

# **Epidemiologische Analyse und Erfassung von Prädiktoren bei Patienten in prolongiertem Weaning**

**Daten eines spezialisierten Weaningzentrums**

Dissertation von Joanna Paderewska

2021



Aus der Abteilung für Pneumologie und Beatmungsmedizin der Klinik Schillerhöhe  
Chefarzt: Prof. Dr. med. C. Neurohr

# **Epidemiologische Analyse und Erfassung von Prädiktoren bei Patienten in prolongiertem Weaning**

**Daten eines spezialisierten Weaningzentrums**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Joanna Paderewska

aus  
Lublin

Jahr  
2021

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Neurohr  
Mitberichtserstatter: PD Dr. med. Gerhard Preissler  
PD Dr. med. Sandra Frank  
Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. A. Ghiani  
Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel  
Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.2021

## **Eidesstattliche Versicherung**

**Joanna Paderewska**

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Epidemiologische Analyse und Erfassung von Prädiktoren bei Patienten in prolongiertem Weaning - Daten eines spezialisierten Weaningzentrums

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 31. August 2020

Joanna Paderewska



# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	xi
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Prolongiertes Weaning . . . . .	3
1.1.1 Epidemiologie des prolongierten Weanings . . . . .	3
1.1.2 Ablauf des prolongierten Weaningprozesses . . . . .	5
1.2 Pathophysiologie des Weaningversagens . . . . .	9
1.2.1 Respiratorische Insuffizienz . . . . .	9
1.2.2 Kardiovaskuläre Dysfunktion . . . . .	12
1.2.3 Zerebrale und kognitive Dysfunktion . . . . .	14
1.3 WeanNet . . . . .	15
1.4 Untersuchte Weaningprädiktoren . . . . .	15
1.5 Ziel und Fragestellung der Arbeit . . . . .	17
<b>2 Methodik</b>	<b>19</b>
2.1 Studienpopulation . . . . .	19
2.1.1 Einschlusskriterien . . . . .	19
2.1.2 Ausschlusskriterien . . . . .	19
2.2 Weaningverlauf in der Klinik Schillerhöhe . . . . .	19
2.3 Erfasste Parameter . . . . .	21
2.3.1 Klinische Merkmale . . . . .	22
2.3.2 Zur Beatmung führende Grunderkrankung . . . . .	22
2.3.3 Klinische Scores bei Aufnahme in die Weaningeinheit . . . . .	23
2.3.4 Ventilatorvariablen und atemmechanische Parameter . . . . .	25
2.3.5 Weaning-Outcome Parameter . . . . .	26
2.4 Ethikvotum . . . . .	27
2.5 Statistische Auswertung . . . . .	28

---

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1	Demographische und klinische Merkmale der Patienten . . . . .	29
3.1.1	Altersverteilung . . . . .	31
3.1.2	Geschlechterverteilung . . . . .	32
3.1.3	Body Mass Index . . . . .	33
3.1.4	Raucherstatus . . . . .	34
3.1.5	Klinische Scores bei Aufnahme in die Weaningeinheit . . . . .	34
3.1.6	Beatmungssituation bei Aufnahme . . . . .	35
3.1.7	Komorbiditäten . . . . .	36
3.1.8	Zur Beatmung führende Erkrankungen . . . . .	37
3.2	Ventilatorvariablen und atemmechanische Parameter . . . . .	39
3.2.1	Ventilatorvariablen vor dem ersten Spontanatemversuch . . . . .	39
3.2.2	Atemmechanische Parameter vor dem ersten Spontanatemversuch . . . . .	39
3.3	Spontanatemversuch . . . . .	40
3.4	Weaning-Outcome Parameter . . . . .	44
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>47</b>
4.1	Patientenkollektiv . . . . .	47
4.2	COPD bei prolongiertem Weaning . . . . .	52
4.3	Spontanatemversuch . . . . .	53
4.3.1	Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des ersten Spontanatemversuches . . . . .	55
4.4	Atemmechanische Parameter unter Beatmung vor Durchführung des ersten Spontanatemversuches . . . . .	55
4.5	Outcome . . . . .	57
4.6	Limitationen der Studie . . . . .	60
	<b>Zusammenfassung</b>	<b>61</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>63</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>75</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>76</b>



# Abbildungsverzeichnis

1.1	Stadien der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz nach TOBIN und JUBRAN . . . . .	2
1.2	Verhältnis zwischen Kapazität und Last des respiratorischen Systems . . .	9
1.3	Die Kausalkette der Ventilator-induzierten Zwerchfelldysfunktion . . . . .	10
1.4	Pathophysiologie der kardialen Belastung bei Umstellung der positiven Druckbeatmung auf Spontanatmung nach TEBOUL . . . . .	12
2.1	Beatmungsgerät VIVO 50 der Fa. Breas und Ausstattung der Weaningeinheit	21
3.1	Studienpopulation und Einteilung in die Weaningkategorien . . . . .	30
3.2	Altersverteilung zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Weaningeinheit . . .	31
3.3	Geschlechterverteilung des Patientenkollektives . . . . .	32
3.4	BMI-Werte in der Weaningerfolg- und Weaningversagen Gruppe . . . . .	33
3.5	Chirurgischer Eingriff als Ursache der Beatmung . . . . .	38
3.6	$PaCO_2$ -Werte vor und nach dem Spontanatemversuch in beiden Weaningkategorien . . . . .	42
3.7	Entlassungsziel der Patienten nach abgeschlossenem Weaning . . . . .	45



# Tabellenverzeichnis

1.1	Internationale Weaning-Klassifikation (ICC) . . . . .	3
1.2	Klassifikation des prolongierten Weanings . . . . .	4
3.1	APACHE II-Score und CCI-Score bei Aufnahme in die Weaningeinheit . .	34
3.2	Beatmungssituation bei Aufnahme . . . . .	35
3.3	Übersicht über Komorbiditäten der Weaningpatienten . . . . .	36
3.4	Ursachen der akuten respiratorischen Insuffizienz . . . . .	37
3.5	Beatmungsparameter vor dem ersten Spontanatemversuch . . . . .	39
3.6	Atemmechanische Parameter vor dem ersten Spontanatemversuch . . . . .	40
3.7	Untersuchte Merkmale zum Zeitpunkt des Spontanatemversuches . . . . .	40
3.8	Arterielle Blutgasanalyse vor und nach dem ersten SBT . . . . .	42
3.9	Ursachen des gescheiterten Spontanatemversuches . . . . .	43
3.10	Sekundäre Weaning-Outcome Parameter . . . . .	44



# Abkürzungsverzeichnis

<b>AF</b>	Atemfrequenz
<b>AIDS</b>	Acquired Immune Deficiency Syndrome
<b>APACHE-II</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
<b>ARDS</b>	Acute Respiratory Distress Syndrom
<b>ARF</b>	Acute Respiratory Failure
<b>art.</b>	arteriell
<b>ATC</b>	Automatic Tube Compensation
<b>BGA</b>	Blutgasanalyse
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BNP</b>	Brain Natriuretic Peptide
<b>CCI</b>	Charlson Comorbidity Index
<b>CI</b>	Konfidenzintervall
<b>CIPNM</b>	Critical illness polyneuropathy and myopathy
<b>cmH<sub>2</sub>O</b>	Zentimeter Wassersäule
<b>COPD</b>	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<b>CPAP</b>	Continuous Positive Airway Pressure
<b>Crs</b>	Compliance des respiratorischen Systems
<b>DGP</b>	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
<b>dp</b>	Driving pressure
<b>ECLA</b>	Extracorporeal Lung Assist
<b>EVLW</b>	Extravasales Lungenwasser
<b>FEV<sub>1</sub></b>	expiratorische Einsekundenkapazität
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
<b>FRC</b>	Funktionelle Residualkapazität
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Scale
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>IBW</b>	Ideal Body Weight
<b>IBW-MP</b>	Mechanical power bezogen auf Idealgewicht
<b>ICC</b>	International Consensus Conference
<b>IPAP</b>	Inspiratorischer Druck
<b>ITP</b>	Intrathorakaler Druck

---

<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcome
<b>LTC</b>	Lungen-Thorax-Compliance
<b>LTC-MP</b>	Mechanical power bezogen auf Lungen-Thorax-Compliance
<b>LTOT</b>	Long-term oxygen therapy
<b>LV</b>	Linker Herzventrikel
<b>LVEDP</b>	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
<b>LVEF</b>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>MIP</b>	Maximaler Inspiratorischer Druck
<b>MP</b>	Mechanical power
<b>NIV</b>	Nicht-invasive Beatmung
<b>NT-proBNP</b>	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
<b>O<sub>2</sub></b>	Sauerstoff
<b>OHS</b>	Obesitas Hypoventilationssyndrom
<b>OSAS</b>	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Kohlendioxidpartialdruck
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffpartialdruck
<b>PAWP</b>	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
<b>PDT</b>	Perkutane Dilatationstracheotomie
<b>PEEP</b>	Positiver endexpiratorischer Druck
<b>PEEP<sub>i</sub></b>	Intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck
<b>PI max</b>	Maximaler statischer Inspirationsdruck
<b>PSV</b>	Pressure Support Ventilation
<b>RASS</b>	Richmond Agitation-Sedation Scale
<b>RR</b>	Riva-Rocci (Blutdruck)
<b>RSBI</b>	Rapid Shallow Breathing Index
<b>RV</b>	Rechter Herzventrikel
<b>SaO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffsättigung
<b>SBT</b>	Spontaneous Breathing Trial
<b>SIMV</b>	Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation
<b>SSC</b>	Sekundär sklerosierende Cholangitis
<b>VAP</b>	Ventilator-assoziierte Pneumonie
<b>VE</b>	Atemminutenvolumen
<b>VE-MP</b>	Mechanical power bezogen auf Atemminutenvolumen
<b>VIDD</b>	Ventilator-induzierter Zwerchfelldysfunktion
<b>VR</b>	Ventilatory Ratio
<b>VT</b>	Tidalvolumen
<b>WIND</b>	Weaning according to a New Definition
<b>WIPO</b>	Weaning-assoziiertes kardiogenes Lungenödem
<b>WOB</b>	Work of Breathing

# Kapitel 1

## Einleitung

Die maschinelle Beatmung ist ein wesentlicher Bestandteil der modernen Intensivmedizin. Ca. 3-6% aller Patienten, die zur Behandlung auf eine Intensivstation aufgenommen werden, werden dort auch beatmet [1]. Die maschinelle Überdruckbeatmung war der entscheidende Faktor, der zur Entwicklung der Intensivmedizin als eigenständige Disziplin beitrug [2]. Sie kam erstmals in größerem Umfang während der Polioepidemie in den 50er-Jahren des 20. Jahrhunderts als Therapie der akuten hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz bei ca. 50-60 Patienten pro Tag zur Anwendung [2, 3]. Seit dieser Zeit steigt die Anzahl der maschinell beatmeten Patienten kontinuierlich an. Indikationen hierfür sind die akute respiratorische Insuffizienz, aber auch elektive Gründe, z.B. wenn Patienten für operative Eingriffe intubiert und beatmet werden müssen. Die Mehrheit der maschinell beatmeten Patienten wird auf der Intensivstation betreut, was mit enormen Kosten verbunden ist. Nach WUNSCH et al. betragen diese Kosten in den USA \$600-\$1500/Tag/Patient [4].

Die maschinelle Beatmung als grundsätzlich lebensrettende Maßnahme ist aber auch mit potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen assoziiert [5] und muss daher zum frühestmöglichen Zeitpunkt wieder beendet werden [6]. Die Inzidenz der Komplikationen wie z.B. Ventilator-assoziierte Pneumonie, Ventilator-assoziierte Lungenschädigung oder Ventilator-assoziierte Diaphragmadysfunktion steigt mit der Dauer der maschinellen Beatmung [7]. Auf der anderen Seite führt jedoch eine zu frühe Extubation mit folgendem Postextubationsversagen, einer Form der akuten respiratorischen Insuffizienz, die eine umgehende Reintubation erforderlich macht, zu einer Verschlechterung der Prognose der Patienten und erhöht dabei die Krankenhausmortalität um 30-40% [6]. Zusätzlich verlängert sich hierdurch die Behandlung auf der Intensivstation, was mit erhöhten Behandlungskosten verbunden ist [8, 9]. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, den optimalen Zeitpunkt für eine Extubation zu erkennen.

Um den Weaningprozess strukturierter darzustellen und zu vereinfachen, wurden von TOBIN und JUBRAN 6 Stadien der akuten respiratorischen Insuffizienz mit Beatmung definiert [10]:

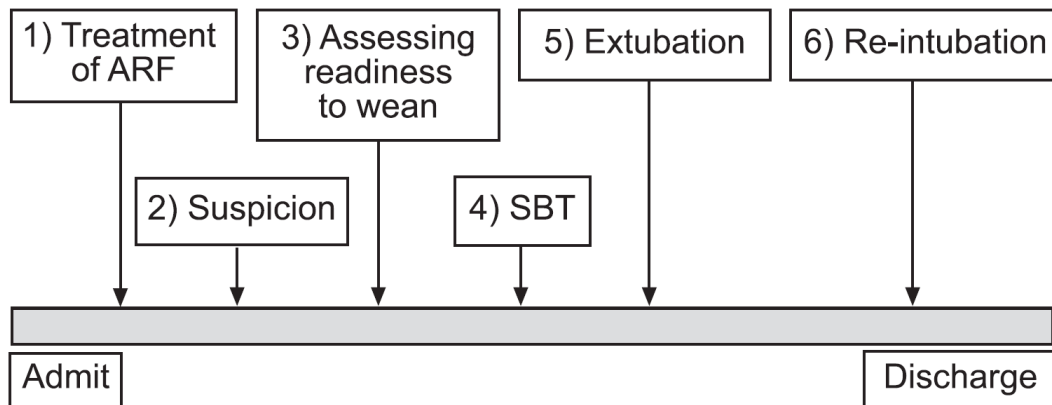


Abbildung 1.1: Stadien der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung in Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz nach TOBIN und JUBRAN, Quelle: [10]

1. Kausale und symptomatische Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz
2. Vermutung, dass Weaning von der Beatmung möglich sein könnte
3. Tägliche, objektive Beurteilung der Weaningbereitschaft
4. Durchführung eines Spontanatemversuches
5. Extubation
6. Reintubation im Falle eines Postextubationsversagens

Ziel der o.g. Einteilung ist es, den Weaningprozess zum frühestmöglichen Zeitpunkt einzuleiten und in einer für den Patienten sicheren Form zu beschleunigen. Einerseits soll eine unnötige Verzögerung der Extubation bzw. Verlängerung der Beatmung vermieden werden, andererseits darf keine verfrühte Überleitung des Patienten ins Folgestadium erfolgen, da dies mit einer potentiell lebensbedrohlichen, akuten respiratorischen Insuffizienz einhergehen kann. Die häufigste Ursache eines verzögerten Weaningbeginnes besteht darin, dass der Verdacht, dass Weaning von der Beatmung möglich sein könnte, zu spät geäußert wird. Danach kommt es oftmals zu einer weiteren Verzögerung in der Durchführung klinischer Tests, die diese Weaningbereitschaft objektivieren können [10]. Der eigentliche Weaningprozess (aus dem engl. Entwöhnung von der Beatmung) beginnt formal mit dem ersten Spontanatemversuch und nimmt ca. 40-50% der gesamten maschinellen Beatmungszeit ein [11, 2, 12].



## 1.1 Prolongiertes Weaning

### 1.1.1 Epidemiologie des prolongierten Weanings

Die überwiegende Anteil beatmeter Patienten kann rasch und unproblematisch nach Überwindung der potentiell lebensbedrohlichen, zur Beatmung führenden Erkrankung von der Beatmung entwöhnt werden [13, 14]. Bei ca. 40% aller beatmeten Patienten ist die Entwöhnung vom Respirator jedoch schwierig oder sogar prolongiert. Nach einem internationalen Konsens aus dem Jahr 2007 liegt ein prolongiertes Weaning dann vor, wenn die erfolgreiche Extubation bzw. Dekanülierung erst nach drei oder mehr erfolglosen Spontanatmungsversuchen (Spontaneous Breathing Trial = SBT) oder nach mehr als sieben Tagen Beatmung im Anschluss an den ersten erfolglosen SBT gelingt [15].

Gruppe	Kategorie	Definition
1.	Einfaches Weaning	Erfolgreiches Weaning nach dem ersten SBT und der ersten Extubation
2.	Schwieriges Weaning	Erfolgreiches Weaning nach initial erfolglosem Weaning spätestens beim 3. SBT oder innerhalb von 7 Tagen nach dem ersten erfolglosen SBT
3.	Prolongiertes Weaning	Erfolgreiches Weaning erst nach mindestens 3 erfolglosen SBT oder Beatmung länger als 7 Tage nach dem ersten erfolglosen SBT

Tabelle 1.1: Internationale Weaning-Klassifikation (ICC) nach BOLES et al. [10]

FUNK et al. führten eine prospektive, multizentrische Studie mit 257 Patienten zur Bestimmung der Häufigkeit der drei Weaningkategorien durch. Eingeschlossen wurden Patienten, die sowohl als Folge internistischer Erkrankungen als auch aufgrund von operativen Eingriffen maschinell beatmet wurden. Patienten mit einfachem Weaning stellten mit 59% die Mehrheit dar. Gruppe 2 (schwieriges Weaning) beinhaltete 26% der Studienpopulation. Gruppe 3 (prolongiertes Weaning) stellte mit 14% die kleinste Gruppe dar, wies aber eine signifikant höhere Intensivstations- und Krankenhausmortalität auf (25% in der Gruppe 3 vs. 11-19% in der Gruppe 1 und 2) [16]. Zu einem ähnlichen Verteilungsmuster kamen die Autoren der WIND-Studie, die 2729 Patienten von 36 europäischen Intensivstationen untersuchten. Bei 24% der Patienten konnte überhaupt kein Weaning begonnen werden. Die Häufigkeitsverteilung war in der Studie wie folgt: 57% gehörten zur Gruppe 1, 10% zur Gruppe 2 und 9% zur Gruppe 3. In dieser Studie hatten auch Patienten der Gruppe 2 ein schlechteres Outcome im Vergleich zur Gruppe 1 mit einem längeren Behandlungszeitraum auf der Intensivstation und einer höheren Mortalität (29% vs. 6% in Gruppe 1 und 17% in Gruppe 2) [17].

Die Anzahl beatmeter Patienten auf Intensivstationen nimmt kontinuierlich zu. Parallel hierzu nimmt damit auch die Anzahl prolongiert beatmeter Patienten zu [18]. Diese Patienten bilden aufgrund unterschiedlicher klinischer Charakteristika eine sehr heterogene Gruppe und werden nach Abschluss des Weaningprozesses in sechs Kategorien unterteilt:

<b>Kat.</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Definition</b>
3aI	Prolongiertes Weaning ohne NIV mit Extubation/Dekanülierung	Erfolgreiches Weaning mit Extubation/Dekanülierung erst nach mindestens 3 erfolglosen SBT oder Beatmung länger als 7 Tage nach dem ersten erfolglosen SBT ohne Zuhilfenahme der NIV
3aII	Prolongiertes Weaning ohne NIV ohne Extubation/Dekanülierung	Erfolgreiches Weaning ohne Extubation/ Dekanülierung erst nach mindestens 3 erfolglosen SBT oder Beatmung länger als 7 Tage nach dem ersten erfolglosen SBT ohne Zuhilfenahme der NIV
3bI	Prolongiertes Weaning mit NIV ohne zusätzlichen Pflegebedarf	Erfolgreiches Weaning mit Extubation/ Dekanülierung erst nach mindestens 3 erfolglosen SBT oder Beatmung länger als 7 Tage nach dem ersten erfolglosen SBT und nur mittels Einsatz der NIV, welche nach Abschluss des Weaningprozesses selbstständig im Sinne einer außerklinischen Beatmung fortgesetzt wird
3bII	Prolongiertes Weaning mit NIV und mit zusätzlichem Pflegebedarf	Erfolgreiches Weaning mit Extubation/ Dekanülierung erst nach mindestens 3 erfolglosen SBT oder Beatmung länger als 7 Tage nach dem ersten erfolglosen SBT und nur mittels Einsatz der NIV und mit Fortsetzung der NIV als außerklinische Beatmung, wobei ein weiterer Behandlungsbedarf besteht
3cI	Erfolgleses Weaning mit außerklinischer Fortsetzung der invasiven Beatmung	Entlassung mit invasiver Beatmung via Tracheostoma
3cII	Tod des Patienten	Tod des Patienten während des Weaningprozesses

Tabelle 1.2: Klassifikation des prolongierten Weanings gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin [15]

In einer Studie der WeanNet Study Group (s. Kapitel 1.3) wurden 6899 Patienten im prolongierten Weaning evaluiert die im Zeitraum vom 11.03.2008 bis zum 08.02.2014 in das WeanNet-Register eingegeben wurden. 62,2% verließen das Weaningzentrum ohne jegliche Beatmungsform, bei 19,4% der Patienten war weiterhin eine nicht-invasive Heimbeatmung erforderlich und bei 22,9% kam es zum Weaningversagen mit Indikation zur häuslichen invasiven Beatmung via Tracheostoma [19].

### 1.1.2 Ablauf des prolongierten Weaningprozesses

Patienten im prolongierten Weaning werden von Intensivstationen in spezialisierte Beatmungsentwöhnungseinheiten (Weaning unit) verlegt, wo sie von Ärzten mit Expertise in der Beatmungsentwöhnung, meistens Fachärzte für Pneumologie, speziell geschulten Pflegekräften, Atmungstherapeuten und Logopäden interdisziplinär behandelt werden. Diese Patienten sind bei Übernahme in der Regel invasiv über einen Endotrachealtubus oder eine Trachealkanüle beatmet. Die Zahl der durchgeführten Tracheotomien auf den Intensivstationen hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen [20]. Die Tracheostomie als Beatmungszugang hat Vorteile im Weaning, zu nennen sind hierbei vor allem die Möglichkeit der (dauerhaften) Reduktion der Sedierung, die Möglichkeit der verbalen Kommunikation über den Einsatz eines sog. Sprechesatzes oder die orale Nahrungszufuhr nach Ausschluss einer relevanten Dysphagie. Zum Einsatz kommen zwei Techniken: die chirurgische Anlage einer so genannten plastischen Tracheostomie und die perkutane Dilatations- oder Punktionstracheotomie (PDT), die oft durch Intensivmediziner bettseitig durchgeführt wird. FREEMAN et al. zeigten in einer großen Metaanalyse, dass die PDT mit weniger Komplikationen assoziiert ist als die chirurgische Tracheotomie [21].

Der Beginn des Weaningprozesses kann in zwei Phasen geteilt werden: Zuerst wird die Bereitschaft des Patienten zur Entwöhnung über vordefinierte Kriterien erfasst. Gemäß den S2k-Leitlinien „Prolongiertes Weaning“ der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin beinhalten die Kriterien sowohl klinische Merkmale als auch quantitative Parameter [15].

Zu den **klinischen Kriterien** gehören:

- ausreichender Hustenstoß
- keine exzessive endobronchiale Sekretion
- Rückbildung der akuten Erkrankungsphase, die zur Beatmung geführt hat
- keine akute Infektion

Zu den **quantitativen/objektiven Parametern** gehören:

- kardiovaskuläre und metabolische Stabilität

- Herzfrequenz  $\leq 140/min$
- RR syst. 90–160 *mmHg* (keine oder nur geringfügige Katecholamingabe, z. B. Noradrenalin  $< 0,2\mu g/kg/min$ )
- Nichtvorhandensein einer metabolischen Azidose
- adäquate Oxygenierung
  - $SaO_2 \geq 90\%$  bei  $FiO_2 \leq 0,4$  oder  $PaO_2/FiO_2 > 150\text{ mmHg}$
  - PEEP  $\leq 8\text{ cmH}_2O$
- adäquate pulmonale Funktion
  - AF  $\leq 35/min$
  - VT  $> 5\text{ ml/kg}$
  - AF/VT  $< 105$  (= RSBI)
  - Nichtvorhandensein einer relevanten respiratorischen Azidose
- adäquate mentale Funktion
  - keine Sedierung oder adäquate Funktion unter Sedierung (RASS 0 /-1)

Sobald Patienten o.g. Kriterien erfüllen, kann die zweite Phase, die Durchführung eines Spontanatemversuches, beginnen. Es muss dabei jedoch beachtet werden, dass die Kriterien oftmals nicht allesamt erfüllt sind, dennoch sollte der SBT nach klinischer Bewertung durch das Weaning-Team so zeitnah wie möglich erfolgen. Ein Spontanatemversuch ist ein diagnostischer Test, der die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen/erfolglosen Extubation im Falle einer Kurzbeatmung ( $< 8$  Tage) abschätzen kann [10] und auch im Falle eines prolongierten Weaning ein Prädiktor für das Weaning-Outcome darstellt [22]. Der tägliche SBT kann aber auch der Rekonditionierung der Atempumpe dienen, wenn die Dauer des SBT von Tag zu Tag zunimmt (diskontinuierliches Weaning). In mehreren Studien wurden unterschiedliche SBT-Methoden miteinander verglichen. Zum Einsatz kommen Spontanatemphasen am T-Stück [23, 24], assistierte Beatmung mittels einer geringen Druckunterstützung von 5-8 mbar z.B. PSV (Pressure Support Ventilation)[25, 26, 27] oder die Applikation von CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) [28] bzw. ATC (Automatic Tube Compensation) [25]. Die Leitlinien sind nicht einheitlich und alle o.g. Methoden sind etabliert. Um den Erfolg oder Misserfolg eines SBT zu objektivieren wurden vom BOLES et al. [10] subjektive und objektive Kriterien hierfür vorgeschlagen (Indikatoren eines erfolglosen SBT):

- **Subjektive und klinische Kriterien**
  - Agitation und Angstgefühl
  - Depression des mentalen Status
  - vermehrtes Schwitzen

- Zyanose
- Körperliche Anstrengung: z.B. Dyspnoe

- **Objektive Kriterien**

- $PaO_2 \leq 50 - 60 \text{ mmHg}$  bei  $FiO_2 \leq 0,5$  oder  $SaO_2 < 90 \%$
- $PaCO_2 > 50 \text{ mmHg}$  oder Anstieg  $> 8 \text{ mmHg}$
- $pH > 7,32$  oder Abfall von  $pH \geq 0,07$
- $AF/VT > 105$  (= RSBI)
- $AF > 35/min$  oder Anstieg  $\geq 20\%$
- $HF > 140/min$  oder Anstieg  $\geq 20\%$
- syst. RR  $> 180 \text{ mmHg}$  oder Anstieg  $\geq 20\%$
- syst. RR  $< 90 \text{ mmHg}$
- Auftreten von Herzrhythmusstörungen

Patienten, die den Spontanatemversuch nicht bestehen, sind für Ärzte eine Herausforderung und die erste Aufgabe des behandelnden Teams ist es, die Ursache des Scheiterns zu ergründen und zu beheben [29]. Ein nicht bestandener SBT, definiert nach o.g. Kriterien, ist oft mit einer kardiovaskulären Dysfunktion oder einer Atemumpfeninsuffizienz (Missverhältnis zwischen atemmuskulärer Last und Kapazität) verbunden [10]. Der SBT sollte dann täglich wiederholt werden.

