eingefügt. Nach dem zweiten Stimulationszyklus wurden über 3 Minuten erneut Referenzatemparemeter erfasst.

Die Interventionsphasen, die ihrerseits zweimal pro Tag durchgeführt wurden, hatten also folgenden Ablauf:

| | |
|-----------|--|
| 1. Zyklus | 3 Minuten Referenzatmung (0%, keine Stimulation) |
| | 10 Minuten Training (60% Stimulationsintensität) |
| | 5 Hustenstöße mit Maximal-Intensität (100% Stimulationsintensität) |
| 2. Zyklus | 3 Minuten Pause (0%, keine Stimulation) |
| | 10 Minuten Training (60% Stimulationsintensität) |
| | 5 Hustenstöße mit Maximal-Intensität (100% Stimulationsintensität) |
| | 3 Minuten Referenzatmung (0%, keine Stimulation) |

Tabelle 2: Ablauf einer Interventionsphase

Die Interventionsphasen nahmen im Rahmen der Studie etwa zwei Stunden pro Tag in Anspruch. Für eine Integration in den Stationsablauf wurde mit dem Pflegepersonal ein fester Wochenplan erstellt. Zusätzlich wurden nach der

AFES ausreichend lange Ruhephasen von bis zu 60 Minuten für die Patienten eingeplant.

Waren weitere Interventionen bei dem Patienten geplant (Cough-Assist, Atemgymnastik etc.) erfolgten diese im Anschluss an die Stimulation.

2.3 Statistische Analysen

Die zentralen Stratifizierungsmerkmale sind das Auftreten von Pneumonien und die notwendige Beatmungsdauer. Mit Hilfe deskriptiver Analysen stetiger Variablen wie Mittelwerte, Mediane, Streuungen sowie Minima und Maxima wurden Einflussfaktoren für die Frage gesucht, wie die Inzidenz von Pneumonien und die Beatmungsdauer beeinflusst werden. Mit Hilfe von Balkendiagrammen werden absolute und relative Häufigkeiten kategorialer Variablen grafisch dargestellt.

Die primäre Analyse für die Dauer der Beatmung wurde als Ereignisanalyse mit Hilfe des **Cox-Proportional-Hazard Modells** durchgeführt. Die nach David Cox benannte Regressionsanalyse basiert auf dem Konzept der Ausfallrate und dient der Untersuchung des Verhaltens der Ausfallraten in Abhängigkeit von Umwelteinflüssen⁵⁹.

Die prognostischen Werte der (Re-)Intubation wurden mit Hilfe der **logistischen Regression geprüft** (Logit-Modell). Logistische Regressionsanalysen kommen zur Anwendung, um die Verteilung diskreter abhängiger Variablen multivariat zu modellieren⁶⁰. Da bei diskreten Variablen einige Voraussetzungen für die Anwendung der klassischen linearen Regressionsanalyse fehlen (u.a. fehlt die Normalverteilung der Abweichungen vom erwarteten Ergebnis [Residuen] und die Varianzheterogenität), kann ein lineares Regressionsmodell bei einer solchen Variablen zu unzulässigen Vorhersagen führen. Durch eine geeignete Transformation der abhängigen Variablen löst die logistische Regression dieses Problem.

Der **Wilcoxon-Test** (auch: Wilcoxon-Rangsummen-Test) ist ein nichtparametrischer Test für abhängige Gruppen (Stichproben) und prüft, ob die zentrale Tendenz dieser zwei Gruppen signifikant unterschiedlich ist⁶¹. Die untersuchte, abhängige Variable muss dabei nicht normalverteilt sein. Anwendung fand er daher immer dann, wenn die Signifikanz der Abhängigkeit zweier Variablen wie zum Beispiel der Tidalvolumina oder Peak-Flows *zu Beginn und am Ende* des Beobachtungszeitraumes, mit Hinblick auf beispielsweise muskuläre Erschöpfung *innerhalb* einer Interventionsphase (erster Stimulationszyklus vs. zweiter Stimulationszyklus) oder der Einfluss der Stimulationsintensität (0 % vs. 60 %,

0 % vs. 100 %, 60 % vs. 100 %) geprüft werden sollte. Da die Patientenbefragung jeweils die Antworten des ersten mit den Antworten des letzten Beobachtungstages verglich, wurde zur Überprüfung auf Signifikanz auch hier der Wilcoxon-Rangsummentest verwandt. Zur Berechnung des Wilcoxon-Tests werden Rangreihen aus Paardifferenzen gebildet. Die Paardifferenzen ergeben sich aus dem Vergleich der verbundenen Variablen (bspw. Expirationsvolumen unter 0 % und 100 % Stimulationsintensität, die Antwort auf eine bestimmte Frage am ersten und am letzten Tag o.ä.)

Der **Chi-Quadrat-Test** nach Pearson⁶² wiederum wird für Variablen mit nominalem Skalenniveau eingesetzt zur Überprüfung einer möglichen Abhängigkeit oder zur Bestätigung einer Nicht-Abhängigkeit (Bestätigung der Nullhypothese). Er wurde zur Bestimmung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bezüglich Geschlechterverteilung, Lähmungshöhe und -ursache und AIS-Klassifikation angewandt.

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika der AFES-Gruppe

Zwischen 10/2011 und 7/2012 wurden insgesamt elf Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen neun die Studie beendeten. Ein Patient brach die Teilnahme aus persönlichen Gründen ab, ein Patient wurde vor Ende des Beobachtungszeitraumes ins Ausland verlegt. Alle Patienten atmeten während der Stimulationszeiten spontan und ohne Unterstützung eines Beatmungsgerätes. Der Einschluss der Patienten erfolgte zwischen dem 10. und 38. Tag nach Trauma (24 ± 10 Tage). Grund für diese Zeitspanne war die Aufklärungspflicht mit ausreichender Bedenkzeit, welche sich durch die Zuverlegung aus einem anderen Krankenhaus ($n = 3$, 13 ± 10 Tage) und einer Pneumonie nach CDC-Kriterien ($n = 3$, 30 ± 10 Tage) verlängerte.

Von den in die Studie aufgenommenen insgesamt 9 Patienten waren 8 Männer (88,9 %) und 1 Frau (11,1 %).

In Tabelle 3 sind die Basischarakteristika der Probandengruppe zusammengefasst:

| | Durchschnitt | Min | Max | SD |
|--|--------------|-------|-------|-------|
| Körpergewicht [kg] | 86,56 | 62 | 112 | 14,08 |
| Körpergröße [m] | 1,81 | 1,60 | 1,86 | 0,08 |
| Mittlerer BMI [kg/m^2] | 26,28 | 23,37 | 32,72 | 3,11 |
| Alter [Jahre] | 52,67 | 26 | 68 | 16,59 |

Tabelle 3: Basischarakteristika der Stimulationsgruppe

Alle Rückenmarkverletzungen wurden primär chirurgisch versorgt, in 44,4 % der Fälle ($n = 4$) über ein Segment, in 56 % der Fälle ($n = 5$) über zwei oder mehr Segmente. Der chirurgische Zugangsweg geschah überwiegend von ventral (78 % d. F., $n = 7$), in 2 Fällen (22,2 %) primär von dorsal. In 44,4 % der Fälle (n

= 4) war im Verlauf eine zweite Operation notwendig. Grund hierfür war in 3 Fällen (75 %) die geplante Gegenstabilisierung, in einem Fall (25 %) eine Komplikation des ersten Eingriffes.

3.1.1 Pneumonie

Während der Beobachtungszeit trat bei **keinem** der ersten neun eingeschlossenen Patienten eine Pneumonie nach CDC-Kriterien auf, sodass die Studie bei Erreichen des geforderten Signifikanzniveaus vor Einschluss der initial geforderten 15 Patienten beendet werden konnte.

Im Verlauf der **Nachkontrollen** 3 und 6 Monate nach Beenden der FES wurde bei **keinem** Patienten eine Pneumonie nach CDC-Kriterien beobachtet.

Vor Studieneinschluss und **vor** Stimulationsbeginn war bei 3 Patienten im Mittel 9 ± 2 Tage nach Trauma eine Pneumonie nach CDC-Kriterien aufgetreten (siehe hierzu auch Kapitel 3.1.4., Tabelle 7). Diese Pneumonien wurden mit kalkulierter und resistenzgerechter Antibiotikatherapie behandelt. In der univariaten Analyse konnte kein Risikofaktor für das Auftreten einer Pneumonie gefunden werden, eine Multivarianzanalyse konnte aufgrund der geringen Gruppengröße nicht durchgeführt werden. Mit Einschluss in die Studie und Stimulationsbeginn waren **alle Patienten pneumoniefrei nach CDC-Kriterien**.

3.1.2 Statistische Angaben zum stationären Aufenthalt

Die durchschnittliche stationäre Gesamtliegezeit bis zur Entlassung der Patienten betrug im Durchschnitt 137,57 Tage (Min. 76 Tage; Max. 229 Tage; Standardabweichung 47,44 Tage).

Die Dauer des ersten Aufenthaltes auf der Intensivstation unmittelbar nach Trauma betrug im Mittel 21,43 Tage (Min. 3 Tage; Max. 36 Tage; Standardabweichung 10,60 Tage).

Nach Verlegung der Patienten von der Intensivstation auf die Station für Rückenmarkverletzte war bei einem Patienten (11,1 % der Fälle) aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz eine intensivstationäre Wiederaufnahme nötig. Die Dauer dieses zweiten Aufenthaltes betrug 20 Tage.

Die Gesamtliegedauer auf der Intensivstation betrug im Mittel 24,29 Tage (Min 3 Tage; Max 36 Tage; Standardabweichung 11,25 Tage).

Die Dauer der Aufenthalte auf Intensivstation wurde durch die Anzahl der erfassten Begleitverletzungen signifikant beeinflusst ($p = 0,048$). Eine Zunahme der Zahl der Begleitverletzungen um 1 erhöhte in der univariaten Analyse die Wahrscheinlichkeit der Aufnahme auf die Intensivstation um das 2,26-fache.

3.1.3 Lähmungshöhe und Lähmungsursache

Tabelle 4 fasst die neurologischen Charakteristika der Studienpopulation zusammen:

| Neurol. Schädigungshöhe | Anzahl | AIS A | AIS B |
|---|--------|-------------|-------------|
| C4 | 5 | 3 | 2 |
| C5 | 4 | 4 | 0 |
| C6 | 0 | 0 | 0 |
| C7 | 0 | 0 | 0 |
| C8 | 0 | 0 | 0 |
| Motor score (Mittelwert \pm Standardabweichung) | 9 | 10 \pm 10 | 20 \pm 6 |
| Sensory Score (Mittelwert \pm Standardabweichung) | 9 | 76 \pm 39 | 78 \pm 34 |

Tabelle 4: Neurologische Charakteristika der Studienpopulation.

AIS: ASIA Impairment Scale^{12,13}; Motor score = Max. 100 Pkte., Sensory Score = Pin-Prick-Score + Light-Touch-Score = Max. 224 Pkt.; jeweils entsprechend den „Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI)“⁶³

Eine einfache Fraktur eines Halswirbelkörpers lag bei 4 (44,4 %) von insgesamt 9 Patienten vor, eine komplexe Verletzung mit Frakturen von zwei oder mehr Halswirbelkörpern fand sich bei $n = 5$ (55,6 %) von 9 Patienten. Das neurologische Schädigungsniveau bestand bei $n = 5$ (55,6 %) Patienten sub C4, bei $n = 4$ (44,4 %) Patienten sub C5.

Folgende Kreuztabelle veranschaulicht die Gegenüberstellung von Lähmungshöhe und Grad der Schädigung gemäß ASIA-Klassifikation:

| | | AIS-Klassifikation | | Gesamt |
|-------------------|-------------------------------------|--------------------|--|---------|
| | | A komplett | B motorisch komplett sensibel inkomplett | |
| Lähmungshöhe sub. | C4 Anzahl | 3 | 2 | 5 |
| | % innerhalb der ASIA-Klassifikation | 42,9 % | 100,0 % | 55,6 % |
| | C5 Anzahl | 4 | 0 | 4 |
| | % innerhalb der ASIA-Klassifikation | 57,1 % | 0 % | 44,4 % |
| Gesamt | Anzahl | 7 | 2 | 9 |
| | % innerhalb der ASIA-Klassifikation | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % |

Tabelle 5: Kreuztabelle Lähmungshöhe und AIS-Einstufung der Studienpopulation

Insgesamt bestand bei 77,8 % der Patienten in der Studienpopulation eine motorisch komplette Tetraparese AIS Grad A und bei 22,2 % eine motorisch inkomplette Parese AIS Grad B.

3.1.4 Vorerkrankungen, Begleitverletzungen, Begleiterkrankungen und Entlassungsstatus

Die häufigsten allgemeinen Vorerkrankungen der AFES-Gruppe, die sich bei jeweils 3 von 9 Patienten fanden, waren Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus. Häufiger war in der Stimulationsgruppe nur die degenerative Veränderung der Halswirbelsäule zu finden, was aber angesichts der Selektion „traumatische Verletzung der unteren Halswirbelsäule“ entsprechend der Fragestellung nicht überrascht. Die übrigen Vorerkrankungen sind in Tabelle 6 dargestellt:

| Vorerkrankungen | Häufigkeit |
|---------------------------------------|------------|
| M.Bechterew | 1 |
| Alkoholerkrankung | 1 |
| Nikotin | 1 |
| Diabetes | 3 |
| Hypertonus | 3 |
| Hypothyreose | 1 |
| Hepatitis | 1 |
| degenerative Veränderungen an der HWS | 4 |
| degenerative Veränderungen an der LWS | 1 |
| degenerative Veränderungen an der BWS | 2 |

Tabelle 6: Art und Häufigkeit der Vorerkrankungen

Bei 3 von 9 (33,3 %) der Patienten fanden sich keine oder eine Vorerkrankungen, bei 6 von 9 Patienten (66,7 %) bestanden 2 oder mehr Vorerkrankungen.

An Begleitverletzungen wurden Hämato-/Pneumothorax (1x), Rippenserienfrakturen (1x), Brustwirbelkörperfrakturen (1x), Extremitätenfrakturen (1x), knöcherner Gesichtsschädelverletzungen (1x) und Weichteilverletzungen (6x) festgestellt. 6 von 9 Patienten (66,7 %) hatten keine oder eine Begleitverletzung, 2 oder mehr Begleitverletzungen fanden sich bei 3 von 9 Patienten (33,3 %).

Infolge der Halswirbelsäulenverletzung und des damit verbundenen stationären Aufenthaltes traten diverse Begleiterkrankungen auf, wie in Tabelle 7 dargestellt. Dem hohen Anteil an kompletten Querschnittsyndromen ASIA Grad A (77,8 %, siehe Seite 26) entsprechend waren Mastdarmlähmung / Stuhlinkontinenz und Harnblasenlähmung / Harninkontinenz die häufigsten Begleiterkrankungen, gefolgt von Kreislaufregulationsstörungen / orthostatischer Dysregulation, Dekubitalulcera und Escherichia coli-Infektionen. Alle diagnostizierten, im Rahmen der Halsmarkverletzung und deren Behandlung aufgetretenen Begleiterkrankungen finden sich in Tabelle 7:

| Begleiterkrankungen | Häufigkeit |
|--|-------------------|
| Anpassungsstörung emotional/Psychosyndrom traumatisch, hirnorganisch | 2 |
| Bronchitis/Tracheobronchitis | 4 |
| Harnwegsinfektionen (Zystitis, Urethritis) | 4 |
| Magen- und Darmentzündungen (Gastritis, Enteritis, Gastroenteritis) | 1 |
| Schluckstörungen (Dysphagie) | 2 |
| Mastdarmlähmung/Stuhlinkontinenz | 8 |
| Harnblasenlähmung/Harninkontinenz | 9 |
| Dekubitus 1.Grad (umschriebene Rötung, intakte Haut) | 3 |
| Dekubitus 2.Grad (Hautdefekt) | 5 |
| Escherichia coli (E.coli) | 6 |
| Respiratorische Insuffizienz (Störung der äußeren Atmung) | 4 |
| Pneumonie vor Stimulationsbeginn | 3 |
| Thrombose ohne Lungenembolie | 1 |
| Bakteriämie/Sepsis mit positiver Blutkultur | 1 |
| Kreislaufregulationsstörungen/orthostatische Dysregulation | 6 |

Tabelle 7: Art und Häufigkeit von Begleiterkrankungen

Von den 9 in die Studie aufgenommenen Patienten konnten 5 Patienten ohne Tracheostoma in ein externes Krankenhaus bzw. eine Rehabilitationseinrichtung oder ein Pflegeheim verlegt werden. 3 Patienten behielten ihr Tracheostoma zum Zeitpunkt der Verlegung, benötigten aber keine Beatmung, ein Patient wurde mit Tracheostoma und Heimbeatmung verlegt.

