

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Universitätsklinikum Augsburg

Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Axel Rüdiger Heller

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung sowie andere Vital- und Laborparameter als Indikatoren erfolgreicher Entwöhnung von der Beatmung

Dissertation

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

vorgelegt von

Julian Emanuel Umlauf

aus

München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Helmuth Forst

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Conzen

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Ulrich Jaschinski

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2022

Inhaltsverzeichnis	S.
1. Einleitung und Zielsetzung	1
<u>1.1. Physiologie der Spontanatmung</u>	1
1.1.1 Sauerstoff (O ₂)	1
1.1.1.1 O ₂ -Kaskade	1
1.1.1.2 O ₂ -Transport	2
1.1.1.2.1 O ₂ in gelöster Form	2
1.1.1.2.2 O ₂ in an Hämoglobin gebundener Form	2
1.1.1.3 O ₂ -Gehalt des Blutes und O ₂ -Verbrauch	3
1.1.2 Kohlendioxid (CO ₂)	3
1.1.2.1 CO ₂ -Transport	3
1.1.2.1.1 CO ₂ in gelöster Form	3
1.1.2.1.2 CO ₂ in Form von Bikarbonat	4
1.1.2.1.3 CO ₂ in Carbaminverbindungen	4
1.1.3 Die Alveolargasgleichung	4
1.1.4 Belüftung der Lunge	5
1.1.4.1 Compliance und Surfactant	5
1.1.4.2 Elastizität und Befestigung der Lunge	5
1.1.4.3 Pleuraspalt und Spontanatmung	6
1.1.5 Das Zwerchfell: Anatomie – Physiologie – Sauerstoffökonomie	6
1.1.5.1 Anatomie	6
1.1.5.1.1 Allgemeine Anatomie	6
1.1.5.1.2 Versorgung des Zwerchfells	6
1.1.5.1.2.1 Innervation	6
1.1.5.1.2.2 Gefäßversorgung	7
1.1.5.2 Physiologie	7
1.1.5.2.1 Allgemeine Physiologie	7
1.1.5.2.2 Effekte der Lagerung auf das Zwerchfell	7
1.1.5.2.3 Chemorezeptoren	8
1.1.5.2.4 Neuromuskuläre Physiologie	8
1.1.5.2.4.1 Motorische Einheiten	8
1.1.5.2.4.2 Unterschiede zwischen den einzelnen motorischen Einheiten	8
1.1.5.2.4.3 Plastizität der motorischen Einheit	9
1.1.5.2.4.4 Muskelspindeln	9

1.1.5.3 O ₂ -Ökonomie	10
1.1.6 O ₂ -Verbrauch Atmung: Ruhe und Belastung	10
1.1.6.1 O ₂ -Verbrauch Atmung: Messung	10
1.1.6.2 O ₂ -Verbrauch und Atemarbeit („work of breathing“(WOB))	11
1.1.6.2.1 Atemarbeit	11
1.1.6.2.1.1 Arbeit gegen elastische Rückstellkräfte von Lunge und Thorax	11
1.1.6.2.1.2 Arbeit gegen Strömungswiderstände der Atemwege	11
1.1.6.2.2 Minimale Atemarbeit	11
1.1.6.2.3 Inspiratorische vs expiratorische Atemarbeit	12
1.1.6.3 Verhältnis von O ₂ -Verbrauch und Atemarbeit	12
1.1.6.3.1 O ₂ -Verbrauch des Atemapparats in Ruhe	12
1.1.6.3.2 O ₂ -Verbrauch des Atemapparats bei Belastung	12
<u>1.2 Pathologie der Atmung: Die Respiratorische Insuffizienz</u>	12
1.2.1 Lungenparenchymstörungen	12
1.2.2 Störungen der Atempumpe	13
<u>1.3 Beatmung als Therapie</u>	14
1.3.1 Therapie der Hyperkapnie als Folge von Störungen der Atempumpe	14
1.3.2 Therapie der Hypoxie als Folge von Lungenparenchymstörungen	15
1.3.2.1 Hypoxie	15
1.3.2.2 Beatmungstherapie bei Hypoxie	15
1.3.2.3 Übernahme der Atemarbeit	16
1.3.3 Physiologie der Beatmung	16
1.3.3.1 Folgen der intrathorakalen Druckerhöhung	16
1.3.3.1.1 Beeinträchtigung der Lungencompliance	16
1.3.3.1.2 Surfactantdysfunktion	17
1.3.3.1.3 Hämodynamische Veränderungen	18
1.3.3.1.3.1 Erniedrigung des venösen Rückstroms	18
1.3.3.1.3.2 Erniedrigung der linksventrikulären Vorlast	18
1.3.3.1.3.3 Erniedrigung der linksventrikulären Nachlast	18
1.3.3.1.3.4 Beatmungsassoziierte Zwerchfellschädigung	18
1.3.3.1.5 Zusammenfassung	19
<u>1.4 Was ist Entwöhnung vom Beatmungsgerät?</u>	19
1.4.1 Der Begriff „Weaning“	20
1.4.2 Beatmungsentwöhnung: Kategorien	20
1.4.3 Protokollbasierte Entwöhnung	20

1.4.3.1 Protokollbasierte Definition der Entwöhnungsbereitschaft	20
1.4.3.2 Protokollbasierte Entwöhnung: Beatmungskonzepte	21
1.4.3.2.1 Weaning mittels Spontanatmung am T-Stück	21
1.4.3.2.2 Weaning mittels Pressure Support Ventilation (PSV)	21
1.4.3.2.3 Weaning mittels Proportional Assist Ventilation (PAV)	21
1.4.3.2.4 Weaning mittels Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)	21
1.4.4 Weaningversagen: Belastung vs. Kapazität	22
1.4.4.1 Zwerchfellschwäche als Ursache für Weaningversagen: Steuerung der Entwöhnung mittels Messung der Zwerchfellfunktion	22
1.4.4.2 Kardiale Ursache für Weaningversagen: Steuerung der Entwöhnung mittels B-natriuretischem Peptid (BNP)	22
1.4.4.3 Sauerstoffverbrauch während des Weanings: Steuerung der Entwöhnung mittels zentralvenöser Sättigung (SzvO ₂)	23
1.4.4.4 Protokollbasierter Abbruch eines Spontanatmungsversuchs	23
1.4.4.5 Beendigung des Weanings	23
1.4.4.6 Zusammenfassung: Konzepte der Entwöhnung von der Beatmung	24
<u>1.5 Zielsetzung</u>	24
2. Patienten und Methoden	24
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.2 Ablauf des Spontanatmungsversuchs	25
2.3 Kontinuierliche Messung der zentralvenösen Sättigung	25
2.4 Laborparameter	26
2.5 Vital- und Beatmungsparameter	26
2.6 Zwerchfellultraschall	26
2.6.1 Diaphragmatic excursion (DE)	26
2.6.2 Diaphragmatic thickening fraction (DTF)	29
2.6.3 Messung der Validität der Ultraschallbilder	31
2.7 Statistik	33
3. Ergebnisse	33
3.1 Studienkollektiv	33
3.2 SvVO ₂	37
3.3 Sauerstoffsättigung (SpO ₂)	40
3.4 Atemfrequenz	40
3.5 Tidalvolumen (TV)	41
3.6 Rapid shallow breathing index (RSBI)	42

3.7 P 0,1	43
3.8 Herzfrequenz	44
3.9 Blutdruck	44
3.9.1 Systolischer Blutdruck	44
3.9.2 Diastolischer Blutdruck	45
3.9.3 Mittlerer arterieller Blutdruck	45
3.10 pH	45
3.11 PaO ₂	45
3.12 PaCO ₂	47
3.13 Zwerchfellultraschall	48
3.13.1 Interindividuelle Reproduzierbarkeit von DE und DTF	48
3.13.2 DTF	49
3.13.3 DE	49
3.13.4 Exkursionsgeschwindigkeit und „Fläche unter der Inspiration“	50
3.14 Phosphat	52
3.15 NT-Pro-BNP	53
3.16 IL 6	54
4. Diskussion	61
4.1 SzvO ₂ und PaO ₂	61
4.2 Zwerchfellultraschall	63
4.2.1 Interindividuelle Reproduzierbarkeit der Ultraschallbilder	63
4.2.2 DTF	64
4.2.3 DE	65
4.2.4 Inspirationsgeschwindigkeit und „Fläche unter der Inspiration“	65
4.3 P 0,1	66
4.4 Atemfrequenz, TV, RSBI und IL 6	67
4.5 NT-Pro-BNP	69
4.6 Phosphat	70
4.7 PaCO ₂	70
4.8 Rolle der COPD	71
4.9 Limitationen	71
5. Fazit	73
6. Zusammenfassung	74
7. Literaturverzeichnis	77

8. Danksagung	88
9. Affidavit	89

Meinem Oberarzt und Tutor
Herrn Dr. med. Gerhard Hummel
04.10.1952 – 02.09.2018

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1 Physiologie der Spontanatmung

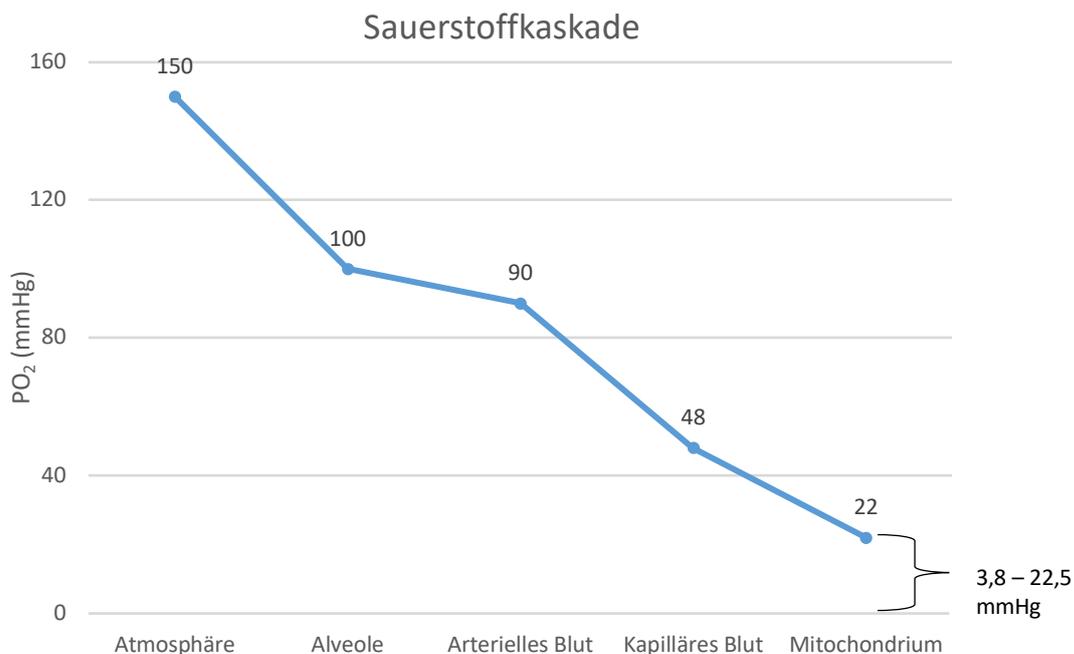
Merkmal eines jeden Lebewesens ist das Umsetzen von Energie. Beim Menschen spielt der Stoffwechsel von Sauerstoff (O_2) zu Kohlendioxid (CO_2) hierbei eine zentrale Rolle. O_2 wird dabei über die Lunge aufgenommen und CO_2 abgeatmet. Dieser Gasaustausch und die hierfür benötigten Mechanismen sollen im Folgenden genauer betrachtet werden.

1.1.1 Sauerstoff (O_2)

1.1.1.1 O_2 -Kaskade

Der atmosphärische Druck auf Meereshöhe beträgt 760 mmHg. Dieser setzt sich aus den einzelnen Partialgasdrücken der Atmosphäre zusammen. Da der O_2 -Anteil an der Atmosphäre 21% beträgt, ergibt sich für den O_2 -Partialdruck in der Atmosphäre ein Druck von 150 mmHg (21% von 760 mmHg). Entlang eines Gradienten fällt der O_2 -Partialdruck von der Atmosphäre zu den Mitochondrien der Zellen stufenweise ab. Dieses Absinken des O_2 -Partialdrucks wird als O_2 -Kaskade bezeichnet (1) und kann grafisch dargestellt werden:

Grafik 1



Auf zellulärer Ebene wird in den Mitochondrien O_2 zur Energiegewinnung durch Reaktionen im Zitratzyklus und schließlich durch oxydative Phosphorylierung metabolisiert (1, 2).

1.1.1.2 O_2 -Transport

O_2 wird im Blut auf zweierlei Arten transportiert: physikalisch gelöst und chemisch an Hämoglobin gebunden.

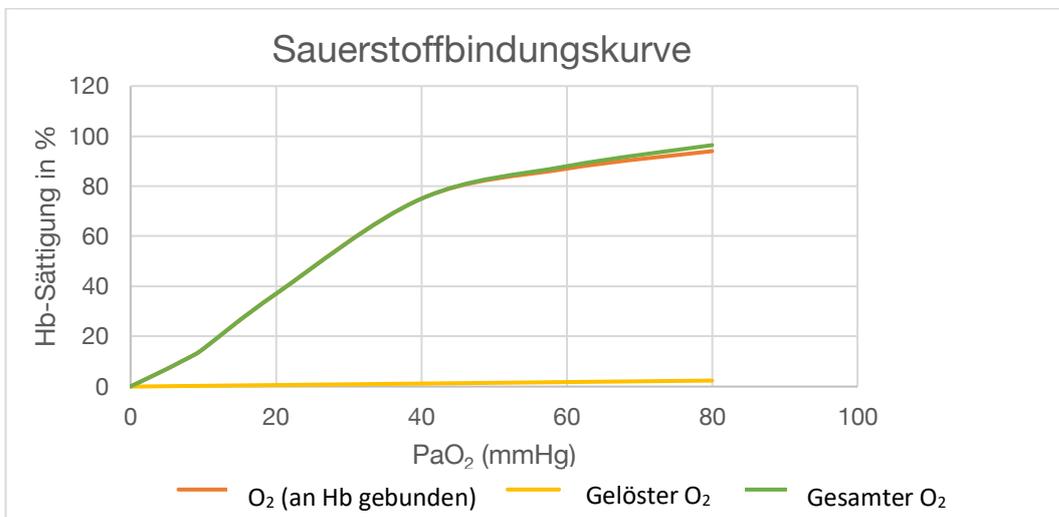
1.1.1.2.1 O_2 in gelöster Form

Ein kleiner Teil des im Blut transportierten O_2 (ca. 1 %) liegt in physikalisch gelöster Form vor. Dieser Anteil ist direkt proportional zum Sauerstoffpartialdruck. Bei Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks um 1 mmHg, erhöht sich aufgrund der schlechten Löslichkeit von O_2 im Blut der O_2 -Gehalt des Blutes um lediglich 0,0031 ml O_2 /100 ml Blut (2). Aufgrund der Ineffizienz dieses Transportwegs ist, unter der Bedingung der Normoxämie, eine weitere Art des Sauerstofftransports notwendig.

1.1.1.2.2 O_2 in an Hämoglobin gebundener Form.

Aus den Bestandteilen Häm und Globin entsteht Hämoglobin. Häm ist eine Eisen-Porphyrinverbindung. Diese ist mit dem Protein Globin verbunden, welche aus vier Polypeptidketten besteht. O_2 bindet sich reversibel an Hämoglobin. Die vom O_2 -Partialdruck abhängige Bindung von O_2 an Hämoglobin kann als Sauerstoffbindungskurve grafisch dargestellt werden:

Grafik 2



Die Menge des von Hb transportierten O₂ nimmt bis zu einem PaO₂ von 50 mmHg rapide zu. Bei höheren PaO₂-Werten flacht die Kurve ab (1, 2). Der Anteil an gelöstem O₂ steigt trotz höherer O₂-Partialdrücke nur geringfügig an.

1.1.1.3 O₂-Gehalt des Blutes und O₂-Verbrauch

Ein Gramm Hb kann (theoretisch) maximal 1,39 ml O₂ binden. Ist der Hb-Gehalt in g/dl sowie die Sauerstoffsättigung (SpO₂) und der PaO₂ bekannt, lässt sich der O₂-Gehalt des Blutes (CaO₂) meist anhand folgender Formel berechnen:

$$\text{CaO}_2 = \text{Hb} \times 1,36^* \times \text{SpO}_2 + 0,0031 \times \text{PaO}_2$$

Das Sauerstoffangebot (DO₂) ist abhängig vom CaO₂ und proportional zum Herzzeitvolumen (HZV). Daher gilt:

$$\text{DO}_2 = \text{HZV} \times \text{CaO}_2$$

Folglich kann der Sauerstoffverbrauch (VO₂) berechnet werden, indem die Differenz aus arteriellem und gemischt-venösem Sauerstoffangebot berechnet wird:

$$\text{VO}_2 = \text{HZV} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$$

Hierbei gilt: CvO₂ = Sauerstoffgehalt des gemischt-venösen Blutes (3).

1.1.2. Kohlendioxid (CO₂)

Als Endprodukt des aeroben Stoffwechsels entsteht CO₂. Folglich ist der Partialdruck von CO₂ in den Mitochondrien am höchsten und fällt entlang eines Gradienten mit dem Austritt aus der Zelle in das Blut.

1.1.2.1 CO₂-Transport

Im Blut kann CO₂ in physikalisch gelöster Form, als Bikarbonat oder proteingebunden als Carbaminoverbindung auftreten.

1.1.2.1.1 CO₂ in gelöster Form

Da CO₂ etwa um den Faktor 20 im Blut löslicher ist als O₂, ist der Anteil des gelösten CO₂ im arteriellen Blut ca. 5 %.

*Die gemessenen Werte liegen physiologisch meist zwischen 1,34 und 1,36 (vgl. auch Zander R, Mertzluft FO (eds): Der Sauerstoff-Status des arteriellen Blutes. 1. Interdisziplinäres Mainzer Symposium der Angewandten Physiologie und klinischen Anästhesiologie, Mainz, Oktober 1986. Basel, Karger, 1988, pp 227-232)

1.1.2.1.2 CO₂ in Form von Bikarbonat

Im Blut entsteht Kohlensäure aus Kohlendioxid (CO₂) und Wasser (H₂O). Kohlensäure dissoziiert wiederum in Bikarbonat und ein Wasserstoffproton. Diese Reaktionen laufen nach folgendem Schema ab:



Die erste Reaktion wird in den Erythrozyten durch das Enzym Karboanhydrase (K. A.) katalysiert. Da der pH vom Verhältnis der Bikarbonatkonzentration zum PaCO₂ abhängt, erniedrigt sich der pH durch eine Erhöhung des PaCO₂-Partialdrucks und es entsteht eine respiratorische Azidose. Im arteriellen Blut liegt CO₂ zu ca. 90% als Bikarbonat vor (2).

1.1.2.1.3 CO₂ in Carbaminoverbindungen

In Verbindung mit Proteinen im Blut tritt CO₂ meist gebunden an Hämoglobin als Carbamino-Hämoglobin auf. Die Abgabe von O₂ durch Hämoglobin in den peripheren Kapillaren sorgt dafür, dass CO₂ durch Hämoglobin leichter aufgenommen werden kann. Eine Aufsättigung von Hämoglobin mit O₂ führt zum Gegenteil (2). Carbaminoverbindungen machen ca. 5% des CO₂-Anteils im arteriellen Blut aus.

1.1.3 Die Alveolargasgleichung

Mit Hilfe der alveolären Gasgleichung lässt sich der alveoläre O₂-Partialdruck (P_{AlvO₂}) in Abhängigkeit vom arteriellen PaCO₂ und inspiratorischen O₂-Partialdruck (P_{inspO₂}) sowie respiratorischen Quotienten (R) berechnen:

$$P_{\text{AlvO}_2} = P_{\text{inspO}_2} - (P_{\text{ACO}_2}/R)$$

Der inspiratorische O₂-Partialdruck berechnet sich aus dem Produkt zwischen dem Sauerstoffanteil des eingeatmeten Gasgemischs (F_{iO₂}) und der Differenz zwischen atmosphärischen Druck (P_{ATM}) und Wasserdampfdruck (P_{H₂O}):

$$P_{\text{inspO}_2} = [F_{\text{iO}_2} \times (P_{\text{ATM}} - P_{\text{H}_2\text{O}})]$$

Folglich gilt: $P_{\text{AlvO}_2} = [F_{\text{iO}_2} \times (P_{\text{ATM}} - P_{\text{H}_2\text{O}})] - (P_{\text{ACO}_2}/R)$

R beschreibt das Verhältnis der in einer bestimmten Zeit ausgeatmeten Menge an CO_2 zum gleichzeitig aus der Luft aufgenommenen Menge an O_2 . Vereinfacht kann für ihn der Wert 0,8 angenommen werden. Da 0,8 in der Alveolargasgleichung ein Divisor darstellt, kann auch mit dem reziproken Wert, also 1,25 multipliziert werden. Es gilt dann:

$$P_{\text{AlvO}_2} = [F_{\text{iO}_2} \times (P_{\text{ATM}} - P_{\text{H}_2\text{O}})] - (P_{\text{ACO}_2} \times 1,25) \quad (4)$$

1.1.4 Belüftung der Lunge

Um den oben beschriebenen Gasaustausch zu verwirklichen, muss die Lunge belüftet werden.

1.1.4.1 Compliance und Surfactant

Der Begriff Lungencompliance bezeichnet die Dehnbarkeit der Lunge, also das Verhältnis der intrapulmonalen Volumenveränderung zur Druckveränderung. Maßgeblich für eine optimale Compliance ist die funktionelle Residualkapazität (FRC) (1). Die Compliance der Lungenalveolen ist aufgrund der verschiedenen Oberflächenspannungen und Durchmesser der einzelnen Alveolen regional unterschiedlich (1). Um das Kollabieren kleinerer Alveolen zu verhindern, wird bei Spontanatmung in Pneumozysten II der Surfactant-Faktor gebildet; dieser reduziert die Oberflächenspannung kleinerer Alveolen und sorgt somit für einen Druckausgleich zwischen kleineren und größeren Alveolen (1, 5).

1.1.4.2 Elastizität und Befestigung der Lunge

Aufgrund ihrer Elastizität und der Oberflächenspannung ihrer Alveolen ist die Lunge elastisch. Hierfür sind vor allem elastische Fasern verantwortlich, welche von alveolären Fibrozyten gebildet werden (6). Trotz ihrer Rückstellkräfte fällt die Lunge nicht zusammen, da sie an der Thoraxwand haftet. Diese Adhäsion wird durch eine geringe Menge Flüssigkeit im Pleuraspalt zwischen der Pleura visceralis und der Pleura parietalis bewirkt. Die Pleura visceralis überzieht die Lunge, die Pleura parietalis die Thoraxwand (7).

1.1.4.3 Pleuraspalt und Spontanatmung

Bedingt durch die Elastizität der Lunge und ihre Adhäsion an der Thoraxwand herrscht im Pleuraspalt ein negativer Druck. Dieser beträgt bei FRC, also dem verbliebenen Lungenvolumen nach einer normalen Expiration, ca. $-5 \text{ cm H}_2\text{O}$. Bei Residualvolumen, also dem verbliebenen Lungenvolumen nach maximaler Expiration, beträgt er $-1 \text{ cm H}_2\text{O}$ und bei totaler Lungkapazität, also maximaler Inspiration, $-20 \text{ cm H}_2\text{O}$ (1,2). Um die Lunge zu belüften, muss gegen diesen negativen Druck muskuläre Arbeit geleistet werden, damit die Lunge ausgedehnt wird und sie sich passiv mit Luft füllen kann. Hierbei spielt die Atemmuskulatur, insbesondere das Zwerchfell, eine wichtige Rolle.

1.1.5. Das Zwerchfell: Anatomie – Physiologie – Sauerstoffökonomie

Das Zwerchfell ist der größte und wichtigste Atemmuskel des Menschen (1). Es soll im folgenden Kapitel näher besprochen werden.

1.1.5.1 Anatomie

1.1.5.1.1 Allgemeine Anatomie

Das Zwerchfell trennt die Brusthöhle von der Bauchhöhle (7). Es ist ein quergestreifter kuppelförmiger Muskel mit einer Oberfläche von ca. 900 cm^2 (6, 8). Das Zwerchfell wird anatomisch in drei Teile unterteilt: Pars lumbalis, Pars costalis und Pars sternalis. Diese Anteile münden in eine gemeinsame Sehnenplatte, dem Centrum tendineum. Es ist auf der Seite der Brusthöhle von parietaler Pleura, auf der Seite der Bauchhöhle von parietalem Peritoneum bedeckt. Das rechte Zwerchfell steht durch die darunterliegende Leber bei den meisten Menschen etwas höher als das linke. Es existieren drei große Durchtrittsstellen im Zwerchfell: der Hiatus oesophageus für den Durchtritt der Speiseröhre, der Hiatus aorticus für den Durchtritt der Hauptschlagader und das Foramen venae cavae für den Durchtritt der unteren Hohlvene. Daneben existieren noch einige kleinere Durchtrittsstellen für Nerven und Blutgefäße (7).

1.1.5.1.2 Versorgung des Zwerchfells

1.1.5.1.2.1 Innervation

Die Innervation des Zwerchfells erfolgt jeweils rechts und links durch den Nervus phrenicus; dieser ist einer der größten Nerven des Plexus cervicalis und entspringt aus den zervikalen Nervenwurzeln der Segmente C3-C5. Er zieht nach dem Verlassen des

Plexus cervicalis auf dem Musculus scalenus anterior über das Perikard in Begleitung der Arteriae pericardiophrenicae zum Zwerchfell. Der Nervus phrenicus wird über das Atemzentrum in der Pons und der Medulla oblongata autonom gesteuert. Hier können inspiratorische und expiratorische Neuronengruppen unterschieden werden (9). Er kann aber auch willkürlich über kortikale Neuronen gesteuert werden.

1.1.5.1.2.2 Gefäßversorgung

Die arterielle Blutversorgung erfolgt über mehrere Arterien. Die paarigen Aa. pericardiophrenicae und Aa. musculophrenicae entspringen jeweils rechts und links aus der Arteria thoracica interna. Zusätzlich entspringt aus der Aorta thoracalis die paarige Arteria phrenica superior und aus der Aorta abdominalis die paarige Arteria phrenica inferior. Der Venenabfluss erfolgt über die gleichnamigen Venen in die Vena cava inferior, teilweise auch in die Vena azygos, welche eine intercavale Anastomose zwischen der V. cava superior und der V. cava inferior darstellt (7).

1.1.5.2 Physiologie

1.1.5.2.1 Allgemeine Physiologie

Das Zwerchfell ist im Vergleich zu anderen quergestreiften Muskeln relativ aktiv. Es kontrahiert sich 45% der Zeit; vergleichsweise tut dies der M. soleus lediglich zu 14% (8). Das Zwerchfell lagert sich dem inneren Brustkorb zu einem großen Teil an, bleibt jedoch durch die Pleura parietalis beweglich. Die Fläche dieser Anlagerung beträgt beim aufrechtstehenden lungengesunden Individuum ca. 55% der Gesamtfläche des Zwerchfells (8,10). Eine Möglichkeit bei der Inspiration besteht nun darin, diese Fläche durch die Kontraktion des Zwerchfelmuskels zu verkleinern, sodass die Lunge mit dem Zwerchfell nach unten gezogen wird. Dies stellt die effektivste Form der Inspiration dar, da hier durch eine Verkürzung der Muskelfasern eine größtmögliche Lungenausdehnung erreicht werden kann. Bei der zweiten Möglichkeit bleibt diese Anlagerungszone konstant, lediglich die Zwerchfellkuppel wird durch die Kontraktion abgeflacht und die Lunge somit expandiert. In vivo existiert meist eine Mischform aus diesen beiden Varianten; zusätzlich wird durch die Aktivität der anderen inspiratorischen Muskeln des Brustkorbs eine Vergrößerung desselben und somit eine zusätzliche Ausdehnung der Lunge erreicht (1, 11).

1.1.5.2.2 Effekt der Lagerung auf das Zwerchfell

In Rückenlage wird das Zwerchfell durch das Gewicht der intraabdominellen Organe

um etwa 4 cm nach kranial gedrückt. Hieraus resultiert eine Erniedrigung der FRC und somit eine Reduktion der Lungencompliance (1). Aus der höheren Lage des Diaphragmas resultiert jedoch auch eine Verlängerung der Muskelfasern und somit eine erhöhte Kontraktilität. Dies wirkt der reduzierten FRC und somit auch der verminderten Lungencompliance entgegen (1, 12). Bei Seitenlagerung wird durch die Organe des Abdomens nur der unten liegende Zwerchfellanteil in den Brustkorb gedrückt, sodass dieser Teil des Zwerchfells effektiver als der oben liegende Teil kontrahieren kann und somit dieser Bereich der Lunge besser ventiliert wird (1, 12).

1.1.5.2.3 Chemorezeptoren

Die chemischen Atemreize können mittels zentralen und peripheren Chemorezeptoren erfasst werden. Die zentralen Chemorezeptoren befinden sich im Hirnstamm, die peripheren in den Glomera carotica sowie den Glomera aortica. Elektromyografische Untersuchungen konnten zeigen, dass das Atemzentrum sowohl auf Hypoxie als auch auf Hyperkapnie mit einer Erhöhung der Zwerchfellaktivität (Hyperventilation) reagiert. Dabei reagiert es auf Hypoxie schneller als auf Hyperkapnie (13, 14).

1.1.5.2.4 Neuromuskuläre Physiologie

1.1.5.2.4.1 Motorische Einheiten

Alle quergestreiften Muskeln sind funktionell zusammen mit den versorgenden Nerven als motorische Einheit organisiert. Diese besteht beim Zwerchfell aus einem Motoneuron des Nervus phrenicus und den Muskelfasern, welche von ihm innerviert werden (15, 16). Die motorischen Einheiten können anhand ihrer verschiedenen Charakteristika bezüglich Ermüdung und mechanischen Eigenschaften der innervierten Muskelfasern in vier Typen unterteilt werden: 1.) Typ S: langsam-zuckend und ermüdungsresistent; 2.) Typ FR: schnell-zuckend und ermüdungsresistent; 3.) Typ FInt: schnell-zuckend, semi-ermüdungsresistent und 4.) Typ FF: schnell-zuckend, schnell ermüdend (17).

Die Muskelfasern selbst werden nach ihren immunhistochemischen Eigenschaften bzw. nach der Isoform ihrer Myosinschwerkette (MHC) in vier Typen unterteilt: 1.) Typ I (MHC_{slow}), 2.) Typ IIa (MHC_{2a}), 3.) Typ IIb (MHC_{2b}) und 4.) Typ IIx (MHC_{2x}) (17-20).