Die atemmuskuläre Kapazität wird durch die invasive maschinelle Beatmung im Verlauf der Behandlung auf der Intensivstation sehr schnell negativ beeinträchtigt. Eines der Ziele der Weaningprozesses ist es, die atemmuskuläre Kapazität des Patienten wiederherzustellen, indem die Atemmuskulatur im Weaningprozess graduell die Atemarbeit wieder übernimmt. Dies kann durch eine kontinuierliche Reduktion der Druckunterstützung (assistierte Beatmungsformen z.B. PSV), durch intermittierende Spontanatmung ohne Druckunterstützung durch das Beatmungsgerät (T-Stück-Ventilation) oder durch die Kombination beider Varianten geschehen [15].

Im prolongierten Weaning existieren unterschiedliche Weaningkonzepte. In mehreren Studien wurden verschiedene Beatmungsmodi bei prolongierten Weaningpatienten verglichen. ESTEBAN et al. konnten zeigen, dass tägliche Spontanatemversuche die Weaningdauer um das 3-fache im Vergleich zur SIMV-Beatmung und um das 2-fache im Vergleich zur PSV-Beatmung verkürzen können [30]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen ELY et al. [24] und JUBRAN et al. [31], die in beiden Arbeiten zeigen konnten, dass ein Weaningkonzept mit Spontanatemphasen die mediane Weaningzeit im Vergleich zu PSV-basierter Entwöhnung (15 vs. 19 Tage) verkürzen kann. VITACCA et al. fanden hingegen keine signifikanten Unterschiede in der Weaningerfolgsrate (73% versus 77%)

und in der Mortalitätsrate (11,5% versus 7,6%) zwischen der PSV-Gruppe und der Spontanatemgruppe) [32]. BROCHARD et al. zeigten, dass die mittlere Weaningdauer mit PSV im Vergleich zum Weaning mit kontinuierlicher Ausdehnung der Spontanatemphasen oder der SIMV-Beatmung deutlich verkürzt ist (5,7 Tage vs. 8,5 Tage vs. 9,9 Tage) [33]. In den S2k-Leitlinien „Prolongiertes Weaning“ der DGP wird die SIMV-Beatmung daher auch nicht mehr empfohlen [15].

Nach der Definition der internationalen Task Force von 2007 (ICC) wird Weaning-erfolg als Extubation ohne nachfolgende ventilatorische Unterstützung für mindestens 48 Stunden bezeichnet und Weaningversagen als gescheiterter SBT oder Reintubation/Rekanülierung mit Wiederaufnahme der maschinellen Beatmung innerhalb von 48 Stunden nach Abschluss des Weaningprozesses oder Tod innerhalb von 48 Stunden nach Extubation definiert [10]. Es wurden mehrere Studien durchgeführt, die das Weaningoutcome untersucht haben [34, 35, 36]. BONNICI et al. untersuchten in einer Studie aus dem Jahr 2015 262 Patienten, die in einem spezialisierten Weaningzentrum aufgenommen wurden. 64,1% der Patienten konnten erfolgreich entwöhnt werden, 21,4% der Patienten hingegen wurden bei Entlassung invasiv beatmet [13]. PILCHER et al. untersuchten 153 Patienten, 35% der Gesamtpopulation der Studie war bei Entlassung respiratorabhängig [14].

## 1.2 Pathophysiologie des Weaningversagens

### 1.2.1 Respiratorische Insuffizienz

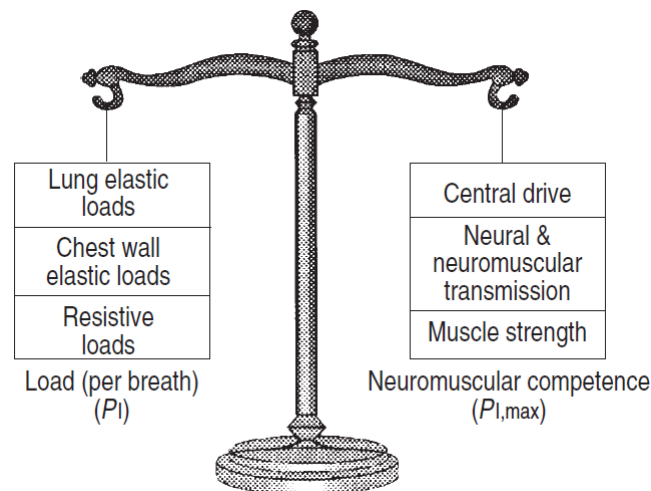


Abbildung 1.2: Verhältnis zwischen der Kapazität und der Last des respiratorischen Systems, vorgeschlagen vom Vassilakopoulos im Jahre 1996 [37], Legende: *Lung elastic loads* - elastische Widerstände der Lunge, *Chest wall elastic loads* - elastische Widerstände des Thorax, *Resistive loads* - resistive Widerstände, *central drive* - zentraler Atemantrieb, *neuromuscular transmission* - neuromuskuläre Signalübertragung, *muscle strength* - Kräfte der Atemmuskulatur

Um einen Atemzug zu erzeugen muss von der Atemmuskulatur Kraft generiert werden, die die elastischen Widerstände der Lunge und des Thorax und die resistiven Widerstände der Atemwege überwindet [37]. Hierfür wird eine intakte zentrale Atemregulation, eine ungestörte neuromuskuläre Signalübertragung und eine suffiziente muskuläre Kraftübertragung der Atemmuskulatur benötigt. Ein Ungleichgewicht zwischen der Kapazität und der Last des respiratorischen Systems führt zu einer atemmuskulären Erschöpfung mit ventilatorischem Versagen (akut oder/und chronisch), einhergehend mit einer Hyperkapnie und einem Weaningversagen (Unfähigkeit zur dauerhaften Spontanatmung ohne Zeichen einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz).

Ein Ausfall des zentralen Atemantriebs (z.B. durch Enzephalitis, Medikamentenüberdosierung, Hirnstammischämien, Hirntumore) als Ursache eines Weaningversagens ist sehr selten [15]. Trotz einer intakten zentralen Steuerung kann die Atempumpenkapazität aber durch ein gestörtes neuromuskuläres System beeinträchtigt sein. Die intensivmedizinische Behandlung mit mechanischer Beatmung und ihre negativen Auswirkungen auf die Atemmuskulatur im Sinne einer Critical-Illness-Polyneuromyopathie und einer direkten Ventilator-induzierten Zwerchfelldysfunktion (VIDD) können eine

wesentliche Ursache des Weaningversagens sein. Die Ventilator-induzierte Zwerchfelldysfunktion tritt bei kontrolliert beatmeten Patient rasch nach Beginn der Beatmung ein, wenn zusätzlich keine spontanen Atmungsphasen bestehen. Es handelt sich hierbei um eine Inaktivitätsatrophie der Zwerchfellmuskulatur. Diese Atrophie der Muskelfasern Typ I und II des Zwerchfells tritt bereits nach 18-69 Stunden kontrollierter Beatmung auf [38] und ist durch eine erhöhte Aktivität von proteindegradierenden Enzymen und eine verminderte Proteinproduktion im Rahmen des oxidativen Stresses bedingt [39].

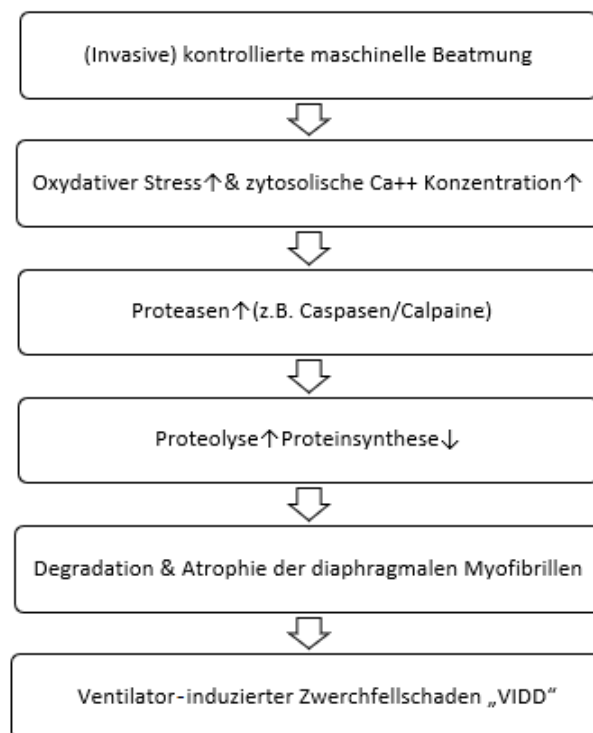


Abbildung 1.3: Die Kausalkette der Ventilator-induzierten Zwerchfelldysfunktion, Quelle: [39]

Die Messung des transdiaphragmalen Druckes zur Abschätzung der Zwerchfelldysfunktion ist eine invasive Methode und kommt in der Routinediagnostik sehr selten zum Einsatz. Eine nicht-invasive Möglichkeit zur Beurteilung der Zwerchfellfunktion besteht in der Ultraschalluntersuchung des Zwerchfells. Sie ermöglicht die Identifikation schwer entwöhnter Patienten über Messung der in- und expiratorischen Zwerchfelldicke (Berechnung der Verdickungsfraction) und der Zwerchfellbeweglichkeit [40, 41].

Eine Überlastung der Atempumpe ist Ausdruck einer erhöhten Atemarbeit und eine wesentliche Ursache für Weaningversagen. Sie ist auf eine erhöhte Resistance oder/und



erniedrigte Compliance und einen eventuell vorhandenen intrinsischen PEEP (PEEP<sub>i</sub>) zurückzuführen [42]. Die **Resistance** ist ein Maß für den Atemwegwiderstand des respiratorischen Systems, der während der Inspiration und der Expiration überwunden werden muss und beträgt bei gesunden Menschen 1-3  $cmH_2O/l/s$ . Im Weaning erhöht selbst das Vorhandensein einer Trachealkanüle die Resistance und ist der vierten Potenz des Innendurchmessers der Trachealkanüle reziprok proportional. Erhöhte resistive Widerstände der oberen Atemwege können durch eine vermehrte Sekretbildung, Tracheomalazie, Trachealstenosen und Granulationsgewebe bedingt sein. RUMBAK et al. gaben an, dass eine signifikante Trachealstenose (>50%), die bei ca. 10% der über 4 Wochen beatmeten Patienten vorliegt, ein Weaningversagen verursachen kann [43]. Erhöhte resistive Widerstände der kleineren Atemwege sind auf eine bronchiale Obstruktion bei COPD oder Asthma bronchiale oder seltener auf ein Schleimhautödem bei Lungenversagen (ARDS) zurückzuführen.

Im Resultat ist durch eine Resistanceerhöhung der expiratorische Fluss reduziert und es entsteht ein positiver Druck in den Alveolen am Ende der Expiration - der sogenannte **intrinsische PEEP**. Der intrinsische PEEP erhöht die inspiratorische Atemarbeit, wie von COUSSA et al. in einer Studie aus dem Jahr 1993 demonstriert wurde. Die Atemarbeit bei beatmeten COPD-Patienten, die einen intrinsischen PEEP aufwiesen, war um 237% höher als bei lungengesunden Probanden [44].

Die statische **Compliance** des respiratorischen Systems ( $C_{rs}$ ) ist sowohl ein Maß für die Dehnbarkeit der Lunge und des Thorax, als auch Ausdruck des ventilierbaren Lungenvolumens und wird als Veränderung des Lungenvolumens in Bezug auf den dafür notwendigen inspiratorischen Druck definiert. Sie entspricht dem Kehrwert der Elastance der Lunge, einem Maß für die elastischen Rückstellkräfte des respiratorischen Systems.

$$Compliance = \frac{\Delta V}{\Delta P} = \frac{\approx \text{Atemhubvolumen}}{\text{Plateaudruck} - PEEP}$$

Zur getrennten Messung der Lungen- und Thoraxcompliance ist eine Messung des Ösophagusdrucks mittels Ösophagusballon als Surrogatparameter für den mittleren Pleuradruck notwendig. Im klinischen Alltag ist die Bestimmung der Gesamtcompliance des respiratorischen Systems oftmals ausreichend, diese beträgt beim Gesunden ca. 80-100  $ml/cmH_2O$ .

$$\frac{1}{C_{Gesamt}} = \frac{1}{C_{Lunge}} + \frac{1}{C_{Thorax}}$$

OKABE et al. konnten zeigen, dass eine dynamische Lungen-Thorax-Compliance unter 50-60  $ml/cmH_2O$  mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Postextubationsversagens verbunden ist (erfolgreich vs. erfolglos ( $71.9 \pm 23$  vs.  $43.3 \pm 14.6$   $ml/cmH_2O$ )) [45]. Zustände die mit einer reduzierten  $C_{rs}$  einhergehen sind: ARDS, Pneumonie, Lungenödem, Lungenfibrose und pulmonale Hämorrhagie (pulmonale Restriktion) aber auch Pleuraergüsse, Aszites, Adipositas und Thoraxdeformitäten (extrapulmonale Restriktion).

## 1.2.2 Kardiovaskuläre Dysfunktion

Die Anwendung der mechanischen Beatmung mit positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) verursacht hämodynamische Veränderungen, die auf den positiven intrathorakalen Druck zurückzuführen sind. Mechanische Ventilation führt im Gesunden zur Abnahme des venösen Rückstromes und damit der rechtsventrikulären Vorlast und hierüber zu einer Abnahme der linksventrikulären Vorlast, aber auch der linksventrikulären Nachlast [46, 47]. Die Umstellung der positiven Druckbeatmung auf Spontanatmung mit konsekutivem Abfall des intrathorakalen Druckes während des Spontanatemversuches erhöht zum einen den venösen Rückstrom und dadurch die linksventrikuläre Vorlast und über eine Zunahme des transmuralen kardialen Druckes die linksventrikuläre Nachlast, zum anderen die Atemarbeit (work of breathing) und den Sympathikotonus [48].

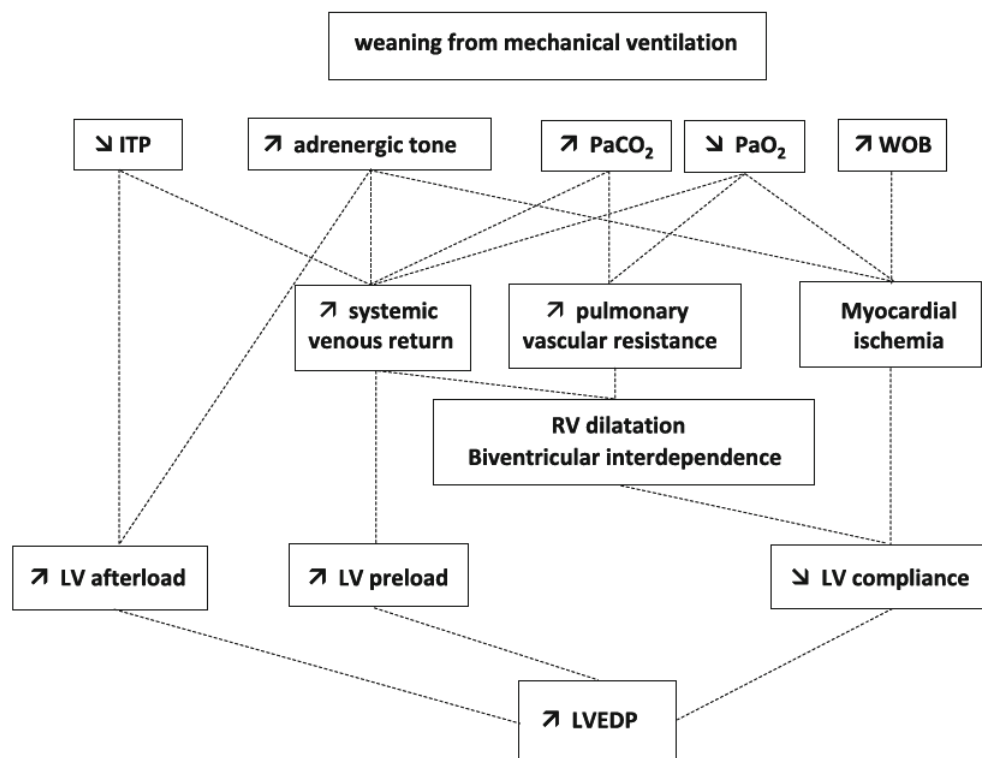


Abbildung 1.4: Belastung bei Umstellung der positiven Druckbeatmung auf Spontanatmung nach TEBOUL [49], Legende: *ITP* - *intrathoracic pressure* - intrathorakaler Druck, *adrenergic tone* - Sympathikotonus, *WOB* - *work of breathing* - Atemarbeit, *systemic venous return* - venöser Rückfluss, *pulmonary vascular resistance* - pulmonaler Widerstand, *myocardial ischemia* - Myokardischämie, *LV afterload und preload* - linksventrikuläre Nachlast und Vorlast, *LVEDP* - *left ventricular end-diastolic pressure* - linksventrikulärer enddiastolischer Druck

Der abrupte Wechsel von maschineller Beatmung auf Spontanatmung kann bei Patienten mit einer vorbestehenden kardialen Erkrankung zu einem akuten kardiogenen Lungenödem führen [50]. 20-30% der Fälle einer schwierigen Entwöhnung von der Beatmung und eines Weaningversagens sind auf eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion bzw. generalisierte Volumenüberladung zurückzuführen [51]. NOZAWA et al. untersuchten in ihrer Studie langzeitbeatmete Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen und konnten nachweisen, dass Patienten mit  $LVEF < 40\%$  ein 11mal höheres Risiko eines Weaningversagens hatten, als Patienten mit normaler LVEF (odds ratio OR 10.56,  $p < 0.001$ ) [52].

Es ist bekannt, dass Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz und der Koexistenz einer COPD durch einen deutlich erhöhten negativen intrathorakalen Druck, eine erhöhte Atemarbeit und eine sogenannte biventrikuläre Interdependenz ein höheres Risiko haben, eine akute linksventrikuläre Dekompensation mit einem Lungenödem zu entwickeln [49]. Um eine Volumenbelastung des Herzens zu vermeiden, ist es wichtig, vor dem Weaningbeginn eine ausgeglichene bzw. negative Flüssigkeitsbilanz zu erzielen [53, 54]. LEMAIRE et al. zeigten, dass 9 von 15 Patienten aufgrund der Entwicklung des kardial bedingten Lungenödems den Spontanatemversuch zuerst nicht bestanden und von der Beatmung somit nicht entwöhnt werden konnten. Diese Patienten konnten in der Studie nach forcierter diuretischer Therapie mit Furosemid und negativer Bilanzierung (Verlust von 5L Volumen) erfolgreich geweant werden [55]. Zur Sicherung der Diagnose eines Weaningassoziierten kardiogenen Lungenödems (WIPO) stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung: Die sicherste Methode ist eine Pulmonalkatheterisierung mit dem Nachweis eines Anstiegs des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PAWP) bis mindestens 18 mmHg bei Spontanatmung [48]. Zum Einsatz kommt auch die transthorakale Echokardiographie mit der Beurteilung der diastolischen Funktion mittels tissue Doppler imaging (TDI). LAMIA et al. führten eine Echokardiographie vor und nach dem Spontanatemversuch bei Patienten durch, die bereits zwei Spontanatemversuche nicht bestanden hatten. Sie konnten zeigen, dass die Kombination von  $E/A > 0.95$  und  $E/e > 8.5$  den Weaninginduzierten PAWP-Anstieg bestätigt [56]. Mittels einer transpulmonalen Thermodilution wird das extravasale Lungenwasser (EVLW) errechnet [57]. Den Einsatz dieser Methode im Weaning haben DRES und TEBoul untersucht und konnten beweisen, dass ein Anstieg des EVLW von mindestens 14% ein Weaning-induziertes Lungenödem mit 67% Sensitivität (95% CI, 43-85%) und 100% (95% CI, 78-100%) Spezifität nachweisen konnte [58].

B-typ natriuretische Peptide (BNP) sind quantitative Marker der Herzinsuffizienz und/oder des kardialen Stresses, daher bietet der BNP-Spiegel Medizinern die Möglichkeit, die linksventrikuläre Toleranz beim Weaning von der maschinellen Beatmung vorherzusagen [50]. Die kurze Halbwertszeit von BNP (22 min) im Vergleich zur Halbwertszeit von NT-proBNP (120 Min) deutet darauf hin, dass der BNP-Plasmaspiegel im Weaning zum Einsatz kommen könnte [48].

Die erhöhte Atemarbeit während der Spontanatmung erhöht den Sauerstoffbedarf [42] und damit den erforderlichen Anteil an Herzzeitvolumen. Durch die vermehrte Atemarbeit und die erforderliche Zunahme des Herzzeitvolumens kann eine myokardiale Ischämie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit erstmals manifest werden [50]. Eine Myokardischämie kann sowohl eine Folge als auch eine potentielle Ursache von Weaningversagen sein [59]. Die erste Studie über eine myokardiale Ischämie während des Weaningprozesses wurde 1991 von HURFORD et al. veröffentlicht und zeigte, dass es bei 47% der Weaningpatienten zu einer verminderten Myokardperfusion und zu einer Dilatation des linken Ventrikels kommt [60]. Die ST-Strecken-Veränderungen wurden in zwei Studien als Hinweis auf eine myokardiale Ischämie untersucht und traten nach HURFORD et al. bei 35% der internistischen und chirurgischen Weaningpatienten [61] und in einer Studie von ABALOS et al. bei 20% der nicht-herzchirurgisch operierten Patienten im prolongierten Weaning auf [62]. CHATILA et al. gaben in deren Studie an, dass die Myokardischämie während des Weaningprozesses zwar relativ selten war (bei 6% aller Patienten), diese aber bei 10% der Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung und bei 22% der nicht-entwöhnbaren Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung auftrat [63]. In der Studie konnte auch gezeigt werden, dass eine myokardiale Ischämie das Risiko eines Weaningversagens beinahe verdoppelte. Es ist daher wichtig, eine koronare Herzerkrankung als potentielle Ursache von Weaningversagen in Betracht zu ziehen bei Patienten, bei denen andere Ursachen hierfür ausgeschlossen wurden.

### 1.2.3 Zerebrale und kognitive Dysfunktion

Delirium (vom Lateinischen *delirare*) bezeichnet ein unspezifisches hirnorganisches Psychosyndrom mit Störung des Bewusstseins und der Wahrnehmung mit Nachweis einer organischen Ursache. Delirium ist eine der wichtigsten, bislang aber auch nur wenig untersuchten Komplikationen einer intensivmedizinischen Behandlung. Laut ELY et al. werden zwei Drittel der Fälle eines Deliriums, vor allem hypoaktive Formen, nicht diagnostiziert [64]. Das delirante Syndrom erhöhte in der Studie von ELY et al. die Mortalität auf der Intensivstation um das Dreifache [64]. Ein adäquater zerebraler Funktionszustand ist für den Weaningprozess wichtig, da fehlende Mitarbeit und Kooperationsfähigkeit seitens des Patienten ein Weaningversagen mitverursachen kann. In der Studie von DESSAP et al. war das Delirium in der Anfangsphase des Weaningprozesses mit dem Auftreten respiratorischer und neurologischer Komplikationen assoziiert und reduzierte die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Extubation/Dekanülierung (Cox multivariate model hazard ratio of successful extubation = 0.54; 95% CI, 0.30-0.95; P = 0.03) [65]. Zu ähnlichen Resultaten kamen JEON et al. Patienten ohne Nachweis eines deliranten Syndroms wurden in deren Studie öfter erfolgreich extubiert (81.5% vs 69.4%, P = 0.005). Das Risiko eines Weaningversagens war um das 2-Fache erhöht bei Patienten mit Delirium am Tag des ersten Spontanatemversuches (OR 1.899, 95% CI 1.191–3.028, P = 0.007) [66]. JUBRAN et al. zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit eines Weaningversagens bei Patienten mit einer depressiven Störung um das 3-Fache erhöht war im Vergleich zu Patienten ohne Depression (odds ratio 3.1, range 1.9–4.9, P=0.0001) [67].

## 1.3 WeanNet

In der modernen Medizin und mit der Behandlung von älteren und dann oftmals multimorbiden Patienten (insbesondere auf den Intensivstationen), mangelt es immer häufiger an Intensivbetten und der Druck, Patienten schneller von Intensivstationen auf Step-down Einheiten oder Normalstationen zu verlegen ist immens. Auf der Mehrheit der Intensivstationen fehlt die notwendige Infrastruktur und das erforderliche Personal zur Behandlung von Patienten, die schwierig oder nicht von der Beatmung zu entwöhnen sind. Gleichzeitig steigt die Zahl prolongiert beatmeter Patienten kontinuierlich an. Patienten werden zunehmend aus Intensivstationen, die über nur eine begrenzte pneumologische Expertise verfügen, in pneumologische Weaning-Zentren verlegt [3]. Laut LONE und WALSH kann die Einführung eines Weaningzentrums die Belegung der Intensivbetten durch langzeitbeatmete Patienten um 8-10% senken und somit auch die Kosten deutlich reduzieren [68]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein großer Teil (ca. 50%) der sogenannten „nicht zu entwöhnenden Patienten“ nach Verlegung in ein spezialisiertes Beatmungs- bzw. Weaningzentrum vom Respirator entwöhnt werden konnte [69, 70, 71].

Ende des 20. Jahrhunderts etablierten immer mehr Krankenhäuser in Deutschland Intensivstationen mit Schwerpunkt in der Beatmungsmedizin. Im Jahr 2005 wurde innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zuerst eine Projektgruppe „Pneumologische Weaningzentren“ und anschließend im Jahr 2007 das Kompetenznetzwerk der pneumologischen Beatmungszentren WeanNet, in Kooperation mit dem Institut für Lungenforschung GmbH mit Hauptsitz in Berlin, gegründet. Die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der Weaningzentren wird im Rahmen eines Zertifizierungsverfahrens regelmäßig überprüft [3]. Die daran teilnehmenden Kliniken sind verpflichtet, Daten der prolongierten Weaningpatienten in ein Register einzutragen, um eine möglichst große Datenbank zu generieren mit dem Ziel, das Behandlungsergebnis von langfristig respiratorabhängigen Patienten stets zu verbessern [19]. Erste Daten aus dem Register des Kompetenznetzwerkes WeanNet (die größte Datenbank weltweit über langzeitbeatmete Patienten) wurden bereits 2016 veröffentlicht [19].

## 1.4 Untersuchte Weaningprädiktoren

In den vergangenen Jahren wurden in zahlreichen Studien mehrere Parameter untersucht, die potentiell ein erfolgreiches Weaning, bzw. eine erfolgreiche Extubation vorhersagen können [72]. Zu den untersuchten Parametern gehörten u.a. Atemfrequenz [73], Vitalkapazität [74], der inspiratorische Okklusionsdruck [75], Atemarbeit (WOB) [76] und RSBI [77].

Die Studien, die Weaningprädiktoren, Weaningprotokolle und Strategien untersucht haben, sind in großem Ausmaß auf die Patienten beschränkt, die nur für kurze Zeit intubiert und beatmet wurden [32].

YANG und TOBIN haben im Jahre 1991 den Rapid Shallow Breathing Index (Verhältnis von Atemfrequenz zu Atemzugvolumen) entwickelt. Ein RSBI von  $<105$  Atemzüge/min/L kann mit relativ hoher Zuverlässigkeit einen Extubationserfolg vorhersagen, ist jedoch nur bei Patienten mit relativ kurzer Beatmungszeit ( $<8$  Tage) am meisten aussagekräftig [77] und kann daher bei prolongierten Weaningpatienten aufgrund einer niedrigeren Sensitivität und Spezifität und eines niedrigeren positiv prädiktiven Wertes nur begrenzt eingesetzt werden.