3.1.5 Vergleich der AFES-Population mit der Vergleichsgruppe

Der Mittelwert des Patientenalters in der Vergleichsgruppe ohne atemsynchrone abdominelle FES betrug 42,76 Jahre (Min. 16 Jahre, Max. 81 Jahre, Standardabweichung 20,44 Jahre). Der Mittelwert des Patientenalters in der Stimulationspopulation betrug 52,67 Jahre (Min. 26 Jahre, Max. 78 Jahre, Standardabweichung 18,2 Jahre). Im Levene-Test der Varianzgleichheit war dies mit $p = 0,436$ nicht signifikant, was bedeutet, dass Varianzgleichheit vorliegt. Es gibt also keinen signifikanten Unterschied der Altersstreuung zwischen den Gruppen.

Dennoch war das durchschnittliche Patientenalter in der AFES-Gruppe etwa 10 Jahre größer als das der Vergleichspopulation. Dies könnte erklären, warum sich in der AFES-Population statistisch signifikant doppelt so viele Vorerkrankungen fanden wie in der Vergleichsgruppe.

Die Vergleichsgruppe ohne Stimulation bestand aus 2 Frauen (5,4 % innerhalb der Gruppe) und 35 Männern (94,6 %). In der Stimulationsgruppe betrug das Geschlechterverhältnis 1 Frau zu 8 Männern (11,1 % zu 88,9 %). Die beiden Studienpopulationen sind bezüglich der Geschlechterverteilung gut vergleichbar.

Ebenfalls **keine** statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Vergleichs- und der Stimulationsgruppe gab es in Bezug auf **Größe** (Vergleich: Mittelwert 1,77 m, Standardabweichung 0,078 m; Stimulation: Mittelwert 1,81 m, Standardabweichung 0,083 m, $p = 0,173$), **Körpergewicht** (Vergleich: Mittelwert: 77,15 kg, Standardabweichung 16,56 kg; Stimulation: Mittelwert 86,56 kg, Standardabweichung 14,08 kg; $p = 0,124$) und **BMI** (Vergleich: Mittelwert 24,72 kg/m², Standardabweichung 5,43 kg/m²; Stimulation: Mittelwert 26,28 kg/m², Standardabweichung 3,12 kg/m²; $p = 0,414$).

Ebenfalls **keine** statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Vergleichs- und der Studienpopulation fanden sich bei den Variablen **Lähmungshöhe** (zweiseitige asymptotische Signifikanz im Chi-Quadrat-Test nach Pearson 0,356), **Lähmungsursache** (unterteilt in einfache und komplexe Fraktur von mindestens zwei Halswirbelkörpern, asymptotische Signifikanz 0,533), **ASIA-Klassifikation** (asymptotische Signifikanz 0,307) und **Anzahl der Begleitverletzungen** (Vergleich: Mittelwert 1,14, Standardabweichung 1,719; Stimulation: Mittelwert 1,22, Standardabweichung 1,302; $p = 0,808$).

Auffällig ist allerdings, dass in der AFES-Population die Mittelwerte für Alter, Gewicht, BMI, Begleitverletzungen und Begleiterkrankungen sowie die Lähmungshöhe und die Ausprägung der Lähmung (AIS-Grad) durchgehend höher lagen als in der Vergleichspopulation, was wir als Folge des höheren Durchschnittsalters der Stimulationspopulation deuten.

Zusammenfassend kann also die **experimentelle** Patientengruppe als **stärker eingeschränkt** gegenüber der Vergleichsgruppe ohne AFES beschrieben werden.

Bei Patienten mit einer akuten Tetraplegie hätten entsprechend der bisherigen Vorstellungen zur Pathogenese der Pneumonie bei dieser sehr speziellen Patientengruppe (reduziertes Tidalvolumen, geringerer Peak-Flow, reduzierter Hustenstoß, schlechtere Atemwegsclearance^{1,33,34,64}) ohne eine effektive Abdomenstimulation mehr Pneumonien auftreten müssen.

3.2 Atem- und Abhustleistung, Atemparameter

Die entwickelte Software des Stimulationsgerätes enthielt wie dargestellt eine Protokollfunktion (siehe Kapitel 2.1), die es mit Hilfe einer PC-basierten Software ermöglichte, die gespeicherten Rohdaten aufzubereiten und auszuwerten. So konnte der Einfluss der abdominellen Elektrostimulation auf die Atemparameter **In- und Expirationsdauer**, **Tidalvolumen** der In- und Expiration sowie **Peak-Flow** bei In- und Expiration kontinuierlich beobachtet werden. Die AFES stimulierte wie dargestellt nur während der Expiration.

Angesichts der hohen Anzahl der einzelnen aufgezeichneten Datenpunkte wurden die Patienten nicht individuell ausgewertet, sondern die aufgezeichneten Parameter über alle Patienten gemittelt und zusätzlich pro Tag der Mittelwert der beiden Interventionsphasen gebildet.

Im Einzelnen wurde analysiert, wie sich die gemessenen Atemparameter ohne Stimulation und unter 60 % und 100 % der maximal tolerierten Stimulationsintensität (tSI) über den gesamten Trainingszeitraum entwickelten (siehe Abschnitt 3.2.1 „Vergleich erster und letzter Tag“), ob und wenn ja welchen Einfluss die unterschiedlichen Stimulationsintensitäten auf die beobachteten Atemparameter hatten (siehe Abschnitt 3.2.2 „Vergleich der Stimulationsintensität“) und ob es innerhalb einer Interventionsphase zu einer signifikanten Ermüdung der stimulierten Abdominalmuskulatur kam (siehe Abschnitt 3.2.3 „Vergleich der Stimulationszyklen“).

3.2.1 Vergleich des ersten und des letzten Tages des Beobachtungszeitraumes

Entwicklung der Expirationsdauer über eine Interventionsphase im Vergleich vom ersten zum letzten Tag des Messzeitraums:

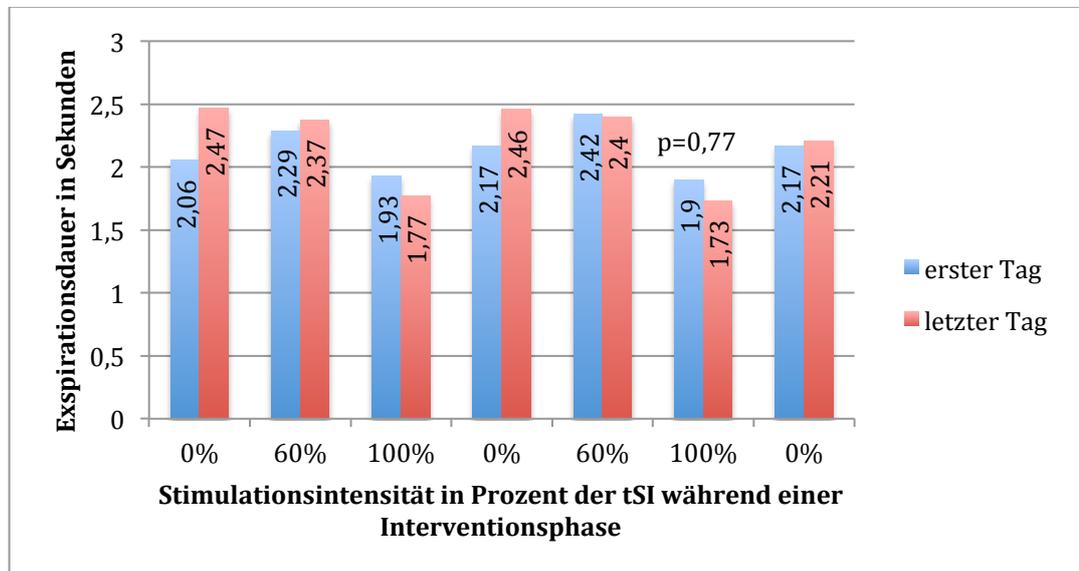


Abbildung 8: Expirationsdauer in Abhängigkeit der Stimulationsintensität im Studienverlauf

Die Abnahme der Expirationsdauer durch die Abdomenstimulation ist zu beobachten, die Veränderung „erster Tag -> letzter Tag“ war allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,77$). Dies erklärt sich über den signifikant erhöhten Spitzenfluss, der ein höheres Tidalvolumen auch bei gleicher Expirationsdauer zulässt.

Das In- und Expirationsvolumen (V_T) nahm über den Messzeitraum zu, ebenfalls jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,37$, siehe Abbildung 9):

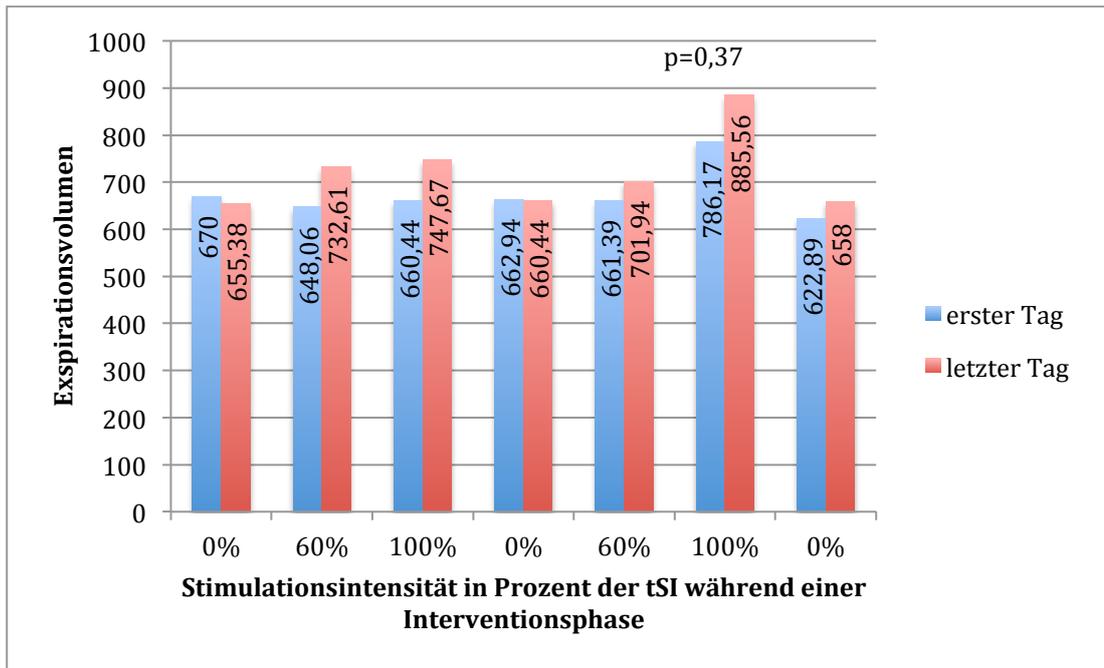


Abbildung 9: Expirationsvolumen (V_{T_e}) in Abhängigkeit der Stimulationsintensität im Studienverlauf

Die **Zunahme des Peak-Flows** vom ersten zum letzten Tag hingegen war unter 100 % Stimulationsintensität sowohl in- wie expiratorisch **statistisch signifikant ($p = 0,04$)**:

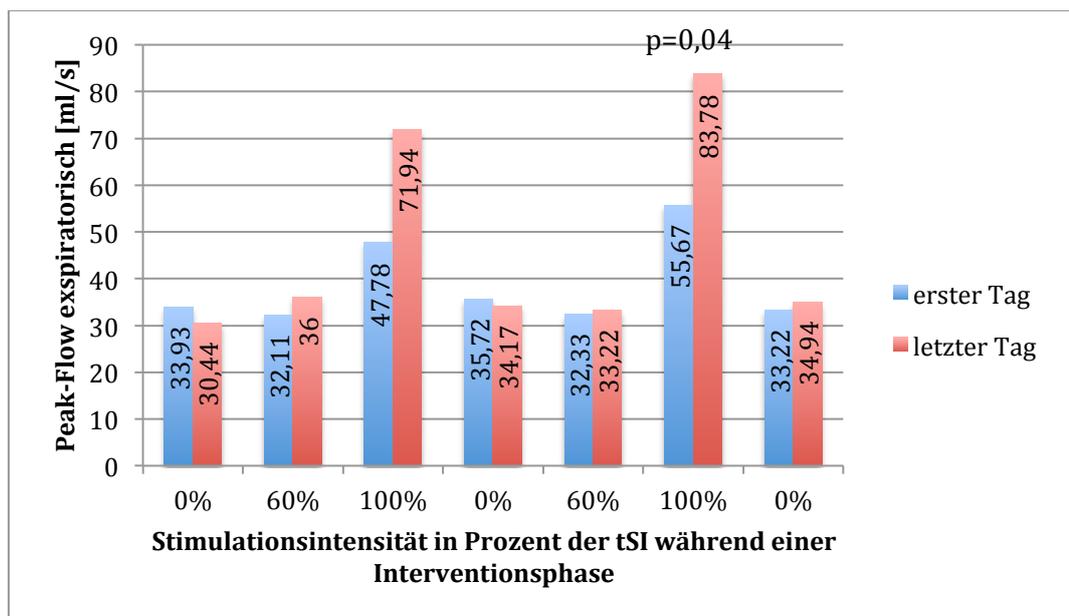


Abbildung 10: Entwicklung des expiratorischen Peak-Flow über den gesamten Beobachtungszeitraum bei unterschiedlichen Stimulationsintensitäten

3.2.2 Einfluss der Stimulationsintensität

Es wurde geprüft, ob sich die unterschiedlichen Stimulationsintensitäten (0 % der tSI in der Ruhephase, 60 % in der Trainingsphase, 100 % zur Lungen-clearance) auf die gemessenen Atemparameter auswirken. Hierfür wurden die erhobenen Messwerte sowohl über den Beobachtungszeitraum wie auch über die einzelnen Stimulationszyklen einer Interventionsphase gemittelt.

Die **In- und Expirationsdauer** nimmt unter Abdomenstimulation ab, das **Tidalvolumen** und der **Peak-Flow** nehmen in- und expiratorisch zu. Diese Zunahme war sowohl bei den Tidalvolumina, als auch beim Peak-Flow **statistisch signifikant**, p-Werte siehe in den entsprechenden Grafiken.

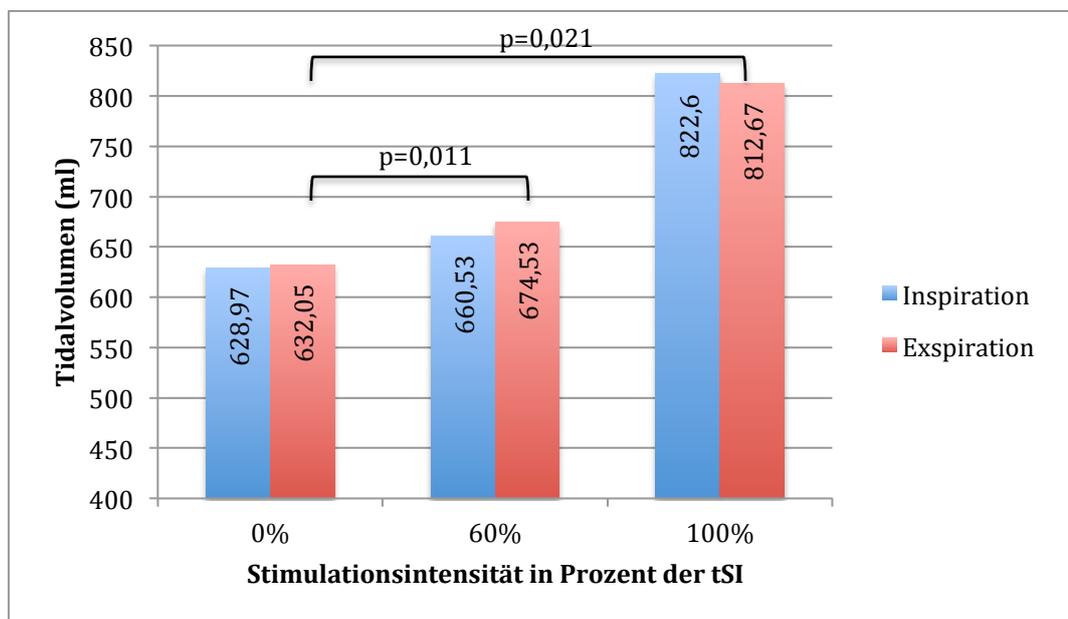


Abbildung 11: Abhängigkeit des Tidalvolumens von der Stimulationsintensität

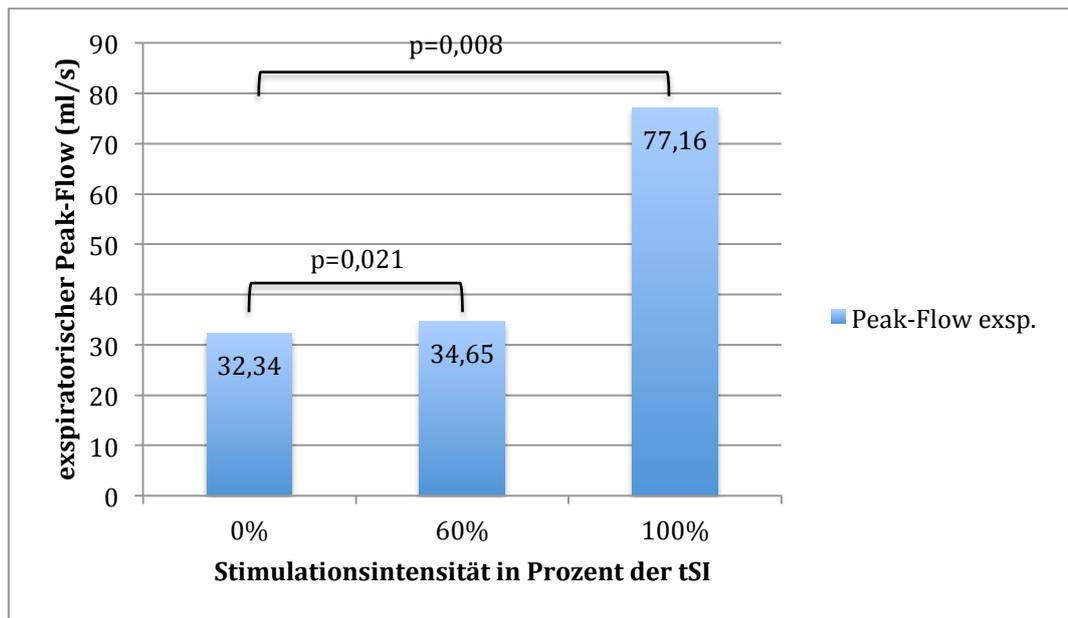


Abbildung 12: Abhängigkeit des expiratorischen Peak-Flow von der Stimulationsintensität

3.2.3 Vergleich der Stimulationszyklen

Es sollte überprüft werden, ob während einer Interventionsphase eine statistisch signifikante Ermüdung der Abdominalmuskulatur beobachtet wird.

