

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B

(Direktor Prof. Dr. S. B. Felix)

Bereich Pneumologie/Infektiologie

(Leiter: Prof. Dr. R. Ewert)

der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Thema: Evaluation des Einflusses einer Beatmung  
mit variabler Druckunterstützung auf den Gasaustausch – eine Pilotstudie

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.) der  
Universitätsmedizin der  
Universität Greifswald  
2022

vorgelegt von:  
Juliane Sosnitza  
geb. am: 13.08.1988  
in: Rochlitz

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ralf Ewert

2. Gutachter: PD Dr. med. Michael Halank

Ort, Raum: Universitätsmedizin Greifswald, Seminarraum J 02.17 Orthopädie

Tag der Disputation: 04. Oktober 2022

# 1 Inhalt

<b>2</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>7</b>
3.1	Respiratorische Insuffizienz.....	8
3.2	Beatmungsassoziierter Lungenschaden .....	9
3.3	Das Konzept der „Baby Lung“ .....	9
3.4	Open-Lung-Konzept.....	10
3.5	ARDS Network Studie 2000 .....	11
3.6	Ultraprotektive Beatmung.....	11
3.7	Hochfrequenz-Oszillationsventilation .....	12
3.8	Variable Pressure Support Ventilation .....	13
3.9	Zielsetzung/Fragestellungen.....	14
<b>4</b>	<b>Patienten, Material und Methode</b> .....	<b>15</b>
4.1	Studientyp und -design.....	15
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
4.3	Einwilligungserklärung.....	16
4.4	Studienablauf.....	17
4.5	Beatmungsgeräte .....	21
4.6	Blutgasanalytoren .....	22
4.7	Datenspeicherung.....	22
4.8	Statistische Auswertung .....	22
4.8.1	Methodendiskussion .....	23
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
5.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	24
5.1.1	Geschlecht, Alter, BMI.....	27
5.1.2	Zur Beatmung führende Grunderkrankung.....	29
5.1.3	Komorbiditäten .....	30
5.1.4	Oxygenierungsindex bei Studieneinschluss .....	31
5.1.5	Analyse der Beatmungsparameter.....	32
5.1.6	Anwendung von Analgetika und Sedativa.....	32
5.1.7	Auswertung der Laborwerte .....	32
5.2	Auswirkung der Spontanatemmodi auf die Oxygenierung .....	33
5.2.1	Ergebnisse zum Oxygenierungsindex .....	33
5.2.2	Ergebnisse zur Alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz .....	34
5.2.3	Ergebnisse der Blutgasanalyse .....	35

5.2.4	Analyse der Vitalparameter.....	39
5.2.5	Analyse des Beatmungskomforts.....	43
5.3	Poweranalyse für einen Vergleich beider Beatmungsformen .....	44
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>44</b>
6.1	Patientencharakteristika .....	45
6.1.1	Geschlecht, Alter, BMI.....	45
6.1.2	Zur Beatmung führende Grunderkrankung und Komorbiditäten .....	46
6.1.3	Sedativa .....	47
6.2	Effekte auf die Oxygenierung .....	48
6.2.1	Stochastische Resonanz und Variabilität.....	48
6.2.2	Surfactant und Rekrutment atelektatischer Lungenareale unter variabler Beatmung	50
6.2.3	Ventilations-Perfusions-Verhältnis unter variabler Beatmung .....	52
6.2.4	Effekte auf die inflammatorische Reaktion unter einer Beatmung mit VPS.....	52
6.2.5	Vergleich der Studienergebnisse mit anderen Studien am Menschen.....	53
6.2.6	Diskussion der Ergebnisse im Vergleich zu anderen klinischen Studien .....	54
6.3	Effekte auf den Kohlendioxidpartialdruck.....	55
6.4	Vitalparameter.....	56
6.5	Beatmungskomfort.....	56
6.6	Limitationen und Ausblick .....	58
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>60</b>
<b>8</b>	<b>Verzeichnisse .....</b>	<b>61</b>
8.1	Abbildungsverzeichnis .....	61
8.2	Tabellenverzeichnis .....	61
8.3	Literaturverzeichnis .....	62
<b>9</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>68</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>69</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>70</b>
<b>12</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>71</b>
12.1	Checkliste Patienten der Gruppe A .....	71
12.2	Patienteninformation mit Einwilligungserklärung und Datenschutzerklärung .....	72
12.3	Anlage zur Poweranalyse.....	81
12.3.1	Darstellung des Deltas von AaDO <sub>2</sub> (AaDO <sub>2</sub> Beginn - AaDO <sub>2</sub> Ende).....	81
12.3.2	Differences of Least Squares Means .....	82
12.3.3	Poweranalyse .....	82

## 2 Abkürzungsverzeichnis

$\Delta P$	Driving Pressure
$\Sigma$	Summe
§	Paragraph
AaDO <sub>2</sub>	Alveolo-artielle Sauerstoffdruckdifferenz
AG	Aktiengesellschaft
AMV	Atemminutenvolumen
APRV	Airway Pressure Release Ventilation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BDH	Bund deutscher hirnverletzter Krieger e.V. heute Bundesverband Rehabilitation
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BO	Berufsordnung
cm H <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
d	Dicke der Alveolarwand
Delta	Differenz Beginn- Ende
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiographie
et al	und Kollegen
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
FN	„feuchte Nase“
h	Stunden
Hb	Hämoglobin
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bikarbonat
Hf	Herzfrequenz
HFOV	Hochfrequenz-Oszillationsventilation
Hkt	Hämatokrit
Hst	Harnstoff
Hz	Hertz
IBP	Invasive Blood Pressure
IL-1β	Interleukin 1 beta
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
iLA	interventional Lung Assist
IRDS	Infant Respiratory Distress Syndrome
KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
KI	Konfidenzintervall
Krea	Kreatinin
KT	Körpertemperatur
L	Liter
Leuko	Leukozyten
m	männlich
MID	minimal important difference
min	Minuten
ml/kg	Milliliter pro Kilogramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
n	Anzahl
n.s	nicht signifikant
NAVA	Neurally Adjusted Ventilatory Assist
noisy PSV	Noisy Pressure Support Ventilation
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom

$p$	.....	P-Wert
$P$	.....	Druck
$p_aCO_2$	.....	Kohlendioxidpartialdruck
$p_aO_2$	.....	arterieller Sauerstoffpartialdruck
$PaO_2/FiO_2$	.....	Oxygenierungsindex
PAV	.....	Proportional Assisted Ventilation
PCV	.....	Pressure Controlled Ventilation
PEEP	.....	Positive Endexpiratory Pressure
Perz	.....	Perzentile
$p_{max}$	.....	maximaler Inspirationsdruck
$P_{plat}$	.....	inspiratorischer Plateaudruck
PS	.....	Pressure Support
PSV	.....	Pressure Support Ventilator
Q1	.....	25. Perzentil
Q3	.....	75. Perzentil
$Q_{VA}/Q_T$	.....	venöse Beimischung
$r$	.....	Radius
RM	.....	Rekrutierungsmanöver
RSA	.....	respiratorische Sinusarrhythmie
SPN-CPAP/PS	.....	Spontaneous-Continuous Positiv Airway Pressure/ Pressure Support
SPN-CPAP/VAR PS	.....	Spontaneous-Continuous Positiv Airway Pressure/ variable Pressure Support
$SpO_2$	.....	Sauerstoffsättigung
STD	.....	Standardabweichung
TNF- $\alpha$	.....	Tumornekrosefaktor alpha
VALI	.....	Ventilator Associated Lung Injury
VPS	.....	Variable Pressure Support Ventilation
$V_T$	.....	Tidalvolumen
w	.....	weiblich
$\Delta P_{supp}$	.....	Pressure Support
$\sigma$	.....	Oberflächenspannung

### 3 Einleitung

Die invasive Beatmungstherapie ist ein wichtiger Bestandteil der intensivmedizinischen Behandlung einer respiratorischen Insuffizienz. Dabei benötigen etwa ein Drittel aller Intensivpatienten eine Beatmungstherapie (1) (2). 40-50% der Gesamtbeatmungszeit werden dafür benötigt, einen Patienten von der Beatmungstherapie wieder zu entwöhnen (engl. to wean: entwöhnen) (2) (3). Trotz kausaler Behandlung der ursprünglich zur Beatmung führenden Grunderkrankung können nicht alle beatmeten Patienten binnen kurzer Zeit wieder von der Beatmung entwöhnt werden. Nach einer internationalen Konsensus-Konferenz im Jahr 2005 wurde der Weaningprozess in 3 Gruppen unterteilt (einfaches, schwieriges und prolongiertes Weaning) (4). Laut einer Studie von Funk et al. weisen 26% der beatmeten Patienten ein schwieriges und 14% ein prolongiertes Weaning auf (5). Patienten mit prolongiertem Weaning haben ein erhöhtes Risiko für Komplikationen und Weaningversagen, weisen eine erhöhte Mortalität auf und stellen durchschnittlich rund 70.000 Euro pro Patient einen erheblichen Kostenaufwand dar (5) (6) (7) (8).

Obwohl die Beatmungstherapie häufig eine lebensrettende Maßnahme ist, kann sie per se zu einer beatmungsassoziierten Lungenschädigung (Ventilator Associated Lung Injury/ VALI) führen (9).

Daher sind die Fragen nach Strategien zur Reduktion des beatmungsassoziierten Lungenschadens sowie der Optimierung der Beatmungstherapie seit Jahren Thema zahlreicher tierexperimenteller und klinischer Studien.

Die variable Druckunterstützungsbeatmung (variable Pressure Support Ventilation/ VPS / noisy Pressure Support Ventilation) ist ein neuer, klinisch bisher kaum untersuchter Beatmungsmodus. Tierexperimentelle Studien haben allerdings bereits vielversprechende Ergebnisse bezüglich einer Reduktion des beatmungsassoziierten Lungenschadens und der Beatmungsoptimierung erzielen können. Dabei stellt sich die Frage, ob die Modelle tierexperimenteller Studien der Komplexität pathologischer Zustände beim Menschen gerecht werden und die Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind.

### 3.1 Respiratorische Insuffizienz

Das respiratorische System besteht aus zwei Komponenten, dem Lungenparenchym und der Atempumpe. Das Lungenparenchym dient mit den terminalen Bronchien und Alveolen dem Gasaustausch, insbesondere der Aufnahme von Sauerstoff ( $O_2$ ) und der Abgabe von Kohlendioxid ( $CO_2$ ). Die Atempumpe ist eine anatomische Einheit bestehend aus Brustkorb, Atemmuskulatur, Atemzentrum und den dazugehörigen Nervenverbindungen, die über das Rückenmark zur Atemmuskulatur ziehen und der Ausführung der Funktion des Lungenparenchyms dient. Durch die Interaktion zwischen der Atempumpe und des Lungenparenchyms sowie des Herzkreislaufsystems werden die Atemgase durch die Atemwege transportiert (Ventilation), der alveolo-kapilläre Gasaustausch gewährleistet (Diffusion) und eine regelrechte Blutzirkulation im Pulmonalkreislauf sichergestellt (Perfusion).

Eine respiratorische Insuffizienz entsteht aus der Störung einer oder beider Komponenten des respiratorischen Systems und wird entsprechend der aktuellen deutschen Leitlinien (10) wie folgt eingeteilt: Bei einem Lungenparenchymversagen kommt es zu einer Gasaustauschstörung mit Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks im Blut ( $p_aO_2$ ) unter 60 mmHg (Hypoxämie). Diese Art der respiratorischen Insuffizienz nennt man hypoxämische respiratorische Insuffizienz / Typ I (Lungenparenchymversagen, pulmonale Insuffizienz). Früher wurde der Typ I auch als respiratorische Partialinsuffizienz bezeichnet. Da Kohlendioxid ( $CO_2$ ) eine gegenüber Sauerstoff ( $O_2$ ) mehr als 20-fach verbesserte Diffusionskapazität besitzt, imponiert in der Blutgasanalyse (BGA) eine Oxygenierungsstörung, wobei der arterielle Kohlendioxidpartialdruck ( $p_aCO_2$ ) entweder normwertig oder durch eine kompensatorische Hyperventilation erniedrigt ist. Ein Atempumpversagen führt hingegen aufgrund eines verminderten Atemminutenvolumens (AMV) zu einer Erhöhung des  $p_aCO_2$  über 45 mmHg (Hyperkapnie). Diese Art der respiratorischen Insuffizienz nennt man hyperkapnische respiratorische Insuffizienz/ Typ II (Atempumpversagen, ventilatorische Insuffizienz). Die im Rahmen des hyperkapnischen Versagens reduzierte Atempumpleistung führt sowohl zu einer Erhöhung des  $p_aCO_2$  und parallel dazu auch zu einer Erniedrigung des  $p_aO_2$ , daher wurde dieser Typ früher auch als respiratorische Globalinsuffizienz bezeichnet (11).



Eine respiratorische Insuffizienz kann akut oder chronisch auftreten. Wichtiger Grundpfeiler der Behandlung ist die kausale Therapie der zur respiratorischen Insuffizienz führenden Grunderkrankung. Bei leichteren Formen des hypoxischen Versagens ist die Sauerstofftherapie Mittel der Wahl. Schwere Verlaufsformen hypoxischer Insuffizienz sowie die hyperkapnische Insuffizienz erfordern eine Beatmungstherapie.

### 3.2 Beatmungsassoziierter Lungenschaden

Kurz nach der Erstbeschreibung des akuten Atemnotsyndroms (Acute Respiratory Distress Syndrome/ ARDS) beim Erwachsenen 1967 (12) folgten in den 1970`er Jahren erste Studien, die eine beatmungsassozierte Lungenschädigung belegten (13). Vor allem konventionelle Beatmungsstrategien mit hohen Tidalvolumen ( $V_T$ ) (ca. 10-15 ml/kg Sollgewicht) sowie eine Beatmung bei lungengeschädigten Patienten stellen ein erhöhtes Risiko bezüglich der Mortalität und der Entwicklung eines VALI dar (14).

Hohe Beatmungsdrücke ( $> 30$ mbar) verursachen Lungenschäden im Sinne eines Barotraumas, welches sich beispielsweise als Pneumothorax manifestieren kann (15). Im Rahmen der Beatmung kann es zu starken Scherkräften kommen, die durch das repetitive endexpiratorische Kollabieren und inspiratorische Reexpandieren von Alveolen entstehen. Infolgedessen besteht die Gefahr der Entwicklung eines Atelektraumas (16). Schädigender als Baro- und Atelektrauma scheinen hohe  $V_T$  zu sein, die durch Überdehnung der Lunge Volutraumata verursachen (17) (18). Das Biotrauma scheint jedoch die stärkste Komponente in der Entwicklung eines VALI darzustellen. Dabei wird der mechanische Reiz der Scherkräfte per Mechanotransduktion in eine biologische Reaktion umgewandelt. Ranieri et al. belegten in klinischen Studien, dass es durch die Beatmung zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren (beispielsweise proinflammatorische Zytokine wie  $TNF-\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) sowie zur Induktion von Apoptose kommt (19). Es konnte gezeigt werden, dass daraus nicht nur eine pulmonale, sondern auch eine systemische Entzündungsreaktion mit nachfolgendem Multiorganversagen resultieren kann (19) (20).

### 3.3 Das Konzept der „Baby Lung“

Das Konzept der „Baby Lung“ nach Gattinoni hilft dabei, die Entstehung und Therapiemöglichkeiten der beatmungsassozierten Lungenschädigung noch besser zu

verstehen. Nach Auswertung computertomographischer (CT) Bilder von Patienten mit ARDS zeigte sich, dass sich der Anteil gesunder und normal ventilierter Lungenareale auf die Größe einer Lunge eines 5 bis 6-jährigen Kindes reduziert hatten (21). Er teilte die Lunge in drei Zonen ein: Zone H („healthy“) mit normaler Compliance und normalem Ventilations-Perfusions-Verhältnis, Zone D („diseased“) ohne Gasaustausch und daher mit Shuntbildung sowie Zone R („recrutible“) mit wiedereröffnungsfähigen atelektatischen Lungenarealen, die durch Rekrutierung in die Zone H überführt werden können (21) (22).

### 3.4 Open-Lung-Konzept

Ein von Lachmann 1992 veröffentlichtes Konzept zur Rekrutierung atelektatischer Lungenareale ist das „Open-Lung-Konzept“, das zum Ziel hat, den Gasaustausch zu verbessern (23). Die Erhöhung des positiven endexpiratorischen Drucks (positive endexpiratory pressure /PEEP) sowie des maximalen Inspirationsdrucks ( $p_{\max}$ ) erfolgt bis zum Überschreiten des kritischen Eröffnungsdrucks atelektatischer Alveolen, was sich in einem Oxygenierungssprung zeigt. Nach Reduktion von PEEP und  $p_{\max}$  bis zum Unterschreiten des Alveolarverschlussdrucks wird der PEEP nach erneutem kurzen Rekrutierungsmanöver (RM) knapp oberhalb des Alveolarverschlussdrucks eingestellt und liegt damit knapp oberhalb des unteren Inflektionspunktes der Druck-Volumen-Kurve mit dem Ziel, das endexpiratorische Kollabieren von Alveolen zu verhindern (24). Alternative Konzepte der Rekrutierung stellen zum Beispiel das Blähmanöver („sustained inflations“) und die intermittierenden Seufzer („sighs“) dar. Rekrutierungsmanöver sind intensivmedizinische Maßnahmen mit vielen nachgewiesenen positiven Effekten. Klinische Studien zeigen, dass es infolge der Rekrutierungsmanöver zu einer Erhöhung des Anteils normal belüfteter Lungenareale mit verbessertem Gasaustausch kommt. Es konnte eine Verbesserung der Oxygenierung mit einer Erhöhung des Oxygenierungsindex ( $P_aO_2/FiO_2$ ) und einer Verminderung des Anteils atelektatischer und überblähter Lungenbereiche gezeigt werden (25). Allerdings ist neben hämodynamischen Nebenwirkungen die Anwendung hoher Atemwegsdrücke (bis 50-60 cm H<sub>2</sub>O) und PEEP-Niveaus (bis 30-40 cm H<sub>2</sub>O) als Risikofaktoren für die Entstehung eines VALI kritisch zu betrachten (26). Zudem zeigten sich geringere oder keine Effekte durch Rekrutierungsmanöver in bestimmten Patientengruppen, wenn beispielsweise bereits mit adäquat hohen PEEP-Niveaus beatmet wurde (26) (27) oder ein ARDS pulmonal bedingt war

(28). Es stellt sich demnach die Frage nach weiteren Möglichkeiten zur Beatmungsoptimierung und Limitierung des VALI.

### 3.5 ARDS Network Studie 2000

Das ARDS Network veröffentlichte im Jahr 2000 die Ergebnisse einer großen Multicenter Studie, deren Empfehlungen sich im Rahmen der lungenprotektiven Beatmung bis heute fest etabliert haben. Das ARDS Network empfiehlt dabei die Reduktion des  $V_T$  auf 6 ml/kg Sollgewicht, eine bestimmte Kombination des PEEP und der inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $F_{iO_2}$ ) mit einem Ziel  $P_aO_2$  von 55-80 mmHg oder einer Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ) von 88-95% sowie eine Reduktion von inspiratorischen Plateaudrücken ( $P_{plat}$ )  $< 30$  cm  $H_2O$  (14). Diese Strategie reduziert die beatmungsassoziierte Lungenschädigung und konnte im Rahmen der Studie die Mortalität um 8,8% senken (14). Es ist bisher eine der wenigen evidenzbasierten Maßnahmen, die zu einem signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit akutem Lungenversagen führt.

Insbesondere bei Patienten mit einer schweren Form des ARDS, die aufgrund ausgedehnter Lungenschädigung nur noch über ein geringes, normal belüftetes Lungenvolumen verfügen (Zone H in Gattinoni's Konzept der „Baby Lung“), kann es trotz der Beatmung nach den Empfehlungen des ARDS Network mit  $V_T$  von 6 ml/kg Sollgewicht zu beatmungsassoziierten Lungenschäden kommen (29). Diese entstehen vor allem durch ein Volutrauma, da die Höhe des gegebenen  $V_T$  in Bezug auf das ideale Körpergewicht ohne Berücksichtigung des Ausmaßes geschädigter Lungenareale berechnet wird. Je größer der Anteil geschädigter Lungenareale, desto kleiner der Anteil an Lungenarealen, die das gegebene Tidalvolumen aufnehmen (30). Sind große Lungenareale nicht ventilierbar, stellt sich nach diesem Konzept daher die Frage nach der weiteren Reduktion des Tidalvolumens.

### 3.6 Ultraprotektive Beatmung

Das Konzept der Beatmung mit einem Tidalvolumen  $\leq 4$  ml/kg Sollgewicht und der Reduktion des  $P_{plat}$  auf  $< 28$  cm  $H_2O$  bei adäquat hohem PEEP wird „Ultraprotektive Beatmung“ genannt (30). Bei dieser Beatmungsstrategie ist allerdings die gleichzeitige Behandlung mit einem extrakorporalen Gasaustauschverfahren zur suffizienten

Kohlendioxidelimination bei respiratorischer Azidose infolge einer Beatmung mit einem  $V_T \leq 4$  ml/kg Sollgewicht indiziert (31).

Technisch kann bei extrakorporalen Gasaustauschverfahren prinzipiell zwischen extrakorporaler Kohlendioxidelimination (in Deutschland überwiegend interventional Lung Assist/ iLA) und extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) unterschieden werden. Unter der Anwendung einer ultraprotektiven Beatmung konnte in klinischen Studien eine lungenprotektive signifikante Reduktion des driving pressure ( $\Delta P$ ), des  $V_T$  und der Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine gezeigt werden (31) (32). Bezüglich der Rate beatmungsfreier Tage gibt es unterschiedliche Ergebnisse (33) (34). Durch die Invasivität des Verfahrens besteht im Vergleich zur lungenprotektiver Beatmung eine deutlich erhöhte Rate schwerer Komplikationen (31% vs. 9%), wie beispielsweise intrakranielle Blutungen (33). In einer randomisierten, kontrollierten Studie zeigte sich im direkten Vergleich zwischen einer lungenprotektiven Beatmung nach ARDS Network und einer Beatmung mit niedrigen  $V_T$  (3ml/kg Sollgewicht) kombiniert mit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (iLA von Novalung) kein Überlebensvorteil bei Patienten mit schwerem ARDS (34).

Die Überlebensraten bei Anwendung moderner ECMO-Verfahren schwanken zwischen 68-75% (35) (36) (37). Im CESAR-Trial von 2009 konnte erstmals ein Überlebensvorteil zugunsten der ECMO Behandlung von Patienten mit schwerem ARDS belegt werden (38), allerdings werden Mängel im Studiendesign diskutiert (39).

Trotz positiver Effekte dieser invasiven Verfahren an kritisch kranken Patienten, die den beatmungsinduzierten Lungenschaden reduzieren, mangelt es insgesamt bisher an kontrollierten, randomisierten klinischen Studien bezüglich des Outcomes unter ultraprotektiver Beatmung.