1.1.5.2.4.2 Unterschiede zwischen den einzelnen motorischen Einheiten

Die Morphologie der einzelnen Motoneurone sowie der jeweiligen motorischen Endplatten unterscheiden sich untereinander erheblich. So besitzen z. B. Motoneurone, die

Typ S-Muskelfasern innervieren, die langsamste axonale Reizübertragung aller Motoneurone. Im Gegensatz dazu haben Motoneurone, die Typ FF-Muskelfasern versorgen, die schnellste axonale Reizübertragung (21). Es existieren auch Unterschiede im ultrastrukturellen Bereich zwischen den einzelnen motorischen Endplatten hinsichtlich der Präsynapse, des synaptischen Spaltes und der Postsynapse; beispielsweise haben die präsynaptischen Endigungen der Motoneurone von Typ I- und IIa- Muskelfasern weniger Mitochondrien und sind kleiner als solche von Typ IIb- und IIX-Fasern (22, 23). Als Folge der unterschiedlichen Phänotypen der einzelnen motorischen Einheiten gibt es hier auch funktionelle Unterschiede.

Das „Größenprinzip“ sagt aus, dass Motoneurone mit kleineren Axonen und langsamerer axonaler Übertragung vor anderen Motoneuronen bei einem definierten synaptischen Reiz rekrutiert werden (24, 25). Diese These wird unterstützt durch die Tatsache, dass motorische Einheiten vom Typ S und FR zuerst und insgesamt öfter rekrutiert werden, während motorische Einheiten vom Typ FInt und FF später und seltener rekrutiert werden (26).

1.1.5.2.4.3 Plastizität der motorischen Einheit

Plastizität bedeutet allgemein die Veränderbarkeit neuronaler Verbindungen im Nervensystem. Jeder Bestandteil der motorischen Einheit - also Motoneuron, motorische Endplatte und Muskelfasern - können sich durch verschiedene Reize verändern. Dies geschieht zum Beispiel bei der COPD. Hier ist die Zwerchfellaktivität generell erhöht. Daher muss sich, um vorzeitige Ermüdung zu vermeiden, der neuromuskulärer Kontrollmechanismus an die erhöhte mechanische Belastung anpassen. Umgekehrt bedeutet eine Beatmung eine Abnahme von mechanischer Belastung für das Zwerchfell. Diese Änderungen kann eine Anpassung auf jeder Ebene der motorischen Einheit zur Folge haben. Beispielsweise können sich Muskelfasern von einem zum anderen Typ verändern bzw. hyper- oder hypotrophieren oder neuromuskuläre Endplatten ihre Struktur verändern (17).

1.1.5.2.4.4 Muskelspindeln

Der Muskelspindelapparat findet sich in allen Skelettmuskelzellen. Er spielt unter anderem bei der aufrechten Haltung des Körpers entgegen der Schwerkraft eine Rolle. Bei Dehnung der intrafusalen Muskelfasern entsteht ein Reiz. Dieser gelangt über eine afferente Ia-Nervenfasern im hinteren Spinalnervenast in die graue Substanz des Rückenmarks und aktiviert dort ein alpha-Motoneuron, welches dieselbe Muskelfaser extra-

fusal kontrahiert. Das alpha-Motoneuron kann auch indirekt durch ein gamma-Motoneuron aktiviert werden, welches den Muskelspindelapparat efferent erregen kann. Der Muskelspindelapparat scheint mehr in den Interkostalmuskeln eine Rolle zu spielen, da im Zwerchfell lediglich eine kleine Anzahl an Muskelspindeln gefunden werden konnte und diese dort eher eine kleine Rolle zu spielen scheinen (1, 17, 27).

1.1.5.3 O₂-Ökonomie

Für das Verständnis der O₂-Ökonomie des Zwerchfells muss zunächst festgestellt werden, wieviel Sauerstoff das Zwerchfell aus dem arteriell zugefügten Blut extrahiert. Dies könnte beispielsweise aus dem arteriellen Blutfluss sowie der Differenz zwischen dem O₂-Angebot der arteriellen Zwerchfellgefäße und dem O₂-Gehalt der abfließenden Venen berechnet werden (28). In tierexperimentellen Studien konnte mit invasiven Messmethoden gezeigt werden, dass das Zwerchfell z. B. bei Hypoxie oder Stimulation von adrenergen Rezeptoren in der Lage ist, die Sauerstoffextraktion zu erhöhen (29, 30). Auch scheint das Zwerchfell in der Lage zu sein, den Blutfluss regional je nach Sauerstoffverbrauch zu steuern (31). Beim Menschen erscheinen solche invasiven Versuche wenig praktikabel und unethisch. Da im Tierversuch eine lineare Korrelation zwischen O₂-Verbrauch und elektromyografischer Aktivität des Zwerchfells gezeigt werden konnte (32, 33), wurde für eine Effizienzstudie zur Abschätzung des O₂-Verbrauchs eine Zwerchfell-Elektromyografie (EMG) eingesetzt (34). Diese Korrelation ist beim menschlichen Zwerchfell in vivo nicht untersucht. In einer anderen Studie wurde zur Messung des respiratorischen Blutflusses die Nahinfrarotspektroskopie benutzt (35). Da hier jedoch sowohl der Blutfluss des gesamten respiratorischen Systems als auch der Sauerstoffverbrauch des gesamten Körpers untersucht wurde, lässt sich weder mit dieser noch mit einer anderen zum jetzigen Zeitpunkt bekannten Studie die Sauerstoffökonomie des Zwerchfells exakt beschreiben.

1.1.6. O₂-Verbrauch Atmung: Ruhe und Belastung

1.1.6.1 O₂-Verbrauch Atmung: Messung

Um den Sauerstoffverbrauch des gesamten Atmungsapparates zu analysieren, ist, wie am Beispiel des Zwerchfells bereits angesprochen, zunächst festzustellen, wie viel Sauerstoff der Atmungsapparat aus den blutzuführenden Gefäßen extrahiert. Zwar existieren nichtinvasive Methoden zur Messung des Blutflusses am Atemapparat (35), das Problem der Messung der arteriellen bzw. venösen Sauerstoffkonzentration besteht jedoch weiterhin. Mittels zweier miteinander verknüpfter Spirometer gelang in den

1950er Jahren eine aufwendige, nichtinvasive Abschätzung des Sauerstoffverbrauchs der Atemmuskulatur (36, 37).

1.1.6.2 O₂-Verbrauch und Atemarbeit („work of breathing“ (WOB))

Je mehr Atemarbeit geleistet wird, desto mehr Sauerstoff verbraucht der Atempumpe (38).

1.1.6.2.1 Atemarbeit

Als Arbeit wird das Produkt aus Druck und Volumenzunahme bezeichnet. Atemarbeit bezeichnet die Arbeit, die notwendig ist, um eine Volumenänderung in der Lunge gegen einen bestimmten Druck zu bewirken (1). Es können zweierlei Arten von Atemarbeit unterschieden werden: Arbeit gegen elastische Rückstellkräfte und Arbeit gegen Strömungswiderstände der Atemwege.

1.1.6.2.1.1 Arbeit gegen elastische Rückstellkräfte von Lunge und Thorax

Um die Lunge über ihre FRC hinaus auszudehnen, ist Arbeit gegen ihre elastischen Rückstellkräfte erforderlich (s. Kap. 1.1.4.2). Diese macht etwa 75% der gesamten Atemarbeit aus. Je höher das dabei zu erreichende Tidalvolumen ist, desto größer ist die erforderliche Atemarbeit (1).

1.1.6.2.1.2 Arbeit gegen Strömungswiderstände der Atemwege

Um eine Luftströmung in der Lunge zu erzeugen, ist ein Druckunterschied zwischen alveolärem Druck und dem Munddruck erforderlich. Der Strömungswiderstand der Atemwege, also der Atemwegswiderstand, ist das Verhältnis dieses Druckunterschieds zur Atemstromstärke. Dementsprechend muss bei höherer Atemstromstärke, also bei erhöhter Atemarbeit, auch die treibende Druckdifferenz höher sein. Andersrum erhöht sich bei höherem Atemwegswiderstand auch die Atemarbeit. Die Atemarbeit gegen die Strömungswiderstände der Atemwege macht etwa 25% der Atemarbeit aus (1, 39).

1.1.6.2.2 Minimale Atemarbeit

Bei gleichbleibendem Atemminutenvolumen ist die Atemarbeit gegen die elastischen Rückstellkräfte von Lunge und Thorax bei langsamen und tiefen Atemzügen erhöht, bei schnellen und flachen Atemzügen jedoch erniedrigt. Bei der Atemarbeit gegen den Strömungswiderstand der Atemwege hingegen verhält es sich genau umgekehrt. Wenn man diese beiden Teile der Atemarbeit aufsummiert und in einem Verhältnis zur Atemfrequenz darstellt, findet man eine „optimale Frequenz“, bei der die gesamte Atemarbeit minimal ist. Daraus folgt, dass bei erhöhtem elastischem Widerstand die Frequenz für

die minimale Atemarbeit erhöht, bei erhöhtem Strömungswiderstand hingegen erniedrigt ist (1).

1.1.6.2.3 Inspiratorische vs. Expiratorische Atemarbeit

Die Atemarbeit existiert in Ruhe lediglich während der Inspiration, da hier gegen die Rückstellkräfte von Lunge und Thorax „gearbeitet“ werden muss. Das Zwerchfell stellt hierbei den wichtigsten Atemmuskel dar (s. Kap.1.1.5). Weitere inspiratorisch wirksame Muskeln sind die Mm. intercostales externi sowie die Mm. intercartilaginei. Die Expiration erfolgt in Ruhe gänzlich passiv durch eben jene elastischen Rückstellkräfte. Bei vermehrter Atmung fällt jedoch auch während der Expiration Atemarbeit an. Hier wird durch die Bauchwandmuskeln und die Mm. intercostales interni die Lunge aktiv zusammengedrückt.

1.1.6.3 Verhältnis von O₂-Verbrauch und Atemarbeit

1.1.6.3.1 O₂-Verbrauch des Atemapparats in Ruhe

Der O₂-Verbrauch der Atemmuskulatur bei Gesunden während der Ruheatmung beträgt ca. 3 ml/min und ist damit verhältnismäßig gering (1). Die Effizienz des Atemapparats, also das Verhältnis von Atemarbeit zu Energieverbrauch, ist mit 5-10% ebenfalls sehr niedrig (36).

1.1.6.3.2 O₂-Verbrauch des Atemapparats bei Belastung

Es existiert eine exponentielle Beziehung zwischen dem O₂-Verbrauch der Atemarbeit und der Zunahme des Atemminutenvolumens (36-38). Aufgrund der Ineffizienz der Atemarbeit (s. Kap. 4.2.2.1) verbraucht der Atemapparat bei normalen und gesunden Individuen ab einem Atemminutenvolumen von 20 Litern/Minute ca. 200 ml O₂/Minute. Bei bestimmten Bedingungen, wie z. B. Schwangerschaft, oder Thoraxdeformitäten ist die Effizienz noch weiter erniedrigt. Dasselbe tritt auf bei Adipositas, Lungenemphysem oder COPD (1, 36).

1.2 Pathologie der Atmung: Die respiratorische Insuffizienz

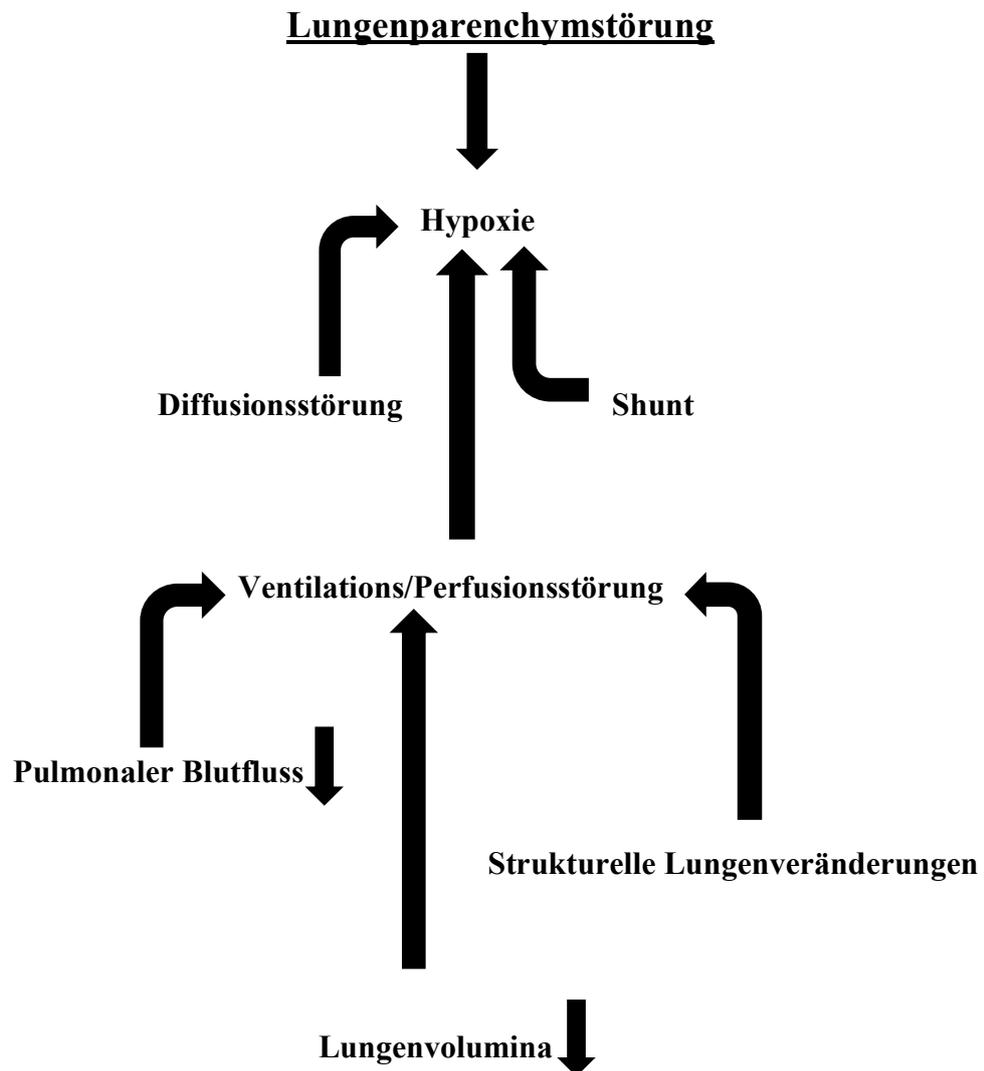
Die Ursachen der respiratorischen Insuffizienz können in zwei Hauptgruppen unterteilt werden: Lungenparenchymstörungen und Störungen der Atempumpe.

1.2.1 Lungenparenchymstörungen

Strukturelle Lungenveränderungen können zu Lungenparenchymstörungen führen. Letzteren liegt meistens eine Störung des Ventilations/Perfusionsverhältnisses zu

Grunde. Für eine solche Störung können z. B. eine Verminderung des pulmonalen Blutflusses, Verminderung der Lungenvolumina oder strukturelle Lungenveränderungen verantwortlich sein. Lungenparenchymstörungen führen meist zu einer Hypoxie. Eine Übersicht hierfür soll folgende Grafik darstellen:

Grafik 3: (Jaschinski U; modifiziert nach: Forst H, Kellermann W, Unertl K, Peter K. Akutes Lungenversagen - Pathophysiologie und therapeutische Implikationen. Internist. 1989 Feb;30(2):92-7.)

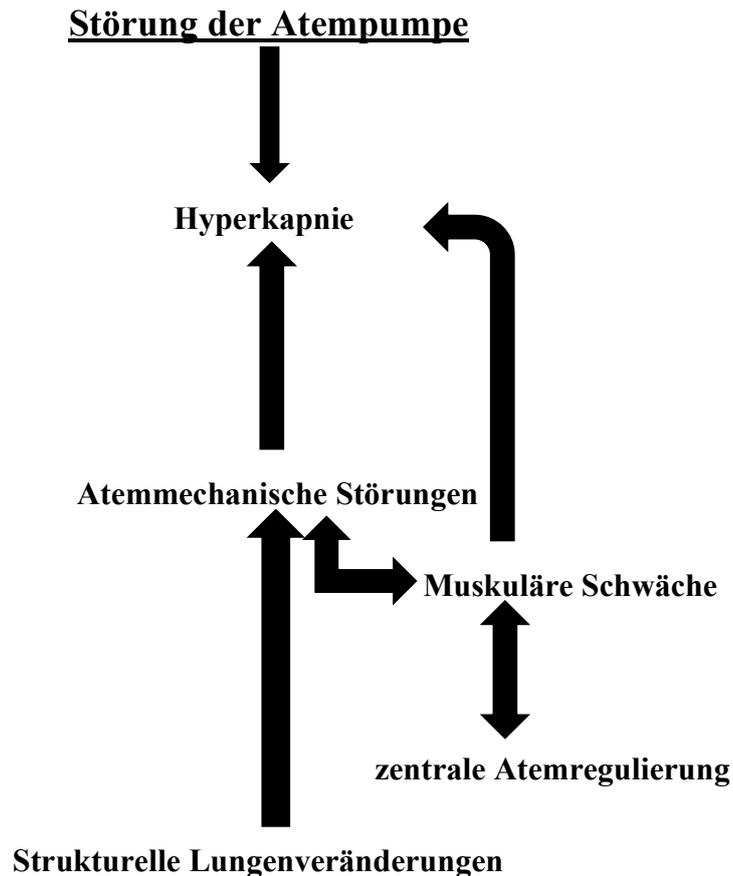


1.2.2 Störungen der Atempumpe

Eine Störung der Atempumpe hat oft atemmechanische Störungen als Ursache. Diese sind bedingt durch eine muskuläre oder zentrale Schwäche der Atemmuskulatur. Aber auch strukturelle Lungenveränderungen können Grund für eine solche Störung sein.

Störungen der Atempumpe führen meistens zu einer Hypoventilation und damit zu einer Hyperkapnie. Eine Übersicht über die Ursachen von Störungen der Atempumpe gibt folgende Grafik.

Grafik 4 (Jaschinski U; modifiziert nach: Forst H, Kellermann W, Unertl K, Peter K. Akutes Lungenversagen - Pathophysiologie und therapeutische Implikationen. Internist (Berl). 1989 Feb;30(2):92-7.)



1.3 Beatmung als Therapie

Sowohl Lungenparenchymstörungen als auch Störungen der Atempumpe können durch Beatmung behandelt werden (5).

1.3.1 Therapie der Hyperkapnie als Folge von Störungen der Atempumpe

Störungen der Atempumpe und die hieraus resultierende Hypoventilation führen primär zu einer Hyperkapnie. Hyperkapnie ist ein pathologisch erhöhter CO_2 -Partialdruck im arteriellen Blut (größer als 6,5 kPa oder 46 mmHg) (39).

Bei Auftreten einer respiratorischen Azidose (s. Kap. 1.1.2.1.2) wird empfohlen, zunächst einen Therapieversuch mittels nicht-invasiver Beatmung (*non invasive ventilation*, NIV) zu beginnen (40, 41). Bei Versagen dieser Therapie sollte eine invasive Beatmungstherapie erfolgen; bei Kontraindikationen zur NIV (Vigilanzminderung, erhöhte Aspirationsgefahr, Verlegungen des Atemwegs und fehlende Spontanatmung) sollte ebenfalls invasiv beatmet werden (40, 42)

1.3.2 Therapie der Hypoxie als Folge von Lungenparenchymstörungen

1.3.2.1 Hypoxie

Lungenparenchymstörungen führen zu einer Hypoxie (s. Kap. 1.2.1). Da Störungen des Ventilations/Perfusionsverhältnisses der Lunge und somit die alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz (AaDO₂) mit höherem Lebensalter zunehmen (43), können grundsätzlich keine universellen Normalwerte für den O₂-Partialdruck im Blut angegeben werden (1). Altersabhängige Normalwerte für den O₂-Partialdruck im Blut liegen zwischen 94 mmHg (20-29-jährige) und 74 mmHg (80-89-jährige) (1, 44). Bei niedrigeren Werten spricht man zwar von Hypoxie, die isolierte Betrachtung des PaO₂ im Blut lässt jedoch zunächst keine Rückschlüsse auf eine Beatmungsnotwendigkeit des Patienten zu, da keine genaue Aussage über eine eventuell auftretende Hypoxie im peripheren Gewebe getroffen werden kann (45). Zudem können für Hypoxie im peripheren Gewebe auch andere Faktoren als ein verminderter O₂-Partialdruck im Blut verantwortlich sein, wie z.B. im Falle einer Ischämie, Anämie oder Intoxikation (3).

1.3.2.2 Beatmungstherapie bei Hypoxie

Bei der Therapieentscheidung sollte in jedem Fall die Ursache der aufgetretenen Hypoxie berücksichtigt werden. In der S3-Leitlinie zur invasiven Beatmung besteht ein Expertenkonsens zur Etablierung einer invasiven Beatmung bei schwerem ARDS (PaO₂/FiO₂ < 100 mmHg) (42, 46). Bei Hypoxie aufgrund eines kardialen Lungenödems sollte jedoch zunächst ein Therapieversuch mittels NIV begonnen werden; ausgenommen sind Patienten mit Myokardinfarkt im kardiogenen Schock (40). Des Weiteren findet sich in der aktuellen Leitlinie zur präklinischen Notfallnarkose eine Empfehlung zur Notfallintubation bei einer SpO₂<90% (nach Ausschluss eines Pneumothorax) mit instabiler kardiopulmonaler Situation und Vigilanzminderung (47). Diese Empfehlungen sind zwar in den jeweiligen Leitlinien fest verankert, die Evidenzgrade zur Etablierung einer invasiven Beatmung sind jedoch durchwegs

schwach, sodass eine klinische Beurteilung des individuellen Patienten in jedem Fall bei der Entscheidung für oder gegen eine Intubation durchgeführt werden muss (42).

1.3.2.3 Übernahme der Atemarbeit

Bei verschiedenen zur Hypoxie führenden strukturellen Lungenerkrankungen (z. B. Asthma oder Pneumonie) ist die Atemarbeit (s. Kap. 1.1.6.2) erhöht. Damit steigt auch der O₂-Verbrauch der Atemmuskulatur. Während bei gesunden Patienten in Ruhe der Sauerstoffverbrauch der Atemmuskulatur ca. 1-3 % des gesamten O₂-Verbrauchs ausmacht (s. Kap. 1.1.6.3.2), steigt dieser Anteil bei akuter Hypoxie auf ca. 20 % an und der Patient ist respiratorisch erschöpft (5, 48). Durch die Beatmung kann die Atemarbeit komplett durch das Beatmungsgerät übernommen werden.

1.3.3 Physiologie der Beatmung

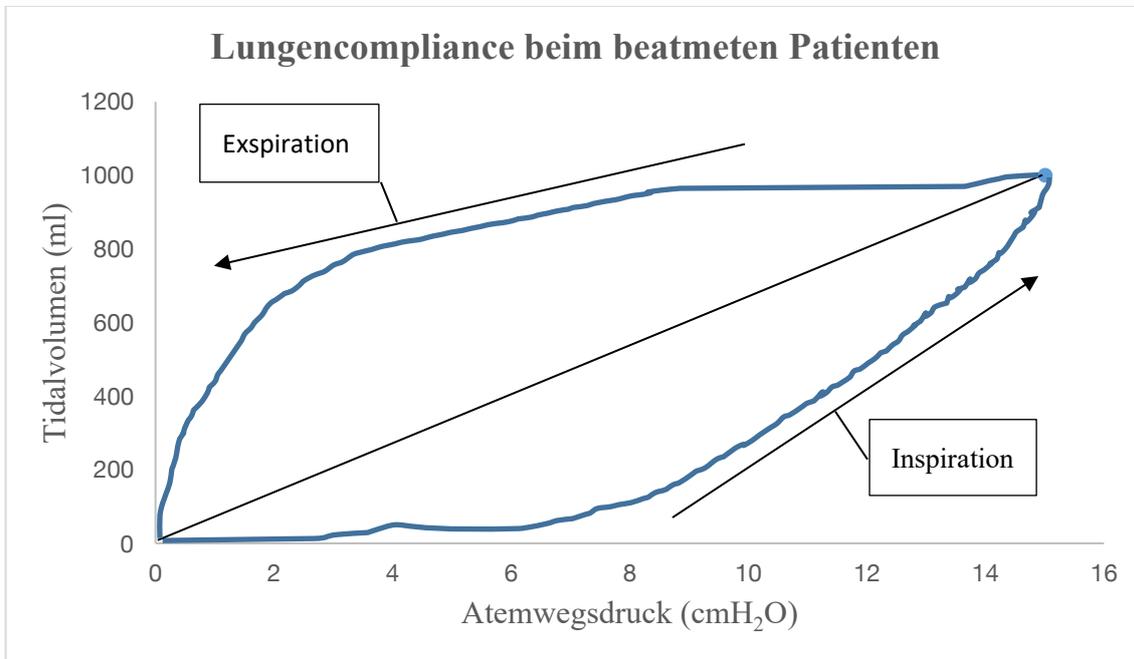
Die Atemphysiologie eines spontan atmenden Patienten unterscheidet sich fundamental von der des beatmeten Patienten. Beim spontan atmenden Patienten wird bei der Inspiration durch aktive Atemarbeit ein negativer Druck im Pleuraspalt und somit in der Lunge erzeugt (s. Kap. 1.1.4.3); der entstehende Sog füllt die Lunge passiv mit Luft (1, 49). Beim beatmeten Patienten wird die Lunge durch eine extrapulmonal erzeugte Druckerhöhung aktiv ventiliert; somit entsteht kein negativer, sondern ein positiver intrapulmonaler Druck (1, 49).

1.3.3.1 Folgen der intrathorakalen Druckerhöhung

Aus den physiologischen Unterschieden zwischen künstlicher Beatmung und Spontanatmung ergeben sich die Folgen der mit der invasiven Beatmung einhergehenden intrathorakalen Druckerhöhung.

1.3.3.1.1 Beeinträchtigung der Lungencompliance

Der Begriff Lungencompliance bezeichnet die Dehnbarkeit der Lunge, also das Verhältnis der intrapulmonalen Volumenveränderung zur Druckveränderung. Eine grafische Darstellung dieses Verhältnisses beim beatmeten Patienten ist in Form einer Beatmungsschleife in folgender Grafik aufgezeichnet (Grafik 5):

Grafik 5

Durch die simultane Messung von Druck- und Volumenänderung entsteht eine Druck/Volumenschleife (blaue Linie). Endexpiratorisch und endinspiratorisch existiert kein Fluss, sodass hier der alveoläre Druck dem Atemwegsdruck entspricht. Somit entspricht die Steigung der Linie zwischen endexpiratorischem und endinspiratorischem Punkt der Lungencompliance (schwarze Linie) (1).

Maßgeblich für eine optimale Compliance ist die FRC der Lunge (1). Während der Beatmung ist durch die damit einhergehende Narkose sowie durch die Lagerung während der Narkose die FRC erniedrigt; dies führt somit zu Beeinträchtigungen der Lungencompliance und des Gasaustauschs (1, 50).

1.3.3.1.2 Surfactantdysfunktion

Es konnte gezeigt werden, dass durch einen positiven Beatmungsdruck die Pneumozysten II nachhaltig geschädigt werden und somit die Produktion von Surfactant reduziert wird (5).

1.3.3.1.3 Hämodynamische Veränderungen

1.3.3.1.3.1 Erniedrigung des venösen Rückstroms

Durch den erhöhten intrathorakalen Druck nimmt der gegen die Atmosphäre gemessene Druck im venösen System vor dem rechten Herzen zu. Dies führt zu einem Abfall des venösen Rückstroms zum Herzen. Durch die konsekutiv erniedrigte Vorlast reduziert sich der Auswurf des rechten Ventrikels (5, 51, 52).

1.3.3.1.3.2 Erniedrigung der linksventrikulären Vorlast

Da rechtes und linkes Herz seriell hintereinandergeschaltet sind, erniedrigt sich durch den reduzierten Auswurf des rechten Herzens (s. Kap. 1.3.3.1.3.1) auch die Vorlast und somit auch der Auswurf des linken Herzens (5).

1.3.3.1.3.3 Erniedrigung der linksventrikulären Nachlast

Der linksventrikuläre Auswurfdruck entspricht dem linksventrikulären transmuralen Druck, also dem Verhältnis von linksventrikulärem Druck und intrathorakalem Druck. Folglich sinkt dieser bei intrathorakaler Druckerhöhung (53). Die linksventrikuläre Nachlast entspricht der maximalen linksventrikulären Wandspannung und damit dem Produkt aus linksventrikulärem Volumen und linksventrikulärem transmuralen Druck. Somit sinkt bei intrathorakaler Druckerhöhung auch die linksventrikuläre Nachlast (5).

1.3.3.1.3.4 Beatmungsassoziierte Zwerchfellschädigung

Die maschinelle Beatmung führt zur Inaktivität des Zwerchfells. Morphologische Veränderungen erscheinen bereits nach kurzer Zeit. Hier spielt insbesondere die Abwesenheit von Belastungsstimulation und die Abnahme des Blutflusses als Folge der eingeschränkten Vasoregulation eine Rolle. Als Konsequenz hiervon konnte in Tierstudien das Auftreten von Muskelatrophie demonstriert werden (54, 55). Ein ebenfalls wichtiger Faktor scheint das ‚Remodeling‘ von Muskelfasern zu sein. Modifikationen von schnell- zu langsam-kontrahierenden Einheiten (s. Kap. 1.1.5.2.4.1) treten bereits nach kurzer Beatmungsdauer auf und führen zum Kraftverlust (56), während nach längerer Beatmungsdauer der gegenteilige Effekt eintritt und in einer verminderten Ausdauer resultiert (57).

Ferner konnte bei beatmeten Tieren eine vermehrte Protein- und Lipidoxydation am Zwerchfellmuskel festgestellt werden (58), die in einer Kraftabnahme des Zwerchfells resultierte (59). Alle diese Schädigungen werden unter dem Begriff „Ventilator-

induzierte diaphragmatische Dysfunktion“ (VIDD) zusammengefasst (60, 61). Diese konnten erstmals 2008 beim Menschen nachgewiesen werden (62).

1.3.3.1.5 Zusammenfassung

Aus der erniedrigten Compliance und der reduzierten Bildung von Surfactant (s.o.) folgen inhomogene Veränderungen der intrapulmonalen Gasverteilung; Lungenüberblähung und Barotrauma mit konsekutiver Verschlechterung des Ventilations/-Perfusionsverhältnisses, Zunahme des intrapulmonalen Shunts und somit auch Störungen des Gasaustauschs sind die Folgen (5, 49, 50). Strukturell kommt es in der Lunge zu einer lokalen Entzündungsreaktion mit Ödembildung (5). Diese pathophysiologischen Vorgänge bilden die Grundlagen der beatmungsassoziierten Lungenschädigung (49, 63, 64). Die hämodynamischen Veränderungen können mit hypotonen Kreislagsituationen und konsekutiver Minderperfusion der Organe einhergehen. VIDD ist hierbei ebenfalls ein wichtiger zu berücksichtigender Faktor.