Um die Frage zu beantworten, ob es während des zweiten Stimulationszyklus zu einer muskulären Erschöpfung durch die AFES kommt, wurden die erhobenen Atemparameter des jeweils ersten Zyklus und des jeweils zweiten Zyklus über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelt. Die so erhaltenen Mittelwerte des ersten Zyklus jeder Interventionsphase wurden mit den Mittelwerten des zweiten Zyklus jeder Interventionsphase verglichen.

Ziel war, die Nullhypothese zu bestätigen (keine statistisch signifikante auf Ermüdung hinweisende Abnahme der Atemparameter zwischen erstem und zweitem Zyklus). Die statistische Signifikanz wurde mittels des Wilcoxon-Tests (zweiseitig) geprüft. Es sind die erzielten Tidalvolumina und Peak-Flow-Werte im Vergleich der Zyklen als Boxplot dargestellt.

Innerhalb der Box befinden sich die mittleren zwei Quartile (entsprechend 50 % der auf der Ordinate aufgetragenen Werte), der Querstrich in der Box gibt den Median an und teilt damit definitionsgemäß die beiden zentralen Quartile. Be-

grenzt werden die Boxen jeweils durch das obere und das untere Quartil, sie stellen in ihrer vertikalen Ausdehnung also den Interquartilsabstand dar.

Die Whisker (Antennen) zeigen nach oben und nach unten ausgehend vom oberen bzw. unteren zentralen Quartil den 1,5-fachen Interquartilsabstand, enden jeweils aber bei dem Messwert, der gerade noch innerhalb dieser Grenze liegt. Sie sind daher nicht gleich lang. Messwerte, die außerhalb dieser Grenze liegen wurden als „Ausreißer“ betrachtet und einzeln aufgetragen.

Expirationsvolumina pro Stimulationszyklus

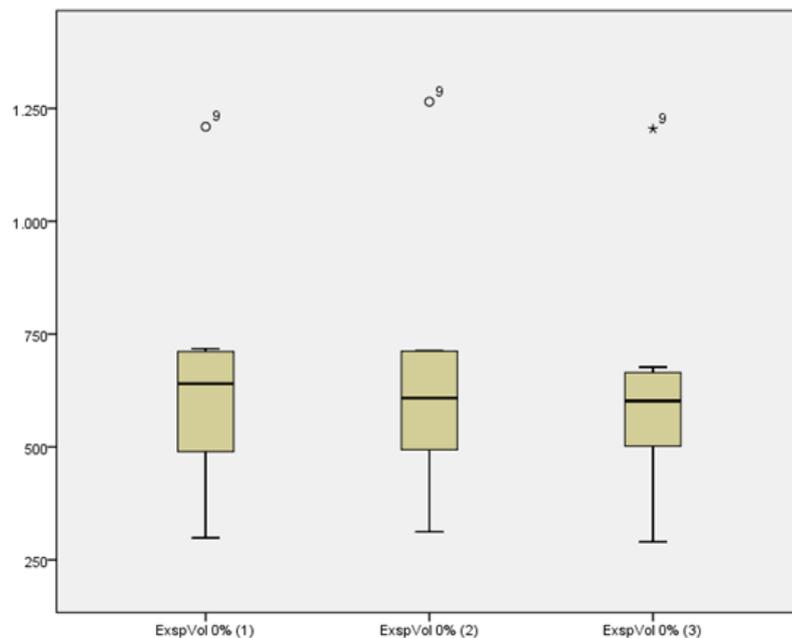


Abbildung 13: Expirationsvolumina einer Interventionsphase mit **0 % Stimulationsintensität** (links der Referenzwert vor Stimulation, in der Mitte die erste Erholungsphase, rechts die Erholungsphase nach Stimulationsende)

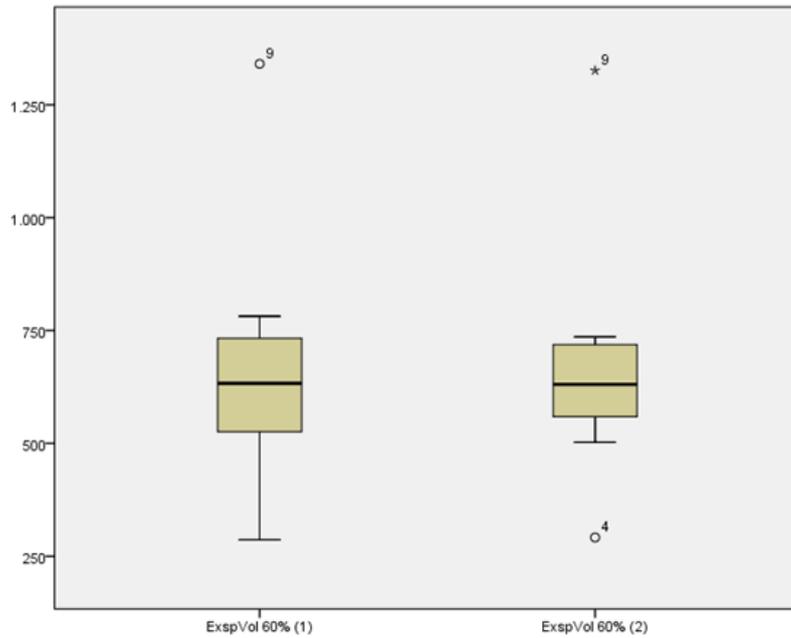


Abbildung 14: Expirationsvolumina einer Interventionsphase unter **60 % Stimulationsintensität** (links der erste Zyklus, rechts der zweite Zyklus)

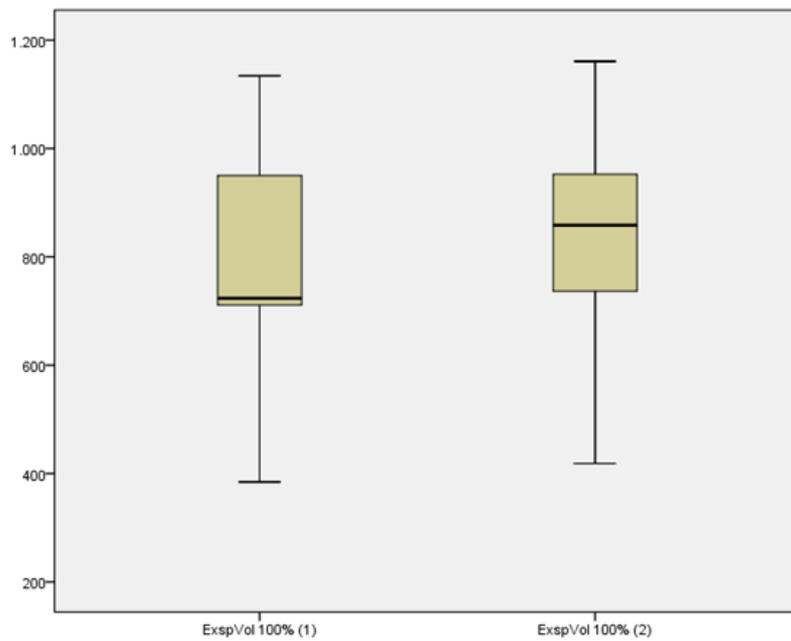


Abbildung 15: Zunahme Expirationsvolumina einer Interventionsphase mit **100 % Stimulationsintensität**, $p = 0,01$

Expirations-Peak-Flows je Zyklus

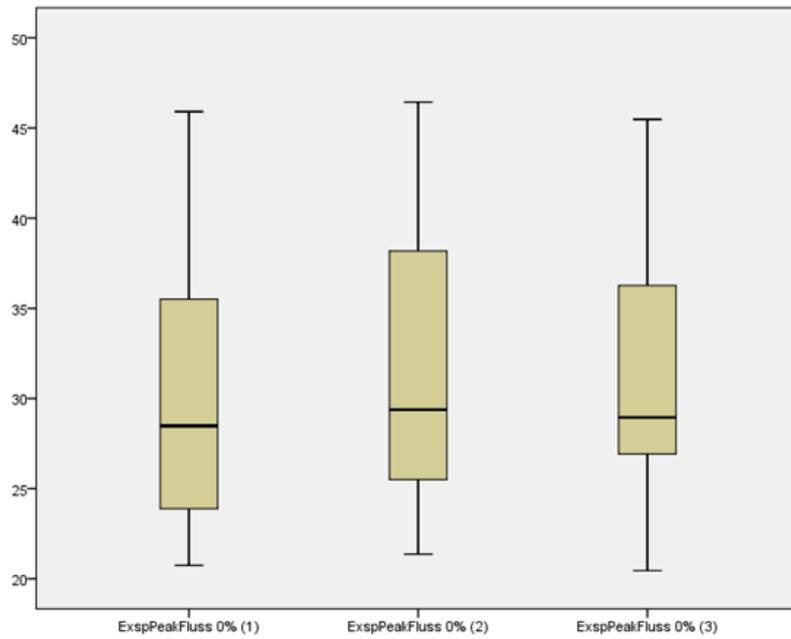


Abbildung 16: Vergleich expiratorischer Peak-Flows bei **0 % Stimulationsintensität**

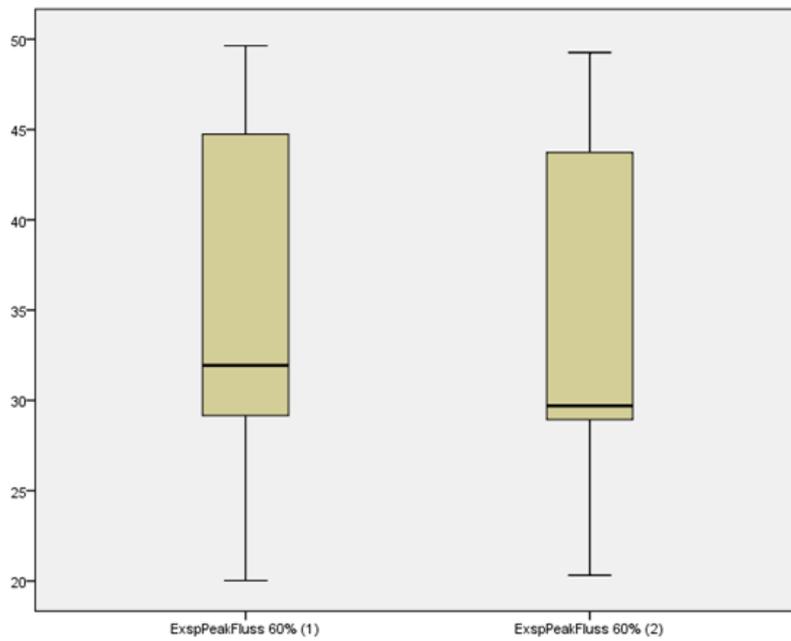


Abbildung 17: Vergleich expiratorischer Peak-Flows bei **60 % Stimulationsintensität**

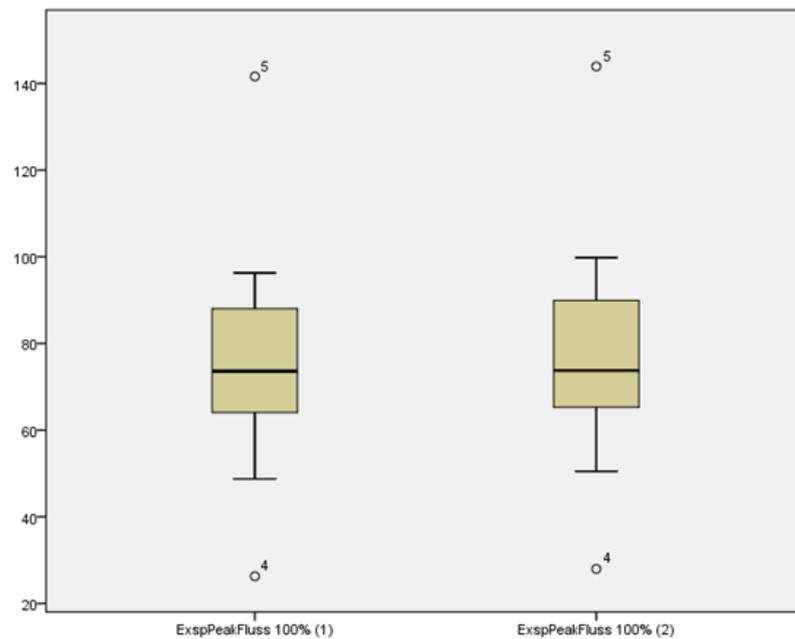


Abbildung 18: Vergleich expiratorischer Peak-Flows bei **100 % Stimulationsintensität**

Auch wenn sich während einer gesamten Interventionsphase geringe Abweichungen der Mittelwerte der Atemparameter (Tidalvolumina, Peak-Flow) zwischen den Stimulationszyklen zeigten, nahmen diese unter Stimulation **nicht** statistisch signifikant ab.

Die Mittelwerte der Expirationsvolumina nahmen unter 100 % Stimulationsintensität von 796 ml auf 828 ml sogar signifikant zu ($p = 0,01$). Wir erklären dies über einen Trainingseffekt innerhalb einer Interventionsphase.

Zusammengefasst konnte also **keine** Erschöpfung der Abdominalmuskulatur nachgewiesen werden, die zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Atemparameter Tidalvolumen oder Spitzenfluss geführt hätte.

3.3 Weitere Fragestellungen, die im Rahmen dieser Promotion beantwortet wurden

Im Rahmen der Auswertung der Daten, die für die in dieser Promotion dargestellte Proof-of-Concept-Studie erhoben wurden, konnten folgende Fragestellungen beantwortet werden (siehe Kapitel 1.5 auf Seite 6, „Zielsetzung und Fragestellungen dieser Studie“):

1) Wie viele und welche Patienten erlitten während ihrer Behandlungszeit mit der atemsynchronen abdominalen FES eine Pneumonie?

Von den 9 Patienten dieser Proof-of-Concept-Studie trat bei **keinem** Patienten eine Pneumonie nach CDC-Kriterien auf.

Auch bei Nachbeobachtungen 3 und 6 Monate nach abgeschlossenem Stimulationszeitraum waren alle Patienten frei von Zeichen einer Pneumonie nach CDC-Kriterien.

2) Wie viele und welche Patienten haben ein Tracheostoma und lässt sich ein Risikofaktor für die Notwendigkeit einer Tracheotomie identifizieren?

Von 9 Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, bestand bei 7 Patienten die Notwendigkeit zur Tracheotomie gemäß vorher festgelegter Kriterien¹¹. In der univariaten logistischen Regressionsanalyse hatte keine der untersuchten Variablen Alter, BMI, Lähmungshöhe, Anzahl der Begleitverletzungen, Anzahl der Vorerkrankungen, Anzahl der Begleiterkrankungen, Liegezeit oder AIS-Klassifikation einen signifikanten Einfluss auf die Frage der Notwendigkeit einer Tracheotomie. Das multivariate Modell konnte nicht angepasst werden, da die Anzahl der Beobachtungen zu klein war.