### 3.7 Hochfrequenz-Oszillationsventilation

Die Hochfrequenz-Oszillationsventilation (HFOV) unterscheidet sich grundlegend von der Funktionsweise konventioneller Beatmung. Der Patient wird durch oszillierende Schwingungen mit Frequenzen von 6–15 Hz und folglich sehr hohen Atemfrequenzen bis zu 900 pro Minute, niedrigen  $V_T$  und niedrigen inspiratorischen  $P_{plat}$  beatmet. Die Lunge verbleibt durch einen kontinuierlichen Distensionsdruck in Inspirationsstellung. Die Ventilation erfolgt dabei durch eine kontinuierliche Durchmischung der Atemgase (40). Diese

Beatmungsform stellt daher in der theoretischen Überlegung eine noch schonendere Form lungenschützender Beatmung bezüglich der Reduktion von beatmungsassoziierter Lungenschädigung dar. Die HFOV gilt bei der Therapie des Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS) bei Frühgeborenen als sicher und effektiv und ist seit Jahren fester Bestandteil der Therapie auf pädiatrischen Intensivstationen (41). Nach der Veröffentlichung zweier großer klinischer Studien wird diese Therapieform beim Erwachsenen allerdings nur noch selten angewandt. In der britischen OSCAR-Studie konnte kein Überlebensvorteil in der HFOV-Gruppe gegenüber der Gruppe mit konventioneller protektiver Beatmung gezeigt werden (42). Die kanadische OSCILLATE-Studie musste aufgrund einer höheren Letalität in der HFOV-Gruppe (47% vs. 35%) vorzeitig abgebrochen werden (43). Die HFOV kommt daher bei Erwachsenen nur als Rescuetherapie bei therapierefraktären Hypoxien zur Anwendung (44).

### 3.8 Variable Pressure Support Ventilation

Die variable Druckunterstützungsbeatmung, auch noisy Pressure Support Ventilation (noisy PSV) genannt, ist eine neue, 2008 durch Drs. M. Gama de Abreu, P.M. Spieth und T. Koch des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden vorgestellte Beatmungsstrategie, für die die Drägerwerk AG & Co. KGaA eine Lizenz hat (45). Das Grundprinzip der variablen Druckunterstützungsbeatmung besteht in einer druckunterstützten Spontanatmung, wobei das Maß der Druckunterstützung variabel und unabhängig von den inspiratorischen Atemanstrengungen des Patienten ist. Unterstützungsdruck (Pressure Support / PS) und dessen Variabilität werden eingestellt und resultieren in Beatmungsdrücken,  $V_T$  und  $A_f$ , die von Atemzug zu Atemzug unterschiedlich sind und somit zu einer dem physiologischen Zustand ähnlichen Variation des Atemmusters führt (44). Die Variation des PS kann in einem Bereich von 0-100% um den mittleren Unterstützungsdruck eingestellt werden und folgt einer Gauß-Verteilung. Bei Werten von 5 cm H<sub>2</sub>O unter der oberen Atemwegsdruck-Alarmgrenze wird automatisch ein alternativer Wert gebildet (46) (47).

In zahlreichen tierexperimentellen Studien konnten die vorteilhaften Effekte der Beatmung mit VPS bezüglich einer Verbesserung des Gasaustausches im Vergleich zu druckkontrollierter Beatmung (Pressure Controlled Ventilation / PCV) und konventioneller

Druckunterstützungsbeatmung (Pressure Support Ventilation (PSV ) gezeigt werden (48) (49) (50) (51). Zudem konnte eine Reduktion des histologischen Lungenschadens (52) und der inflammatorischen Reaktion belegt werden (49). Diese Aspekte stellen entscheidende Faktoren zur Verbesserung der Oxygenierungsfunktion der Lunge und zur Verhinderung des beatmungsassoziierten Lungenschadens dar.

Spriet et al. veröffentlichten 2013 die Ergebnisse einer ersten klinischen Studie zu Kurzzeiteffekten von einer Beatmung mit PSV und VPS anhand von mechanisch beatmeten Patienten mit akutem hypoxischem Lungenversagen (45). Die Anwendung von VPS hat sich dabei als sicher erwiesen. Es konnte eine erhöhte Variabilität des  $V_T$  sowie eine verbesserte Synchronität zwischen Beatmungsgerät und Patient bei vergleichbaren Werten bezüglich des Gasaustausches unter einer Beatmung mit VPS gezeigt werden (45).

### 3.9 Zielsetzung/Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Einfluss einer Beatmung mit variabler Druckunterstützungsbeatmung auf den Gasaustausch im Vergleich zu einer Beatmung mit konventioneller Druckunterstützung bei Patienten mit einer Oxygenierungsstörung zu vergleichen.

Dafür werden die Veränderung der Alveolo-arteriellen Sauerstoffdruckdifferenz ( $AaDO_2$ ), Veränderungen des Oxygenierungsindex, der Blutgasanalyse und der Vitalparameter untersucht.

Zusammengefasst ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Welchen Effekt hat eine Beatmung mit VPS im Vergleich zu einer Beatmung mit PSV hinsichtlich der Veränderung ausgewählter Parameter des Gasaustausches (u.a.  $AaDO_2$ )?
2. Wie wird eine Beatmung mit VPS im Vergleich zu einer Beatmung mit PSV hinsichtlich des Beatmungskomfort toleriert?
3. Welche Stichprobengröße wäre notwendig, um statistisch signifikante Aussagen treffen zu können?

## 4 Patienten, Material und Methode

### 4.1 Studientyp und -design

Bei der vorliegenden Pilot-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete Studie im Doppel-Crossover Design, die eine Beatmung durch VPS mit einer Beatmung durch PSV an Patienten mit einer Oxygenierungsstörung vergleicht.

### 4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die vorliegende Studie wurden ausschließlich volljährige Patienten (im Zeitraum vom 5. September 2016 bis 24. Dezember 2016 auf der Intensivstation 3 der Universitätsmedizin Greifswald sowie auf der Station B2 der BDH-Klinik Greifswald) eingeschlossen, die selbst oder deren gesetzliche Betreuer der Studienteilnahme schriftlich zugestimmt hatten.

Voraussetzung war, dass die Patienten invasiv beatmet waren und sich in einem prolongierten Weaning befanden.

Aus der Fragestellung der Studie ergaben sich folgende weitere Einschlusskriterien (Tabelle 1). Aufgrund der geringen Patientenrekrutierung erfolgte ab dem 3. Patienten ein Studieneinschluss bereits ab einem Oxygenierungsindex unter 350 bei gleichbleibenden sonstigen Einschlusskriterien.

**Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme**

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
invasiv beatmet	Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der vergangenen 4 Wochen
prolongiertes Weaning	
Oxygenierungsstörung	
Oxygenierungsindex $\leq 250$ / ab dem 3. Patienten $\leq 350$	
Fähigkeit, 3 Stunden druckunterstützt spontan atmen zu können	
arterieller Zugang	
Alter $\geq 18$ Jahre	
Schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme durch Patienten oder dessen gesetzlichen Betreuer	

### 4.3 Einwilligungserklärung

Die Patienten wurden über die Studie anhand einer Patienteninformation und eines Patientengesprächs spätestens einen Tag vor Durchführung sowohl schriftlich als auch mündlich informiert. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und musste spätestens am Vortag schriftlich anhand einer Einwilligungserklärung mit Datenschutzerklärung durch den Patienten, ggf. durch dessen gesetzlichen Betreuer, bestätigt werden. Patienteninformation, Einwilligungs- und Datenschutzerklärung sind im Anhang beigefügt. Die teilnehmenden Patienten konnten zu jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Konsequenzen für ihre medizinische Versorgung von der Teilnahme an der Studie zurücktreten. Es erfolgte keine finanzielle oder materielle Entschädigung für die Studienteilnahme.



#### 4.4 Studienablauf

Die Studie fand für jeden Patienten jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit insgesamt vier Spontanatemphasen statt. Vor den jeweiligen Studientagen wurden die Patienten zunächst per Losverfahren den Studiengruppen A oder B zugeordnet. Für den Zeitraum der Studienteilnahme erfolgte zudem eine detaillierte Tagesplanung in Rücksprache mit allen den Patienten behandelnden Personen und dessen Angehörigen. Um Störvariablen zu reduzieren, wurde der Tagesablauf so organisiert, dass ab dem Beginn der einleitenden Erholungsphase bis zum Abschluss der jeweiligen Beatmungsphase physisch und psychische Ruhe ermöglicht wurde. Notwendige Maßnahmen wie Nahrungsaufnahme, Körperpflege, Untersuchungen, Physiotherapie, Besuch von Angehörigen oder ähnliches erfolgten daher vor oder nach den Beatmungsphasen.

Unabhängig von der Studienteilnahme bestand bei allen teilnehmenden Patienten die Indikation für ein intensivmedizinisches Monitoring mittels Elektrokardiographie (EKG), Pulsoxymetrie, invasiver Blutdruckmessung (invasive blood pressure / IBP), Kontrollen der BGA und der Körpertemperatur (KT), Monitoring der Beatmung sowie regelmäßige Kontrollen durch Atmungstherapeuten und das pflegerische und ärztliche Personal. Alle Studienteilnehmer erhielten vor der Studienteilnahme eine sonographische Untersuchung des Thorax zum Ausschluss von Pleuraergüssen.

Vor jeder Beatmungsphase wurde der Patient über die Durchführung informiert und der Oberkörper des Patienten im ca. 30°-45° Winkel hochgelagert. Nach halbstündiger Erholungsphase wurden die Voraussetzungen zur Durchführung der jeweiligen Beatmungsphase anhand einer Checkliste geprüft und dokumentiert.

In Tabelle 2 werden die Werte, die als Voraussetzung für die Durchführung einer Beatmungsphase festgelegt wurden, zusammengefasst. Zur Veranschaulichung der eingesetzten Checklisten wird als Beispiel die Checkliste der Gruppe A für die erste Beatmungsphase am ersten Studientag im Anhang dargestellt.

**Tabelle 2** Voraussetzungen für die Durchführung einer Beatmungsphase

Parameter	Referenzbereich
<b>Sauerstoffsättigung</b>	> 90% bei $F_{iO_2} \leq 0,5$ und $Peep \leq 12$
<b>Atemfrequenz</b>	$\leq 35/\text{min}$
<b>Herzfrequenz</b>	50/min - 120/min
<b>systolischer Blutdruck</b>	100 - 170 mmHg
<b>pH-Wert</b>	7,3-7,5
<b>Körpertemperatur</b>	36°C - 38,5°C
<b>Katecholaminbedarf</b>	kein Katecholaminbedarf
<b>akute kardiale Arrhythmien</b>	keine akuten kardialen Arrhythmien
<b>Psychomotorik</b>	psychomotorisch ruhig

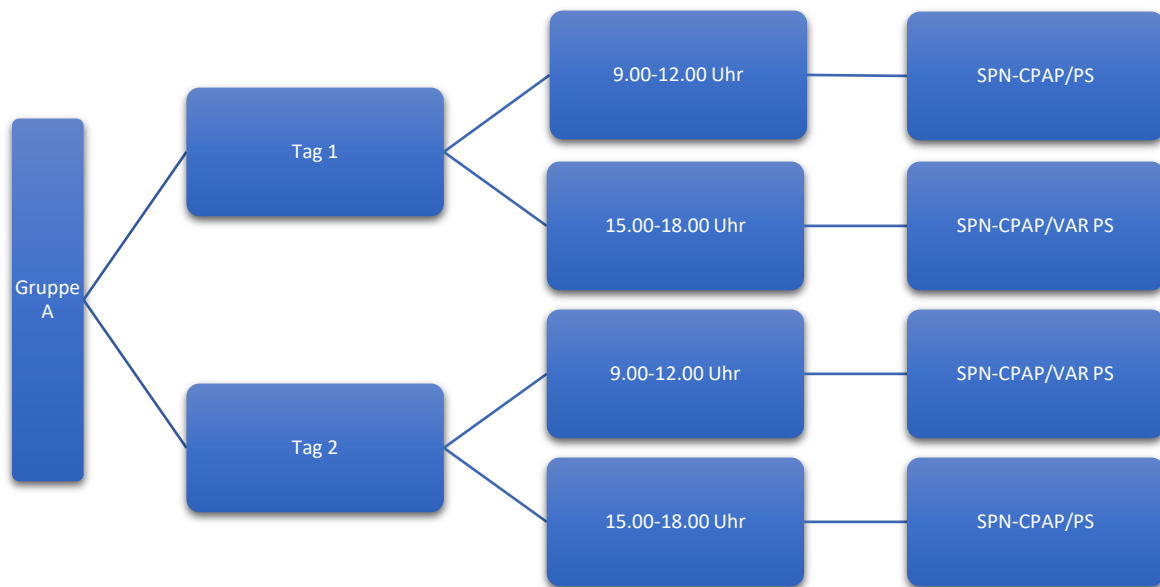
Abkürzungen:  $F_{iO_2}$ : inspiratorische Sauerstofffraktion; PEEP: Positive End-Expiratory Pressure, min: Minute, mmHg: Torr / Milimeter-Quecksilbersäule, °C: Grad Celsius

Nach der einleitenden halbstündigen Erholungsphase folgte eine zehnminütige „Run-In-Phase“, in der alle Patienten mittels PSV beatmet wurden. Im Anschluss wurde die erste arterielle BGA durchgeführt. Daraufhin erfolgte je nach Gruppenzugehörigkeit entweder eine Umstellung in die Beatmung mit VPS oder weiterhin eine Beatmung mit PSV.

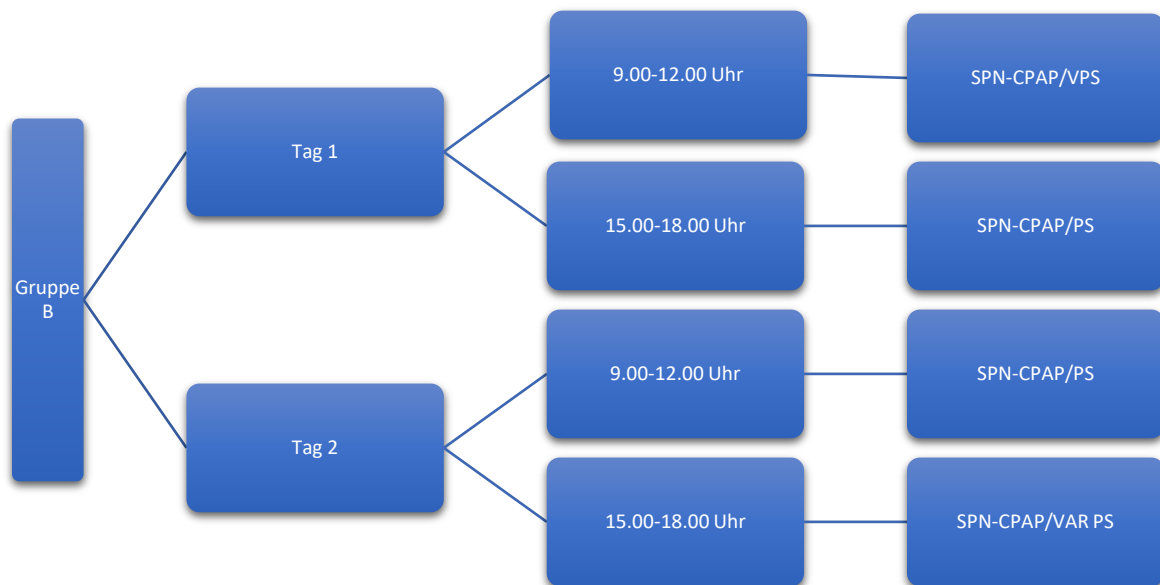
Im Sinne einer Studie im Doppel-Crossover Design wurden die Patienten der Gruppe A an Tag 1 morgens zwischen 9.00 und 12.00 Uhr mit dem Beatmungsmodus PSV und am Nachmittag zwischen 15.00 und 18.00 Uhr mit VPS beatmet. Am Tag 2 wurden die Patienten der Gruppe A morgens zwischen 9.00 und 12.00 Uhr mit VPS und am Nachmittag zwischen 15.00 und 18.00 Uhr mit PSV beatmet.

Die Patienten der Gruppe B wurden an Tag 1 morgens zwischen 9.00 und 12.00 Uhr mit VPS und am Nachmittag zwischen 15.00 und 18.00 Uhr mit PSV beatmet. Am Tag 2 wurden die Patienten der Gruppe B morgens zwischen 9.00 und 12.00 Uhr mit PSV und am Nachmittag zwischen 15.00 und 18.00 Uhr mit VPS beatmet. Bei den angegebenen Anfangszeiten wurde eine Toleranz von +/- 1 Stunde akzeptiert. In den nachfolgenden Graphiken werden die Pläne für die Beatmungsmodi der Gruppe A und B dargestellt.

**Abbildung 1 Studienplan für die Beatmungsmodi der Gruppe A**



**Abbildung 2 Studienplan für die Beatmungsmodi der Gruppe B**



Abkürzungen:

SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung

SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

Nach ca. 1,5 Stunden wurde mittels einer numerischen Rating-Skala durch Befragung der Patienten der Beatmungskomfort erhoben und in der Checkliste dokumentiert. Mittels der Skala konnten die Patienten ihren Beatmungskomfort anhand einer Zahlenskala von 0, entsprechend kein Beatmungskomfort, bis zehn, entsprechend maximaler Beatmungskomfort, angeben. Bei Patienten, die selbst keine Angaben machen konnten, erfolgte die Einschätzung durch Ärzte und Atmungstherapeuten anhand der Faktoren Vitalparameter, Beatmungsparameter und psychomotorische Ruhe. Am Ende der Beatmungsphase wurde die zweite arterielle BGA entnommen sowie die Parameter Hf, IBP, Af, KT dokumentiert und alle Patienten wieder mit PSV beatmet. Bei Auffälligkeiten während der Beatmungsphasen erfolgten zusätzliche Blutgasanalysen.

In Tabelle 3 werden die Werte, die als Abbruchkriterien festgelegt wurden, dargestellt. Die Werte, die als Voraussetzung für die Durchführung einer Beatmungsphase festgelegt wurden, sowie die Abbruchkriterien, entsprechen den allgemeinen Kriterien zur Durchführung eines Spontanatemversuches der teilnehmenden Stationen.

**Tabelle 3 Abbruchkriterien**

Parameter	Referenzbereich
<b>Sauerstoffsättigung</b>	< 90% oder $\text{PaO}_2 \leq 50\text{-}60 \text{ mmHg}$ bei $\text{FiO}_2 \geq 0,5$
<b>Atemfrequenz</b>	> 35/min oder Anstieg $\geq 50\%$
<b>Herzfrequenz</b>	> 140/min oder Änderung $\geq 20\%$
<b>systolischer Blutdruck</b>	< 90 mmHg oder > 180 mmHg oder Anstieg $\geq 20\%$
<b>akute kardiale Arrhythmien</b>	Auftreten von kardialen Arrhythmien
<b>Subjektive Kriterien</b>	Schwitzen, Agitation, Angst, Zyanose, zunehmende Atemanstrengungen

Abkürzungen:  $\text{PaO}_2$ : Sauerstoffpartialdruck;  $\text{FiO}_2$ : inspiratorische Sauerstofffraktion, min: Minute, mmHg: Torr / Milimeter-Quecksilbersäule

## 4.5 Beatmungsgeräte

Für die Studie wurden Beatmungsgeräte der Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA vom Typ Evita Infinity V500 verwendet. Die eingesetzten Beatmungsmodi lauten Spontaneous-Continuous Positiv Airway Pressure/ Pressure Support (SPN-CPAP/PS) und Spontaneous-Continuous Positiv Airway Pressure/ variable Pressure Support (SPN-CPAP/VAR PS).

Die angewendeten Beatmungsparameter sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Das Ausmaß der Variabilität im Beatmungsmodus VPS wurde in Abhängigkeit von dem angewandten Unterstützungsdruck gewählt. Bei einer Druckunterstützung ab 10 mbar wurde eine Variabilität von 30% gewählt, entsprechend der in tierexperimentellen Studien gewählten Variabilität mit nachgewiesenen positiven Effekten auf den Gasaustausch (48). Bei einem Unterstützungsdruck unter 10 mbar wurde eine Variabilität von 50% gewählt, um deutliche Effekte bei geringem Unterstützungsdruck über eine größere Variabilität zu erzielen.

**Tabelle 4 angewendete Beatmungsparameter**

Beatmungsparameter	PSV	VPS
<b>Atemfrequenz</b>	spontan	spontan
<b>FiO<sub>2</sub></b>	gemäß aktueller Therapie	gemäß aktueller Therapie
<b>PS</b>	entsprechend der am Vortag tolerierten Einstellung	entsprechend der am Vortag tolerierten Einstellung
<b>PEEP</b>	entsprechend der am Vortag tolerierten Einstellung	entsprechend der am Vortag tolerierten Einstellung
<b>Rampe</b>	0,1	0,1
<b>Variabilität PS</b>	0%	Bei PS < 10 mbar 50% Bei PS ≥ 10 mbar 30%

Abkürzungen: PSV: Pressure Support Ventilation/ konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; VPS: Variable Pressure Support Ventilation/ variable Druckunterstützungsbeatmung; FiO<sub>2</sub>: inspiratorische Sauerstofffraktion; PS: Pressure Support/ Druckunterstützung; PEEP: Positive End-Expiratory Pressure

## 4.6 Blutgasanalysatoren

Die arteriellen Blutgasanalysen wurden mittels Blutgasanalysatoren des Typs ABL 90 flex der Firma Radiometer GmbH, welche regelmäßig kalibriert und Qualitätskontrollen unterzogen wurden, durchgeführt.

## 4.7 Datenspeicherung

Im Rahmen der Studie wurden folgende Patientendaten zu vorgegebenen Zeiten erhoben: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, zur Beatmung führende Grunderkrankung, Komorbiditäten, sedative und analgetische Medikamente, Laborwerte (Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), Leukozyten (Leuko), Kreatinin (Krea), Harnstoff (Hst),  $p_aO_2$ ,  $p_aCO_2$ ,  $SpO_2$ , Bikarbonat ( $HCO_3^-$ ), PH-Wert, Laktat), Studiengruppe, Zeitraum der Teilnahme sowie Zeiten und Beatmungsmodi der Beatmungsphasen, bisherige Beatmungsdauer, Weaningstand am Vortag, aktuelle Beatmungsparameter (PEEP, PS, Variabilität von PS,  $FiO_2$ ,  $PaO_2/FiO_2$ ), Beatmungskomfort, Vitalparameter (Hf, IBP, Af, KT) sowie besondere Vorkommnisse.

## 4.8 Statistische Auswertung

Zunächst wurden die erhobenen Studiendaten in einer Datenbank des Programms Microsoft Excel 2016 tabellarisch erfasst. Die statistischen Auswertungen und Analysen erfolgten freundlicherweise in Zusammenarbeit mit Frau Dr. rer. med. Anne Obst von der Universitätsmedizin Greifswald. Die Analysen erfolgten mit dem Programm SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Die Poweranalyse wurde mit PASS 14 (PASS 14 Power Analysis and Sample Size Software (2015), NCSST, LLC. Kaysville, Utah, USA) erstellt.

Die nominalen Daten sind als absolute Häufigkeiten und in Prozent angeben. Die Darstellung kontinuierlicher Daten erfolgte als Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) bzw. als Median mit dem 25%-Perzentil (Q1) und dem 75%-Perzentil (Q3). Gruppenunterschiede wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test getestet. Für die Darstellung des Deltas der  $AaDO_2$  ( $AaDO_2$  Beginn -  $AaDO_2$  Ende) wurden Bland-Altman Plots erstellt. Es erfolgte die Darstellung von Doppelmessungen und es wurden beide Methoden an beiden Tagen gezeigt.