Bislang existieren nur wenige Studien, die die Gruppe langzeitbeatmeter Patienten genauer untersuchten. Daher konnten nur wenige Weaningprädiktoren für langzeitbeatmete Patienten abgeleitet werden. SELLARES et al. untersuchten 181 Patienten, die länger als 48 Stunden beatmet waren und konnten feststellen, dass höhere  $PaCO_2$ - und Herzfrequenzwerte am Ende des ersten SBT für die Notwendigkeit eines prolongierten Weanings prädiktiv sind [78]. MAGNET et al. konnten zeigen, dass normwertige  $PaCO_2$ -Werte am Ende des Spontanatemversuchs ein positiver Prädiktor für ein erfolgreiches prolongiertes Weaning sind [79]. NAVA et al. demonstrierten, dass Patienten mit COPD, die prolongiert, aber erfolgreich entwöhnt werden konnten, signifikante Unterschiede in den arteriellen BGA-Werten in der Spontanatmung und in den Werten des maximalen inspiratorischen Druckes aufwiesen im Vergleich zu Patienten, die von der Beatmung nicht entwöhnt werden konnten [71]. Zu den anderen untersuchten Parametern gehören u.a. APACHE II-Score bei Aufnahme in die Weaningeinheit [80] [14], Aspiration während des Weaningprozesses [81] und BMI [82]. Die o.g. Parameter haben als Einzelparameter jedoch eine niedrige klinische Bedeutung und kommen im klinischen Alltag nur begrenzt zum Einsatz.

## 1.5 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Prolongiertes Weaning ist zum einen mit einem hohen Zeit- und Ressourcenaufwand und zum anderen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Patienten verbunden [16]. Es wäre daher bereits am Anfang des Prozesses wünschenswert, die Weaningdauer und das Weaning-Outcome abschätzen zu können. Zur Optimierung des Weaningprozesses sowie des Weaning-Outcomes muss diese heterogene Gruppe an langzeitbeatmeten Patienten im prolongierten Weaning evaluiert werden. Ziel ist es dabei, mögliche Unterschiede zwischen zwei Subgruppen des Gesamtkollektivs zu bestimmen. Ein besonderer Schwerpunkt wird auf den Spontanatemversuch und die atemmechanischen Parameter vor dem Spontanatemversuch gelegt. Untersucht wurden in dieser Studie langzeitbeatmete Patienten in prolongiertem Weaning, die im zertifiziertem Weaningzentrum der Klinik Schillerhöhe behandelt wurden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es,

1. die Studienpopulation mittels deskriptiver Statistik möglichst genau zu charakterisieren,
2. anhand der erhobenen epidemiologischen Daten und des ersten Spontanatemversuches nach Übernahme auf die Weaningeinheit und mit den davor erhobenen atemmechanischen Parametern, den Ventilatorvariablen sowie den Blutgasanalysewerten vor und nach dem Spontanatemversuch die Gruppe der Patienten, die das Weaning erfolgreich abgeschlossen hat, mit den Patienten, die das Weaning nicht erfolgreich abgeschlossen hat, zu vergleichen. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:
  - COPD als Grunderkrankung
    - Welche Rolle spielt die COPD im Vergleich zu anderen Grunderkrankungen im Weaningprozess?
    - Welche Bedeutung hat die Exazerbation der COPD als Ursache der prolongierten Beatmung und wie beeinflusst sie das Weaningoutcome?
  - Spontanatemversuch
    - Gibt es Unterschiede bezüglich des Ergebnisses des ersten Spontanatemversuches zwischen Patienten der unterschiedlichen Weaningkategorien und was ist der häufigste Grund des Scheiterns des ersten Spontanatemversuches?
    - Erlaubt bereits das Ergebnis des ersten Spontanatemversuchs eine Vorhersage über das wahrscheinliche Outcome des Weaningprozesses?
    - Welche Aussagekraft hat die Blutgasanalyse vor und nach dem ersten Spontanatemversuch für das Weaningergebnis?

- Rolle der Atemmechanik und Beatmungseinstellungen
  - Zeigen sich Unterschiede in den zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Gasaustausches notwendigen Ventilatoreinstellungen zwischen Patienten der Kategorie 3a und der Kategorien 3b und 3c?
  - Besteht ein Zusammenhang zwischen atemmechanischen Parametern (Lungen-Thorax-Compliance, Mechanical Power und Ventilatory Ratio) und Weaningoutcome?



# Kapitel 2

## Methodik

### 2.1 Studienpopulation

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie. Erfasst wurden die Daten aller Patienten im Alter über 18 Jahren, die im Zeitraum von Juni 2016 bis September 2018 im Weaning-Zentrum der Klinik Schillerhöhe behandelt wurden und deren Weaningprozess auch in der Klinik Schillerhöhe abgeschlossen wurde. Die Ausgangspopulation beinhaltete 128 Patienten. Insgesamt konnten 92 Patienten eingeschlossen werden.

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten im Posttracheotomiestatus, die die Kriterien des prolongierten Weanings (Kat. 3) nach BOLES [10] erfüllten und bei welchen ein erster standardisierter Spontanatemversuch nach Aufnahme in die Weaningeinheit über 30 Minuten durchgeführt wurde. Dies beinhaltet korrekt dokumentierte Ventilatorvariablen unmittelbar vor dem SBT und arterielle Blutgasanalyse vor und am Ende des SBT.

#### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit zum Zeitpunkt der akuten respiratorischen Insuffizienz bereits bestehender Tracheostomie und Patienten, die während des laufenden Weaningprozesses in der Klinik Schillerhöhe aus der stationären Behandlung entlassen wurden und deren Weaning-Outcome damit ungewiss blieb.

### 2.2 Weaningverlauf in der Klinik Schillerhöhe

In der Klinik Schillerhöhe (Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH) wurde im Jahr 2006 nach erfolgreichem Zertifizierungsprozess das Weaningzentrum als Teil des Kompetenznetzwerkes WeanNet gegründet. Das Weaningzentrum beinhaltet eine Intensivstation, die zusammen mit der Abteilung für Anästhesiologie, der Abteilung für Thoraxchirurgie und

der Abteilung für Pneumologie und Beatmungsmedizin interdisziplinär betreut wird, die eigentliche Weaningstation mit 12 Betten, sowie eine Station für außerklinische Beatmung. Auf der Weaningstation werden langzeitbeatmete Patienten nach Übernahme sowohl von der eigenen Intensivstation als auch von regionalen und überregionalen Intensivstationen und nach erfolgter Tracheotomie schrittweise von der Beatmung entwöhnt. Voraussetzung für die Verlegung auf die Weaningstation der Klinik Schillerhöhe sind hämodynamische Stabilität ohne Notwendigkeit einer hochdosierten kreislaufunterstützenden medikamentösen Katecholamintherapie, sowie das Vorliegen einer invasiven Beatmung via Trachealkanüle.

Der **erste Spontanatemversuch** wird nach Einschätzung der Weaningbereitschaft gemäß den S2k-Leitlinien „Prolongiertes Weaning“ der DGP durchgeführt [15]. Vor dem ersten SBT werden die Beatmungsparameter (Atemfrequenz, IPAP, PEEP, effektiver Inspirationsdruck - driving pressure, Atemhubvolumen und Atemminutenvolumen) dokumentiert und es wird eine korrespondierende arterielle Blutgasanalyse durchgeführt. Während des SBT verbleiben die Patienten in einer halbsitzenden oder sitzenden Position, werden vom Ventilator getrennt und atmen 30 Minuten spontan über ein T-Stück (feuchte Nase). Die kontinuierliche Gabe von Sauerstoff ist gewährleistet um eine suffiziente Oxygenierung ( $SpO_2 > 90\%$ ) sicherzustellen. Der erste SBT wird unter Supervision eines Atmungstherapeuten durchgeführt. Während des ersten SBT wird der Patient am Monitor überwacht um eine eventuelle respiratorische Erschöpfung frühzeitig zu erkennen und den Patienten gegebenenfalls an die Beatmungsmaschine zu konnektieren. Am Ende des SBT wird eine weitere arterielle Blutgasanalyse durchgeführt. Nach einem bestandenen ersten SBT werden die Spontanatemphasen um ca. 2-3 Stunden pro Tag ausgedehnt. Ein nicht-bestandener SBT wird nach den Kriterien von BOLES et al. definiert [10]. Das Weaning erfolgt in einem multiprofessionellen Team aus Ärzten, Atmungstherapeuten, Pflegekräften, Physiotherapeuten und Logopäden. Neben der kontinuierlichen Ausdehnung der täglichen Spontanatemphasen im Rahmen der täglichen Spontanatemversuche spielen insbesondere eine intensive Mobilisation, die Sicherstellung einer adäquaten Ernährung und die leitliniengerechte Behandlung von Begleiterkrankungen der Patienten eine wichtige Rolle im Entwöhnungsprozess.

Zwischen den Spontanatemphasen werden die Patienten mit VIVO 50-Ventilatoren (Fa. Breas<sup>®</sup>, Mölmycke, Schweden) in einem assistiert-kontrollierten Modus (PSV(TgV) - Pressure Support Ventilation with Target Volume) beatmet. Das Gerät VIVO 50 ist ein druck- und volumengesteuertes Beatmungsgerät sowohl zur nicht-invasiven als auch invasiven Atemunterstützung. Es ist geeignet für Patienten, die mit einer Sauerstoffkonzentration beatmet werden müssen, die sich durch eine Niederdruck-Sauerstoffversorgung von bis zu 15 L/Min erzielen lässt. Das VIVO 50 ist ebenfalls als lebenserhaltende Maßnahme bei Patienten mit akutem respiratorischen Versagen zugelassen. Dank dem ausreichenden Monitoring wird während der Benutzung des Gerätes eine optimale Therapiekontrolle gewährleistet.



Abbildung 2.1: Beatmungsgerät VIVO 50 der Firma Breas und Ausstattung der Weaning-einheit. Quelle: Eigene Bilder der Klinik Schillerhöhe

## 2.3 Erfasste Parameter

Alle erfassten Parameter wurden aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS) iMedOne (Telekom Healthcare Solutions) und dessen Subsystemen L.I.C.-Laborprogramm, Radiologie Informationssystem (R.I.S.) sowie dem Archiv (SHA, Soarian Health Archive) und dem Patientendatenmanagementsystem (PDMS) Elektronische Krankenakte MetaVision® (Fa. iMDSOft) entnommen. Die Daten wurden in einer Microsoft Excel Tabelle abgelegt. Jedem Patienten wurde eine numerische ID (Identifikation) zugeordnet. Zur Anonymisierung wurde diese Zuordnungsliste nach Abschluss der Datenerhebung vernichtet.

### 2.3.1 Klinische Merkmale

- **Patientencharakteristika bei Aufnahme**

- Alter (Jahre)
- Geschlecht
- Body mass index ( $kg/m^2$ )
- Inhalatives Rauchen (ja/nein)
- Dauer der Beatmung vor Übernahme (Tage)
- Zeit zwischen endotrachealer Intubation und Tracheotomie (Tage)
- ECLA-Therapie in der Akutphase (ja/nein)

- **Komorbiditäten**

- COPD
- Koronare Herzerkrankung, diagnostiziert mittels eines durchgeführten Herzkatheters oder Herzinfarkt in der Vorgeschichte
- Linksherzinsuffizienz mit echokardiographischem Nachweis einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion
- Chronische Niereninsuffizienz, definiert als eine signifikante Nierenfunktionseinschränkung mit einer GFR (glomerulären Filtrationsrate)  $<60ml/min/1,73m^2$  nach KDIGO [83]
- Dialysepflichtigkeit bei Aufnahme
- Hepatopathie, in dieser Arbeit definiert als Leberzirrhose oder chronische/akute Virushepatitis, SSC
- Diabetes mellitus
- Neuromuskuläre Erkrankung
- Interstitielle Lungenerkrankung [84]
- Aktive Tumorerkrankung

### 2.3.2 Zur Beatmung führende Grunderkrankung

- Pneumonie
- Sepsis (auch septischer Schock)
- ARDS non pneumonia
- Akute COPD-Exazerbation
- OHS oder OSAS

- Dekompensation der Herzinsuffizienz
- Kardiopulmonale Reanimation
- Akutes Koronarsyndrom
- Chirurgischer Eingriff
  - Allgemeinchirurgischer Eingriff
  - Thoraxchirurgischer Eingriff
  - Herzchirurgischer Eingriff
- Unfall
- Andere Ursachen

### 2.3.3 Klinische Scores bei Aufnahme in die Weaningeinheit

#### Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

Der APACHE II-Score wurde 1985 von KNAUS et al.[85] zur Einschätzung des Krankheitsschweregrades und des Risikos, während der Behandlung im Krankenhaus zu versterben, vorgeschlagen. Für die Berechnung des APACHE II werden u.g. Parameter erhoben:

- Alter
- Glasgow Coma Scale (GCS)
- Temperatur (rektal)
- Arterieller Mitteldruck
- Herzfrequenz
- Atemfrequenz
- Arterieller Sauerstoffpartialdruck oder alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz
- pH-Wert in der arteriellen BGA
- Natrium im Serum
- Kalium im Serum
- Kreatinin im Serum
- Hämatokrit

- Leukozyten
- Vorbestehende schwere Organinsuffizienz oder eine Immunschwäche

Bei der Aufnahme in die Weaningseinheit wird der APACHE II-Score bei jedem Patienten innerhalb von 24 Stunden erhoben. Es wird jeweils der schlechteste Parameter am Aufnahmetag zur Erhebung des Scores eingesetzt.

### **Charlson Comorbidity Index**

CHARLSON et al. entwickelten im Jahr 1987 [86] ein Punktesystem, das den Schweregrad der Komorbiditäten erfasst und deren Einfluss auf das Überleben einschätzt. Für die Berechnung des CCI werden u.g. Erkrankungen berücksichtigt:

- Alter
- Myokardinfarkt
- Herzinsuffizienz
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
- Demenz
- Chronische pulmonale Erkrankung
- Kollagenose
- Ulkuskrankheit
- Milde Hepatopathie
- Mäßige oder schwere Hepatopathie
- Diabetes mellitus, ggf. mit Endorganschädigung
- Hemiplegie
- Mäßige oder schwere Nierenerkrankung
- Solider Tumor, ggf. mit Metastasenbildung
- Leukämie
- Lymphom
- AIDS

### 2.3.4 Ventilatorvariablen und atemmechanische Parameter

- IPAP - inspiratorischer Druck
- PEEP - positiver endexpiratorischer Druck
- Driving pressure (dp)- effektiver Inspirationsdruck

$$dp = IPAP - PEEP$$

- Dynamische Lungen-Thorax-Compliance (LTC)

$$LTC(ml/mbar) = \frac{VTi}{dp} = \frac{Tidalvolumen}{IPAP - PEEP}$$

- Mechanical power (MP) - Atemleistung

$$MP(J/min) = 0.098 \times VTi \times BF \times IPAP$$

Mechanical power wird definiert als Energiemenge (J), die das Beatmungsgerät in das respiratorische System pro Zeiteinheit (min) transferiert [87]. Diese Energie ist zur Überwindung des Atemwegswiderstandes und der Elastance der Lunge und des Thorax während der maschinellen Inspiration erforderlich [88].

Die Formel zur Berechnung von Atemleistung während druckkontrollierter Beatmung wurde 2019 von BECHER et al. vorgeschlagen [89] und beinhaltet alle Variablen, die auch für die Entstehung des respirator-induzierten Lungenschadens verantwortlich sein sollen [90]. NETO et al. zeigten, dass eine erhöhte Atemleistung (mechanical power) mit einer erhöhten Krankenhausmortalität kritisch kranker Patienten einhergeht [87].

- Atemleistung bezogen auf das Idealgewicht (IBW-MP)

$$IBW - MP(J/min/kg/0,001) = \frac{MP}{IBW}$$

IBW (Ideal body weight) = (Körpergröße - 100)

- Atemleistung bezogen auf die Lungen-Thorax-Compliance (LTC-MP)

$$LTC - MP(J/min * mbar/ml/0,001) = \frac{MP}{LTC * 0,001}$$

- Atemleistung bezogen auf Minutenvolumen (VE-MP)

$$VE - MP(J/L) = \frac{MP}{VE}$$

- Ventilatory Ratio (VR)

$$VR = \frac{VE_{measured} \times PaCO_{2measured}}{VE_{predicted} \times PaCO_{2ideal}}$$

$VE_{measured}$  - Minutenvolumen (ml/min),  $PaCO_{2measured}$  - Kohlendioxidpartialdruck in der arteriellen Blutgasanalyse (mmHg),  $VE_{predicted}$  - prognostiziertes Minutenvolumen bezogen auf das Idealgewicht, definiert als 100 ml/kg (IBW)/min,  $PaCO_{2ideal}$  - idealer Kohlendioxidpartialdruck in der arteriellen Blutgasanalyse, definiert als 5 kPa oder 37,5 mmHg [91].

Die Ventilatory Ratio ist ein Maß der effizienten Lungenventilation. VR ist eine dimensionslose Größe und ein Wert von 1 steht für eine normale Lungenventilation.

### 2.3.5 Weaning-Outcome Parameter

- **Weaningerfolg** wurde als Spontanatmung für mehr als 7 Tage nach Weaningabschluss ohne klinische oder labordiagnostische Zeichen einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz definiert [81], entsprechend der Kategorie 3a nach S2k-Leitlinie der DGP [15].
- **Weaningversagen** wurde in dieser Studie als die Überleitung in eine nicht-invasive (mit Gesichtsmaske) oder eine invasive (via Trachealkanüle) Beatmung aufgrund einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz oder Tod während des Weaningprozesses definiert, entsprechend den Kategorien 3b und 3c nach S2k-Leitlinie der DGP [15]. **Chronische ventilatorische Insuffizienz** wurde als eine rezidivierende Hyperkapnie am Ende der Spontanatemphasen während des Weaningprozesses oder eine innerhalb von 7 Tagen nach Weaningabschluss auftretende Hyperkapnie definiert.
- **Weaningsdauer** wurde als Anzahl an Tagen zwischen dem ersten Spontanatemversuch in der Weaningeinheit der Klinik Schillerhöhe und dem Weaningabschluss definiert.
- **Beatmungsdauer** wurde als Anzahl an Tagen zwischen der endotrachealen Intubation und dem Weaningabschluss definiert.

Als Datum des Weaningabschlusses der Kategorie 3a wurde der letzte Tag der invasiven Beatmung definiert. Als Datum des Weaningabschlusses der Kategorie 3b wurde der Tag definiert, an dem aufgrund der ventilatorischen Situation eine Dekanülierung mit Überleitung in eine nicht-invasive Beatmung (NIV) möglich gewesen wäre. Dies ist nicht immer gleichzusetzen mit dem Zeitpunkt der Dekanülierung. Diese Tatsache lässt sich damit erklären, dass bei manchen Patienten durch das Granulationsgewebe nach längerem Vorhandensein einer Tracheostomie eine behandlungsbedürftige Trachealstenose entsteht und eine Laserabtragung der Granulationsgewebe beispielsweise aus organisatorischen



Gründen verschoben werden musste. Bei manchen Patienten spielte auch eine längere, für die Entstehung der NIV-Akzeptanz notwendige Zeit eine Rolle, bevor sie dekanüliert wurden. Als Datum des Weaningabschlusses der Kategorie 3c wurde der Tag definiert, an dem der Weaningprozess abgebrochen wurde und die Überleitung in eine invasive Heimbeatmung durch das behandelnde Team festgelegt und dokumentiert wurde oder der Tag des Versterbens an der Beatmung im laufenden Weaningprozess.

Als weitere Endpunkte wurden folgende Weaning-Outcome Parameter definiert:

- Entlassungsziel
  - Rehabilitationsklinik
  - Beatmungspflegeheim
  - Pflegeheim ohne Beatmung
  - Entlassung nach Hause mit Intensivpflegedienst
  - Entlassung nach Hause und Selbstversorgung
  - Akutklinik
  - Patient im Weaningzentrum verstorben
- Dekanülierung (Ja/Nein)
- Langzeitsauerstofftherapie nach Entlassung aus der Weaningeinheit (Ja/Nein)
- Spontanatemphasen nach Entlassung aus der Weaningeinheit (Stunden pro Tag)
- Weaningdauer (Tage)
- Beatmungsdauer (Tage)
- Aufenthaltsdauer in der Weaningeinheit (Tage)
- Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)
- Krankenhausmortalität (Prozent)

## 2.4 Ethikvotum

Die Studie wurde von der zuständigen Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg genehmigt (Aktenzeichen: F-2018-116). Auf eine schriftliche Einwilligungserklärung wurde in dieser retrospektiven Analyse bei allesamt nicht mehr in stationärer Behandlung befindlichen Patienten verzichtet.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Erfassung und Auswertung erfolgte über die Programme Microsoft Excel und SOFA Statistics Release 1.5.3. Die Ergebnisse sind als Mittelwert mit Standardabweichung, absoluter Anzahl mit prozentualem Anteil oder als Median mit Interquartilabstand (IQR) dargestellt. Zur Erstellung von Grafiken (Balkendiagramme und Boxplot) wurde das Programm Microsoft Excel verwendet.

Es wurden zwei Gruppen (Patienten der Kategorie 3a vs. Patienten der Kategorien 3b und 3c) verglichen, um mögliche statistisch signifikante Unterschiede festzustellen. Kategorische Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem studentischen t-Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

# Kapitel 3

## Ergebnisse

### 3.1 Demographische und klinische Merkmale der Patienten

Im Zeitraum von Juni 2016 bis September 2018 wurden im Weaning-Zentrum der Klinik Schillerhöhe 128 Patienten behandelt und deren Weaningprozess wurde in der Klinik Schillerhöhe auch abgeschlossen. Nach Ausschluss von 36 Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden insgesamt 92 Patienten (72% der Ausgangspopulation) in die Studie eingeschlossen. Die häufigsten Gründe des Ausschlusses waren ein nicht standardisierter, meistens länger als 30 Minuten dauernder erster Spontanatemversuch oder eine fehlende Blutgasanalyse am Ende des ersten Spontanatemversuches. Die weiteren Gründe sind in der Abbildung 3.1 aufgelistet. Die Patienten wurden nach Weaningabschluss in zwei Kategorien eingeteilt: Weaningerfolg (Patienten, die keinerlei Beatmungsunterstützung bei Entlassung aus der Weaningeinheit der Klinik Schillerhöhe brauchten) und Weaningversagen (Patienten mit Notwendigkeit einer Heimbeatmung in Form einer nicht-invasiven oder invasiven Beatmung bzw. Patienten, die während des Weanings verstorben sind).

Bei 42 Patienten (46%) konnte das Weaning erfolgreich abgeschlossen werden. 29 von ihnen (69% der erfolgreich entwöhnten Patienten) konnten dekanüliert werden und 13 Patienten (31% der erfolgreich entwöhnten Patienten) wurden mit Trachealkanüle entlassen. 50 Patienten (54% des Gesamtkollektivs) waren Weaningversager. Hier erfolgte die weitere Einteilung in drei Gruppen: 18 Patienten (36% der Weaningversager und 20% des Gesamtkollektivs) wurden mit einer nicht-invasiven Heimbeatmung nach Hause entlassen, 27 Patienten (54% der Weaningversager und 29% des Gesamtkollektivs) wurden mit invasiver Beatmung entlassen und 5 Patienten (5% des Gesamtkollektivs) verstarben während des Weaningprozesses (s. Abbildung 3.1).

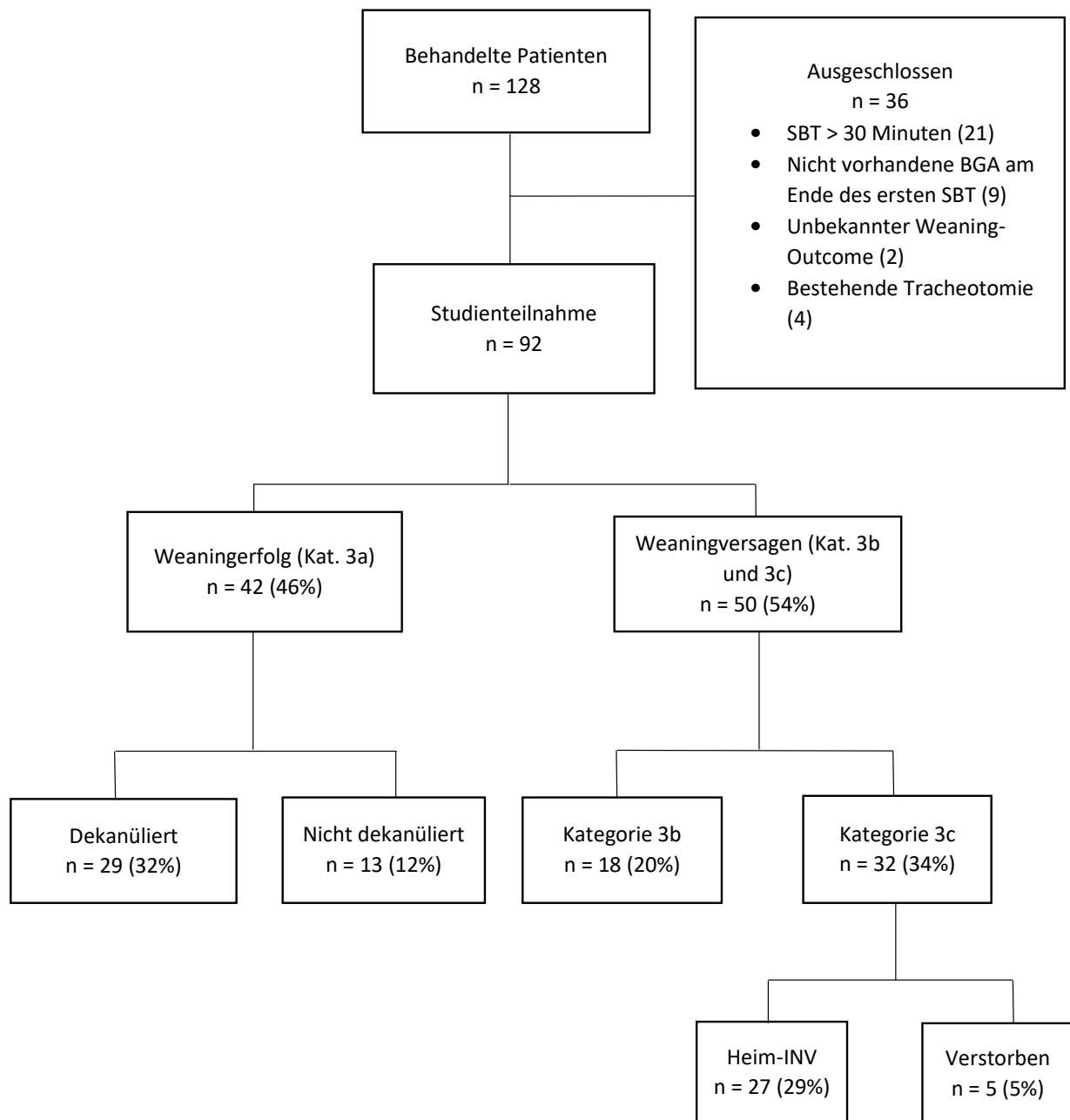


Abbildung 3.1: Studienpopulation und Einteilung in die Weaningkategorien: Weaningerfolg (Kategorie 3a) und Weaningversagen (Kategorien 3b und 3c), n = Anzahl der Patienten

### 3.1.1 Altersverteilung

Der überwiegende Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten war über 50 Jahre alt. Die jüngste Patientin im Gesamtkollektiv war 48 Jahre alt und die älteste 90. Das mittlere Alter des Gesamtkollektives betrug 68,9 ( $\pm 10,1$ ) Jahre. Das mittlere Alter in der Gruppe der erfolgreich entwöhnten Patienten lag bei 69,2 ( $\pm 9,4$ ) Jahren und in der Gruppe der nicht zu entwöhnenden Patienten bei 68,6 Jahren ( $\pm 10,6$ ). Die Unterschiede im Patientenalter in zwei Weaningkategorien (Erfolg/Misserfolg) waren statistisch nicht signifikant ( $p=0,379$ ).