3) Wie viele und welche Patienten waren auf Grund der akuten Tetraplegie invasiv beatmungspflichtig?

Nach operativer Versorgung des Akutereignisses waren 6 von 9 Patienten (66,7 %) invasiv beatmungspflichtig. Eine weitere Risikostratifizierung war auf Grund der geringen Fallzahl nicht möglich.

4) Wie viele Patienten waren 90 Tage nach Eintritt des Akutereignisses noch invasiv beatmungspflichtig?

90 Tage nach Eintritt des Akutereignisses war kein Patient mehr invasiv beatmet.

5) Welche Faktoren beeinflussen die Dauer der ersten Beatmungsphase oder die gesamte notwendige Beatmungsdauer (falls eine Reintubation notwendig war)?

Zur Untersuchung des Einflusses von Faktoren auf die Dauer der ersten Beatmung und/oder die gesamte Beatmungsdauer wurde die Cox-Regressionsanalyse angewandt. Keine der unter Frage 2 genannten Variablen hatte einen signifikanten Einfluss auf die notwendige Dauer der Beatmung.

6) Welche klinischen Parameter haben den höchsten Vorhersagewert für die Notwendigkeit einer Reintubation?

Es wurde jeder in Frage 2 genannte klinische Parameter einzeln (= univariate Modelle) per logistischer Regression auf seinen Einfluss auf die Notwendigkeit einer Reintubation überprüft. Ein signifikanter Einfluss wurde bei keinem der genannten Parameter gefunden.

7) Welche klinischen Parameter beeinflussen die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation?

Die Anzahl der Begleitverletzungen beeinflusste signifikant die Dauer der Aufenthalte auf der Intensivstation ($p = 0,048$): Eine Zunahme der Anzahl an Begleitverletzungen um eine Einheit erhöht die Wahrscheinlichkeit des Aufenthaltes auf der Intensivstation um das 2,26-fache.

3.4 Probandenbefragung

Im Rahmen dieser Proof-of-Concept-Studie wurde evaluiert, wie die Probanden die elektrische Abdomenstimulation subjektiv wahrnahmen, und ob sie diese eher als hilfreich oder als lästig empfanden.

Folgende sechs Fragen wurden den Probanden zu Beginn und am Ende des jeweiligen 90-tägigen Beobachtungszeitraumes gestellt:

1. Haben Sie das Gefühl, dass Sie mit Hilfe der Abdomenstimulation besser atmen können?
2. Hilft Ihnen die Abdomenstimulation einen stärkeren Hustenstoß zu produzieren?
3. Fühlen Sie sich durch die Abdomenstimulation in Ihrem Alltag eingeschränkt?
4. Empfinden Sie die Abdomenstimulation als unangenehm?
5. Haben Sie während der Stimulation Schmerzen? [Auf einer visuellen Analogskala (VAS) konnten Werte zwischen 0 und 10 angegeben werden; 0 = kein Schmerz, 10 = maximal vorstellbarer Schmerz]
6. Im Zusammenhang mit der Abdomenstimulation leide ich unter folgenden Symptomen: [die Antwort konnte in freier Form gegeben werden]

3.4.1 Bessere Atmung?

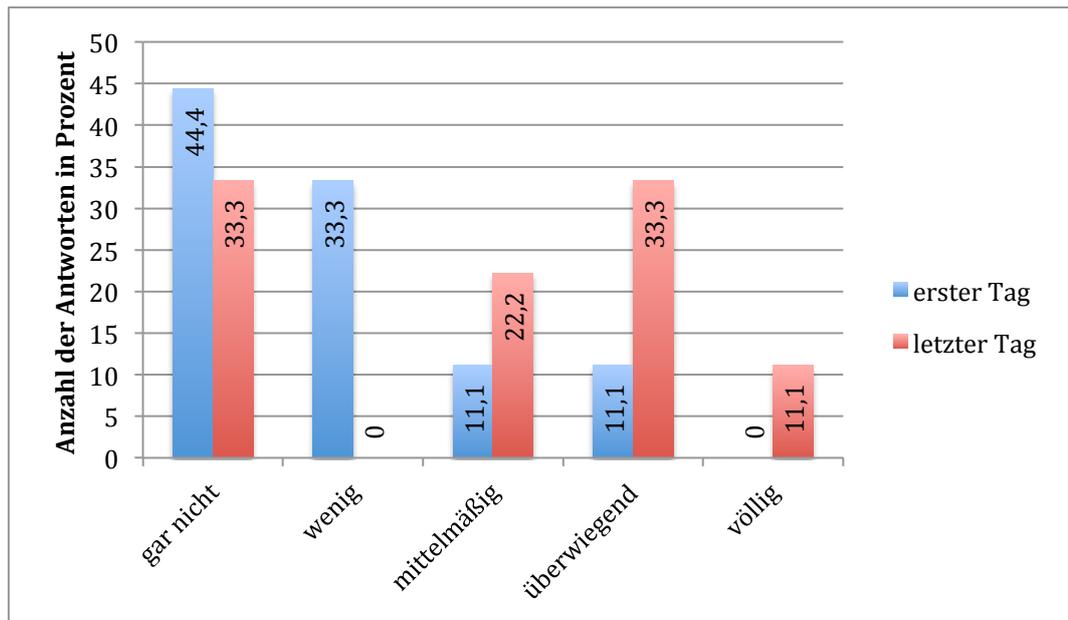


Abbildung 19: Probandenbewertung "Haben Sie das Gefühl, dass Sie mit Hilfe der Abdomenstimulation besser atmen können?"

Die Bewertung der AFES durch die Probanden im Vergleich des ersten zum letzten Tag bezüglich der Frage, ob sie unter Stimulation besser atmen können, war statistisch nicht signifikant ($p = 0,180$, $n = 9$). Es lässt sich eine Tendenz erkennen, dass das Atmen-können im Verlauf der Beobachtungsphase besser bewertet wurde.

3.4.2 Stärkerer Hustenstoß?

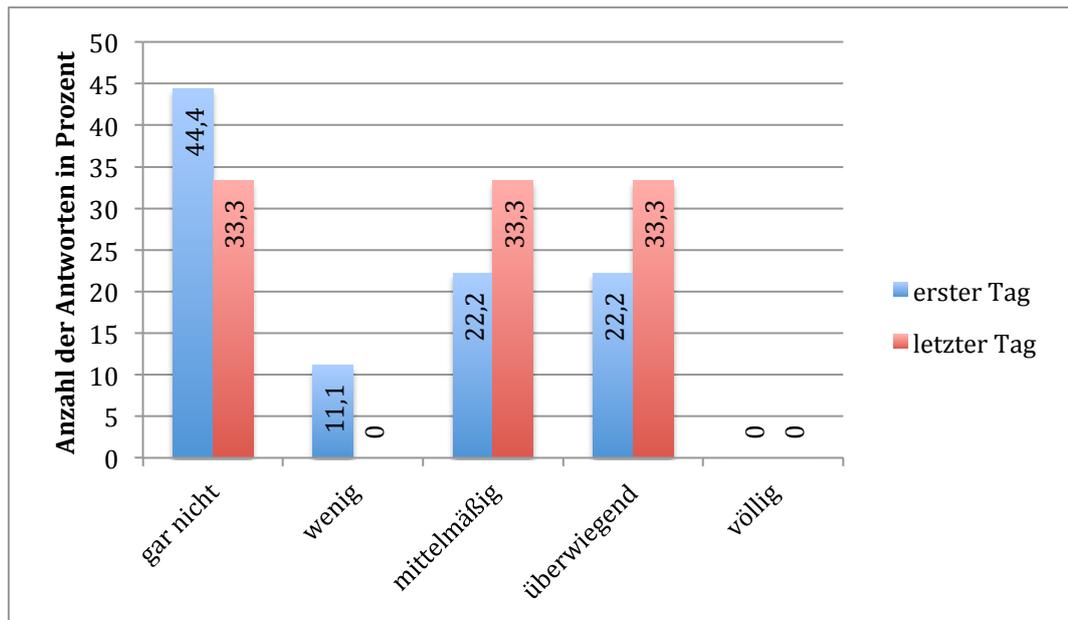


Abbildung 20: Probandenbewertung "Hilft Ihnen die Abdomenstimulation, einen stärkeren Hustenstoß zu produzieren?"

Auch die Antworten auf die Frage nach einem subjektiv als besser empfundenen Hustenstoß waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,317$, $n = 9$). Es lässt sich auch in dieser Frage die Tendenz zur besseren Bewertung im Verlauf der Beobachtungsphase erkennen.

3.4.3 Einschränkung im Alltag?

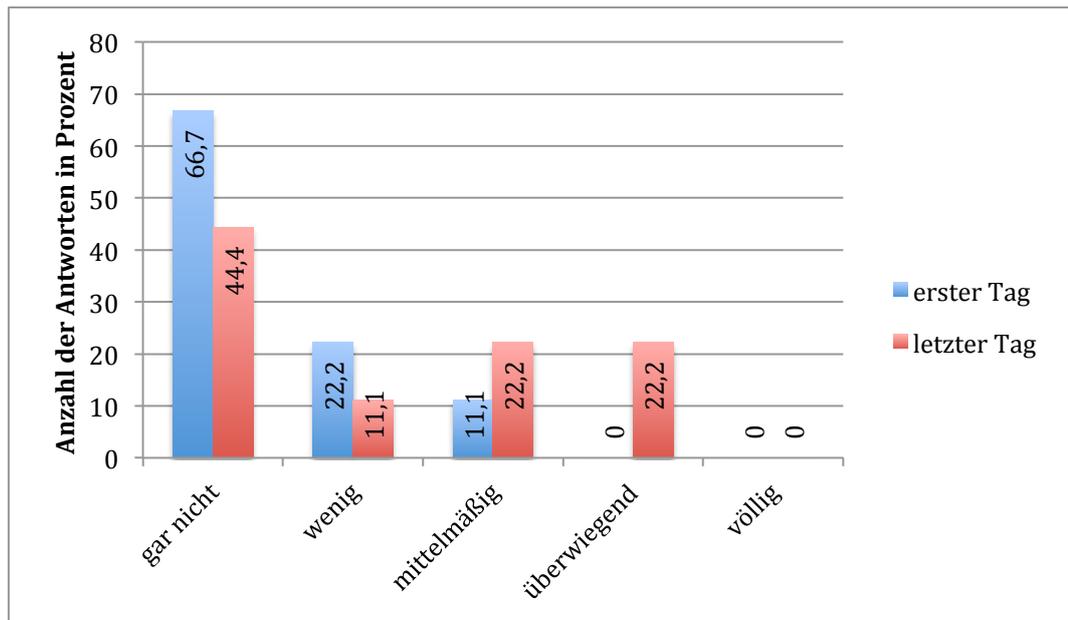


Abbildung 21: Probandenbewertung "Fühlen Sie sich durch die Abdomenstimulation in Ihrem Alltag eingeschränkt?"

Die Bewertung der Einschränkung im Alltag durch die Probanden verschob sich über den Beobachtungszeitraum minimal in Richtung eines Gefühls der stärkeren Einschränkung. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,066$, $n = 9$) und ist, wie auch die Befragungsergebnisse der anderen Items, auf Grund der niedrigen Fallzahl sehr vulnerabel. Zu bedenken ist, dass im Rahmen der Studie regelmäßig zweimal täglich eine intensive Interventionsphase stattgefunden hat.

3.4.4 Diskomfort?

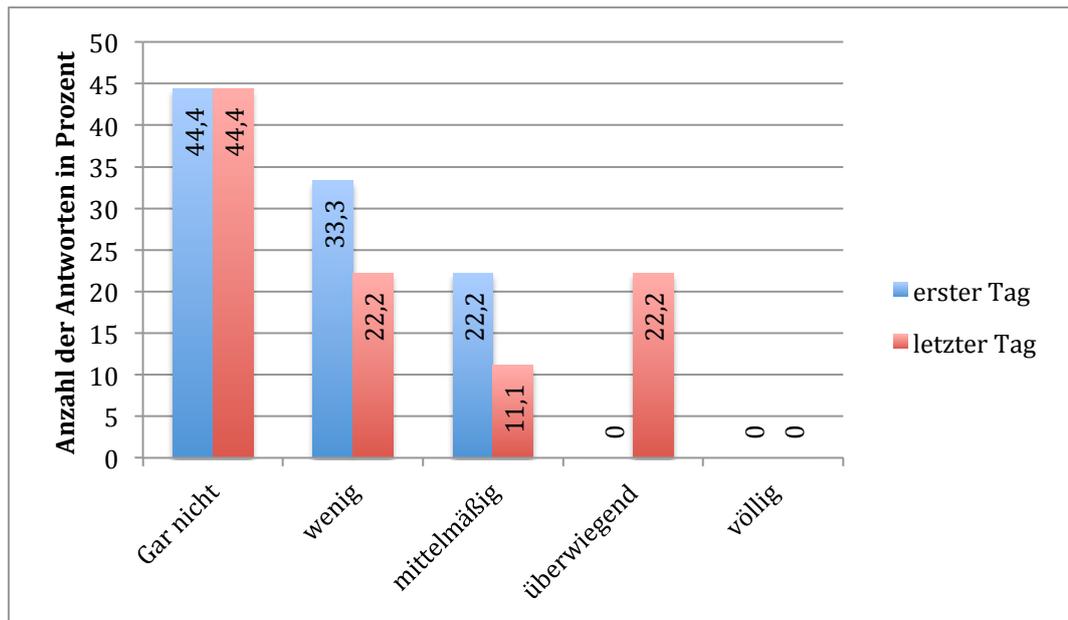


Abbildung 22: Probandenbewertung: "Empfinden Sie die Abdomenstimulation als unangenehm?"

Korrespondierend zu den Antworten zur Frage nach dem Gefühl der Einschränkung im Alltag (siehe Abschnitt 3.4.3) waren die Probandenbewertungen bei der Frage, ob die AFES als unangenehm empfunden wurde, am letzten Tag des Beobachtungszeitraumes in Richtung „unangenehm“ verschoben.

Dieses Ergebnis war ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p = 0,083$) und die Interpretierbarkeit war auch bei dieser Frage durch die geringe Anzahl an Probanden eingeschränkt.

Des Weiteren darf nicht übersehen werden, dass es sich bei den AFES-Patienten um akut-traumatische Patienten handelte, die ihrerseits zum Studienzeitpunkt die Erfahrung rezidivierender Pneumonien inklusive der entsprechenden klinischen Konsequenzen (im Erkrankungsfall stationäre Wiederaufnahme, gegebenenfalls Antibiotikagabe, intensivierete Bronchialtoilette, subjektive wie objektive Dyspnoe, gegebenenfalls Aufnahme auf die Intensivstation) gar nicht gemacht haben.

Gerade im Hinblick auf die Frage der Akzeptanz und Toleranz der Abdomenstimulation wäre die Anwendung und deren Bewertung bei Patienten mit chronischer IcSCI interessant. Bei diesen Patienten ist zu erwarten, dass ihnen

durch AFES zahlreiche pneumoniebedingte stationäre Wiederaufnahmen erspart werden können.

3.4.5 Schmerzen oder neue Symptome oder Komplikationen?

Sowohl die fünfte Frage („Haben Sie während der Stimulation Schmerzen?“ [VAS-Angabe zwischen 0 = keine Schmerzen und 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz]) wie auch die sechste Frage („Im Zusammenhang mit der Abdomenstimulation leide ich unter folgenden Symptomen:“ [Freitext möglich]) wurden von allen Probanden verneint bzw. mit „**keine Symptome**“ beantwortet.

Kein Proband gab an, während der Stimulation unter stimulationsbezogenen Schmerzen zu leiden oder weitergehende Komplikationen jedweder Art zu verspüren, die er der funktionellen Elektrostimulation zuschrieb.

An objektivierbaren Auffälligkeiten konnte einzig eine geringe Hautrötung direkt nach der Stimulation festgestellt werden, die keine Beeinträchtigung der Probanden bedeutete. Es ist unklar, ob diese Rötung auf die Stimulation als solche oder durch die Oberflächenelektroden selbst entstand. Höhergradige Hautschädigungen traten nicht auf.

Ein Abbruch der Stimulation auf Grund von Problemen oder Komplikationen mit den Stimulationsgeräten war in keinem Fall nötig oder durch einen der Probanden gefordert.