Als nächster Schritt folgte die Aufstellung eines gemischten Modells (engl. mixed model), um einen geschätzten Mittelwert und die Varianz für die Differenz der AaDO<sub>2</sub> der beiden Beatmungsmethoden zu erhalten. Als zufälligen Effekt wurden die Patienten und die Tage ins Modell aufgenommen. Das Ergebnis (Differences of Least Squares Means) konnte für eine Poweranalyse genutzt werden, um eine notwendige Stichprobengröße zu ermitteln, die benötigt würde, um herauszufinden, ob sich VPS besser auf das Delta AaDO<sub>2</sub> auswirkt als die übliche Beatmungsmethode PS.

Die Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald prüft und nach einer berufsrechtlichen Beratung entsprechend § 15 BO zugelassen (Bearbeitungsnummer BB 127/16).

#### 4.8.1 Methodendiskussion

Aufgrund der Einschlusskriterien konnten nur wenige Patienten für die Studie rekrutiert werden. So wurden in dem Erhebungszeitraum auf beiden Stationen insgesamt 140 Patienten betreut, wobei lediglich 10 Patienten alle Einschlusskriterien (nach Veränderungen des Einschlusskriteriums AaDO<sub>2</sub>) erfüllten.

Eine Poweranalyse zur Bestimmung des Umfanges an Patienten in der Studie war im Vorfeld nicht möglich, da die dazu benötigten Daten (Variabilität der AaDO<sub>2</sub>; minimal important difference/ MID) nicht bekannt waren. Somit handelt es sich bei unserer Studie um eine „proof-of-concept analysis“ im Sinne einer Pilotstudie. Vor diesem Hintergrund sind die Daten zu bewerten, d.h. nicht signifikante Unterschiede zwischen den Beatmungsmodi schließen einen Unterschied in einer „gepowernten“ Analyse nicht aus.

Die Wahl des Cross-Over Designs war der Tatsache geschuldet, dass die Patienten im prolongierten Weaning eine heterogene Gruppe darstellen. Allein die verschiedenen Komorbiditäten (bei unseren Patienten im Median 13) machen eine Randomisierung in Behandlungs- und Kontrollgruppe sehr schwierig.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Diese prospektive Studie wurde im Zeitraum 9/2016 bis 12/2016 auf der Intensivstation 3 der Universitätsmedizin Greifswald bzw. der Station B2 der BDH-Klinik Greifswald durchgeführt. Insgesamt zehn Patienten erfüllten die Einschlusskriterien der Studie und wurden für die Teilnahme rekrutiert.

Die Daten eines Studienteilnehmers konnten aufgrund des Eintretens von Abbruchkriterien (hypertensiven Entgleisung und Agitiertheit) vor Beginn der zweiten Beatmungsphase nicht ausgewertet werden. Bei einer weiteren Patientin wurde die Studie aufgrund einer notwendigen CT-Untersuchung während der dritten Beatmungsphase abgebrochen.

Bei weiterhin bestehender Erfüllung der Einschlusskriterien wurde die Studie bei dieser Patientin mit einem Abstand von drei Tagen und Einschluss in eine andere Gruppe erneut durchgeführt.

Durch diese Faktoren erfolgte die statistische Auswertung der Daten von insgesamt neun Patienten.

Tabelle 5 gibt einen ersten Überblick über das Patientenkollektiv.



**Tabelle 5 Patientencharakteristika**

Patientennummer	Gruppe	Geschlecht	Alter	BMI kg/m <sup>2</sup>	Beatmungsdauer in Tagen	Weaningstand am Vortag	PEEP	FiO <sub>2</sub>	Analgetika, Sedativa	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> bei Einschluss	zur Beatmung führende Diagnose
1	B	m	78	33,1	39	4x2h SPN CPAP/ PS	8	0,4	Fentanyl Melperon	198	aeCOPD
2	A	m	76	27,7	28	2x4h SPN CPAP/ PS	8	0,3	Fentanyl Sufentanil Lorazepam	212	aeCOPD
3	A	w	82	58,8	30	4x2h SPN CPAP/ PS	9	0,35	Sufentanil Propofol	243	Pneumogene Sepsis
4	B	m	59	46,7	157	12h FN +2-3 L/min O <sub>2</sub>	6	0,25	Fentanyl	223	Aspirationspneumonie bei Trachealruptur mit ARDS
5	B	m	84	31,3	84	12h FN +1-4 L/min O <sub>2</sub>	6	0,3	Fentanyl	221	traumatischer Hämatothorax / Rippenserienfraktur
6	A	m	74	30,9	48	2x4h SPN CPAP/ PS	10	0,25	Melperon Quetiapin	332	Sepsis nach Aortenklappenersatz
7	B	w	54	32,4	49	3x1h FN	7	0,25	Fentanyl	243	aeCOPD

Patientennummer	Gruppe	Geschlecht	Alter	BMI kg/m <sup>2</sup>	Beatmungsdauer in Tagen	Weaningstand am Vortag	PEEP	FiO <sub>2</sub>	Analgetika, Sedativa	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> bei Einschluss	zur Beatmung führende Diagnose
8	A	m	80	34	53	4+6h FN	6	0,25	keine	292	Kleinhirnfarkt / Aspirationspneumonie
9	A	w	85	25	51	2x4h SPN CPAP/ PS	7	0,3	Sufentanil Melperon Propofol	313	Sepsis bei Aortenklappenendokarditis
<b>Σ oder</b>	5 x A	6 x m	78	32,4	49	5 x PSV	7	0,3	5x Fentanyl	243	3x aeCOPD
<b>Median + (25./75. Perz.)</b>	4 x B	3 x w	(74;82)	(30,9;34)	(39;53)	4 x FN	(6/9)	(0,25/ 0,3)	3x Sufentalil 3x Melperon 1x Lorazepam 2x Propofol 1x Quetiapin	(216,5/ 302,5)	3x Sepsis 2x Aspirationspneumonie 1x traumatischer Hämatothorx

Abkürzungen: Σ: Summe; ACVB: aortocoronarer Venenbypass; aeCOPD: Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; BMI: Body-mass-index; FiO<sub>2</sub>: inspiratorische Sauerstofffraktion; FN: „feuchte Nase“ – Atmung am T- Stück; h: Stunden; L: Liter; m: männlich; min: Minuten; O<sub>2</sub>: Sauerstoff; Perz.: Perzentile; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Oxygenierungsindex; PEEP: Positive End-Expiratory Pressure; PSV: Pressure Support Ventilation; RI: respiratorische Insuffizienz; SPN CPAP/ PS : Spontaneous-Continuous Positiv Airway Pressure/ Pressure Support; w: weiblich; Z.n.: Zustand nach

### 5.1.1 Geschlecht, Alter, BMI

Bei der Auswertung der Studiendaten zeigte sich ein deutliches Überwiegen des Anteils von männlichen Patienten (6 Männer, das entspricht 66,6%). Der Altersmedian betrug 78 Jahre (74;82). Keiner der Patienten war normalgewichtig. Zwei Patienten (22%) hatten einen BMI zwischen 25 bis 30 (Präadipositas). Die überwiegende Anzahl der Patienten (56%) hatte ein Gewicht entsprechend einer Adipositas Grad 1. Zwei Patienten (22%) hatten eine Adipositas Grad 3 mit einem BMI > 40. Der BMI-Median betrug 32,4 (30,9;34).

**Abbildung 3 Geschlechterverteilung**

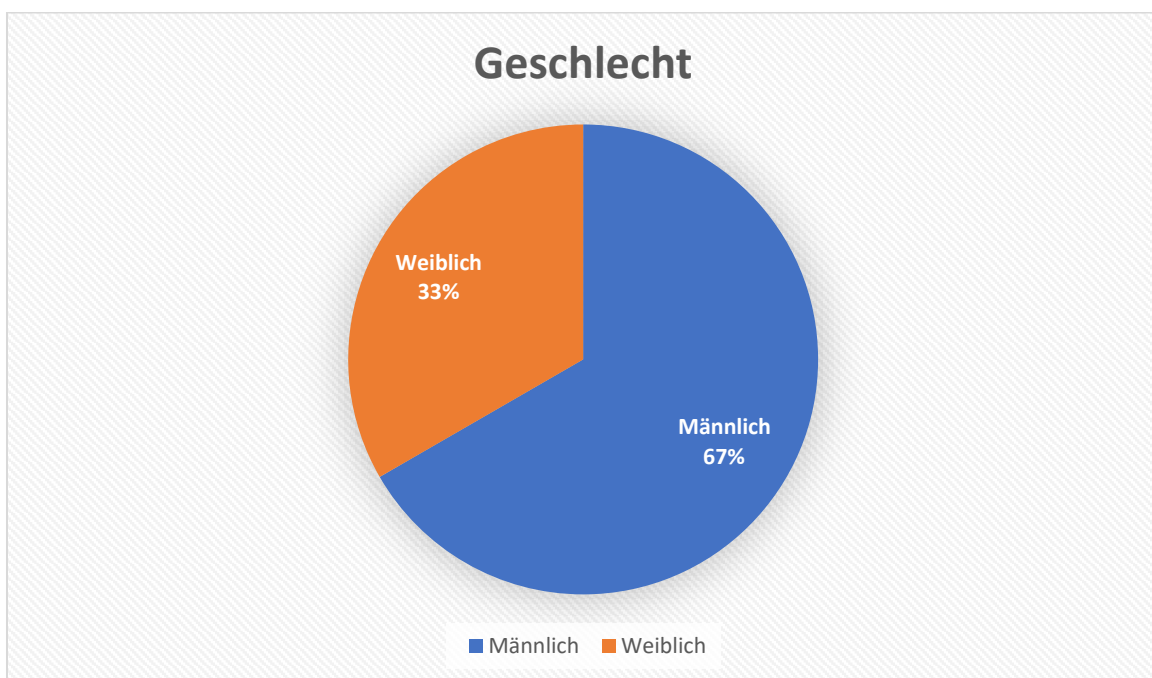


Abbildung 4 Altersverteilung

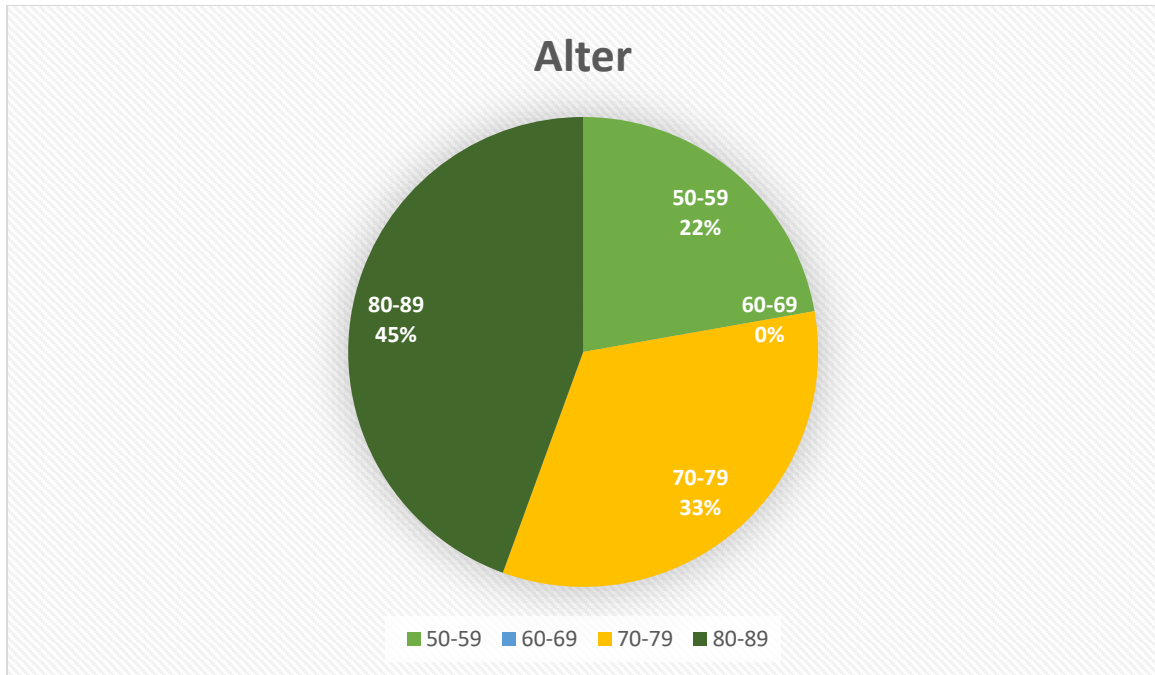
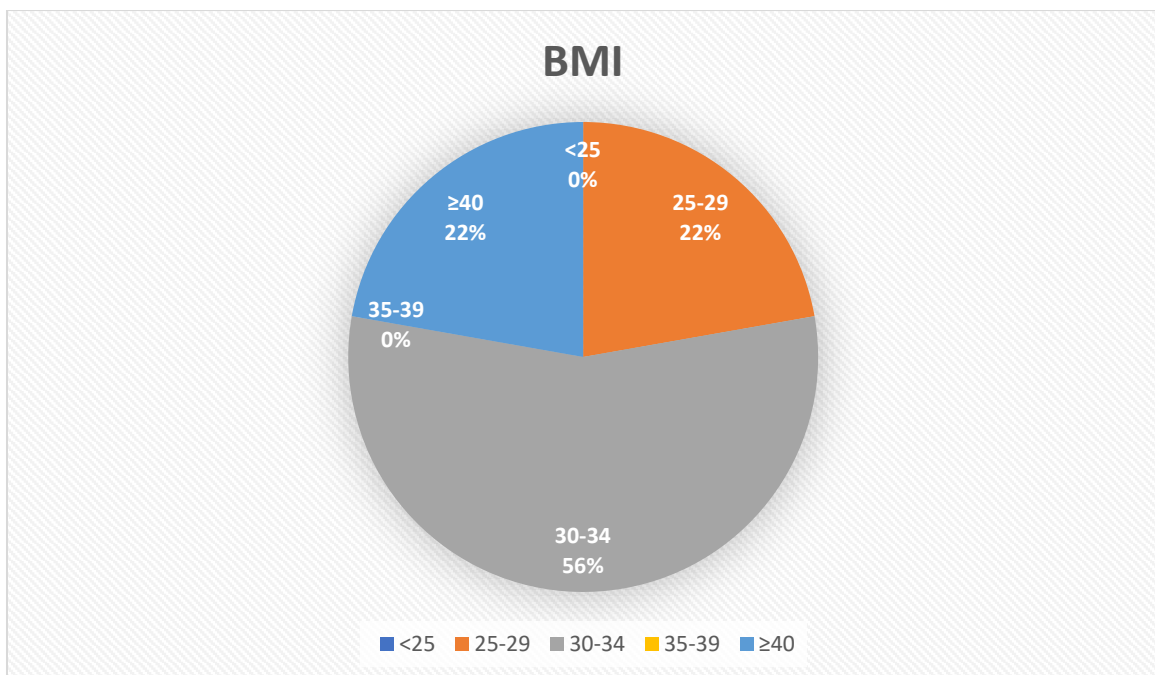


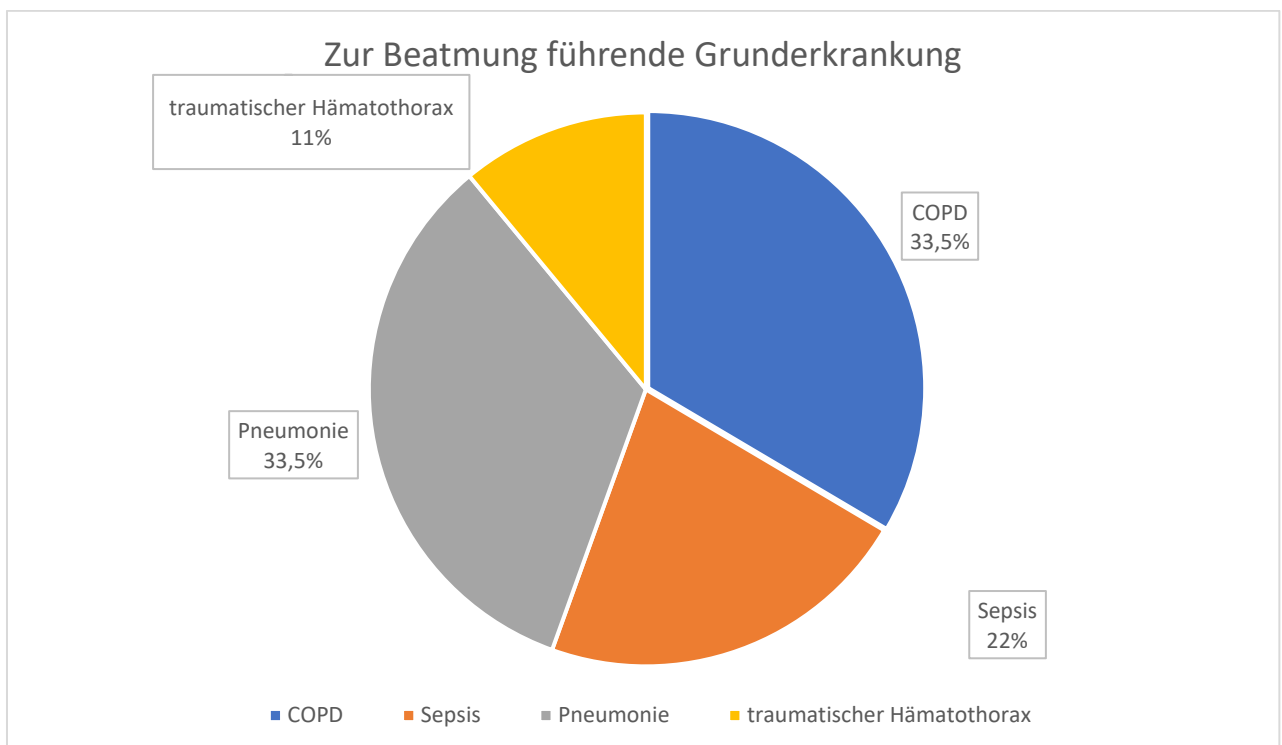
Abbildung 5 Verteilung Body-Mass-Index



### 5.1.2 Zur Beatmung führende Grunderkrankung

Hinsichtlich der zur Beatmung führenden Grunderkrankungen ergibt sich folgendes Verteilungsmuster: Drei Patienten (33%) wurden aufgrund einer akuten Exazerbation einer COPD beatmet. Drei weitere Patienten (33%) wurden aufgrund von Pneumonien beatmungspflichtig, dabei zeigte sich bei einem Patienten ursächlich eine langstreckige Trachealruptur mit Aspirationspneumonie und nachfolgendem ARDS. Bei einem anderen Patienten kam es zu einer Aspirationspneumonie im Rahmen eines Kleinhirnininfarktes. Eine Patientin erlitt eine Pneumonie mit septischem Verlauf. Zwei weitere Patienten (22%) mussten infolge einer Sepsis beatmet werden. Ein Patient erlitt dabei eine Sepsis nach elektivem Aortenklappenersatz sowie eine weitere Patientin infolge einer Aortenklappenendokarditis und Cholezystitis. Ein weiterer Patient wurde aufgrund eines traumatischen Hämatothorax infolge einer Rippenserienfraktur beatmet.

**Abbildung 6 Zur Beatmung führende Grunderkrankung**



### 5.1.3 Komorbiditäten

Neben den Erkrankungen, die zur Einleitung einer Beatmung führten, zeigten sich bei allen Patienten diverse Komorbiditäten. Die Anzahl der Begleiterkrankungen lag bei den Studienteilnehmern bei 3 bis 19 (Median 13 (7;15,5)). Dabei führend waren Herz-Kreislaufkrankungen, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Adipositas und COPD. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Komorbiditäten in Prozent.

**Tabelle 6 Komorbiditäten**

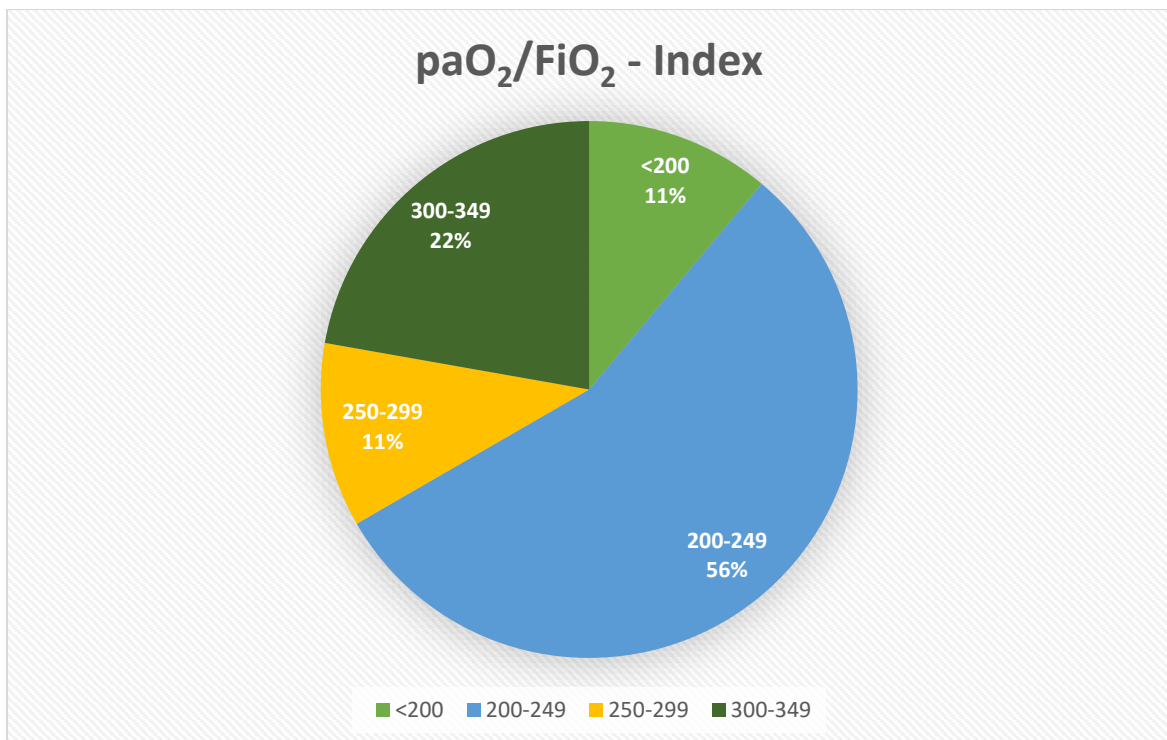
Komorbidität	Anzahl/ Prozent	Komorbidität	Anzahl/ Prozent
<b>Herzinsuffizienz</b>	4/ 44%	<b>Niereninsuffizienz</b>	8/ 89%
<b>Arterielle Hypertonie</b>	8/ 89%	<b>Leberinsuffizienz</b>	2/ 22%
<b>Vorhofflimmern</b>	7/ 78%	<b>Schilddrüsenerkrankungen</b>	3/ 33%
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	1/ 11%	<b>Diabetes mellitus</b>	5/ 56%
<b>AV-Block</b>	1/ 11%	<b>Adipositas</b>	7/ 78%
<b>Klappenerkrankungen</b>	4/ 44%	<b>Ileus</b>	2/ 22%
<b>Kardiomyopathie</b>	1/ 11%	<b>Z.n. Malignom</b>	3/ 33%
<b>COPD</b>	4/ 44%	<b>Apoplex cerebri</b>	3/ 33%
<b>Pulmonale Hypertonie</b>	3/ 33%	<b>Enzephalopathie</b>	3/ 33%
<b>OSAS</b>	2/ 22%	<b>Intensivdelir</b>	2/ 22%
<b>Pneumonie</b>	4/44%	<b>Critical illness</b>	3/ 33%
		<b>Polyneuropathie und Myopathie</b>	
<b>beatmungsassoziierte Dysphagie</b>	4/ 44%	<b>Sonstige</b>	9/100%
<b>Refluxösphagitis</b>	3/ 33%		

Abkürzungen: AV-Block: atrioventrikulärer Block; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; OSAS: obstruktives Schlafapnoesyndrom

#### 5.1.4 Oxygenierungsindex bei Studieneinschluss

Bei Studieneinschluss waren die Patienten bereits mit einem Median von 49 Tagen (39;53) beatmet. Dabei hatten 22% der Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns einen grenzwertig niedrigen Oxygenierungsindex ( $paO_2/FiO_2$ : 300-349). 67% der Patienten wiesen eine milde ( $paO_2/FiO_2$ : 250-299) sowie 11% eine mäßige Störung ( $paO_2/FiO_2$ : 200-249) der Oxygenierungsfunktion auf. Der Median des Oxygenierungsindex ( $paO_2/FiO_2$ ) betrug zu diesem Zeitpunkt, entsprechend einer mäßigen Einschränkung der Oxygenierungsfunktion, 243 (216,5;302,5). Die Verteilung des Oxygenierungsindex bei Studieneinschluss wird in Abbildung 7 dargestellt.