Eine künstliche Beatmung ist grundsätzlich als unphysiologisch anzusehen. Da insbesondere bei prolongierter künstlicher Beatmung eine erhöhte Krankenhausmortalität nachgewiesen werden konnte, erscheint es zweckmäßig, eine einmal gestellte Indikation zur invasiven Beatmung regelmäßig zu überprüfen und bei Erholung des Patienten frühzeitig zu beenden (63).

1.4. Was ist Entwöhnung vom Beatmungsgerät?

Die respiratorische Insuffizienz ist ein Hauptgrund für die Indikationsstellung zur invasiven Beatmung; sobald die Ursache hierfür beseitigt wurde, sollte so bald wie möglich die Entwöhnung von der Beatmung beginnen (s. Kap. 1.3.3.1); d.h. es sollte bereits zu Beginn der invasiven Beatmung eine Entwöhnungsstrategie geplant werden (65).

1.4.1 Der Begriff „Weaning“

Oftmals wird die Entwöhnung vom Beatmungsgerät mit dem Begriff Weaning gleichgesetzt. Weaning beschreibt im eigentlichen Sinne einen schrittweisen Prozess, bei welchem das Verhältnis Belastung/Stärke des respiratorischen Systems stufenweise verbessert werden soll, um eine vollständige Spontanatmung zu ermöglichen. Damit ist

die Entwöhnung vom Beatmungsgerät bei Patienten mit prolongiertem respiratorischem Versagen adäquat beschrieben. Bei vielen beatmeten Patienten ohne nennenswertes respiratorisches Versagen (z. B. im postoperativen Setting) wäre jedoch der Begriff „Befreiung“ von der Beatmung passender, da hier meist eine rasche Extubation ohne stufenweise Entwöhnung sinnvoll und zielführend erscheint (66).

1.4.2 Beatmungsentwöhnung: Kategorien

Es werden insgesamt drei Kategorien von Patienten, welche von der Beatmung zu entwöhnen sind, unterschieden: die erste Kategorie beinhaltet Patienten, die bereits beim ersten Versuch von der Beatmung entwöhnt werden können und demnach kein Spontanatmungsversuch (*spontaneous breathing trial*, SBT) im eigentlichen Sinn durchgeführt wird („einfaches Weaning“). Die zweite Kategorie beinhaltet Patienten, welche weniger als acht Beatmungstage bzw. weniger als vier SBT`s benötigen, um von der Beatmung entwöhnt zu werden („schwieriges Weaning“). Die dritte Kategorie beinhaltet Patienten, welche nach mehr als drei SBT`s bzw. nach mehr als sieben Beatmungstagen erfolgreich entwöhnt werden können („prolongiertes Weaning“) (42, 67). Patienten dieser drei Kategorien unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Prognose: Patienten der letzten Kategorie weisen eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten der anderen Kategorien auf (66, 68).

1.4.3 Protokollbasierte Entwöhnung

Die Entwöhnung von der Beatmung erfolgt häufig unter zu Hilfenahme eines Protokolls.

1.4.3.1 Protokollbasierte Definition der Entwöhnungsbereitschaft

Zunächst sind für ein solches Protokoll bestimmte Kriterien für die Entwöhnungsbereitschaft zu definieren. Zu diesen Kriterien gehören in den meisten Protokollen hämodynamische Stabilität, ein Verhältnis von $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ mmHg, ein positiv-endexpiratorischer Druck < 5 cm H₂O sowie eine Verbesserung der der respiratorischen Insuffizienz zugrundeliegenden Ursache (66).

1.4.3.2 Protokollbasierte Entwöhnung: Beatmungskonzepte

Sobald ein beatmeter Patient diese Kriterien erfüllt, kann mit einem SBT begonnen werden. Dieser kann, je nach Protokoll, entweder über ein T-Stück in vollständiger Spontanatmung oder mit verschiedenen unterstützenden Beatmungsformen durchgeführt werden.

1.4.3.2.1 Weaning mittels Spontanatmung am T-Stück

Dies ist die älteste Form des Weanings (69). Hierbei atmet der Patient über ein am Tubus oder einer Trachealkanüle angeschlossenes T-Stück. Dieses ist nicht am Ventilator angeschlossen. Der SBT verläuft komplett ohne Druckunterstützung und dauert maximal zwei Stunden. Eine Extubation kann z.B. vorgenommen werden, wenn der SBT am Tubus 30 Minuten erfolgreich verläuft (5).

1.4.3.2.2 Weaning mittels Pressure Support Ventilation (PSV)

Bei dieser Beatmungsform atmet der Patient druckunterstützt. Jeder Atemzug, der vom Ventilator erkannt wird, erfährt eine vorher eingestellte Druckunterstützung. Die Druckunterstützung wird an die Atemfrequenz angepasst, um ein adäquates Atemminutenvolumen zu erreichen. Um eine Spontanatmung zu erreichen, wird die Druckunterstützung schrittweise um 3-6 cm H₂O zurückgenommen (5). PSV vermindert den Sauerstoffverbrauch der Atemmuskulatur und die Zwerchfeller müdung (70, 71).

1.4.3.2.3 Weaning mittels Proportional Assist Ventilation (PAV)

Auch hier handelt es sich um eine unterstützende Beatmungsform. Im Gegensatz zur Druckunterstützung bei der PSV wird hier keine Druckunterstützung am Ventilator eingestellt, sondern indirekt, über Einstellung des unterstützenden Gasflusses in Proportion zum Spitzenfluss des individuellen Atemzugs, sowie über die Einstellung eines unterstützenden Volumens. Somit erhält der Patient nicht wie bei PSV bei jedem Atemzug die gleiche Druckunterstützung, sondern eine an der vorhandenen Atemanstrengung des Patienten angepasste Unterstützung (72).

1.4.3.2.4 Weaning mittels Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)

Dieses neue Beatmungskonzept basiert auf der Steuerung des Ventilators durch die elektrische Aktivität des Zwerchfells (*electric activity of diaphragmatic impulse*, EDI). Diese wird mittels einer modifizierten Magensonde abgeleitet. Da hier der vom Ventilator gelieferte Beatmungsdruck durch die Amplitude und Dauer der EDI bestimmt wird, erfolgt die Beatmungsunterstützung letztlich proportional und synchron zum Bedarf des Patienten. Einzelne Studien sehen einen Vorteil dieses Konzepts gegenüber konventionellen Entwöhnungsmethoden (73-75).

1.4.4. Weaningversagen: Belastung vs. Kapazität

Beim SBT ergeben sich im Vergleich zur mechanischen Beatmung physiologische Veränderungen (s. Kap. 1.3.3). Es stehen sich hierbei die respiratorische Kapazität und

die respiratorische Belastung gegenüber. Respiratorischer Kapazität beinhaltet z. B. die Muskelkraft des Atmungsapparates (insbesondere des Zwerchfells) oder der Atemtrieb. Respiratorische Belastung beinhaltet Faktoren, gegen die der Patient mit seiner respiratorischen Kapazität „arbeiten“ muss (s. Kap. 1.1.6.2.1), um eine suffiziente Spontanatmung zu gewährleisten. Einige dieser Faktoren sind z. B. Herzinsuffizienz oder Lungenerkrankungen. Wenn nun die Belastungsfaktoren die respiratorische Kapazität überschreitet, kommt es durch die Überlastung der respiratorischen Kapazität zu einer Dekompensation und der SBT schlägt fehl (66).

1.4.4.1 Zwerchfellschwäche als Ursache für Weaningversagen: Steuerung der Entwöhnung mittels Messung der Zwerchfellfunktion

Beim SBT wird die Atemarbeit vom Ventilator auf die Atemmuskulatur übertragen. Als wichtigster Atemmuskel ist das Zwerchfell hierbei hauptsächlich betroffen (s. Kap. 1.1.5). Eine Zwerchfellschwäche ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Weaningversagen assoziiert: EMG-Messungen des Zwerchfells konnten eine gute Korrelation zwischen elektrischer Zwerchfellaktivität und Weaningerfolg zeigen (76). Auch eine sonografisch ermittelte erniedrigte Muskelmasse des Zwerchfells ist mit verzögertem Weaning assoziiert (77).

1.4.4.2 Kardiale Ursache für Weaningversagen: Steuerung der Entwöhnung mittels B- natriuretischem Peptid (BNP)

Beim SBT ist der intrathorakale Druck reduziert (s. Kap. 1.3.3). Somit erhöht sich die linksventrikuläre Vorlast (s. Kap. 1.3.3.1.3.3). Daher ist nicht nur die Atemarbeit, sondern auch die kardiovaskuläre Arbeit während der Beatmungsentwöhnung erhöht (78). Ein Patient mit vorbestehend eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion hat durch die höhere Belastung in dieser Phase ein erhöhtes Risiko für ein Weaningversagen (79). Das B-natriuretische Peptid (BNP) ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Peptid, das bei Dehnung der Ventrikel von den Herzmuskelzellen sezerniert wird. Dieser Laborparameter hat einen hohen Stellenwert in der Diagnosestellung und Prognose der Herzinsuffizienz (80, 81). Daher erscheint es schlüssig, BNP als Verlaufsparemeter während des Weanings zu verwenden. In einigen Studien wurde BNP bereits als Prognosemarker für das Weaningversagen ermittelt (82-84).

1.4.4.3 O₂-Verbrauch während des Weanings: Steuerung der Entwöhnung mittels zentralvenöser Sättigung (SzvO₂)

Mit der arteriellen und gemischtvenösen O₂-Sättigung kann der O₂-Verbrauch des Körpers berechnet werden (s. Kap. 1.1.1.3). Hierfür ist ein Pulmonalarterienkatheter notwendig. Die Hypothese, dass Weaningversager aufgrund erhöhter Atemarbeit (s. Kap. 1.1.6.3) einen erhöhten Abfall der gemischt-venösen Sättigung und damit einen erhöhten Sauerstoffverbrauch und/oder erniedrigten O₂-Transport im Vergleich zu erfolgreich entwöhnten Patienten aufweisen, konnte bereits bestätigt werden (85). Die Messung der zentralvenösen Sättigung (SzvO₂) über einen zentralvenösen Katheter ist weniger invasiv als das Einbringen eines Pulmonalarterienkatheters. Die Frage ist, ob der O₂-Verbrauch während der Spontanatmung anhand zentralvenöser anstatt gemischt-venöser Sauerstoffsättigung abgeschätzt werden kann. Verschiedene Studien zeigten zwar eine teilweise große numerische Differenz zwischen diesen beiden Werten, als Verlaufsparameter ergibt sich jedoch eine gute Korrelation (86-89). In zwei Arbeiten konnte der Abfall der SvzO₂ als Risikofaktor für Extubationsversagen identifiziert werden (90, 91).

1.4.4.4 Protokollbasierter Abbruch eines Spontanatmungsversuchs

Je nach Protokoll gibt es unterschiedliche Kriterien, die anzeigen, ob ein SBT erfolgreich verläuft oder abgebrochen werden muss. Häufig wird ein Spontanatmungsversuch dann als erfolgreich gewertet, wenn er 30 Minuten ohne Unterbrechung durchgeführt werden kann. Abbruchkriterien sind häufig eine SpO₂ < 90%, eine Atemfrequenz über 35/Minute, eine Herzfrequenz von über 140/Minute, ein Blutdruck > 180 mmHg bzw. < 90 mmHg systolisch sowie Stress des Patienten (66).

1.4.4.5 Beendigung des Weanings

Nach internationalem Konsens ist die Entwöhnung abgeschlossen, wenn beim Patienten eine Spontanatmung über 48 Stunden stattfinden kann, ohne dass in diesem Zeitraum eine Rekanülierung bzw. Reintubation durchgeführt werden musste (67). Neuere Untersuchungen sehen Vorteile, diesen Zeitraum auf sieben Tage zu erweitern und somit einen Einschluss von mehr Patienten zu gewährleisten (92, 93)

1.4.4.6 Zusammenfassung: Konzepte der Entwöhnung von der Beatmung

Bei Patienten mit einer Beatmungsdauer von mehr als 24 Stunden hat die protokollbasierte Entwöhnung von der Beatmung klare Vorteile gegenüber der nicht-protokollbasierten Entwöhnung. Dies findet sich auch in einer Schlüsselempfehlung der

deutschen Leitlinie zur invasiven Beatmung wieder (42, 94, 95). Gegenwärtig existieren neuere und ältere Konzepte zur Beatmungsentwöhnung. Die Überlegenheit eines Konzepts konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden (96).

1.5 Zielsetzung der Studie

Diese Studie hatte das Ziel, herauszufinden, ob Patienten mit Weaningversagen während eines SBT mit der $Sz\text{vO}_2$ stärker abfallen als erfolgreich von der Beatmung entwöhnte Patienten. Zusätzlich erfasste Parameter waren die sonografisch gemessenen Zwerchfellaktivität, IL-6 - und NT-Pro-BNP-Verlaufsmessungen sowie Blutgasanalysen.

2. Patienten und Methoden

Wir führten eine prospektive Beobachtungsstudie über 13 Monate (September 2019 bis Oktober 2020) durch. Die Studie wurde durch das hausinterne Beratungskomitee für klinische Studien bewilligt und am Deutschen Register Klinische Studien (DRKS Nr. 00017573) registriert. Von allen Teilnehmern bzw. deren Bevollmächtigten wurde eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung eingeholt. Alle eingeschlossenen Patienten wurden während eines SBT untersucht und waren zuvor mindestens 48 h maschinell kontrolliert beatmet (37 Patienten mit C6, Hamilton Medical Care, Bonaduz, Schweiz; ein Patient mit EVITA XL, Dräger, Lübeck, Deutschland). Der SAPS II- sowie der SOFA-Score wurden berechnet. Außerdem wurden alle relevanten Vorerkrankungen sowie das Alter, der BMI sowie die bisherige Beatmungsdauer dokumentiert.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden angewendet: Alter unter 18 oder über 85 Jahre, Schwangerschaft, vorhandene neuromuskuläre Erkrankungen, Beeinträchtigungen des Zwerchfells in der Anamnese, oder neurochirurgische Patienten mit Hirnschädigungen jeglicher Art.

Für den Einschluss in die Studie mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen: kein Erhalt von Muskelrelaxantien 24 h vor Beginn des SBT, $\text{Hb} > 8 \text{ g/dl}$, klinische Besserung der der Beatmung zu Grunde liegenden Erkrankung, keine klinisch relevante Azidose ($\text{pH} < 7,25$), Temperatur $< 38,5^\circ\text{C}$, RASS-Score zwischen +2 und -2, Noradrenalin dosierung $< 0,2 \mu\text{g/kg}$ Idealgewicht, $\text{SpO}_2 > 90\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$, PEEP $< 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ und eine Beatmungsunterstützung $< 10 \text{ cmH}_2\text{O}$.

2.2 Ablauf des SBT

Vor Beginn des SBT waren die Patienten mindestens 1 h im PSV-Modus beatmet. Die Entscheidung, einen Patienten in einen SBT zu überführen, zu extubieren oder einen SBT abubrechen wurde dem jeweiligen behandelnden Stationsarzt überlassen. Zu Beginn des SBT wurde die Druckunterstützung auf 0 cmH₂O und der PEEP auf 3 cmH₂O reduziert. Die FiO₂ wurde während des gesamten SBT nicht verändert. Die Dauer des SBT betrug 1 h, es sei denn, der Stationsarzt entschied, den SBT aufgrund von definierten Kriterien vorher abubrechen und den Patienten erneut druckunterstützt zu beatmen oder zu extubieren (in jedem dieser Fälle wurde der Patient in die „Weaningversager“-Gruppe eingruppiert).

Die Abbruchkriterien eines SBT waren: SpO₂ < 90%, AF > 35/min, HF > 135/min, Stress des Patienten, RR_{syst.} > 180 bzw. < 80 mmHg. Ob der Patient nach dem SBT extubiert oder erneut druckunterstützt beatmet wurde, entschied ebenfalls der jeweilige Stationsarzt. Primärer Endpunkt war der Weaningerfolg. Dieser wurde definiert als ein erfolgreicher SBT, d. h. eine Extubation nach einstündigem SBT bzw. der Spontanatmungsstatus innerhalb von 96 h nach Beginn des SBT.

Sekundäre Endpunkte waren die 28 Tage- und die 90 Tage- sowie die Krankenhausmortalität.

2.3 Kontinuierliche Messung der SzvO₂

Die Messung der SzvO₂ erfolgte mit einer CeVOX fiberoptischen Messsonde (PULSION Medical Systems, München, Deutschland). 15 Minuten vor dem SBT wurde die Sonde in einen bereits liegenden ZVK (Modell ARROW drei- oder fünf-Lumen ZVK, Teleflex, Reading, PA, USA) unter sterilen Bedingungen eingeführt und mittels zentralvenöser Blutgasanalyse (ABL 800 Flex, Radiometer GmbH, Krefeld, Deutschland) kalibriert. Die Validität der Messsonde konnte bereits in zurückliegenden Studien demonstriert werden (97, 98). Während des SBT wurde die SzvO₂ kontinuierlich gemessen.

2.4 Laborparameter

Jeweils 15 Minuten vor Beginn und am Ende eines SBT wurde eine arterielle BGA (ABL 800 Flex, Radiometer GmbH, Krefeld, Deutschland) sowie das NT-Pro-BNP

bestimmt. Zu diesen Zeitpunkten wurde außerdem das Interleukin 6 (IL-6) bestimmt, um zusätzlich den inflammatorischen Status des Patienten zu beurteilen (99). Außerdem wurde 15 Minuten vor Beginn des SBT der Serumphosphatspiegel bestimmt.

2.5 Vital- und Beatmungsparameter

15 Minuten vor Beginn, unmittelbar nach Beginn, fünf, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Beginn des Spontanatmungsversuchs wurden folgende Vitalparameter dokumentiert: Blutdruck, Herzfrequenz, Tidalvolumen, Atemfrequenz, rapid shallow breathing index (RSBI, Quotient aus Tidalvolumen in ml und Atemfrequenz/Minute) und alveolärer Verschlussdruck 100 ms nach Inspirationsbeginn (P 0,1).

Unterschiede der Vital- und Beatmungsparameter sowie der Labor- und Oxygenierungsparameter zwischen Anfang und Ende des SBT wurden als relative Veränderungen („Delta“) ausgedrückt ($([\text{Parameter am Ende des SBT} - \text{Parameter 15 Minuten vor dem SBT}] / \text{Parameter 15 Minuten vor dem SBT}) \times 100$). Bei Parametern, die sowohl am Anfang als auch am Ende des SBT signifikant unterschiedlich waren, wurde auf die Berechnung des Delta verzichtet. Außerdem wurde für alle Werte, die kontinuierlich während des SBT gemessen wurden, die durchschnittliche Veränderung der jeweiligen Werte pro Stunde berechnet; dies geschah, indem die Steigung der Regressionsgeraden dieser Werte ab 15 Minuten vor dem SBT berechnet wurde.

2.6 Zwerchfellultraschall (ZUS)

15 Minuten nach Beginn des SBT wurde das rechte Hemizwerchfell untersucht. Gemessen wurden die Zwerchfellekkursion (*diaphragmatic excursion*, DE) und die Verdickungsfraction (*diaphragmatic thickening fraction*, DTF).

2.6.1 Diaphragmatic excursion (DE)

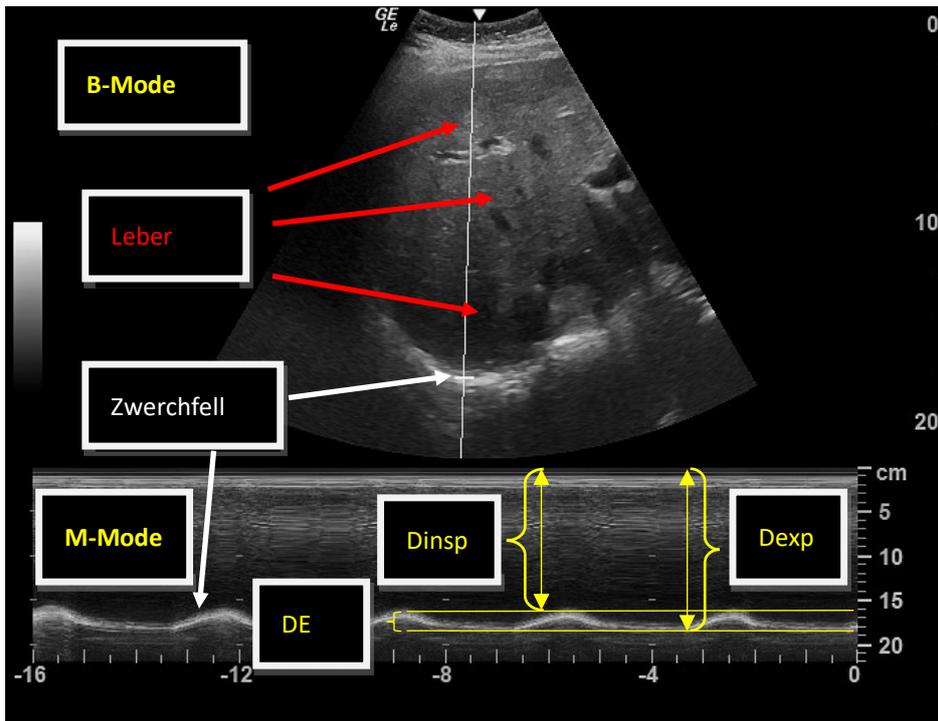
Die Leber diente als akustisches Fenster zur Untersuchung des rechten Hemizwerchfells. Ein 2-5 MHz Schallkopf wurde unter dem rechten Rippenbogen auf Höhe der Medioclavikularlinie platziert und nach kranial und dorsal gerichtet (**Abb. 1a**), sodass die Ultraschallwellen rechtwinklig auf die Kuppel des Zwerchfells trafen (100, 101).

Abbildung 1a

Im Ultraschall erscheint das Zwerchfell als echogene Linie. Im M-Mode, in dem das Ultraschallsignal entlang der Zeitachse angezeigt wird, wird die DE gemessen (**Abb. 1b**). Während der Inspiration bewegt sich das Zwerchfell auf den Schallkopf zu (D_{insp}), was zu einem positiven Ausschlag im M-Mode führt. Bei der Expiration bewegt sich das Zwerchfell vom Schallkopf weg (D_{exp}), was zu einem negativen Ausschlag im M-Mode führt (**Abb. 1b**). Zum Ausschluss einer paradoxen Zwerchfellbewegung, welche im M-Mode zu einem negativen Ausschlag während der Inspiration führt, wurde auch das linke Hemizwerchfell untersucht, wobei hier die Milz als Schallfenster diente. Die DE wurde nach folgender Formel bestimmt:

$$DE \text{ [cm]} = D_{\text{exp}} - D_{\text{insp}} \text{ (Abb. 1b)}$$

Abbildung 1b



Die zur Visualisierung der DE verwendeten Bilder wurden für zwei weitere Berechnungen verwendet:

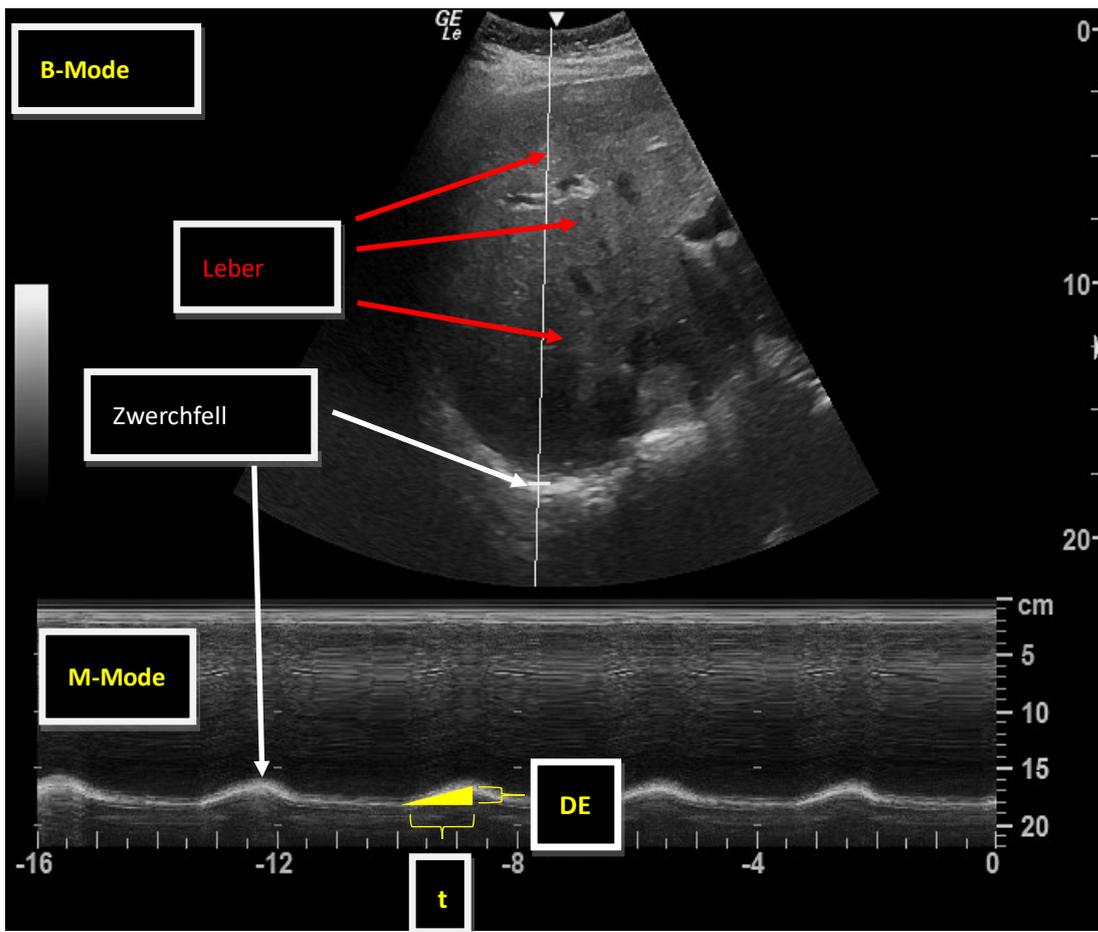
1. Zur Berechnung der Inspirationsgeschwindigkeit. Hierzu wurde zusätzlich zur DE im M-Mode die auf der x-Achse angegebene Zeit (t) verwendet, um die Inspirationsgeschwindigkeit nach folgender Formel zu berechnen:

$$\text{Inspirationsgeschwindigkeit} = \text{DE [cm]} / t \text{ [s]} \text{ (Abb. 1c)}$$

2. Zur Berechnung der „Fläche unter der Inspiration“. Hierzu wurde folgende Formel verwendet:

„Fläche unter Inspiration“ = $[(\text{DE [cm]} \times t \text{ [s]}) / 2]$ (Abb. 1c, als gelbes Dreieck dargestellt)

Abbildung 1c



2.6.2 Diaphragmatic thickening fraction (DTF)

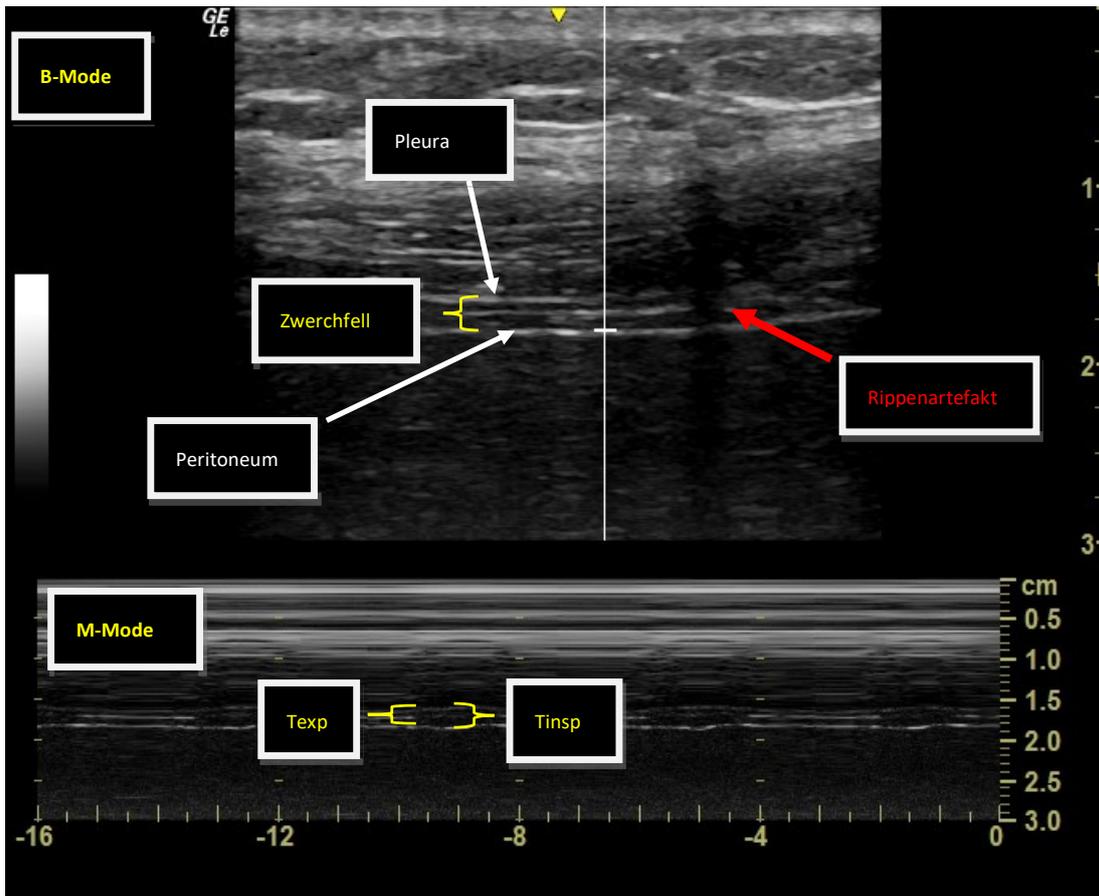
Zur Messung der DTF des rechten Hemizwerchfells wurde ein linearer hochfrequenz-Ultraschallkopf (4,2–13 MHz) verwendet.

Dieser wurde zwischen mittlerer und vorderer Axillarlinie auf Höhe des achten Interkostalraumes positioniert (**Abb. 2a** (102)).

Abbildung 2a

Das Zwerchfell erscheint im Ultraschall als dreischichtige Struktur: zwei echogene Schichten, welche die Pleura bzw. das Peritoneum repräsentieren, ummanteln eine echoarme Schicht, welche das Zwerchfell darstellt. Im M-Mode kann nun die Dicke am Ende der Expiration sowie die maximale Dicke während der Inspiration gemessen werden (**Abb. 2b**).