Zusammenfassend kann zur Probandenbefragung festgestellt werden, dass auffällig war, dass etwa 33 % der Probanden Schwierigkeiten bei der Stimulation angaben (keine subjektive Besserung, Diskomfort durch die Stimulation oder ähnliches) und etwa 66 % der Probanden einen guten Erfolg bzw. eine Besserung der Beschwerden (geringere Dyspnoe, verbesserter Hustenstoß und dergleichen) angaben. Eben diese Probanden wünschten auch nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes eine Fortsetzung der Abdomenstimulation.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Bei Patienten mit zervikalem Querschnittsyndrom besteht das grundsätzliche Problem, dass auf Grund der fehlenden Innervation der Abdominalmuskulatur die Bauchwand sehr flakzide ist^{8,34,65,66}. Die Stabilität der Abdominalmuskulatur ist jedoch Voraussetzung für eine intrathorakale Druckerhöhung zur Expiration, mehr noch aber für einen erfolgreichen Hustenstoß^{8,34,64,67,68}. Am Unfallkrankenhaus Berlin (ukb) wurde in Zusammenarbeit mit dem Fachbereich Regelungssysteme der TU Berlin mit vergleichsweise einfachen Mitteln (handelsüblicher, bereits in breiter klinischer Anwendung befindlicher Elektrostimulator, handelsübliche Elektroden) ein **atemgetriggertes**, abdominelles Stimulationssystem entwickelt, welches sowohl während der Spontanatmung in Ruhe wie auch beim Hustenstoß über funktionelle Elektrostimulation die Bauchwand stabilisiert und so einen verbesserten Spitzenfluss, ein höheres Tidalvolumen und eine geringere Expirationsdauer bewirkt. Mit der vorliegenden prospektiven Proof-of-Concept-Studie konnte gezeigt werden, dass durch AFES die Inzidenz von Pneumonien nach CDC-Kriterien **signifikant reduziert** werden kann. Während des Studienzeitraumes wurde bei **keinem** der eingeschlossenen Patienten eine Pneumonie nach CDC-Kriterien beobachtet.

4.2 Bewertung der Studienergebnisse bezüglich Pneumonieinzidenz, Mortalität und Morbidität – gesundheitsökonomische Aspekte

Mit der vorliegenden Proof-of-Concept-Studie wurde ein neu entwickeltes, vergleichsweise einfaches technisches System zur atemabhängigen Elektrostimulation der Abdominalmuskulatur akut-tetraplegischer Patienten erstmals in der klinischen Anwendung getestet. Es zeigte sich, dass dieses System nach entsprechender Schulung des medizinischen Fachpersonals (Pflegerkräfte und Ärzte) vergleichsweise problemlos in den klinischen Alltag integrierbar ist.

Inzidenz von Atemwegkomplikationen nach Querschnittverletzungen

1994 berichteten Jackson und Groomes⁵ in einer prospektiven Multicenterstudie mit 261 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren über

das Auftreten von acute respiratory distress syndrome (ARDS), Aspiration, Atelektasenbildung, Bronchopneumonie, Pleuraergüssen, Hämato- / Pneumothorax, Lungenödem und vielen anderen Ursachen für das Auftreten eines Ventilationsversagens bei Patienten, die innerhalb von 48 Stunden nach Eintritt einer Rückenmarkverletzung zwischen den Segmenten C1 und Th12 in die teilnehmenden Studienkrankenhäuser eingewiesen worden waren. Insgesamt traten bei 175 (67 %) der eingeschlossenen Patienten respiratorische Komplikationen auf, wobei die Pneumonie (31,4 %) nach dem Auftreten von Atelektasen (36,4 %) die zweithäufigste zu Grunde liegende Ursache war. In der Gruppe der sehr hohen Halsmarkverletzungen (C1-C4) traten bei 84 % der Patienten respiratorische Komplikationen auf, häufigste Ursache war hier die Pneumonie, die bei 63 % der Patienten beobachtet wurde. Ungeachtet der Tatsache, dass bei Querschnittverletzungen zwischen Th1 und Th12 atemwegassoziierte Komplikationen am frühesten eintraten (mithin eher während der Akutbehandlung), war die jeweilige Krankheitsdauer der einzelnen Episoden in der Gruppe der zervikalen gegenüber der Gruppe mit thorakalen Querschnittverletzungen bei den schweren Erkrankungen der tieferen Atemwege (Pneumonie, ARDS, respiratorische Insuffizienz) signifikant verlängert (Pneumonie $18,7 \pm 2,2$ vs. $14,9 \pm 3,0$ Tage, ARDS $34,4 \pm 18,7$ vs. $6,7 \pm 3,3$ Tage, respiratorische Insuffizienz $65,8 \pm 13,7$ vs. $12,7 \pm 3,8$ Tage.)

Die Tatsache, dass unter atemungsgetriggelter Abdomenstimulation nicht nur wie initial erwartet **weniger** nosokomiale Pneumonien auftraten als ohne Elektrostimulation, sondern dass unter den ersten neun Patienten, die eingeschlossen wurden, **gar keine** Pneumonien nach CDC-Kriterien beobachtet wurden, ist ein starker Hinweis auf die Effektivität dieses Behandlungsverfahrens.

Komplikationen des Respirationstraktes als Hauptmortalitätsfaktor des akuten zervikalen Querschnittsyndroms

Schon 1990 berichteten Fishburn et al. für das kombinierte Auftreten von Atelektasen und Pneumonie bei hohen Querschnittpatienten (C3-C5) eine Inzidenz von 74 % innerhalb von 30 Tagen nach Rückenmarktrauma⁴. Nach DeVivo et al. ist die Pneumonie mit etwa 30 % die häufigste Todesursache innerhalb eines Jahres nach traumatischer Rückenmarkschädigung⁴⁶. Grossmann et al. untersuchten in einer prospektiven Multicenterstudie der Jahre 2005 bis 2010

Akutkomplikationen nach Rückenmarkverletzung. Die Pneumonie war mit 64 % die häufigste schwerwiegende Frühkomplikation während des initialen Krankenhausaufenthaltes⁴². In der Konsequenz sind diese Patienten ambulant wie stationär in höherem Maße von Pflegeleistungen wie manuellem Absaugen, Durchführen und Vermitteln von Hustenstoß-Hilfstechniken und ähnlichem abhängig^{9,10,23,43}. Jedoch verhindern diese Maßnahmen nicht das gehäufte Auftreten von Infekten des gesamten Atemwegsystems, obwohl sie für alle Beteiligten anstrengend und belastend sind. Atemwegsinfekte bleiben so die Hauptmortalitäts- und -morbiditygründe innerhalb der betroffenen Patientenpopulation⁴⁴⁻⁴⁶, sowohl bei Patienten mit akutem, wie auch bei Patienten mit chronischem Querschnittsyndrom. Es existieren bisher keine in diesem Sinne regelhaft angewandten Unterstützungssysteme für Patienten mit einer Verletzung des Rückenmarks in Höhe C4-C8.

Die hier vorgestellte prospektive Proof-of-concept-Studie des neu entwickelten AFES-Systems konnte wegen **Erreichen des primären Studienziels** einer signifikanten Reduktion von nosokomialen Pneumonien innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 90 Tagen bei akuter zervikaler Querschnittverletzung **vorzeitig beendet** werden, da **keine** nosokomialen Pneumonien beobachtet wurden.

Gesundheitsökonomische Aspekte

Winslow et al. konnten 2002 zeigen⁴⁷, dass sowohl die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer wie auch die damit einhergehenden Kosten proportional mit der Anzahl respiratorischer Komplikationen ansteigen. Dieser Zusammenhang war bei null bis einer Komplikation signifikant ($p < 0.001$), nicht signifikant jedoch zwischen zwei oder drei und mehr respiratorischen Komplikationen ($p = 0.24$) und war ein besserer Prädiktor für die entstehenden Krankenhauskosten als beispielsweise das neurologische Schädigungsniveau. Winslow konnte zeigen, dass durch die Reduktion pulmonaler Komplikationen eine deutliche Senkung der Behandlungskosten erreicht wird, da Komplikationen des Respirationstraktes (im Wesentlichen Atelektasenbildung und Pneumonien) seit mehreren Jahrzehnten unverändert zu den Hauptmorbidity- und -mortalityursachen dieses sehr speziellen Patientenkollektivs gehören^{5,47,69}.

Berney et al. wiesen 2010 nach, dass durch die Verbesserung des Atemwegmanagements im stationären Bereich bereits in der Frühphase der Behandlung eine Kostenreduktion von 65 % erzielt werden kann³.

In einer früheren Untersuchung am Unfallkrankenhaus Berlin wurden retrospektiv die Daten von 175 Patienten, die im Zeitraum 1997 – 2002 am Zentrum für Rückenmarkverletzte behandelt worden waren, analysiert¹¹. Am häufigsten fanden sich Lähmungen in Höhe C4 bis C6, in dieser Gruppe war die Pneumonie mit 52,4 % die Haupttodesursache bei einer Gesamtmortalität von 11,4 %¹¹. Von diesen 175 zwischen 1997 und 2002 am Unfallkrankenhaus Berlin behandelten Patienten mussten 70,8 % im Durchschnitt 17,8 Tage intensivmedizinisch therapiert werden (bei ca. €1500 Kosten pro Tag Intensivbehandlung), die durchschnittliche stationären Behandlungsdauer betrug insgesamt 170 Tage (ca. €550 pro Tag auf der Normalstation). Für jede weitere stationäre Behandlung auf Grund einer Pneumonie entstehen bei einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von ca. 18 Tagen somit jeweils erneut Behandlungskosten von ca. €10.000. Hier wird deutlich, welches enorme Einsparpotential sich durch die signifikante Reduktion nosokomialer Pneumonien mit Hilfe von AFES ergibt.

4.3 Vergleich der Studienergebnisse mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen aus der Literatur

Ein aktuelles systematisches Review⁷⁰, welches 2010 im *Journal of Spinal Cord Medicine* erschien, identifiziert bei der Suche nach „Physiotherapeutischen Techniken zur Entfernung von Atemwegssekret bei Patienten mit Rückenmarkverletzung“ zwei Arbeiten, die Ergebnisse nach elektrischer Oberflächenstimulation der Abdominalmuskulatur bei Patienten mit frischen Querschnittverletzungen berichten^{71,72}.

Gollee et al. beschreiben 2008⁷¹ sehr detailliert ein dem hier verwendeten vergleichbares System⁷³: In einer prospektiven Proof-of-Concept-Studie wurden bei vier tetraplegischen Patienten (Alter: 16 – 49 Jahre, Verletzungshöhe: C₄ – C₆), deren Unfall zwischen 3 und 60 Monate zurücklag, das in- und expiratorische Tidalvolumen (V_T) und der expiratorische Spitzenfluss beim Husten (CPF) gemessen. Die Atemaktivität wurde über einen Flowwandler, der in eine

handelsübliche low-volume Gesichts-Atemmaske integriert war, detektiert. Das Steuerungssystem konnte anhand der Analyse der gemessenen Flowwerte zwischen dem Versuch eines Hustenstoßes und ruhiger Spontanatmung unterscheiden und entsprechend unterschiedliche Stimulationsintensitäten auf die 8 abdominellen Oberflächenelektroden anwenden. Das System kann, auf den jeweiligen Patienten individuell angepasst, gut zwischen Hustenstoß und Spontanatmung unterscheiden und so mittels funktioneller Elektrostimulation das Tidalvolumen erhöhen und die Atemfrequenz senken. Für einen systematischen Vergleich notwendige Mortalitäts- oder Morbiditätsdaten wurden bisher nicht veröffentlicht.

Lee et al. präsentierten 2008 einen Patienten (Case Report)⁷², bei dem die Rehabilitationsphase nach C4- / AIS C-Läsion bei vorbestehender Raucheranamnese massiv protrahiert verlief, verkompliziert durch rezidivierende Pneumonien bei insuffizientem Hustenstoß. Das System, welches im Fall dieses Patienten zum Training der Abdominalmuskulatur verwendet wurde, war jedoch nicht atemgetriggert (der Patient musste seine Hustenstöße an die programmierte Stimulationsfrequenz des Stimulators anpassen), verwendet wurden zwei Paar postero-lateral abdominell angebrachter Oberflächenstimulationselektroden mit einem starr vorgegebenen Stimulationsmuster. Trotzdem benötigte der Patient zwei Wochen nach Beginn des täglichen Trainings keine endotracheale Absaugung mehr, die Dekanülierung von der Trachealkanüle gelang nach einer weiteren Trainingswoche. In den verbleibenden 11 Monaten Beobachtungszeitraum wurde kein einziger weiterer bronchopulmonaler Infekt festgestellt. Die postero-laterale Platzierung der Stimulationselektroden ist laut einer weiteren Studie der selben Arbeitsgruppe (an 6 gesunden Probanden) möglicherweise effektiver als die anteriore Platzierung⁷⁴. Allerdings liegen auch in diesem Fall keine Daten klinischer Studien vor, so dass nicht angegeben werden kann, ob die nicht atemgetriggerte, posterolaterale Abdomenstimulation ähnlich effizient die Rate von Pneumonien oder anderer pulmonaler Komplikationen senken kann, wie die hier berichtete atemgetriggerte Abdomenstimulation.

Gollee et al. resümieren in ihrem zusammenfassenden Tutorial Review 2008 zu Recht abschließend, dass die zu dieser Zeit wie heute überhaupt angewandten Systeme zur funktionellen Elektrostimulation der Abdominalmuskulatur zur

Atemunterstützung überwiegend experimentellen Charakters sind und noch zu viel medizinisches Personal in der Anwendung benötigen⁷⁵.

Zumindest mit Blick auf das hier vorgestellte System können wir dieser Schlussfolgerung aus heutiger Sicht nur noch bedingt folgen: Auch atemgetriggerte abdominelle Stimulationssysteme sind nach entsprechender Schulung durch medizinisches Personal problemlos anwendbar und sehr effizient.

4.4 Vergleich zu anderen Möglichkeiten der Atemunterstützung

Nichtinvasive (überwiegend physiotherapeutische) Techniken zur Atmungsunterstützung und Sekretmobilisation bei tetraplegischen Patienten finden sich in unterschiedlichsten Therapieprotokollen seit Jahrzehnten in breiter klinischer Anwendung⁷⁶⁻⁸¹. Trotzdem bleiben Komplikationen des Respirationstraktes auch in aktuellen Erhebungen Hauptmortalitäts- und -morbidityursache bei Patienten mit akutem oder chronischem hohem Querschnittsyndrom^{7,82}.

Invasive Verfahren wie das bilaterale Phrenikuspacing, Spinal Cord Stimulation (SCS) oder Magnetstimulation kommen hingegen überwiegend in spezialisierten Zentren zur Anwendung.

Das **Diaphragmapacing durch N. Phrenikus-Stimulation** (Phrenic Nerve Stimulation, PNS) kann indiziert sein bei sehr hohen Halsmarkverletzungen (C1-C2), da hier die zweiten Motoneurone, die auf Höhe C3 liegen und deren Axone den N. phrenicus bilden, noch intakt sind. Es kommen Schrittmachersysteme zum Einsatz, die entweder zweizeitig durch eine beidseitige Thorakotomie oder durch eine Mediansternotomie implantiert werden⁸³, was als solches für einen tetraplegischen Patienten schon eine körperliche Herausforderung darstellt. Le Pimpec-Barthes et al. haben seit 1997 bei ausgewählten Patienten (n = 20) die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) zur Elektrodenimplantation angewandt⁸⁴, DiMarco beschreibt 2006 an einem Case Report eine laparoskopische Operationstechnik, bei der die Elektroden von intraabdominell direkt an den Eintrittspunkten des N. phrenikus in das Diaphragma eingebracht werden⁸⁵. Um diese intraoperativ aufzuspüren wurde eigens eine spezielle Mapping-Technik entwickelt⁸⁶.

Die Implantation der Stimulationselektroden ist frühestens ein Jahr nach initialem Trauma möglich, da ausgeschlossen werden muss, dass eine Spontanerholung der Diaphragmainnervation eintritt, die ein invasives Verfahren nicht mehr rechtfertigt. Selbst bei nachgewiesener intakter Funktion des N. Phrenikus gelingt nur bei etwa 50 % der Patienten eine erfolgreiche Elektrostimulation des Diaphragma. Zusätzlich verbleibt das grundlegende Problem, dass die Stimulation nicht synchronisiert mit der Interkostalmuskulatur erfolgt, so dass für eine koordinierte Spontanatmung und erst recht für einen erfolgreichen Hustenstoß die ständige Aufmerksamkeit des Patienten erforderlich ist. Aufgrund der zahlreichen perioperativen Komplikationsmöglichkeiten und gemessen an der Komplexität des Verfahrens scheint auch führenden Forschungsgruppen die Indikation zur beidseitigen PNS limitiert^{24,25,28,87}. Hirschfeld et al. berichten hingegen 2008 von ermutigenden Ergebnissen bei 32 Patienten mit hoher Querschnittverletzung (C0-C2), die einen bilateralen Phrenikuspacer erhalten hatten: Die Rate an Infektionen des Respirationstraktes war in der Pacergruppe signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe, die maschinell atmungsunterstützt wurde²⁸. Romero et al. berichteten 2012 in einer retrospektiven Studie über 126 Patienten mit hohem Querschnittssyndrom (C0-C2), von den 88 mechanisch atmungsunterstützt waren und 38 bilateral phrenikusstimuliert wurden. In der PNS-Gruppe war die Mortalität signifikant reduziert und die mittlere Überlebenszeit länger⁸⁸. Detaillierte Morbiditätsdaten und Komplikationsraten werden nicht berichtet, da es sich um eine retrospektive Datenbankanalyse handelte, die nur die mittlere Überlebenszeit bestimmte. Insgesamt scheint aber im Vergleich das hier vorgestellte Verfahren zur abdominalen Elektrostimulation bei vergleichbar guten Ergebnissen (hier sogar signifikante Reduktion von Pneumonien nach CDC-Kriterien) das geeignetere Verfahren zur Atmungsunterstützung zu sein. Der entscheidende Grund ist, dass beim hier vorgestellten System die Kontraktion der Abdomenmuskulatur bei Elektrostimulation atmungssynchronisiert und nichtinvasiv erfolgt.