In Abbildung 3.2 ist das Patientenkollektiv in Altersklassen eingeteilt. Die meisten Patienten in beiden Kategorien (33 Patienten im Gesamtkollektiv - 36%, Weaningerfolg - 17 Patienten (40%) und Weaningversagen - 16 Patienten (32%)) gehörten zu der Altersklasse 70-79 Jahre. Patienten unter 50 Jahren machten 2% der eingeschlossenen Patienten aus, über 80 Jahre alte Patienten ergaben 13%. In der Gruppe der Patienten über 80 Jahren waren Weaningversager zweimal häufiger vertreten als die, die das Weaning erfolgreich abgeschlossen haben. Die Altersgrenze von 80 Jahren war jedoch in Bezug auf das Weaning-Outcome statistisch nicht signifikant ( $p=0,35$ ).

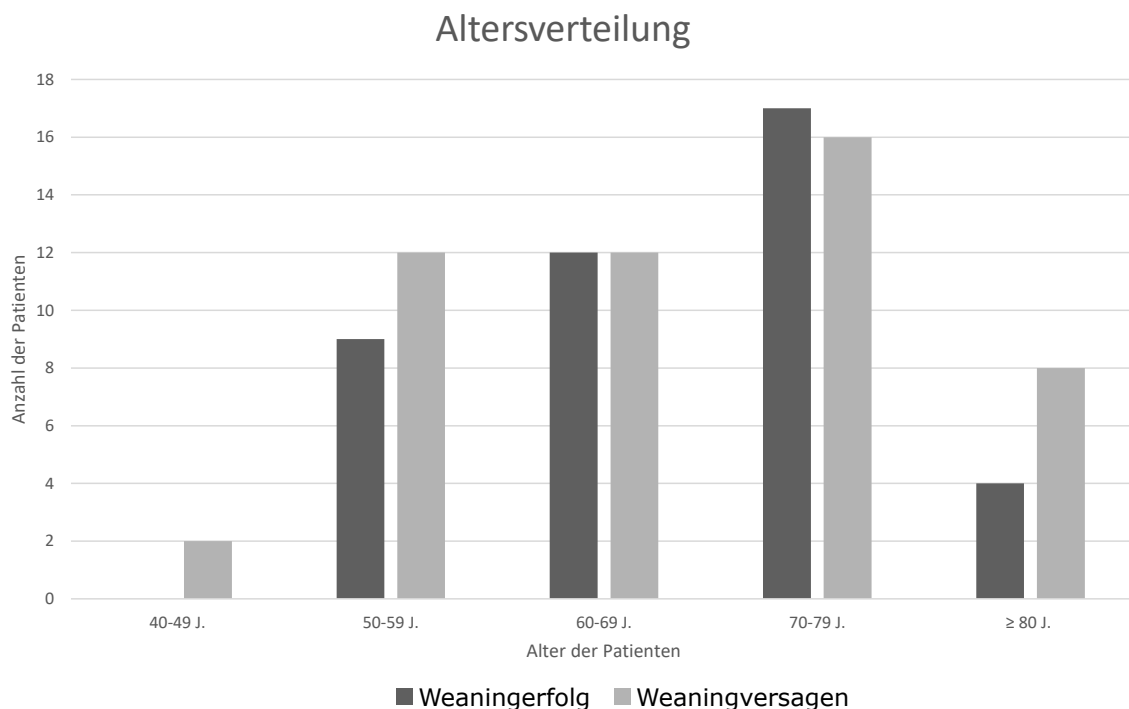


Abbildung 3.2: Altersverteilung in 5 Altersklassen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Weaningeinheit unter Berücksichtigung der Weaningkategorien

### 3.1.2 Geschlechterverteilung

Die Anzahl der Männer in der Gesamtgruppe lag bei 58 (63%), die der Frauen bei 34 (37%). Abbildung 3.3 ist zu entnehmen, dass sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den beiden Weaning-Outcome-Kategorien Männer eine größere Gruppe darstellten. In der Weaningerfolgsgruppe fanden sich 30 männliche (71%) und 12 weibliche (29%) Probanden. In der Weaningversagenengruppe fanden sich 28 männliche (56%) und 22 weibliche (44%) Probanden.

Abbildung 3.3. zeigt, dass in der Weaningerfolgsgruppe Frauen wesentlich seltener vertreten sind als Männer. Statistisch zeigten sich die Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Weaningkategorien jedoch nicht signifikant ( $p=0,126$ ).

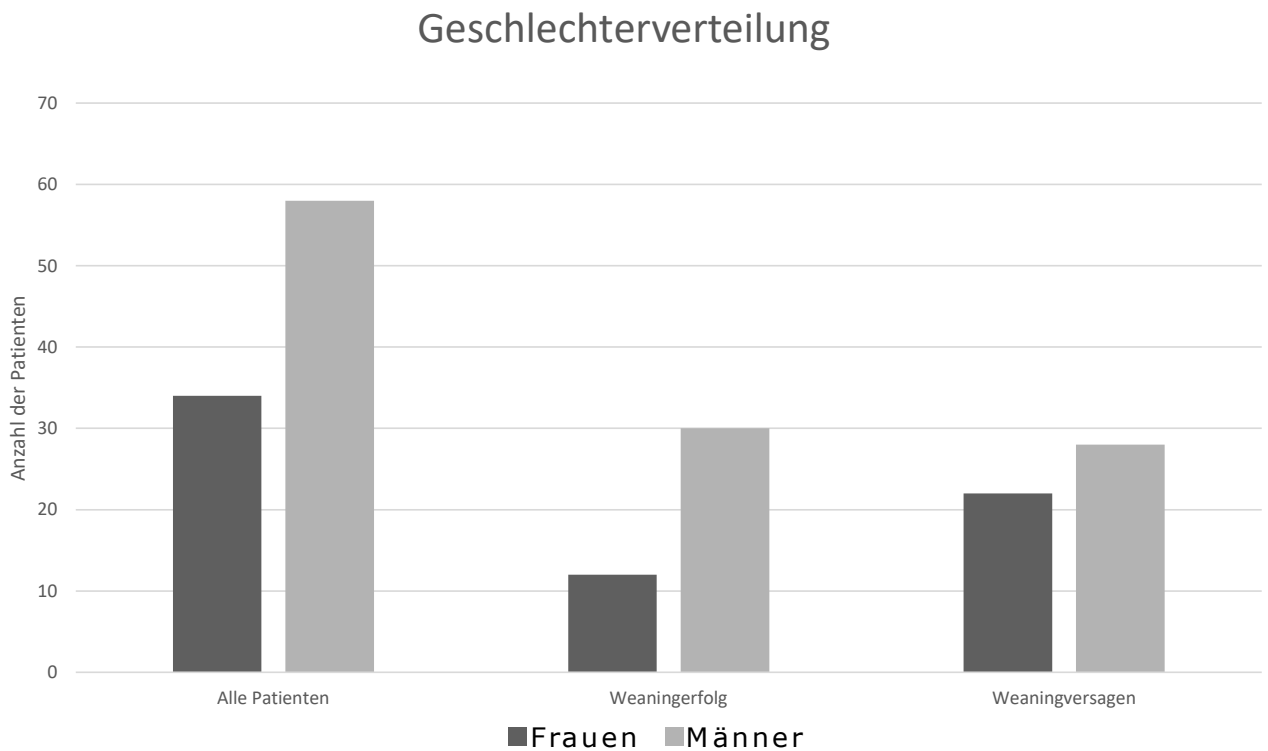


Abbildung 3.3: Geschlechterverteilung des Patientenkollektives unter Berücksichtigung der Weaningkategorien

### 3.1.3 Body Mass Index

Im Rahmen der Dokumentation bei Aufnahme in die Weaningeinheit wurde der BMI-Wert erhoben. Die Spanne des Body-Mass-Index (BMI) des Patientenkollektivs reichte von  $15,8 \text{ kg/m}^2$  bis  $46,9 \text{ kg/m}^2$ . Der Mittelwert im Gesamtkollektiv betrug  $27,4 \text{ kg/m}^2$  und der Median  $25,8 \text{ kg/m}^2$ . Die genauen Daten bzgl. des BMI-Wertes der Patienten in beiden Weaningkategorien sind im Boxplot dargestellt.

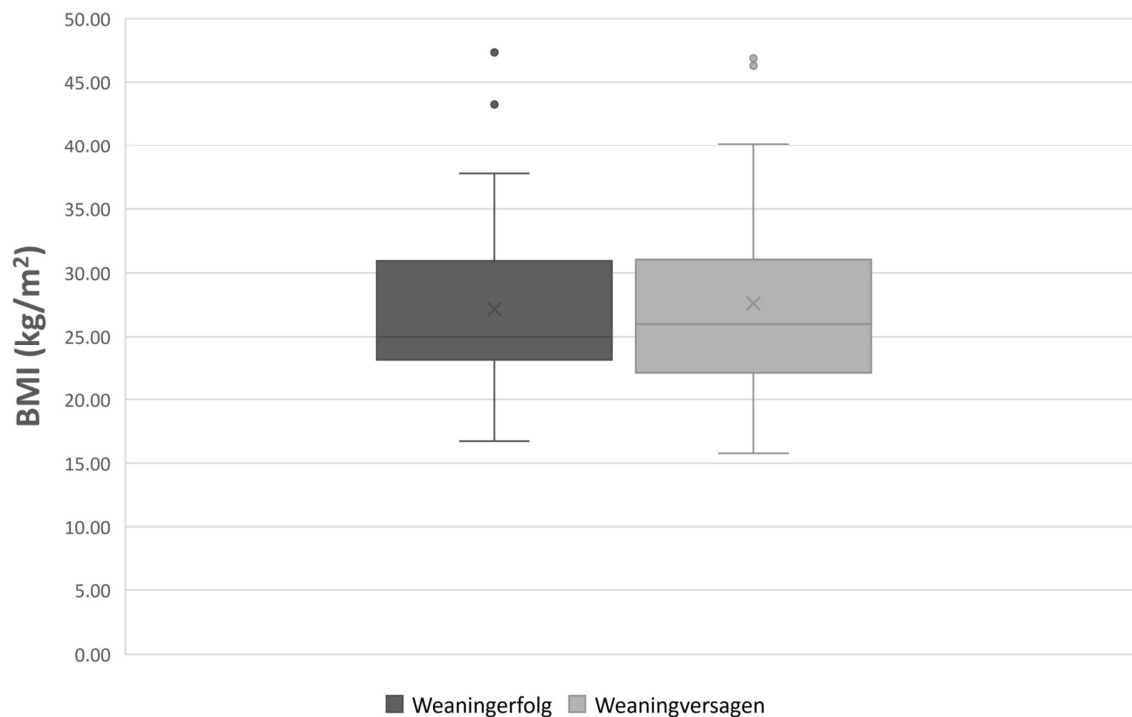


Abbildung 3.4: Boxplot mit Vergleich des BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) in der Gruppe Weaningerfolg und Weaningversagen

Abbildung 3.4 stellt dar, dass es in beiden Weaning-Outcome-Kategorien kaum Unterschiede bezüglich des BMI-Wertes gibt. Der Median in der Weaningerfolgsgruppe betrug  $25 \text{ kg/m}^2$  mit dem Interquartilabstand  $23\text{-}31 \text{ kg/m}^2$  vs. der Median  $26 \text{ kg/m}^2$  mit dem Interquartilabstand  $22\text{-}31 \text{ kg/m}^2$  in der Weaningversagengruppe. In beiden Gruppen gab es jeweils zwei Ausreißer mit BMI-Spanne  $43,2\text{-}46,9 \text{ kg/m}^2$ .

Dokumentiert wurde ebenfalls, ob bei in die Studie eingeschlossenen Weaningpatienten eine Adipositas vorliegt. Die Adipositas wurde gemäß der WHO-Klassifikation als BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$  definiert. Im Gesamtkollektiv waren 28 Patienten (30,4%) adipös. In der Gruppe der erfolgreich von der Beatmung entwöhnten Patienten hatten 12 Patienten (28,6%) eine Adipositas. Die Anzahl der adipösen Patienten in der Weaningversagen-Gruppe war 16 (32%). Es konnten keine statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der adipösen Patienten in beiden Weaninggruppen nachgewiesen werden ( $p=0,721$ ).

### 3.1.4 Raucherstatus

Insgesamt 63 Patienten (68,5%) hatte eine positive Raucheranamnese. Es wurde zwischen dem Zustand nach und dem aktuell aktiven inhalativen Rauchen nicht differenziert. Aus den vollständigen Patientenakten konnten leider oft keine Informationen zu Packungsjahren erhoben werden. In der Weaningerfolgsgruppe waren 25 Patienten (59,5%) Raucher und 17 Patienten (40,5%) Nichtraucher. In der Weaningversagengruppe waren 38 Patienten (76%) Raucher und 12 Patienten (24%) Nichtraucher.

Die Unterschiede bei der Anzahl der Raucher in beiden Weaningkategorien zeigten sich zwar statistisch nicht signifikant ( $p=0,090$ ), aber es lässt sich ein Trend erkennen, dass der prozentuale Anteil an Rauchern in der Weaningversagengruppe höher ist.

### 3.1.5 Klinische Scores bei Aufnahme in die Weaningeinheit

Innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme in die Weaningeinheit wurden der CCI und APACHE II-Score erhoben. Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden für das Gesamtkollektiv und für die zwei Weaningkategorien berechnet. Die Ergebnisse sind in der Tabelle dargestellt.

Scores:	Gesamtkollektiv (n = 92)	Kat. 3a (n = 42)	Kat. 3b+c (n = 50)	p-Wert
APACHE II	19,8 (±5,2)	20,3 (±4,6)	19,4 (±5,6)	0,199
CCI	6,2 (±2,4)	6,3 (±2,1)	6,1 (±2,6)	0,335

Tabelle 3.1: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der berechneten Scores: APACHE II und CCI

Der Mittelwert der APACHE II-Score bei Aufnahme betrug für die Gesamtgruppe 19,8 Punkte und unterschied sich zwischen den beiden Weaningkategorien statistisch nicht signifikant (20,3 Punkte vs. 19,4 Punkte,  $p=0,199$ ). Es bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Weaninggruppen im Hinblick auf den Charlson Comorbidity Index (6,3 vs. 6,1 Punkte,  $p=0,335$ ).



### 3.1.6 Beatmungssituation bei Aufnahme

Es wurden folgende Informationen erhoben: Dauer der invasiven Beatmung zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Weaningeinheit und Zeit zwischen der endotrachealen Intubation und der Tracheotomie. Zusätzlich wurden Informationen über die Durchführung einer ECLA-Therapie in der Akutphase erfasst. Die Daten sind in der Tabelle aufgeführt:

	Gesamtkollektiv (n = 92)	Kat. 3a (n = 42)	Kat. 3b+c (n = 50)	p-Wert
Dauer der Beatmung (Tage)	25,8 (±23,2)	24,1 (±16,9)	27,2 (± 27,3)	0,264
Intubation→Tracheotomie (Tage)	11,4 (±7,0)	11,5 (±6,9)	11,4 (±7,1)	0,449
ECLA in der Akutphase	4 (4,3%)	3 (7,1%)	1 (2%)	0,327

Tabelle 3.2: Tabelle beinhaltet die Information über die Dauer der Beatmung bei Aufnahme, d.h. Zeit zwischen Intubation und Aufnahme in die Weaningeinheit in Tagen (Mittelwert und Standardabweichung), die Zeit zwischen der Intubation und der Tracheotomie in Tagen (Mittelwert und Standardabweichung) und Informationen, ob in der Akutphase eine ECLA-Therapie durchgeführt wurde (Angabe in absoluten und relativen Zahlen (%))

Tabelle 3.2 ist zu entnehmen, dass die mittlere Zeit zwischen der Intubation und der Aufnahme in die Weaningeinheit (Dauer der Beatmung) bei Patienten, die erfolgreich entwöhnt werden konnten, 24,1 Tage und bei Patienten mit Weaningversagen 27,2 Tage betrug. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,264$ ).

Die mittlere Zeit zwischen der endotrachealen Intubation und der Tracheotomie betrug in beiden Gruppen ca. 11 Tage ( $p=0,449$ ).

Insgesamt mussten extrakorporale Lungenersatzverfahren (ECLA) bei 4 Patienten in der Akutphase auf der Intensivstation durchgeführt werden. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der ECLA-Therapie in der Akutphase der respiratorischen Insuffizienz und dem Weaningoutcome nachgewiesen werden ( $p=0,327$ ).

### 3.1.7 Komorbiditäten

Aus den Patientenakten wurden Informationen bezüglich der Vorerkrankungen erhoben. In der folgenden Tabelle sind die erfassten Komorbiditäten aufgeführt:

Komorbiditäten:	Gesamtkollektiv (n = 92)	Kat. 3a (n = 42)	Kat. 3b+c (n = 50)	p-Wert
COPD	38 (41,3%)	9 (21,4%)	29 (58%)	<b>&lt;0,001</b>
Chronische Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit	36 (39,1%)	15 (35,7%)	21 (52%)	0,378
Diabetes mellitus	16 (17,4%)	7 (16,7%)	9 (18%)	0,866
Koronare Herzerkrankung	29 (31,5%)	14 (33,3%)	15 (30%)	0,731
Linksherzinsuffizienz	24 (26,1%)	10 (23,8%)	14 (28%)	0,648
Linksherzinsuffizienz	11 (12%)	4 (9,5%)	7 (14%)	0,509
Aktive Tumorerkrankung	11 (12%)	7 (16,7%)	4 (8%)	0,201
Hepatopathie	6 (6,5%)	2 (4,8%)	4 (8%)	0,530
Interstitielle Lungenerkrankung	6 (6,5%)	3 (7,1%)	3 (6%)	0,824

Tabelle 3.3: Übersicht über Komorbiditäten der Weaningpatienten im Gesamtkollektiv und in einzelnen Gruppen, angegeben als Anzahl und Prozentsatz; statistische Signifikanz angegeben als p-Wert

Aus Tabelle 3.3 geht hervor, dass eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung die häufigste Komorbidität im Gesamtkollektiv und in der Gruppe der Weaningversager war. Der Anteil der Patienten, die an COPD litten, betrug über das gesamte Patientenkollektiv 41,3% (n=38), entsprechend 21,4% (n=9) bei den erfolgreich entwöhnten Patienten und 58% (n=29) bei den Weaningversagern. Es fiel auf, dass die Patienten, bei denen das Weaning mit der Kategorie 3b oder 3c abgeschlossen wurde, deutlich häufiger an COPD erkrankt waren und dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Das Vorliegen anderer Erkrankungen und einer Dialysepflichtigkeit war in beiden Weaning-Outcome-Gruppen ausgeglichen und statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

### 3.1.8 Zur Beatmung führende Erkrankungen

Erfasst wurden die Ursachen der akuten respiratorischen Insuffizienz die zur prolongierten Beatmung geführt haben. Die Ursachen sind in Tabelle 3.4 aufgeführt:

	Gesamtkollektiv (n = 92)	Kat. 3a (n = 42)	Kat. 3b+c (n = 50)	p-Wert
Chirurgischer Eingriff	24 (26,1%)	12 (28,6%)	12 (24%)	0,618
Pneumonie	19 (20,7 %)	12 (28,6%)	7 (14%)	0,085
Akute COPD-Exazerbation	18 (19,6%)	1 (2,4%)	17 (34%)	<b>&lt;0,001</b>
Sepsis (auch septischer Schock)	14 (15,2%)	7 (16,7%)	7 (14%)	0,722
Kardiopulmonale Reanimation	7 (7,6%)	5 (11,9%)	2 (4%)	0,154
OHS/OSAS (acute on chron.)	2 (2,2%)	1 (2,4%)	1 (2%)	1,000
Akutes Koronarsyndrom	2 (2,2%)	1 (2,4%)	1 (2%)	1,000
Akute Herzinsuffizienz	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2%)	1,000
ARDS non pneumonia	1 (1,1%)	1 (2,4%)	0 (0%)	0,456
Unfall	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2%)	1,000
Andere Ursachen	3 (3,3%)	2 (4,8%)	1 (2%)	0,590

Tabelle 3.4: Ursachen der akuten respiratorischen Insuffizienz die zur prolongierten Beatmung geführt haben. Angabe in absoluten und relativen (%) Zahlen für das Gesamtkollektiv und für die einzelnen Weaning-Outcome-Gruppen; andere Ursachen beinhalten: akute respiratorische Insuffizienz Typ 1 bei einer Lungenarterienembolie, massive Hämoptysen und Atempumpenversagen bei einseitigem Zwerchfellhochstand

In der Weaningkategorie 3a war die postoperative respiratorische Insuffizienz nach einem chirurgischen Eingriff zusammen mit der Bronchopneumonie die häufigste Beatmungsursache. Bei Patienten, die nicht erfolgreich (Kategorien 3b und 3c) von der Beatmung entwöhnt werden konnten, war eine COPD-Exazerbation (n=17, (34%)) die häufigste zur Beatmung führende Ursache. Im Gesamtkollektiv konnte nur ein Patient mit akuter COPD-Exazerbation von der Beatmung erfolgreich entwöhnt werden. Der Unterschied in der Anzahl an Patienten mit COPD-Exazerbation zwischen beiden Weaningkategorien zeigte sich statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Aus Tabelle 3.4 ist erkennbar, dass die postoperative respiratorische Insuffizienz nach einem chirurgischen Eingriff die häufigste Ursache der prolongierten Beatmung im Gesamtkollektiv (n=24 (26,1%)) war. Die Patienten wurden thoraxchirurgisch (n=12, (50%)),

herzchirurgisch (n=11,(46%)) und allgemeinchirurgisch (n=1,(4%)) operiert. In beiden Weaning-Outcome Gruppen stellte der chirurgische Eingriff jeweils bei 12 Patienten die Beatmungsursache dar.

Abbildung 3.5 liefert weitere Informationen, wie viele Patienten thorax-, herz- oder allgemeinchirurgisch operiert wurden. Die Abbildung stellt dar, dass 50% der operierten Patienten von der Beatmung erfolgreich entwöhnt werden konnte. Herzchirurgisch operierte Patienten wurden häufiger erfolgreich von der Beatmung entwöhnt als die thoraxchirurgisch operierten Patienten. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,29$ ).

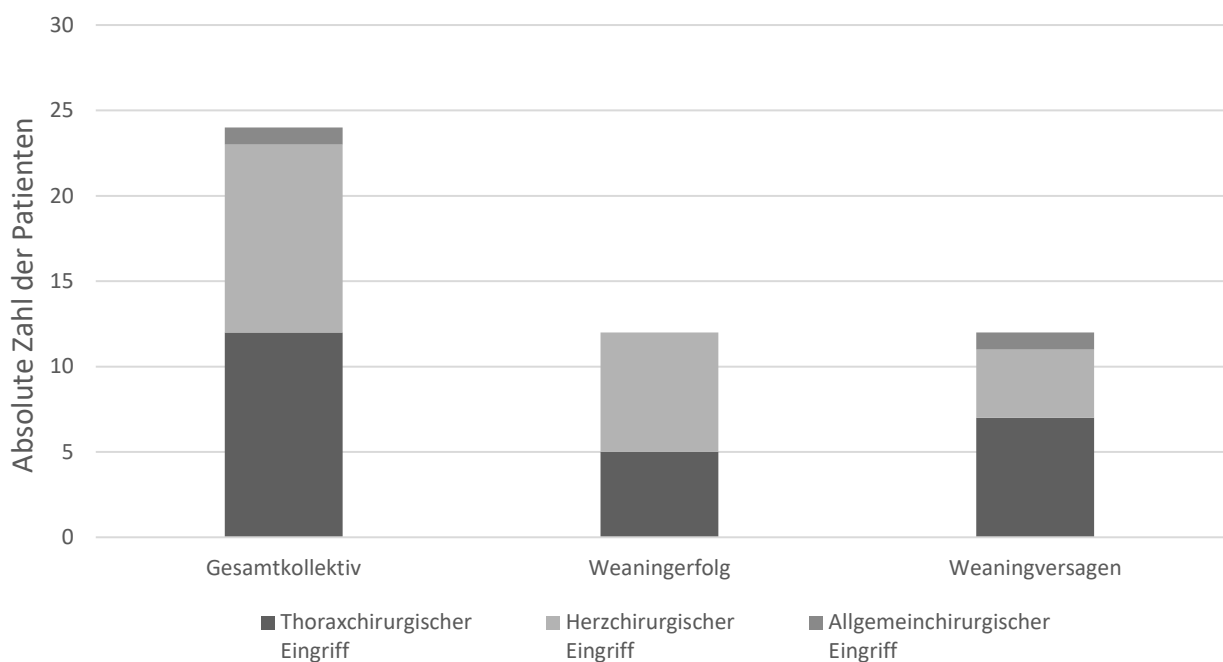


Abbildung 3.5: Chirurgischer Eingriff als Ursache der Beatmung im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Weaning-Outcome Gruppen, angegeben als absolute Zahl

## 3.2 Ventilatorvariablen und atemmechanische Parameter

### 3.2.1 Ventilatorvariablen vor dem ersten Spontanatemversuch

Während der Phase der maschinellen Beatmung unmittelbar vor dem ersten Spontanatemversuch wurden die Ventilatorvariablen vom Beatmungsgerät abgelesen. Tabelle 3.5 gibt einen Überblick über die erhobenen Beatmungsparameter:

	Gesamtkollektiv (n = 92)	Kat. 3a (n = 42)	Kat. 3b+c (n = 50)	p-Wert
Atemfrequenz	16,8 (±2)	16,2 (±2,1)	16,2 (±1,9)	0,388
IPAP	25,2 (±4,3)	22,9 (±4,2)	25,9 (±3,9)	<b>&lt;0,001</b>
PEEP	6,1 (±1,4)	5,9 (±0,7)	6,3 (±1,7)	0,067
Driving pressure	18,3 (±4,1)	17 (±4,3)	19,5 (±3,6)	<b>0,001</b>
Atemhubvolumen	549,4 (±82,9)	557,9 (±75,5)	542,3 (±88)	0,187
Atemminutenvolumen	9 (±2)	9,2 (±1,7)	9,0 (±2,2)	0,323

Tabelle 3.5: Beatmungsparameter vor dem ersten Spontanatemversuch angegeben als Mittelwert und Standardabweichung, Atemfrequenz 1/Min, IPAP- maximaler Inspirationsdruck in mbar, PEEP - positiver endexpiratorischer Druck in mbar, Driving pressure - effektiver Inspirationsdruck (IPAP-PEEP) in mbar, Atemhubvolumen in ml, Atemminutenvolumen in l/min

Tabelle 3.5 ist zu entnehmen, dass sich die Ventilatorvariablen Atemfrequenz, Atemhub- und Atemminutenvolumen zwischen den beiden Weaninggruppen statistisch nicht unterscheiden. Der PEEP-Wert war ebenfalls in beiden Gruppen vergleichbar (5,9 mbar in der Weaningerfolgsgruppe und 6,3 mbar in der Weaningversagengruppe).