Abbildung 2b



Die DTF wird wie folgt berechnet und in % ausgedrückt:

$$\text{DTF} = [(\text{Tinsp} - \text{Texp}) / \text{Texp}] \times 100 \quad (102, 103).$$

2.6.3 Messung der Validität der Ultraschallbilder

Die Validität der Ultraschallbilder wurde auf zweierlei Arten bestimmt:

1. Vor Beginn der Studie wurde die Validität der Ultraschallbilder bei 20 zufällig ausgewählten PSV-beatmeten Patienten bewertet, indem die interindividuelle Reproduzierbarkeit sowohl der DE als auch der DTF am rechten Zwerchfell gemessen wurde. Dies geschah, indem die aufgenommenen Ultraschallbilder dieser Patienten von einem im Ultraschall erfahrenen Zweituntersucher erneut untersucht wurden. Für die Messung der interindividuellen Reproduzierbarkeit wurde die ImageJ Software (National Institutes of Health, Washington, USA) verwendet.

2. Sowohl bei der DE als auch bei der DTF wurden auf demselben Bild mindestens drei aufeinanderfolgende Atmungszyklen aufgenommen. Um einen eventuellen Messfehler zu korrigieren, wurde jede Aufnahme dreimal wiederholt. Besonders tiefe oder oberflächliche Atemzüge wurden ausgeschlossen, um lediglich Zwerchfellbewegungen bei ruhiger Atmung zu untersuchen. Schließlich wurde von allen eingeschlossenen Bildern eines Patienten der jeweilige Durchschnitt berechnet.

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung der unterschiedlichen Messungen während des SBT zu den unterschiedlichen Zeitpunkten. Das X markiert eine durchgeführte Messung der unterschiedlichen Parameter zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Tabelle 1: Messungen während des SBT

Zeit [min]	-15	0	5	15	30	45	60
S_zO₂	X	X	X	X	X	X	X
NT-Pro-BNP	X						X
IL-6	X						X
Art. BGA	X						X
Zwerchfell-US				X			
RR	X	X	X	X	X	X	X
HF	X	X	X	X	X	X	X
SpO₂	X	X	X	X	X	X	X
AF	X	X	X	X	X	X	X
TV	X	X	X	X	X	X	X
RSBI	X	X	X	X	X	X	X
P 0,1	X	X	X	X	X	X	X
Phosphat	X						

2.7 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mittels R-Software für Windows (Version 3.6.1) durchgeführt. Die Normalverteilung der Daten wurde mittels Shapiro-Wilk-Test sowie visueller Überprüfung der Verteilung (Histogramm) für jede Variable überprüft. Alle Daten wurden als Median und Interquartilsabstand (IQR) ausgedrückt. Vergleiche einzelner Werte zwischen den Gruppen wurden mittels zweiseitigem Student's T-Test für normalverteilte bzw. Wilcoxon-Rank-Test für nichtnormalverteilte Variablen durchgeführt. Für den Vergleich von diskreten Werten wurde der Fisher's exact Test verwendet. Zur Berechnung der interindividuellen Reproduzierbarkeit der Ultraschalluntersuchungen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) verwendet. Der Wiederholungskoeffizient nach Bland und Altman (104) wurde mit der Formel $1,96 \times \text{SD}$ bestimmt.

Außerdem wurde ein Bland-Altman-Plot mittels Microsoft Excel 2013 (Microsoft, Berlin, Deutschland) angefertigt. Unterschiede wurden als signifikant für $p < 0,05$ bzw. als hochsignifikant für $p < 0,01$ bezeichnet.

3. Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Insgesamt wurden 61 Patienten für die Studie evaluiert. Zehn Patienten wurden in Abwesenheit des Untersuchers extubiert, acht weitere Patienten wurden ohne Extubationsversuch primär tracheotomiert. Bei zwei Patienten war der ZVK über die V. femoralis eingeführt, zwei weitere Patienten erfüllten nicht die Einschlusskriterien (beide $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$). Bei einem Patienten wurde von den Vorsorgebevollmächtigten die Teilnahme an der Studie abgelehnt. Insgesamt wurden 38 Patienten in die Studie eingeschlossen. Hiervon wurden 27 als Weaningerfolg und 11 als Weaningversager klassifiziert. Von den Weaningversagern konnten 4 am Ende des SBT nicht extubiert werden, 7 mussten innerhalb von 96 Stunden reintubiert werden (Grafik 6).

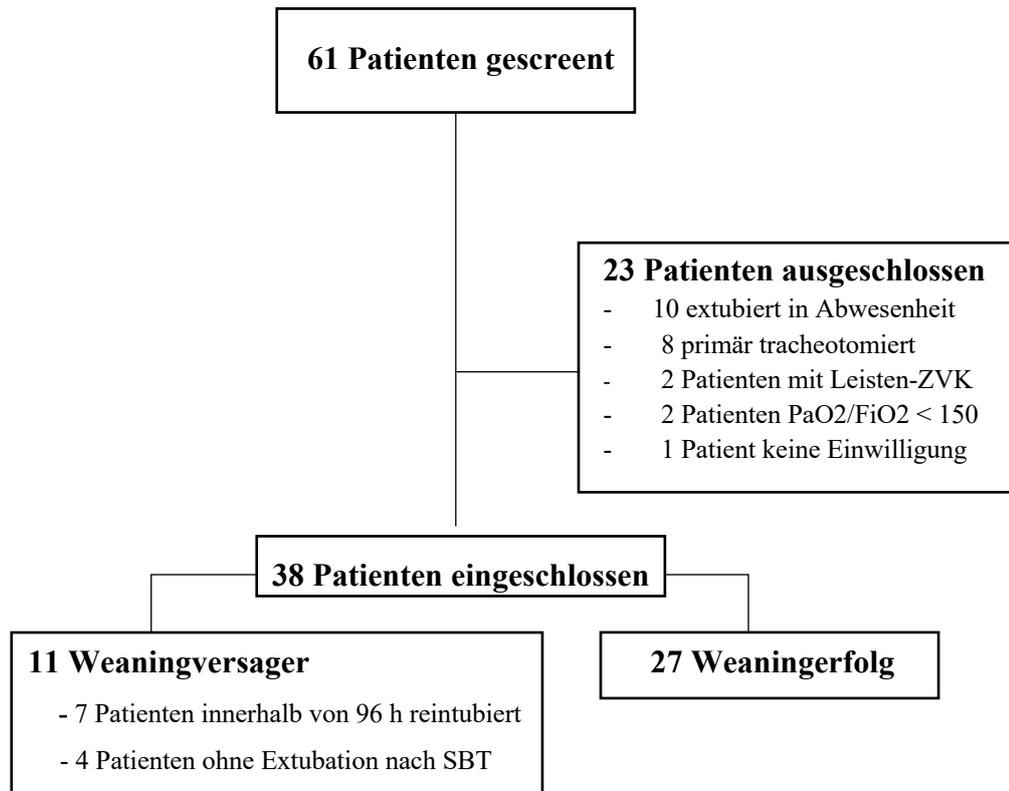
Grafik 6

Tabelle 2 bietet eine Übersicht über die Charakteristika der Weaningerfolg- und Weaningversagergruppen.

Tabelle 2: Charakteristika der Weaningerfolg- und Weaningversagergruppen (Median (25. – 75. Quartile))

	Gesamt (n=38=	Weaningerfolg (n=27)	Weaningversager (n=11)	p
Alter [Jahre]	73 (62,5 – 77)	74 (62,5 – 77)	70 (64,5 – 81)	0,488
Größe [cm]	174,5 (168,5 – 180)	175 (170-180)	170 (162,5 – 177,5)	0,107
Gewicht [kg]	80 (70,3 – 91,5)	82 (70,5 – 94)	76 (72 – 80,5)	0,156

BMI	26,9 (24 – 26,9)	27,2 (24,21 – 29,2)	25,9 (23,1 – 28,7)	0,449
männlich	32 (84,2)	24 (88,9)	8 (72,3)	0,329
SAPS II	44 (38 – 52,8)	44 (39,5 – 52,5)	44 (37,5 – 52)	0,877
SOFA	7 (5 - 9)	7 (5 – 8,5)	7 (5 – 11)	0,466
Beatmungsdauer bis zum SBT [h]	85 (73 – 129,5)	84 (73 – 117)	93 (73 – 139)	0,676

In Tabelle 3 sind die Beatmungsparameter der Weaningerfolg- bzw. Weaningversagergruppen am Anfang des SBT dargestellt

Tabelle 3: Beatmungsparameter der Weaningerfolg- und Weaningversagergruppen 15 Minuten vor Beginn des SBT (Median (25-75 Quartile))

	Gesamt (n=38)	Weaningerfolg (n=27)	Weaningversager (n=11)	p
- PEEP [cmH₂O]	7 (5 – 8)	8 (5 – 8)	5 (5 – 9)	0,181
- P 0,1 [mbar]	-0,7 (-1,1 – -0,5)	-0,6 (-0,75 – -0,45)	-0,95 (-1,1 – -0,7)	0,066
- Support [cmH₂O]	5 (3 – 6,75)	5 (3 – 7)	5 (2,5 – 7)	0,807
- Tidalvolumen [ml]	518 (445 – 576,8)	525 (450 – 595,5)	480 (421,5 – 551,5)	0,209
- AF [x min⁻¹]	15,5 (12-20)	15 (12 – 18,5)	18 (14 – 22)	0,153
- FiO₂	0,4 (0,35 – 0,4)	0,4 (0,35 – 0,4)	0,35 (0,325 – 0,4)	0,254
- RSBI	32 (21 – 44,25)	30 (20,5 – 37)	35 (20,5 – 50,5)	0,209

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Vorerkrankungen der Weaningerfolg- bzw. Weaningversagergruppe:

Tabelle 4: Vorerkrankungen der Weaningerfolg- bzw. Weaningversagergruppe

	Gesamt (n=38)	Weaningerfolg (n=27)	Weaningversager (n=11)	p
- Diabetes mellitus	14/38 (36,8%)	9/27 (33,3%)	5/11(45,5%)	0,712
- arterieller Hypertonus	32/38 (84,2%)	22/27 (81,5%)	10/11 (90,9%)	0,650
- KHK	23/38(60,5%)	17/27(63%)	6/11 (54,6%)	0,722
COPD	0	0	0	Nicht berechnet
Vorhofflimmern (neu oder vorbekannt)	20/38 (52,6%)	13/27 (48,2%)	7/11(63,6%)	0,485
Niereninsuffizienz (neu oder vorbekannt)	27/38 (71,1%)	19/27 (70,4%)	8/11 (72,7%)	1
Dialysepflicht (neu oder vorbekannt)	9/38 (23,7%)	5/27 (18,5%)	4/11 (36,4%)	0,400
Thrombembolien (neu oder vorbekannt)	5/38 (13,2%)	4/27 (14,8%)	1/11 (9,1%)	1
Herzinsuffizienz	21/38 (55,3%)	14/27 (51,9%)	7/11 (63,6%)	0,714
Nikotin	8/38 (21,1%)	5/27 (18,5%)	3/11 (27,3%)	0,667

Insgesamt haben 30 Patienten 28 Tage überlebt, acht Patienten sind innerhalb dieses Zeitraums verstorben (21,1%); 27 Patienten haben 90 Tage überlebt, innerhalb dieses Zeitraums sind elf Patienten verstorben (28,9%). Die 90-Tage-Mortalität war in unserem Studienkollektiv mit der Krankenhausmortalität identisch (s. Tabelle 5).

Die 28-Tage-Mortalität (Erfolg: 18,5 % vs Versager: 27,3%, $p=0,667$) und die 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität (Erfolg: 22,2% vs Versager: 45,4% $p=0,238$) war bezüglich des Weaningerfolgs nicht unterschiedlich (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Weaningerfolg und Mortalität

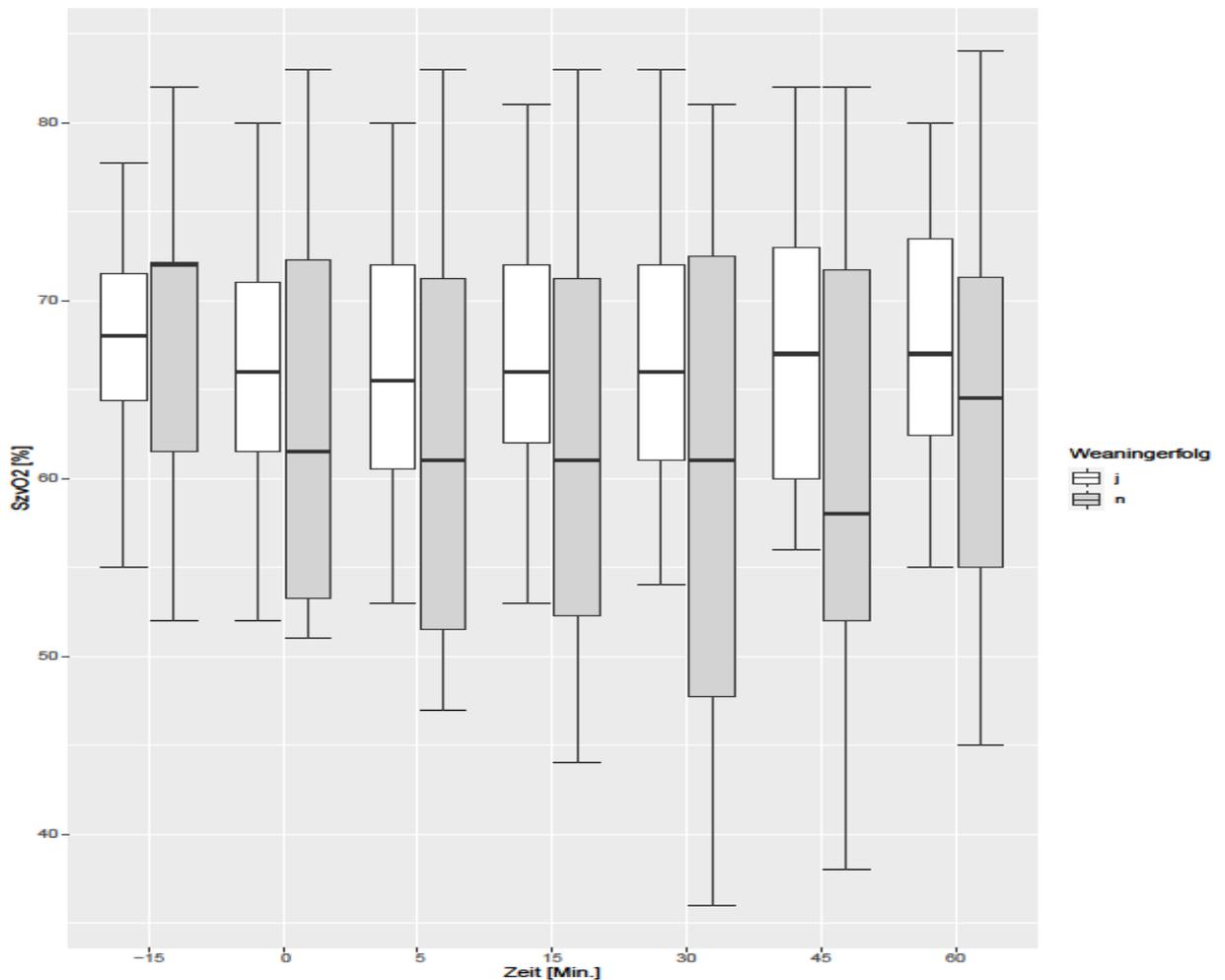
	Gesamt (n=38)	Weaningerfolg (n=27)	Weaningversager (n=11)	p
Innerhalb 28 Tagen Verstorben	8/38 (21,1%)	5/27 (18,5%)	3/11 (27,3%)	0,667
Innerhalb 90 Tagen bzw. im Krankenhaus verstorben	11/38 (28,9%)	6/27 (22,2%)	5/11 (45,5%)	0,238

3.2 SzvO₂

Der Messkatheter konnte bei 6 der 38 Patienten aufgrund eines Widerstands beim Einführen nicht platziert werden. Der Hersteller empfiehlt hier, die Luer-Lock-Ansatzstücke des ZVK zu entfernen und erneut einen Platzierungsversuch durchzuführen. Aus hygienischen Gründen nahmen wir hiervon Abstand und entnahmen bei diesen Patienten stattdessen auch am Ende eines SBT eine zentralvenöse BGA zur Bestimmung der SzvO₂ und des Delta SzvO₂.

Der Verlauf der SzvO₂ während des SBT ist in Grafik 7 dargestellt:

Grafik 7

Zeitlicher Verlauf der SzvO₂ in Abhängigkeit vom Weaningerfolg

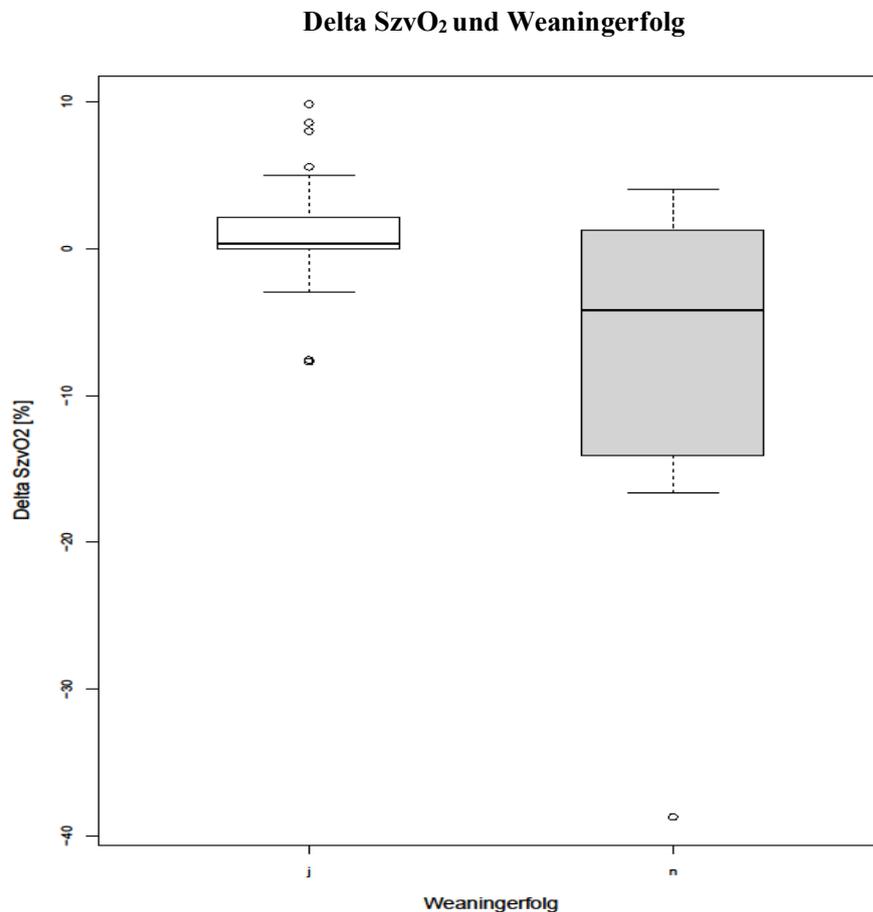
Grafik 7: Die Grafik zeigt den zeitlichen Verlauf der SzvO₂ in Abhängigkeit vom Weaningerfolg. Graue Boxen stehen für Weaningversager, weiße für erfolgreich entwöhnte Patienten. Die Boxen definieren den IQR (25. – 75. Perzentile), die Antennen begrenzen Messwerte innerhalb der 1,5-fachen IQR.

SzvO₂ und Weaningerfolg

15 Minuten vor dem SBT bestand kein signifikanter Unterschied der SzvO₂ zwischen den Gruppen „Weaningerfolg“ und „Weaningversager“ (Erfolg: Median 68%, IQR 64,4 – 71,5%, Versager: Median 72%, IQR 61,5 – 72,2%, $p=0,942$, T-Test). Die SzvO₂ stieg bei der Erfolgsgruppe im Median um 0,9 %-Punkte/h an (IQR 0 – 2.1), bei der Versagergruppe fiel sie im Median um -2,4 %-Punkte/h ab (IQR -5,5 – 0,2) ($p=0,051$, T-Test, Tabelle 6). Weiterhin war das Delta ScvO₂ [%] bei der Erfolgsgruppe (Median

0,3, IQR 0 – 2,1) signifikant ($p=0,034$, T-Test) größer als bei der Versagergruppe (Median -4,2, IQR -14,1 – 1,2, Grafik 8, Tabelle 6).

Grafik 8



Grafik 8: Diese Grafik zeigt das Delta SzvO₂ in Abhängigkeit vom Weaningerfolg. Die farbliche Definition der Weaningerfolgs- bzw. Versagergruppe sowie die Begrenzung der Boxen bzw. Antennen orientieren sich an Grafik 9. Die Ausreißer (Kreise) definieren Messwerte, welche sich außerhalb des 1,5-fachen des IQR befinden.

SzvO₂ und 28-Tage sowie 90-Tage bzw. Krankenhausmortalität

15 Minuten vor Beginn des SBT unterschieden sich die SzvO₂ der 28 sowie 90 Tage Überlebenden nicht von den Verstorbenen. Das Delta-SzvO₂ [%] sowie der Verlauf der SzvO₂ [%-Punkte/h] war zwischen den 28 bzw. 90 Tage Überlebenden und den Verstorbenen ebenfalls nicht unterschiedlich (s. Tab. 7 bzw. 8).

3.3 Sauerstoffsättigung (SpO₂)

SpO₂ und Weaningerfolg

15 Minuten vor Beginn des SBT unterschieden sich die SpO₂-Werte der Erfolgs- und der Versagergruppe nicht. Die Steigung [%-Punkte/h] sowie das Delta SpO₂ war in den beiden Gruppen ebenfalls nicht unterschiedlich (s. Tab. 6).

SpO₂ und 28-Tage- sowie 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität

15 Minuten vor dem SBT war die Sauerstoffsättigung [%] zwischen den 28- bzw. 90 Tage Überlebenden und den Verstorbenen nicht unterschiedlich Dies gilt auch für das Delta der SpO₂ [%] und den Verlauf der SpO₂ [%-Punkte/h] (s. Tab. 7 bzw. 8).

3.4 Atemfrequenz

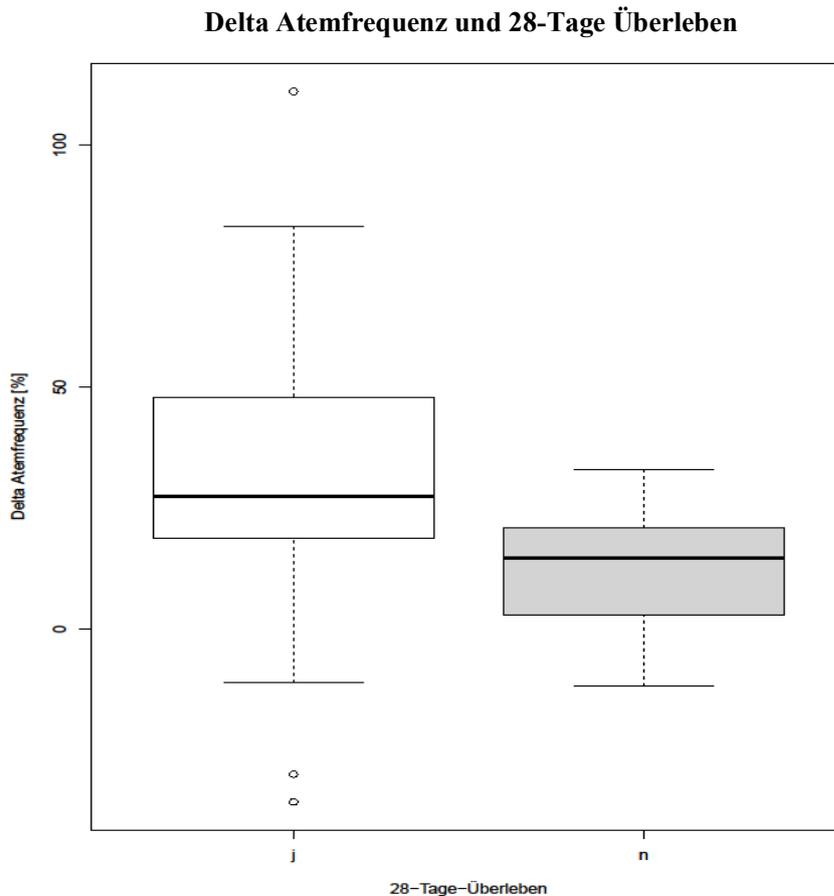
15 Minuten vor dem SBT konnte kein Unterschied in der Atemfrequenz zwischen Erfolgs- und der Versagergruppe nachgewiesen werden. Das Delta der Atemfrequenz [%] sowie der Verlauf [(1/min)/h] zwischen den beiden Gruppen unterschieden sich ebenfalls nicht (s. Tab. 6).

Atemfrequenz und 28-Tage- sowie 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität

15 Minuten vor Beginn des SBT waren die Atemfrequenzen [1/min] der 28- bzw. 90-Tage Überlebenden und der Verstorbenen nicht unterschiedlich (s. Tab. 7).

Dagegen war die Steigerung der Atemfrequenz [Delta in %] während des SBT in der Gruppe der 28-Tage Überlebenden signifikant höher als bei den Verstorbenen (Überlebende: Median 27,5, IQR 18,8 – 47,2; Verstorbene: Median 14,6, IQR 4,4 – 18,8; T-Test, **p=0,019**, s. Tab. 7). Bei Betrachtung der 90-Tage-bzw. Krankenhausmortalität zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Änderung der Atemfrequenz (s. Tab. 8).

Der Anstieg der Atemfrequenz [(1/min)/h] war bei den 28-Tage Überlebenden hochsignifikant steiler als bei den Verstorbenen (Überlebende: Median 2,6, IQR 1,2 – 4,9; Verstorbene: Median 0,9, IQR -0,1 – 1,5; T-Test, **p=0,009**, Grafik 9, Tab. 7).

Grafik 9

Hinsichtlich der 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (s. Tab. 8).

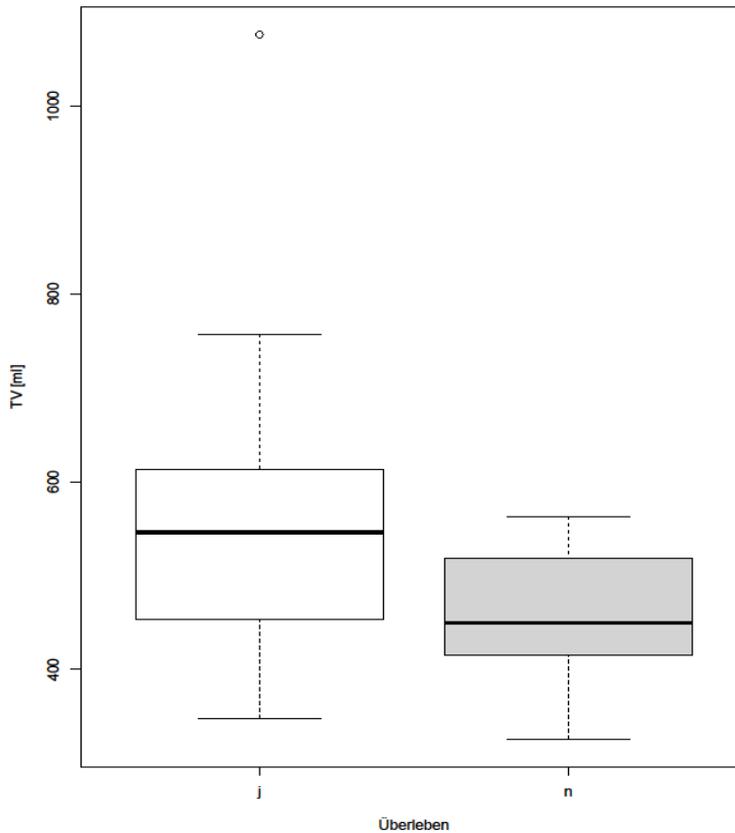
3.5 Tidalvolumen (TV)

15 Minuten vor dem SBT war das Tidalvolumen (TV) [ml] zwischen der Erfolgs- und Versagergruppe nicht unterschiedlich. Auch der Verlauf [ml/h] sowie das Delta [%] waren zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (s. Tab. 6).

TV und 28-Tage-, sowie 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität

15

Minuten vor Beginn des SBT war das TV [ml] zwischen den 28 Tage Überlebenden und den Verstorbenen nicht unterschiedlich (s. Tab. 7). Die mittleren Tidalvolumina der Patienten, die 90 Tage überlebten, waren höher als die der Verstorbenen (Überlebende: Median 546, IQR 453 – 613; Verstorbene: Median 450, IQR 416 – 518; Wilcoxon-Test, $p=0,023$, Grafik 10, Tab. 8).

Grafik 10**TV vor SBT und 90-Tage Überleben**

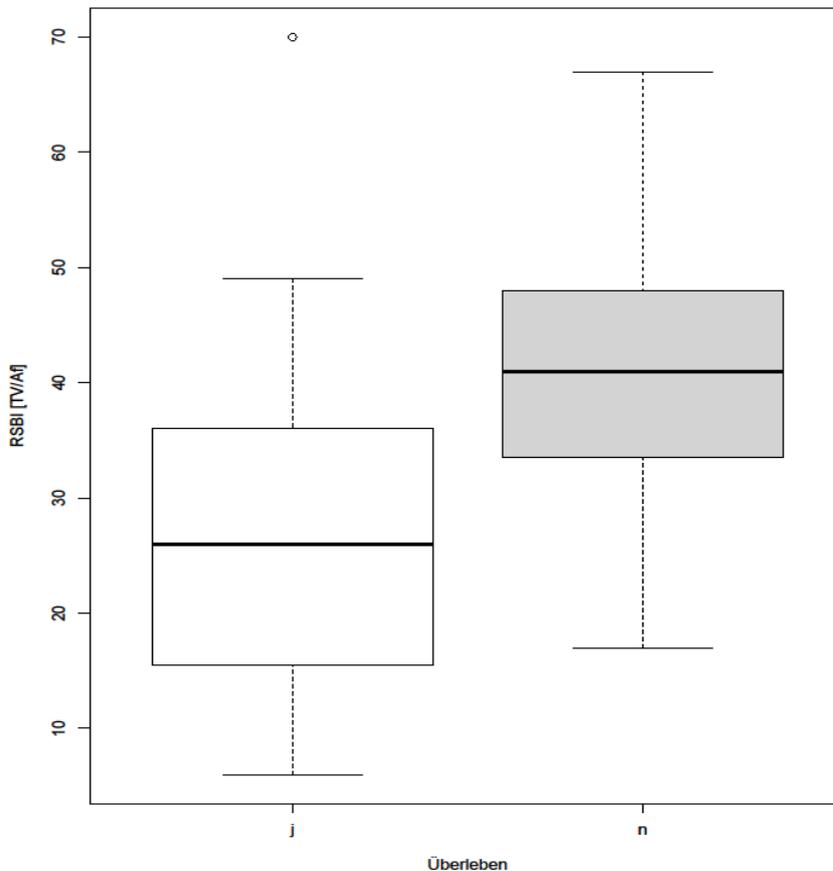
Das Delta TV [%] sowie der Verlauf des Tidalvolumens [ml/h] waren zwischen den 28- bzw. 90-Tagen- Überlebenden und den Verstorbenen nicht unterschiedlich (s. Tab. 7 bzw. 8).