Ebenfalls aufgrund seiner Invasivität nur gering verbreitet ist die **Spinal Cord Stimulation (SCS)**²² im Bereich der unteren Brustwirbelsäule zur Unterstützung der Spontanatmung und des Hustenstoßes. DiMarco et al. berichten 2014 in

einer 5-Jahres-Followup-Studie (n = 10) zur Infektionsrate des Respirationstraktes bei Patienten mit zervikalem Querschnittsyndrom eine signifikante Reduktion akuter respiratorischer Infektionen von $1,4 \pm 0,3$ Ereignissen pro Patient und Jahr vor Implantation des SCS-Systems auf $0,2 \pm 0,1$ Ereignisse pro Patient und Jahr nach Implantation des Stimulationssystems. Die Sekretmobilisation war erleichtert, der Bedarf an entsprechend qualifiziertem Personal und an zusätzlichem Sekretmanagement der Atemwege signifikant reduziert⁸⁹. Obwohl von den funktionellen Ergebnissen her sehr vielversprechend^{23,90}, stehen dieser Behandlungsoption durch die rückenmarknahe Lage der Stimulationselektroden verfahrensbedingt einige Gründe entgegen: Liquorleckage (durch die, je nach System, auch subdurale Lage bedingt), Einblutungen postoperativ oder im Verlauf durch Gefäßarrosion, Infektionen, Hämatombildung, Elektrodenmigration, Elektrodenbruch oder fibrotische Abkapselung der Stimulationselektroden mit konsekutiv verringerter Funktionalität sind vielfach beschriebene Komplikationen der SCS^{91,92}. Defekte, fehlplatzierte oder verschlissene Komponenten zu tauschen ist bei einem invasiven Verfahren allerdings ungleich aufwändiger und komplikationsträchtiger als bei einem nicht-invasiven Verfahren.

Eine weitere nicht-invasive Möglichkeit der Atem- und Hustenunterstützung ist die **funktionelle Magnetstimulation (FMS)**. Durch perkutane Stimulation der unteren thorakalen Spinalnerven kann die Abdominalmuskulatur stimuliert und die Bauchwand stabilisiert werden^{93,94}. Lin et al. konnten bereits 1998 zeigen, dass es möglich ist, bei gesunden Probanden mittels FMS expiratorische Muskelgruppen zu stimulieren⁹⁵. Die selbe Arbeitsgruppe konnte im gleichen Jahr ebenfalls zeigen, dass mittels FMS bei tetraplegischen Patienten der Hustenstoß deutlich verbessert werden kann³⁰. Nichtsdestotrotz leidet die FMS, obwohl nicht-invasiv, an einigen teils gravierenden Nachteilen. Die technischen Anforderungen an ein solches System sind sehr hoch: Ein Hochspannungspulsgenerator (Hochspannungsanschluss nötig!) muss eine Stromstärke von 5000 Ampère erzeugen, um in der Magnetspule, die dem Rücken des Patienten anliegt, eine magnetische Feldstärke von etwa 1 Tesla für die Dauer von 1 ms zu generieren. Hierbei ist die kurze Impulsdauer das Hauptproblem, die

allerdings notwendig ist, da ein lang anliegendes Magnetfeld keinen Strom im Nerven induziert, sondern nur ein hochfrequentes Wechselfeld. 500 Joule elektrischer Energie müssen innerhalb von $100 \mu\text{s}$ aus dem Speicherkondensator in die Stimulatorspule übertragen werden. Elektrische Leistung (gemessen in Watt) entspricht Joule/s. Hieraus ergibt sich eine elektrische Leistungsaufnahme von $5.000.000 \text{ W}$ (5 MW!) in einer zehntausendstel Sekunde⁹⁶. Noch vor wenigen Jahren war die so erzielte magnetische Feldstärke von 1 Tesla bei MRT-Geräten hochmodern, wobei im Falle der FMS weder eine Heliumkühlung noch supraleitende Magnetspulen zur Verfügung stehen. Diese technischen Herausforderungen bedingen große und unhandliche Geräte, die sich nicht für die Heimanwendung eignen oder gar portabel sind.

Des Weiteren ist die magnetische Feldstärke aus physikalischen Gründen am stärksten in der unmittelbaren Umgebung der Spule und nimmt im Quadrat zur Entfernung von der Spule ab. Die Fokussierung eines magnetischen Feldes gelingt nur sehr begrenzt und hängt von der Gestaltung der Spule ab, was bedeutet, dass die Spule sehr exakt platziert werden muss. Dies erfordert geschultes Personal und begrenzt die Anwendbarkeit in der täglichen Routine, da schon eine geringe Dislokation der Stimulatorspule zum Verlust der Muskelaktivierung führt und damit die Stimulation zunichte macht.

Hierüber hinaus ist FMS bei Patienten mit Implantaten aus ferromagnetischen Materialien aus naheliegenden Gründen kontraindiziert. Dies schränkt die Anwendung bei Patienten mit einer traumatischen Halswirbelsäulenverletzung empfindlich ein, da bei den meisten dieser Patienten die Halswirbelsäule stabilisiert werden muss. Neuere, nicht ferromagnetische Materialien könnten dieses Problem umgehen, haben sich aber in der breiten klinischen Anwendung noch nicht durchgesetzt.

Aufgrund der dargestellten umfangreichen Schwierigkeiten liegen klinische Mortalitäts- und Morbiditätsstudien der FMS bei tetraplegischen Patienten nicht vor und das Verfahren hat sich nach einigen euphorischen Publikationen Ende der Neunzigerjahre im 21. Jahrhundert nie in der breiten Anwendung durchgesetzt.

4.5 Limitationen des Verfahrens

Aufgrund seiner fehlenden Invasivität und vergleichsweise unkomplizierten Anwendbarkeit ist die funktionelle Elektrostimulation grundsätzlich bei vielen Patienten gut anwendbar und wird vielfach klinisch praktiziert.

Die Anwendung von Klebeelektroden auf der Haut ist jedoch bei Patienten mit vorbestehenden Hauterkrankungen oder Infektionen der Hautanhangsgebilde nur eingeschränkt möglich.

Umstritten ist die Anwendung bei Patienten, die einen Herzschrittmacher tragen. Schrittmachermodelle, die kein Sensing haben und auf eine Impulsfrequenz fest eingestellt sind, werden allgemein als unproblematisch betrachtet, da hier wenig Ansatzmöglichkeiten bestehen, die Schrittmacherfunktion zu stören. Schrittmacher mit aktiver Sensing-Funktion und erst recht automatische Kardioverter / Defibrillatoren (AICDs) hingegen stellen zur Zeit eine absolute Kontraindikation für die elektrische Abdomenstimulation dar. Da die Oberflächenelektroden in der hier berichteten Anwendung jedoch abdominell platziert, die entsprechenden Gegenelektroden nur wenige Zentimeter entfernt platziert werden und die Stimulationsfrequenz sehr weit von der normalen Herzfrequenz oder gar einer Flimmerfrequenz entfernt ist, ist die Wahrscheinlichkeit einer Schrittmacherfehlfunktion aus theoretischen Überlegungen heraus wahrscheinlich eher gering. Zur Anwendung von FES im unteren Rumpfbereich liegen hierzu keine veröffentlichten Daten vor, insofern wäre dies in zukünftigen Studien zu überprüfen. Vernon W. Lin rät 2003 zu großer Vorsicht in der Anwendung von FES oder vergleichbaren Verfahren bei Patienten mit jeder Form von elektrisch aktiven Implantaten⁹⁶. Da die funktionelle Elektrostimulation jedoch keineswegs exklusiv am Abdomen praktiziert wird, sondern in vielfältiger Weise unter anderem in der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten eingesetzt wird, lassen sich oft zuverlässig Informationen durch den Hersteller des Schrittmachersystems gewinnen, ob das System für die Anwendung von FES geeignet ist.

Die Patientenbefragung ihrerseits konnte ein Problem aufzeigen, das bei der Bewertung der Ergebnisse dieser prospektiven Studie aufkommt: Während die

Probandenangaben gegen Ende des jeweiligen Stimulationszeitraumes von 90 Tagen im Vergleich zum Beginn eher gegen „unangenehm“ und „schränkt ein“ tendierten, wenn auch nicht statistisch signifikant, war bei den Fragen nach subjektiv „besserer Atmung“ und „stärkerem Hustenstoß“ ein hierzu inverser Trend vor. 66,6 % der Probanden gaben am Ende des Stimulationszeitraumes (versus 22,2 % zu Beginn) an, unter Stimulation subjektiv besser atmen zu können. Ebenfalls 66,6 % der Probanden gaben am Ende des Stimulationszeitraumes (versus 44,4 % zu Beginn) an, subjektiv das Gefühl zu haben, unter Stimulation einen stärkeren Hustenstoß produzieren zu können. Es darf mit Blick auf die leicht negativ tendierenden Patientenbewertungen bezüglich Discomfort und Einschränkung im Alltag nicht übersehen werden, dass es sich bei den Studienpatienten durchgehend um akut verunfallte Patienten handelt, die die Einschränkungen des Alltags nicht kannten, welche durch stationäre Wiederaufnahmen für einen tetraplegischen Patienten auftreten (intensivierte Atemwegspflege, Antibiotikagabe, mechanische Atemunterstützung am Respiator und dergleichen), und die ihnen durch atmungstriggerterte Abdomenstimulation vermutlich überwiegend erspart werden können.

4.6 Limitationen der Studie

Hier berichtet wird eine prospektive Proof-of-concept-Studie mit einer Fallzahl von 9 Patienten, was die statistische Aussagekraft naturgemäß insofern begrenzt, als dass bei einer geringen Fallzahl Einzelereignisse einen stärkeren statistischen Einfluss haben. Dennoch konnte unter Annahme eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 5 % und einer Power von 80 % eine statistisch signifikante Reduktion von Pneumonien nach CDC-Kriterien gezeigt werden.

Die vorliegende Studie unterliegt aufgrund ihres Proof-of-Concept-Charakters allerdings methodischen Einschränkungen: Da der Vergleich mit einer historischen Patientengruppe gewählt wurde, ist ein echter Vergleich der Ergebnisse von mit AFES behandelten und nicht mit AFES behandelten Patienten nicht möglich. In der hier vorliegenden Proof-of-Concept-Studie wurden die Patienten erst **nach** Eintreffen auf der Intensivstation in die Studie eingeschlossen. Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie, die im gleichen Zeitraum das

Outcome von mit AFES behandelten Patienten und nicht mit AFES behandelten Patienten vergleicht.

Ein weiteres methodisches Problem liegt im medizinischen Fortschritt, der zwischen der historischen Vergleichsgruppe (2002 – 2011) und der Studienpopulation der vorliegenden Studie (2011 – 2013) in verschiedenste klinische Behandlungskonzepte Einzug gehalten und zur Folge hatte, dass die Patienten der beiden Gruppen in vielerlei Hinsicht unterschiedlich behandelt wurden. Exemplarisch sei hier die Lehrmeinung zu lungenprotektiver Beatmung genannt, die ab dem Jahr 2000 grundlegend überdacht wurde⁹⁷. Ebenfalls etwa ab dem Jahr 2000 begann ein Überdenken medizinischer Behandlungsstrategien bezüglich der Anwendung von Kortikosteroiden nach spinalem Trauma (NASCIS-Schema entsprechend den National Acute Spinal Cord Injury Studies I-III^{98–102}). Diese Behandlungsschemata werden mittlerweile mindestens kontrovers diskutiert, wenn nicht gar als weitgehend obsolet angesehen^{103,104}, nicht zuletzt, weil bei den mit Methylprednisolon behandelten Patienten eine höhere Rate an Wundinfektionen, **Pneumonien** sowie septischen Verläufen aufgetreten war und aufgrund der Studiendaten von einer längeren Beatmungsdauer und einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation ausgegangen werden musste^{105,106}.

Des Weiteren bleibt die Frage bestehen, in wie fern sich die atemungsgetriggerte Abdomenstimulation auf die Krankheitsdauer auswirkt und ob hier (wie zu erwarten ist) aufgrund der durch stärkeren Hustenstoß besseren Atemwegsclearance ein verkürzter Krankheitsverlauf erzielt werden kann. Da keine Pneumonien nach CDC-Kriterien auftraten, konnte diese These im Rahmen der hier vorliegenden Studie nicht überprüft werden.

In die hier vorgestellte Studie wurden nur Patienten mit einem neu aufgetretenen Querschnittsyndrom aufgenommen. Daher konnte die Frage nicht untersucht werden, ob auch Patienten mit chronischer lSCI, die also schon seit Monaten oder Jahren an einem hohen Querschnittsyndrom leiden, von der atemungsgetriggerten funktionellen Elektrostimulation der Bauchwand profitieren, und wenn ja, wie stark. Bei diesen Patienten ist mit einer deutlicheren Atrophie der Abdomenmuskulatur und einem entsprechend höheren Trainingsaufwand zu rechnen, hierüber hinaus bestehen allerdings keine grundsätzlichen Bedenken,

warum durch die AFES nicht auch bei diesen Patienten die Rate an Pneumonien gesenkt werden können sollte.

2008 veröffentlichten Gollee et al.⁵³, deren Arbeitsgruppe ebenfalls ein automatisches Kontrollsystem zur atemgetriggerten Oberflächenstimulation der Abdominalmuskulatur entwickelt hat, eine Machbarkeitsstudie mit vier tetraplegischen Patienten, deren Verletzungszeitraum 3, 9, 12 und 60 Monate zurück lag. Es wurden ausschließlich physiologische und keine Morbiditäts- und Mortalitätsdaten untersucht. Allerdings weisen das gemessene Tidalvolumen und die berichteten Peakflow-Werte auf eine Korrelation zwischen dem Zeitraum, der seit dem HWS-Trauma vergangen war und der erzielbaren Verbesserung der respiratorischen Parameter hin (wenn auch diese Korrelation nicht statistisch untersucht wurde): Sowohl die absolut gemessenen Werte für das Tidalvolumen und den Peakflow beim Hustenstoß, wie auch die relativen Werte zur Veränderung der Respirationsparameter unter Stimulation waren bei den Probanden mit kürzer zurückliegender Verletzung geringer. Im Studienprotokoll war allerdings kein formales Training der Abdomenmuskulatur vorgesehen.¹⁰⁷

4.7 Ausblick

Bereits 2005 schreibt DiMarco, der seinerseits eher invasive Techniken wie das N. Phrenikus-Pacing und SCS-Systeme favorisiert und hier federführend in der Entwicklung ist, dass die elektrische Oberflächenstimulation eine vielversprechende Technik ist, um den Hustenstoß bei Patienten mit hohem Querschnittsyndrom zu verbessern. Es sei zu hoffen, dass dieses Verfahren „die Inzidenz von Atemwegsinfektionen, Atelektasen und Lungenversagen bei Patienten mit Rückenmarkverletzung senken und so die Mortalität und Morbidität reduzieren kann, die mit diesen Komplikationen assoziiert wird.“³⁵

Auch Gollee et al. konnten 2008 zeigen, dass das Tidalvolumen und der Hustenstoß durch funktionelle Elektrostimulation der Bauchwand auch bei länger zurück liegender Verletzung signifikant gesteigert werden kann.¹⁰⁷

Butler et al. zeigten 2011 an 11 Patienten mit hohem Querschnittsyndrom, dass durch elektrische Oberflächenstimulation des Abdomens der expiratorische Spitzenfluss und das expiratorische Tidalvolumen um etwa 40 % gesteigert

werden können⁵⁵. Sie fassen zusammen, dass durch einen kosteneffizienten und portablen Stimulator wie bei der abdominellen FES ein funktioneller Hustenstoß produziert werden und durch die einfache Anbindung an individuelle Trigger eine funktionelle Unabhängigkeit unterstützt werden kann.