Es zeigten sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede im maximalen Inspirationsdruck (22,9 mbar vs. 25,9 mbar,  $p < 0,001$ ) und Driving pressure (17 mbar vs. 19,5 mbar,  $p = 0,001$ ).

### 3.2.2 Atemmechanische Parameter vor dem ersten Spontanatemversuch

Aus den Werten der Ventilatorvariablen vor dem ersten Spontanatemversuch wurden zusätzlich atemmechanische Parameter berechnet. In Tabelle 3.6 sind die o.g. atemmechanischen Parameter aufgeführt:

	Gesamtkollektiv (n = 92)	Kat. 3a (n = 42)	Kat. 3b+c (n = 50)	p-Wert
Lungen-Thorax-Compliance	32 ( $\pm 10,7$ )	35,5 ( $\pm 12,1$ )	29 ( $\pm 8,1$ )	<b>0,001</b>
Ventilatory Ratio	1,24 ( $\pm 0,34$ )	1,15 ( $\pm 0,31$ )	1,31 ( $\pm 0,35$ )	<b>0,012</b>
Mechanical power	21,9 ( $\pm 6,11$ )	20,6 ( $\pm 5,37$ )	23 ( $\pm 6,5$ )	<b>0,033</b>
IBW-MP	312 ( $\pm 100$ )	289 ( $\pm 97,8$ )	330 ( $\pm 98$ )	<b>0,024</b>
LTC-MP	763 ( $\pm 347$ )	659 ( $\pm 306$ )	850 ( $\pm 355$ )	<b>0,004</b>
VE-MP	2,41 ( $\pm 0,46$ )	2,25 ( $\pm 0,4$ )	2,55 ( $\pm 0,5$ )	<b>&lt;0,001</b>

Tabelle 3.6: Atemmechanische Parameter vor dem ersten SBT, angegeben als Mittelwert und Standardabweichung; Lungen-Thorax-Compliance in ml/mbar, Mechanical power - Atemleistung in J/min, IBW-MP, Atemleistung bezogen auf das Idealgewicht (IBW) -  $J/min/(PBW * 0,001)$ , LTC-MP - Atemleistung bezogen auf LTC -  $J/min/(ml/mbar * 0,001)$ , VE-MP- Atemleistung bezogen auf das Atemminutenvolumen -  $J/l$

Tabelle 3.6 ist es zu entnehmen, dass die Patienten in der Weaningversagenngruppe erhöhte Werte für dynamische Lungen-Thorax-Compliance, Ventilatory Ratio und Atemleistung (sowohl die absolute Atemleistung, als auch bezogen auf das Idealgewicht, die Lungen-Thorax-Compliance und das Atemminutenvolumen). Die Unterschiede zeigten sich statistisch signifikant.

### 3.3 Spontanatemversuch

Zum Zeitpunkt des ersten Spontanatemversuches wurden folgende Merkmale dokumentiert:

	Gesamtkollektiv (n = 92)	Kat. 3a (n = 42)	Kat. 3b+c (n = 50)	p-Wert
Zeit (Intubation $\rightarrow$ SBT) ( $T_{\text{Tag}}$ )	28,1 ( $\pm 23,5$ )	26,0 ( $\pm 16,7$ )	29,8 ( $\pm 27,8$ )	0,225
Zeit (Aufnahme $\rightarrow$ SBT) ( $T_{\text{Tag}}$ )	2,34 ( $\pm 2,9$ )	2,0 ( $\pm 2,5$ )	2,64 ( $\pm 3,1$ )	0,137
Hämoglobinwert ( $g/dl$ )	8,6 ( $\pm 1,1$ )	8,5 ( $\pm 1,2$ )	8,6 ( $\pm 1,0$ )	0,246
$O_2$ -Zufuhr an der Beatmung ( $L/Min$ )	2,0 ( $\pm 1,1$ )	1,8 ( $\pm 1,0$ )	2,2 ( $\pm 1,0$ )	0,057

Tabelle 3.7: Untersuchte Merkmale zum Zeitpunkt des Spontanatemversuches angegeben als Mittelwert mit Standardabweichung, Zeit zwischen Intubation/Aufnahme in die Weaningeinheit und SBT wurde in Tagen angegeben, Hämoglobinwert in  $g/dl$ , Sauerstoffflussrate in  $L/Min$

Die mittlere Zeit zwischen der endotrachealen Intubation und der Durchführung des ersten Spontanatemversuchs in der Weaningeinheit betrug im Gesamtkollektiv 28,1 Tage ( $\pm 23,5$ ). Die Patienten, die erfolgreich entwöhnt werden konnten, waren zum Zeitpunkt des SBT ca. 4,0 Tage kürzer invasiv beatmet. Der Unterschied zwischen der Beatmungszeit bis zum ersten SBT zeigte sich jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,225$ ). Der erste Spontanatemversuch in der Weaningeinheit wurde in der Weaningerfolg-Gruppe im Durchschnitt 2,0 Tage nach Aufnahme und in der Weaningversagen-Gruppe 2,6 Tage nach Aufnahme durchgeführt. Auch dieser Unterschied zeigte sich statistisch nicht signifikant ( $p=0,137$ ).

Die Patienten in beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Hämoglobinwertes zum Zeitpunkt der Durchführung des ersten Spontanatemversuches in der Weaningeinheit nicht ( $8,5 \text{ g/dl}$  vs.  $8,6 \text{ g/dl}$ ,  $p=0,246$ ). Obwohl sich im Hinblick auf Sauerstoffzufuhr an der Beatmung vor der Durchführung des ersten Spontanatemversuches keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen zwei Gruppen ergaben ( $p=0,057$ ), ist ein Trend zu erkennen: Patienten der Weaningkategorie 3b und 3c wiesen einen höheren Sauerstoffbedarf auf.

Während der Beatmungsphase unmittelbar vor der Durchführung des ersten Spontanatemversuches wurde die erste arterielle Blutgasanalyse (pre-SBT) durchgeführt. Die zweite Blutgasanalyse (post-SBT) wurde am Ende des Spontanatemversuches durchgeführt. Die Werte sind in Tabelle 3.8 aufgeführt:

	Gesamtkollektiv (n = 92)	Kat. 3a (n = 42)	Kat. 3b+c (n = 50)	p-Wert
<b><i>PaO<sub>2</sub></i> in der art. BGA</b>				
<i>PaO<sub>2</sub></i> pre-SBT	81,9 ( $\pm 16,6$ )	84,5 ( $\pm 17,0$ )	79,7 ( $\pm 16$ )	0,084
<i>PaO<sub>2</sub></i> post-SBT	72,7 ( $\pm 14,0$ )	72,9 ( $\pm 12,9$ )	72,5 ( $\pm 14,8$ )	0,446
$\Delta PaO_2$ pre-post SBT	-10 ( $\pm 19,3$ )	-11,3 ( $\pm 18,4$ )	-7 ( $\pm 15,4$ )	0,120
<b><i>PaCO<sub>2</sub></i> in der art. BGA</b>				
<i>PaCO<sub>2</sub></i> pre-SBT	36,3 ( $\pm 5,0$ )	34,2 ( $\pm 4,5$ )	38,1 ( $\pm 4,7$ )	<0,001
<i>PaCO<sub>2</sub></i> post-SBT	39,3 ( $\pm 7,2$ )	36,3 ( $\pm 5,2$ )	43,8 ( $\pm 8,2$ )	<0,001
$\Delta PaCO_2$ pre-post SBT	3,0 ( $\pm 4,8$ )	1,9 ( $\pm 3,2$ )	4,0 ( $\pm 5,7$ )	<b>0,018</b>

<i>pH</i> in der art. BGA				
<i>pH</i> pre-SBT	7,49 ( $\pm$ 0,05)	7,49 ( $\pm$ 0,04)	7,48 ( $\pm$ 0,05)	0,106
<i>pH</i> post-SBT	7,46 ( $\pm$ 0,05)	7,47 ( $\pm$ 0,04)	7,45 ( $\pm$ 0,06)	<b>0,011</b>
$\Delta pH$ pre-post SBT	-0,03 ( $\pm$ 0,05)	-0,02 ( $\pm$ 0,03)	-0,03 ( $\pm$ 0,05)	0,081

Tabelle 3.8: Arterielle Blutgasanalyse vor (pre) und nach (post) dem ersten SBT,  $PaO_2$  - Sauerstoffpartialdruck angegeben in mmHg,  $PaCO_2$  - Kohlendioxidpartialdruck angegeben in mmHg,  $\Delta$  - Unterschied (Abfall oder Anstieg) zwischen den Werten vor und nach dem SBT

Aus Tabelle 3.8 geht hervor, dass weder die  $PaO_2$ -Werte vor dem Beginn des Spontanatemversuches noch die  $PaO_2$ -Werte nach dem SBT einen Einfluss auf das Weaningoutcome haben. Statistisch signifikant zeigten sich die Unterschiede im *pH*-Wert nach dem SBT (7,47 in der Weaningerfolgsgruppe vs. 7,45 in der Weaningversagengruppe). Hochsignifikant zeigten sich die Unterschiede in den  $PaCO_2$ -Werten in den beiden Gruppen vor und nach dem SBT. Die Daten wurden mittels Boxplot dargestellt:

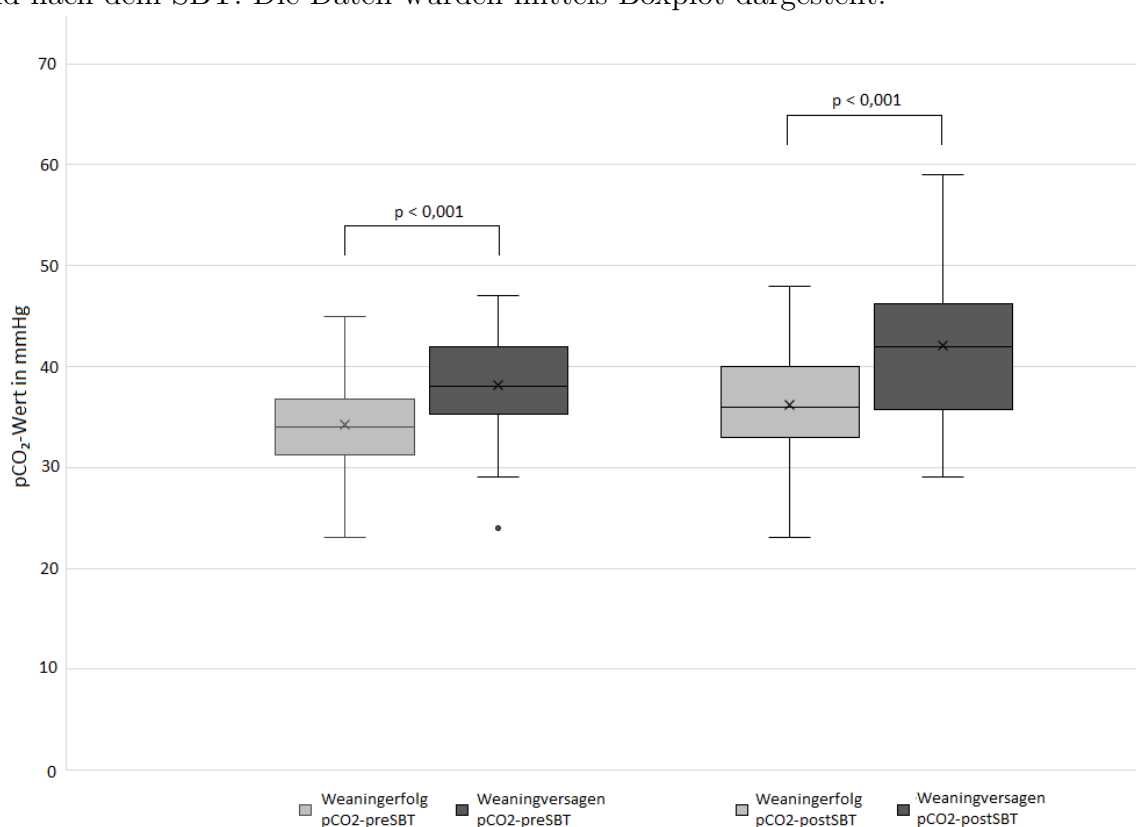


Abbildung 3.6: Boxplot mit Darstellung der  $PaCO_2$ -Werte vor und nach dem Spontanatemversuch in beiden Weaningkategorien



Der Median der  $PaCO_2$ -Werte vor dem ersten SBT bei Patienten der Kat. 3a war mit 34 mmHg (Interquartilabstand 31,25-36,75 mmHg) niedriger als bei Patienten der Kat. 3b und 3c (38 mmHg mit Interquartilabstand 35,25-42 mmHg). Der Unterschied war statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). In der Weaningerfolgsgruppe betrug der Median der  $PaCO_2$ -Werte nach dem SBT 36 mmHg mit IQ-Abstand 33-40 mmHg und in der Weaningversagenengruppe 42 mmHg mit IQ-Abstand 35,75-46,25 mmHg. Die  $PaCO_2$ -Werte nach dem SBT in der Gruppe 3b und 3c waren signifikant höher als in der Gruppe 3a ( $p < 0,001$ ). Statistisch signifikant zeigte sich auch der Unterschied im Anstieg der  $PaCO_2$ -Werte während des Spontanatemversuches ( $p = 0,018$ ).

In Tabelle 3.9 finden sich Informationen zum Ergebnis des ersten Spontanatemversuchs:

	Gesamtkollektiv (n = 92)	Kat. 3a (n = 42)	Kat. 3b+c (n = 50)	p-Wert
Scheitern des SBT	12 (20,7%)	3 (7,1%)	16 (32%)	<b>0,003</b>
Azidose nach SBT	2 (2,2%)	0 (0%)	2 (4%)	0,498
Hyperkapnie nach SBT	15 (16,3%)	2 (4,8%)	13 (26%)	<b>0,006</b>
Vorzeitiger Abbruch des SBT	5 (5,4%)	1 (2,3%)	4 (8%)	0,370
Dauer des SBT (Min)	25,3 ( $\pm$ 9,2)	26,9 ( $\pm$ 8,3)	24,4 ( $\pm$ 9,5)	0,057

Tabelle 3.9: Anzahl und Ursachen des gescheiterten Spontanatemversuches, angegeben als absolute und relative (%) Zahl, Dauer des SBT in Minuten (Mittelwert mit Standardabweichung)

Statistisch signifikant mehr Patienten der Kategorien 3b und 3c haben den ersten Spontanatemversuch nicht bestanden (16 (32%) vs. 3 (7,1%),  $p = 0,003$ ). Die häufigste objektive Ursache des Scheiterns des ersten SBT war die Hyperkapnie in der arteriellen BGA am Ende des SBT. 13 Patienten (26%), bei denen das Weaning letztlich nicht erfolgreich war, entwickelten im ersten SBT eine Hyperkapnie mit dem höchsten  $PaCO_2$ -Wert von 59 mmHg. Bei Patienten, bei denen das Weaning erfolgreich abgeschlossen wurde, betrug die Hyperkapnierate am Ende des ersten SBT 4,8%. Der Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ( $p = 0,006$ ). Der vorzeitige Abbruch und die Dauer des ersten Spontanatemversuchs zeigten keine signifikanten Unterschiede in den beiden Weaninggruppen.

### 3.4 Weaning-Outcome Parameter

Als primärer Endpunkt wurde das Weaning-Outcome im Sinne der Zugehörigkeit zur Weaningkategorie 3a als Weaningerfolg vs. 3b und 3c als Weaningversagen bestimmt. Dies wurde in Abbildung 3.1 ausführlich dargestellt. Sekundäre Weaning-Outcome Parameter werden in Tabelle 3.10 aufgeführt:

	Gesamtkollektiv (n = 92)	Kat. 3a (n = 42)	Kat. 3b+c (n = 50)	p-Wert
Dekanülierung	47 (51%)	29 (69%)	18 (36%)	<b>0,001</b>
LTOT nach Entlassung (Anzahl)	66 (71,7%)	24 (57%)	42 (84%)	<b>0,004</b>
Spontanatemphasen (Std./Tag)	16,4 ( $\pm 8,65$ )	22,8 ( $\pm 5,1$ )	11 ( $\pm 7,2$ )	<b>&lt;0,001</b>
Weaningdauer (Tage)	20,8 ( $\pm 12,8$ )	17,4 ( $\pm 9,1$ )	23,6 ( $\pm 14,7$ )	<b>0,010</b>
Beatmungsdauer (Tage)	48,8 ( $\pm 26,3$ )	43,4 ( $\pm 20$ )	53,4 ( $\pm 29,9$ )	<b>0,036</b>
Liegedauer in Weaningeinheit (Tage)	50,7 ( $\pm 29,1$ )	41 ( $\pm 21,1$ )	58,9 ( $\pm 32,2$ )	<b>0,001</b>
Liegedauer im Krankenhaus (Tage)	57,1 ( $\pm 28,4$ )	47,7 ( $\pm 21,8$ )	65 ( $\pm 30,8$ )	<b>0,001</b>
Mortalität im Krankenhaus (Anzahl)	9 (9,8%)	3 (6%)	6 (12%)	0,434

Tabelle 3.10: Sekundäre Weaning-Outcome Parameter angegeben in absoluten und relativen Zahlen (%) bei kategorischen Variablen oder als Mittelwert mit Standardabweichung bei kontinuierlichen Variablen, Dekanülierung - wie viele Patienten wurden dekanüliert, LTOT - Langzeitsauerstofftherapie (ja/nein), Spontanatemphasen (Std./Tag) - wie viele Stunden atmete der Patient bei Entlassung spontan ohne Atmungsunterstützung, Weaningdauer - Zeit zwischen dem ersten SBT und dem Weaningabschluss (Tage), Beatmungsdauer - Zeit zwischen der Intubation und dem Weaningabschluss (Tage), Liegedauer (Tage), Mortalität (Anzahl)

Tabelle 3.10 ist zu entnehmen, dass es statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Weaningerfolgsgruppe und der Weaningversagenengruppe im Hinblick auf die sekundären Weaning-Outcome Parameter gab. Patienten, die nicht erfolgreich vom Respirator entwöhnt werden konnten, wurden häufiger mit LTOT entlassen. Sowohl die Weaning- als auch die Beatmungsdauer waren bei diesen Patienten signifikant länger, gleiches gilt für die Aufenthaltsdauer in der Weaningeinheit und im Krankenhaus.

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die Entlassungsziele der Patienten nach abgeschlossenem Weaning:

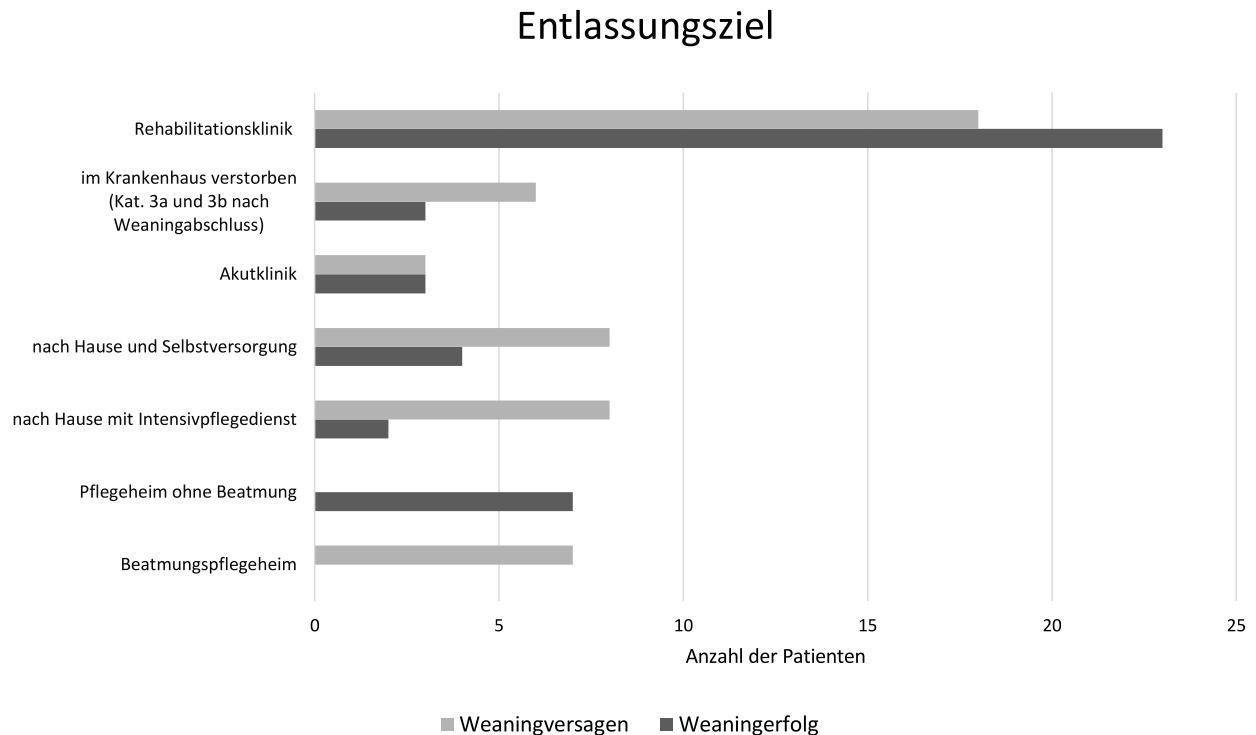


Abbildung 3.7: Entlassungsziel der Patienten nach abgeschlossenem Weaning, angegeben in absoluten Zahlen und mit Berücksichtigung der Weaningkategorie

41 Patienten (44,5%) wurden in eine Rehabilitationsklinik entlassen, 22 Patienten (24%) wurden in die Häuslichkeit entlassen, 10 Patienten benötigten zu Hause eine Intensivpflege. 14 Patienten (15%) wurden in ein Pflegeheim (mit oder ohne Beatmungsmöglichkeiten) entlassen, 6 Patienten (6,5%) mussten in eine Akutklinik verlegt werden und insgesamt 9 Patienten (10%) sind in der Klinik Schillerhöhe während des Weanings oder nach dem Abschluss des Weaningprozesses verstorben.

Die Krankenhausmortalität betrug in der Weaningerfolg Gruppe 6% und in der Weaningversagen Gruppe 12%. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,434$ ).



# Kapitel 4

## Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Population der prolongierten Weaningpatienten im Weaningzentrum der Klinik Schillerhöhe mittels deskriptiver Statistik möglichst genau zu charakterisieren. Anhand der erhobenen epidemiologischen Daten und des ersten Spontanatemversuchs nach Übernahme auf die Weaningeinheit, mit den davor erhobenen atemmechanischen Parametern, den Ventilatorvariablen, sowie den Blutgasanalysewerten vor und nach dem Spontanatemversuch sollten die beiden Gruppen von Patienten mit Weaningerfolg und Weaningversagen verglichen werden. Ziel war es dabei, für den Weaningverlauf bedeutsame Unterschiede zwischen den Gruppen herauszuarbeiten.

### 4.1 Patientenkollektiv

Die in der Studie untersuchte Patientenkohorte schließt Probanden ein, die im Zeitraum von Juni 2016 bis September 2018 im Weaning-Zentrum der Klinik Schillerhöhe behandelt wurden und deren Weaningprozess in der Klinik Schillerhöhe abgeschlossen wurde. Die Daten der Patienten wurden retrospektiv ausgewertet.

Das mittlere Alter im Gesamtkollektiv entsprach mit 68,9 Jahren dem mittleren Alter der Patienten, die in anderen deutschen Weaningzentren behandelt werden, so publiziert in einer großen Studie der WeanNet Study Group [19]. Im Gegensatz zu den Studien von SCHEINHORN et al. [92] und JIANG et al. [93], die einen Einfluss des Patientenalters auf das Weaningoutcome nachweisen konnten (Altersgrenze 70 Jahre bei SCHEINHORN et al. und 65 Jahre bei JIANG et al.), war das durchschnittliche Alter der betrachteten Patienten in beiden Weaningkategorien nicht signifikant verschieden, analog zu den Beobachtungen in der Arbeit von SELLALES et al. [78]. Dies korreliert mit der Tatsache, dass die vorliegende Kohorte kleiner war als die Kohorten aus den Studien von SCHEINHORN et al. [92] und JIANG et al. [93]. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass in der vorliegenden Studie in der Gruppe der Patienten über 80 Jahren ein Trend zu erkennen ist. Weaningversager waren zweimal häufiger vertreten als die, die das Weaning erfolgreich abgeschlossen haben. Die Patientenzahl in dieser Gruppe war jedoch

sehr niedrig, weswegen keine eindeutigen Aussagen über den Einfluss des Alters von über 80 Jahren auf das Weaningoutcome getroffen werden können.

In der vorgelegten Patientenkohorte waren Männer mit 63% häufiger vertreten als Frauen mit 37%, passend zu den Angaben in den Arbeiten von ESTEBAN et al. [11] und SCHÖNHOFER et al. [1]. Den Einfluss des Geschlechtes auf das Outcome einer maschinellen Beatmung haben KOLLEF et al. bereits 1997 untersucht und sind in ihrer Studie zu dem Ergebnis gekommen, dass das weibliche Geschlecht unabhängig assoziiert ist mit einer erhöhten Mortalitätsrate bei beatmeten Patienten [94]. EPSTEIN et al. konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Outcome einer invasiven maschinellen Beatmung nachweisen [95]. In der Literatur gibt es bislang wenige Angaben bezüglich eines potentiellen Einflusses des Geschlechts auf das prolongierte Weaning. In der vorliegenden Arbeit ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Weaningkategorien. Die Daten eigener Studie aus dem Jahr 2020 [22], die die vorliegende Kohorte beinhaltet, zeigten jedoch, dass das weibliche Geschlecht unabhängig mit dem Weaningversagen assoziiert ist. Ein Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Ergebnisse zum Einfluss des Geschlechts auf das Weaningoutcome liegt darin, dass die publizierte Studie über einen längeren Zeitraum durchgeführt wurde und folglich die Anzahl der untersuchten Patienten deutlich höher war.

Unter den insgesamt 92 eingeschlossenen Patienten, die die Kriterien des prolongierten Weaning erfüllten, haben 68,5% eine positive Raucheranamnese, passend zu den Daten aus zwei anderen Studien von SCHEINHORN et al. [70, 96]. Die Prävalenz der positiven Raucheranamnese in der Kohorte überschreitet deutlich die prozentuale Anzahl der Raucher in der Gesamtbevölkerung in Deutschland. In Deutschland raucht nach den Daten des Bundes-Gesundheitssurvey des Robert-Koch-Instituts nur etwa ein Drittel der Bevölkerung im Alter zwischen 18 und 79 Jahren. In der o.g. Studie von Scheinhorn et al. konnte kein Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Weaningoutcome nachgewiesen werden. In der untersuchten Patientenkohorte ergaben sich auch keine relevante Unterschiede hinsichtlich der Raucheranamnese in beiden Weaningkategorien. Ursächlich für den fehlenden Nachweis eines Einflusses des Rauchens auf das Weaningoutcome, bzw. auf das Weaningversagen könnte die Tatsache sein, dass nicht dokumentiert und berechnet wurde, wie viele Packungsjahre bei einzelnen Patienten vorliegen. So konnten während der Datenauswertung aus den vollständigen Patientenakten oft keine Informationen zu Packungsjahren erhoben werden. URRUTIA et al. zeigten, dass das Rauchen und vor allem die Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten einen direkten Einfluss auf die Entstehung einer COPD und die Minderung des FEV-1-Wertes haben [97]. Die COPD ist somit ein relevanter Risikofaktor einer prolongierten Beatmung und eines prolongierten Weaning.