3.6 RSBI

15 Minuten vor Beginn des SBT war der RSBI zwischen der Weaningversager- und Erfolgsgruppe nicht unterschiedlich. Die Steigung des RSBI [$\{AF(1/min)/TV(l)\}/h$] und das Delta RSBI [%] zwischen Weaningerfolg- und Weaningversagergruppe unterschieden sich ebenfalls nicht (s. Tab. 6).

RSBI und 28-Tage-, sowie 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität

15 Minuten vor dem SBT war der RSBI [AF/TV] zwischen den 28-Tage Überlebenden und den Verstorbenen nicht unterschiedlich. Jedoch war der RSBI in der Gruppe der innerhalb von 90 Tagen Verstorbenen signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden (Überlebende: Median 26, IQR 15,5 – 36; Verstorben: Median 41, IQR 33,5 – 48; T-Test, $p=0,028$, Grafik 11, Tab. 8).

Grafik 11**RSBI vor SBT und 90-Tage Überleben**

Das Delta RSBI [%] sowie der Verlauf des RSBI [(Af/TV)/h] waren zwischen den 28 bzw. 90 Tage Überlebenden und den Verstorbenen nicht unterschiedlich (s. Tab. 7 bzw. 8).

3.7 P 0,1

Ein Patient in der Versagergruppe wurde mit einem Beatmungsgerät ohne P 0,1-Anzeige beatmet; daher wurde der P 0,1-Wert bei 37 Patienten gemessen.

Die P 0,1-Werte von Patienten mit Weaningversagen unterschieden sich 15 Minuten vor dem SBT nicht signifikant ($p=0,065$, Wilcoxon-Test), mit im Median -1 mbar (IQR -1,1 – -0,7), von denen der erfolgreich Entwöhnten (Median -0,6 mbar, IQR -0,8 – -0,5). Der Verlauf des P 0,1-Wertes [mbar/h] sowie das Delta-P 0,1 [%] waren zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich (s. Tab. 6).

P 0,1 und 28-Tage- sowie 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität

15 Minuten vor Beginn des SBT unterschied der P 0,1 [mbar] nicht zwischen den 28-Tage- oder 90-Tage Überlebenden und den Verstorbenen.

Gleiches gilt für Delta P 0,1 [%] und den Verlauf [mbar/h] (s. Tab. 7 bzw. 8).

3.8 Herzfrequenz

Insgesamt wurden 7 schrittmacherabhängige Patienten (6 aus der Erfolgsgruppe, einer aus der Versagergruppe) ausgeschlossen; es wurde demnach bei 31 Patienten die Herzfrequenz [1/Minute] analysiert.

15 Minuten vor Beginn des SBT konnte kein Unterschied zwischen der Gruppe, die erfolgreich entwöhnt und der Versagergruppe festgestellt werden. Die Steigung [(1/min)/h] und das Delta der Herzfrequenz [%] unterschieden sich ebenfalls nicht (s. Tab. 6).

Herzfrequenz und 28-Tage- sowie 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität

15 Minuten vor Beginn des SBT war die Herzfrequenz [1/min] zwischen den 28 bzw. 90-Tage Überlebenden und den Verstorbenen nicht unterschiedlich. Dies galt auch für das Delta der Herzfrequenz [%] und den Verlauf (1/min)/h (s. Tab. 7 bzw. 8).

3.9 Blutdruck

3.9.1 Systolischer Blutdruck

Der systolische Blutdruck [mmHg] 15 Minuten vor dem SBT, der Verlauf [mmHg/h] und das Delta des systolischen Blutdrucks [%] waren zwischen Weaningversager- und -erfolgsgruppe nicht unterschiedlich (s. Tab. 6).

Systolischer Blutdruck und 28-Tage- sowie 90-Tage-bzw. Krankenhausmortalität

Der systolische Blutdruck vor dem SBT und seine Verlaufsgrößen waren auch zwischen den 28- bzw. 90-Tage Überlebenden und den Verstorbenen nicht unterschiedlich (s. Tab. 7 bzw. 8).

3.9.2 Diastolischer Blutdruck

Der diastolische Blutdruck [mmHg] 15 Minuten vor dem SBT, sein Verlauf [mmHg/h] sowie das Delta des systolischen Blutdrucks [%] waren zwischen Weaningversager- und -erfolgsgruppe nicht unterschiedlich (s. Tab. 6).

Diastole und 28-Tage- sowie 90-Tage-bzw. Krankenhausmortalität

15 Minuten vor Beginn des SBT war die Diastole [mmHg] zwischen den 28-Tage bzw. 90-Tage Überlebenden und den Verstorbenen nicht unterschiedlich; dies galt auch für das Delta [%] und den Verlauf [mmHg/h] (s. Tab. 7 bzw. 8).

.

3.9.3 Mittlerer arterieller Druck (MAP)

15 Minuten vor dem SBT war der MAP zwischen der Weaningversager- und der Weaningerfolgsgruppe nicht unterschiedlich. Weiterhin war weder die Steigung [mmHg/h] noch das Delta des MAP [%] zwischen den beiden Gruppen unterschiedlich (s. Tab. 6).

MAP und 28-Tage-, sowie 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität

Der MAP [mmHg] war 15 Minuten vor dem SBT zwischen den 28- bzw. 90 Tage Überlebenden und den Verstorbenen nicht unterschiedlich.

Weder das Delta MAP [%] noch der Verlauf des MAP [mmHg/h] waren zwischen den 28- bzw. 90 Tage Überlebenden und den Verstorbenen unterschiedlich (s. Tab. 7 bzw. 8).

3.10 pH-Wert

Bei allen Patienten konnte vor Beginn und am Ende des SBT der pH gemessen werden. Der pH-Wert differenzierte weder 15 Minuten vor noch am Ende des SBT zwischen der Weaningerfolgs- und Versagergruppe (s. Tab. 6).

pH und 28-Tage- sowie 90-Tage bzw. Krankenhausmortalität

Bezüglich der 28- oder 90-Tagemortalität lieferte der pH-Wert weder vor noch am Ende des SBT eine Differenzierung zwischen Verstorbenen und Überlebenden (s. Tab. 7 bzw. 8).

3.11 PaO₂

Bei einem Patienten in der Erfolgsgruppe konnten aufgrund eines technischen Problems

des BGA-Messgerätes am Ende des SBT kein PaO₂ gemessen werden. Entsprechend konnte der PaO₂ am Ende des SBT und das Delta-PaO₂ nur bei 37 Patienten gemessen werden. Der PaO₂ [mmHg] 15 Minuten vor Beginn, am Ende des SBT und Delta PaO₂ [%] der Weaningerfolgs- und -versagergruppe unterschied sich nicht (s. Tab. 6).

PaO₂ und 28-Tage- sowie 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität

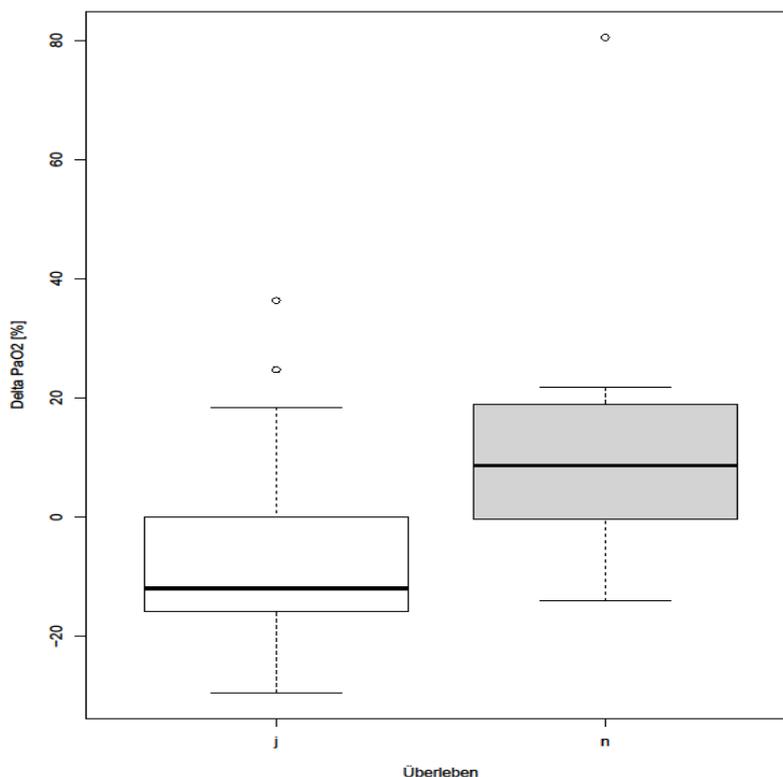
Der PaO₂ [mmHg] 15 Minuten vor dem SBT zwischen den nach 28- bzw. 90 Tagen Verstorbenen und den Überlebenden war nicht unterschiedlich.

Der PaO₂ [mmHg] am Ende des SBT war bei den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen im Median mit 112 (IQR 88 – 118) nicht signifikant ($p=0,052$, T-Test) höher als bei den Überlebenden mit 88 (IQR 72 – 103). Der PaO₂ am Ende des SBT zwischen den 90 Tage Überlebenden und den Verstorbenen unterschied sich nicht (s. Tab. 7, 8).

Das Delta PaO₂ [%] war bei den innerhalb von 28-Tagen Verstorbenen signifikant höher als bei den Überlebenden (Überlebende: Median -12, IQR -15,9 – 0; Verstorben: Median 8,6, IQR -0,2 – 17,5; $p=0,018$, Wilcoxon-Test, Grafik 12, Tab. 7).

Grafik 12

Delta PaO₂ und 28-Tage Überleben



Das Delta des PaO₂ war auch bei der Gruppe der innerhalb von 90 Tagen Verstorbenen signifikant höher als bei der Gruppe der Überlebenden (Überlebend: Median -9,7, IQR -16 – -0,4; Verstorben: Median 1,1, IQR -6,4 – 16,4; **p=0,038**, Wilcoxon-Test, s. Tab. 8).

3.12 PaCO₂

Bei allen Patienten wurde 15 Minuten vor Beginn und am Ende des SBT ein PaCO₂ bestimmt. Vor Beginn des SBT war der PaCO₂ [mmHg] zwischen Weaningerfolgs- und der Versagergruppe nicht unterschiedlich.

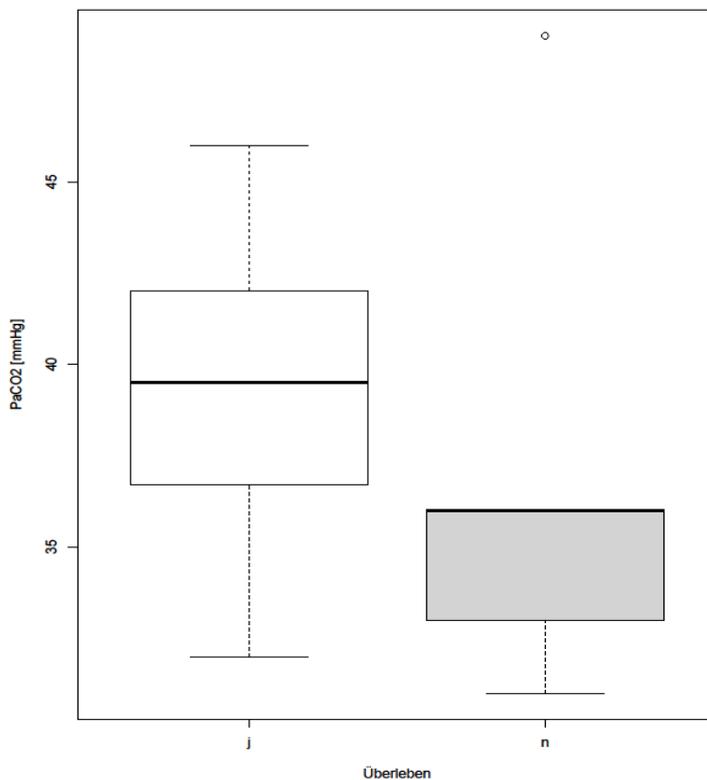
Auch konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen am Ende des SBT nachgewiesen werden. (s. Tab. 6).

PaCO₂ und 28-Tage- sowie 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität

Das PaCO₂ [mmHg] war 15 Minuten vor dem SBT bei den 28-Tage Überlebenden hochsignifikant höher als bei den Verstorbenen (Überlebende: Median 39,5, IQR 36,8 – 41,8; Verstorben: Median 36, IQR 33,5 – 36; **p=0,008**, Wilcoxon-Test, Grafik 13, Tab. 7).

Grafik 13

PaCO₂ vor SBT und 28-Tage Überleben



Hinsichtlich der 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität war kein Unterschied der paCO_2 -Werte nachweisbar (s. Tab. 8).

Das PaCO_2 [mmHg] am Ende des SBT war bei den 28-Tage Überlebenden ebenfalls signifikant höher als bei den Verstorbenen (Überlebend: Median 38,8, IQR 37,3 – 41; Verstorben: Median 36,5; IQR 33,6 – 37,1; $p=0,029$; Wilcoxon-Test, Tab. 7). Bei der 90-Tage-Mortalität war kein Unterschied festzustellen (s. Tab. 8)

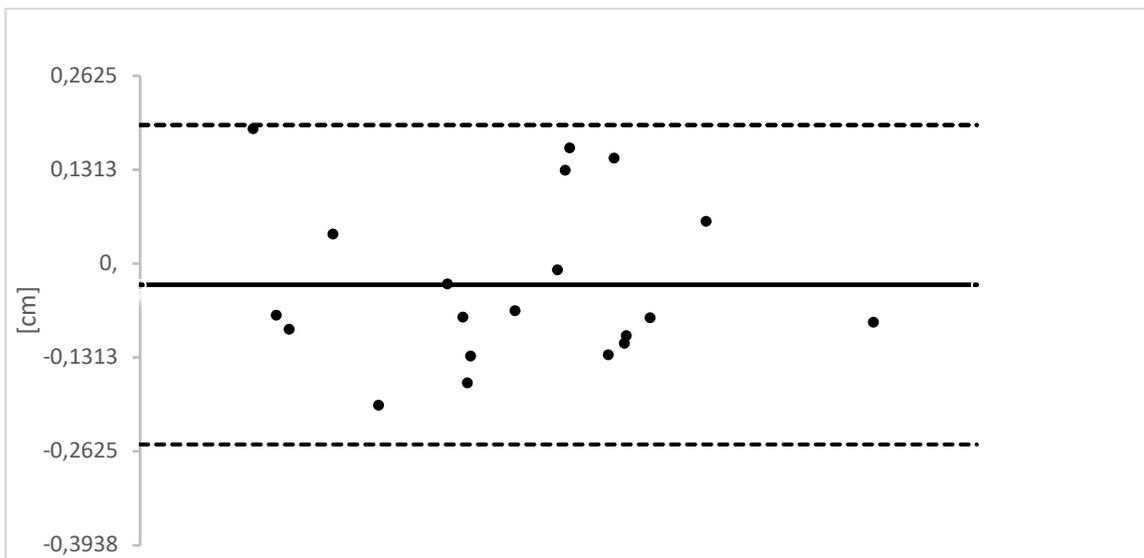
Das Delta CO_2 [%] zwischen den 28- bzw. 90-Tage Überlebenden und den Verstorbenen war nicht unterschiedlich (s. Tab. 7 bzw. 8).

3.13 Zwerchfellultraschall

3.13.1 Interindividuelle Reproduzierbarkeit von DE und DTF

Bei 20 Patienten wurde die interindividuelle Reproduzierbarkeit der DE berechnet ($r=0,97$, $p<0,01$). Es ergab sich ein oberes Übereinstimmungsniveau von 0,19 cm, ein unteres Übereinstimmungsniveau von - 0,25 cm sowie ein Bias von - 0,03 cm (Grafik 14). Der Wiederholungskoeffizient lag bei 0,22 cm.

Grafik 14: Interindividuelle Reproduzierbarkeit DE

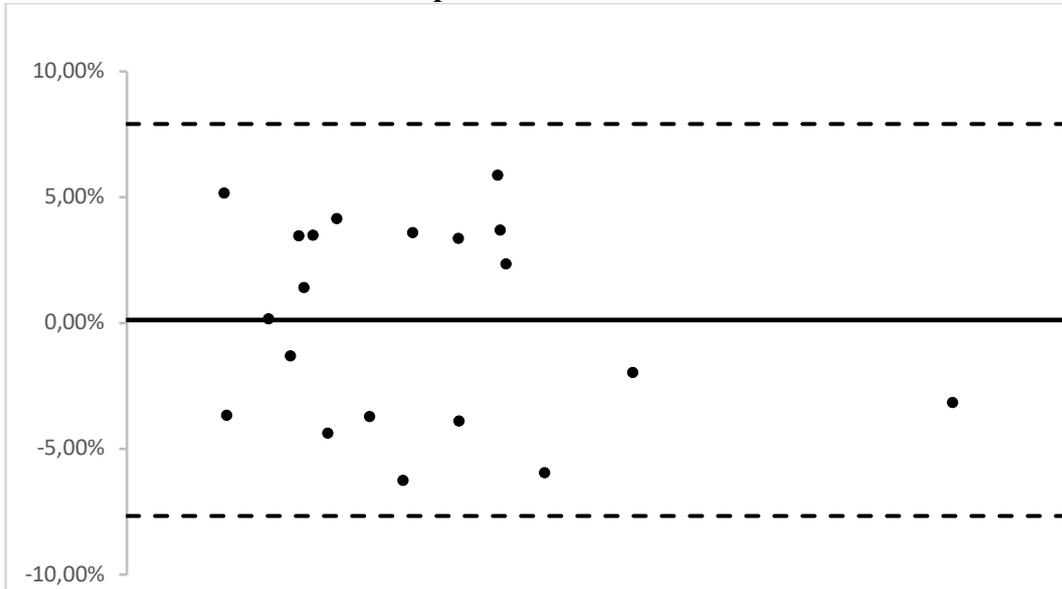


Grafik 14: Bland-Altman-Plot, interindividuelle Reproduzierbarkeit, DE: Das obere (0,19 cm) sowie das untere Übereinstimmungsniveau (-0,25 cm) sind als gestrichelte Linie gekennzeichnet. Das Bias -0,03 cm) ist als durchgehende Linie gekennzeichnet.

Bei weiteren 20 Patienten wurde die interindividuelle Reproduzierbarkeit der DTF berechnet ($r = 0,96$, $p<0,001$). Es ergab sich ein oberes Übereinstimmungsniveau von

7,91%, ein unteres Übereinstimmungsniveau von -7,67% sowie ein Bias von 0,67% (Grafik 15). Der Wiederholungskoeffizient lag bei 7,79 %-Punkten.

Grafik 15: Interindividuelle Reproduzierbarkeit DTF



Grafik 15: Bland Altman Plot, interindividuelle Reproduzierbarkeit, DTF: Das obere (7,91 %) sowie das untere Übereinstimmungsniveau (-7,67 %) sind als gestrichelte Linie gekennzeichnet. Das Bias (0,12 %) ist als durchgehende Linie gekennzeichnet.

3.13.2 DTF

Die DTF [%] konnte bei 31 von 38 Patienten gemessen werden (bei allen in der Versagergruppe, bei 20 von 27 in der Erfolgsgruppe). Die DTF war in der Gruppe der Weaningversager nichtsignifikant größer als in der Gruppe der erfolgreich entwöhnten Patienten (Erfolg: 38,7% vs Versager: 56,4 %; $p=0,061$) (s. Tab. 6).

DTF und 28-Tage- sowie 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität

Die DTF [%] zwischen den 28-bzw. 90-Tage Überlebenden und den Verstorbenen war nicht unterschiedlich (s. Tab. 7 bzw. 8).

3.13.3 DE

Die DE [cm] konnte bei insgesamt 25 von 38 Patienten gemessen werden (8 von 11 bei der Versagergruppe, 17 von 27 bei der Erfolgsgruppe). Bei diesen 25 Patienten konnte sowohl links als auch rechts eine paradoxe Zwerchfellbewegung ausgeschlossen

werden. Es konnte hier kein Unterschied zwischen der Weaningerfolgs- und Versagergruppe festgestellt werden (s. Tab. 6).

DE und 28-Tage sowie 90-Tage bzw. Krankenhausmortalität

Die DE [cm] war zwischen den nach 28- bzw. 90-Tagen Verstorbenen und den Überlebenden nicht unterschiedlich (s. Tab. 7 bzw. 8).

3.13.4 Exkursionsgeschwindigkeit und „Fläche unter der Inspiration“

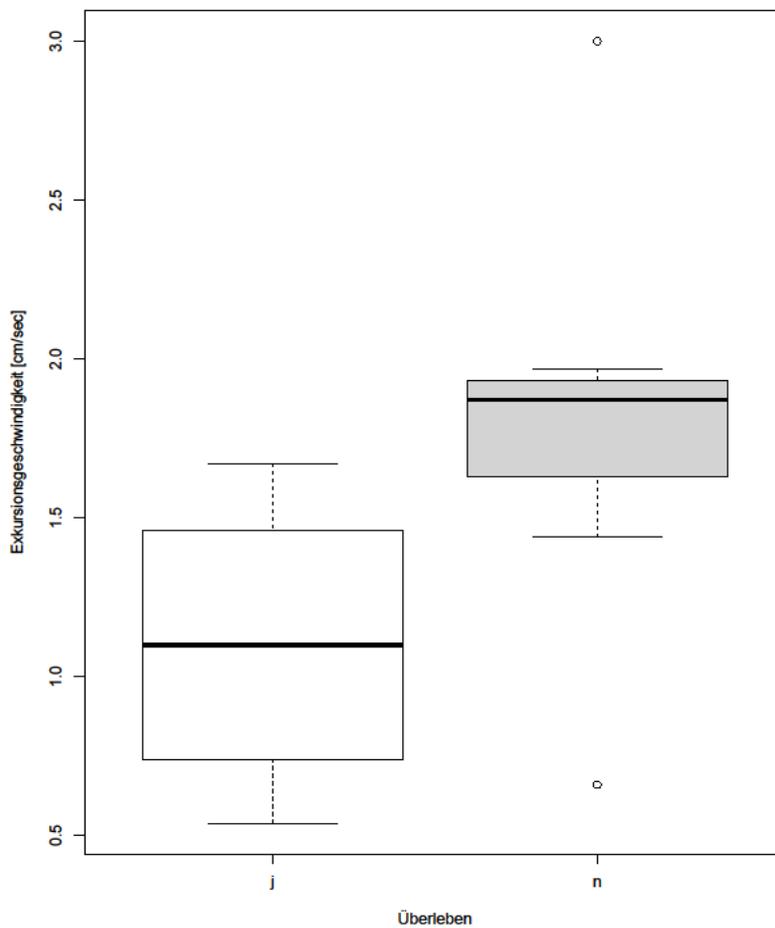
Die Exkursionsgeschwindigkeit [cm/s] war zwischen der Weaningversager- und der Erfolgsgruppe nicht unterschiedlich (s. Tab. 6).

Exkursionsgeschwindigkeit des Zwerchfells und 28-Tage sowie 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität

Die Exkursionsgeschwindigkeit [cm/s] war zwischen den 28 Tage Überlebenden und den Verstorbenen nicht unterschiedlich (s. Tab. 7), wohl aber bei den nach 90 Tagen Verstorbenen signifikant größer als bei den Überlebenden (Überlebende: Median 1,1, IQR 0,8 – 1,5; Verstorben: Median 1,9, IQR 1,6 – 1,9; **p=0,038**, T-Test, Grafik 16, Tab. 8).

Grafik 16

Exkursionsgeschwindigkeit des Zwerchfells und 90-Tage Überleben



„Fläche unter der Inspiration“ und Weaningerfolg

Weiterhin war die „Fläche unter der Inspiration“ zwischen der Weaningerfolgs- und Versagergruppe nicht unterschiedlich (s. Tab. 6).

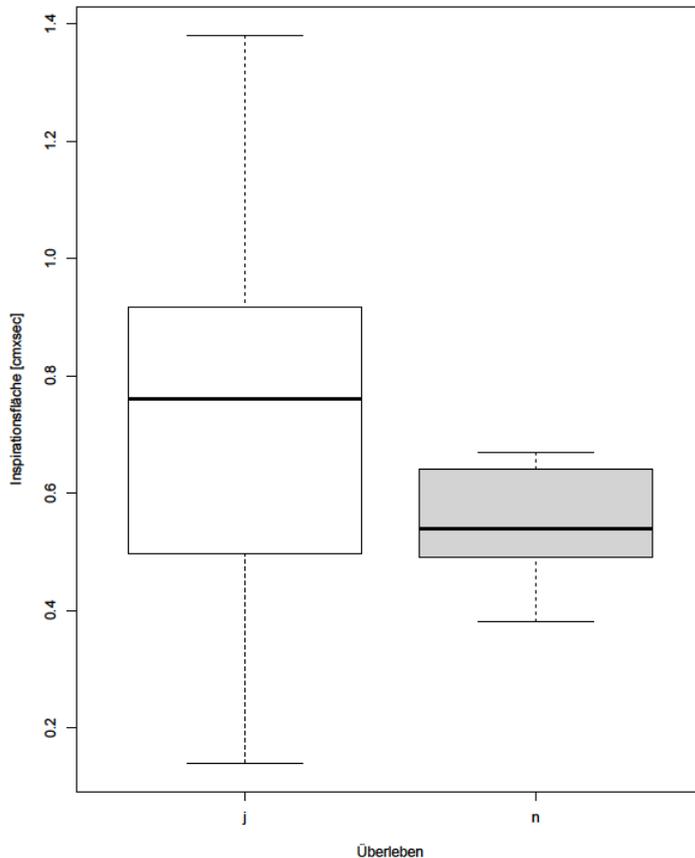
„Fläche unter der Inspiration“ und 28-Tage - sowie 90-Tage bzw.

Krankenhausmortalität

Die Fläche unter der Inspiration [cm x s] war bei den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen signifikant kleiner als bei den Überlebenden (Überlebende: Median 0,8, IQR 0,5 – 0,9; Verstorben: Median 0,5, IQR 0,5 – 0,6, $p=0,035$, T-Test, Grafik 20, Tab. 7).

Grafik 20

„Fläche unter der Inspiration“ und 28-Tage Überleben



Weiterhin war sie bei den innerhalb von 90 Tagen Verstorbenen hochsignifikant kleiner als bei den Überlebenden (Überlebend: Median 0,8, IQR 0,6 – 0,9; Verstorben: Median 0,5, IQR 0,5 – 0,6; $p=0,007$, T-Test, Tab. 8).

3.14 Phosphat

Bei allen 38 Patienten konnte 15 Minuten vor Beginn des SBT eine Messung des Serumphosphatspiegels [mmol/l] durchgeführt werden.

Phosphat und Weaningerfolg

Die Serumphosphatspiegel der Weaningerfolgs- und der Versagergruppe unterschieden sich nicht (s. Tab. 6).

Serumphosphat und 28-Tage- sowie 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität

Es war kein Unterschied im Serumphosphat [mmol/l] zwischen den innerhalb von 28- bzw. 90 Tagen Verstorbenen und den Überlebenden nachweisbar (s. Tab. 7 bzw. 8).

3.15 NT-Pro-BNP

Bei allen 38 Patienten wurde 15 Minuten vor Beginn des SBT das Serum-NT-Pro-BNP [ng/l] bestimmt. Da bei einem Patienten der SBT nur 5 Minuten dauerte, sahen wir von einer Bestimmung des NT-Pro-BNP am Ende des SBT bei diesem Patienten ab, sodass am Ende des SBT der NT-Pro-BNP-Wert bei 37 Patienten gemessen wurde.

Das Serum-NT-Pro-BNP war weder am Anfang noch am Ende des SBT zwischen der Weaningerfolgs- und der Weaningversagergruppe unterschiedlich.

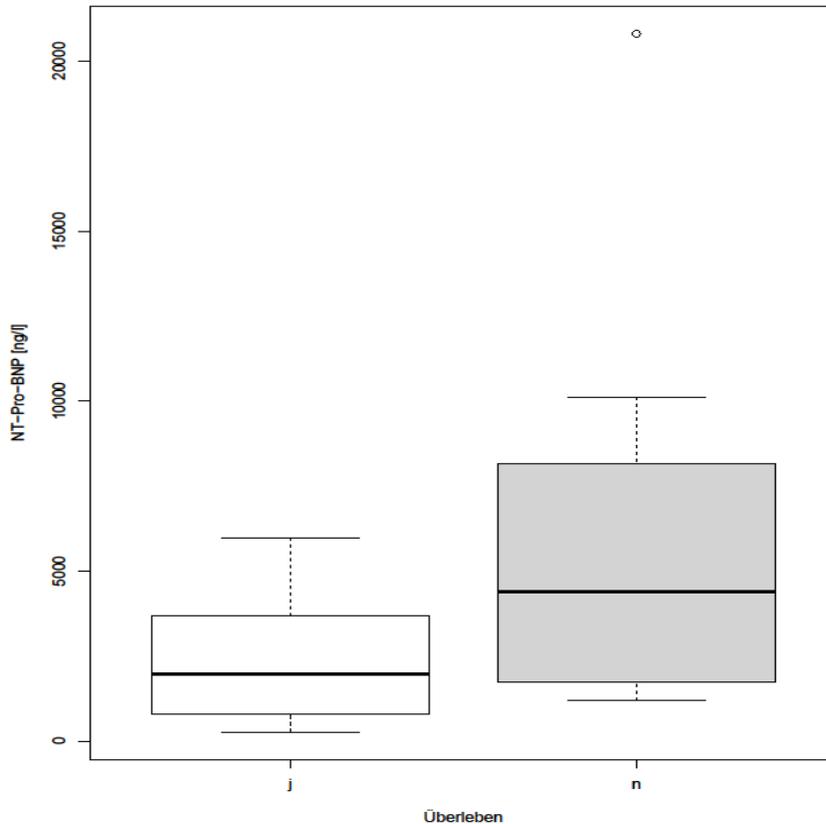
Auch das Delta NT-Pro-BNP [%] wies keinen signifikanten Unterschied zwischen der Erfolgs- und der Versagergruppe auf (s. Tab. 6).