Keine dieser Arbeitsgruppen hat bereits ein fertiges Endgerät in der klinischen Anwendung bezüglich Morbidität und Mortalität in Studien überprüft oder gar in prospektiven und randomisierten Studien angewandt. Mit geringen methodischen Einschränkungen konnten wir hier die klinische Wirksamkeit eines solchen Systems belegen. In der derzeitig laufenden, multizentrischen, prospektiv-randomisierten Studie zur atemabhängigen elektrischen Bauchmuskulstimulation bei Patienten mit einer akuten Tetraplegie (Multi-AbdomenStim) wird ein echter Vergleich zwischen konservativem Atemwegstraining und elektrisch stimuliertem Training möglich sein. In unserer Überzeugung wird sich die funktionelle Elektrostimulation der Abdomenmuskulatur aufgrund ihrer vergleichsweise unkomplizierten und kompakten Technik ohne gravierenden Diskomfort für den Patienten gut im klinischen Alltag einsetzen lassen, die Rate von Komplikationen des Respirationstraktes deutlich reduzieren und so zu einer massiven Reduktion der Behandlungskosten führen.

4.8 Relevanz

Die Inzidenz traumatischer Halsmarkverletzungen bleibt hoch: In einer Übersichtsarbeit für die International Spinal Cord Society (ISCoS) von 2014¹⁰⁸ geben die Autoren die Inzidenz traumatischer Rückenmarkschädigungen in Nordamerika mit 40 / 1 Mio. Einwohner, in Westeuropa mit 16 / 1 Mio. Einwohner (Deutschland 10,7 / 1 Mio. Einwohner) an. Die globale Inzidenz traumatischer Rückenmarkschädigungen beträgt 23 / 1 Mio. Einwohner. Für Deutschland bedeutet dies etwa 1000 Fälle pro Jahr.

Bei weniger als 1 % dieser Patienten gelingt eine restitutio ad integrum^{7,82}, weswegen sich die Behandlung des Querschnittsyndroms nach der initialen Versorgungsphase auf die Vermeidung von Sekundärkomplikationen konzentriert. Dem entsprechend ist das Management der oberen und unteren Atemwege von größter Bedeutung um Morbidität und Mortalität zu senken¹⁰⁹. In

vielen Studien konnte gezeigt werden, dass Atemwegkomplikationen wie Pneumonie und Atelektasenbildung die Hauptmortalitäts- und -morbidityursache dieser speziellen Patientengruppe darstellen^{5,11,39} und es darf, wie eingangs dargestellt, nicht überraschen, dass hierdurch sehr hohe Akut- und Dauerbehandlungskosten entstehen^{5,39,47}.

Die Ziele der AFES sind:

- Reduktion von pulmonalen Infekten und Pneumonien
- Verkürzung des Weaningzeitraumes vom Respirator, sowohl auf Intensiv- wie auch auf Normalstation
- eine größere Unabhängigkeit der Betroffenen von pflegerischer, physiotherapeutischer und ärztlicher Betreuung
- Reduktion von Morbidität und Mortalität

Jedes dieser Ziele würde für sich allein genommen schon deutlich die stationären und nachstationären Behandlungskosten reduzieren.

4.9 Schlussfolgerung

Die hier vorliegende Arbeit berichtet über eine prospektive Proof-of-concept-Studie, die ihrer Natur entsprechend (n = 9) in ihrer Aussagekraft limitiert ist. Es wurden, um die dargestellte statistische Power zu erreichen (siehe hierzu Kap. 2.2.1, S. 15), 15 Patienten benötigt, von denen neun ohne Pneumonie nach CDC-Kriterien bleiben sollten. Die Studie konnte vorzeitig beendet werden, da gleich **die ersten neun eingeschlossenen Patienten** diese Kriterien erfüllten und ohne Pneumonie blieben.

Sollten sich diese Ergebnisse bestätigen, wovon wir ausgehen, stünde mit dem durch unsere Arbeitsgruppe entwickelten atemsynchronisierten Abdomenstimulator ein sehr kompaktes, transportables und leicht zu bedienendes Instrument zur Verfügung, um Morbidität und Mortalität dieser speziellen Patientengruppe und damit stationäre und nachstationäre Behandlungskosten deutlich zu senken. Insbesondere im Vergleich mit anderen (überwiegend invasiven) Atmungsunterstützungsverfahren wie PNS, SCS und FMS überzeugt die AFES sowohl durch ihre Handhabbarkeit, Wirksamkeit und ihr äußerst günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis.

5 Zusammenfassung

Komplikationen des Respirationstraktes gehörten und gehören weiter wie vielfach berichtet zu den Hauptmorbiditäts- und -mortalitätsursachen von Patienten mit hohem Querschnittsyndrom (Verletzungshöhe C4 – Th3). Die fehlende motorische Innervation der Bauchwand bewirkt eine ineffizientere Atemmechanik mit geringerem Tidalvolumen und schwächerem Hustenstoß, was die Atemwegsclearance stark einschränkt.

Da so für einen Querschnittpatienten leicht eine lebensbedrohliche Situation entsteht, ist meist eine stationären Wiederaufnahme oder sogar einer intensivmedizinische Behandlung notwendig, was zu hohen Behandlungskosten führt. Im Falle des akuten, traumatischen Querschnittsyndroms verlängern pulmonale Komplikationen den intensivstationären und gesamtstationären Aufenthalt und führen so auch im akuten Verletzungsfall zu hohen Kosten. Falls die Rate an pulmonalen Infektionen und Pneumonien gesenkt, der Weaningzeitraum vom Respirator und so der stationäre Aufenthalt verkürzt und die Morbidität und Mortalität gesenkt werden könnten, wäre eine deutliche Kostenreduktion zu erwarten. Hierüber hinaus würde der geringere Bedarf invasiver Sekretmobilisation weniger Fachpersonal benötigen und den betroffenen Patienten vermutlich einige sehr unangenehme Prozeduren ersparen.

Es wurde ein System zur atemabhängigen funktionellen Elektrostimulation (AFES) der Abdominalmuskulatur zur Anwendung bei Patienten mit zervikalem Querschnittsyndrom entwickelt. Dieses System kann auf verschiedene Art und Weise (Flowwandler an der Trachealkanüle, Mundstück, Kopplung an ein stationäres oder ein Heimbeatmungsgerät) In- und Expiration sowie den Versuch eines Hustenstoßes detektieren.

Wird Expiration oder ein Hustenstoß festgestellt, erfolgt eine mehrkanalige Stimulation der Bauchwand durch Oberflächenelektroden. Dies verhindert paradoxe Abdomenexkursionen und verbessert das Tidalvolumen sowie den Spitzenfluss beim Hustenstoß und damit die Atemwegsclearance.

Ziel der geplanten Studie war die Senkung der Pneumonien nach CDC-Kriterien während eines Stimulationszeitraumes von 90 Tagen. Hierüber hinaus wurde mittels Patientenbefragung die Akzeptanz des Verfahrens untersucht.

Zwischen 10/2011 und 11/2012 wurden 11 Patienten in die Studie eingeschlossen, ein Patient brach die Studie ab, ein anderer wurde verlegt. Die Studie konnte vorzeitig beendet werden, weil bei keinem der ersten 9 teilnehmenden Patienten im Stimulationszeitraum eine Pneumonie nach CDC-Kriterien auftrat. Komplikationen in Zusammenhang mit der Stimulation wurden nicht beobachtet. Die Atemparameter Tidalvolumen und in- und expiratorischer Fluss waren nichtsignifikant erhöht, beim expiratorischen Spitzenfluss während des Hustenstoße konnte jedoch eine statistisch signifikante Erhöhung gezeigt werden.

In der Patientenbefragung gaben 6 der 9 Patienten (67 %) durch die Stimulation eine deutliche Verbesserung der Atmung und des Hustenstoßes an.

Es konnte gezeigt werden, dass AFES die Rate an nosokomialen Pneumonien bei Patienten mit einer frischen Verletzung des unteren Halsmarkes signifikant reduziert. Mit dem entwickelten System steht ein kompaktes, transportables und leicht zu bedienendes Instrument zur Verfügung, um Morbidität und Mortalität dieser speziellen Patientengruppe und damit stationäre und nachstationäre Behandlungskosten deutlich zu senken.

6 Literaturverzeichnis

1. Carter, R. E. Respiratory aspects of spinal cord injury management. *Paraplegia* **25**, 262–266 (1987).
2. DeVivo, M. J., Kartus, P. L., Stover, S. L., Rutt, R. D. & Fine, P. R. Cause of death for patients with spinal cord injuries. *Arch. Intern. Med.* **149**, 1761–1766 (1989).
3. Berney, S., Bragge, P., Granger, C., Opdam, H. & Denehy, L. The acute respiratory management of cervical spinal cord injury in the first 6 weeks after injury: a systematic review. *Spinal Cord Off. J. Int. Med. Soc. Paraplegia* (2010). doi:10.1038/sc.2010.39
4. Fishburn, M. J., Marino, R. J. & Ditunno, J. F., Jr. Atelectasis and pneumonia in acute spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **71**, 197–200 (1990).
5. Jackson, A. B. & Groomes, T. E. Incidence of respiratory complications following spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **75**, 270–275 (1994).
6. Rabadi, M. H., Mayanna, S. K. & Vincent, A. S. Predictors of mortality in veterans with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* **51**, 784–788 (2013).
7. Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance. *J. Spinal Cord Med.* **37**, 117–118 (2014).
8. Arora, N., Suratt, P. & Rochester, D. Respiratory muscle and ventilatory function in spinal cord injury. *Clin Res* **26**, 443–444 (1978).
9. Chatwin, M. *et al.* Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. *Eur. Respir. J.* **21**, 502–508 (2003).
10. Homnick & Douglas N. Mechanical insufflation-exsufflation for airway mucus clearance. *Respir. Care* **52**, 1296–1305; discussion 1306–1307 (2007).
11. Seidl, R. O., Wolf, D., Nusser-Müller-Busch, R. & Niedeggen, A. Airway management in acute tetraplegics: a retrospective study. *Eur. Spine J. Off. Publ. Eur. Spine Soc. Eur. Spinal Deform. Soc. Eur. Sect. Cerv. Spine Res. Soc.* (2010). doi:10.1007/s00586-010-1328-7

12. Kirshblum, S. C. *et al.* International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011). *J. Spinal Cord Med.* **34**, 535–546 (2011).
13. Kirshblum, S. C. *et al.* Reference for the 2011 revision of the international standards for neurological classification of spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med.* **34**, 547–554 (2011).
14. Janda, V. *Muscle Function Testing*. (Butterworth-Heinemann, 1983).
15. Fishburn, M. J., Marino, R. J. & Ditunno, J. F., Jr. Atelectasis and pneumonia in acute spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **71**, 197–200 (1990).
16. Martin, N. D. *et al.* The mortality inflection point for age and acute cervical spinal cord injury. *J. Trauma* **71**, 380–385; discussion 385–386 (2011).
17. DRINKER P & McKHANN CF. The use of a new apparatus for the prolonged administration of artificial respiration: I. a fatal case of poliomyelitis. *J. Am. Med. Assoc.* **92**, 1658–1660 (1929).
18. Colice, G. in *Principles and Practice of Mechanical Ventilation* (ed. Tobin, M.) 1–35 (Mcgraw-hill, 1994).
19. Kacmarek, R. M. The Mechanical Ventilator: Past, Present, and Future. *Respir. Care* **56**, 1170–1180 (2011).
20. Snider, G. L. Historical Perspective on Mechanical Ventilation: from Simple Life Support System to Ethical Dilemma. *Am. Rev. Respir. Dis.* **140**, S2–S7 (1989).
21. Young, J. D. & Sykes, M. K. Assisted ventilation. 1. Artificial ventilation: history, equipment and techniques. *Thorax* **45**, 753–758 (1990).
22. DiMarco, A. F., Kowalski, K. E., Geertman, R. T. & Hromyak, D. R. Spinal cord stimulation: a new method to produce an effective cough in patients with spinal cord injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **173**, 1386–1389 (2006).
23. DiMarco, A. F., Kowalski, K. E., Geertman, R. T. & Hromyak, D. R. Lower thoracic spinal cord stimulation to restore cough in patients with spinal cord injury: results of a National Institutes of Health-sponsored clinical trial. Part I: me-

thodology and effectiveness of expiratory muscle activation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **90**, 717–725 (2009).

24. DiMarco, A. F. Phrenic nerve stimulation in patients with spinal cord injury. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **169**, 200–209 (2009).

25. DiMarco, A. F., Onders, R. P., Ignagni, A., Kowalski, K. E. & Mortimer, J. T. Phrenic nerve pacing via intramuscular diaphragm electrodes in tetraplegic subjects. *Chest* **127**, 671–678 (2005).

26. DiMarco, A. F., Takaoka, Y. & Kowalski, K. E. Combined intercostal and diaphragm pacing to provide artificial ventilation in patients with tetraplegia. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **86**, 1200–1207 (2005).

27. Glenn, W. W., Holcomb, W. G., Shaw, R. K., Hogan, J. F. & Holschuh, K. R. Long-term ventilatory support by diaphragm pacing in quadriplegia. *Ann. Surg.* **183**, 566–577 (1976).

28. Hirschfeld, S., Exner, G., Luukkaala, T. & Baer, G. A. Mechanical ventilation or phrenic nerve stimulation for treatment of spinal cord injury-induced respiratory insufficiency. *Spinal Cord Off. J. Int. Med. Soc. Paraplegia* **46**, 738–742 (2008).

29. POLKEY, M. I. *et al.* Functional Magnetic Stimulation of the Abdominal Muscles in Humans. *Am J Respir Crit Care Med* **160**, 513–522 (1999).

30. Lin, V. W. H., Singh, H., Chitkara, R. K. & Perkash, I. Functional magnetic stimulation for restoring cough in patients with tetraplegia. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **79**, 517–522 (1998).

31. Han, B. H., Lee, S. Y., Kim, J. H. & Yi, J. H. Some technical aspects of magnetic stimulation coil design with the ferromagnetic effect. *Med. Biol. Eng. Comput.* **41**, 516–518 (2003).

32. Jalinous, R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.* **8**, 10–25 (1991).

33. Loveridge, B. M. & Dubo, H. I. Breathing pattern in chronic quadriplegia. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **71**, 495–499 (1990).

34. Stocker, R. & Bürgi, U. Respiratorische Probleme nach Halsmarkverlet-

- zungen. *Schweiz Med Wochenschr* **128**, 1462–1466 (1998).
35. DiMarco, A. F. Restoration of respiratory muscle function following spinal cord injury. Review of electrical and magnetic stimulation techniques. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **147**, 273–287 (2005).
 36. Creasey, G. *et al.* Electrical stimulation to restore respiration. *J. Rehabil. Res. Dev.* **33**, 123–132 (1996).
 37. DiMarco, A. F. Neural prostheses in the respiratory system. *J. Rehabil. Res. Dev.* **38**, 601–607 (2001).
 38. Wang, A. Y., Jaeger, R. J., Yarkony, G. M. & Turba, R. M. Cough in spinal cord injured patients: the relationship between motor level and peak expiratory flow. *Spinal Cord* **35**, 299–302 (1997).
 39. Zimmer, M. B., Nantwi, K. & Goshgarian, H. G. Effect of Spinal Cord Injury on the Respiratory System: Basic Research and Current Clinical Treatment Options. *J. Spinal Cord Med.* **30**, 319–330 (2007).
 40. McMichan, J. C., Michel, L. & Westbrook, P. R. Pulmonary dysfunction following traumatic quadriplegia. Recognition, prevention, and treatment. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **243**, 528–531 (1980).
 41. Cotton, B. A. *et al.* Respiratory complications and mortality risk associated with thoracic spine injury. *J. Trauma* **59**, 1400–1407; discussion 1407–1409 (2005).
 42. Grossman, R. G. *et al.* Incidence and severity of acute complications after spinal cord injury. *J. Neurosurg. Spine* **17**, 119–128 (2012).
 43. Bach, J. R. Mechanical insufflation-exsufflation. comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *CHEST J.* **104**, 1553–1562 (1993).
 44. Kiwerski, J. E. Factors contributing to the increased threat to life following spinal cord injury. *Paraplegia* **31**, 793–799 (1993).
 45. Frankel, H. L. *et al.* Long-term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation. *Spinal Cord* **36**, 266–274 (1998).
 46. DeVivo, M. J., Krause, J. S. & Lammertse, D. P. Recent trends in mortality

and causes of death among persons with spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **80**, 1411–1419 (1999).

47. Winslow, C., Bode, R. K., Felton, D., Chen, D. & Meyer, P. R., Jr. Impact of respiratory complications on length of stay and hospital costs in acute cervical spine injury. *Chest* **121**, 1548–1554 (2002).

48. McLachlan, A. J., McLean, A. N., Allan, D. B. & Gollee, H. Changes in pulmonary function measures following a passive abdominal functional electrical stimulation training program. *J. Spinal Cord Med.* **36**, 97–103 (2013).

49. Cheng, P.-T., Chen, C.-L., Wang, C.-M. & Chung, C.-Y. Effect of neuromuscular electrical stimulation on cough capacity and pulmonary function in patients with acute cervical cord injury. *J. Rehabil. Med.* **38**, 32–36 (2006).