Die Adipositas hat negative Folgen auf nahezu alle Organsysteme und stellt eine der größten Herausforderungen des Gesundheitswesens im 21. Jahrhundert dar. Ein negativer Einfluss auf das respiratorische System ist bekannt, dieser führt aufgrund einer Erhöhung der resistiven Widerstände, einer Erniedrigung der Lungen-Thorax-Compliance

[98, 99] und hierüber einer Erhöhung der Atemarbeit [100], letztlich zu einem chronischen respiratorischen Versagen. Aus den o.g. Gründen könnte vermutet werden, dass die Adipositas einen negativen Einfluss auf das Weaningoutcome hat. Ergebnisse der Studie von MAMARY et al. konnten diese Vermutung bestätigen [82]. In der betrachteten Patientenkohorte betrug der BMI-Mittelwert  $27,4 \text{ kg/m}^2$  und der BMI-Median  $25,8 \text{ kg/m}^2$ , entsprechend der Daten der WeanNet Study Group [19]. Es ergaben sich aber keine statistisch signifikanten Unterschiede im BMI-Wert zwischen Patienten mit Weaningversagen und erfolgreich entwöhnten Patienten. Dies mag an der relativ kleinen Stichprobe von 92 Patienten gelegen haben. In der Arbeit von O'BRIEN et al. konnte auch kein direkter Einfluss des Übergewichtes auf das Outcome und die Dauer der maschinellen Beatmung nachgewiesen werden [101]. LI-DONG et al. untersuchten hingegen Patienten mit COPD und Untergewicht im Sinne einer pulmonalen Kachexie und konnten nachweisen, dass diese Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Kachexie eine längere Beatmungsdauer, eine höhere Reintubationsrate, eine höhere Krankenhausmortalitätsrate und ein höheres Risiko einer VAP aufweisen [102]. In der vorliegenden Kohorte waren weniger als 10% der Patienten untergewichtig und in beiden Weaningkategorien gleich verteilt, so dass keine genauen Aussagen bezüglich des Einflusses der Kachexie auf das Weaningoutcome getroffen werden können. Es wäre jedoch interessant zu erforschen, was die Ursachen des potentiellen negativen Einflusses des Untergewichts auf die längere Beatmungsdauer, bzw. höhere Reintubationsrate und die Respiratorabhängigkeit sind. Ist eine niedrigere atemmuskuläre Kapazität dafür verantwortlich oder gibt es einen Zusammenhang zwischen der höheren Infektrate bei kachektischen COPD-Patienten und dem Outcome des prolongierten Weanings? Diese Fragen bleiben offen und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Bei Aufnahme in die Weaningeinheit wurden die Patienten bezüglich der Anzahl an Komorbiditäten (mittels des CCI) und des zum Aufnahmezeitpunkt bestehenden Krankheitsschweregrades (mittels APACHE II-Score) evaluiert. In früheren Studien, die prolongierte Weaningpatienten untersuchten, wurden bei Aufnahme in die Weaningeinheit APACHE II Scores von im Mittel 14-17 Punkten dokumentiert [95, 1, 103, 82]. In der vorliegenden Studie lag der Mittelwert bei 19,8 Punkten. Im Gegensatz zu anderen Studien, die nachweisen konnten, dass ein hoher APACHE II-Score mit einem schlechten Weaningoutcome assoziiert war [104, 105], konnte in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied im APACHE II zwischen den beiden Weaninggruppen nachgewiesen werden. Zu ähnlichen Resultaten kamen ROJEK et al. [106]. SCHÖNHOFER et al. betonten, dass die diagnostische Genauigkeit des APACHE II-Scores als Prädiktor des prolongierten Weaningoutcomes sehr niedrig, grundsätzlich aber bei Patienten, die kürzer als 25 Tage maschinell beatmet wurden, höher ist [107]. In weiteren Studien ergaben sich jedoch Hinweise darauf, dass langzeitbeatmete Patienten mit einem höheren APACHE II-Score eine höhere Krankenhausmortalität [1, 82] und eine niedrigere Einjahrüberlebensrate aufweisen [1, 103]. Bei fehlendem Follow-up wurde in der vorliegenden Studie auf die Untersuchung des APACHE II-Score-Einflusses auf die Mortalität verzichtet.

In der vorgelegten Studie betrug der Mittelwert des Charlson Comorbidity Index

6,3 Punkte für Weaningpatienten der Kategorie 3a und 6,1 Punkte für Kategorie 3b und 3c. Für das Gesamtkollektiv betrug der Wert 6,2 Punkte und war somit um 2 Punkte höher als der Wert der amerikanischen Kohorte in der Studie von MAMARY et al. [82] oder der ägyptischen Studie von FARGHALY et al. [108]. In Anbetracht dieser Daten lässt sich feststellen, dass in der Weaningeinheit der Klinik Schillerhöhe sehr morbide Patienten mit einer großen Anzahl an Komorbiditäten behandelt werden. Die Tatsache, dass es keinen Unterschied im Mittelwert des CCI zwischen Patienten der beiden Weaningkategorien gab, mag daran liegen, dass das Weaningoutcome von der Schwere und Anzahl der Komorbiditäten nicht beeinflusst wird. Für die Respiratorabhängigkeit sind vor allem die atemmechanischen Parameter und die Faktoren bzw. Komorbiditäten, die die atemmuskuläre Last beeinflussen, ursächlich.

Die umfangreichste deutsche Studie zu prolongierten Weaningpatienten wurde von der WeanNet Study Group publiziert [19] und beinhaltet Patientendaten von 6899 Patienten aus dem deutschen Weaningregister. Ergebnissen dieser Studie zufolge waren COPD, arterielle Hypertonie und koronare Herzerkrankung die häufigsten chronischen Begleiterkrankungen dieser Patienten. In der untersuchten Kohorte traten COPD, chronische Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus am häufigsten als Begleiterkrankung auf. Interessant und vielschichtig scheint der Einfluss des chronischen Nierenversagens auf das Weaningoutcome zu sein. In den Studien von SCHEINHORN et al. [92] und WU et al. [109] waren erhöhte Kreatininwerte mit einem negativen Weaningoutcome assoziiert. Als Erklärung des Zusammenhanges betonten SCHEINHORN et al., dass die Schädigung der Nierentubuli, die in ihrer Patientenkohorte auf eine primäre Hypovolämie, potentielle nephrotoxische Antibiotika, Diuretika und eine arterielle Hypotonie zurückzuführen war, dazu führt, dass eine ausreichende Diurese mit einem potentiellen Gewichtsverlust nicht aufrechterhalten werden kann, was einen negativen Einfluss auf den Weaningprozess im Sinne einer Überwässerung haben kann. CHAO et al. untersuchten den potentiellen Einfluss einer Hämodialyse auf das Weaningoutcome und die Krankenhausmortalität [110]. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine schwere Niereninsuffizienz und eine Dialysepflichtigkeit negative Prädiktoren für das Weaningoutcome sind. Hinsichtlich der Niereninsuffizienz mit oder ohne Dialysepflichtigkeit ergaben sich in der vorliegenden Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten beider Weaningkategorien, somit konnten wir diesen negativen Einfluss auf das Outcome nicht bestätigen. Zu beachten ist jedoch, dass es im Vergleich zur Kohorte in der Studie von CHAO et al., wo es in der Mehrheit der Fälle zu keiner Besserung der Nierenfunktion im Verlauf des Weaningprozesses kam, in der vorliegenden Arbeit erfolgreiche Auslassversuche von der Hämodialyse gab.

Hinsichtlich der Ursachen der Intubation und der prolongierten Beatmung ähneln die vorgelegten Ergebnisse den Daten der WeanNet Studie [19]. Zu den drei häufigsten Ursachen im Gesamtkollektiv gehörten eine COPD-Exazerbation, eine postoperative respiratorische Insuffizienz und die Pneumonie. In der Studie von BAGLEY et al. hatten die Patienten, die im Rahmen einer Pneumonie oder elektiv bei einem chirurgischen



Eingriff intubiert wurden, analog zur vorliegenden Studie, die größte Chance (57% und 58%) erfolgreich von der Beatmung entwöhnt zu werden [111]. Im vorliegenden Kollektiv konnte nur die Hälfte der Patienten, die aufgrund einer postoperativen respiratorischen Insuffizienz beatmet wurden, vom Respirator entwöhnt werden. Laut BROOKS-BRUNN et al. gehört bei abdominal operierten Patienten unter anderem die Lokalisation des Eingriffes zu den wichtigen Risikofaktoren des postoperativen respiratorischen Versagens. Das höchste Risiko ist mit Eingriffen in der Zwerchfellnähe assoziiert [112]. Patienten in der vorliegenden Studie wurden am häufigsten thorax- und herzchirurgisch operiert, hier ist die von BROOKS-BRUNN et al. beschriebene Nähe zum Zwerchfell evident. SCHEINHORN et al. betonen ebenfalls, dass thorax- und herzchirurgische Eingriffe oder Eingriffe im oberen Abdomen einen direkten Einfluss auf die Kapazität der Atemmuskulatur haben. Die Problematik des postoperativen Atemversagens und des prolongierten Weanings bei diesen Patienten ist jedoch vielschichtiger und letztlich multifaktoriell bedingt. Betont werden muss ebenfalls die Schmerzproblematik nach Sterno- und Thorakotomien, die im ungünstigen Fall die Bildung von Atelektasen als Folge einer schmerzbedingten Hypoventilation fördern können.

Im Gegensatz zu früheren Studien [14, 104, 96] waren Patienten mit neurologischen oder neurodegenerativen Erkrankungen in unserem Weaningzentrum im Beobachtungszeitraum nicht vertreten. Diese Patienten werden meistens in speziellen neurologischen Rehabilitationskliniken im Phase-B-Bereich behandelt. Es ist bekannt, dass ein Großteil dieser Patienten eine dauerhafte Beatmungsunterstützung braucht [113], was ebenfalls auf ein gestörtes Verhältnis zwischen Kapazität und Last des respiratorischen Systems im Sinne einer Reduktion des zentralen Atemantriebs zurückzuführen ist. Auch hier spielen eine gestörte neuromuskuläre Signalübertragung bzw. muskuloskelettale Kraftübertragung oder eine Schwäche der Atemmuskulatur eine wichtige Rolle in der Genese des Weaningversagens.

Eines der Aufnahmekriterien in die Weaningseinheit der Klinik Schillerhöhe ist das Vorhandensein einer Tracheostomie als Beatmungszugang, analog zu den Aufnahmekriterien in den Studien von MAMARY et al. [82] oder BAGLEY et al. [81]. Die Tracheostomie ist ein häufiger Zugang bei Patienten im prolongierten Weaning und hat einige Vorteile im Vergleich zu einem Endotrachealtubus, die den Weaningprozess günstig beeinflussen können. Hierzu zählen: frühere orale Ernährung sowie vollständige und dauerhafte Reduktion der Sedativa mit Besserung der Kooperation des Patienten [10]. Die mittlere Zeit zwischen der Intubation und der Tracheotomie betrug in der vorliegenden Arbeit ca. 11 Tage, passend zu den Angaben früherer Arbeiten [1, 96, 114].

Unter den 92 eingeschlossenen Patienten betrug die mittlere Beatmungsdauer zwischen der Intubation und der Aufnahme in die Weaningseinheit 25,8 Tage, zu vergleichbaren Resultaten kamen KOJICIC et al. [114]. Die mittlere Beatmungsdauer zwischen der Intubation und der Aufnahme in die Weaningseinheit war bei Patienten der Weaningkategorie 3b und 3c länger, was sich jedoch als statistisch nicht signifikant erwies. Ein Einfluss

der Beatmungsdauer vor der Aufnahme in die Weaningeinheit auf das Weaningoutcome scheint somit zumindest anhand der vorliegenden Daten nicht bedeutsam zu sein. In der Literatur finden sich kaum Studien, die die Beatmungsdauer vor Aufnahme ins Weaningzentrum als potentiellen Weaningprädiktor untersuchten. In der Arbeit von SCHEINHORN et al. wurden Patienten und deren Weaningprozesse in zwei zeitlichen Zeitabschnitten untersucht. Die erste Gruppe von Patienten von 05/1988 bis 06/1991 und die zweite Gruppe von 07/1991 bis 05/1996 [70]. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verkürzung der Beatmungsdauer vor Aufnahme in das spezialisierte Weaningzentrum beim Vergleich dieser beiden Gruppen, entsprechend einem zu beobachtenden Trend in der Intensivmedizin, schwer zu entwöhnende Patienten rascher in spezialisierte Weaningzentren zu verlegen.

## 4.2 COPD bei prolongiertem Weaning

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung als eine zugrundeliegende Erkrankung oder eine COPD-Exazerbation als Ursache einer prolongierten Beatmung wurden in früheren Studien bereits häufiger als Weaningprädiktor identifiziert [35, 81, 82, 115]. Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch nicht einheitlich, teils finden sich widersprüchliche Daten [14, 116]. In der vorliegenden Kohorte wurde die COPD als Komorbidität bei 41,3% aller Patienten dokumentiert, passend zu den Angaben von SCHEINHORN et al. [96]. Um potentielle falsch positive Informationen bezüglich der COPD-Erkrankung zu vermeiden, wurde die Diagnose COPD nur bei Vorliegen einer aussagekräftigen Spirometrie gestellt. Patienten, bei denen die Durchführung der Lungenfunktionsprüfung auch nach dem abgeschlossenen Weaning nicht möglich war, wurden grundsätzlich als nicht an COPD erkrankt eingestuft. Dies kann zu einer falsch niedrigen Zahl der dokumentierten COPD-Fälle führen. Von 18 Patienten, die aufgrund einer COPD-Exazerbation intubiert wurden, konnte nur in einem Fall eine erfolgreiche Entwöhnung von der Beatmung erzielt werden. Unter den 50 vom Respirator abhängigen Patienten war die COPD-Exazerbation die häufigste Beatmungsursache. In Zusammenschau der Befunde finden sich also auch in der vorliegenden Arbeit starke Hinweise auf einen negativen Einfluss einer COPD bzw. einer COPD-Exazerbation als Beatmungsursache auf den Weaningerfolg.

Die Literaturrecherche hinsichtlich des Einflusses der COPD auf das Langzeitüberleben ergab, dass maschinell beatmete COPD-Patienten eine reduzierte Überlebensprognose aufweisen. MENZIES et al. untersuchten 55 COPD-Patienten, die länger als 14 Tage beatmet wurden. Das 1-Jahres-Überleben betrug nur 34% [117]. NAVA et al. gaben an, dass ein 2-Jahres-Überleben bei COPD-Patienten zwischen 20% bei respiratorabhängigen COPD-Patienten und 40% bei Patienten, die das Weaning erfolgreich abgeschlossen haben, variiert [71].

In Anbetracht der Tatsache, dass das Outcome bei COPD-Patienten nach einem prolongierten Weaning stark reduziert ist, stellt sich die Frage nach den pathophysiologischen Ursachen der Respiratorabhängigkeit in diesen Patienten. Die Obstruktion der kleinen Atemwege und das Emphysem bei COPD sind auf einen Remodellingprozess der Bronchialwand und eine gestörte Funktion der mukoziliären Clearance zurückzuführen [118]. Es kommt aufgrund einer expiratorischen Atemflusslimitation zum Airtrapping mit Ausbildung eines intrinsischen positiven endexpiratorischen Drucks und hierüber zu einer dynamischen Hyperinflation. Die Lungenüberblähung führt u.a. zur Erhöhung der Atemarbeit der Atemmuskulatur [120], zu einer ungünstigen Zwerchfellposition mit Abflachung und Verkürzung seiner Länge und dadurch zur Abnahme der Kraft dieses inspiratorischen Muskels [121]. Die o.g. Mechanismen führen zu einer Ermüdung der Atemmuskulatur und in der Konsequenz zu einem hyperkapnischen Atemversagen. JUBRAN und TOBIN konnten zeigen, dass COPD-Patienten, die den ersten SBT im Weaningprozess nicht bestanden hatten, kurz nach Beginn der Spontanatmung ein niedrigeres Tidalvolumen, eine höhere Atemfrequenz und somit einen erhöhten RSBI entwickelten [122]. Die o.g. Patienten hatten am Ende der Spontanatmungsphase einen deutlich erhöhten inspiratorischen Atemwegswiderstand, eine erhöhte dynamische Lungenelastance und einen höheren intrinsischen PEEP, entsprechend einer höheren atemmuskulären Last im Vergleich zu Probanden, die den SBT bestanden haben. Ein erhöhter RSBI, welcher mit einer erhöhten Totraumventilation einhergeht und die höhere Last des respiratorischen Systems widerspiegelt, ist ein Kardinalsymptom von Weaningversagen [122].

### 4.3 Spontanatemversuch

Die Entscheidung zur Durchführung des ersten Spontanatemversuches wurde in der vorliegenden Studie nach Beurteilung der Bereitschaft der Patienten zur Entwöhnung (readiness) mittels der von der DGP definierten Kriterien getroffen [15]. Die mittlere Zeit zwischen Aufnahme in die Weaningeinheit und Durchführung des ersten Spontanatemversuches unterschied sich zwischen den beiden Weaninggruppen nicht signifikant, dies legt den Rückschluss nahe, dass die Bedingungen unter welchen die Patienten beider Gruppen den Spontanatemversuch absolvierten, vergleichbar waren und die Ergebnisse der SBT zwischen den Gruppen aussagekräftig sind bezüglich der Toleranz der Spontanatmung. Unmittelbar nach Aufnahme ins Weaningzentrum wurden diese Patienten täglich auf Bereitschaft zur Spontanatmung geprüft. Gleichzeitig erfolgten Maßnahmen zur Optimierung der Fähigkeit zur Spontanatmung: ein eventuell bestehendes Delir wurde behandelt und es wurde eine negative Flüssigkeitsbilanz angestrebt, um eine Volumenbelastung des Herzens und damit eine mögliche kardiale Ursache von Weaningversagen bereits in der Vorbereitung zur Spontanatmung zu beheben [55]. Mit einer ähnlichen Vorgehensweise wurde der Weaningprozess in der Studie von BAGLEY et al. durchgeführt. Es erfolgten keine Weaningversuche, solange der Ernährungsstatus des Patienten nicht optimiert und die Volumenüberladung nicht signifikant gesenkt wurde [81].

Der erste Spontanatemversuch wurde in der vorliegenden Arbeit als Spontanatmung via T-Stück über 30 Minuten durchgeführt und durch einen Arzt oder Atmungstherapeuten supervidiert. ESTEBAN et al. führten eine Studie zum Vergleich eines 30-minütigen SBT mit einem 120-minütigen SBT durch, sie konnten dabei keine Unterschiede in der Reintubationsrate oder in der Mortalität nachweisen. Durch die Tatsache, dass die meisten Patienten bereits in der Anfangsphase des SBT Erschöpfungszeichen zeigen, ist laut ESTEBAN et al. der 30-minütige SBT genauso aussagekräftig wie der 120-minütige SBT, unabhängig von der ursprünglichen Indikation zur maschinellen Beatmung [6]. Diese Form der täglichen Spontanatemversuche, bezeichnet als diskontinuierliches Weaning, zeigte sich in der bestehenden Literatur als die effektivste Weaningmethode [6, 24, 123].

Ein erfolgreicher Spontanatemversuch wurde nach den Kriterien von BOLES et al. definiert [10]. Die Kriterien beinhalten subjektive und objektive Parameter. Laut MACINTYRE haben Patienten, die den ersten Spontanatemversuch bestehen, eine höhere Chance, die Spontanatemphasen zu tolerieren und das Weaning erfolgreich abzuschließen [29]. Patienten, die den SBT nicht bestehen oder während des SBT Zeichen einer respiratorischen Typ 2-Insuffizienz entwickeln, haben ein höheres Risiko, von der maschinellen Beatmung abhängig zu bleiben [79]. Die vorliegende Studie kam zu vergleichbaren Ergebnissen. In der untersuchten Kohorte zeigte sich die Quote von erfolglosen SBT in der Weaningversagen-Gruppe statistisch signifikant erhöht im Vergleich zur Weaningerfolgsgruppe. Während des Spontanatemversuches kann es aufgrund unterschiedlicher Faktoren zu einer Überlastung der Atempumpe kommen, die mit einer erhöhten Atemarbeit assoziiert ist. Wenn die Last des respiratorischen Systems die Kapazität überschreitet, kommt es zu einer respiratorischen Erschöpfung mit einer Hyperkapnie, einem steigenden RSBI und weiteren klinischen Zeichen einer Erschöpfung. Falls diese auftreten, muss eine maschinelle Unterstützung der Atmung erneut begonnen und der Spontanatemversuch somit beendet werden. Diese Zeichen ventilatorischer Erschöpfung sind bekannte Prädiktoren eines Extubationsversagens [80]. In der vorliegenden Studie musste der Spontanatemversuch bei 8% der Patienten in der Weaningversagen-Gruppe vorzeitig beendet werden. In der Weaningerfolgsgruppe wurde der SBT bei nur 2,3% der Patienten vorzeitig abgebrochen. In der Studie von MAGNET et al. war die Dauer des Spontanatemversuches kürzer und die vorzeitige Abbruchquote auch größer bei Patienten, die von der Beatmung nicht erfolgreich entwöhnt werden konnten [79].

Die häufigste Ursache eines erfolglosen Spontanatemversuchs war in der vorliegenden Studie eine Hyperkapnie. Es zeigten sich deutliche Unterschiede in den  $PaCO_2$ -Werten vor und nach dem SBT zwischen den zwei Weaninggruppen. Patienten in der Weaningerfolgsgruppe zeigten statistisch signifikant niedrigere  $PaCO_2$ -Werte unter maschineller Beatmung vor Durchführung des ersten SBT, passend zu den Ergebnissen einer Arbeit von FARGHALY et al. [123]. GHIANI et al. konnten ebenfalls zeigen, dass höhere  $PaCO_2$ -Werte unter der maschinellen Beatmung unmittelbar vor der Durchführung des Spontanatemversuches unabhängig sowohl mit erfolglosem Weaning als auch mit geringerer Erfolgsrate des ersten Spontanatemversuches assoziiert sind [22]. In der vorliegenden Studie zeigten die Patienten aus der Weaningversagen-Gruppe einen höheren Bedarf an

maschineller Beatmungsunterstützung im Sinne eines signifikant erhöhten IPAP, driving pressure und auch mechanical power um einen ausreichenden Gasaustausch sicherzustellen. Die Tatsache, dass eine höhere Atemleistung (mechanical power) notwendig ist, um eine bessere  $CO_2$ -Elimination zu erreichen, lässt vermuten, dass höhere  $PaCO_2$ -Werte an der Beatmung prädiktiv sein können für ein erfolgloses Weaning. Die  $PaCO_2$ -Werte am Ende der Spontanatmungsphase sowie  $\Delta PaCO_2$  waren signifikant höher bei Patienten in der Weaningversagen Gruppe. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen MAGNET et al. [79]. SELLARES et al. konnten zeigen, dass ein  $PaCO_2$ -Wert  $\geq 54$  mmHg am Ende des Spontanatemversuches ein Risikofaktor für ein prolongiertes Weaning ist [78].

#### 4.3.1 Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des ersten Spontanatemversuches

Zum Zeitpunkt des ersten Spontanatemversuches wurde der Hämoglobinwert der Patienten dokumentiert, dieser betrug im Gesamtkollektiv im Mittel 8,6 g/dL. Es ergaben sich keine signifikante Unterschiede zwischen dem mittleren Hämoglobinwert in den zwei Studiengruppen. Die Bedeutung einer Anämie wird im Hinblick auf das prolongierte Weaning sehr kontrovers diskutiert. Zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Weaningzentrum weisen viele Patienten erniedrigte Hämoglobinwerte auf [124]. Der Weaningprozess kann mit einem erhöhten Bedarf an Sauerstoff als Folge einer erhöhten Atemarbeit bei hoher Last der Atemmuskulatur einhergehen. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach der Relevanz der Anämie in Patienten im prolongierten Weaning und ihr möglicher negativer Einfluss auf das Weaningoutcome. Diese Vermutung konnte jedoch bislang in keiner kontrollierten Studie ausreichend bestätigt werden. In der Literatur existieren Daten, die nahe legen, dass keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Anämie und dem Weaningoutcome besteht [125]. HEBERT et al. verglichen zwei Patientengruppen im prolongierten Weaning: Patienten mit Hämoglobinwerten von 7-9 g/dL und 10-12 g/dL [126]. Bluttransfusionen in der liberalen Transfusionsgruppe (10-12 g/dL) erbrachten keine klinischen Vorteile für die Patienten, verkürzten die Weaningdauer nicht und hatten auch keinen positiven Einfluss auf das Weaningoutcome. GHIANI et al. konnten zeigen, dass Patienten im prolongierten Weaning, die Bluttransfusionen erhielten, ein schlechteres Outcome aufwiesen, betonten jedoch, dass diese Unterschiede auch auf Unterschiede in klinischen Merkmalen zurückzuführen sein könnten [127]. Aktuelle Leitlinien empfehlen eine eher restriktive Transfusionsstrategie bei Patienten im prolongierten Weaning [15, 128].

#### 4.4 Atemmechanische Parameter unter Beatmung vor Durchführung des ersten Spontanatemversuches

Vor der Durchführung des ersten Spontanatemversuches wurden in der vorliegenden Studie die Ventilatorvariablen und die atemmechanischen Parameter dokumentiert. Patienten

in der Weaningversagen Gruppe wiesen höhere Werte für IPAP und Driving pressure auf. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass es signifikante Unterschiede hinsichtlich der dynamischen Compliance des respiratorischen Systems (Lungen-Thorax-Compliance), der Ventilatory ratio und der Mechanical power gab. Im Idealfall sollten die Ventilatorparameter zur Berechnung der Mechanical power zur Überwindung von Resistance und Compliance des respiratorischen Systems unter tiefer Sedierung und Muskelrelaxation erhoben werden, um eine mögliche zusätzliche Aktivität der respiratorischen Muskeln (vor allem des Zwerchfells) auszuschließen. Dies ist im vorliegenden Fall natürlich nicht möglich. Die Mehrheit der Patienten sowohl in Weaningversagen- und Weaningerfolgsgruppe war zum Zeitpunkt der Erhebung der Variablen jedoch kontrolliert beatmet.