**Abbildung 7  $paO_2 / FiO_2$  Index bei Studieneinschluss**



### 5.1.5 Analyse der Beatmungsparameter

Bei der Auswertung der Daten zeigte sich, dass die Patienten mit einer moderat hohen inspiratorischen Sauerstofffraktion (Median 0,3 (0,25; 0,30)) und PEEP (Median 7 (6; 8)) beatmet wurden. Die notwendige Druckunterstützung war moderat bis hoch (Median 11 (8; 13)). Die Einstellung der Variabilität im Modus VPS wurde in Abhängigkeit der am Vortag tolerierten Druckunterstützung mit 30 Prozent oder 50 Prozent gewählt (Median von 30 (30; 50)).

### 5.1.6 Anwendung von Analgetika und Sedativa

88,9 % der Patienten erhielten sedative und analgetische Medikamente. 56% (N=5) der Patienten erhielten Fentanyl und 33% (N=3) Sufentanil. 33% (N=3) der Patienten erhielten Melperon, 22% (N=2) Propofol, 11% (N=1) Lorazepam und 11% (N=1) Quetiapin.

### 5.1.7 Auswertung der Laborwerte

Am ersten Studientag erfolgte die Erhebung der Laborwerte. Dabei zeigte sich, dass die Patienten anämisch waren (Hämoglobin in mmol/l Median 5,2 (5,0; 5,7) und Hämatokrit Median 0,283 ( $\pm$  0,045)). Die Patienten hatten keine Leukozytose (Leukozyten in Gpt/l Median 7,89 (6,96; 9,27)) als Hinweis für eine akute Entzündungsreaktion und keine Hinweise für ein akutes Nierenversagen (Kreatinin in  $\mu$ mol/l Median 98 ( $\pm$  56) und Harnstoff in mmol/l Median 8,3 (6,0; 11,0)).

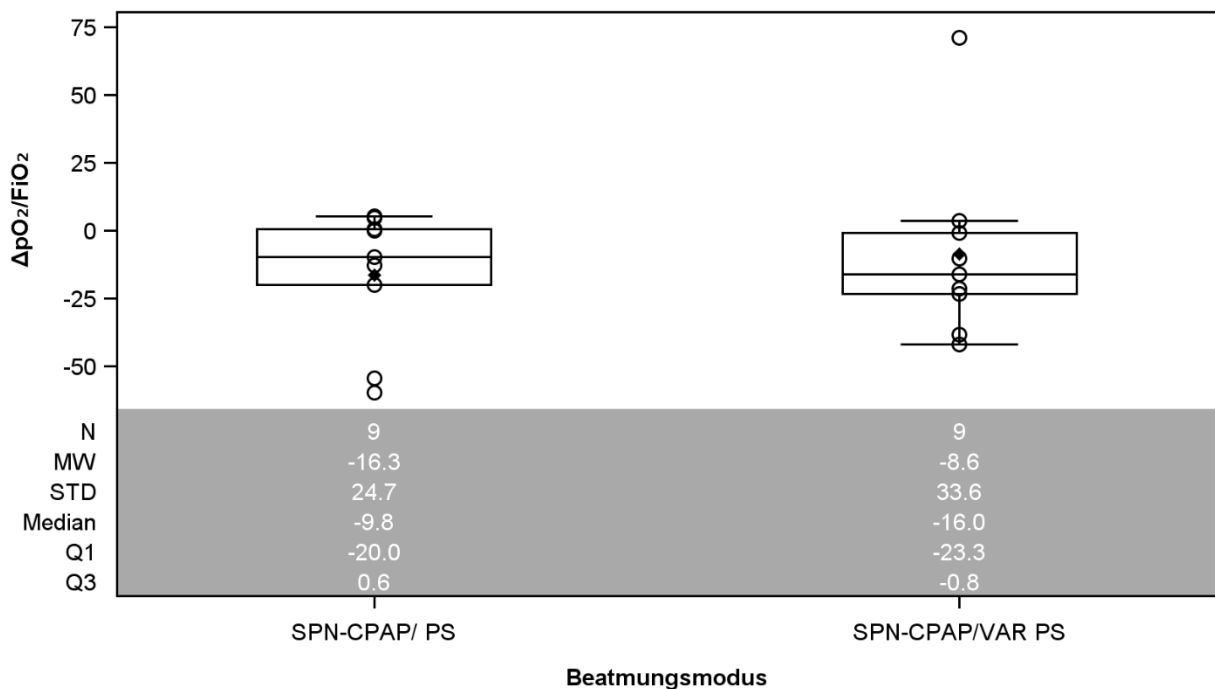


## 5.2 Auswirkung der Spontanatemmodi auf die Oxygenierung

### 5.2.1 Ergebnisse zum Oxygenierungsindex

Bei dem Vergleich der beiden Beatmungsformen konnte in Hinblick auf den Oxygenierungsindex eine mediane Differenz von -9,8 (-20;0,6) bei PSV und eine mediane Differenz von -16,0 (-23,3;-0,83) bei VPS berechnet werden. Damit scheint der Oxygenierungsindex tendenziell unter der Beatmung mit VPS stärker anzusteigen, allerdings kann mit diesen Daten (n=9) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Beatmungsmodi gezeigt werden ( $p=0,652$ ).

**Abbildung 8 Box-Plot Delta  $pO_2/FiO_2$**



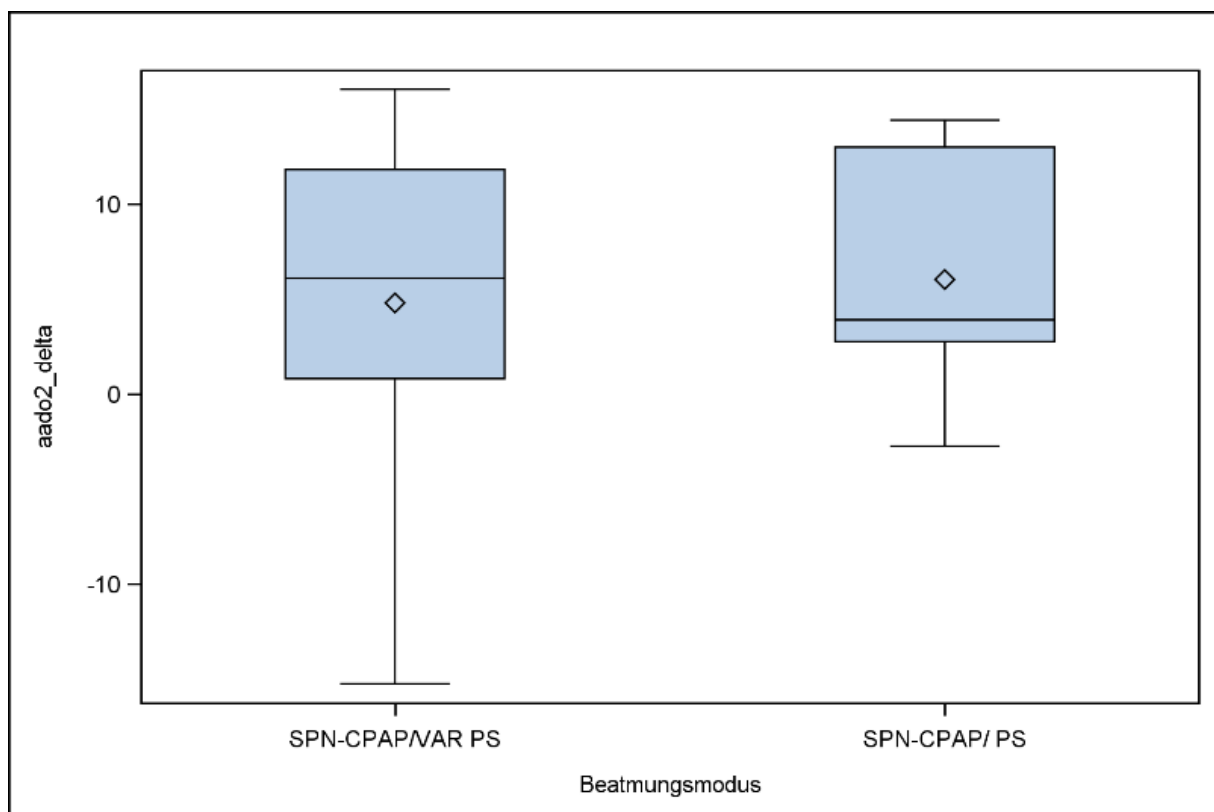
Abkürzungen: Delta: Differenz Beginn- Ende;  $pO_2$ : Sauerstoffpartialdruck;  $FiO_2$ : inspiratorische Sauerstofffraktion; N: Anzahl; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Q1: 25. Perzentil; Q3: 75. Perzentil; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

## 5.2.2 Ergebnisse zur Alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz

Bei dem Vergleich der beiden Beatmungsformen konnte in Hinblick auf die AaDO<sub>2</sub> eine mediane Differenz von 3,91 (2,76;12,99) bei PSV und eine mediane Differenz von 6,10 (0,81;11,81) bei VPS berechnet werden.

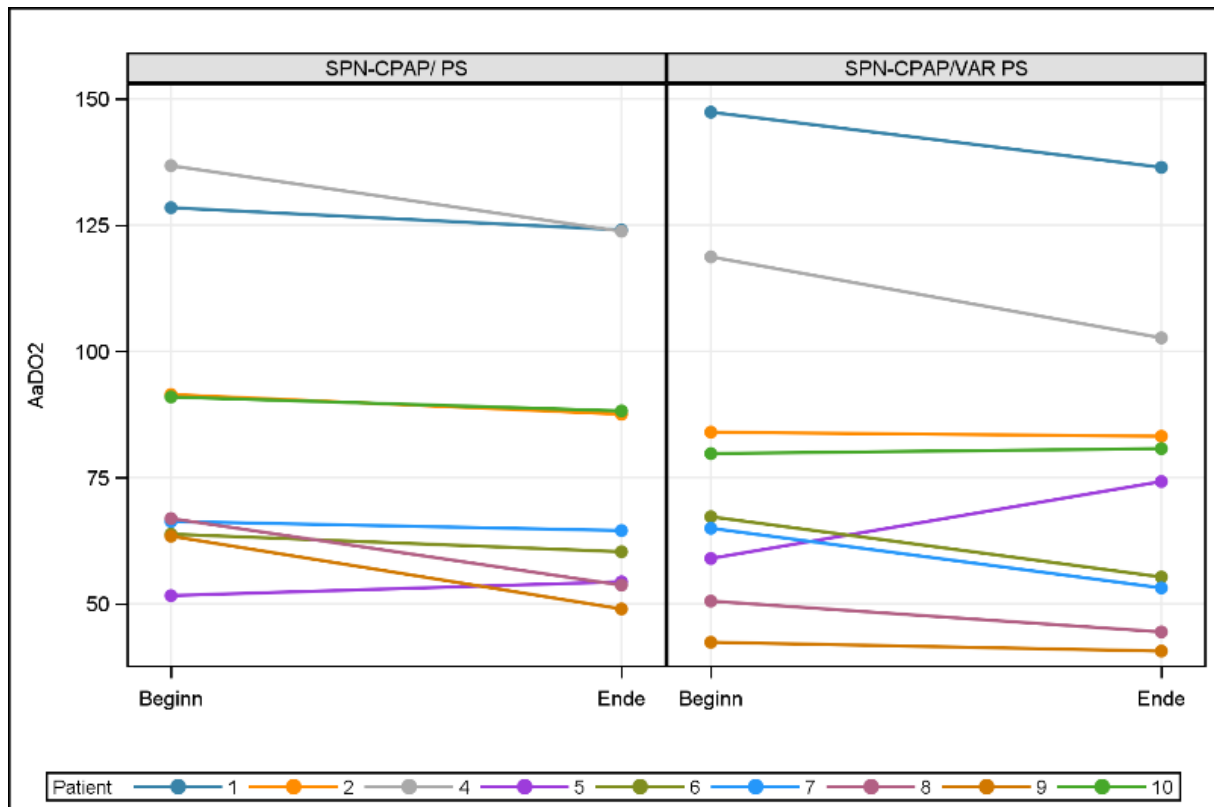
Damit scheint die AaDO<sub>2</sub> tendenziell unter der Beatmung mit VPS stärker zu fallen, allerdings kann mit diesen Daten (n=9) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Beatmungsmodi gezeigt werden (p=0,652).

**Abbildung 9** Box-Plot Delta Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz



Abkürzungen: Delta: Differenz Beginn- Ende; AaDO<sub>2</sub>: alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

Abbildung 10 AaDO<sub>2</sub> für die Spontanatemmodi je Patient



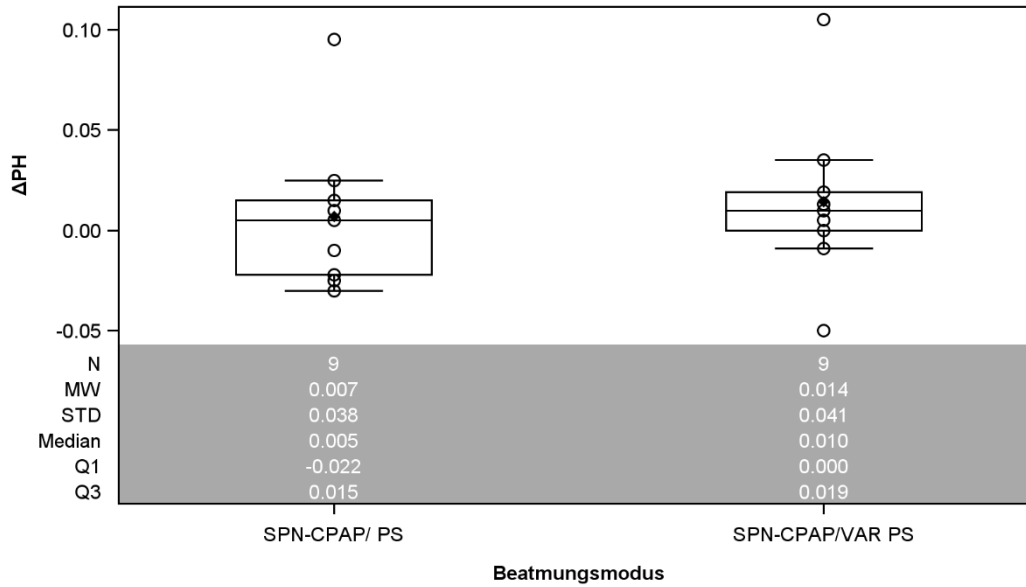
Abkürzungen: AaDO<sub>2</sub>: alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

### 5.2.3 Ergebnisse der Blutgasanalyse

Bei der Auswertung der Blutgasanalysen zeigte sich eine Reduktion des PH Wertes unter beiden Beatmungsmodi ( $\Delta$ pH Median PSV 0,005 (-0,022; 0,015) vs VPS: 0,010 (0; 0,019);  $p=$  (0,340)). Unter der Beatmung mit VPS kam es zu einem stärkeren Anstieg des pO<sub>2</sub> ( $\Delta$ pO<sub>2</sub> Median PSV: -2,95 (-6,00; 0,20) vs VPS: -4,00 (-9,05; -0,25);  $p=$  (0,910)). Ebenso kam es unter VPS zu einem stärkeren Anstieg des pCO<sub>2</sub> ( $\Delta$ pCO<sub>2</sub> Median PSV: -0,05 (-1,45; 1,15) vs VPS: -0,60 (-1,50; -0,35);  $p=$  (0,934)). Das Standardbikarbonat stieg unter beiden Beatmungsmodi an ( $\Delta$ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> Median PS: -0,65 (-0,70; -0,15) vs VPS: -0,40 (-0,65; -0,05)  $p=$  (1,000)). Die Sauerstoffsättigung stieg unter der Beatmung mit VPS an ( $\Delta$ SpO<sub>2</sub> Median PSV: 0 (-1,00; 0,02) vs VPS: -0,40 (-1,25; 0,50)  $p=$  (0,945)).

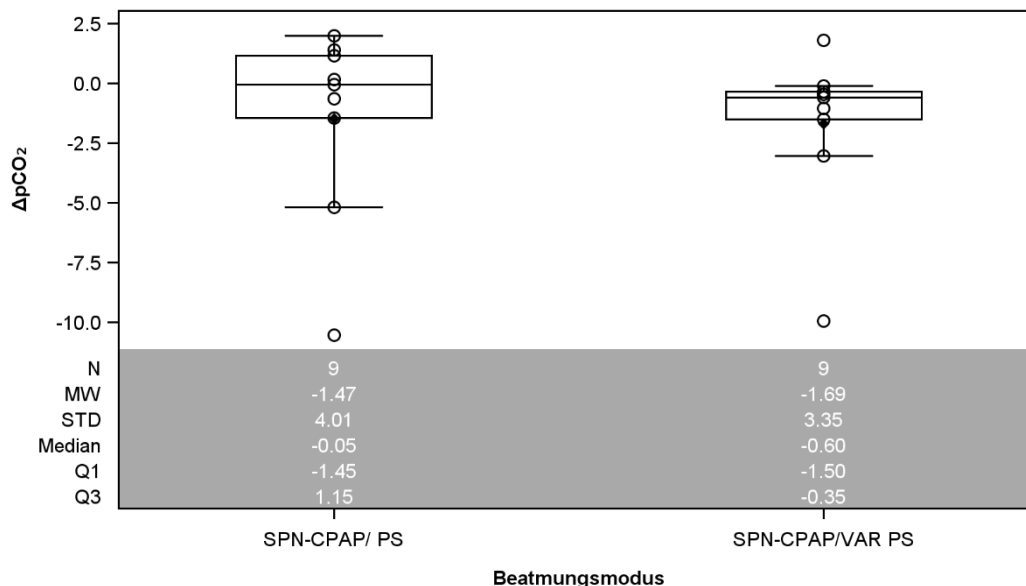
Für die gemessenen Parameter wurden somit keine signifikanten Unterschiede anhand der Differenzen (von Beginn bis Ende) mit der jeweiligen Beatmungsform nachgewiesen.

**Abbildung 11 Box-Plot Delta PH-Wert**



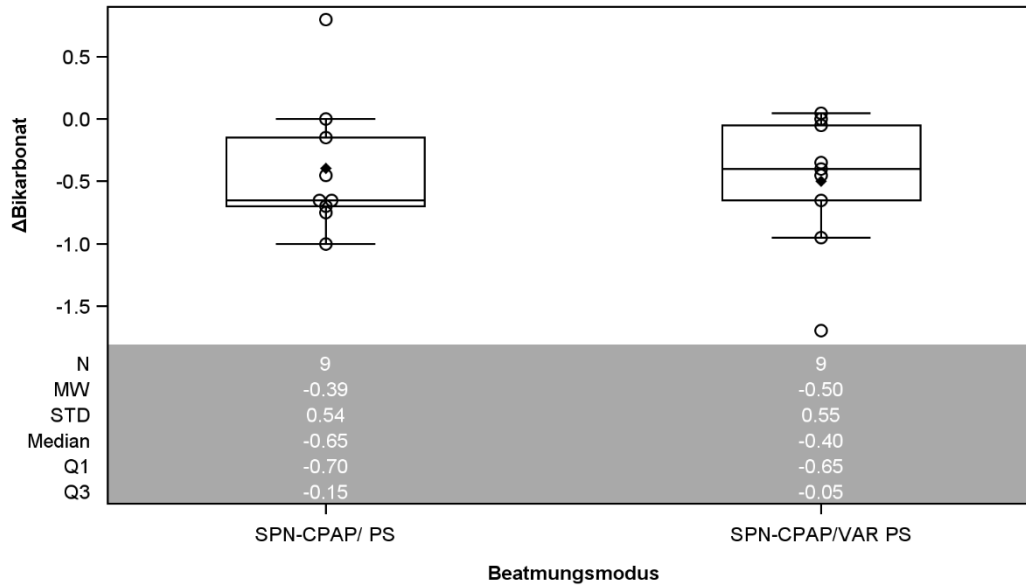
Abkürzungen: Delta: Differenz Beginn- Ende; N: Anzahl; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Q1: 25. Perzentil; Q3: 75. Perzentil; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

**Abbildung 12 Box-Plot Delta Kohlendioxidpartialdruck**



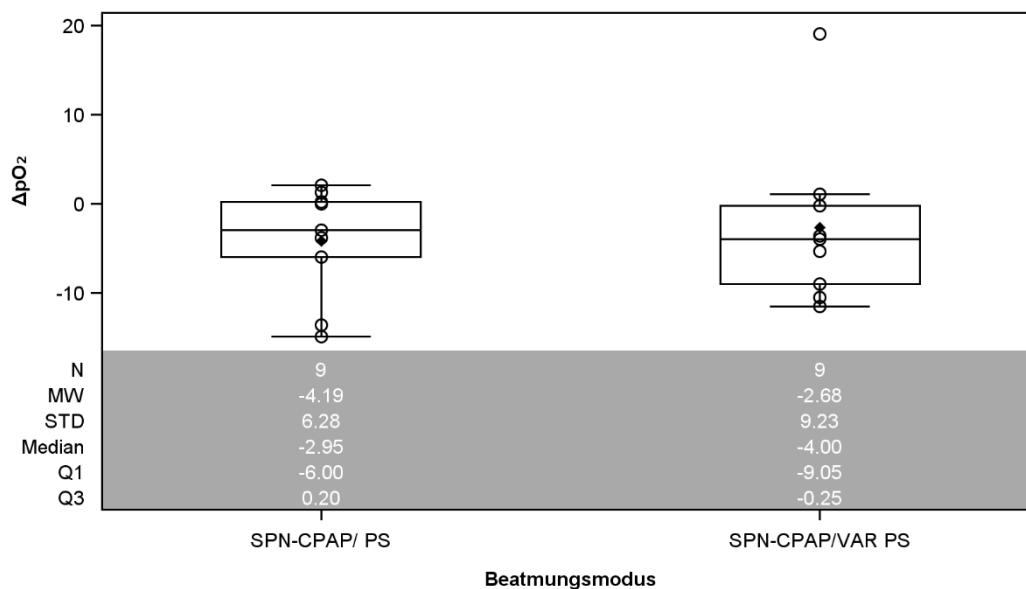
Abkürzungen: Delta: Differenz Beginn- Ende; pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck; N: Anzahl; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Q1: 25. Perzentil; Q3: 75. Perzentil; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

**Abbildung 13 Box-Plot Delta Bikarbonat**



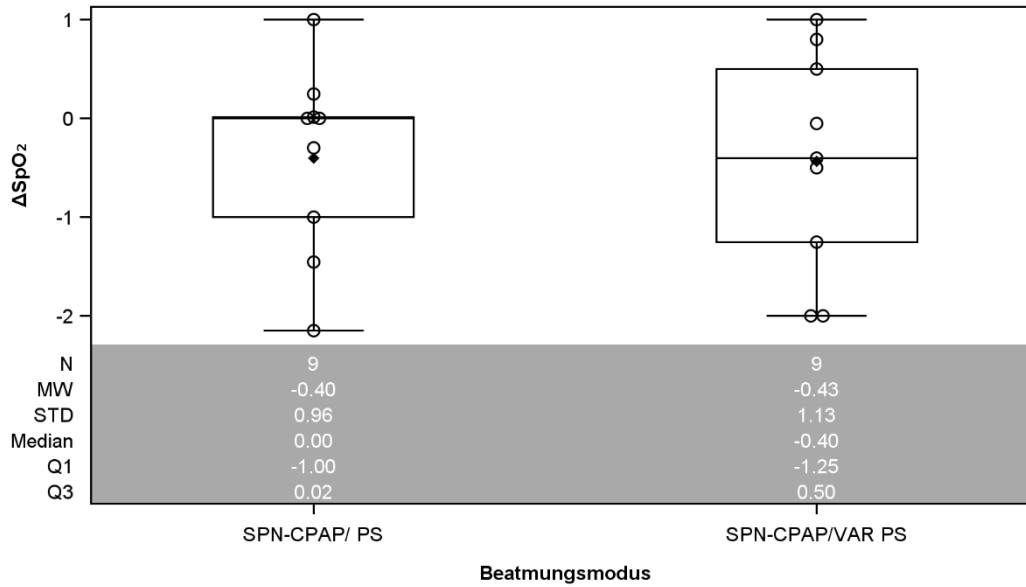
Abkürzungen: Delta: Differenz Beginn- Ende; N: Anzahl; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Q1: 25. Perzentil; Q3: 75. Perzentil; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

**Abbildung 14 Box-Plot Delta Sauerstoffpartialdruck**



Abkürzungen: Delta: Differenz Beginn- Ende; pO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck; N: Anzahl; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Q1: 25. Perzentil; Q3: 75. Perzentil; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

Abbildung 15 Box-Plot Delta Sauerstoffsättigung



Abkürzungen: Delta: Differenz Beginn- Ende; SpO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung; N: Anzahl; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Q1: 25. Perzentil; Q3: 75. Perzentil; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

#### 5.2.4 Analyse der Vitalparameter

Unter der Beatmung mit PSV veränderte sich die Atemfrequenz im Median nicht ( $\Delta AF$  Median 0 (-3,0; 0,6);  $p = \text{n.s. (0,313)}$ ). Während der Beatmung mit VPS wurde ein geringer Anstieg der Atemfrequenz ( $\Delta AF$  Median -2,0 (-5,5; 0,5);  $p = \text{n.s. (0,313)}$ ) beobachtet.