NT-Pro-BNP und 28-Tage- sowie 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität

15 Minuten vor Beginn des SBT war der NT-Pro-BNP-Spiegel [ng/l] bei den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen signifikant höher als bei den Überlebenden (Überleben: Median 1980, IQR 788 – 3699; Verstorben: Median 4404, IQR 1938 – 7204, Wilcoxon-Test, **p=0,026**, Grafik 21, Tab. 7).

Am Ende des SBT war das NT-Pro-BNP bei den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen ebenfalls signifikant höher als bei den Überlebenden (Überleben: Median 1747, IQR 806 – 3667, Verstorben: Median 4379, IQR 2024 – 7743, Wilcoxon-Test, **p=0,023**). Das Delta-NT-Pro-BNP [%] war zwischen den innerhalb von 28 Tagen Verstorbenen und den Überlebenden nicht unterschiedlich (Tab. 7).

Der NT-Pro-BNP-Spiegel [ng/l] war 15 Minuten vor Beginn des SBT bei den innerhalb von 90 Tagen Verstorbenen ebenfalls signifikant höher als bei den Überlebenden (Überlebende: Median 1940, IQR 638 – 3698; Verstorben: Median 2741, IQR 1748 – 6152, Wilcoxon-Test, **p=0,035**). Gleiches galt für das NT-Pro-BNP am Ende des SBT: Überlebende: Median 1609, IQR 582,5 – 3369,5, Verstorben: Median 2722, IQR 1725 – 6408 (Wilcoxon-Test, **p=0,033**, s. Tab. 8).

Grafik 21**NT-Pro-BNP und 28-Tage Überleben****3.16 IL 6**

Bei allen 38 Patienten wurde 15 Minuten vor Beginn des SBT das IL 6 im Plasma [ng/ml] bestimmt. Bei einem Patienten dauerte der SBT nur 5 Minuten, weshalb IL 6 bei diesem Patienten am Ende des SBT nicht bestimmt wurde.

IL 6 und Weaningserfolg

Vor Beginn des SBT war das IL 6 [ng/ml] zwischen der Weaningserfolg- und Weaningversagergruppe nicht unterschiedlich.

Auch am Ende des SBT [ng/ml] sowie beim Delta IL 6 [%] bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Weaningerfolgs- und Weaningversagergruppe (s. Tab. 6).

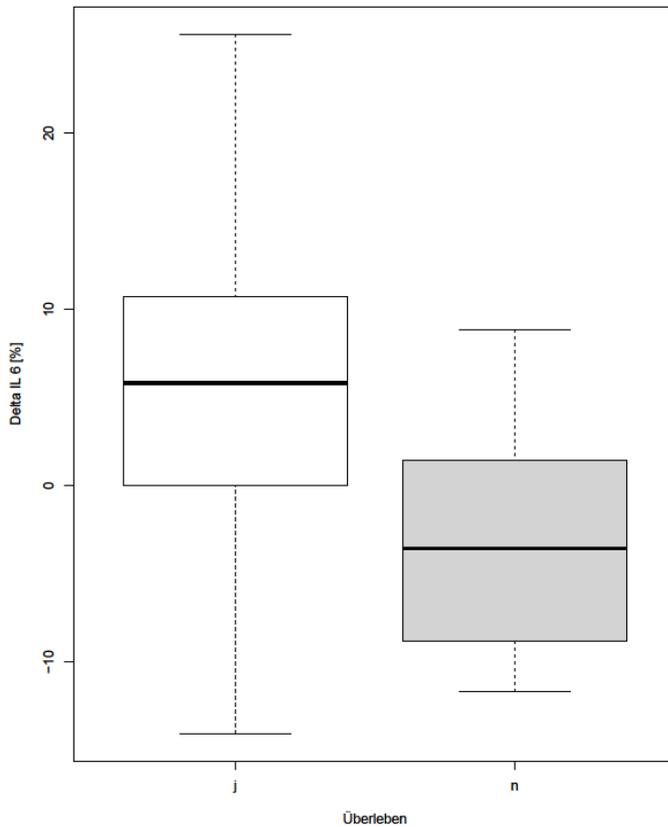
IL 6 und 28-Tage – sowie 90-Tage – bzw. Krankenhausmortalität

Das IL 6 [ng/ml] 15 Minuten vor und am Ende des SBT war zwischen den nach 28-Tagen Verstorbenen und den Überlebenden nicht unterschiedlich. Hingegen war das Delta IL6 [%] bei den nach 28 Tagen Überlebenden signifikant höher als bei den

Verstorbenen (Überlebende: Median 5,8, IQR 0 – 10,7; Verstorbene: Median -3,6, IQR -8,6 – 1,4, $p=0,010$, Grafik 22, Tab. 7).

Grafik 22

Delta IL 6 und 28-Tage Überleben



Die Serum-IL-Werte der 90 Tage Überlebenden und der Verstorbenen unterschieden sich nicht (s. Tab. 8).

Sämtliche Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst. p-Werte, die einen signifikanten Unterschied anzeigen sind fett hervorgehoben.

Tabelle 6: Erhobene Parameter und Weaningerfolg (Median (25. - 75. Perzentile))

Parameter	Weaningerfolg (n=27)	Weaningversager (n=11)	p
SzvO₂ - vor SBT [%] - Verlauf [%-Punkte/h] - Delta [%]	68 (64,4 – 71,5) 0,9 (0 – 2,1) 0,3 (0 – 2,1)	72 (61,5 – 72,2) -2,4 (-5,5 – 0,2) -4,2 (-14,1 – 1,2)	0,942 0,051 0,034
SpO₂ - vor SBT [%] - Verlauf [%-Punkte/h] - Delta [%]	98 (96 – 100) -0,4 (-0,8 – 0,04) 0 (-1,5 – 0)	99 (94,5 – 99,5) -0,5 (-1 – 0) 0 (-1,5 – 0)	0,623 0,735 0,632
Atemfrequenz - vor SBT [1/min] - Verlauf [(1/min)/h] - Delta [%]	15 (12 – 18,5) 2,6 (0,7 – 4,4) 25 (17,7 – 46,6)	18 (14 – 22) 1,9 (0,8 – 3) 14,29 (0 – 30,79)	0,153 0,418 0,127
Tidalvolumen - vor SBT [ml] - Verlauf [ml/h] - Delta [%]	525 (450 – 596) 3,1 (-70,9 – 54,25) -7,3 (-18,3 – 1,1)	480 (422 – 552) -23,2 (-77,9 – -5,6) -9,7 (-21 – -6,0)	0,209 0,179 0,215
RSBI - vor SBT [AF/Vt] - Verlauf [(AF/Vt)/h] - Delta [%]	30 (20,5 – 37) 4,9 (0,1 – 11,1) 46,2 (18,5 – 86,7)	35 (20,5 – 50,5) 7,1 (2,5 – 11,3) 37,5 (13,4 – 94,5)	0,209 0,734 0,899
P 0,1 - vor SBT [mbar] - Verlauf [mbar/h] - Delta [%]	-0,6 (-0,8 – -0,5) -0,1 (-0,4 – 0,1) 40 (0 – 141,4)	-1,0 (-1,1 – -0,7) -0,1 (-0,6 – 0,1) 16,2 (1,5 – 161,6)	0,065 0,777 0,619
Herzfrequenz - vor SBT [1/min] - Verlauf [(1/min)/h] - Delta [%]	73 (68 – 82) 2,1 (0,1 – 3,9) 5,5 (1,3 – 8,7)	81,5 (71,5 – 86,3) 0,9 (-2,7 – 4,8) 6,4 (-2,6 – 10,2)	0,225 0,575 0,916
Systolischer Blutdruck - vor SBT [mmHg] - Verlauf [mmHg/h] - Delta [%]	129 (117 – 136) 3,2 (-5,1 – 13,6) 3,3 (-4,8 – 12,5)	123 (110,5 – 138) 6,6 (3,0 – 12,3) 8,8 (2,5 – 11,9)	0,367 0,142 0,140
Diastolischer Blutdruck - vor SBT [mmHg] - Verlauf [mmHg/h] - Delta [%]	62 (52 – 66,5) 0,9 (-4,2 – 3,4) 3 (-7,4 – 11,3)	60 (49 – 67) 1,6 (-1,1 – 4,9) 6 (-3,4 – 11,7)	0,877 0,308 0,366
Mittlerer art. Druck - vor SBT [mmHg] - Verlauf [mmHg/h] - Delta [%]	83,7 (75,3 – 91,5) 3,3 (-4,1 – 5,9) 4 (-6,4 – 9)	80 (73 – 89,7) 2,3 (1,1 – 8) 6,7 (0,3 – 11,9)	0,498 0,128 0,203
pH - vor SBT - Ende SBT - Delta [%]	7,42 (7,38 – 7,44) 7,42 (7,40 – 7,44) 0,16 (-0,13 – 0,28)	7,44 (7,43 – 7,47) 7,45 (7,41 – 7,48) 0 (-0,24 – 0,13)	0,174 0,338 0,614
PaO₂ - vor SBT [mmHg] - Ende SBT [mmHg] - Delta [%]	89 (77 – 97) 88 (73 – 101,8) -5,9 (-15 – 7,9)	100 (84 – 110) 105 (76 – 115) -1,9 (-13,4 – 12,5)	0,377 0,403 0,816

PaCO₂ - vor SBT [mmHg] - Ende SBT [mmHg] - Delta [%]	38 (36,25 – 41) 38,5 (36,5 – 40,5) 0 (-4,6 – 3,9)	37 (35 – 42) 38 (37 – 42,2) 3,1 (0 – 5)	0,752 0,661 0,137
Zwerchfellultraschall - DTF [%] - DE [cm] - Fläche Insp. [cm x s] - Exk. – Geschw. [cm/s]	38,7 (24,3 – 47,5) 1,5 (1 – 1,6) 0,73 (0,5 – 0,9) 1,1 (0,8 – 1,6)	56,4 (37,5 – 68) 1,4 (1,1 – 1,5) 0,6 (0,5 – 0,7) 1,5 (1,2 – 1,9)	0,061 0,662 0,143 0,265
Phosphat [mmol/l]	1,03 (0,89 – 1,24)	1,32 (0,85 – 1,48)	0,363
NT-Pro-BNP - vor SBT [ng/l] - Ende SBT [ng/l] - Delta [%]	1940 (794,5 – 3801) 1609 (813,8 – 3772,8) 1,1 (-0,3 – 2,9)	2228 (1710 – 4407) 2242 (1728 – 4410) 2,8 (-1,2 – 4,1)	0,293 0,242 0,563
IL 6 - vor SBT [ng/ml] - Ende SBT [ng/ml] - Delta [%]	71,6 (36,45 – 124,5) 71,85 (35,12 – 135,25) 4,8 (-0,4 – 10,2)	62 (36,2 – 66,2) 53,8 (36,65 – 64,35) 1,4 (-8,8 – 7,1)	0,130 0,131 0,285

**Tabelle 7: Erhobene Parameter und 28-Tage-Überleben
(Median (25. - 75. Perzentile))**

Parameter	Überlebend n=30	Verstorben n=8	p
SzvO₂ - vor SBT [%] - Verlauf [%-Punkte/h] - Delta [%]	67 (61,3 – 71,8) 0,4 (-1,3 – 1,7) 0 (-3,9 – 2,3)	72 (68,4 – 72) 0,5 (-0,2 – 1,6) 0,85 (0 – 2,1)	0,324 0,797 0,483
SpO₂ - vor SBT [%] - Verlauf [%-Punkte/h] - Delta [%]	98 (96 – 99,8) -0,4 (-1,1 – 0) 0 (-2,0 – 0)	99 (98,3 – 100) -0,1 (-0,6 – 0) 0 (-1 – 0,3)	0,290 0,174 0,256
Atemfrequenz - vor SBT [1/min] - Verlauf [(1/min)/h] - Delta [%]	15 (12 – 19,8) 2,6 (1,2 – 5,0) 27,5 (18,8 – 47,2)	17,7 (15,8 – 20,3) 0,9 (0,1 – 1,5) 14,6 (4,4 – 18,8)	0,368 0,009 0,019
Tidalvolumen - vor SBT [ml] - Verlauf [ml/h] - Delta [%]	529 (445 – 598) -12,1 (-79,1 – 19,4) -8,6 (-18,6 – -4,4)	499 (446– 529) -11,4 (-50,2 – 18,4) -5,3 (-24,2 – 10,9)	0,316 0,951 0,792
RSBI - vor SBT [AF/Vt] - Verlauf [(AF/Vt)/h] - Delta [%]	29,5 (17 – 37,5) 7 (2,5 – 11,3) 61,8 (22,7 – 91,7)	37,5 (30-42,8) 0,5 (-2,8 – 6) 18,6 (11,3 – 48)	0,232 0,636 0,208
P 0,1 - vor SBT [mbar] - Verlauf [mbar/h] - Delta [%]	-0,7 (-1,1– -0,5) -0,2 (-0,5 – 0,1) 40 (0 – 133,6)	-0,6 (-0,9 – -0,45) 0 (-0,05 – 0,1) 33,3 (0 – 174)	0,824 0,098 0,796

Herzfrequenz - vor SBT [1/min] - Verlauf [(1/min)/h] - Delta [%]	79,5 (70 – 83,4) 0,93 (0 – 3,9) 2,7 (0 – 8,4)	77 (70 – 84,5) 0,9 (-2,2 – 2,1) 6,8 (0,3 – 9,6)	0,678 0,929 0,528
Systolischer Blutdruck - vor SBT [mmHg] - Verlauf [mmHg/h] - Delta [%]	126 (117 – 136) 7,8 (-3,1 – 13,9) 6 (-1,3 – 13,6)	133 (116 – 145,5) 2,4 (-0,2 – 4,1) 1,7 (0 – 5,8)	0,736 0,150 0,487
Diastolischer Blutdruck - vor SBT [mmHg] - Verlauf [mmHg/h] - Delta [%]	62 (52,5 – 66,8) 1,1 (-3,2 – 3,6) 3,2 (-4,5 – 10,3)	52 (48,8 – 63,8) 1,8 (-0,7 – 4,2) -0,1 (-7,2 – 18,3)	0,603 0,824 0,780
Mittlerer art. Druck - vor SBT [mmHg] - Verlauf [mmHg/h] - Delta [%]	82,8 (75,2 – 92,3) 3 (-2,5 – 6,8) 4,6 (-1,8 – 9,3)	78 (74 – 91,3) 1,5 (0,7 – 3,5) 2 (-1,6 – 8)	0,841 0,409 0,653
pH - vor SBT - am Ende des SBT - Delta [%]	7,43 (7,38 – 7,45) 7,43 (7,41 – 7,45) 0,13 (-0,1825 – 0,27)	7,42 (7,39 – 7,44) 7,41 (7,38 – 7,43) 0 (-0,17 – 0,21)	0,628 0,241 0,654
PaO₂ - vor SBT [mmHg] - am Ende des SBT [mmHg] - Delta [%]	93 (79 – 103,3) 88 (72 – 103) -12 (-15,9 – 0)	94 (75,8 – 108,3) 112 (87,8 – 117,8) 8,6 (-0,22 – 17,5)	0,836 0,052 0,018
PaCO₂ - vor SBT [mmHg] - am Ende des SBT [mmHg]	39,5 (36,77 – 41,75) 38,8 (37,3 – 41)	36 (33,5 – 36) 36,5 (33,6 – 37)	0,008 0,030
Zwerchfellultraschall - DTF [%] - DE [cm] - Fläche Inspiration [cm x s] - Exkursionsgeschwindigkeit [cm/s]	41 (34,8 – 53,3) 1,5 (1,2 – 1,6) 0,8 (0,5 – 0,9) 1,2 (0,8 – 1,5)	28,6 (17,1 – 47,1) 1,4 (1,2 – 1,6) 0,5 (0,5 – 0,6) 1,9 (1,8-1,9)	0,365 0,786 0,035 0,140
Phosphat [mmol/l]	1,05 (0,93 – 1,28)	1,08 (0,8 – 1,43)	0,882
NT-Pro-BNP - vor SBT [ng/l] - am Ende des SBT [ng/l]	1979,5 (787,8 – 3699) 1747 (806 – 3667)	4404 (1938 – 7204) 4379 (2024 – 7743)	0,026 0,023
IL 6 - vor SBT [ng/ml] - am Ende des SBT [ng/ml] - Delta [%]	58 (35,3 – 108,1) 56,3 (33,9 – 109) 5,8 (0 – 10,7)	68,9 (54,6 – 73,2) 64,4 (53,4 – 70,3) -3,6 (8,6 – 1,4)	0,900 0,956 0,010

**Tabelle 8: 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität und erhobene Parameter
(Median (25. - 75. Perzentile))**

Parameter	Überlebend (n=27)	Verstorben (n=11)	p
SzVO₂ - vor SBT [%] - Verlauf [%-Punkte/h] - Delta [%]	67 (61,3 – 71,8) 0,4 (-0,9 – 1,9) 0 (-3,9 – 2,27)	72 (68,4 – 72) 0,2 (-0,8 – 1,2) 0 (-2,7 – 2,4)	0,859 0,797 0,759
SpO₂ - vor SBT [%] - Verlauf [%-Punkte/h] - Delta [%]	98 (96 – 99,5) -0,4 (-1,1 – 0) 0 (-2 – 0)	99 (98,25 – 100) -0,1 (-1,0 – 0,1) 0 (-1 – 0,52)	0,290 0,666 0,725
Atemfrequenz - vor SBT [1/min] - Verlauf [(1/min)/h] - Delta [%]	15 (11,5 – 18,5) 2,6 (1,1 – 4,9) 26,3 (17,7 – 50)	18 (16 – 21,5) 1,4 (0,3 – 2,4) 16,7 (10,1 – 29)	0,105 0,346 0,162
Tidalvolumen - vor SBT [ml] - Verlauf [ml/h] - Delta [%]	546 (453 – 613) -12,7 (-80,1 – 26,6) - 8,6 (-18,6 – -4,4)	450 (415,5 – 518) 0,4 (-51,8 – 11) -6,4 (-21 – 4,6)	0,023 0,918 0,751
RSBI - vor SBT [AF/Vt] - Verlauf [(AF/Vt)/h] - Delta [%]	26 (15,5 – 36) 7,1 (1,6 – 11,3) 60 (23,2 – 93,9)	33,5 (33,5 – 48) 3,5 (-1 – 9) 22,4 (13,3 – 66,7)	0,028 0,827 0,324
P 0,1 - vor SBT [mbar] - Verlauf [mbar/h] - Delta [%]	-0,7 (-1,1 – -0,5) -0,2 (-0,5 – 0,1) 40 (0 – 133,6)	-0,6 (-1 – -0,5) 0 (-0,1 – 0,1) 33,3 (0 – 174)	0,904 0,606 0,796
Herzfrequenz - vor SBT [1/min] - Verlauf [(1/min)/h] - Delta [%]	80 (69,5 – 83) 0,93 (0 – 3,8) 2,94 (0 – 3,1)	73 (71 – 85) 0,1 (-2 – 2,5) 5,5 (-1,7 – 10,4)	0,980 0,950 0,821
Systolischer Blutdruck - vor SBT [mmHg] - Verlauf [mmHg/h] - Delta [%]	126 (116,5 – 134,5) 7,3 (-2,3 – 15,6) 5,2 (-0,7 – 14,7)	136 (124,5 – 146) 2,9 (1 – 7,2) 2,5 (-0,7 – 10)	0,280 0,130 0,307
Diastolischer Blutdruck - vor SBT [mmHg] - Verlauf [mmHg/h] - Delta [%]	62 (52 – 66) 1,4 (-2,6 – 3,4) 3,3 (-4,2 – 9,7)	60 (51 – 74) 0,2 (-2,2 – 4,3) -2,2 (-9,6 – 16,5)	0,820 0,561 0,581
Mittlerer art. Druck - vor SBT [mmHg] - Verlauf [mmHg/h] - Delta [%]	82 (74,8 – 86,3) 3,3 (-1,8 – 7,4) 5 (-1,6 – 10,3)	88 (76,2 – 98,2) 2,3 (0,7 – 3,7) 1 (-2,8 – 7,5)	0,384 0,201 0,325
pH - vor SBT - am Ende des SBT - Delta [%]	7,43 (7,38 – 7,44) 7,425 (7,41 – 7,45) 0,1 (-0,18 – 0,28)	7,43 (7,381 – 7,44) 7,41 (7,385 – 7,435) 0 (-0,2 – 0,23)	0,508 0,249 0,562

PaO₂ - vor SBT [mmHg] - am Ende des SBT [mmHg] - Delta [%]	92 (80,5 – 106,5) 88 (73 – 103) -9,7 (-16 – -0,4)	88 (74,5 – 103) 105 (78 – 115) 1,1 (-6,4 – 16,4)	0,606 0,232 0,038
PaCO₂ - vor SBT [mmHg] - am Ende des SBT [mmHg] - Delta [%]	39 (36,85 – 41) 38,6 (37 – 41) 0 (-4,6 – 4,9)	36 (35 – 39) 37 (35,1 – 40,7) 2,8 (-1,6 – 4,4)	0,316 0,671 0,308
Zwerchfellultraschall - DTF [%] - DE [cm] - Fläche Inspiration [cm x s] - Exkursions-geschwindigkeit [cm/s]	42 (35,3 – 53,6) 1,5 (0,9 – 1,6) 0,83 (0,6 – 0,9) 1,1 (0,8 – 1,5)	36,8 (18,3 – 50,1) 1,4 (1,2 – 1,5) 0,5 (0,46 – 0,59) 1,9 (1,6 – 1,9)	0,273 1 0,007 0,038
Phosphat [mmol/l]	1,03 (0,89 – 1,27)	1,18 (0,89 – 1,48)	0,377
NT-Pro-BNP - vor SBT [ng/l] - am Ende des SBT [ng/l]	1940 (638 – 3698) 1609 (582,5 – 3369,5)	2741 (1748 – 6152) 2722 (1725 – 6408)	0,035 0,033
IL 6 - vor SBT [ng/ml] - am Ende des SBT [ng/ml] - Delta [%]	62 (42,2 – 104,2) 61,7 (41,12 – 103,5) 5,8 (0 – 10)	67,9 (24 – 75) 63,3 (25,4 – 73,3) -1,1 (-8,7 – 5,2)	0,629 0,572 0,213

4. Diskussion

Die Prävalenz des Weaningversagens ist laut einer Studie aus den USA in den Jahren von 1993 - 2002 um ca. 40 % gestiegen (105); am ehesten ist dies durch einen gleichzeitigen Anstieg älterer und multimorbider Patienten sowie einem breiteren intensivmedizinischen Versorgungsangebot zu erklären. Die Suche nach zuverlässigen Prädiktoren für ein Weaningversagen ist daher naheliegend. Da die Ursachen des Weaningversagens multifaktoriell sind (106), erscheint die Suche nach solchen Prädiktoren schwierig. In der vorliegenden Arbeit wurden daher neben den Veränderungen der kontinuierlich gemessenen zentralvenösen Sauerstoffsättigung unter einem einstündigen Spontanatmungsversuch (SBT) auch andere Parameter bestimmt, die einen Weaningerfolg bzw. -misserfolg voraussagen könnten.

4.1 SzvO₂ und PaO₂

Weaningversager zeigten einen stärker ausgeprägten Abfall der SzvO₂ als erfolgreich geweaunte Patienten: während die SzvO₂ bei den erfolgreich von der Beatmung entwöhnten Patienten sich im Verlauf des Spontanatmungsversuchs gering zunahm (+0,9 %-Punkte/h), nahm die SzvO₂ in der Gruppe der Weaningversager um -2,4%-Punkte/h ab (p=0,051) (Tab. 5). Die prozentuale Änderung der SzvO₂ zwischen Anfang und Ende des SBT verdeutlicht diesen Befund: kaum eine Veränderung bei den 27 erfolgreich entwöhnten Patienten (+0,3%), dagegen ein signifikanter Abfall (-4,2%, p=0,03) bei den 11 Patienten, die am Ende des SBT nicht entwöhnt werden konnten (Tab. 6).

Dieser Unterschied war bezüglich der 28-Tage oder 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität nicht nachweisbar.

Der Verlauf der SzvO₂ kann als indirekter Parameter für den Sauerstofftransport bzw. Sauerstoffverbrauch verwendet werden. Obwohl Messungen der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung hierüber präzisere Informationen liefern, scheint der Verlauf von SzvO₂ auch Änderungen der gemischtvenösen Sättigung zu repräsentieren (87, 107).

Jubran et al. konnten mittels kontinuierlicher Messung via Pulmonalkatheter bei 19 Patienten einen stärkeren Abfall der gemischtvenösen Sättigung bei Weaningversagern als bei erfolgreich geweaunten Patienten feststellen (85). Teixeira et al. identifizierten einen stärkeren Abfall der SzvO₂ als unabhängigen Risikofaktor für Extubationsversagen bei 73 schwierig zu entwöhnenden Patienten (90).

Eine weitere Studie fand bei 75 Patienten einer gemischten Studienpopulation ein vergleichbares Ergebnis (91). Beide Arbeiten (85, 90) betrachteten, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, lediglich das „Delta“, also den Abfall zwischen Anfang und Ende des SBT.

In keiner der genannten Studien fand eine Bewertung des Verlaufs der $SzvO_2$ bezüglich anderer Endpunkte, wie der 28- oder 90 Tage-bzw. Krankenhausmortalität, statt. Jedoch wies bei Teixeira et al. die Gruppe der Extubationsversager mehr Beatmungstage, eine längere Dauer der Behandlung sowie eine höhere Mortalität auf Intensivstation auf als erfolgreich extubierte Patienten (90), während in der vorliegenden Arbeit die 28-Tage- oder 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität zwischen Weaningversagern und erfolgreich geweantenen Patienten nicht unterschiedlich war (s. Tab. 5).

Die unterschiedliche Definition von Weaningversagen könnte für diese Diskrepanz verantwortlich sein: bei Teixeira et al. wurden lediglich Patienten mit Reintubation innerhalb von 48 h nach Extubation als Extubationsversager klassifiziert (90), während in der vorliegenden Arbeit sowohl Patienten mit fehlgeschlagenem SBT als auch mit Reintubation innerhalb von 96 h nach Extubation als Weaningversager klassifiziert wurden.

Daher könnte spekuliert werden, dass sich ein Weaningversagen, das als reines Extubationsversagen definiert ist (90), ungünstiger im Endpunkt Mortalität niederschlägt als eine Definition, die auch einen fehlgeschlagenen SBT (wie in vorliegender Arbeit) einschließt. Auch könnte es sein, dass die in unserer Arbeit zeitlich weiter gefasste Definition von Extubationsversagen (96 h) weniger Einfluss auf Endpunkte wie Mortalität hat als ein zeitlich eng definiertes Extubationsversagen (48 h) bei Teixeira et al. (90).

Letzteres erscheint eher unwahrscheinlich, da in früheren Arbeiten gezeigt werden konnte, dass eine weiter gefasste Definitionen von Weaningversagen (Reintubation bzw. Tod innerhalb von 7 Tagen nach Extubation) eher eine erhöhte Krankenhausmortalität anzeigt als ein eng definiertes Weaningversagen (NIV bzw. Reintubation innerhalb von 48 h nach Extubation) (92, 93).

Interessanterweise beobachteten Lovas et al. bei 25 tracheotomierten Patienten einen Anstieg des PaO_2 sowie der $SzvO_2$ während eines SBT am T-Stück bei Patienten, die

vorher mit PSV beatmet waren (108). Die Gründe hierfür sind unklar und eine Nachverfolgung der Patienten fand nicht statt. Die Autoren spekulieren, dass aufgrund von Patienten-Ventilator-Asynchronitäten der Gasaustausch unter PSV beeinträchtigt bzw. der Sauerstoffverbrauch erhöht gewesen sein könnte und sich daher diese Parameter bei der Atmung am T-Stück gebessert hätten.

Eine während eines SBT ansteigende SzvO₂ wäre damit Ausdruck einer Asynchronität während der Beatmung, die sich negativ auf das Outcome auswirken könnte, ohne einen Effekt auf den Weaningerfolg zu haben. Diese These wird durch die Tatsache gestützt, dass in unserer Studie beim Delta PaO₂ kein Unterschied zwischen der Weaningerfolgs- und Weaningversagergruppe nachweisbar war (Tab. 6), aber Patienten, die innerhalb von 28 bzw. 90 Tagen verstarben, einen Anstieg des PaO₂ während des SBT (+8,6% bzw. + 1,1%) aufwiesen, die Überlebenden jedoch einen Abfall (-12% bzw. -9,7%). Dieser Unterschied war signifikant (p=0,018 bzw. 0,038, s. Tab. 7 bzw. 8).

Eine solche Assoziation einer Asynchronität während Beatmung mit erhöhter Mortalität wurde bereits in zurückliegenden Studien nachgewiesen (109).

Einschränkend muss gesagt werden, dass diese Hypothese rein spekulativen Charakter hat, da Asynchronitäten weder von Lovas et al. noch in unserer Arbeit gemessen wurden. Ziel künftiger Arbeiten könnte die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Asynchronität während maschineller Beatmung und verändertem Gasaustausch während eines SBT sein.

Für den Abfall des SzvO₂ bei Weaningversagern können zwei Hauptmechanismen verantwortlich sein: eine Sauerstofftransportstörung (zentrales Pumpversagen) oder ein vermehrter O₂-Verbrauch durch erhöhte Atemarbeit.

Die Atemarbeit wurde in der vorliegenden Studie mittels Zwerchfellultraschall, P 0,1 und anderer Parameter abgeschätzt, während die Pumpfunktion des Herzens durch Bestimmungen des NT-Pro-BNP im Serum beurteilt wurde.

4.2 Zwerchfellultraschall

4.2.1 Interindividuelle Reproduzierbarkeit von DE und DTF

Wir konnten bei der DE eine hochsignifikante Korrelation zwischen den beiden

Auswertungen zeigen ($r = 0,97$; $p < 0,001$). Dies entspricht den Ergebnissen von Boussouges et al., welche bei 170 gesunden Personen fast dieselben Korrelationswerte während ruhiger Atmung fanden (110). Dies zeigt die exzellente Reproduzierbarkeit der DE.

Auch bei der DTF fanden wir eine hochsignifikante Korrelation zwischen beiden Analysen ($r = 0,96$, $p < 0,001$). Vivier et al. fanden bei einer Untersuchung von zehn Ultraschallaufnahmen durch zwei Untersucher einen Wiederholungskoeffizienten von 7,9 %-Punkten (111), wir einen Wiederholungskoeffizienten von 7,8 %-Punkten. Dies zeigt die gute Reproduzierbarkeit zweier Analysen von derselben Untersuchung durch zwei Untersucher.