**Lungen-Thorax-Compliance** ist sowohl ein Maß für die Dehnbarkeit der Lunge und des Thorax als auch der Ausdruck des Lungenvolumens und kann durch intra- (Atelektasen, COPD-Erkrankung, Lungenfibrose) und extrapulmonale (Pleuraerguss, Kyphoskoliose, Adipositas) Prozesse pathologisch reduziert sein. Für die Messung der Lungencompliance ist eine invasive Methode mittels Pleuradruckmessung mit Ösophagusballon erforderlich. Für den klinischen Alltag ist die Betrachtung der Gesamtcompliance oftmals ausreichend. Die dynamische Compliance kann aus den Ventilatorvariablen abgeleitet werden (Driving pressure und Tidalvolumen) [45]. In der vorliegenden Kohorte wiesen Patienten in der Weaningversagen Gruppe eine statistisch signifikant niedrigere mittlere Lungen-Thorax-Compliance auf im Vergleich zur Weaningerfolgsgruppe, passend zu den Ergebnissen früherer Arbeiten [45, 93, 129]. Die LTC betrug in der Versagen Gruppe 29 ml/mbar und nähert sich damit der von TOBIN et al. angegebenen Grenze der Entwöhnbarkeit vom Respirator, die 25 ml/mbar beträgt [130]. Der negative Einfluss einer erniedrigten LTC auf das Weaningoutcome lässt sich damit erklären, dass bei einer niedrigen LTC eine höhere Atemleistung erforderlich ist, um einen adäquaten Gasaustausch zu erzielen, was zu einer respiratorischen Erschöpfung führen kann [130].

Eine Assoziation bzw. ein kausaler Zusammenhang zwischen verschiedenen Ventilatorvariablen und der Entwicklung eines Ventilator-induzierten Lungenschadens konnte bereits für den inspiratorischen Plateaudruck, das Tidalvolumen, den Atemfluss und die Atemfrequenz nachgewiesen werden [90]. Jene Parameter beschreiben gemeinsam die vom Ventilator in das respiratorische System abgegebene Energiemenge (J) pro Zeiteinheit (min) (**Mechanical power**) [87, 88]. Die MP berücksichtigt verschiedene Aspekte der Ventilatoreinstellungen und ist bei Patienten mit ARDS nach Korrektur für das Predicted-Body-Weight (PBW) mit der Mortalität assoziiert [131]. MP dient der Überwindung des Atemwegwiderstandes und der Elastance der Lunge und des Thorax [88]. In der Studie von NETO et al. konnte nachgewiesen werden, dass eine höhere MP in >48 Stunden beatmeten Patienten mit einer erhöhten Krankenhausmortalität, weniger Ventilator-freien Tagen am Tag 28 und einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation assoziiert ist [87]. Die MP ist ein relativ neuer Aspekt in der Beurteilung der Beatmung bei ARDS-Patienten, ihre Rolle im Weaningprozess wurde bislang jedoch nicht untersucht. In der vorliegenden Studie zeigten Patienten in der Weaningversagen Gruppe höhere

MP-Werte vor der Durchführung des Spontanatemversuches, vor allem zurückzuführen auf höhere IPAP-Werte. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine hohe Mechanical power zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Gasaustausches ein potentieller Risikofaktor für eine dauerhafte Ventilatorabhängigkeit ist. Patienten in der Weaningversagen Gruppe in der vorliegenden Studie zeigten niedrigere LTC-Werte und somit war die Mechanical power bezogen auf LTC in dieser Gruppe höher, was sich damit erklären lässt, dass mehr Leistung erforderlich ist, um die Lunge und den Thorax mit niedrigerer Compliance zu erweitern. Daten aus der eigenen Arbeitsgruppe zeigen, dass höhere Werte für LTC-MP unabhängig mit dem Weaningversagen korrelieren [22].

Der anatomische Totraum der Lunge beträgt ca. 150 ml, der funktionelle Totraum ist in einer gesunden Lunge zu vernachlässigen. Bei Patienten mit respiratorischen Erkrankungen, wie z.B. ARDS, Pneumonie oder COPD ist der funktionelle Totraum jedoch deutlich größer und die Luft, die den Totraum ventiliert, nimmt am Gasaustausch nicht teil, somit nimmt die Effizienz der Ventilation ab. Eine erhöhte Totraumventilation ist ein prognostischer Marker bei Patienten mit ARDS [134, 135]. Eine Messung des Totraums ist jedoch aufwendig und im klinischen Alltag oft nicht vertretbar [91]. Zur Messung der Effizienz der Ventilation wurde von SINHA et al. ein einfacher Test entwickelt [136], die **Ventilatory ratio**. Sie beschreibt die Effizienz des Gasaustausches und eine erhöhte VR kommt einer erhöhten  $CO_2$ -Produktion (z.B. bei Sepsis, körperlicher Belastung oder Fieber) bzw. einer erniedrigten Effizienz des Gasaustausches im Sinne einer erhöhten Totraumventilation gleich [136]. In der Konsequenz führt die höhere Totraumventilation zu einem Anstieg des  $PaCO_2$ , d.h. die Atemminutenventilation zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Gasaustausches muss erhöht werden. Hierüber steigt auch die Atemleistung des Patienten was zu einer atemmuskulären Erschöpfung im Sinne einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz und einer prolongierten Ventilatorabhängigkeit führen kann. In der vorliegenden Studien fanden sich in der Weaningversagen Gruppe höhere VR-Werte, die Unterschiede waren statistisch signifikant. In der Literatur finden sich kaum Studien, die VR in prolongierten Weaningpatienten untersuchen. GLUCK et al. entwickelten jedoch zur Beurteilung des Weaningpotenzials von prolongierten Weaningpatienten ein Scoring-System, das die Berechnung der Totraumventilation beinhaltet [137]. In pädiatrischen Patienten zeigte eine erhöhte Totraumventilation einen negativen Einfluss auf das Weaningoutcome [138]. Eigene Daten weisen darauf hin, dass Patienten im prolongierten Weaning, die nicht von der Beatmung entwöhnt werden konnten, höhere Werte für VR aufwiesen als erfolgreich entwöhnte Patienten [22].

## 4.5 Outcome

Die Definition eines erfolgreichen bzw. erfolglosen Weanings ist in der Literatur sehr uneinheitlich. Als erfolgreiches prolongiertes Weaning wurde in früheren Studien [1, 79, 139] die dauerhafte Spontanatmung ohne Notwendigkeit einer invasiven Beatmungunterstützung definiert (sehr wohl aber mittels einer NIV), als erfolgloses Weaning Patienten

mit Notwendigkeit einer invasiven Beatmung. In anderen Studien wird der Weaningerfolg als Weaningabschluss ohne nachfolgende ventilatorische Unterstützung definiert, gänzlich unabhängig vom Beatmungszugang (Maskenbeatmung, Beatmung via Tracheostoma). Die Studien unterscheiden sich zusätzlich in der minimalen Dauer der dauerhaften Spontanatmung um den Weaningerfolg zu definieren. MAMARY et al. definieren den Weaningerfolg als Spontanatmung ohne nachfolgende ventilatorische Unterstützung bis zur Entlassung aus der Weaningeinheit [82], wohingegen FUNK et al. Spontanatmung ohne ventilatorische Unterstützung für mindestens 48 Stunden voraussetzen [16]. In der vorliegenden Studie wurde der Weaningerfolg als Spontanatmung für mehr als 7 Tage nach Weaningabschluss ohne klinische oder labordiagnostische Zeichen einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz definiert, entsprechend der Kategorie 3a nach S2k-Leitlinie der DGP [15], bzw. den Definitionen in den Studien von SCHEINHORN et al. [70], WU et al. [104] und BAGLEY et al. [81].

Weaningversagen wurde bereits Anfang der 90er-Jahre als dauerhafte (kontinuierliche oder intermittierende) Erfordernis der invasiven oder nicht-invasiven ventilatorischen Unterstützung definiert. In der vorliegenden Studie wurde das Weaningversagen ebenfalls als Überleitung in eine nicht-invasive (mit Gesichtsmaske) oder invasive (via Trachealkanüle) Beatmung aufgrund einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz oder als Tod während des Weaningprozesses definiert, da jegliche Form der Ventilatorunterstützung für den Patienten aus pathophysiologischer Sicht im Bezug auf die Fähigkeit zur dauerhaften Spontanatmung bedeutsam ist. Nach Leitlinien der DGP zum Thema des prolongierten Weaning ist der Begriff Weaning (Entwöhnung) streng mit dem Begriff der Beatmung verbunden. Aus diesem Grund definiert die revidierte Leitlinie aus dem Jahr 2019 erfolgreiches Weaning als Beendigung der Beatmung und somit sind Patienten per definitionem auch dann erfolgreich entwöhnt, wenn sie aus verschiedenen Gründen tracheotomiert bleiben [15]. In der vorliegenden Kohorte wurden insgesamt 13 (31% der Kategorie 3a) erfolgreich entwöhnte Patienten nicht dekanüliert. Zu den wichtigsten Gründen hierfür gehörten eine schwere Dysphagie und ein nicht ausreichender Hustenstoß mit Sekretretentionen.

In der Literatur existieren zahlreiche Daten zu Weaningerfolgsraten an spezialisierten Weaningzentren, welche teils sehr unterschiedlich ausfallen. Diese Tatsache kann durch eine uneinheitliche Definition des Weaning-Outcomes oder durch Unterschiede in der Anzahl an Patienten und in deren klinischen Merkmalen (Krankheitsschweregrad, Komorbiditäten) erklärt werden. Es muss beachtet werden, dass die Ein- und Ausschlusskriterien in den einzelnen Studien unterschiedlich sind. Oftmals wurden dialysepflichtige Patienten aus den Studien ausgeschlossen [1, 81], WU et al. schlossen nur Patienten ein, die bereits >30 Minuten spontan atmend waren [104].

In der vorliegenden Kohorte konnten 46% aller Patienten erfolgreich von der Beatmung entwöhnt werden, was einer höheren Entwöhnungsrate entspricht als in der Studie von BAGLEY et al., dort a.e. zurückzuführen auf einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen [81]. Im vorliegenden Kollektiv wurden



54% aller Patienten als Weaningversager eingestuft, darunter 18 Patienten (36% der Weaningversager und 20% des Gesamtkollektives) mit NIV-Pflichtigkeit, 27 Patienten (54% der Weaningversager und 29% des Gesamtkollektives) mit invasiver Beatmung und 5 Patienten verstarben während des Weaningprozesses. Von insgesamt 92 eingeschlossenen Patienten sind letztlich 9 Patienten im Weaningzentrum während oder nach abgeschlossenem Weaning verstorben. Die Mortalität in der untersuchten Kohorte ist im Vergleich zu anderen Studien [1, 14, 82, 139, 140] etwas niedriger. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass einige Patienten von der Weaningeinheit vor Abschluss des Weaningprozesses aufgrund von Komplikationen verlegt wurden und deren Outcome somit ungewiss blieb, so dass die Mortalität in der vorliegenden Arbeit tendenziell unterschätzt ist.

In der Arbeit von VITACCA et al. bewirkte die Durchführung des Weaningprozesses nach Protokoll eine Verkürzung der Weaning- und Beatmungsdauer und hatte zudem einen positiven Einfluss auf das Weaningoutcome [32]. Die mittlere Beatmungsdauer im vorliegenden Kollektiv betrug 48,8 Tage. Der Unterschied in der Beatmungsdauer zwischen den beiden Weaninggruppen war statistisch signifikant. Die mittlere Weaningdauer im Gesamtkollektiv betrug in der vorliegenden Studie 20,8 Tage, der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war ebenfalls statistisch signifikant. Das Weaning dauerte bei Patienten der Weaningkategorie 3b und 3c ca. 6 Tage länger als bei Patienten der Weaningkategorie 3a. Dies spiegelt letztlich die Bemühungen des Behandlungsteams wieder, auch jene Patienten über einen längeren Zeitraum vom Ventilator zu entwöhnen.

In der Literatur existieren Studien, die sich explizit mit dem Thema des Outcome nach prolongierter Beatmung im Sinne von Mortalität und Überleben oder aber Komplikationen während Langzeitbeatmung beschäftigen. Es ist bekannt, dass mit der Dauer der maschinellen Beatmung die Inzidenz von beatmungs-assoziierten Komplikationen steigt [7] und gleichzeitig das Langzeitüberleben sinkt [1, 103]. Einen Zusammenhang zwischen prolongierter Beatmung und Weaningoutcome untersuchten deutlich weniger Studien. MAGNET et al. konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Entwöhnung von der Beatmung höher ist, wenn die Patienten zuvor weniger als 30 Tage beatmet werden [79]. Die Dauer der Beatmung bezieht sich in dieser Studie auf die Dauer der Beatmung bis zur Durchführung des SBT. Patienten der vorliegenden Kohorte wurden bis zum Zeitpunkt des ersten SBT kürzer beatmet, so dass ein direkter Vergleich mit dieser Studie nicht möglich erscheint. Letztendlich lässt sich die Frage nach einem Zusammenhang zwischen der Beatmungsdauer und der Weaningdauer am vorliegenden Kollektiv nicht abschließend beantworten.

Die Liegedauer in der Weaningeinheit war statistisch signifikant länger bei Patienten, die von der Beatmung nicht erfolgreich entwöhnt werden konnten und betrug im Durchschnitt 58,9 Tage vs. 41 Tage bei erfolgreich von der Beatmung entwöhnten Patienten. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die Liegedauer im Weaningzentrum [104] oder die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer [82] mit einem schlechteren Weaningoutcome assoziiert sind, worauf die Ergebnisse der vorgelegten Studie ebenfalls

hindeuten. Einerseits ist die Liegedauer aufgrund einer längeren Weaningdauer bei Patienten der Kategorien 3b und 3c länger, andererseits sind die Anforderungen an das Entlassungsmanagement beatmeter Patienten hoch und die Anbindung an geeignete medizinische, therapeutische und pflegerische Nachsorgestrukturen ist sehr zeitaufwändig [15].

In der vorliegenden Studie wurden 44,5% der Patienten nach abgeschlossenem Weaning in eine neurologische Frührehabilitation oder in eine pneumologische Rehabilitation entlassen. Die Zahlen liegen etwas höher im Vergleich zu den Daten aus der WeanNet Studie [19], in der 31,5% der Patienten in Rehabilitationskliniken verlegt wurden. Ein wichtiges Ziel der Frührehabilitation für Patienten nach abgeschlossenem Weaning ist es, die atemmuskuläre Kompetenz weiter zu verbessern, die Gehstrecken zu verlängern und somit die Lebensqualität dieser Patienten zu optimieren. [15].

## 4.6 Limitationen der Studie

Eine Limitation der vorliegenden Studie ist das retrospektive Design. Zur Erhebung der Patientendaten und der Komorbiditäten wurde vor allem die ärztliche Dokumentation herangezogen und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund des retrospektiven Studiendesigns klinische Informationen und Diagnosen nur unvollständig erfasst wurden. Ebenso ist anzumerken, dass durch die rein retrospektive Erfassung der Studiendaten die Auswahl der untersuchten Parameter begrenzt war und weitere mögliche Weaningprädiktoren, bzw. potentielle Unterschiede zwischen beiden Weaningkategorien nicht untersucht werden konnten. Dazu gehören vor allem eine echokardiographische und laborchemische (NT-proBNP) Beurteilung des kardialen Status vor und nach der Durchführung des Spontanatemversuchs und eine sonographische Analyse der Zwerchfellkontraktion. Es wäre empfehlenswert, die o.g. Parameter auf einen potentiellen Einfluss auf das Weaningoutcome in einer prospektiven Studie zu untersuchen.

# Zusammenfassung

Die maschinelle Beatmung ist eine lebensrettende Maßnahme, die aber auch Komplikationen mit sich bringt. Ein Großteil der maschinell beatmeten Patient kann schnell und einfach von der Beatmung entwöhnt werden. Eine Herausforderung für das Gesundheitssystem sind Patienten, die von der Beatmung in einem prolongierten Prozess entwöhnt werden müssen. Die Behandlung dieser Patienten im prolongierten Weaning ist einerseits mit erheblichen Kosten und einem hohen Zeitaufwand und andererseits mit einer erhöhten Mortalitäts- und Komplikationsrate für die Patienten verbunden. Dies erfordert eine spezielle Expertise des behandelnden Teams und sollte in einem zertifiziertem Zentrum durchgeführt werden.

Die vorliegende Arbeit wurde mit der Intention durchgeführt, die Studienpopulation der Weaningpatienten eines zertifizierten Weaningzentrums zu charakterisieren. Um den Verlauf und das Outcome des prolongierten Weanings und die Ursachen des Weaningversagens besser verstehen und ggf. optimieren zu können, wurden folgende Fragen formuliert:

1. Ist eine COPD ein relevanter Faktor hinsichtlich des prolongierten Weanings?
2. Gibt es Unterschiede in atemmechanischen Parametern und Ventilatorvariablen zwischen Patienten in der Weaningerfolg- bzw. Weaningversagenngruppe?
3. Zeigen sich Unterschiede bezüglich des Spontanatemversuches zwischen Patienten in der Weaningerfolg- bzw. Weaningversagenngruppe?

Insgesamt wurden 92 Patienten in diese retrospektive, monozentrische Studie eingeschlossen. 46% der Patienten konnte von der Beatmung erfolgreich entwöhnt werden und 54% benötigte am Ende des Weaning eine nicht-invasive oder invasive Form der Beatmungsunterstützung. Es ergaben sich keine statistisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen Merkmale und der demographischen Faktoren zwischen den Gruppen (Weaningerfolg und Weaningversagen). Die Dauer des Weaningprozesses war statistisch signifikant länger bei Patienten in der Weaningversagenngruppe.

Bezüglich der Komorbiditäten und der zur Beatmung führenden Grunderkrankung konnte gezeigt werden, dass die COPD und die COPD-Exazerbation als Beatmungsursache erheblich häufiger in der Weaningversagenngruppe auftraten. COPD als Komorbidität

wurde bereits in früheren Studien als negativer Prädiktor des Weaningoutcomes beschrieben.

Die Ergebnisse dieser Studie sind hinweisend darauf, dass es Unterschiede in atemmechanischen Parametern zwischen Patienten mit Weaningerfolg und Weaningversagen gibt. Patienten, die von der Beatmung nicht erfolgreich entwöhnt werden konnten, wiesen höhere Werte für Mechanical power, Mechanical power bezogen auf Lungen-Thorax-Compliance, Idealgewicht und Minutenvolumen auf, indirekt hinweisend auf eine erhöhte erforderliche Atemleistung des Patienten in Spontanatmung. Ventilatory ratio als Ausdruck einer erhöhten Totraumventilation war ebenfalls in der Weaningversagenengruppe signifikant erhöht.

Es ergaben sich in der vorliegenden retrospektiven Studie deutliche Unterschiede in den blutgasanalytischen Werten vor und nach der Durchführung des Spontanatemversuchs in beiden Gruppen. Der  $PaCO_2$ -Wert war bei Weaningversagern signifikant höher sowohl vor als auch nach der Durchführung des ersten Spontanatemversuchs. Die Patienten, die von der Beatmung nicht erfolgreich entwöhnt werden konnten, wiesen eine deutlich höhere Rate des Scheiterns des ersten Spontanatemversuches auf, am häufigsten aufgrund einer sich am Ende des SBT einstellenden Hyperkapnie.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass es atemmechanische Parameter gibt, die indirekt hinweisend sind auf eine erhöhte Atemleistung des Patienten unter Spontanatmung und dabei auch prädiktiv sein können für das Ergebnis des prolongierten Weaning, dessen pathophysiologische Basis eine Ungleichgewicht zwischen atemmuskulärer Last und Kapazität darstellt. Es erscheint sinnvoll, eine prospektive, randomisierte, klinische Studie durchzuführen, um festzustellen, ob die höheren Werte der atemmechanischen Parameter unmittelbar vor dem ersten Spontanatemversuch bei nichtzuentwöhnenden Patienten reproduzierbar sind und als Prädiktor eines Weaningversagens betrachtet werden können. Um diese Fragestellung zu beantworten wurde bereits in der Klinik Schillerhöhe eine prospektive Studie begonnen. Die Ergebnisse sind derzeit noch abzuwarten. Letztlich gibt es in der Forschung auf dem Gebiet des prolongierten Weanings noch viel zu tun, um die korrigierbaren Einflussfaktoren zu identifizieren und somit den Weaningverlauf positiv beeinflussen zu können. Insbesondere muss die Pathophysiologie des Weaningversagens noch genauer erforscht werden. Es wäre daher wünschenswert, einerseits die Rolle der Atemmuskulatur, insbesondere des Zwerchfells, andererseits die Rolle der kardiovaskulären Dysfunktion in der Entstehung der Respiratorabhängigkeit zu untersuchen.

# Literaturverzeichnis

- [1] B. Schönhofer u. a. „Survival of mechanically ventilated patients admitted to a specialised weaning centre“. In: *Intensive Care Medicine* 28.7 (Juli 2002), S. 908–916. DOI: 10.1007/s00134-002-1287-5.
- [2] Ewan Goligher und Niall D Ferguson. „Mechanical ventilation: epidemiological insights into current practices.“ In: *Current Opinion in Critical Care* 15.1 (Feb. 2009), S. 44–51. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283220df2.
- [3] B. Schönhofer. „WeanNet: Das Netzwerk pneumologischer Weaningzentren“. In: *Pneumologie* 73.2 (Feb. 2019), S. 74–80. DOI: 10.1055/a-0828-9710.
- [4] Hannah Wunsch u. a. „The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States\*.“ In: *Critical Care Medicine* 38.10 (Okt. 2010), S. 1947–1953. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181ef4460.
- [5] Martin J. Tobin. „Mechanical ventilation.“ In: *The New England Journal of Medicine* 330 (1994), S. 1056–1061.
- [6] Andrés Esteban u. a. „Effect of Spontaneous Breathing Trial Duration on Outcome of Attempts to Discontinue Mechanical Ventilation“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159.2 (Feb. 1999), S. 512–518. DOI: 10.1164/ajrccm.159.2.9803106.
- [7] Susan K. Pingleton. „Complications of Acute Respiratory Failure“. In: *Medical Clinics of North America* 67.3 (Mai 1983), S. 725–746. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)31200-7.
- [8] Scott K. Epstein, Ronald L. Ciubotaru und John B. Wong. „Effect of Failed Extubation on the Outcome of Mechanical Ventilation“. In: *Chest* 112.1 (Juli 1997), S. 186–192. DOI: 10.1378/chest.112.1.186.
- [9] Robert C. Rothaar und Scott K. Epstein. „Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention.“ In: *Current Opinion in Critical Care* 9.1 (Feb. 2003), S. 59–66. DOI: 10.1097/00075198-200302000-00011.
- [10] J.-M. Boles u. a. „Weaning from mechanical ventilation“. In: *The European Respiratory Journal* 29.5 (Mai 2007), S. 1033–1056. DOI: 10.1183/09031936.00010206.

- [11] Andrés Esteban u. a. „Characteristics and Outcomes in Adult Patients Receiving Mechanical Ventilation: A 28-Day International Study“. In: *JAMA* 287.3 (16. Jan. 2002), S. 345–355. DOI: 10.1001/jama.287.3.345.
- [12] B. Schönhofer u. a. „WeanNet: Das Netzwerk pneumologischer Weaningzentren“. In: *Pneumologie* 68.11 (8. Okt. 2014), S. 737–742. DOI: 10.1055/s-0034-1377956.
- [13] Denise Mifsud Bonnici u. a. „Prospective observational cohort study of patients with weaning failure admitted to a specialist weaning, rehabilitation and home mechanical ventilation centre“. In: *BMJ Open* 6.3 (März 2016), e010025. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010025.
- [14] D V Pilcher. „Outcomes, cost and long term survival of patients referred to a regional weaning centre“. In: *Thorax* 60.3 (1. März 2005), S. 187–192. DOI: 10.1136/thx.2004.026500.
- [15] B. Schönhofer u. a. *Prolongiertes Weaning*. 29. Aug. 2019. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/11/020-015.html> (besucht am 21.11.2019).
- [16] G-C. Funk u. a. „Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories“. In: *European Respiratory Journal* 35.1 (1. Jan. 2010), S. 88–94. DOI: 10.1183/09031936.00056909.
- [17] Gaëtan Béduneau u. a. „Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195.6 (15. März 2017), S. 772–783. DOI: 10.1164/rccm.201602-03200C.
- [18] Marya D. Zilberberg u. a. „Growth in adult prolonged acute mechanical ventilation: Implications for healthcare delivery\*.“ In: *Critical Care Medicine* 36.5 (Mai 2008), S. 1451–1455. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181691a49.
- [19] WeanNet Study Group. „WeanNet: Das Netzwerk von Weaning-Einheiten der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)“. In: *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 141.18 (6. Sep. 2016), e166–e172. DOI: 10.1055/s-0042-112345.
- [20] Christopher E. Cox u. a. „Increase in tracheostomy for prolonged mechanical ventilation in North Carolina, 1993–2002.“ In: *Critical Care Medicine* 32.11 (Nov. 2004), S. 2219–2226. DOI: 10.1097/01.CCM.0000145232.46143.40.
- [21] Bradley D. Freeman u. a. „A Meta-analysis of Prospective Trials Comparing Percutaneous and Surgical Tracheostomy in Critically Ill Patients“. In: *Chest* 118.5 (Nov. 2000), S. 1412–1418. DOI: 10.1378/chest.118.5.1412.
- [22] Ghiani A. Paderewska J. u. a. „Variables predicting weaning outcome in prolonged mechanically ventilated tracheotomized patients: a retrospective study“. In: *Journal of Intensive Care* 8.1 (Dez. 2020), S. 19. DOI: 10.1186/s40560-020-00437-4.

- [23] Andrés Esteban u. a. „Extubation Outcome after Spontaneous Breathing Trials with T-Tube or Pressure Support Ventilation“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 156.2 (Aug. 1997), S. 459–465. DOI: 10.1164/ajrccm.156.2.9610109.
- [24] E. Wesley Ely u. a. „Effect on the Duration of Mechanical Ventilation of Identifying Patients Capable of Breathing Spontaneously“. In: *New England Journal of Medicine* 335.25 (19. Dez. 1996), S. 1864–1869. DOI: 10.1056/NEJM199612193352502.
- [25] C. Haberthur u. a. „Extubation after breathing trials with automatic tube compensation, T-tube, or pressure support ventilation“. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 46.8 (Sep. 2002), S. 973–979. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2002.460808.x.
- [26] Carles Subirà u. a. „Effect of Pressure Support vs T-Piece Ventilation Strategies During Spontaneous Breathing Trials on Successful Extubation Among Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial“. In: *JAMA* 321.22 (11. Juni 2019), S. 2175. DOI: 10.1001/jama.2019.7234.
- [27] Andreas Perren u. a. „Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation“. In: *Intensive Care Medicine* 28.8 (Aug. 2002), S. 1058–1063. DOI: 10.1007/s00134-002-1353-z.
- [28] Donald P Jones u. a. „Positive End-Expiratory Pressure vs T-Piece“. In: *Chest* 100.6 (Dez. 1991), S. 1655–1659. DOI: 10.1378/chest.100.6.1655.
- [29] Neil MacIntyre. „Discontinuing Mechanical Ventilatory Support“. In: *Chest* 132.3 (Sep. 2007), S. 1049–1056. DOI: 10.1378/chest.06-2862.
- [30] Andrés Esteban und José F Solsona. „A Comparison of Four Methods of Weaning Patients from Mechanical Ventilation“. In: *The New England Journal of Medicine* (1995), S. 6.
- [31] Amal Jubran u. a. „Effect of Pressure Support vs Unassisted Breathing Through a Tracheostomy Collar on Weaning Duration in Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation: A Randomized Trial“. In: *JAMA* 309.7 (20. Feb. 2013), S. 671. DOI: 10.1001/jama.2013.159.
- [32] Michele Vitacca u. a. „Comparison of Two Methods for Weaning Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Requiring Mechanical Ventilation for More Than 15 Days“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164.2 (15. Juli 2001), S. 225–230. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2008160.
- [33] L Brochard u. a. „Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation.“ In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 150.4 (Okt. 1994), S. 896–903. DOI: 10.1164/ajrccm.150.4.7921460.