50. Hascakova-Bartova, R., Dinant, J.-F., Parent, A. & Ventura, M. Neuro-muscular electrical stimulation of completely paralyzed abdominal muscles in spinal cord-injured patients: a pilot study. *Spinal Cord* **46**, 445–450 (2008).

51. Langbein, W. E. *et al.* Pulmonary function testing in spinal cord injury: effects of abdominal muscle stimulation. *J. Rehabil. Res. Dev.* **38**, 591–597 (2001).

52. Stanic, U., Kandare, F., Jaeger, R. & Sorli, J. Functional electrical stimulation of abdominal muscles to augment tidal volume in spinal cord injury. *IEEE Trans. Rehabil. Eng. Publ. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **8**, 30–34 (2000).

53. Gollee, H., Hunt, K. J., Allan, D. B., Fraser, M. H. & McLean, A. N. A control system for automatic electrical stimulation of abdominal muscles to assist respiratory function in tetraplegia. *Med. Eng. Phys.* **29**, 799–807 (2007).

54. McBain, R. A., Boswell-Ruys, C. L., Lee, B. B., Gandevia, S. C. & Butler, J. E. Electrical Stimulation of Abdominal Muscles to Produce Cough in Spinal Cord Injury: Effect of Stimulus Intensity. *Neurorehabil. Neural Repair* (2014). doi:10.1177/1545968314552527

55. Butler, J. E. *et al.* Posterolateral surface electrical stimulation of abdominal expiratory muscles to enhance cough in spinal cord injury. *Neurorehabil. Neural Repair* **25**, 158–167 (2011).

56. Robert Koch-Institut, Berlin. *Definition nosokomialer Infektionen* (CDC-

Definitionen). (MB Medienhaus Berlin, 2008).

57. Horan, T. C., Andrus, M. & Dudeck, M. A. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am. J. Infect. Control* **36**, 309–332 (2008).

58. Liebscher, T., Niedeggen, A., Estel, B. & Seidl, R. O. Airway complications in traumatic lower cervical spinal cord injury: A retrospective study. *J. Spinal Cord Med.* (2014). doi:10.1179/2045772314Y.0000000254

59. Cox DR. Regression models and life-tables. *J. Roy. Statist. Soc. Ser. B* **(34)**, 182–220 (1972).

60. Freedman, D. *Statistical models: theory and practice*. (Cambridge University Press, 2009).

61. Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biom. Bull.* **1**, 80–83 (1945).

62. Pearson, K. On the Criterion that a given System of Deviations from the Probable in the Case of a Correlated System of Variables is such that can be reasonably supposed to have arisen from Random Sampling. *Philos. Mag.* **50**, 157–175 (1900).

63. Steeves, J. D. *et al.* Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord* **45**, 206–221 (2006).

64. Loveridge, B., Sani, R. & Dubo, H. I. Breathing pattern adjustments during the first year following cervical spinal cord injury. *Paraplegia* **30**, 479–488 (1992).

65. Mansel, J. K. & Norman, J. R. Respiratory complications and management of spinal cord injuries. *Chest* **97**, 1446–1452 (1990).

66. Golder, F. J., Reier, P. J., Davenport, P. W. & Bolser, D. C. Cervical spinal cord injury alters the pattern of breathing in anesthetized rats. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **91**, 2451–2458 (2001).

67. Saltzstein, R. & Melvin, J. Ventilatory compromise in spinal cord injury—a review. *J. Am. Paraplegia Soc.* **9**, 6–9 (1986).

68. Winslow, C. & Rozovsky, J. Effect of spinal cord injury on the respiratory system. *Am. J. Phys. Med. Rehabil. Assoc. Acad. Physiatr.* **82**, 803–814 (2003).
69. Claxton, A. R., Wong, D. T., Chung, F. & Fehlings, M. G. Predictors of hospital mortality and mechanical ventilation in patients with cervical spinal cord injury. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* **45**, 144–149 (1998).
70. Reid, W. D., Brown, J. A., Konnyu, K. J., Rurak, J. M. E. & Sakakibara, B. M. Physiotherapy secretion removal techniques in people with spinal cord injury: a systematic review. *J. Spinal Cord Med.* **33**, 353–370 (2010).
71. Gollee, H., Hunt, K. J., Allan, D. B., Fraser, M. H. & McLean, A. N. Automatic electrical stimulation of abdominal wall muscles increases tidal volume and cough peak flow in tetraplegia. *Technol. Health Care* **16**, 273–281 (2008).
72. Lee, B. B., Boswell-Ruys, C., Butler, J. E. & Gandevia, S. C. Surface Functional Electrical Stimulation of the Abdominal Muscles to Enhance Cough and Assist Tracheostomy Decannulation After High-Level Spinal Cord Injury. *Spinal Cord* **31**, 78–82 (2008).
73. Gollee, H., Hunt, K. J., Allan, D. B., Fraser, M. H. & McLean, A. N. A control system for automatic electrical stimulation of abdominal muscles to assist respiratory function in tetraplegia. *Med. Eng. Phys.* **29**, 799–807 (2007).
74. Lim, J., Gorman, R. B., Saboisky, J. P., Gandevia, S. C. & Butler, J. E. Optimal electrode placement for noninvasive electrical stimulation of human abdominal muscles. *J Appl Physiol* **102**, 1612–1617 (2007).
75. Gollee, H., hunt, K. J., Fraser, M. H. & McLean, A. N. Abdominal stimulation for respiratory support in tetraplegia: A tutorial review. *J. Autom. Control* **18**, 85–92 (2008).
76. Biering-Sørensen, F., Lehmann Knudsen, J., Schmidt, A., Bundgaard, A. & Christensen, I. Effect of respiratory training with a mouth-nose-mask in tetraplegics. *Paraplegia* **29**, 113–119 (1991).
77. Gross, D., Ladd, H. W., Riley, E. J., Macklem, P. T. & Grassino, A. The effect of training on strength and endurance of the diaphragm in quadriplegia. *Am. J. Med.* **68**, 27–35 (1980).
78. Liaw, M. Y., Lin, M. C., Cheng, P. T., Wong, M. K. & Tang, F. T. Resistive

inspiratory muscle training: its effectiveness in patients with acute complete cervical cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **81**, 752–756 (2000).

79. Lin, K. H., Chuang, C. C., Wu, H. D., Chang, C. W. & Kou, Y. R. Abdominal weight and inspiratory resistance: their immediate effects on inspiratory muscle functions during maximal voluntary breathing in chronic tetraplegic patients. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **80**, 741–745 (1999).

80. Loveridge, B., Badour, M. & Dubo, H. Ventilatory muscle endurance training in quadriplegia: effects on breathing pattern. *Paraplegia* **27**, 329–339 (1989).

81. Rutchik, A. *et al.* Resistive inspiratory muscle training in subjects with chronic cervical spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **79**, 293–297 (1998).

82. Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance. *J. Spinal Cord Med.* **35**, 68–69 (2012).

83. Glenn, W. W. & Phelps, M. L. Diaphragm pacing by electrical stimulation of the phrenic nerve. *Neurosurgery* **17**, 974–984 (1985).

84. Le Pimpec-Barthes, F. *et al.* Intrathoracic phrenic pacing: a 10-year experience in France. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **142**, 378–383 (2011).

85. DiMarco, A. F., Onders, R. P., Ignagni, A. & Kowalski, K. E. Inspiratory Muscle Pacing in Spinal Cord Injury: Case Report and Clinical Commentary. *J. Spinal Cord Med.* **29**, 95–108 (2006).

86. Onders, R. P., Dimarco, A. F., Ignagni, A. R., Aiyar, H. & Mortimer, J. T. Mapping the phrenic nerve motor point: the key to a successful laparoscopic diaphragm pacing system in the first human series. *Surgery* **136**, 819–826 (2004).

87. Eleftheriades, J. A. *et al.* Long-term follow-up of pacing of the conditioned diaphragm in quadriplegia. *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE* **25**, 897–906 (2002).

88. Romero, F. J. *et al.* Long-term evaluation of phrenic nerve pacing for respiratory failure due to high cervical spinal cord injury. *Spinal Cord* **50**, 895–898 (2012).

89. DiMarco, A. F., Kowalski, K. E., Hromyak, D. R. & Geertman, R. T. Long-term follow-up of spinal cord stimulation to restore cough in subjects with spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med.* **37**, 380–388 (2014).
90. DiMarco, A. F. *et al.* Lower thoracic spinal cord stimulation to restore cough in patients with spinal cord injury: results of a National Institutes of Health-Sponsored clinical trial. Part II: clinical outcomes. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **90**, 726–732 (2009).
91. Gibson-Corley, K. N., Flouty, O., Oya, H., Gillies, G. T. & Howard, M. A. Postsurgical Pathologies Associated with Intradural Electrical Stimulation in the Central Nervous System: Design Implications for a New Clinical Device. *Bio-Med Res. Int.* **2014**, 1–10 (2014).
92. Bendersky, D. & Yampolsky, C. Is Spinal Cord Stimulation Safe? A Review of Its Complications. *World Neurosurg.* **82**, 1359–1368 (2014).
93. Chokroverty, S. *et al.* Thoracic spinal nerve and root conduction: a magnetic stimulation study. *Muscle Nerve* **18**, 987–991 (1995).
94. Kyroussis, D. *et al.* Abdominal muscle fatigue after maximal ventilation in humans. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* **1985** **81**, 1477–1483 (1996).
95. Lin, V. W., Hsieh, C., Hsiao, I. N. & Canfield, J. Functional magnetic stimulation of expiratory muscles: a noninvasive and new method for restoring cough. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* **1985** **84**, 1144–1150 (1998).
96. in *Spinal cord medicine: principles and practice* (eds. Lin, V. W. & Cardenas, D. D.) 749–763 (Demos, 2003).
97. ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1301–1308 (2000).
98. Bracken, M. B. *et al.* Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* **251**, 45–52 (1984).
99. Bracken, M. B. *et al.* Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J. Neurosurg.* **63**, 704–713 (1985).

100. Bracken, M. B. *et al.* A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N. Engl. J. Med.* **322**, 1405–1411 (1990).
101. Bracken, M. B. *et al.* Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA* **277**, 1597–1604 (1997).
102. Bracken, M. B. *et al.* Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. *J. Neurosurg.* **89**, 699–706 (1998).
103. Hurlbert, R. J. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J. Neurosurg.* **93**, 1–7 (2000).
104. Short, D. Use of steroids for acute spinal cord injury must be reassessed. *BMJ* **321**, 1224 (2000).
105. Gerndt, S. J. *et al.* Consequences of high-dose steroid therapy for acute spinal cord injury. *J. Trauma* **42**, 279–284 (1997).
106. Himmelseher S, Baethmann J, Büttner J, Piek J & Unterberg AW. Zur Gabe von Kortikosteroiden nach akuter spinaler Traumatisierung. *Anästh Intensiv.* **40**, 716–726 (1999).
107. Gollee, H., Hunt, K. J., Allan, D. B., Fraser, M. H. & McLean, A. N. Automatic electrical stimulation of abdominal wall muscles increases tidal volume and cough peak flow in tetraplegia. *Technol. Health Care* **16**, 273–281 (2008).
108. Lee, B. B., Cripps, R. A., Fitzharris, M. & Wing, P. C. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord* **52**, 110–116 (2014).
109. Kornblith, L. Z. *et al.* Mechanical ventilation, weaning and extubation after spinal cord injury: a Western Trauma Association multicenter study. *J. Trauma Acute Care Surg.* **75**, 1060–1069; discussion 1069–1070 (2013).

7 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Stimulationsgerät RehaStim2 (HASOMED GmbH, Magdeburg) | 9 |
| Abbildung 2: Stimulierte Muskeln während des Ausatmens sowie Elektrodenposition, die übereinander befindlichen Elektrodenpaare (rot und blau) bilden jeweils einen Stimulationskanal..... | 10 |
| Abbildung 3: Integriertes System – der Stimulator erhält Daten vom Beatmungsgerät oder Spirometer und synchronisiert die Stimulationsaktivität..... | 11 |
| Abbildung 4: Angepasste Bedienoberfläche des Stimulationsgerätes | 12 |
| Abbildung 5: Aufgezeichnete Atem- und Stimulationsparameter | 13 |
| Abbildung 6: Auszug aus dem softwareseitig generierten PDF-Protokoll..... | 14 |
| Abbildung 7: Diagnosekriterien nosokomiale Pneumonie nach CDC (nach: Robert Koch- Institut, Berlin. <i>Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)</i>) ⁵⁶ | 16 |
| Abbildung 8: Expirationsdauer in Abhängigkeit der Stimulationsintensität im Studienverlauf..... | 31 |
| Abbildung 9: Expirationsvolumen (V_{Te}) in Abhängigkeit der Stimulationsintensität im Studienverlauf..... | 32 |
| Abbildung 10: Entwicklung des expiratorischen Peak-Flow über den gesamten Beobachtungszeitraum bei unterschiedlichen Stimulationsintensitäten | 32 |
| Abbildung 11: Abhängigkeit des Tidalvolumens von der Stimulationsintensität | 33 |
| Abbildung 12: Abhängigkeit des expiratorischen Peak-Flow von der Stimulationsintensität | 34 |
| Abbildung 13: Expirationsvolumina einer Interventionsphase mit 0 % Stimulationsintensität..... | 35 |
| Abbildung 14: Expirationsvolumina einer Interventionsphase unter 60 % Stimulationsintensität..... | 36 |
| Abbildung 15: Zunahme Expirationsvolumina eines Durchganges mit 100 % Stimulationsintensität, $p = 0,01$ | 36 |
| Abbildung 16: Vergleich expiratorischer Peak-Flows bei 0 % Stimulationsintensität | 37 |
| Abbildung 17: Vergleich expiratorischer Peak-Flows bei 60 % Stimulationsintensität | 37 |
| Abbildung 18: Vergleich expiratorischer Peak-Flows bei 100 % Stimulationsintensität | 38 |
| Abbildung 19: Probandenbewertung "Haben Sie das Gefühl, dass Sie mit Hilfe der Abdomenstimulation besser atmen können?" | 42 |
| Abbildung 20: Probandenbewertung "Hilft Ihnen die Abdomenstimulation, einen stärkeren Hustenstoß zu produzieren?" | 43 |
| Abbildung 21: Probandenbewertung "Fühlen Sie sich durch die Abdomenstimulation in Ihrem Alltag eingeschränkt?" | 44 |
| Abbildung 22: Probandenbewertung: "Empfinden Sie die Abdomenstimulation als unangenehm?" | 45 |

8 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Tabelle 1: AIS-Schema (ASIA Impairment Scale) der American Spinal Injury Association (ASIA) | 2 |
| Tabelle 2: Ablauf einer Interventionsphase | 19 |
| Tabelle 3: Basischarakteristika der Stimulationsgruppe..... | 23 |
| Tabelle 4: Neurologische Charakteristika der Studienpopulation..... | 25 |
| Tabelle 5: Kreuztabelle Lähmungshöhe und AIS-Einstufung der Studienpopulation | 26 |
| Tabelle 6: Art und Häufigkeit der Vorerkrankungen..... | 26 |
| Tabelle 7: Art und Häufigkeit von Begleiterkrankungen | 27 |

9 Danksagung

An erster Stelle geht mein Dank an die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), die durch ihre Finanzierung dieses Forschungsprojekt erst ermöglicht hat.

Prof. Dr. Peter Schlattmann sowie Fr. Verba (Universitätsklinikum Jena) danke ich für die Unterstützung in statistischen Fragen, sowohl was die Planung der Studie wie auch die statistische Auswertung der erhobenen Daten betrifft.

Des Weiteren gebührt mein Dank Prof. Dr. med. Axel Ekkernkamp (Ärztlicher Direktor, Unfallkrankenhaus Berlin), diese Studie an seiner Klinik durchführen zu dürfen, sowie den Pflorgeteams der Stationen für Rückenmarkverletzte, die mit ihrem großen Einsatz im klinischen Alltag diese aufwendige Studie erst möglich gemacht haben.

Den teilnehmenden Patienten danke ich für ihre Geduld, und hoffe, dass wir ihnen mit den Ergebnissen etwas werden zurück geben können.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Frau Dr. Amina Lösment-Wendelmuth für ihre vorbehaltlose Unterstützung und das kritische Lektorat dieser Arbeit.

Nicht zuletzt geht mein größter Dank an PD Dr. med. Rainer Seidl, stellv. Klinikdirektor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Unfallkrankenhauses Berlin (ukb) und Studienleiter des gesamten Forschungsvorhabens. Ohne seine Geduld, Aufmerksamkeit, Führung und Unterstützung in jeglicher Hinsicht wäre dieses Promotionsvorhaben nicht möglich gewesen.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christoph Wendelmuth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Atemabhängige transkutane Abdomenstimulation bei Patienten mit hohem Querschnittsyndrom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.