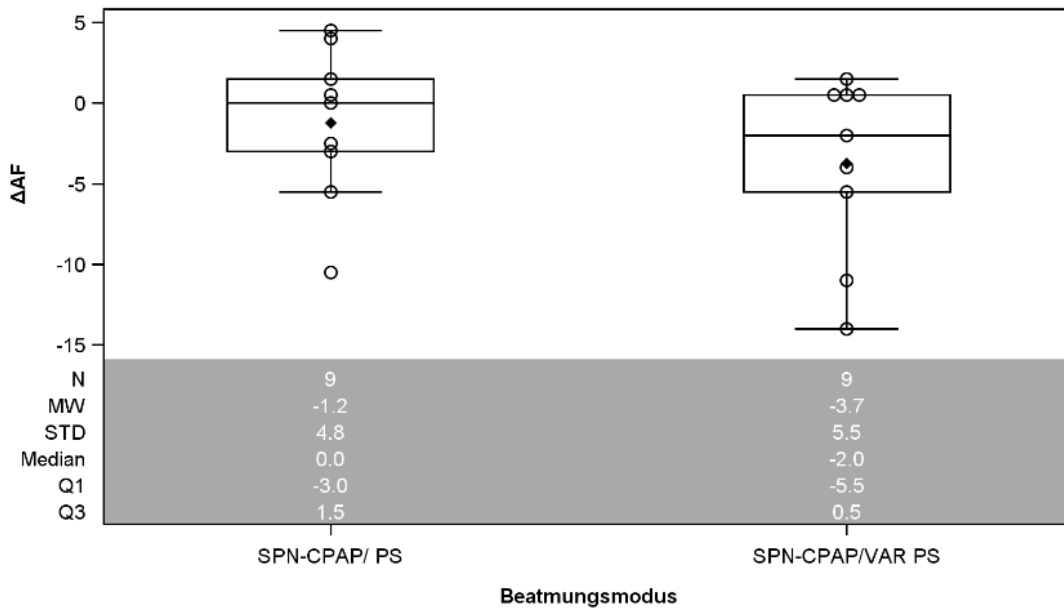
Unter der Beatmung mit PSV stieg die Herzfrequenz an ( $\Delta HF$  Median -0,5 (-4,0; 3,0);  $p = \text{n.s. (0,164)}$ ). Während der Beatmung mit dem VPS kam es zu einem Abfall der Herzfrequenz ( $\Delta HF$  Median 3,0 (-1,5; 9,0);  $p = \text{n.s. (0,164)}$ ).

Der systolische Blutdruck stieg unter der Beatmung mit PSV an ( $\Delta RR_{\text{sys}}$  Median -3,5 (-13,0; 2,0);  $p = \text{n.s. (0,266)}$ ) und nahm unter der Beatmung mit VPS ab ( $\Delta RR_{\text{sys}}$  Median 8,5 (0; 16,5);  $p = \text{n.s. (0,266)}$ ).

Während der Beatmung mit PSV und VPS kam es zu geringen Veränderungen der Körpertemperatur ( $\Delta KT$  Median VPS -0,10 (-0,30; 0);  $p = \text{n.s. (0,609)}$ ) vs  $\Delta KT$  Median PS -0,05 (-0,15; 0);  $p = \text{n.s. (0,609)}$ ).

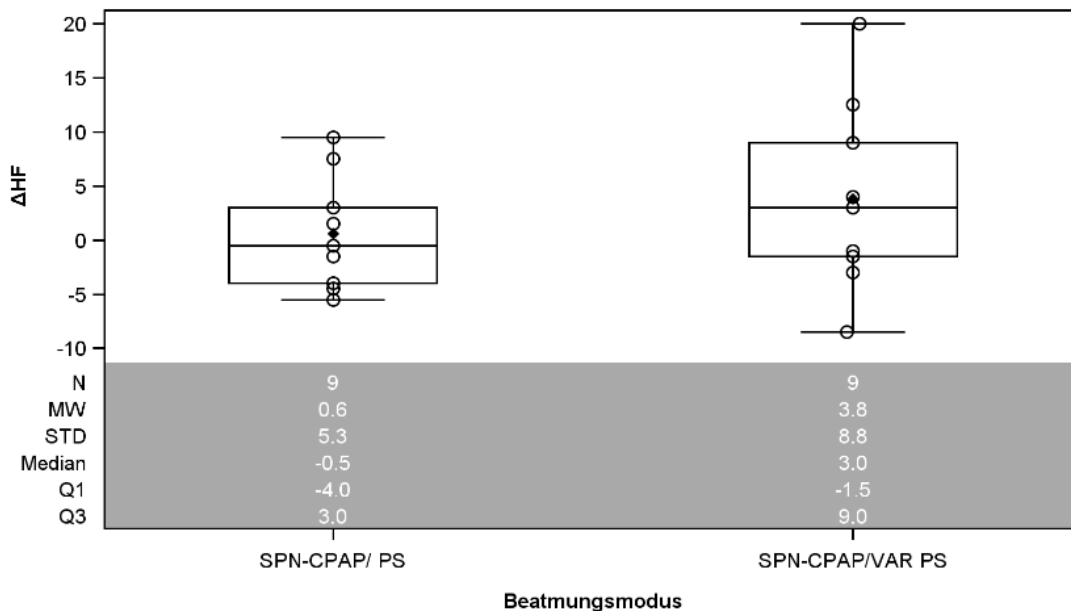
Die beobachteten Unterschiede konnten nicht als signifikant nachgewiesen werden ( $p > 0,05$ ).

**Abbildung 16 Box-Plot Delta Atemfrequenz**



Abkürzungen: Delta: Differenz Beginn- Ende; Af: Atemfrequenz; N: Anzahl; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Q1: 25. Perzentil; Q3: 75. Perzentil; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

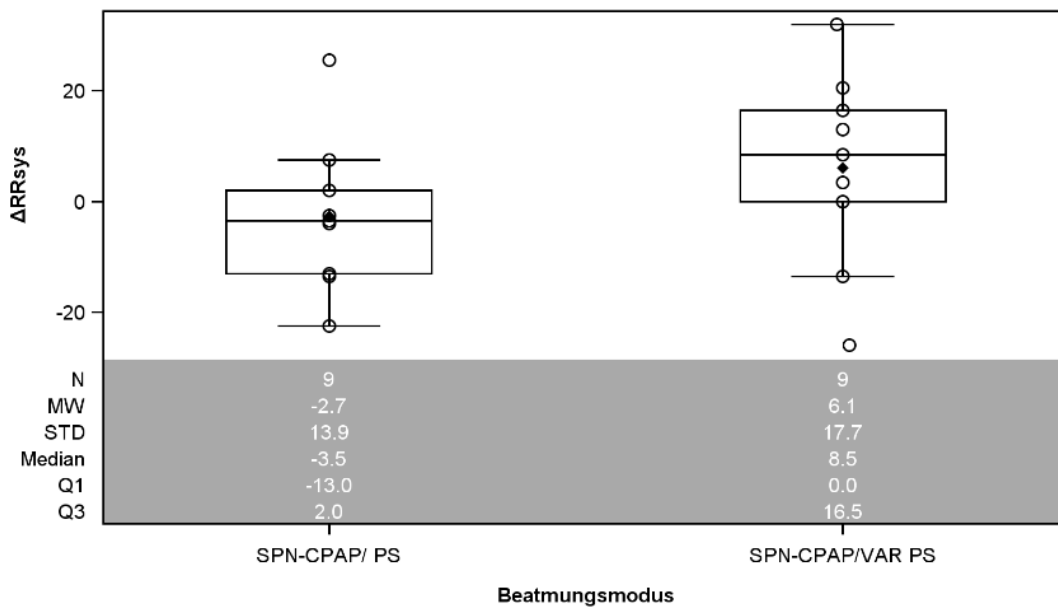
**Abbildung 17 Box-Plot Delta Herzfrequenz**



Abkürzungen: Delta: Differenz Beginn- Ende; Hf: Herzfrequenz; N: Anzahl; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Q1: 25. Perzentil; Q3: 75. Perzentil; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

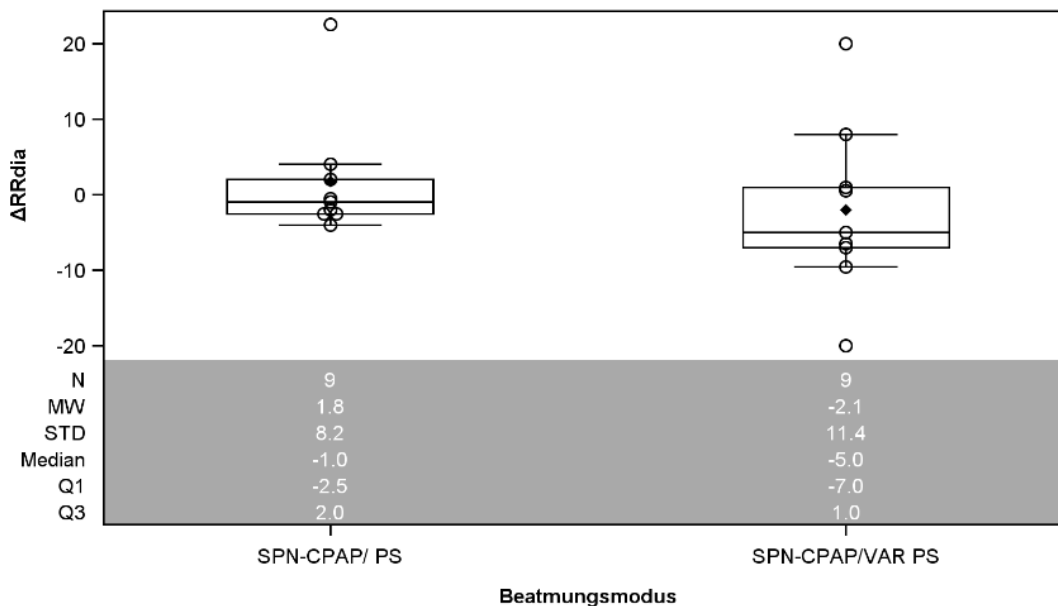


**Abbildung 18 Box-Plot Delta Blutdruck systolisch**



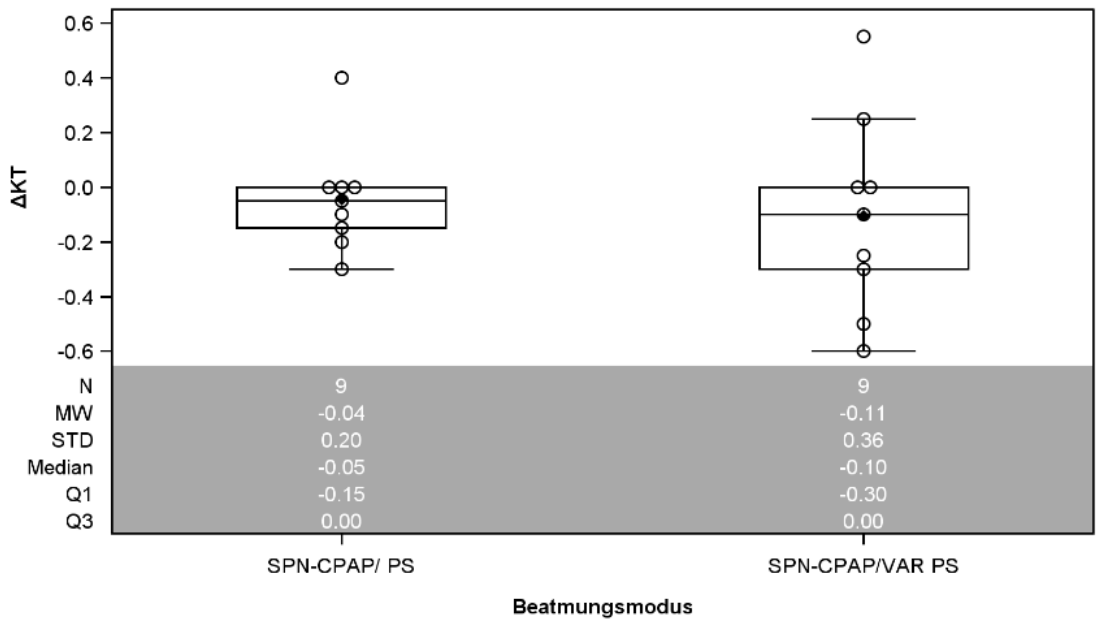
Abkürzungen: Delta: Differenz Beginn- Ende; RRsys: systolischer Blutdruck; N: Anzahl; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Q1: 25. Perzentil; Q3: 75. Perzentil; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

**Abbildung 19 Box-Plot Delta Blutdruck diastolisch**



Abkürzungen: Delta: Differenz Beginn- Ende; RRdia: diastolischer Blutdruck; N: Anzahl; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Q1: 25. Perzentil; Q3: 75. Perzentil; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

**Abbildung 20** Box-Plot Delta Körpertemperatur

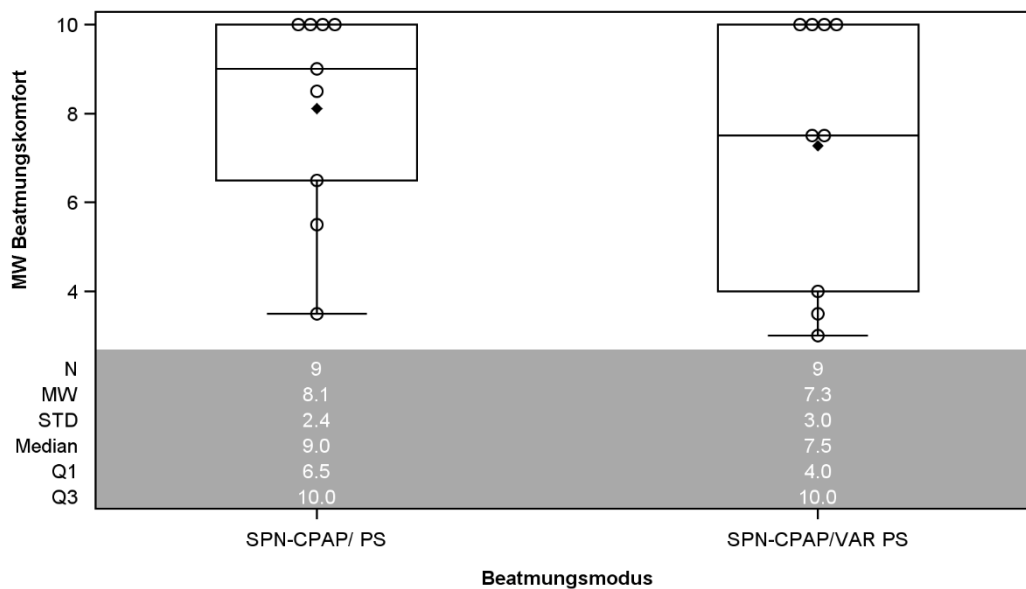


Abkürzungen: Delta: Differenz Beginn- Ende; KT: Körpertemperatur; N: Anzahl; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Q1: 25. Perzentil; Q3: 75. Perzentil; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

### 5.2.5 Analyse des Beatmungskomforts

Die Beatmung mit beiden Spontanatmungsmodi wurde von den Patienten insgesamt gut toleriert. Unter der Beatmung mit PSV wurden höhere Werte im Sinne eines besseren Beatmungskomforts angegeben als unter der Beatmung mit VPS (PS Median 9,0 (6,5; 10,0) vs VPS Median 7,5 (4,0; 10,0)). Dieser Unterschied konnte nicht als signifikant nachgewiesen werden ( $p=0,188$ ).

**Abbildung 21 Mittelwert Beatmungskomfort**



Abkürzungen: N: Anzahl; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Q1: 25. Perzentil; Q3: 75. Perzentil; SPN-CPAP/PS: konventionelle Druckunterstützungsbeatmung; SPN-CPAP/VAR PS: variable Druckunterstützungsbeatmung

### 5.3 Poweranalyse für einen Vergleich beider Beatmungsformen

Zur Abschätzung des Stichprobenumfangs (Anzahl der Patienten) für eine gegebenenfalls anstehende klinische Studie zur Frage des Unterschiedes zwischen den beiden untersuchten Beatmungsformen wurden die Daten zur AaDO<sub>2</sub> genutzt (theoretischer Ansatz für das gewählte Verfahren siehe Methodik). Das Ergebnis des gemischten Modells zeigt keinen Unterschied zwischen den Beatmungsformen in Bezug auf das Delta von AaDO<sub>2</sub> (AaDO<sub>2</sub> Beginn - AaDO<sub>2</sub> Ende).

Dann wurden die Differenzen (Differences of Least Squares Means) ermittelt, welche keine Unterschiede zwischen den beiden Beatmungsmodi ergaben. Wenn man die ermittelten Daten in die Poweranalyse überführt, wird deutlich, dass eine notwendige Stichprobengröße bei 142 Patienten je Beatmungsmodus liegen müsste. Erst dann würde die Power 90 % betragen, um die Nullhypothese zu verwerfen (siehe Anlage).

## 6 Diskussion

In zahlreichen tierexperimentellen Studien konnte die Überlegenheit der variablen Druckunterstützungsbeatmung bezüglich der Verbesserung des Gasaustausches im Vergleich zur konventionellen Druckunterstützungsbeatmung und zur druckkontrollierten Beatmung belegt werden (48) (49) (50) (51). Auf Grundlage dieser vielversprechenden positiven Ergebnisse sollte im Rahmen der vorliegenden Pilot-Studie die Beatmung mit VPS als Beatmungsmodus klinisch evaluiert werden. In der vorliegenden Untersuchung mit lediglich neun Patienten im prolongierten Weaning konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gasaustausches, der Vitalparameter sowie des Beatmungskomforts im Vergleich beider Beatmungsformen gefunden werden.

## 6.1 Patientencharakteristika

### 6.1.1 Geschlecht, Alter, BMI

Nicht nur die zur Beatmung führende Grunderkrankung, sondern auch viele weitere Faktoren wie unter anderem Geschlecht, Alter, BMI und Komorbiditäten haben einen wichtigen Einfluss auf die Beatmungsnotwendigkeit und die Beatmungsentwöhnung. Neben der vorliegenden Studie belegen zahlreiche weitere Studien, dass im Patientenkollektiv Männer häufiger als Frauen mechanisch beatmetet und auch häufiger prolongiert beatmetet werden müssen (2) (53) (54) (55).

Die Patienten dieser Studie hatten mit einem Altersmedian von 78 (74;82) im Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien ein höheres Lebensalter (2) (53) (54) (55).

Übergewicht und Adipositas sind Risikofaktoren zahlreicher Erkrankungen. Welchen Einfluss Adipositas im Rahmen einer Beatmungstherapie spielt, wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Der BMI-Median dieser Studie betrug 32,4 (30,9;34), dabei hatten 78% der Patienten eine Adipositas. Vergleicht man die Ergebnisse mit den 2016 veröffentlichten Daten des bundesweit arbeitende Kompetenznetzwerk „WeanNet“ zur Epidemiologie und zum Outcome von 6899 Patienten mit prolongiertem Weaning, ergibt sich in der vorliegenden Studie ein deutlich höherer Anteil an adipösen Patienten (BMI Median 32,4 (30,9;34) vs. 26,0 (22,9;30,7); Adipositasanteil 78% vs. 28,1%) (54). Das Patientenkollektiv der WeanNet Auswertung ist dem der vorliegenden Studie sehr ähnlich. Die Daten des WeanNet können somit als vergleichbare, aber deutlich größere Stichprobe gewertet werden. Daher lässt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie schlussfolgern, dass der Anteil an adipösen Patienten am ehesten aufgrund der geringen Fallzahl falsch hoch ist. Vergleicht man jedoch die Daten des WeanNet mit dem Anteil an Adipositas innerhalb der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland gleichen Alters, wie in Tabelle 15 dargestellt, ist der Anteil von Adipositas bei Weaningpatienten dennoch überdurchschnittlich hoch (54) (56). Folglich scheint die Adipositas eine relevante Komorbidität beim prolongiertem Weaning mit Einfluss auf die Zeit der Beatmungsentwöhnung zu sein. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Akinnusi et al. in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2008 bezüglich des Einflusses der Adipositas auf Mortalität, Beatmungszeit und Aufenthalt auf der Intensivstation. Zwar war ein BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert

(RR 1.00; KI 95%, 0.86-1.16; p = 0.97), jedoch mit einer signifikant verlängerten Dauer der Beatmung von 1.48 Tagen (KI 95%, 0.07-2.89; p = .04) und Aufenthalt auf einer Intensivstation von 1.08 Tagen (95% KI, 0.27-1.88; p = .009) (57). Auch eine australische Studie um Yap et al. kam zu dem Ergebnis, dass ein BMI >40 mit einer verlängerten Dauer mechanischer Ventilation sowie einer längeren Dauer auf einer Intensivstation verbunden ist (58). Jedoch gibt es auch anderen Studien, in denen kein Zusammenhang zwischen Adipositas und der Beatmungszeit belegt werden konnte (59) (60).