- [34] Douglas R. Gracey u. a. „Outcomes of Patients Admitted to a Chronic Ventilator-Dependent Unit in an Acute-Care Hospital“. In: *Mayo Clinic Proceedings* 67.2 (Feb. 1992), S. 131–136. DOI: 10.1016/S0025-6196(12)61313-5.
- [35] Asok Dasgupta u. a. „Four-Year Experience With a Unit for Long-term Ventilation (Respiratory Special Care Unit) at the Cleveland Clinic Foundation“. In: *Chest* 116.2 (Aug. 1999), S. 447–455. DOI: 10.1378/chest.116.2.447.
- [36] Shannon S. Carson u. a. „Outcomes after Long-Term Acute Care: An Analysis of 133 Mechanically Ventilated Patients“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159.5 (Mai 1999), S. 1568–1573. DOI: 10.1164/ajrccm.159.5.9809002.
- [37] T. Vassilakopoulos, S. Zakyntinos und Ch. Roussos. „Respiratory muscles and weaning failure“. In: *European Respiratory Journal* 9.11 (1. Nov. 1996), S. 2383–2400. DOI: 10.1183/09031936.96.09112383.
- [38] Sanford Levine u. a. „Rapid Disuse Atrophy of Diaphragm Fibers in Mechanically Ventilated Humans“. In: *New England Journal of Medicine* 358.13 (27. März 2008), S. 1327–1335. DOI: 10.1056/NEJMoa070447.
- [39] H.-J. Kabitz, W. Windisch und B. Schönhofer. „Ventilator induzierter Zwerchfell-schaden: ein Update“. In: *Pneumologie* 67.8 (1. Juli 2013), S. 435–441. DOI: 10.1055/s-0033-1344241.
- [40] Won Young Kim u. a. „Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: Influence on weaning from mechanical ventilation\*.“ In: *Critical Care Medicine* 39.12 (Dez. 2011), S. 2627–2630. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182266408.
- [41] Pongdhep Theerawit u. a. „Diaphragmatic parameters by ultrasonography for predicting weaning outcomes“. In: *BMC Pulmonary Medicine* 18.1 (Dez. 2018), S. 175. DOI: 10.1186/s12890-018-0739-9.
- [42] Jonne Doorduyn, Johannes G. van der Hoeven und Leo M.A. Heunks. „The differential diagnosis for failure to wean from mechanical ventilation.“ In: *Current Opinion in Anaesthesiology* 29.2 (Apr. 2016), S. 150–157. DOI: 10.1097/ACO.000000000000297.
- [43] M. J. Rumbak u. a. „Significant tracheal obstruction causing failure to wean in patients requiring prolonged mechanical ventilation: a forgotten complication of long-term mechanical ventilation“. In: *Chest* 115.4 (Apr. 1999), S. 1092–1095. DOI: 10.1378/chest.115.4.1092.
- [44] M. L. Coussa u. a. „Partitioning of work of breathing in mechanically ventilated COPD patients“. In: *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 75.4 (Okt. 1993), S. 1711–1719. DOI: 10.1152/japp1.1993.75.4.1711.



- [45] Yugo Okabe u. a. „Lung-thorax compliance measured during a spontaneous breathing trial is a good index of extubation failure in the surgical intensive care unit: a retrospective cohort study“. In: *Journal of Intensive Care* 6.1 (Dez. 2018), S. 44. DOI: 10.1186/s40560-018-0313-9.
- [46] Susan K. Frazier. „Cardiovascular Effects of Mechanical Ventilation and Weaning“. In: *Nursing Clinics of North America* 43.1 (März 2008), S. 1–15. DOI: 10.1016/j.cnur.2007.10.001.
- [47] John M Luce. „The Cardiovascular Effects of Mechanical Ventilation and Positive End-Expiratory Pressure“. In: *JAMA* (Aug. 1984), S. 5.
- [48] Christina Routsis u. a. „Weaning failure of cardiovascular origin: how to suspect, detect and treat—a review of the literature“. In: *Annals of Intensive Care* 9.1 (Dez. 2019), S. 6. DOI: 10.1186/s13613-019-0481-3.
- [49] Jean-Louis Teboul. „Weaning-induced cardiac dysfunction: where are we today?“ In: *Intensive Care Medicine* 40.8 (Aug. 2014), S. 1069–1079. DOI: 10.1007/s00134-014-3334-4.
- [50] F. Meyer und B. Schönhofer. „Herz und Weaning“. In: *Pneumologie* 63.5 (Mai 2009), S. 276–281. DOI: 10.1055/s-0028-1119719.
- [51] Eleni Ischaki und Theodoros Vassilakopoulos. „Pathophysiology of weaning failure“. In: *Non-invasive Ventilation and Weaning: Principles and Practice*. Hrsg. von Mark Elliott, Stefano Nava und Bernd Schönhofer. CRC Press, 24. Sep. 2010, S. 521–529. DOI: 10.1201/b13434-73.
- [52] Emilia Nozawa u. a. „Factors Associated With Failure of Weaning From Long-term Mechanical Ventilation After Cardiac Surgery“. In: *International Heart Journal* 46.5 (2005), S. 819–831. DOI: 10.1536/ihj.46.819.
- [53] Anupama Upadya u. a. „Fluid balance and weaning outcomes“. In: *Intensive Care Medicine* 31.12 (Dez. 2005), S. 1643–1647. DOI: 10.1007/s00134-005-2801-3.
- [54] Jean-Louis Teboul, Xavier Monnet und Christian Richard. „Weaning failure of cardiac origin: recent advances“. In: *Critical Care* (März 2010), S. 5.
- [55] F. Lemaire u. a. „Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation“. In: *Anesthesiology* 69.2 (Aug. 1988), S. 171–179. DOI: 10.1097/00000542-198808000-00004.
- [56] Bouchra Lamia u. a. „Echocardiographic diagnosis of pulmonary artery occlusion pressure elevation during weaning from mechanical ventilation“. In: *Critical Care Medicine* 37.5 (Mai 2009), S. 1696–1701. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819f13d0.
- [57] Mathieu Jozwiak, Jean-Louis Teboul und Xavier Monnet. „Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications“. In: *Annals of Intensive Care* 5.1 (Dez. 2015), S. 38. DOI: 10.1186/s13613-015-0081-9.

- [58] Martin Dres u. a. „Extravascular lung water, B-type natriuretic peptide, and blood volume contraction enable diagnosis of weaning-induced pulmonary edema“. In: *Critical Care Medicine* 42.8 (Aug. 2014), S. 1882–1889. DOI: 10.1097/CCM.000000000000295.
- [59] Susan K. Frazier u. a. „Prevalence of myocardial ischemia during mechanical ventilation and weaning and its effects on weaning success“. In: *Heart & Lung* 35.6 (Nov. 2006), S. 363–373. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2005.12.006.
- [60] W. E. Hurford u. a. „Myocardial perfusion as assessed by thallium-201 scintigraphy during the discontinuation of mechanical ventilation in ventilator-dependent patients“. In: *Anesthesiology* 74.6 (Juni 1991), S. 1007–1016. DOI: 10.1097/0000542-199106000-00007.
- [61] W. E. Hurford und F. Favorito. „Association of myocardial ischemia with failure to wean from mechanical ventilation“. In: *Critical Care Medicine* 23.9 (Sep. 1995), S. 1475–1480. DOI: 10.1097/00003246-199509000-00006.
- [62] A. Abalos u. a. „Myocardial ischemia during the weaning period“. In: *American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses* 1.3 (Nov. 1992), S. 32–36.
- [63] Wissam Chatila u. a. „Cardiac Ischemia During Weaning From Mechanical Ventilation“. In: *Chest* 109.6 (Juni 1996), S. 1577–1583. DOI: 10.1378/chest.109.6.1577.
- [64] E Wesley Ely u. a. „Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit“. In: *JAMA* (Apr. 2004), S. 10.
- [65] Armand Mekontso Dessap u. a. „Delirium and Circadian Rhythm of Melatonin During Weaning From Mechanical Ventilation“. In: *Chest* 148.5 (Nov. 2015), S. 1231–1241. DOI: 10.1378/chest.15-0525.
- [66] Kyeongman Jeon u. a. „Impact of delirium on weaning from mechanical ventilation in medical patients: Delirium and weaning difficulty“. In: *Respirology* 21.2 (Feb. 2016), S. 313–320. DOI: 10.1111/resp.12673.
- [67] Amal Jubran u. a. „Depressive disorders during weaning from prolonged mechanical ventilation“. In: *Intensive Care Medicine* 36.5 (Mai 2010), S. 828–835. DOI: 10.1007/s00134-010-1842-4.
- [68] Nazir I Lone und Timothy S Walsh. „Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit“. In: *Critical Care* 15.2 (2011), R102. DOI: 10.1186/cc10117.
- [69] Douglas R. Gracey u. a. „The Mayo Ventilator-Dependent Rehabilitation Unit: A 5-Year Experience“. In: *Mayo Clinic Proceedings* 72.1 (Jan. 1997), S. 13–19. DOI: 10.4065/72.1.13.
- [70] David J. Scheinhorn u. a. „Post-ICU Mechanical Ventilation“. In: *Chest* 111.6 (Juni 1997), S. 1654–1659. DOI: 10.1378/chest.111.6.1654.

- [71] S. Nava u. a. „Survival and prediction of successful ventilator weaning in COPD patients requiring mechanical ventilation for more than 21 days“. In: *European Respiratory Journal* 7.9 (1. Sep. 1994), S. 1645–1652. DOI: 10.1183/09031936.94.07091645.
- [72] Maureen Meade u. a. „Predicting Success in Weaning From Mechanical Ventilation“. In: *Chest* 120.6 (Dez. 2001), 400S–424S. DOI: 10.1378/chest.120.6\_suppl.400S.
- [73] Melvin L Morganroth u. a. „Criteria for Weaning From Prolonged Mechanical Ventilation“. In: *Archives of Internal Medicine* (Mai 1984), S. 5.
- [74] Steven A Sahn. „Weaning From Mechanical Ventilation“. In: *JAMA* (Mai 2015), S. 5.
- [75] Catherine S. H. Sassoon und C. Kees Mahutte. „Airway Occlusion Pressure and Breathing Pattern as Predictors of Weaning Outcome“. In: *American Review of Respiratory Disease* 148.4 (Okt. 1993), S. 860–866. DOI: 10.1164/ajrccm/148.4\_Pt\_1.860.
- [76] J. Ferdinand Fiastro u. a. „Comparison of Standard Weaning Parameters and the Mechanical Work of Breathing in Mechanically Ventilated Patients“. In: *Chest* 94.2 (Aug. 1988), S. 232–238. DOI: 10.1378/chest.94.2.232.
- [77] M.D. Yang Karl L. „A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation.“ In: *The New England Journal of Medicine* 324.21 (23. Mai 1991), S. 1445–1450.
- [78] Jacobo Sellares u. a. „Predictors of prolonged weaning and survival during ventilator weaning in a respiratory ICU“. In: *Intensive Care Medicine* 37.5 (Mai 2011), S. 775–784. DOI: 10.1007/s00134-011-2179-3.
- [79] Friederike Sophie Magnet u. a. „Clinical evidence for respiratory insufficiency type II predicts weaning failure in long-term ventilated, tracheotomised patients: a retrospective analysis“. In: *Journal of Intensive Care* 6.1 (Dez. 2018), S. 67. DOI: 10.1186/s40560-018-0338-0.
- [80] Antuani Rafael Baptistella u. a. „Predictive factors of weaning from mechanical ventilation and extubation outcome: A systematic review“. In: *Journal of Critical Care* 48 (Dez. 2018), S. 56–62. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.08.023.
- [81] Peter H. Bagley und Elaine Cooney. „A Community-Based Regional Ventilator Weaning Unit“. In: *Chest* 111.4 (Apr. 1997), S. 1024–1029. DOI: 10.1378/chest.111.4.1024.
- [82] A. James Mamary u. a. „Survival in Patients Receiving Prolonged Ventilation: Factors that Influence Outcome“. In: *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine* 5 (Jan. 2011), CCRPM.S6649. DOI: 10.4137/CCRPM.S6649.

- [83] Andrew S. Levey u. a. „Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)“. In: *Kidney International* 67.6 (Juni 2005), S. 2089–2100. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.
- [84] William D. Travis u. a. „An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 188.6 (15. Sep. 2013), S. 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- [85] Knaus W, Wagner DP und Draper EA. „APACHE II: A severity disease classification system.“ In: *Critical Care Medicine* 13 (1985), S. 818–829.
- [86] Mary E. Charlson u. a. „A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation“. In: *Journal of Chronic Diseases* 40.5 (Jan. 1987), S. 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- [87] Ary Serpa Neto u. a. „Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts“. In: *Intensive Care Medicine* 44.11 (Nov. 2018), S. 1914–1922. DOI: 10.1007/s00134-018-5375-6.
- [88] Massimo Cressoni u. a. „Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury:“ In: *Anesthesiology* 124.5 (Mai 2016), S. 1100–1108. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001056.
- [89] Tobias Becher u. a. „Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation“. In: *Intensive Care Medicine* 45.9 (Sep. 2019), S. 1321–1323. DOI: 10.1007/s00134-019-05636-8.
- [90] L. Gattinoni u. a. „Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power“. In: *Intensive Care Medicine* 42.10 (Okt. 2016), S. 1567–1575. DOI: 10.1007/s00134-016-4505-2.
- [91] Pratik Sinha u. a. „Analysis of ventilatory ratio as a novel method to monitor ventilatory adequacy at the bedside“. In: *Critical Care* 17.1 (2013), R34. DOI: 10.1186/cc12541.
- [92] David J. Scheinhorn u. a. „Predictors of Weaning After 6 Weeks of Mechanical Ventilation“. In: *Chest* 107.2 (Feb. 1995), S. 500–505. DOI: 10.1378/chest.107.2.500.
- [93] Jung-Rern Jiang u. a. „Predicting weaning and extubation outcomes in long-term mechanically ventilated patients using the modified Burns Wean Assessment Program scores: Weaning score and extubation outcome“. In: *Respirology* 19.4 (Mai 2014), S. 576–582. DOI: 10.1111/resp.12266.

- [94] Martin H. Kollef, Jeana D. O'Brien und Patricia Silver. „The Impact of Gender on Outcome From Mechanical Ventilation“. In: *Chest* 111.2 (Feb. 1997), S. 434–441. DOI: 10.1378/chest.111.2.434.
- [95] Scott K. Epstein und Van Vuong. „Lack of Influence of Gender on Outcomes of Mechanically Ventilated Medical ICU Patients“. In: *Chest* 116.3 (Sep. 1999), S. 732–739. DOI: 10.1378/chest.116.3.732.
- [96] David J. Scheinhorn u. a. „Ventilator-Dependent Survivors of Catastrophic Illness Transferred to 23 Long-term Care Hospitals for Weaning From Prolonged Mechanical Ventilation“. In: *Chest* 131.1 (Jan. 2007), S. 76–84. DOI: 10.1378/chest.06-1079.
- [97] Urrutia Urrutia Isabel u. a. „Smoking habit, respiratory symptoms and lung function in young adults“. In: *European Journal of Public Health* 15.2 (1. Apr. 2005), S. 160–165. DOI: 10.1093/eurpub/cki113.
- [98] P. Pelosi u. a. „Respiratory system mechanics in sedated, paralyzed, morbidly obese patients“. In: *Journal of Applied Physiology* 82.3 (1. März 1997), S. 811–818. DOI: 10.1152/jappl.1997.82.3.811.
- [99] Paolo Pelosi u. a. „Total Respiratory System, Lung, and Chest Wall Mechanics in Sedated-Paralyzed Postoperative Morbidly Obese Patients“. In: *Chest* 109.1 (Jan. 1996), S. 144–151. DOI: 10.1378/chest.109.1.144.
- [100] M. G. Sampson und A. E. Grassino. „Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing“. In: *Journal of Applied Physiology* 55.4 (1. Okt. 1983), S. 1269–1276. DOI: 10.1152/jappl.1983.55.4.1269.
- [101] James M. O'Brien u. a. „Excess Body Weight Is Not Independently Associated with Outcome in Mechanically Ventilated Patients with Acute Lung Injury“. In: *Annals of Internal Medicine* 140.5 (2. März 2004), S. 338. DOI: 10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00009.
- [102] Sun Li-dong, Guo Chang-sheng und Zhao Zi-yu. „Explore the influence of BMI in the optimal time of weaning from sequential mechanical ventilation for severity chronic obstructive pulmonary disease“. In: *BMC Emergency Medicine* 13 (S1 Juli 2013), S1. DOI: 10.1186/1471-227X-13-S1-S1.
- [103] Amal Jubran u. a. „Long-Term Outcome after Prolonged Mechanical Ventilation. A Long-Term Acute-Care Hospital Study“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 199.12 (15. Juni 2019), S. 1508–1516. DOI: 10.1164/rccm.201806-11310C.
- [104] Yao-Kuang Wu u. a. „Predictors of successful weaning from prolonged mechanical ventilation in Taiwan“. In: *Respiratory Medicine* 103.8 (Aug. 2009), S. 1189–1195. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.02.005.

- [105] Md Sayedul Islam. „APACHE Score as a Predictive Indices for Weanability from Mechanical Ventilation“. In: *Bangladesh Critical Care Journal* 1.1 (30. März 2013), S. 18–22. DOI: 10.3329/bccj.v1i1.14360.
- [106] Anna Rojek-Jarmuła, Rainer Hombach und Łukasz J Krzych. „APACHE II score cannot predict successful weaning from prolonged mechanical ventilation“. In: *Chronic Respiratory Disease* 14.3 (Aug. 2017), S. 270–275. DOI: 10.1177/1479972316687100.
- [107] B. Schönhofer u. a. „The use of APACHE II prognostic system in difficult-to-wean patients after long-term mechanical ventilation“. In: *European Journal of Anaesthesiology* 21.7 (Juli 2004), S. 558–565. DOI: 10.1017/s0265021504007100.
- [108] Shereen Farghaly, Ali A Hasan und Hoda A Makhlof. „Assessment of ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease using transthoracic ultrasonography“. In: *Egyptian Journal of Bronchology* (Jan. 2020), S. 8.
- [109] Yao-Kuang Wu u. a. „Predictors of successful weaning from prolonged mechanical ventilation in Taiwan“. In: *Respiratory Medicine* 103.8 (Aug. 2009), S. 1189–1195. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.02.005.
- [110] David C Chao, David J Scheinhorn und Meg Stearn-Hassenpflug. „Impact of renal dysfunction on weaning from prolonged mechanical ventilation“. In: *Critical Care* (1997), S. 5.
- [111] Peter H. Bagley und Elaine Cooney. „A Community-Based Regional Ventilator Weaning Unit“. In: *Chest* 111.4 (Apr. 1997), S. 1024–1029. DOI: 10.1378/chest.111.4.1024.
- [112] Jo Ann Brooks-Brunn. „Predictors of Postoperative Pulmonary Complications Following Abdominal Surgery“. In: *Chest* 111.3 (März 1997), S. 564–571. DOI: 10.1378/chest.111.3.564.
- [113] J. Maher u. a. „Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator“. In: *Intensive Care Medicine* 21.9 (Sep. 1995), S. 737–743. DOI: 10.1007/BF01704741.
- [114] M. Kojicic u. a. „Long-Term Survival in Patients With Tracheostomy and Prolonged Mechanical Ventilation in Olmsted County, Minnesota“. In: *Respiratory Care* 56.11 (1. Nov. 2011), S. 1765–1770. DOI: 10.4187/respcare.01096.
- [115] Georg-Christian Funk u. a. „Prevalence and prognosis of COPD in critically ill patients between 1998 and 2008“. In: *European Respiratory Journal* 41.4 (Apr. 2013), S. 792–799. DOI: 10.1183/09031936.00226411.
- [116] Denise Mifsud Bonnici u. a. „Prospective observational cohort study of patients with weaning failure admitted to a specialist weaning, rehabilitation and home mechanical ventilation centre“. In: *BMJ Open* 6.3 (März 2016), e010025. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010025.

- [117] Richard Menzies, William Gibbons und Peter Goldberg. „Determinants of Weaning and Survival Among Patients with COPD Who Require Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Failure“. In: *Chest* 95.2 (Feb. 1989), S. 398–405. DOI: 10.1378/chest.95.2.398.
- [118] James C Hogg, Liliana Buzatu und Harvey O Coxson. „The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease“. In: *The New England Journal of Medicine* (2004), S. 9.
- [119] Martin J Tobin, Franco Laghi und Laurent Brochard. „Role of the respiratory muscles in acute respiratory failure of COPD: lessons from weaning failure“. In: *J Appl Physiol* 107 (2009), S. 9.
- [120] Denis E. O’Donnell, Susan M. Revill und Katherine A. Webb. „Dynamic Hyperinflation and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164.5 (Sep. 2001), S. 770–777. DOI: 10.1164/ajrccm.164.5.2012122.
- [121] M I Polkey u. a. „Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease.“ In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 154.5 (Nov. 1996), S. 1310–1317. DOI: 10.1164/ajrccm.154.5.8912741.
- [122] A. Jubran und M. J. Tobin. „Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 155.3 (März 1997), S. 906–915. DOI: 10.1164/ajrccm.155.3.9117025.
- [123] Shereen Farghaly u. a. „Brain natriuretic peptide as a predictor of weaning from mechanical ventilation in patients with respiratory illness“. In: *Australian Critical Care* 28.3 (Aug. 2015), S. 116–121. DOI: 10.1016/j.aucc.2014.12.002.
- [124] Shailaja J. Hayden u. a. „Anemia in Critical Illness: Insights into Etiology, Consequences, and Management“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185.10 (15. Mai 2012), S. 1049–1057. DOI: 10.1164/rccm.201110-1915CI.
- [125] Michael R. Silver. „Anemia in the Long-term Ventilator-Dependent Patient With Respiratory Failure“. In: *Chest* 128.5 (Nov. 2005), 568S–575S. DOI: 10.1378/chest.128.5\_suppl\_2.568S.
- [126] Paul C. Hébert u. a. „Do Blood Transfusions Improve Outcomes Related to Mechanical Ventilation?“ In: *Chest* 119.6 (Juni 2001), S. 1850–1857. DOI: 10.1378/chest.119.6.1850.
- [127] Alessandro Ghiani u. a. „Anemia and red blood cell transfusion practice in prolonged mechanically ventilated patients admitted to a specialized weaning center: an observational study“. In: *BMC Pulmonary Medicine* 19.1 (Dez. 2019), S. 250. DOI: 10.1186/s12890-019-1009-1.

- [128] Jeffrey L. Carson u. a. „Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage“. In: *JAMA* 316.19 (15. Nov. 2016), S. 2025. DOI: 10.1001/jama.2016.9185.
- [129] Marc Wysocki u. a. „Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation\*.“ In: *Critical Care Medicine* 34.8 (Aug. 2006), S. 2076–2083. DOI: 10.1097/01.CCM.0000227175.83575.E9.
- [130] Martin J. Tobin. „Respiratory Monitoring in the Intensive Care Unit“. In: *American Review of Respiratory Disease* 138.6 (Dez. 1988), S. 1625–1642. DOI: 10.1164/ajrccm/138.6.1625.
- [131] Zhongheng Zhang u. a. „Mechanical power normalized to predicted body weight as a predictor of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome“. In: *Intensive Care Medicine* 45.6 (Juni 2019), S. 856–864. DOI: 10.1007/s00134-019-05627-9.
- [132] Dianhua Jiang u. a. „Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan“. In: *Nature Medicine* 11.11 (Nov. 2005), S. 1173–1179. DOI: 10.1038/nm1315.
- [133] Paolo Pelosi und Patricia R. Rocco. „Effects of mechanical ventilation on the extracellular matrix“. In: *Intensive Care Medicine* 34.4 (Apr. 2008), S. 631–639. DOI: 10.1007/s00134-007-0964-9.
- [134] Richard H Kallet und James A Alonso. „Prognostic Value of the Pulmonary Dead-Space Fraction During the First 6 Days of Acute Respiratory Distress Syndrome“. In: *RESPIRATORY CARE* 49.9 (2004), S. 7.
- [135] Thomas J Nuckton und Jean-François Pittet. „Pulmonary Dead-Space Fraction as a Risk Factor for Death in the Acute Respiratory Distress Syndrome“. In: *The New England Journal of Medicine* (2002), S. 6.
- [136] P. Sinha u. a. „Ventilatory ratio: a simple bedside measure of ventilation“. In: *British Journal of Anaesthesia* 102.5 (Mai 2009), S. 692–697. DOI: 10.1093/bja/aep054.
- [137] Eric H. Gluck und Linda Corgian. „Predicting Eventual Success or Failure to Wean in Patients Receiving Long-term Mechanical Ventilation“. In: *Chest* 110.4 (Okt. 1996), S. 1018–1024. DOI: 10.1378/chest.110.4.1018.
- [138] A Estay u. a. „Effects of instrumental dead space reduction during weaning from synchronized ventilation in preterm infants“. In: *Journal of Perinatology* 30.7 (Juli 2010), S. 479–483. DOI: 10.1038/jp.2009.187.
- [139] A. Müller-Heinrich u. a. „Weaningzentrum Greifswald – Struktur und Ergebnisse bei der Entwöhnung von der Langzeitbeatmung über zehn Jahre“. In: *Pneumologie* 71.8 (Aug. 2017), S. 514–524. DOI: 10.1055/s-0043-103094.
- [140] Heather Dunn u. a. „A latent class analysis of prolonged mechanical ventilation patients at a long-term acute care hospital: Subtype differences in clinical outcomes“. In: *Heart & Lung* 48.3 (Mai 2019), S. 215–221. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2019.01.001.



# Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Claus Neurohr für die Ermöglichung, Förderung und Unterstützung meiner Doktorarbeit. Vielen Dank für Ihre fachliche Hinweise und die konstruktive Kritik bei der Zusammenstellung der Dissertation.

Herrn Dr. med. Alessandro Ghiani danke ich besonders herzlich für die Betreuung dieser Arbeit. Für seinen uneingeschränkten Einsatz und sein absolutes Engagement bin ich sehr dankbar. Alessandro, für unsere fachliche Dialoge und deine wissenschaftliche Expertise, deine Begeisterung auf dem Gebiet der Beatmungsmedizin und vor allem deine Geduld bei unendlichen Fragen bin ich dir zu tiefem Dank verpflichtet.

Herrn PD Dr. med. Nikolaus Kneidinger und Herrn PD Dr. med. Gerhard Preissler danke ich für die Mitbetreuung meiner Doktorarbeit.

Meinem Partner Michał danke ich für die Unterstützung und die Hilfe bei computertechnischen Problemen. Vor allem jedoch für die tägliche Motivation. Danke, dass du mir immer zur Seite gestanden bist. Ohne deine Unterstützung und deinen täglichen Zuspruch hätte die Anfertigung der Dissertation niemals gelingen können.

Zuletzt möchte ich einen ganz besonderen Dank an meine Familie, meinen Eltern Anna und Krzysztof, meinen Großeltern Halina und Ryszard richten. Ohne eure wertvolle Unterstützung und euer tiefes Vertrauen in mich wäre das Absolvieren des Studiums der Humanmedizin nicht möglich gewesen.