Allerdings fanden Vivier et al. bei der Reproduzierbarkeit *zweier* Messungen durch zwei Untersucher bei zehn Patienten einen Wiederholungskoeffizienten von 17,8 % (111). Goligher et al. konnten dieses Ergebnis bei 66 Patienten bestätigen (112). Der Unterschied bei der Reproduzierbarkeit dieser beiden Methoden liegt am Ehesten darin begründet, dass eine unterschiedliche Platzierung der Ultraschallsonde bei der DTF unterschiedliche Ergebnisse hervorrufen kann (113).

4.2.2 DTF

Die DTF war bei der Versagergruppe höher als bei der Erfolgsgruppe (Erfolg: 38,7%; Versager: 56,4 %); dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,061$, s. Tab. 6). Die DTF konnte nicht zwischen Überlebenden und Verstorbenen differenzieren.

Die DTF kann als Surrogatparameter für die kontraktile Aktivität des Zwerchfells (112) bzw. die Atemarbeit (111) verwendet werden. Daher wäre es möglich, dass bei unserem Studienkollektiv ein Atempumpversagens im Sinne einer Überbelastung zum Weaningversagen geführt hat; dies würde auch zu einem vermehrten Sauerstoffverbrauch durch das Zwerchfell und einem konsekutiven Abfall der $Sz\text{vO}_2$ in dieser Gruppe passen. Festzuhalten ist, dass unsere Ergebnisse im Gegensatz zu vorangehenden Untersuchungen stehen: die meisten dieser Untersuchungen bzw. deren Metaanalysen beurteilen eine höhere DTF als vorteilhaft für einen Weaningserfolg (114-118). Auf der anderen Seite konnte die größte multizentrische Untersuchung dieser Art (3 Intensivstationen, $n = 191$) keinen Unterschied der DTF zwischen Extubationserfolgs- und Versagergruppe bei Hochrisikopatienten feststellen (119).

Zusammenfassend muss konstatiert werden, dass unsere Ergebnisse der DTF vor dem Hintergrund früherer Arbeiten inkonsistent erscheinen. Das Ziel künftiger Arbeiten mit höherer Patientenzahl könnte sein, einen Zusammenhang zwischen O_2 -Verbrauch und erhöhter DTF zu untersuchen.

4.2.3 DE

Es konnte kein Unterschied zwischen Erfolgs- und Versagergruppe hinsichtlich der DE [cm] gezeigt werden. Die DE war auch hinsichtlich der restlichen Endpunkte nicht unterschiedlich.

Im Gegensatz zur DTF ist die DE kein Surrogatparameter für die Atemarbeit bzw. die Kontraktilität des Zwerchfells und kann nur während spontaner Atmung für die Abschätzung der Zwerchfellfunktion verwendet werden, da ansonsten eine Abwärtsbewegung des Zwerchfells durch eine Unterstützung des Beatmungsgerätes generiert werden könnte. Vorangegangene Arbeiten bzw. deren Metaanalysen ließen einen Zusammenhang zwischen niedriger DE und Weaningversagen vermuten (115–118, 120). Allerdings konnte die bisher größte multizentrische Studie zum Thema DE (3 Intensivstationen n=191) keinen Unterschied zwischen Weaningversager- und Weaningerfolgsgruppe zeigen (119).

4.2.4 Inspirationsgeschwindigkeit und „Fläche unter Inspiration“

Wir konnten keinen Unterschied der Inspirationsgeschwindigkeit bzw. der „Fläche unter der Inspiration“ zwischen der Weaningerfolgs- und Weaningversagergruppe finden. Jedoch war die „Fläche unter der Inspiration“ [cm x s] bei den 28 Tagen (signifikant)- bzw. 90 Tagen (hochsignifikant) Überlebenden größer als bei den innerhalb des jeweiligen Zeitraums Verstorbenen (Überlebend: 0,76 bzw. 0,83, Verstorben: 0,54 bzw. 0,52; $p=0,035$ bzw. $0,007$; s. Tab. 7, 8). Die Inspirationsgeschwindigkeit [cm/s] war bei den 90 Tage Überlebenden signifikant geringer als bei den Verstorbenen. (Überlebend: 1,1, Verstorben: 1,87, $p=0,038$, s. Tab. 8).

Nur wenige Arbeiten befassten sich mit der Wertigkeit der zwerchfellsonografisch gemessenen Inspirationsgeschwindigkeit bzw. der „Fläche unter der Inspiration“ als Parameter des Weaningerfolges. Palkar et al. konnten bei einer prospektiven Beobachtungsstudie (n=73) einen signifikanten Unterschied des Exkursions-Zeit-Index (Produkt aus Exkursion [cm] und Inspirationszeit [s]) zwischen Weaningversager – und Erfolgsgruppe nachweisen (121). Beim Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden

Arbeit muss der unterschiedliche Endpunkt (NIV oder Reintubation 48h nach Extubation) berücksichtigt werden.

Bezüglich der Inspirationsgeschwindigkeit sind die bisherigen Ergebnisse heterogen: einige Arbeiten sehen einen Zusammenhang zwischen langsamerer Inspirationsgeschwindigkeit und Weaningversagen (122, 123), eine andere Arbeit fand keinen Unterschied bezüglich der einmalig während des SBT gemessenen Inspirationsgeschwindigkeit zwischen Erfolgs- und Versagergruppe (124); die Autoren dieser Arbeit schlagen hier mehrfache Ultraschalluntersuchungen im Verlauf des Weanings zur Beurteilung des Zwerchfells unter kontrollierter sowie unter Spontanatmung vor (124).

Die Inspirationsgeschwindigkeit bzw. „Fläche unter der Inspiration“ differenziert in der vorliegenden Arbeit zwischen Verstorbenen und Überlebenden, nicht jedoch zwischen Weaningversagern und erfolgreich entwöhnten Patienten. Möglicherweise ist dies der Tatsache geschuldet, dass eine weiter gefasste Definition von Weaningversagen (Reintubation bzw. Tod innerhalb von 7 Tagen nach Extubation) eher die Krankenhausmortalität indiziert als ein – wie in der vorliegenden Arbeit – enger definiertes Weaningversagen (92, 93). Größere Untersuchungen mit einer weiter gefassten Definition der Versagergruppe sind notwendig, um diese These zu bestätigen oder zu verwerfen.

Einschränkend muss festgestellt werden, dass lediglich bei 25 von 38 Patienten die DE gemessen werden konnte. Mögliche Gründe hierfür sind luftgefüllte Darmschlingen, die sich zwischen Ultraschallkopf und Leber gelegt haben könnten oder einliegenden Bauchdrainagen bzw. Stomata (insbesondere bei allgemein chirurgischen Patienten). Daher ist aufgrund der eingeschränkten Praktikabilität der Einsatz der DE bzw. Inspirationsgeschwindigkeit oder „Fläche unter der Inspiration“ auf einer operativen Intensivstation kritisch zu hinterfragen.

4.3 P 0,1

Der P 0,1 ist definiert als der Verschlussdruck der Atemwege 100 ms nach Beginn der Inspiration. Er gilt als Parameter exzessiver Atemanstrengung während unterstützter Spontanatmung (125, 126). Auch als Weaningparameter wird P 0,1 regelhaft verwendet (127, 128).

P 0,1 war 15 Minuten vor dem SBT bei der Weaningversagergruppe nichtsignifikant ($p=0,06$) negativer als bei der Erfolgsgruppe. Hinsichtlich der Sterblichkeit war kein Unterschied nachweisbar. Auch der Verlauf bzw. das Delta P 0,1 war hinsichtlich des Weaningerfolgs bzw. der anderen Endpunkte nicht unterschiedlich.

Die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit der Unterschied des Parameters P 0,1 zwischen den Gruppen die Signifikanz knapp verfehlte, ist am ehesten auf die niedrige Patientenzahl zurückzuführen.

4.4 Atemfrequenz, TV, RSBI und IL 6

Die Atemfrequenz vor dem SBT konnte nicht zwischen Patienten mit erfolgreichem Weaning und Weaningversagen differenzieren. Die Atemfrequenz der 28 Tage Überlebenden stieg während des SBT rascher an als die der Verstorbenen (Überlebende: 2,6/min/h, Verstorbene: 0,9/min/h, $p=0,009$; Tab. 7). Auch war der Anstieg der Atemfrequenz mit 27,5% bei dem Überlebenden stärker als bei den Verstorbenen mit 14,6% ($p=0,019$; Tab. 7).

Das TV war 15 Minuten vor dem SBT in der Gruppe der 90 Tage Überlebenden (546 ml) signifikant höher als in der Gruppe der Verstorbenen (450 ml, $p=0,023$, Tabelle 8). Der RSBI war 15 Minuten vor Beginn des SBT bei den innerhalb von 90 Tagen Verstorbenen signifikant höher (33,5) als bei den Überlebenden (26, $p=0,028$, Tabelle 8). Bezüglich des Weaningerfolgs war kein Unterschied des RSBI vor dem SBT oder in dessen Verlauf festzustellen.

Bisherige Arbeiten untersuchten mehrheitlich den prädiktiven Wert einer einzelnen Messung des RSBI bzw. der Atemfrequenz für den Weaningerfolg (129). Nach unserem Wissen existiert jedoch keine Arbeit, welche den Verlauf der Atemfrequenz bzw. des RSBI und die jeweilige Vorhersagefähigkeit für Mortalität untersucht. Lediglich in einer retrospektiven Analyse ($n=43$) konnte ein Anstieg des RSBI nach 30 Minuten den Abbruch eines SBT mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 65% vorhersagen (130).

Der Grund für den prognostisch günstigen Anstieg der Atemfrequenz bzw. des RSBI in der vorliegenden Arbeit bleibt unklar; möglicherweise waren diejenigen Patienten, die ihre Atemfrequenz bzw. den RSBI nicht ausreichend steigerten, nicht in der Lage, auf die erhöhte Last während des SBT adäquat zu reagieren und ihre Atemarbeit zu erhöhen.

Der Verlauf des IL 6 während des SBT unterstützt diese These. IL 6 ist ein Zytokin, das unmittelbar als Stressreaktion auf Verletzungen oder Infektionen von Makrophagen und Monozyten produziert wird (131,132) und dessen Wert auf ein Mehrfaches seiner ursprünglichen Serumkonzentration ansteigen kann (132,133). Ein IL-6-Anstieg im Serum könnte außerdem auf eine erhöhte muskuläre Aktivität zurückzuführen sein. Insbesondere nach hoher körperlicher Aktivität, wie z. B. Laufen, Fahrradfahren oder Kniebeugen, konnte ein erhöhter IL 6 – Serumspiegel nachgewiesen werden (134).

In der vorliegenden Arbeit hatten Patienten, die 28 Tage überlebten, einen Anstieg des IL 6 während des SBT zu verzeichnen (5,83 %), während Verstorbene mit dem IL 6 abfielen (-3,55%, $p=0,01$, s. Tabelle 7). Dies könnte auf einen Anstieg der Atemarbeit während des SBT mit konsekutiver Ausschüttung von IL 6 durch die Atemmuskulatur oder auf eine inflammatorische Stressreaktion als Reaktion auf den SBT zurückzuführen sein.

Sellares et al. beobachteten in einer prospektiven Beobachtungsstudie ($n = 49$) einen signifikanten Anstieg des IL 6 bei Weaningversagern (135). Der wesentliche Unterschied zur vorliegenden Arbeit liegt in der unterschiedlichen Definition des Weaningversagens (fehlgeschlagener SBT bei Sellares et al vs. Fehlgeschlagener SBT sowie Reintubation innerhalb von 96h in der vorliegenden Arbeit) und der fehlenden Nachbeobachtung bei Sellares et al. Darüber hinaus war der IL 6- Anstieg bei Sellares et al. lediglich in der COPD-Subgruppe nachweisbar, während in unserem Studienkollektiv kein COPD-Patient eingeschlossen wurde.

Die Ursachen für die mögliche Unfähigkeit, auf eine steigende Belastung während eines SBT mit einem Anstieg der Atemfrequenz bzw. eine erhöhte Ausschüttung von IL-6 reagieren zu können, sind unklar. Möglich wäre eine zentrale Inhibition der Zwerchfellaktivierung (136). Da die elektrische Aktivität des Zwerchfells in der vorliegenden Arbeit nicht gemessen wurde, bleibt diese Kausalität spekulativ. Eine andere Erklärung insbesondere für den fehlenden Anstieg der Atemfrequenz wäre – wie bereits in Kapitel 4.1 diskutiert – eine während der Beatmung aufgetretene Asynchronität, die während des SBT ohne Druckunterstützung nicht zum Tragen kommt. Die Folge wäre eine „ruhigere“ Atmung mit niedrigerer Frequenz während Spontanatmung am T-Stück bei dieser Patientengruppe.

4.5 NT-Pro-BNP

Vor Beginn und am Ende des SBT war das NT-Pro-BNP bei den Überlebenden signifikant niedriger als bei den innerhalb von 28 oder 90 Tagen Verstorbenen.

Pro-BNP wird von den Kardiomyozyten als Antwort auf eine mechanische Dehnung ausgeschüttet, die entweder in einer Druck- oder Volumenüberladung des Ventrikels begründet sein kann. Nach der Ausschüttung spaltet sich Pro-BNP in BNP und NT-Pro-BNP (137). Sowohl BNP als auch NT-Pro-BNP wurden als diagnostische und prognostische Marker für Dyspnoe kardialer Genese validiert (138).

Die NT-Pro-BNP Werte der Weaningversager- und der Weaningerfolgsgruppe in unserer Studie unterschieden sich nicht signifikant (Tab. 6). Nur wenige Arbeiten untersuchten die Wertigkeit von NT-Pro-BNP während des Weanings. Grasso et al. fanden bei 19 beatmeten Patienten einen erhöhten Basiswert und ein Ansteigen des NT-Pro-BNP Wertes bei Patienten mit akuter kardialer Dysfunktion während eines gescheiterten SBT (139). Neben den unterschiedlichen Endpunkten (bei Grasso et al. akutes Herzversagen während fehlgeschlagenem SBT; in der vorliegenden Studie Weaningerfolg/-versagen) können weitere Unterschiede zur vorliegenden Arbeit gefunden werden. In der Studie von Grasso et al. wurden alle Patienten wegen exazerbierter COPD beatmet, während keiner unserer Patienten an COPD litt. Bei Grasso et al. atmeten die Patienten zwei Stunden spontan am T-Stück, während in unserer Arbeit ein einstündiger SBT mit PSV stattfand.

Somit könnte der Anstieg des NT-Pro-BNP bei Grasso et al. als Zeichen für einen erhöhten O₂-Verbrauch der Atemmuskulatur bei COPD (140) und als Folge des längeren und damit „anstrengenderen“ Designs des SBT gedeutet werden. Die Folge wäre die kardiale Dekompensation mit Versagen des O₂-Transports.

Auch ist infolge einer Halbwertszeit des NT-Pro-BNP von 120 Minuten (82) ein Anstieg bei einem zweistündigen SBT (139) eher zu erwarten als nach einer Stunde Spontanatmung.

Bei der Interpretation der Basiswerte ist zu beachten, dass bei kritisch kranken Patienten – neben der Herzfunktion – eine Vielzahl von Faktoren den NT-Pro-BNP-Spiegel beeinflussen können: u. a. Geschlecht, Alter, Nierenfunktion sowie Medikamente wie Diuretika, Betablocker oder ACE-Hemmer (141).

Eine neuere prospektive Observationsstudie an 75 Patienten konnte entsprechend bei einem einstündigen SBT am T-Stück und gemischter Studienpopulation weder beim Basiswert noch beim Endwert oder dem Delta des NT-Pro-BNP einen signifikanten Unterschied zwischen Extubationsversagern und erfolgreich extubierten Patienten feststellen (91). Dagegen deckt sich der Befund der vorliegenden Arbeit von höheren Werten des NT-Pro-BNP während des SBT bei den Patienten, die innerhalb von 28 oder 90 Tagen verstorben waren, mit den Ergebnissen früherer Studien über eine Assoziation von erhöhtem NT-Pro-BNP mit der Mortalität von Intensivpatienten (142, 143).

Die Ergebnisse einer multizentrischen randomisierten Studie (n=304) mit BNP-gesteuertem Weaning und kürzerem SBT (144) lassen vermuten, dass BNP wegen der kürzeren Halbwertszeit im Vergleich zu NT-Pro-BNP (20 Minuten vs 120 Minuten) von größerem Nutzen sein könnte (82).

4.6 Phosphat

Die Serumphosphatwerte unserer Patienten lagen im Referenzbereich und waren weder für das Ergebnis des SBT noch für das Überleben der Patienten prädiktiv.

Phosphat ist ein lebenswichtiges Element für alle Zellen und kann z. B. bei Mangelernährung oder Sepsis erniedrigt sein (145). In der Vergangenheit konnte eine Assoziation von Hypophosphatämie mit erhöhter Mortalität bei septischen Patienten nachgewiesen werden (146).

Weiterhin konnte in den 1980er Jahren bei acht Patienten mit Hypophosphatämie durch Phosphatinfusion eine signifikante Besserung der Zwerchfellkontraktilität erreicht werden (147). Während bei diesen Patienten der Phosphatspiegel im Mittel bei 0,55 mmol/l lag, war dieser in unserer Studienpopulation im Referenzbereich.

Eine prospektive Beobachtungsstudie von 66 Patienten auf zwei Intensivstationen fand, dass Patienten mit erfolgreichen Weaningversuchen einen höheren Serumphosphat Spiegel aufweisen als Weaningversager (1,18 mmol/l vs 1,06 mmol, p=0,008) (148). Neben der höheren Patientenzahl unterscheidet sich diese Studie auch im primären Endpunkt, einem fehlgeschlagenen SBT, von der vorliegenden Arbeit.

4.7 PaCO₂

Ein signifikant höherer PaCO₂ zu Beginn bzw. am Ende des SBT war mit dem

Überleben nach 28 Tagen assoziiert (Überlebende: 39,5 bzw. 38,8 mmHg vs Verstorbene: 36 bzw. 36,5 mmHg, s. Tab. 7). Für den Weaningerfolg oder das 90 Tage Überleben war dies nicht nachweisbar (s. Tab. 6 bzw. 8).

Die Datenlage zu dem Zusammenhang zwischen PaCO₂ und Weaningerfolg ist widersprüchlich. Eine Arbeit zeigte erfolgreiches Weaning bei erhöhtem PaCO₂ (149), während eine andere Arbeit dabei ein vermehrtes Weaningversagen fand (150).

Wichtigster Unterschied zwischen diesen beiden Arbeiten besteht in der Definition des Weaningversagens: Reintubation innerhalb von 48 h (149) vs. fehlgeschlagener SBT (150). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass ein erhöhtes PaCO₂ ein Risikofaktor für einen fehlschlagenden SBT und ein erniedrigtes PaCO₂ ein Risikofaktor für eine Reintubation nach erfolgreichem SBT sein könnte.

4.8 Rolle der COPD

In vielen vorangegangenen Studien bestand entweder das gesamte Studienkollektiv (139) oder ein großer Teil davon (85) aus COPD-Patienten. Oft war in den Studien, die den Einfluss der SzvO₂ auf das Weaningoutcome untersuchten, der Anteil der COPD-Patienten in der Gruppe mit Extubationsversagen signifikant höher als in der Erfolgsgruppe (90, 91). Dabei konnte mittels Multivarianzanalysen der Abfall der SzvO₂ als unabhängiger Risikofaktor für ein Extubationsversagen identifiziert werden. In unserer Studie war kein Patient mit COPD eingeschlossen, dennoch unterstützen unsere Ergebnisse diesen Befund.

4.9 Limitationen

Die vorliegende Arbeit hat Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen:

Die Arbeit liefert keine Information darüber, warum die SzvO₂ bei den Patienten abfällt, deren SBT erfolglos bleibt. Prinzipiell könnten hierfür zwei Faktoren verantwortlich sein: eine Störung des O₂-Transports als Folge kardialer Dekompensation und/oder ein erhöhter Sauerstoffverbrauch durch die Atemmuskulatur.

Eine Echokardiografie, die Standarduntersuchung für die Diagnose einer akuten kardialen Dysfunktion (151), wurde nicht durchgeführt; stattdessen wurde die Herzfunktion durch Bestimmungen des NT-Pro-BNP im Plasma abgeschätzt. Diese Technik wurde durch Grasso et al. zur Bestimmung einer kardialen Dysfunktion bei Weaning-

versagern erfolgreich eingesetzt, jedoch hat diese Arbeit einige Limitationen hinsichtlich geringer Patientenzahl (n=19) und selektierter Studienpopulation (bekannte COPD) (139). Darüber hinaus kann das NT-Pro-BNP, wie schon erwähnt, auch bei anderen Faktoren unabhängig von der kardialen Pumpfunktion erhöht sein (141).

Die Zwerchfellfunktion wurde zwar mittels Ultraschalls untersucht; jedoch gibt es Hinweise darauf, dass sich die Inspirationsgeschwindigkeit sowie die „Fläche unter der Inspiration“ auch während eines SBT verändern kann (152). Außerdem wurde in der vorliegenden Arbeit die Atemhilfsmuskulatur nicht untersucht; dies kann nützlich sein, um ein kompletteres Bild der Atemmuskulatur zu erhalten (153).

Bis auf die Ergebnisse des Zwerchfellultraschalls wurden alle Daten unverblindet erhoben, d.h. es wäre möglich, dass der Stationsarzt unter dem Einfluss der erfassten Parameter einen SBT abbrach bzw. fortsetzte.

Der Weaningserfolg konnte in unserem Studienkollektiv nicht zwischen 28- oder 90-Tage Überlebenden und Verstorbenen differenzieren (s. Tab. 5). Dies könnte einerseits auf die gemischte Definition von Weaningversagen (sowohl fehlgeschlagener SBT als auch Reintubation innerhalb von 96 h) zurückzuführen sein, da eine Reintubation mit einer schlechteren Gesamtprognose assoziiert sein könnte (154) als ein fehlgeschlagener SBT. Andererseits konnte, wie bereits erwähnt, in zurückliegenden Arbeiten eine weiter gefasste Definition von Weaningversagen (Reintubation oder Tod innerhalb von 7 Tagen nach Extubation) im Gegensatz zu einer engeren Definition (NIV oder Reintubation 48 Stunden nach Extubation) zwischen Überlebenden und Verstorbenen unterscheiden (92, 93). Daher wäre denkbar, dass auch die in der vorliegenden Arbeit angewandte Definition von Weaningversagen nicht weit genug gefasst war. Hierfür spricht, dass einige während des SBT erhobene Atemparameter zwar nicht zwischen Weaningversagern und erfolgreich geweanteten Patienten, wohl aber zwischen Überlebenden und Verstorbenen unterscheiden konnten: die Exkursionsgeschwindigkeit des Zwerchfells, die „Fläche unter der Inspiration“, der Anstieg der Atemfrequenz, der Anstieg des PaO₂, der PaCO₂ am Anfang sowie am Ende des SBT, der Anstieg des IL 6 und das Tidalvolumen bzw. der RSBI vor dem SBT (s. Tab. 6 - 8).

Schließlich wurde nur eine kleine Anzahl von Patienten untersucht. Daher sollte die vorliegende Untersuchung als Pilotstudie gesehen werden, dessen Ergebnisse zu

weiteren Untersuchungen ermutigen und dabei helfen könnten, größere und damit aussagekräftigere Arbeiten zu planen.

5. Fazit

Wesentliche Ursachen des Weaningversagens liegen einerseits im erhöhten O_2 -Verbrauch (Dekompensation der Atemmuskulatur), andererseits im erniedrigten O_2 -Angebot (kardiale Dekompensation) während der Spontanatmung; beide Ursachen spiegeln sich in einem Abfall der $SzVO_2$ während eines SBT wider.

Obwohl in der vorliegenden Arbeit die Gruppe der Weaningversager einen stärkeren Abfall der $SzVO_2$ als erfolgreich geweante Patienten zu verzeichnen hatten, war ein $SzVO_2$ -Abfall nicht für die 28- und die 90-Tage- bzw. Krankenhausmortalität prädiktiv. Ursächlich dafür könnten die kleine Studienpopulation, die fehlende Verblindung und die gewählte Definition von Weaningversagen sein.

Andererseits konnten eine Reihe von Atemparametern (Exkursionsgeschwindigkeit des Zwerchfells, „Fläche unter der Inspiration“, Verlauf bzw. Delta der Atemfrequenz, Delta des PaO_2 , Delta des IL 6, $PaCO_2$, Tidalvolumen sowie RSBI vor dem SBT) zwischen 28- bzw. 90-Tage Überlebenden und Verstorbenen differenzieren.

Bemerkenswert ist, dass eine Verbesserung der Oxygenierung und eine „ruhigere“ Atmung während des SBT prädiktiv für die 28-Tage- bzw. 90-Tage-Mortalität zu sein scheinen. Eine mögliche Ursache hierfür könnte das Vorhandensein von Patienten-Ventilator-Asynchronitäten während maschineller Beatmung sein. Weitere Arbeiten sind notwendig, um diesem Phänomen nachzugehen.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Der Übertritt von assistierter Beatmung zur Spontanatmung wird von einer Reihe physiologischer Veränderungen begleitet. Einerseits führt die Spontanisierung der Atmung zu einem negativen intrathorakalen Druck, was über den verstärkten venösen Rückstrom einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck zur Folge hat. Im Falle einer Pumpfunktionsstörung kann dies in einer kardialen Dekompensation resultieren. Andererseits kann ein durch Beatmung geschädigtes Zwerchfell ggf. die erhöhte Atemarbeit in Folge des Spontanatmungsversuchs (SBT) nicht leisten, was trotz erhöhtem Sauerstoffverbrauch zur Dekompensation der Atemmuskulatur führt. Diese beiden Phänomene können sich im Abfall der zentralvenösen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ($Sz\text{vO}_2$) widerspiegeln.

Studiendesign: In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde untersucht, ob bei mehr als 48 h intubierten und beatmeten Patienten einer operativen Intensivstation, deren protokollbasiertes Weaning erfolglos endete (fehlgeschlagener SBT oder Reintubation innerhalb von 96 h), die $Sz\text{vO}_2$ während des einstündigen SBT stärker oder rascher abfällt als bei erfolgreich entwöhnten Patienten. Sekundäre Endpunkte waren die 28-Tage-, die 90-Tage- und die Krankenhausüberlebensrate.

Vor und nach dem Spontanatmungsversuch wurden weitere Parameter bestimmt, die Auswirkungen auf den Erfolg des Weanings haben oder im Rahmen des SBT Veränderungen erfahren könnten: PaO_2 , PaCO_2 , NT-Pro-BNP, IL-6 und pH; vor dem SBT wurde das Serumphosphat gemessen. Kontinuierlich wurden gemessen: $Sz\text{vO}_2$, SpO_2 , Atemfrequenz, Tidalvolumen, RSBI, $P_{0,1}$, Blutdruck und Herzfrequenz. Das Zwerchfell wurde sonografisch während des SBT untersucht (Zwerchfellexkursion, Exkursionsgeschwindigkeit, „Fläche unter der Inspiration“, sowie Verdickungsfraktion).

Ergebnisse: In die Studie wurden 38 Patienten eingeschlossen (mind. 1 h PSV vor dem SBT, mittleres Alter 73 Jahre, Beatmungsdauer im Mittel 85 h). 27 Patienten wurden erfolgreich von der Beatmung entwöhnt, 11 wurden als Weaningversager klassifiziert (4 nach SBT nicht extubiert, 7 innerhalb 96 h reintubiert).

Vor Beginn des SBT unterschieden sich die Gruppen in keinem der Patientencharakteristika oder der gemessenen Parameter. Die 28-Tage-Mortalität (21%) und die 90-Tage-Mortalität (29%, letztere identisch mit der Krankenhausmortalität) der Gruppe

der erfolgreich entwöhnten Patienten und der Weaningversager unterschieden sich nicht signifikant.

Die $SzVO_2$ der beiden Gruppen vor dem SBT unterschieden sich nicht. $SzVO_2$ nahm in der Gruppe der erfolgreich geweantenen Patienten um 0,9%-Punkte/h zu, und fiel bei den nicht erfolgreich geweantenen Patienten um 2,4%-Punkte/h ab ($p=0,051$). Der prozentuale Unterschied der $SzVO_2$ -Werte vor und nach dem SBT unterschied sich in der Erfolgsgruppe mit +0,3% zu der Versagergruppe mit -4,2% ($p=0,034$). Alle anderen gemessenen Parameter der Gruppe mit Weaningserfolg unterschieden sich nicht von denen der Gruppe mit Weaningversagen (Tab. 6, S. 56).

Die $SzVO_2$ -Werte unterschieden weder vor noch im Verlauf des SBT die Überlebenden von den später Verstorbenen. Dagegen unterschieden sich andere Parameter der Gruppe der 28-Tage Überlebenden: Abfall des PaO_2 , Anstieg des IL-6, größerer Anstieg der Atemfrequenz, größere „Fläche unter der Inspiration“ (Zwerchfellsonografie), niedrigeres NT-Pro-BNP vor und am Ende des SBT sowie höherer $PaCO_2$ vor und am Ende des SBT im Vergleich zu der Gruppe der nach 28-Tagen Verstorbenen (Tab. 7, S. 57).

Die Gruppe der nach 90-Tagen Überlebenden wies ein höheres Tidalvolumen und einen niedrigeren RSBI vor dem SBT auf, im Verlauf des SBT einen Abfall des PaO_2 , im Zwerchfellultraschall eine größere „Fläche unter der Inspiration“ und eine niedrigere Exkursionsgeschwindigkeit, sowie ein niedrigeres NT-Pro-BNP vor und am Ende des SBT im Vergleich zu der Gruppe der nach 90-Tagen Verstorbenen (Tab. 8, S. 59).

Diskussion: Der Abfall der $SzVO_2$ bei Weaningversagern kann auf eine kardiale Dekompensation, eine Erschöpfung der Zwerchfellmuskulatur bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch oder eine Kombination aus beiden zurückzuführen sein. Weder Parameter der Atmung, der Lungen- oder Zwerchfellfunktion, noch der Verlauf des NT-Pro-BNP während des SBT geben Hinweise darauf, ob eine der Ursachen dominiert.

Ein fehlgeschlagenes Weaning mit Abfall der $SzVO_2$ war nicht mit der 28- oder 90-Tage Mortalität der Patienten assoziiert. Dies könnte auf die kleine Studienpopulation und auf die gewählte Definition von Weaningversagen (keine Extubation am Ende des SBT oder Reintubation innerhalb 96 h) zurückzuführen sein. Hinweis auf eine zeitlich zu kurz gefasste Definition von Weaningversagen wären die Atemparameter (Atemfrequenz, Tidalvolumen, RSBI), die zwar zwischen Überlebenden und Verstorbenen,

nicht aber zwischen Weaningversagern und erfolgreich entwöhnten Patienten differenzieren konnten.