**Tabelle 7 Durchschnittlicher Body-mass-index in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2017**

Alter in Jahren	Durchschnittlicher BMI in kg/m <sup>2</sup>	BMI<18,5 kg/m <sup>2</sup> in %	BMI 18,5–24,9 kg/m <sup>2</sup> in %	BMI 25–29,9 kg/m <sup>2</sup> in %	BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> in %
18 bis <20	22,7	8,6	72,3	14,8	/
20 bis <25	23,5	5,3	68,4	20,3	6,1
25 bis <30	24,5	3,3	59,9	27,3	9,4
30 bis <35	25,1	2,5	54,6	31,1	11,9
35 bis <40	25,5	2,0	50,9	33,8	13,3
40 bis <45	26,0	1,6	46,6	36,1	15,7
45 bis <50	26,1	1,4	44,5	37,8	16,2
50 bis <55	26,4	1,4	42,2	38,5	18,0
55 bis <60	26,7	1,2	39,3	39,8	19,7
60 bis <65	27,0	1,2	36,0	40,7	22,0
65 bis <70	27,3	1,0	33,3	42,2	23,5
70 bis <75	26,9	1,1	35,0	42,8	21,2
≥75 Jahre	26,5	1,6	38,3	42,2	17,8

Abkürzungen: BMI: Body-mass-index; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; %: Prozent

### 6.1.2 Zur Beatmung führende Grunderkrankung und Komorbiditäten

Wie auch in statistischen Auswertungen größerer Studienpopulationen gehören in der vorliegenden Studie die akut exazerbierte COPD, die Pneumonie sowie die Sepsis zu den am häufigsten zur Beatmung führenden Grunderkrankung (2) (61) (53) (54) (62).

Zwar war die Anzahl der Begleiterkrankungen bei den Studienteilnehmern deutlich höher als in einer Analyse des WeanNet (Anzahl der Komorbiditäten 3 bis 19 (Median 13 (7;15,5) vs. 0 bis 12 (Median 5 (3;6))), dennoch zählten auch hier Herz-Kreislauf-erkrankungen,

Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Adipositas, COPD und Pneumonie zu den führenden Komorbiditäten (54). In Tabelle 16 wird der Vergleich zwischen Art und Häufigkeit der Begleiterkrankung zwischen der vorliegenden Studie und der Auswertung des WeanNet von 2016 aufgeführt. Die differierenden Prävalenzen sind am ehesten auf die geringe Fallzahl der vorliegenden Studie zurückzuführen.

**Tabelle 8 Vergleich der Prävalenz der Komorbiditäten**

Komorbidität	VPS-Studie 2016		WeanNet 2016	
	N	Prozent	N	Prozent
<b>Arterieller Hypertonus</b>	8	89	4074	59,0
<b>COPD</b>	4	44	4022	58,3
<b>Pneumonie</b>	4	44	3304	47,9
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	1	11	2512	36,4
<b>Niereninsuffizienz</b>	8	89	2317	33,6
<b>Diabetes mellitus</b>	5	56	2236	32,4
<b>Linksherzinsuffizienz</b>	4	44	2185	31,7
<b>Adipositas</b>	7	78	1939	28,1

Abkürzungen: COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; N: Anzahl

### 6.1.3 Sedativa

88,9% der Studienteilnehmer erhielten Sedativa. Größere Studien belegen einen ähnlich hohen Einsatz von sedativen Medikamenten bei mechanisch beatmeten Patienten. Demnach erhalten 85% der mechanisch beatmeten Patienten auf einer Intensivstation Sedativa zur Reduktion von Angst und Schmerzen sowie zur Sicherstellung einer Synchronität zwischen Patient und Beatmungsgerät (63). Allerdings sind Sedativa auch Risikofaktoren für die Entwicklung von Depressionen und posttraumatischen Belastungsstörungen unabhängig von der Höhe ihrer Dosierung (64) und erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines Delirs (65). Das Delir ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität, einer verlängerten Beatmungsdauer und einer langfristig reduzierten kognitiven Leistungsfähigkeit (66). Eine kontinuierliche intravenöse Sedierung ist zudem auch per se assoziiert mit einer verlängerten Beatmungsdauer (67). Patienten, deren Spontanatmung während einer Beatmungstherapie erhalten bleibt, brauchen weniger Sedativa (68), so dass eine Beatmung mit variabler Druckunterstützung diesbezüglich vorteilhaft sein könnte.

## 6.2 Effekte auf die Oxygenierung

Im Folgenden soll zunächst der Frage nachgegangen werden, welche Erklärungsmöglichkeiten es für die verbesserte Oxygenierung unter variabler Druckunterstützungsbeatmung in den tierexperimentellen Studien gibt. Dabei werden vor allem neben der stochastischen Resonanz eine erhöhte Ausschüttung von Surfactant, eine verbesserte Lungenrekrutierung, eine Verbesserung bezüglich des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses sowie eine Reduktion der inflammatorischen Reaktion diskutiert.

### 6.2.1 Stochastische Resonanz und Variabilität

Grundidee einer Beatmung mit VPS ist das physikalische Phänomen der stochastischen Resonanz. In nichtlinearen Systemen kann die Anwesenheit von zufällig auftretender Rauschaktivität („noise“) ein schwaches Signal verstärken (69). Biologische Systeme sind durch Variabilität („noise“ im übertragenen Sinn) charakterisiert, die die Leistung eines Systems im Vergleich zu starren Systemen verbessert (70). Die physiologische Atmung zeichnet sich durch eine intrinsische Variabilität, beispielsweise bezüglich des  $V_T$  und der  $A_f$  aus (71) (72). Suki et al. erklärten die beobachtete Verbesserung der Oxygenierung unter variabler Beatmung im Vergleich zu nichtvariabler Beatmung anhand stochastischer Resonanz (73). Auf Grundlage dieser Hypothese kann laut Spiet et al. die Variabilität eines Inputsignals ( $V_T$  und  $A_f$ ) die Amplitude des Outputsignals (Gasaustausch und Lungenmechanik) beeinflussen (48). Im Rahmen von Erkrankungen ist die intrinsische Variabilität jedoch häufig reduziert. Beispielsweise weisen Patienten mit einer restriktiven Ventilationsstörung und Patienten, die nicht von der mechanischen Beatmung entwöhnt werden konnten, eine reduzierte Variabilität des respiratorischen Systems auf (72) (74) (75). Zudem kommt es durch eine Beatmungstherapie, auch unter protektiven Beatmungsstrategien, häufig zu monotonen Atemmustern. Es resultiert daher neben der Reduktion intrinsischer Variabilität eine zusätzliche Reduktion extrinsischer Variabilität im starken Kontrast zu der durch Variabilität gekennzeichneten Spontanatmung gesunder Personen (76).

Bei einigen assistierten Beatmungsformen löst der Patient selbst die notwendige Unterstützung durch das Beatmungsgerät aus. Beispielsweise bei der proportionalen



Druckunterstützungsbeatmung (Proportional Assisted Ventilation/ PAV) und der Neural regulierten Beatmungsunterstützung (Neurally Adjusted Ventilatory Assist / NAVA) wird der Unterstützungsdruck proportional zu den Inspirationsbemühungen des Patienten appliziert; bei PAV proportional zur Arbeit der Atemmuskulatur, bei NAVA proportional zur elektrischen Aktivität des Zwerchfells (77). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass es unter einer Beatmung mit PAV, NAVA und VPS im Vergleich zu PSV zu einer erhöhten Variabilität bezüglich des  $V_T$ , zu einem verbesserten Gasaustausch insbesondere mit einer verbesserten Oxygenierung sowie zu einer verbesserten Lungenmechanik kommt (49) (50) (78) (79) (80). Im Gegensatz zu PAV und NAVA ist die Variabilität innerhalb des Atemmusters bei der Beatmung mit VPS nicht intrinsisch und damit möglicherweise in pathologisch reduzierter Weise getriggert, sondern extrinsisch durch das Beatmungsgerät appliziert. Demnach garantiert es ein bestimmtes Maß an Variabilität sogar dann, wenn der Patient selbst durch Krankheit oder Sedierung keine Variabilität generieren kann (77), da es unter einer Beatmung mit VPS zu einer erhöhten Variabilität des  $V_T$  unabhängig von den Atemanstrengungen des Patienten kommt (50).

Die Effekte einer Beatmung mit VPS auf die Oxygenierung scheinen mit dem Maß der Variabilität des  $V_T$  zu korrelieren, wobei sich die Oxygenierung und die venöse Beimischung ( $Q_{VA}/Q_T$ ) vor allem unter einem moderaten Level (30%) der Variabilität verbessern (48). Erwähnenswert dabei ist, dass Lungengesunde das gleiche Maß an Variabilität bezüglich des AMV ( $26.0 \pm 7,5\% \text{ MW} \pm \text{STD}$ ) aufweisen (72).

Ein positiver Effekt der Variabilität des  $V_T$  auf die Oxygenierung wird in der Reduktion von atelektatischen oder geringbelüfteten Lungenarealen durch Rekrutierung vermutet (50).

## 6.2.2 Surfactant und Rekrutment atelektatischer Lungenareale unter variabler Beatmung

Die Oberfläche von Alveolen ist von einem sehr dünnen Flüssigkeitsfilm bedeckt. Innerhalb des Flüssigkeitsfilms ziehen sich die Moleküle gegenseitig an und führen zu einer Verkleinerung der Oberfläche, was als Oberflächenspannung ( $\sigma$ ) bezeichnet wird. Nach dem Gesetz von LaPlace (Pierre-Simon Marquis de Laplace 1749-1827; französischer Naturwissenschaftler) nimmt der Druck ( $P$ ) einer als kugelförmig angenommenen Gasblase mit Abnahme des Radius ( $r$ ) zu.

$$P = \sigma \times \frac{d}{r}$$

$P$ = Druck       $\sigma$  = Oberflächenspannung       $d$ =Dicke der Alveolarwand       $r$ = Radius

Bei konstanter Oberflächenspannung herrscht demnach innerhalb kleiner Alveolen ein erhöhter Innendruck im Vergleich zu einer größeren Alveole. Da Alveolen miteinander verbunden sind, würde sich das Gasvolumen kleiner Alveolen entlang des Druckgradienten in größere Alveolen entleeren. Es käme zu einem Kollaps kleiner Alveolen mit Bildung von Atelektasen, einer Umverteilung des Gasvolumens und Störung der Lungenfunktion. Die oberflächenaktive Substanz Surfactant reduziert die Oberflächenspannung von Alveolarzellen um 90% und verhindert damit die Bildung von Atelektasen (81) (82).

Surfactant wird in Alveolarepithelzellen Typ II gebildet. Writz und Dobbs zeigten, dass der biologische Stimulus zur Ausschüttung von Surfactant eine mechanische Dehnung von Alveolarepithelzellen Typ II ist (83). Im Rahmen einer Beatmungstherapie kommt es dabei unter einer Beatmung mit variablen Tidalvolumen und Atemfrequenzen im Vergleich zu einer Beatmung mit monotonem Atemmuster zu einer erhöhten Ausschüttung von Surfactant (84). Suki et al belegten, dass sich die Ausschüttung von Surfactant unter variabler Beatmung fast verdoppelte, was mit einer verbesserten Oxygenierung verbunden war. Zudem zeigte sich eine verringerte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (85). Neben dem technischen Versuch einen beatmungsassoziierten Lungenschaden durch protektiven Beatmungsstrategien zu reduzieren, könnte eine erhöhte Ausschüttung von Surfactant unter variabler Beatmung auch biochemisch dazu beitragen, Gewebeschaden zu minimieren. Wie bereits einleitend beschrieben, kann es in Folge einer maschinellen

Beatmung zu starken Scherkräften aufgrund repetitiven endexpiratorischen Kollabierens und inspiratorischen Reexpandierens von Alveolen mit folgendem Atelektrauma und Biotrauma kommen. Die erhöhte Ausschüttung von Surfactant unter variabler Beatmung kann dazu beitragen, dass Kollabieren von Alveolen zu verhindern und kollabierte Alveolen zu rekrutieren. Damit wird nicht nur die Oxygenierung verbessert, sondern auch die Atemarbeit minimiert und die Gefahr eines beatmungsassoziierten Lungenschadens reduziert.

Suki et al. zeigten, dass so bald ein kritischer Eröffnungsdruck innerhalb atelektatischer Lungenbezirke überschritten wird, sich distale Lungenabschnitte mit geringeren Eröffnungsdrücken nachfolgend „lawinenartig“ öffnen (86). Da diese kritischen Eröffnungsdrücke und die Zeit, bis diese erreicht werden, vermutlich innerhalb verschiedener Lungenabschnitte unterschiedlich sind, schlussfolgerten Gama de Abreu und Kollegen, dass mechanische Ventilation, die Variabilität in Atemwegsdrücken und Inspirationszeiten aufweisen, womöglich vorteilhaft bezüglich Lungenrekrutierung und Stabilisierung sind (77). Bellardine et al. erklärte den verbesserten Gasaustausch unter variabler Beatmung in einer Studie mit effektiverem und langlebigerem Rekrutement im Vergleich zu monotoner Beatmung. Unter variabler Beatmung käme es durch intermittierend hohe  $V_T > 13\text{ml/kg}$  zu einem Rekrutement atelektatischer Lungenabschnitte. Wenn diese hohen Tidalvolumina wie nach Standardprotokoll der Studie alle 37,5 Sekunden appliziert würden, würde der nächste Atemzug mit hohem  $V_T$  appliziert werden, noch bevor Lungenabschnitte wieder vollständig kollabieren könnten (87). Auch in einer Studie von Mutch et al. zeigte sich unter variabler Beatmung ein besseres Rekrutement kollabierter Lungenabschnitte mit erhöhtem  $pO_2$ , geringerem  $pCO_2$  und geringerem Shuntvolumen im Vergleich zu konventioneller monotoner Beatmung und einer Beatmung mit intermittierenden Seufzern (88). In einer tierexperimentellen Studie von Gama de Abreu und Kollegen kam es unter VPS hingegen nicht zu einer Reduktion von atelektatischen oder geringbelüfteten Lungenarealen (50). Auch in einer klinischen Studie am Menschen zeigten sich keine Unterschiede in der Verteilung der Lungenbelüftung (45). Auf Grundlage des aktuellen Wissenstandes bleibt daher offen, welche Rolle das Lungenrekrutement unter variabler Druckunterstützungsbeatmung spielt.

### 6.2.3 Ventilations-Perfusions-Verhältnis unter variabler Beatmung

Unter einer Beatmung mit VPS konnte des Weiteren eine Verbesserung des Ventilations-Perfusions Verhältnisses in tierexperimentellen Studien nachgewiesen werden. Dabei spielen verschiedene Mechanismen eine Rolle.

Unter Spontanatmung ist die Herzfrequenz (Hf) während der Inspiration im Vergleich zur Expiration höher. Dieser Effekt wird respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) genannt, die sich unter einer Beatmung mit variablem Atemmuster im Vergleich zu nicht variabler Beatmung in tierexperimentellen Studien erhöhte (89). Die Erhöhung der RSA ging dabei mit einem geringeren Shuntvolumen, einer geringerer Totraumventilation, einer Verbesserung des Ventilations-Perfusions Verhältnis und einer verbesserten Oxygenierung einher (89) (90). Zudem kam es durch die Umverteilung der Lungenperfusion von dorsal nach ventral und von kaudal nach kranial und damit in besser ventilerte, nicht-abhängige Lungenareale ebenfalls zu einer Verbesserung des Ventilations-Perfusions Verhältnisses. Dieser Effekt kann eine Verringerung der Totraumventilation und damit eine Verbesserung der Oxygenierung erzielen (51). In einer tierexperimentellen Studie schien VPS diesbezüglich der druckkontrollierten Beatmung und der Beatmung mit PSV überlegen zu sein (51).

### 6.2.4 Effekte auf die inflammatorische Reaktion unter einer Beatmung mit VPS

Spieth et al. konnten in tierexperimentellen Studien nachweisen, dass es unter den Spontanatemmodi mit PSV und VPS zu einer Reduktion des histologischen Lungenschadens kam. Im Vergleich zu einer druckkontrollierten Beatmung kam es unter den Spontanatemmodi zu einer geringeren Epithelzelldestruktion, einer Reduktion des alveolären und interstitiellen Ödems sowie zu einer geringere inflammatorische Reaktion (beispielsweise reduzierte Ausschüttung von IL-6 (49) (52). Die beschriebenen Effekte könnten entscheidende Faktoren zur Minimierung eines beatmungsassoziierten Lungenschadens darstellen und hätten damit Einfluss auf die Oxygenierungsfunktion der Lunge.

### 6.2.5 Vergleich der Studienergebnisse mit anderen Studien am Menschen

In der vorliegenden Studie konnte anhand der Parameter  $pO_2$ ,  $P_aO_2/FiO_2$  sowie  $AaDO_2$  im Gegensatz zu den tierexperimentellen Studien nicht nachgewiesen werden, dass es unter einer Beatmung mit den Spontanatemmodi PSV und VPS im Vergleich mit einer druckkontrollierten Beatmung zu einer verbesserten Oxygenierung des Blutes kommt. Die wenigen Studien zum Thema der variablen Beatmung am Menschen ergaben unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Gasaustausches.

Boker et al. veröffentlichten 2004 die Ergebnisse der ersten Studie, bei der die Effekte variabler Beatmung am Menschen untersucht wurden. 40 Patienten, die sich einer operativen Versorgung eines abdominellen Aortenaneurysmas unterzogen, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten waren pulmonal gesund, allerdings ist die Operation aufgrund ihrer Dauer als Risikofaktor für eine peri- und postoperativ reduzierte Lungenfunktion bekannt (91). Intraoperativ wurden 20 Patienten in die Studiengruppe mit variabler Beatmung und 20 Patienten in die Kontrollgruppe mit kontrollierter Beatmung randomisiert. Die Studiendauer betrug 6 Stunden. Die variable Beatmung wurde durch ein Computerprogramm generiert, das bei gleichem Atemminutenvolumen wie in der kontrolliert beatmeten Gruppe 376 unterschiedliche Atemfrequenzen generierte und dadurch variable  $V_T$  auslöste. Sowohl peri- als auch postoperativ zeigte sich unter variabler Beatmung eine verbesserte Lungenfunktion mit erhöhtem  $pO_2$ , reduziertem  $pCO_2$  und reduzierter Totraumventilation (91).

In der bisher einzigen veröffentlichten klinischen Studie zur Untersuchung der Effekte einer Beatmung mit dem Beatmungsmodus VPS am Menschen unter Spiet et al. im Jahr 2013 blieb der Gasaustausch unter VPS im Vergleich zu einer Beatmung mit PS ebenso weitestgehend unverändert. Bei Einschluss hatten die Patienten vergleichbar schwere Oxygenierungsstörungen ( $paO_2/FiO_2$  150-300). Allerdings wurden im Gegensatz zu dieser Studie ausschließlich Patienten mit akuter hypoxisch respiratorischer Insuffizienz, einer Beatmungszeit unter 14 Tagen, einem Alter bis 75 Jahre sowie einem BMI bis 35 eingeschlossen. Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen wurden nicht in die Studie eingeschlossen (45).

## 6.2.6 Diskussion der Ergebnisse im Vergleich zu anderen klinischen Studien

### 6.2.6.1 Zeitfaktor

In tierexperimentellen Studien zeigten sich die positiven Effekte von einer Beatmung mit VPS auf den Gasaustausch bereits ab einer Beatmungszeit von 60 Minuten (50) (51). In der Studie zur akuten hypoxischen Insuffizienz von Spieth et al. 2013 (45) zeigten sich bei gleicher zeitlicher Anwendung von VPS keine signifikanten Effekte auf den Gasaustausch, ebenso wenig nach dreistündiger Anwendung von VPS in der vorliegenden Studie. Bei der Anwendung eines variablen Beatmungsmusters in der Studie von Broker et al. 2004 an pulmonal gesunden Patienten kam es hingegen nach einer Anwendung variabler Beatmung über eine Zeitdauer von 6 Stunden zu einer signifikanten Verbesserung des Gasaustausches (91). Es sollte demnach in weiteren Studien zum einen der Frage nachgegangen werden, ab welcher Dauer der Anwendung es unter variabler Beatmung zu signifikanten Effekten auf den Gasaustausch kommt. Zum anderen wurden die Patienten in der vorliegenden Studie im Rahmen einer prolongierten Beatmungsentwöhnung vor Studieneinschluss deutlich länger beatmet (im Median bereits 49 Tagen (39;53)) als in den anderen Studien. Auch diesbezüglich bedarf es weiterer klinischer Studien, die der Frage nachgehen, ob die Beatmung mit VPS unterschiedliche Effekte zwischen kurzzeit- und langzeitbeatmeten Patienten hat.

### 6.2.6.2 Zugrunde liegende Erkrankung und Komorbiditäten

Bei dem Vergleich der Studien kommt zudem die Frage auf, welche Rolle eine pulmonale Vorerkrankung auf die Effekte der variablen Druckunterstützung haben könnte. Die vorliegende Studie ist zum jetzigen Zeitpunkt die einzige, bei der Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz im Rahmen chronischer pulmonaler Vorerkrankungen eingeschlossen wurden. In tierexperimentellen Studien, die positive Effekte auf den Gasaustausch belegen konnten, wurde ein akutes Lungenversagen durch eine toxische bronchoalveoläre Lavage bei Studieneinschluss induziert und die Effekte variabler Beatmung innerhalb weniger Stunden evaluiert. Boker et al. belegte einen verbesserten Gasaustausch

bei der Anwendung variabler Beatmung an pulmonal gesunden Patienten (91). Da weder die vorliegende noch die klinische Studie um Spieth et al. an Patienten mit akuter hypoxischer Insuffizienz signifikante Effekte auf den Gasaustausch nachweisen konnten (45), stellt sich zum einen die Frage, welche Rolle die zur Beatmung führende Grunderkrankung und die Komorbiditäten auf die Effekte variabler Beatmung spielen. Zum anderen spiegelt das toxisch induzierte akute Lungenversagen am Schwein in den tierexperimentellen Studien möglicherweise nicht die Komplexität der klinischen Krankheitsbilder und deren Komorbiditäten beim Menschen wieder.

### 6.3 Effekte auf den Kohlendioxidpartialdruck

Bei der genauen Analyse der Daten zeigte sich, dass die Patienten während der druckkontrollierten Beatmung zunächst hyperventiliert waren. Unter der Beatmung mit beiden Spontanatemmodi kam es dann zu einer Normalisierung der Werte, wobei sich die Werte unter einer Beatmung mit VPS schneller normalisierten. Neben der Tatsache, dass die Ergebnisse aufgrund der geringen Patientenzahl nicht signifikant sind, können basierend auf den Ergebnissen dieser Studie keine fundierten Aussagen bezüglich der Entwicklung des Kohlendioxidpartialdruckes unter einer Beatmung mit VPS getroffen werden, da aufgrund der initialen Hyperventilation unter druckkontrollierter Beatmung eine physiologische Tendenz bei den Patienten bestand, diese unter Spontanatmung zunächst auszugleichen. Dies ging mit einer Erhöhung des Kohlendioxidpartialdrucks und einer Reduktion des PH Wertes einher.

Andere Studien zeigten unterschiedliche, jedoch keine negativen Effekte auf den  $p\text{CO}_2$ . Dieser blieb unter variabler Beatmung entweder unverändert (45) (51) oder reduzierte sich (91), was am ehesten als Folge eines verbesserten Ventilations-Perfusions-Verhältnisses gewertet wurde (49).

## 6.4 Vitalparameter

Unter einer Beatmungstherapie können Veränderungen von Vitalparametern Ausdruck von physischer und psychischer Erholung oder Stress sein. Als Zeichen von Erholung unter einer Beatmung mit VPS kam es zu einem Abfall der Herzfrequenz und des systolischen Blutdruckes, was sich auch in anderen Studien bei moderaten bis hohen Variabilitätslevels (30-45%) zeigte (48). Unter einer Beatmung mit PS stiegen diese beiden Vitalparameter hingegen. Im Gegensatz zu anderen klinischen Studien (48) stieg die Atemfrequenz unter einer Beatmung mit VPS im Gegensatz zu einer Beatmung mit PSV an, was Ausdruck von Stress sein könnte.

## 6.5 Beatmungskomfort

Die Beatmung mit beiden Spontanatmungsmodi wurde von den Patienten insgesamt gut toleriert. In einer vergleichbaren Studie ergaben sich keine Hinweise auf eine geringere Toleranz gegenüber einer der verglichenen Spontanatemmodi, wobei dieses Ergebnis darauf basiert, dass es zu keinen unerwünschten Effekten kam, aber der Beatmungskomfort im Gegensatz zu der vorliegenden Studie nicht direkt gemessen wurde (45). In einer tierexperimentellen Studie zeigte sich der Beatmungskomfort unter einer Beatmung mit VPS im Vergleich zu PS, PS mit intermittierenden Seufzern sowie einer Beatmung mit BIPAP / APRV + Seufzern erhöht (50).

Die Evaluation des Beatmungskomforts allein aufgrund einer numerischen Ratingskala bei beatmeten Patienten stellte sich während der Studie als keine geeignete Methode dar. Dafür gibt es mehrere Gründe. Einige Patienten waren zum Zeitpunkt der Studienteilnahme nicht wach, adäquat oder orientiert. Konnte der Patient sich äußern, wurde seine Einschätzung bezüglich des Beatmungskomforts nach seinen Angaben notiert, auch wenn Ärzte und Atmungstherapeuten anhand objektiver Kriterien wie Atemfrequenz und Tidalvolumen zu einem anderen Ergebnis gekommen sind. War der Patient nicht in der Lage eine Einschätzung abzugeben, schätzen behandelnde Ärzte und Atmungstherapeuten anhand objektiver Kriterien den Beatmungskomfort ein. Unabhängig von dem neurologischen Status der Patienten bewerteten diese die Beatmungstherapie aufgrund ihrer psychischen Verfassung unterschiedlich. Die subjektive Einschätzung des Beatmungskomforts hatte auch einen engen Zusammenhang zur aktuellen körperlichen Situation, je nachdem, wie lange der



Patient beatmet war, wie schwer und akut die zugrunde liegende Erkrankung und Komplikationen waren etc. Sowohl die Einschätzungen der Patienten als auch die des behandelnden Teams wurden notiert. Dabei zeigte sich bei der Auswertung, dass Patienten ihren Beatmungskomfort sowohl gleich als auch besser oder schlechter als das behandelnde Personal einschätzten. Die Einschätzung des behandelnden Teams war vor der Studie nicht geplant, sondern ergab sich aus der Diskrepanz zwischen subjektiver und objektiver Einschätzung sowie der Notwendigkeit von Fremdeinschätzung bei sedierten oder nicht orientierten Patienten. Es fehlten daher konkrete Parameter, anhand deren das behandelnde Team den Beatmungskomfort objektiv und vergleichbar hätte einschätzen können. Folglich bedarf es zur Einschätzung, wie gut ein Beatmungsmodus toleriert wird, nicht nur subjektive Parameter sondern auch mehrere objektive, festgelegte, vergleichbare Parameter.

## 6.6 Limitationen und Ausblick

Die vorgelegte Studie hat verschiedene Limitationen.

Wir führten die Studie als Pilotstudie durch, unter anderem um herauszufinden, wie viele Patienten nötig wären, um statistisch signifikante Aussagen treffen zu können. Nach der statistischen Auswertung der erhobenen Daten und die Verwendung eines etablierten Verfahrens zur Poweranalyse (siehe Anlage) kamen wir zu dem Ergebnis, dass 284 Patienten, für eine prospektive Studie mit einer Power von 90 % für das Aufzeigen eines Unterschiedes zwischen den beiden Beatmungsformen randomisiert werden müssen.

Anhand vielversprechender Ergebnisse tierexperimenteller Studien stellten wir die Hypothese auf, dass eine Beatmung mit VPS die Oxygenierung des Blutes verbessert. Dieser Effekt konnte anhand der vorliegenden Studie, am ehesten bedingt durch die geringe Patientenzahl, nicht signifikant belegt werden. Auf Grund des Studiendesigns kann die Studie zudem keine Belege darüber liefern, wie es zu beschriebenen Effekten kommt. Aus Ermangelung klinischer Studien am Menschen wurden die Erklärungsmodelle lediglich auf Grundlage von Studienergebnissen aus überwiegend tierexperimentellen Studien zu akutem Lungenversagen beschrieben. Es bedarf weiterer Studien am Menschen, um zu prüfen, ob die Ergebnisse tierexperimenteller Studien auf den Menschen mit komplexeren, verschiedenen pulmonal-pathologischen Zuständen sowie unterschiedlichen Komorbiditäten und Beatmungssituationen übertragen werden können. Zudem bedarf es weiterer Studien, die die Effekte einer Beatmung mit VPS am Menschen auf biochemischer Ebene untersuchen und dabei insbesondere der Frage nachgehen, ob sich die inflammatorische Reaktion und damit die Gefahr des beatmungsassoziierten Lungenschadens durch diesen Beatmungsmodus reduzieren lässt. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob eine Beatmung mit VPS unterschiedliche Effekte bei unterschiedlichen pulmonalen Zuständen hat (beispielsweise Lungengesund vs. akutes Lungenversagen vs. chronische respiratorische Insuffizienz und hypoxische vs. hyperkapnische respiratorische Insuffizienz).

Die Ergebnisse dieser Pilot-Studie sind Kurzzeiteffekte der Beatmung mit VPS bei einer Anwendung über eine Zeitdauer von 3 Stunden. Hierbei konnte bestätigt werden, dass beide Beatmungsformen bei Patienten im prolongierten Weaning sicher durchgeführt werden können. Es müssen allerdings in Zukunft nicht nur weitere Effekte bei längerer

Anwendung (> 3 Stunden) dieses Beatmungsmodus untersucht werden, sondern auch Langzeiteffekte auf beispielsweise Mortalität und Beatmungsdauer.

Insgesamt ist die Suche nach einer Optimierung der Beatmungstherapie komplex. Es stehen mittlerweile vielfältige Beatmungsstrategien zur Verfügung. Allerdings unterscheiden sich nicht nur Krankheiten und Beatmungsformen, es ergeben sich auch aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung des Schweregrades einer Erkrankung innerhalb einer einzigen Lunge unterschiedliche Anforderungen an eine Beatmungstherapie. Daher ist nicht nur die Weiterentwicklung der Beatmungsstrategien an sich notwendig, sondern auch das Monitoring der Erkrankungen während der Beatmungstherapie. Diesbezüglich könnte beispielsweise der routinemäßige Einsatz einer elektrischen Impedanz-Tomographie zur Detektion von Inhomogenitäten der Lungenbelüftung von Vorteil sein.

## 7 Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete Pilot-Studie im Doppel-Crossover Design, die den Einfluss einer Beatmung mit variabler Druckunterstützungsbeatmung auf den Gasaustausch im Vergleich zu einer Beatmung mit konventioneller Druckunterstützung bei Patienten mit einer Oxygenierungsstörung vergleicht. Des Weiteren wurde der Beatmungskomfort untersucht, um die Frage zu beantworten, wie gut diese neue Beatmungsstrategie im klinischen Alltag toleriert wird. Diese Studie soll als Pilotstudie zur Ermittlung einer Stichprobengröße sowie zur Beurteilung der Machbarkeit für mögliche weitere Studien dienen. Es wurden die Daten von insgesamt 9 Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum vom 5. September 2016 bis 24. Dezember 2016 auf der Intensivstation 3 der Universitätsmedizin Greifswald oder auf der Station B2 der BDH-Klinik Greifswald in Behandlung befanden.

Eine Beatmung mit variabler Druckunterstützungsbeatmung bestätigte sich als sicher in der Anwendung bei Patienten mit unterschiedlichen zur Beatmung führenden Grunderkrankungen. Im Vergleich zu druckkontrollierter Beatmung und konventioneller Druckunterstützungsbeatmung zeigten sich keine signifikanten Veränderungen bezüglich des Gasaustausches und der Vitalparameter. Im Rahmen der Poweranalyse (basierend auf unseren Werten) ergab sich eine notwendige Stichprobengröße von 142 Probanden je Beatmungsmodus, um einen Unterschied zu zeigen. Diese Stichprobengröße wäre notwendig, um eine statistisch signifikante Aussage dahingehend treffen zu können, ob eine Beatmung mit variabler Druckunterstützungsbeatmung vorteilhaft gegenüber einer Beatmung mit druckkontrollierter Beatmung und konventioneller Druckunterstützungsbeatmung wäre. Folglich sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie aufgrund der geringen Fallzahl als nicht statistisch signifikant zu werten.

Bezüglich des Beatmungskomforts zeigen unsere Daten, dass die Beatmung mit beiden Spontanatmungsmodi von den Patienten insgesamt gut toleriert wurden.

In Zukunft sind weitere klinische Studien am Menschen zur Untersuchung der bereits in tierexperimentellen Studien nachgewiesenen vielfältigen und vorteilhaften Effekte der variablen Druckunterstützungsbeatmung notwendig.

## 8 Verzeichnisse

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Studienplan für die Beatmungsmodi der Gruppe A .....	19
Abbildung 2 Studienplan für die Beatmungsmodi der Gruppe B.....	19
Abbildung 3 Geschlechterverteilung.....	27
Abbildung 4 Altersverteilung .....	28
Abbildung 5 Verteilung Body-Mass-Index .....	28
Abbildung 6 Zur Beatmung führende Grunderkrankung .....	29
Abbildung 7 $paO_2 / FiO_2$ Index bei Studieneinschluss .....	31
Abbildung 8 Box-Plot Delta $pO_2/FiO_2$ .....	33
Abbildung 9 Box-Plot Delta Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz .....	34
Abbildung 10 AaDO <sub>2</sub> für die Spontanatemmodi je Patient .....	35
Abbildung 11 Box-Plot Delta PH-Wert .....	36
Abbildung 12 Box-Plot Delta Kohlendioxidpartialdruck .....	36
Abbildung 13 Box-Plot Delta Bikarbonat .....	37
Abbildung 14 Box-Plot Delta Sauerstoffpartialdruck .....	37
Abbildung 15 Box-Plot Delta Sauerstoffsättigung .....	38
Abbildung 16 Box-Plot Delta Atemfrequenz.....	40
Abbildung 17 Box-Plot Delta Herzfrequenz .....	40
Abbildung 18 Box-Plot Delta Blutdruck systolisch.....	41
Abbildung 19 Box-Plot Delta Blutdruck diastolisch .....	41
Abbildung 20 Box-Plot Delta Körpertemperatur .....	42
Abbildung 21 Mittelwert Beatmungskomfort .....	43

### 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme .....	16
Tabelle 2 Voraussetzungen für die Durchführung einer Beatmungsphase .....	18
Tabelle 3 Abbruchkriterien.....	20
Tabelle 4 angewendete Beatmungsparameter .....	21
Tabelle 5 Patientencharakteristika .....	25
Tabelle 6 Komorbiditäten.....	30
Tabelle 7 Durchschnittlicher Body-mass-index in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2017...	46
Tabelle 8 Vergleich der Prävalenz der Komorbiditäten.....	47

### 8.3 Literaturverzeichnis

1. **Andrés Esteban, Niall D Ferguson, Maureen O Meade et al.** Evolution of Mechanical Ventilation in Response to Clinical Research. *Am J Respir Crit Care Med.* 177:170-177, 2008.
2. **Esteban A, Anzueto A, Frutos F et al.** Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 287: 345-355, 2002.
3. **Andrés Esteban, Inmaculada Alía, Jordi Ibañez, Salvador Benito, Martin J. Tobin.** Modes of Mechanical Ventilation and Weaning A National Survey of Spanish Hospitals. *Chest Journal.* Volume 106, Issue 4, Pages 1188–1193, 1994.
4. **MacIntyre N, Epstein S, Carson S, et al.** Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of NAMDRC consensus conference. *Chest.* 128: 3937–54, 2005.
5. **G-C Funk, S Anders, M-K Breyer, O C Burghuber, G Edelmann, W Heindl, G Hinterholzer, R Kohansal, R Schuster, A Schwarzmaier-D'Assie, A Valentin, S Hartl.** Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *European Respiratory Journal.* 35: 88-94, 2010.
6. **Andrea D. Hill, Robert A. Fowler, Karen E. A. Burns, Louise Rose, Ruxandra L. Pinto, Damon C. Scales.** Long-Term Outcomes and Health Care Utilization after Prolonged Mechanical Ventilation. *Ann Am Thorac Soc.* 3:355-362., 2017 Mar,14.
7. **Béduneau G, Pham T, Schortgen F, et al.** Epidemiology of weaning outcome according to a new definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 195: 772–83, 2017.
8. **Bornitz, Florian, et al.** Beatmungsentwöhnung in Weaning-Zentren nach primärem Weaning-Versagen. Prospektive Multicenterstudie zur Entwöhnbarkeit bei Patienten mit dauerhaft angelegter außerklinischer invasiver Beatmung. *Deutsches Ärzteblatt.* 117: 205-10, 2020.
9. **Slutsky, VM und Ranieri, AS.** Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med.* 2013, 369, S. 2126-2136.
10. **Beatmungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und.** *Leitlinie Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz.* 20.06.2017 (in Überarbeitung) gültig bis 19.06.2022.
11. **Herold, Gerd und Mitarbeiter.** Innere Medizin. Köln : Herold, Gerd, 2018, S. 337-338.
12. **Ashbaugh, DG, et al.** Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967, 2 (7511), S. 319-23.
13. **Tierney, Herbert H. Webb and Donald F.** Experimental Pulmonary Edema due to Intermittent Positive Pressure Ventilation with High Inflation Pressures. Protection by Positive End-Expiratory Pressure. *American Review of Respiratory Disease.* Vol. 110, No. 5, 1974.
14. **Network, The Acute Respiratory Distress Syndrom.** Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000, 342, S. 1301-1308.
15. **Slutsky, AS.** Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Respir Care.* 2005, 50 (5), S. 646-659.

16. **Bilek, AM, Dee, KC und Gaver 3rd., DP.** Mechanisms of surface-tension-induced epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening. *J Appl Physiol.* 2003, 94(2), S. 770-783.
17. **Dreyfuss, D, et al.** High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988, 137(5), S. 1159-1164.
18. **Braune, A, et al.** SO-102.1 Quantifizierung der Effekte von Volutrauma und Atelektrauma auf die Verteilung der regionalen pulmonalen neutrophilischen Inflammation am Schwein mittels F-18-FDG-PET/CT Scans. *Anästh Intensivmed.* 2014, 55, S. 334.
19. **Ranieri, VM, et al.** Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999, 282, S. 54-56.
20. **Imai, Y, et al.** Injurious Mechanical Ventilation and End-Organ Epithelial Cell Apoptosis and Organ Dysfunction in an Experimental Model of Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 2003, 289(16), S. 2104-2112.
21. **Gattinoni, L und Pesenti, A.** The concept of "baby lung". *Intensiv Care Med.* Volume 31, Issue 6, pp 776–784, 2005.
22. **L. Gattinoni, A. Pesenti.** ARDS: the non-homogeneous lung; facts and hypothesis. *Intensiv Crit Care.* 1987, 6, S. 1-4.
23. **Lachmann, B.** Open up the lung and keep the lung open. *Intensiv Care Med.* 1992, 18(6), S. 319-321.
24. **Striebel, Hans Walther.** *Operative Intensivmedizin - Sicherheit in der klinischen Praxis.* 2. Auflage. Stuttgart : Schattauer, 2015. S. 89-90.
25. **Schreiter, D, et al.** Alveolar recruitment in combination with sufficient positive end-expiratory pressure increases oxygenation and lung aeration in patients with severe chest trauma. *Crit Care Med.* 2004, 32(4), S. 968-975.
26. **Chacko, J und Rani, U.** Alveolar recruitment maneuvers in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Indian J Crit Care Med.* 2009, 13(1), S. 1-6.
27. **Oczenski, W, et al.** Recruitment maneuvers after a positive end-expiratory pressure trial do not induce sustained effects in early adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2004, 101(3), S. 620-625.
28. **Pelosi, P, et al.** Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 159(3), S. 872-880.
29. **Terragni, PP, et al.** Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007. 175, S. 160-166.
30. **Oczenski, W und Hörmann, C.** Ultraprotektive Beatmung mit extrakorporaler Decarboxylierung: Die Lösung zwischen Skylla (Atelektatrauma) und Charybdis (Volutrauma)? *Intensiv-News.* 2014, 5/10, S. 3-5.
31. **Terragni, PP, et al.** Tidal Volume Lower than 6 ml/kg Enhances Lung Protection: Role of Extracorporeal Carbon Dioxide Removal. *Anesthesiology.* 2009, 111, S. 826-835.
32. **Elliott Worku, Daniel Brodie, Ryan Ruiyang Ling, Kollengode Ramanathan, Alain Combes, Kiran Shekar.** Venovenous Extracorporeal CO<sub>2</sub> removal to support ultraprotective ventilation in

moderate/severe ARDS: A systematic review and meta-analysis of the literature. *medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.26.21265546>*. Oktober 2021.

33. **James J McNamee, Michael A Gillies, Nicholas A Barrett et al.** Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The REST Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 326(11):1013-1023, 2021.

34. **Bein, T, et al.** Lower tidal volume strategy (approximately 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med*. 2013, 39, S. 847-856.

35. **Davies A, Jones D, Bailey M, et al.** Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 302: 1888–95, 2009.

36. **Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al.** The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med*. 37: 1447–57, 2011.

37. **Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al.** Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). *JAMA*. 306: 1659–68, 2011.

38. **Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al.** Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 374: 1351–63, 2009.

39. **Müller, Thomas, et al.** Extrakorporale Lungenunterstützung bei schwerem Lungenversagen des Erwachsenen. Wiederentdeckung eines Therapieverfahrens. *Deutsches Ärzteblatt*. 110(10): 159-166, 2013.

40. **Müller, T, et al.** Hochfrequenzoszillationsventilation beim akuten Lungenversagen des Erwachsenen. *Dtsch Ärztebl*. 2004, 101:A, S. 928-934.

41. **Courtney, SE, et al.** High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002, 347, S. 643-652.

42. **Young, D, et al.** High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013, 368, S. 806-813.

43. **Ferguson, ND, et al.** High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013, 368, S. 795-805.

44. **Güldner, A, Spieth, PM und Gama de Abreu, M.** Differenzierte Beatmung und kinetische Therapie bei ARDS – Möglichkeiten und Grenzen. *Aktuelles Wissen für Anästhesisten Refresher Course*. 2015, 41.

45. **Spieth, PM, et al.** Short-term effects of noisy pressure support ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care*. 2013, 17(5):R, S. 261.

46. **Deden, K.** Beatmungsmodi in der Intensivmedizin. [Hrsg.] Dräger Medical GmbH. 2015. S. 50.

47. **Ralfs, F.** Protektive Beatmung. [Hrsg.] Dräger Medical GmbH. 2015. S. 36.

48. **Spieth, PM, et al.** Effects of Different Levels of Pressure Support Variability in Experimental Lung Injury. *Anesthesiology*. 2009, 110, S. 342-350.



49. **Spieth PM, Carvalho AR, Güldner A, Kasper M, Schubert R, Carvalho NC, Beda A, Dassow C, Uhlig S, Koch T, Pelosi P, Gama de Abreu M.** Pressure support improves oxygenation and lung protection compared to pressure-controlled ventilation and is further improved by random variation of pressure support. *crit care med.* Vol39, No 4, 2011.
50. **Gama de Abreu M1, Spieth PM, Pelosi P, Carvalho AR, Walter C, Schreiber-Ferstl A, Aikele P, Neykova B, Hübler M, Koch T.** Noisy pressure support ventilation: a pilot study on a new assisted ventilation mode in experimental lung injury. . *crit care Med.* Vol36, No 3, 2008.
51. **Carvalho AR, Spieth PM, Güldner A, Cuevas M, Carvalho NC, Beda A, Spieth S, Stroczyński C, Wiedemann B, Koch T, Pelosi P, de Abreu MG.** Distribution of regional lung aeration and perfusion during conventional and noisy pressure support ventilation in experimental lung injury. *J Appl Physiol.* 110:1083-1092, 2011.
52. **Spieth PM, Carvalho AR, Pelosi P, Hoehn C, Meissner C, Kasper M, Hübler M, von Neindorff M, Dassow C, Barrenschee M, Uhlig S, Koch T, de Abreu MG.** Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. . *Am J Respir Crit Care Med.* Vol179 pp 684-693, 2009.
53. **Esteban A, Anzueto A, Alía I. et al.** How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? *Am J Respir Crit Care Med.* 161:1450-1458., 2000.
54. **WeanNet Study Group: Bernd Schönhofer, Jens Geiseler, Berthold Jany, Michael Pfeifer, Michael Westhoff.** Epidemiologie und Outcome bei Patienten im prolongierten Weaning. *Dtsch Med Wochenschr.* 141: e166–e172, 2016.
55. **Philipp G. H. Metnitz, Barbara Metnitz, Rui P. Moreno, Peter Bauer, Lorenzo Del Sorbo, Christoph Hoermann, Susana Afonso de Carvalho, V. Marco Ranieri M.** Epidemiology of Mechanical Ventilation: Analysis of the SAPS 3 Database. *Intensive Care Med.* 35:816–825, 2009.
56. **GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG DES BUNDES.** <http://www.gbe-bund.de>. [Online] 1. August 2018. [Zitat vom: 28. Oktober 2019.] [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=67784252&nummer=434&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=60885326](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=67784252&nummer=434&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=60885326).
57. **Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA.** Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 36(1):151-8, 2008 Jan.
58. **Yap CH, Mohajeri M, Yii M.** Obesity and early complications after cardiac surgery. *Med J Aust.* 186(7):350-4, 2007 Apr 2.
59. **Ray DE, Matchett SC, Baker K, Wasser T, Young MJ.** The effect of body mass index on patient outcomes in a medical ICU. *Chest.* 127(6):2125-31., 2005 Jun.
60. **Anzueto A1, Frutos-Vivar F, Esteban A, Bensalame N, Marks D, Raymondos K, Apezteguía C, Arabi Y, Hurtado J, González M, Tomicic V, Abroug F, Elizalde J, Cakar N, Pelosi P, Ferguson ND und group., Ventila.** Influence of body mass index on outcome of the mechanically ventilated patients. *Thorax.* 66(1):66-73, 2011 Jan.
61. **E. Wesley Ely, M.D., M.P.H., Albert M. Baker, M.D., Donnie P. Dunagan, M.D., Henry L. Burke, M.D., Allen C. Smith, M.D., Patrick T. Kelly, M.D., Margaret M. Johnson, M.D., Rick W. Browder, M.D., David L. Bowton, M.D., and Edward F. Haponik, M.D.** Effect on the Duration of Mechanical Ventilation of Identifying Patients Capable of Breathing Spontaneously. *N Engl J Med.* 335:1864-1869, December 19, 1996.

- 62. Esteban A, Anzueto A, Alía I, Gordo F, Apezteguía C, Pálizas F, Cide D, Goldwaser R, Soto L, Buggedo G, Rodrigo C, Pimentel J, Raimondi G, Tobin MJ.** How Is Mechanical Ventilation Employed in the Intensive Care Unit? An International Utilization Review. *Am J Respir Crit Care Med.* 161(5):1450-8, 2000 May.
- 63. Weinert CR, Calvin AD.** Epidemiology of sedation and sedation adequacy for mechanically ventilated patients in a medical and surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 35:393–401., 2007.
- 64. Nelson BJ, Weinert CR, Bury CL, Marinelli WA, Gross CR.** Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. *Crit care Med.* 28:3626–3630., 2000.
- 65. Sébastien Ouimet, Brian P. Kavanagh, Stewart B. Gottfried, Yoanna Skrobik.** Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium . *Intensive Care Medicine.* Volume 33, Issue 1, pp 66–73, 2007.
- 66. E. Wesley Ely, MD, MPH, et al.** Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA.* 291 (14):1753-1762, 2004.
- 67. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G.** The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest.* . 114(2):541-8., 1998.
- 68. C. Putensen, S. Zech und Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Von Spiegel T, Mutz N.** Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* . 164(1):43-9., 2001.
- 69. Gammaitoni, L, et al.** Stochastic resonance. *Rev Mod Phys.* 1998, 70, S. 223.
- 70. Shimabukuro, DW und Gropper, MA.** Noisy Mechanical Ventilation: Listen to the Melody. *Anesthesiology.* 2009, 110, S. 214-215.
- 71. Tobin, MJ, et al.** Variability of resting respiratory drive and timing in healthy subjects. *J Appl Physiol.* 1988, 65(1), S. 309-317.
- 72. Kuratomi Y, Okazaki N, Ishihara T, Arai T, Kira S.** Variability of breath-by-breath tidal volume and its characteristics in normal and diseased subjects. Ventilatory monitoring with electrical impedance pneumography. *Jpn J Med.* 24(2):141-9., 1985.
- 73. Suki, B, Alencar, A und Sujeer, M.** Life-support system benefits from noise. *Nature.* 1998, 393, S. 127-128.
- 74. Brack, T, Jubran, A und Tobin, MJ.** Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease. *Am J Respir Crit Care.* 2002, 165, S. 1260-1264.
- 75. Wysocki, M, et al.** Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2006, 34(8), S. 2076-2083.
- 76. Tobin MJ, Mador MJ, Guenther SM, Lodato RF, Sackner MA.** Variability of resting respiratory drive and timing in healthy subjects. *J Appl Physiol.* 65(1):309-17, 1985.
- 77. Kiss, T, Koch, T und Gama de Abreu, M.** Potential clinical applications of variable pressure support. *Neth J Crit Care.* 16(3), S. 79-83.
- 78. Spieth PM, Güldner A, Beda A, Carvalho N, Nowack T, Krause A, Rentzsch I, Suchantke S, Thal SC, Engelhard K, Kasper M, Koch T, Pelosi P, de Abreu MG.** Comparative effects of proportional assist and variable pressure support ventilation on lung function and damage in experimental lung injury. *Crit care med.* 40(9):2654-61, 2012.

- 79. Coisel Y, Chanques G, Jung B, Constantin J-M, Capdevila X, Matecki S, Grasso S, Jaber S.** Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Critically Ill Postoperative Patients: A Crossover Randomized Study. *Anesthesiology* . Vol.113, 925-935, 2010.
- 80. Peter M. Spieth, M.D., et al.** Effects of Different Levels of Pressure Support Variability in experimental lung injury. *Anesthesiology* . 110:342-50, 2009.
- 81. Peter König, Andreas Lipp.** *Lehrbuch für Forschungstaucher, 5. Auflage.* s.l. : Peter König, Andreas Lipp , 2007.
- 82. Rainer Klinike, Hans-Christian Pape, Armin Kurtz, Stefan Silbernagl.** *Physiologie, 6. Auflage.* Stuttgart : Thieme, 2009.
- 83. HR, Writz und LG, Dobbs.** Calcium mobilisation and exocytosis after one mechanical stretch of lung epithelial cells. *Science*. 250: 1266-1269, 1990.
- 84. Arold SP, Bartolák-Suki E, Suki B.** Variable stretch pattern enhances surfactant secretion in alveolar type II cells in culture. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 296: L574–L581, 2009.
- 85. Arold SP, Suki B, Alencar AM, Lutchen KR, Ingenito EP.** Variable ventilation induces endogenous surfactant release in normal guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 285(2):L370-5., 2003.
- 86. Suki B, Barabasi A-L, Hantos Z, Petak F, Stanley H-E.** Avalanches and power-law behaviour in lung inflation. *Nature*. 368(6472):615-8, 1994.
- 87. Bellardine CL, Hoffman AM, Tsai L, Ingenito EP, Arold SP, Lutchen KR, Suki B.** Comparison of variable and conventional ventilation in a sheep saline lavage lung injury model. *Crit Care Med*. 34(2):439-45., 2006.
- 88. Mutch WA, Harms S, Ruth Graham M, Kowalski SE, Girling LG, Lefevre GR.** Biologically variable or naturally noisy mechanical ventilation recruits atelectatic lung. . *Am J Resp Crit Care Med*. 162: 319-323., 2000.
- 89. Mutch WA, Graham MR, Girling LG, Brewster JF.** Fractal ventilation enhances respiratory sinus arrhythmia. . *Respir Res*. 6:41., 2005 .
- 90. Hayano J, Yasuma F, Okada A, Mukai S, Fujinami T.** Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. . *Circulation*. 15;94(4):842-7., 1996.
- 91. Abdulaziz Boker, M.D. M.Ed., et al.** Variable Ventilation improves perioperative lung function in patients undergoing abdominal aortic aneurysmectomy . *Anesthesiology*. 100: 608-616, 2004.

## 9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Ort

Datum

Unterschrift

## 10 Lebenslauf

## 11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Ralf Ewert danke ich für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung und die hilfreichen Anregungen während der Erstellung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Christian Warnke für die umfangreiche Unterstützung und die freundschaftliche Zusammenarbeit. Auf ein Neues!

Die Ärzte und das Pflegepersonal der Weaningstation der Universitätsmedizin Greifswald und der BDH-Klinik Greifswald waren maßgeblich an der Durchführung dieser Studie beteiligt. Allen möchte ich einen herzlichen Dank für die Unterstützung aussprechen. Insbesondere möchte ich mich für das Engagement der Atmungstherapeuten Veit Hustig-Kittler, Marcus Zuschke, Franko Lemke, Ina Hartfil und Christian Klenz bedanken, die die Studie mit großer Unterstützung begleitet haben.

Ein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. rer. med. Anne Obst für ihre konstruktive Kritik und ihr Durchhaltevermögen bei der Durchführung der statistischen Auswertung.

Ein ganz besonderer Dank gilt natürlich meiner Familie für die allumfassende Unterstützung, für konstruktive Diskussionen und für das nervenaufreibende Drängen endlich fertig zu werden.

## 12 Anhang

### 12.1 Checkliste Patienten der Gruppe A

---

#### Checkliste Patienten der Gruppe A

---

##### Tag eins morgens

- Monitoring (EKG, Pulsoxymetrie, RR-Messung)
- Information Patient
- 30 Minuten Erholungsphase, Beginn um  Uhr
- Voraussetzungen erfüllt

O <sub>2</sub> Sättigung	%
AF	/min
HF	/min
RR <sub>sys/dia</sub>	mmHg
Körpertemperatur	°C
PH-Wert	
Katecholaminbedarf	
Akute kardiale Arrhythmien	
Psychomotorisch ruhig	

Patient in Rückenlage, Oberkörper 45° hochlagern

- 10 Minuten „Run in Phase“ um  Uhr
1. SBH Wert um  Uhr
- Beatmungsmodus SPN-CPAP/PS von  bis  Uhr
- VAS Beatmungskomfort um  Uhr
- Angegebener Wert 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
2. SBH Wert um  Uhr

Wenn Abbruchkriterien erfüllt: Wert:   
um  Uhr

Unterschrift:

## 12.2 Patienteninformation mit Einwilligungserklärung und Datenschutzerklärung

### **Patienteninformation und -Einwilligung zur Durchführung einer klinischen Studie zu einem Medizinprodukt mit volljährigen**

**Patienten<sup>1</sup>**

---

**Studienort:** Weaningstation/ INM-ITS 3 der Universität Greifswald  
Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
17475 Greifswald  
Telefon: 03834 86 80 560

oder

Station B2 der BDH-Klinik Greifswald  
Karl-Liebknecht-Ring 26A  
17491 Greifswald  
Telefon: 03834 871 270

**Studienleiter:** Prof. Dr. med. Ralf Ewert

**Stellvertretender Studienleiter:** Dr. med. Christian Warnke

---

<sup>1</sup> Im Rahmen dieses Textes schließt die männliche Bezeichnung stets die weibliche Bezeichnung mit ein.



## **Studie zur Evaluation des Einflusses einer Beatmung mit variablen Pressure Support im Vergleich zu einer Beatmung mit konstanter Druckunterstützung auf die Oxygenierung des Blutes**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Die Beatmung ist ein medizinisches Verfahren, das der Unterstützung oder dem Ersatz einer unzureichenden oder nicht vorhandenen Spontanatmung dient. Mit Hilfe von Beatmungsgeräten ist es möglich verschiedene Beatmungsformen anzuwenden. Im Rahmen dieser klinischen Studie sollen zwei solcher Beatmungsformen miteinander verglichen werden. Beide Beatmungsformen sind zugelassen und werden bereits regulär im Rahmen des bestimmungsgemäßen Einsatzes in der Behandlung von Patienten verwendet. Das Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob eine der beiden Beatmungsformen der anderen überlegen ist.

Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von einer Ethikkommission zustimmend bewertet. Die Studie wird im Weaningzentrum der Universität Greifswald und auf der Station B2 der BDH-Klinik Greifswald durchgeführt. Es sollen insgesamt ca. 20 Patienten daran teilnehmen. Die Studie wird durch Prof. Dr. med. Ralf Ewert, Leiter des Weaningzentrums der Universität Greifswald, veranlasst.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in die Studie also nur dann einbezogen, wenn eine Einwilligung durch Sie oder Ihren gesetzlichen Betreuer erklärt wird. Sofern Sie nicht an dieser klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Studienarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

### **Warum wird diese Studie durchgeführt?**

Bislang hat man bei Ihrer Erkrankung verschiedene zugelassene Beatmungsformen verwendet. Im Rahmen dieser Studie möchten wir zwei dieser Beatmungsformen miteinander vergleichen. Bei der einen Form erhalten Sie im Rahmen der Beatmung eine konstante Druckunterstützung. Bei der anderen Form ist die Intensität der Druckunterstützung von Atemzug zu Atemzug unterschiedlich. Diese Form entspricht eher einer normalen Atmung. Von der Studie erhoffen wir uns herauszufinden, ob eine der beiden Beatmungsformen der anderen überlegen ist.

Für die Studie werden die regulär auf der Station verwendeten Beatmungsgeräte der Firma Dräger vom Typ Evita Infinity V500 verwendet. Dabei handelt es sich um ein bereits zugelassenes Medizinprodukt.

### **Erhalte ich das Medizinprodukt auf jeden Fall?**

Bei jedem Studienteilnehmer werden beide oben beschriebenen Beatmungsformen angewendet. Am ersten Studientag wird eine der beiden Formen morgens für 3 Stunden angewendet und am Nachmittag die andere Form für weitere 3 Stunden. Um auszuschließen, dass bestimmte Effekte abhängig von der Tageszeit sind wird die Reihenfolge am zweiten Studientag umgedreht.

Zur objektiven Gewinnung von Studiendaten ist es notwendig, dass Sie nicht wissen, welche Beatmungsform sie gerade erhalten. Ihr behandelndes Team weiß zu jeder Zeit mit welcher Form sie gerade beatmet werden. Dieses Verfahren wird als „einfach blind“ bezeichnet.

### **Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei der Teilnahme beachten?**

Bei Aufnahme in diese klinische Studie verändert sich nichts an Ihrer regulären Behandlung. Haben Sie in Ihrer Behandlung eine bestimmte Stufe erreicht, werden die zwei oben beschriebenen Studientage in Ihren Behandlungsablauf integriert.

Während der Beatmungsphasen morgens und nachmittags ist es wichtig, dass Sie körperliche und seelische Ruhe erhalten, um Störfaktoren auszuschließen. Daher werden alle an Ihrer Behandlung beteiligten Personen diese zwei Studientage so planen, dass Aktivitäten wie Körperpflege, Physiotherapie, Nahrungsaufnahme oder Besuche vor, zwischen oder nach den Beatmungsphasen stattfinden.

Während der Beatmungsphasen werden Ihre Körperfunktionen wie zum Beispiel Blutdruck, Herzaktivität und Atmung genauso wie im Rahmen Ihrer bisherigen Behandlung überwacht. Zudem wird regelmäßig sowohl Pflege- als auch ärztliches Personal zu Ihnen kommen, um nach Ihrem Wohlbefinden zu schauen.

Im Rahmen einer Beatmungsphase wird Ihnen jeweils am Beginn und am Ende über Ihren arteriellen Zugang oder durch eine kapilläre Blutentnahme wenig Blut für eine Blutgasanalyse entnommen. Insgesamt werden 8 Blutgasanalysen an den zwei Studientagen durchgeführt. Die insgesamt an den zwei Tagen entnommene Blutmenge entspricht ca. 20ml. Diese Menge entspricht den üblichen Kontrollen auch ohne Teilnahme an der Studie.

Sind die beiden Studientage abgeschlossen wird Ihre Behandlung regulär fortgeführt.

### **Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?**

Zeigt sich im Rahmen dieser Studie eine Überlegenheit eine der beiden Beatmungsformen, besteht für Sie eine 100% Chance mit einer überlegenen Beatmungsform behandelt zu werden. Des Weiteren können die Ergebnisse dazu beitragen, die zukünftige Behandlung von bestimmten Patientengruppen zu verbessern.

### **Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?**

Die im Rahmen der Studie verwendeten Beatmungsgeräte und -formen sind bereits zugelassen und werden im Rahmen der normalen Behandlung verwendet. Daher entstehen für Sie durch die Teilnahme an der Studie keine zusätzlichen Risiken. Um Ihre Behandlungsdauer nicht zu verzögern werden die Studientage zu gegebenem Zeitpunkt in ihre Behandlung integriert. Dabei wird insbesondere sichergestellt, dass Studientage auch an Wochenend- und Feiertagen durchgeführt werden können.

### **Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?**

An dieser klinischen Studie dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Studien oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder innerhalb der letzten 4 Wochen teilgenommen haben.

### **Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Sie erhalten keine Aufwandsentschädigung.

### **Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?**

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Studienarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte klinische Studie abgebrochen.

### **Was geschieht mit meinen Daten?**

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und am Studienort in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in anonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Die gesetzlichen Bestimmungen enthalten nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

### **Was geschieht mit meinen Blutproben?**

Die Blutproben werden ausschließlich für diese klinische Studie verwendet. Etwas Restmaterial wird vernichtet.

### **An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder anderen Studienärzten, um weitere Fragen im Zusammenhang mit der klinischen Studie zu klären. Auch Fragen, die Ihre Rechte und Pflichten als Patient und Teilnehmer an der klinischen Studie betreffen, werden gerne beantwortet.

**Studienort:**

Weaningstation/ INM-ITS 3 der Universität Greifswald

Ferdinand-Sauerbruch-Straße

17475 Greifswald

Telefon: 03834 86 80 560

oder

Station B2 der BDH-Klinik Greifswald

Karl-Liebknecht-Ring 26A

17491 Greifswald

Telefon: 03834 871 270

**Studienleiter:**

Prof. Dr. med. Ralf Ewert

**Stellvertretender Studienleiter:**

Dr. med. Christian Warnke

**Studie zur Evaluation des Einflusses einer Beatmung mit variablen Pressure Support im Vergleich zu einer Beatmung mit konstanter Druckunterstützung auf die Oxygenierung des Blutes**

## Einwilligungserklärung

.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Studienarzt

.....

Name der Ärztin / des Arztes

ausführlich und verständlich über die Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Studienarzt über die Durchführung der klinischen Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

## Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Weaningzentrum der Universität Greifswald aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden.
2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich die Teilnahme an der Studie jederzeit und ohne Angaben von Gründen gegenüber dem Studienleiter oder dessen Stellvertreter widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden meine Daten gelöscht.
3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
4. Schließlich erkläre ich auch mein Einverständnis für die wissenschaftliche Veröffentlichung der Forschungsergebnisse unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

.....  
Ort, Datum                      Name                      Unterschrift des Patienten/ Bevollmächtigten

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten klinischen Studie freiwillig teilzunehmen.  
Ein Exemplar der Patienteninformation und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Studienzentrum.

.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....

Datum Unterschrift des **Patienten/Bevollmächtigten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....

Name des Studienarztes/der Studienärztin in Druckbuchstaben

.....

Datum

.....

Unterschrift des Studienarztes/der Studienärztin

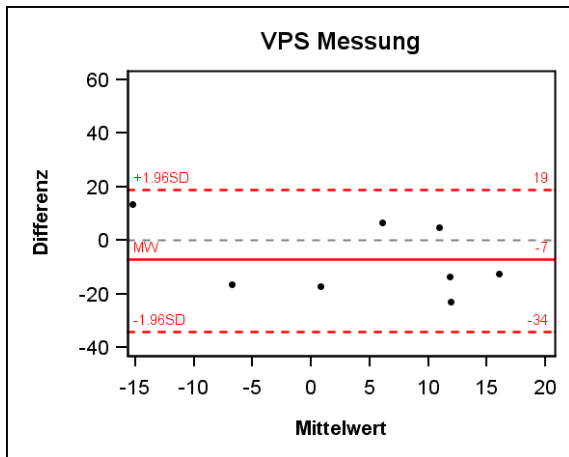


## 12.3 Anlage zur Poweranalyse

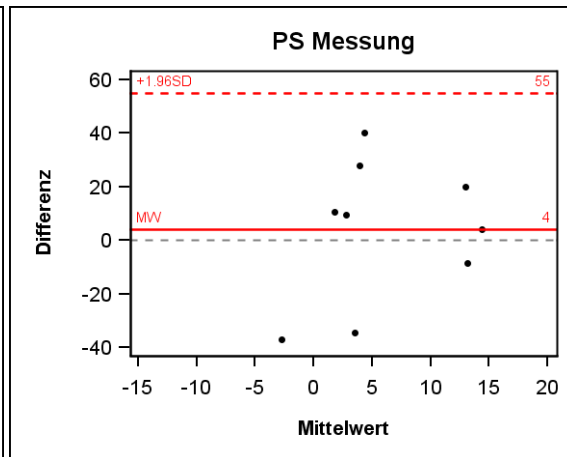
### 12.3.1 Darstellung des Deltas von AaDO<sub>2</sub> (AaDO<sub>2</sub> Beginn - AaDO<sub>2</sub> Ende)

Schritt 1:

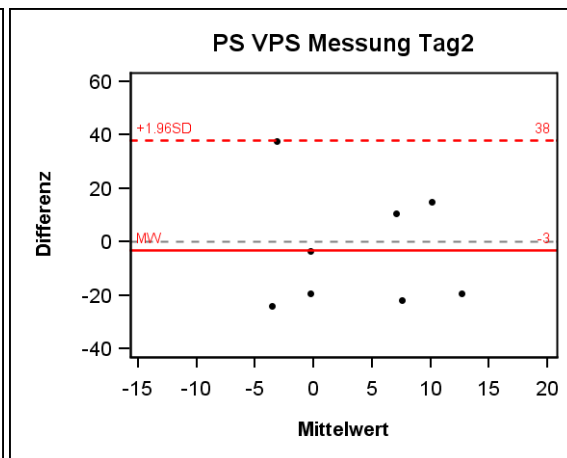
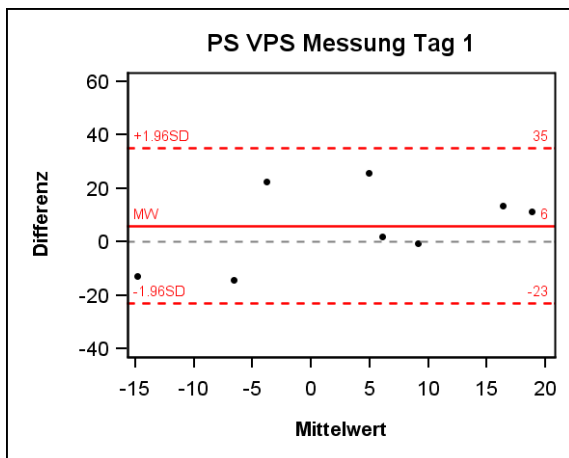
VPS Doppelmessung:



PS Doppelmessung:



Schritt 2:



### 12.3.2 Differences of Least Squares Means

<u>Differences of Least Squares Means</u>										
<u>Effect</u>	<u>BM</u>	<u>BM</u>	<u>Estimate</u>	<u>Standard Error</u>	<u>DF</u>	<u>t Value</u>	<u>Pr &gt;  t </u>	<u>Alpha</u>	<u>Lower</u>	<u>Upper</u>
<u>Beatmungsmethode (BM)</u>	VPS	PS	-1.6922	4.3752	16	-0.39	0.7040	0.05	-10.9671	7.5827

### 12.3.3 Poweranalyse

#### Numeric Results for Two-Sample T-Test Assuming Equal Variance

Alternative Hypothesis:  $\delta < 0$

Target Power	Actual Power	N1	N2	N	$\delta$	$\sigma$	Alpha
0,800	0,80035	106	106	212	-1,692	4,375	0,025
0,900	0,90111	142	142	284	-1,692	4,375	0,025
0,800	0,80275	84	84	168	-1,692	4,375	0,050
0,900	0,90183	116	116	232	-1,692	4,375	0,050
0,800	0,80086	316	316	632	-1,692	7,583	0,025
0,900	0,90055	423	423	846	-1,692	7,583	0,025
0,800	0,80006	249	249	498	-1,692	7,583	0,050
0,900	0,90070	345	345	690	-1,692	7,583	0,050

Group sample sizes of 142 and 142 achieve 90,111% power to reject the null hypothesis of equal means when the population mean difference is -1,692 with a standard deviation for both groups of 4,375 and with a significance level (alpha) of 0,025 using a one-sided two-sample equal-variance t-test.