Überraschend waren der signifikante Anstieg des PaO₂, ein niedriger PaCO₂ am Anfang sowie am Ende und ein geringerer Anstieg der Atemfrequenz während des SBT in der Gruppe der nach 28- bzw. 90-Tagen Verstorbenen. Eine Erklärung hierfür wären Patienten-Ventilator-Asynchronitäten während der maschinellen Beatmung, die unter Spontanatmung nicht zum Tragen kommen, aber prognostisch ungünstig sind.

Das signifikant höhere NT-Pro-BNP vor und nach dem SBT bei den später Verstorbenen (Tab. 7 u. 8, S. 58 u. 60) deutet darauf hin, dass eine myokardiales Pumpversagen für die schlechte Prognose der untersuchten Patienten verantwortlich sein könnte. Eine Echokardiografie zur Einschätzung der Herzfunktion wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt.

Schlussfolgerung: Ein Absinken der SzvO₂ während eines einstündigen SBT kann darauf hinweisen, dass eine Extubation nicht vorgenommen werden kann oder eine Reintubation innerhalb von 96 h erforderlich wird. Da manche Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nur spekulativ interpretiert werden konnten, sind weitere Studien (z.B. die Beurteilung der Herzfunktion mittels Echokardiografie während eines SBT) notwendig, um den Weaningserfolg bei beatmeten Intensivpatienten besser vorhersagen zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. Lumb AB. Nunn's applied respiratory physiology foreword by Ronald G. Pearl. Edinburgh : Churchill Livingstone/Elsevier, 2010.;
2. West JB. Respiratory physiology--the essentials. Baltimore: Williams & Wilkins; 1979.
3. Milliken D, Hewson D. Physics, Pharmacology and Physiology for Anaesthetists: Key Concepts for the FRCA. Anaesthesia. Dezember 2014;69(12):e9–e9.
4. Shapiro BA 1937-. Clinical application of blood gases. Chicago, IL: Mosby-Year Book; 1994.
5. Tobin MJ (editor). Principles and practice of mechanical ventilation. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC; 2013. (McGraw-Hill's AccessAnesthesiology).
6. Rohen JW. Funktionelle Histologie: kurzgefaßtes Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen nach funktionellen Gesichtspunkten; Schattauer; 2000.
7. Rohen JW. Topographische Anatomie: Lehrbuch mit besonderer Berücksichtigung der klinischen Aspekte und der bildgebenden Verfahren; Schattauer; 2008.
8. Gauthier AP, Verbanck S, Estenne M, Segebarth C, Macklem PT, Paiva M. Three-dimensional reconstruction of the in vivo human diaphragm shape at different lung volumes. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. Februar 1994;76(2):495–506.
9. Richter DW, Ballantyne D, Remmers JE. How is the respiratory rhythm generated? A model. News Physiol Sci. Juni 1986;1(3):109.
10. Paiva M, Verbanck S, Estenne M, Poncelet B, Segebarth C, Macklem PT. Mechanical implications of in vivo human diaphragm shape. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. April 1992;72(4):1407–12.
11. Petroll WM, Knight H, Rochester DF. A model approach to assess diaphragmatic volume displacement. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. Dezember 1990;69(6):2175–82.
12. Lumb AB, Nunn JF. Respiratory function and ribcage contribution to ventilation in body positions commonly used during anesthesia. Anesth Analg. Oktober 1991;73(4):422–6.
13. Xie AL, Takasaki Y, Popkin J, Orr D, Bradley TD. Chemical and postural influence on scalene and diaphragmatic activation in humans. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. Februar 1991;70(2):658–64.
14. Cooke IR, Soust M, Berger PJ. Differential recruitment of inspiratory muscles in response to chemical drive. Respir Physiol. Mai 1993;92(2):167–81.
15. Sieck GC, Fournier M, Enad JG. Fiber type composition of muscle units in the cat diaphragm. Neurosci Lett. 13. Februar 1989;97(1–2):29–34.
16. Fournier M, Sieck GC. Mechanical properties of muscle units in the cat diaphragm. J Neurophysiol. März 1988;59(3):1055–66.
17. Mantilla CB, Sieck GC. Invited Review: Mechanisms underlying motor unit plasticity in the respiratory system. J Appl Physiol. März 2003;94(3):1230–41.

18. Schiaffino S, Ausoni S, Gorza L, Saggin L, Gundersen K, Lømo T. Myosin heavy chain isoforms and velocity of shortening of type 2 skeletal muscle fibres. *Acta Physiol Scand*. Dezember 1988;134(4):575–6.
19. Schiaffino S, Gorza L, Sartore S, Saggin L, Ausoni S, Vianello M, Gundersen K, Lømo T. Three myosin heavy chain isoforms in type 2 skeletal muscle fibres. *J Muscle Res Cell Motil*. 1. Juni 1989;10(3):197.
20. Schiaffino S, Reggiani C. Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance. *Physiol Rev*. 1996;(2):371.
21. Zengel JE, Reid SA, Sybert GW, Munson JB. Membrane electrical properties and prediction of motor-unit type of medial gastrocnemius motoneurons in the cat. *J Neurophysiol*. Mai 1985;53(5):1323.
22. Fahim MA, Holley JA, Robbins N. Scanning and light microscopic study of age changes at a neuromuscular junction in the mouse. *J Neurocytol*. Februar 1983;12(1):13–25.
23. Fahim MA, Holley JA, Robbins N. Topographic comparison of neuromuscular junctions in mouse slow and fast twitch muscles. *Neuroscience*. September 1984;13(1):227–35.
24. Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J Neurophysiol*. Mai 1965;28(3):560.
25. Henneman E. Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge. *Science*. 1957;(3287):1345.
26. Sieck GC, Fournier M. Diaphragm motor unit recruitment during ventilatory and nonventilatory behaviors. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Juni 1989;66(6):2539–45.
27. Muller N, Volgyesi G, Becker L, Bryan MH, Bryan AC. Diaphragmatic muscle tone. *J Appl Physiol*. August 1979;47(2):279.
28. Bloos F, Reinhart K. Venous oximetry. *Intensive Care Med*. 2005;(7):911.
29. Bark H, Supinski G, Bundy R, Kelsen S. Effect of hypoxia on diaphragm blood flow, oxygen uptake, and contractility. *Am Rev Respir Dis*. Dezember 1988;138(6):1535–41.
30. Ward ME, Hussain SN. Effect of alpha-adrenoreceptor stimulation on the diaphragmatic oxygen delivery-consumption relationship. *J Crit Care*. März 1996;11(1):19–26.
31. Johnson RL, Hsia CCW, Takeda S-I, Wait JL, Glenn RW. Efficient design of the diaphragm: distribution of blood flow relative to mechanical advantage. *J Appl Physiol*. 2002;(3):925.
32. Rochester DF, Bettini G. Diaphragmatic blood flow and energy expenditure in the dog. Effects of inspiratory airflow resistance and hypercapnia. *J Clin Invest*. März 1976;57(3):661–72.
33. Soust M, Walker AM, Berger PJ. Diaphragm VO₂, diaphragm EMG, pressure-time product and calculated ventilation in newborn lambs during hypercapnic hyperpnoea. *Respir Physiol*. April 1989;76(1):107–17.
34. Finucane KE, Panizza JA, Singh B. Efficiency of the normal human diaphragm with hyperinflation. *J Appl Physiol*. 2005;(4):1402.
35. Guenette JA, Vogiatzis I, Zakynthinos S, Athanasopoulos D, Koskolou M, Golemati S, Vasilopoulou M, Wagner HE, Roussos C, Wagner PD, Boushel R. Human respiratory muscle

blood flow measured by near-infrared spectroscopy and indocyanine green J Appl Physiol. 2008;(4):1202.

36. Campbell EJM, Westlake EK, Cherniack RM. Simple methods of estimating oxygen consumption and efficiency of the muscles of breathing. J Appl Physiol 0021-8987. September 1957;11(2):303.
37. Cherniack RM. The oxygen consumption and efficiency of the respiratory muscles in health and emphysema. J Clin Invest. März 1959;38(3):494–9.
38. Robertson CH Jr, Pagel MA, Johnson RL Jr. The distribution of blood flow, oxygen consumption, and work output among the respiratory muscles during unobstructed hyperventilation. J Clin Invest. Januar 1977;59(1):43–50.
39. Milic-Emili G, Peti JM. Mechanical efficiency of breathing. J Appl Physiol 0021-8987. Mai 1960;15(3):359.
40. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz [Internet]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-004I_Nichtinvasive_Beatmung_ARI_2015-09.pdf , abgerufen am 09.07.2019
41. Davidson AC, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glossop A, Church AC, Creagh-Brown B, Dodd JW, Felton T, Foëx B, Mansfield L, McDonnell L, Parker R, Patterson CM, Sovani M, Thomas L; BTS Standards of Care Committee Member, British Thoracic Society/Intensive Care Society Acute Hypercapnic Respiratory Failure Guideline Development Group, on behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. Thorax. 2. April 2016;71:ii1–35.
42. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz [Internet]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-021I_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf , abgerufen am 09.07.2019
43. Schultehinrichs D. Die Altersabhängigkeit der arterio-alveolären O₂- und CO₂ Druckdifferenz. Klin Wschr. 1972;50:739–42.
44. Marshall BE, Wyche MQ Jr. Hypoxemia during and after anesthesia. Anesthesiology. August 1972;37(2):178–209.
45. MacIntyre NR. Tissue Hypoxia: Implications for the Respiratory Clinician. Respir Care. Oktober 2014;59(10):1590–6.
46. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA. 2012;(23):2526.
47. Arbeitsgruppe „Prähospitaler Notfallnarkose“ des Wissenschaftlichen Arbeitskreises, Notfallmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Handlungsempfehlung zur prähospitalen Notfallnarkose beim Erwachsenen [Internet]. 2015. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-030I_S1_Praehospitale_Notfallnarkose_Erwachsene_2015-03.pdf , abgerufen am 09.07.2019
48. Marini JJ, Capps JS, Culver BH. The inspiratory work of breathing during assisted mechanical ventilation. Chest. Mai 1985;87(5):612–8.
49. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. N Engl J Med. 2014 Mar 6;370(10):980

50. Hedenstierna G, Rothen HU. Respiratory function during anesthesia: effects on gas exchange. *Compr Physiol*. Januar 2012;2(1):69–96.
51. Pinsky MR. Determinants of pulmonary arterial flow variation during respiration. *J Appl Physiol*. Mai 1984;56(5):1237–45.
52. Theres H, Binkau J, Laule M, Heinze R, Hundertmark J, Blobner M, Erhardt W, Baumann G, Stangl K. Phase-related changes in right ventricular cardiac output under volume-controlled mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 1999;5(5):953.
53. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, Daughters GT, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med*. 30. August 1979;301(9):453–9.
54. Davis RT, Bruells CS, Stabley JN, McCullough DJ, Powers SK, Behnke BJ. Mechanical ventilation reduces rat diaphragm blood flow and impairs O₂ delivery and uptake. *Crit Care Med*. Oktober 2012;40(10):2858–66.
55. Zhu E, Sassoon CSH. Ventilator-induced diaphragmatic vascular dysfunction. *Crit Care Med*. Oktober 2012;40(10):2914–5.
56. Rácz GZ, Gayan-Ramirez G, Testelmans D, Cadot P, De Paepe K, Zádor E, Wuytack F, Decramer M. Early changes in rat diaphragm biology with mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. August 2003;168(3):297–304.
57. Yang L, Luo J, Bourdon J, Lin M-C, Gottfried SB, Petrof BJ. Controlled mechanical ventilation leads to remodeling of the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Oktober 2002;166(8):1135–40.
58. Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, Belcastro A, Powers SK. Mechanical ventilation–induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. November 2002;166(10):1369–74.
59. Reid MB. Invited Review: Redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. *J Appl Physiol*. Februar 2001;90(2):724–31.
60. Sassoon CSH. Ventilator-associated diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Oktober 2002;166(8):1017–8.
61. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Februar 2004;169(3):336–41.
62. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, Zhu J, Sachdeva R, Sonnad S, Kaiser LR, Rubinstein NA, Powers SK, Shrager JB. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 27. März 2008;358(13):1327–35.
63. Hidetsugu Kobayashi, Shigehiko Uchino, Masanori Takinami, Shoichi Uezono. The impact of ventilator-associated events in critically ill subjects with prolonged mechanical ventilation. *Respir Care*. November 2017;62(11):1379–86.
64. Klompas M. Complications of Mechanical Ventilation - The CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med*. 2013;(16):1472.
65. Cook D, Meade M, Guyatt G, Griffith L, Booker L. Criteria for weaning from mechanical ventilation. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. Juni 2000;(23):1–4.

66. McConville JF, Kress JP. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med*. 6. Dezember 2012;367(23):2233–9.
67. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 1. Mai 2007;29(5):1033–56.
68. Funk GC, Anders S, Breyer MK, Burghuber OC, Edelmann G, Heindl W, Hinterholzer G, Kohansal R, Schuster R, Schwarzmaier-D'Assie A, Valentin A, Hartl S. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J*. 1. Januar 2010;35(1):88–94.
69. Sahn SA, Lakshminarayan S, Petty TL. Weaning from mechanical ventilation. *JAMA*. 17. Mai 1976;235(20):2208–12.
70. Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Iotti G, Braschi A. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med*. 1995;1995(11):871–9.
71. Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F. Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. Februar 1989;139(2):513–21.
72. Grasso S, Puntillo F, Mascia L, Ancona G, Fiore T, Bruno F, Slutsky AS, Ranieri VM. Compensation for increase in respiratory workload during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. März 2000;161(3):819–26.
73. Rozé H, Repousseau B, Perrier V, Germain A, Séramondi R, Dewitte A, Fleureau C, Ouattara A. Neuro-ventilatory efficiency during weaning from mechanical ventilation using neurally adjusted ventilatory assist. *Br J Anaesth*. 1. Dezember 2013;111(6):955–60.
74. Kuo NY, Tu ML, Hung TY, Liu SF, Chung YH, Lin MC, Wu CC. A randomized clinical trial of neurally adjusted ventilatory assist versus conventional weaning mode in patients with COPD and prolonged mechanical ventilation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:945–51.
75. Yonis H, Crognier L, Conil JM, Serres I, Rouget A, Virtos M, Cougot P, Minville V, Fourcade O, Georges B. Patient-ventilator synchrony in Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) and Pressure Support Ventilation (PSV): a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2015 Aug 8;15:117.
76. Dres M, Schmidt M, Ferre A, Mayaux J, Similowski T, Demoule A. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med*. Dezember 2012;38(12):2017–25.
77. Sklar MC, Dres M, Fan E, Rubenfeld GD, Scales DC, Herridge MS, Rittayamai N, Harhay MO, Reid WD, Tomlinson G, Rozenberg D, McClelland W, Riegler S, Slutsky AS, Brochard L, Ferguson ND, Goligher EC. Association of low baseline diaphragm muscle mass with prolonged mechanical ventilation and mortality among critically ill adults. *JAMA Netw Open*. 5. Februar 2020;3(2):e1921520.
78. Pinsky MR. Breathing as exercise: the cardiovascular response to weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. September 2000;26(9):1164–6.
79. Dres M, Teboul J-L, Monnet X. Weaning the cardiac patient from mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. Oktober 2014;20(5):493–8.

80. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J*. Januar 2014;35(1):16–24.
81. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet Lond Engl*. 26. Juli 2003;362(9380):316–22.
82. Zapata L, Vera P, Roglan A, Gich I, Ordonez-Llanos J, Betbesé AJ. B-type natriuretic peptides for prediction and diagnosis of weaning failure from cardiac origin. *Intensive Care Med*. März 2011;37(3):477–85.
83. Mekontso-Dessap A, de Prost N, Girou E, Braconnier F, Lemaire F, Brun-Buisson C, Brochard L. B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. Oktober 2006;32(10):1529–36.
84. Konomi I, Tasoulis A, Kaltsi I, Karatzanos E, Vasileiadis I, Temperikidis P, Nanas S, Routsis CI. Left ventricular diastolic dysfunction--an independent risk factor for weaning failure from mechanical ventilation. *Anaesth Intensive Care*. Juli 2016;44(4):466–73.
85. Jubran A, Mathru M, Dries D, Tobin MJ. Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med*. Dezember 1998;158(6):1763–9.
86. Yazigi A, El Khoury C, Jebara S, Haddad F, Hayeck G, Sleilaty G. Comparison of central venous to mixed venous oxygen saturation in patients with low cardiac index and filling pressures after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Februar 2008;22(1):77–83.
87. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology*. August 2005;103(2):249–57.
88. Ramakrishna MN, Hegde DP, Kumaraswamy GN, Gupta R, Girish TN. Correlation of mixed venous and central venous oxygen saturation and its relation to cardiac index. *Indian J Crit Care Med*. 10. Januar 2006;10(4):230.
89. Bauer P, Reinhart K, Bauer M. Significance of venous oximetry in the critically ill. *Med Intensiva*. April 2008;32(3):134–42.
90. Teixeira C, da Silva NB, Savi A, Vieira SR, Nasi LA, Friedman G, Oliveira RP, Cremonese RV, Tonietto TF, Bressel MA, Maccari JG, Wickert R, Borges LG. Central venous saturation is a predictor of reintubation in difficult-to-wean patients. *Crit Care Med*. Februar 2010;38(2):491–6.
91. Mallat J, Baghdadi FA, Mohammad U, Lemyze M, Temime J, Tronchon L, Thevenin D, Fischer MO. Central venous-to-arterial P_{CO₂} difference and central venous oxygen saturation in the detection of extubation failure in critically ill patients. *Crit Care Med*. Oktober 2020;48(10):1454–61.
92. Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, Grelon F, Runge I, Nicolas Terzi, Grangé S, Barberet G, Guitard PG, Frat JP, Constan A, Chretien JM, Mancebo J, Mercat A, Richard JM, Brochard L; WIND (Weaning according to a New Definition) Study Group and the REVA (Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle) Network. Epidemiology of weaning outcome according to a new definition. The WIND study. *Am J Respir Crit Care Med*. 14. September 2016;195(6):772–83.
93. Jeong BH, Lee KY, Nam J, Ko MG, Na SJ, Suh GY, Jeon K. Validation of a new WIND classification compared to ICC classification for weaning outcome. *Ann Intensive Care*. 2018 Nov 29;8(1):115

94. Blackwood B, Burns KEA, Cardwell CR, O'Halloran P. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 6. November 2014;(11):CD006904.
95. Blackwood B, Alderdice F, Burns K, Cardwell C, Lavery G, O'Halloran P. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 11. März 2011;342(jan13 2):c7237–c7237.
96. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Moerer O, Barchfeld T, Fuchs H, Karg O, Rosseau S, Sitter H, Weber-Carstens S, Westhoff M, Windisch W. [Prolonged weaning: S2k-guideline published by the German Respiratory Society]. *Pneumol Stuttg Ger.* Januar 2014;68(1):19–75.
97. Molnar Z, Umgelter A, Toth I, Livingstone D, Weyland A, Sakka SG, Meier-Hellmann A. Continuous monitoring of ScvO₂ by a new fibre-optic technology compared with blood gas oximetry in critically ill patients: a multicentre study. *Intensive Care Med.* Oktober 2007;33(10):1767–70.
98. Hofer CK, Ganter MT, Fodor P, Genoni M, Zollinger A. Validation of CeVOX for continuous central venous oxygenation measurement in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *EUROPEAN JOURNAL OF ANAESTHESIOLOGY -SUPPLEMENT-*. 2005;(SUPP/38):45.
99. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 4. September 2014;6(10):a016295.
100. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Gentiloni Silveri N. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol.* Januar 2011;37(1):44–52.
101. Akiyama N, Ishikawa S, Takeuchi T. Ultrasonographic evaluation of the influence of different postures on diaphragmatic motion in mechanically ventilated patients. *Eur J Ultrasound Off J Eur Fed Soc Ultrasound Med Biol.* Juni 2000;11(3):205–11.
102. Ferrari G, De Filippi G, Elia F, Panero F, Volpicelli G, Aprà F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Ultrasound J.* 2014;6(1):8.
103. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, Richard JC, Brochard L. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med.* Mai 2013;39(5):801–10.
104. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet Lond Engl.* 8. Februar 1986;1(8476):307–10.
105. Cox CE, Carson SS, Holmes GM, Howard A, Carey TS. Increase in tracheostomy for prolonged mechanical ventilation in North Carolina, 1993-2002. *Crit Care Med.* November 2004;32(11):2219–26.
106. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med.* August 1998;158(2):489–93.
107. Reinhart K, Kuhn H-J, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med.* August 2004;30(8):1572–8.

108. Lovas A, Molnár Z. T-piece improves arterial and central venous oxygenation in trachestomized patients as compared to continuous positive airway pressure/pressure support ventilation. *Minerva Anesthesiol.* Mai 2013;79(5):492–7.
109. Blanch L, Villagra A, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, Luján M, García-Esquirol O, Chacón E, Estruga A, Oliva JC, Hernández-Abadia A, Albaiceta GM, Fernández-Mondejar E, Fernández R, Lopez-Aguilar J, Villar J, Murias G, Kacmarek RM. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med.* April 2015;41(4):633–41.
110. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest.* Februar 2009;135(2):391–400.
111. Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AW, Brochard L. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med.* Mai 2012;38(5):796–803.
112. Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, Farias P, Murray A, Brace D, Brochard LJ, Bolz SS, Rubinfeld GD, Kavanagh BP, Ferguson ND. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med.* April 2015;41(4):642–9.
113. Poole DC, Sexton WL, Farkas GA, Powers SK, Reid MB. Diaphragm structure and function in health and disease. *Med Sci Sports Exerc.* Juni 1997;29(6):738–54.
114. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax.* Mai 2014;69(5):423–7.
115. Zambon M, Greco M, Bocchino S, Cabrini L, Beccaria PF, Zangrillo A. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. *Intensive Care Med.* Januar 2017;43(1):29–38.
116. Qian Z, Yang M, Li L, Chen Y. Ultrasound assessment of diaphragmatic dysfunction as a predictor of weaning outcome from mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 4. Oktober 2018;8(9):e021189.
117. Li C, Li X, Han H, Cui H, Wang G, Wang Z. Diaphragmatic ultrasonography for predicting ventilator weaning. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1. Juni 2018 [zitiert 8. Juni 2019];97(22). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392953/>
118. Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J. Diaphragm and lung ultrasound to predict weaning outcome: systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2017;152(6):1140–50.
119. Vivier E, Muller M, Putegnat JB, Steyer J, Barrau S, Boissier F, Bourdin G, Mekontso-Dessap A, Levrat A, Pommier C, Thille AW. Inability of diaphragm ultrasound to predict extubation failure: a multicenter study. *Chest.* Juni 2019;155(6):1131–9.
120. Kim WY, Suh H J, Hong S-B, Koh Y, Lim C-M. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: Influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011;(12):2627.
121. Palkar A, Narasimhan M, Greenberg H, Singh K, Koenig S, Mayo P, Gottesman E. Diaphragm excursion-time index: a new parameter using ultrasonography to predict extubation outcome. *Chest.* Mai 2018;153(5):1213–20.
122. Banerjee A, Mehrotra G. Comparison of lung ultrasound-based weaning indices with rapid shallow breathing index: are they helpful? *Indian J Crit Care Med.* Juni 2018;22(6):435–40.

123. Samanta S, Singh RK, Baronia AK, Poddar B, Azim A, Gurjar M. Diaphragm thickening fraction to predict weaning-a prospective exploratory study. *J Intensive Care*. 2017;5:62.
124. Palkar A, Mayo P, Singh K, Koenig S, Narasimhan M, Singh A, Darabaner R, Greenberg H, Gottesman E. Serial diaphragm ultrasonography to predict successful discontinuation of mechanical ventilation. *Lung*. Juni 2018;196(3):363–8.
125. Mancebo J, Albaladejo P, Touchard D, Bak E, Subirana M, Lemaire F, Harf A, Brochard L. Airway occlusion pressure to titrate positive end-expiratory pressure in patients with dynamic hyperinflation. *Anesthesiology*. Juli 2000;93(1):81–90.
126. Alberti A, Gallo F, Fongaro A, Valenti S, Rossi A. P0.1 is a useful parameter in setting the level of pressure support ventilation. *Intensive Care Med*. Juli 1995;21(7):547–53.
127. Sassoon CS, Te TT, Mahutte CK, Light RW. Airway occlusion pressure. An important indicator for successful weaning in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. Januar 1987;135(1):107–13.
128. Fernandez R, Raurich JM, Mut T, Blanco J, Santos A, Villagra A. Extubation failure: diagnostic value of occlusion pressure (P0.1) and P0.1-derived parameters. *Intensive Care Med*. Februar 2004;30(2):234–40.
129. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 23. Mai 1991;324(21):1445–50.
130. Nilius G, Franke KH, Domanski U, Rühle KH. Kontinuierliche Messungen des Rapid shallow breathing Index (RSBI) bei Spontanatmungsversuchen im Weaning-Prozess. *Pneumologie*. August 2007;61(8):P14.
131. Tanaka T, Narazaki M, Masuda K, Kishimoto T. Regulation of il-6 in immunity and diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2016;941:79–88.
132. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin*. Juli 2006;22(3):503–19, ix–x.
133. Kuhns DB, Alvord WG, Gallin JI. Increased circulating cytokines, cytokine antagonists, and E-selectin after intravenous administration of endotoxin in humans. *J Infect Dis*. Januar 1995;171(1):145–52.
134. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 1. Oktober 2008;88(4):1379–406.
135. Sellarés J, Loureiro H, Ferrer M, Amaro R, Farré R, Torres A. The effect of spontaneous breathing on systemic interleukin-6 during ventilator weaning. *Eur Respir J*. März 2012;39(3):654–60.
136. Laghi F, Shaikh H, Littleton SW, Morales D, Jubran A, Tobin MJ. Inhibition of central activation of the diaphragm: a mechanism of weaning failure. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1. August 2020;129(2):366–76.
137. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 15. März 2004;6(3):261–8.
138. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, Mehra MR, Peacock WF 4th, Fonarow G, Gibler WB, Morrow DA, Hollander J; BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and

therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail Greenwich Conn.* Oktober 2004;10(5 Suppl 3):1–30.

139. Grasso S, Leone A, De Michele M, Anaclerio R, Cafarelli A, Ancona G, Stripoli T, Bruno F, Pugliese P, Dambrosio M, Dalfino L, Di Serio F, Fiore T. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect acute cardiac dysfunction during weaning failure in difficult-to-wean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* Januar 2007;35(1):96–105.
140. Loring SH, Garcia-Jacques M, Malhotra A. Pulmonary characteristics in COPD and mechanisms of increased work of breathing. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Juli 2009;107(1):309–14.
141. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet Lond Engl.* 1. April 2000;355(9210):1126–30.
142. Okkonen M, Varpula M, Linko R, Perttilä J, Varpula T, Pettilä V; FINNALI Study Group. N-terminal-pro-BNP in critically ill patients with acute respiratory failure: a prospective cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand.* Juli 2011;55(6):749–57.
143. Rhee CK, Lim SY, Koh SO, Choi WI, Lee YJ, Chon GR, Kim JH, Kim JY, Lim J, Park S, Kim HC, Lee JH, Lee JH, Park J, Koh Y, Suh GY, Kim SC. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients admitted to the intensive care unit: a multicenter prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 10. März 2014;14:16.
144. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A, Tomicic V, Beduneau G, Sonnevile R, Cabello B, Jaber S, Azoulay E, Castanares-Zapatero D, Devaquet J, Lellouche F, Katsahian S, Brochard L. Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. Dezember 2012;186(12):1256–63.
145. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(4):R147.
146. Shor R, Halabe A, Rishver S, Tilis Y, Matas Z, Fux A, Boaz M, Weinstein J. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36(1):67–72.
147. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, Viires N, Jacquens Y, Squara P, Pariente R. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 15. August 1985;313(7):420–4.
148. Alsumrain MH, Jawad SA, Imran NB, Riar S, DeBari VA, Adelman M. Association of hypophosphatemia with failure-to-wean from mechanical ventilation. *Ann Clin Lab Sci.* 20. März 2010;40(2):144–8.
149. Boniatti VM, Boniatti MM, Andrade CF, Zigiotta CC, Kaminski P, Gomes SP, Lippert R, Miguel DC, Felix EA. The modified integrative weaning index as a predictor of extubation failure. *Respir Care.* Juli 2014;59(7):1042–7.
150. Farghaly S, Galal M, Hasan AA, Nafady A. Brain natriuretic peptide as a predictor of weaning from mechanical ventilation in patients with respiratory illness. *Aust Crit Care Off J Confed Aust Crit Care Nurses.* August 2015;28(3):116–21.
151. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* Februar 2015;16(2):119–46.

152. Whebell S, Sane S, Naidu S, White H. Use of Ultrasound to Determine Changes in Diaphragm Mechanics During A Spontaneous Breathing Trial. *J Intensive Care Med.* 2021 Sep;36(9):1044-1052
153. Dres M, Dubé BP, Goligher E, Vorona S, Demiri S, Morawiec E, Mayaux J, Brochard L, Similowski T, Demoule A. Usefulness of parasternal intercostal muscle ultrasound during weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 2020;132(5):1114–25.
154. Gao F, Yang LH, He HR, Ma XC, Lu J, Zhai YJ, Guo LT, Wang X, Zheng J. The effect of reintubation on ventilator-associated pneumonia and mortality among mechanically ventilated patients with intubation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2016 Jul-Aug;45(4):363-71.

8. Danksagung

Ich möchte zunächst bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Helmuth Forst für die Ermöglichung der vorliegenden Arbeit bedanken.

Besonderen Dank gilt Herrn Dr. med. Ulrich Jaschinski für die Betreuung der Promotion. Er hat mich beim Erstellen der Arbeit auf jede erdenkliche Art und Weise mit großem Engagement unterstützt; auf seine herausragende Expertise konnte ich jederzeit zurückgreifen.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Frau Dr. rer. nat. Katharina Kramer für ihre große Unterstützung bei statistischen Fragestellungen bedanken.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei dem Stationsteam der Operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Augsburg, ohne dessen Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Savino Spadaro und seinem Team der Abteilung für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Santa Anna der Universität Ferrara, Italien, für die Möglichkeit der Hospitation zum Erlernen des Zwerchfellultraschalls. In ihm hatte ich einen freundlichen und geduldigen Lehrer.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Dr. med. Sven Ackermann, DESA, für seine Unterstützung bei der Messung der interobserver reliability beim Zwerchfellultraschall.

Zu guter Letzt möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Freundin, Frau Tamara Killisperger, bedanken. Ohne ihre Geduld und liebevolle Unterstützung wäre es niemals zum Erstellen dieser Arbeit gekommen.

Vielen Dank!

9. Affidavit

Umlauf, Julian Emanuel

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung sowie andere Vital- und Laborparameter als Indikatoren erfolgreicher Entwöhnung von der Beatmung

selbständig 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.

Augsburg, 29.05.2022

Ort, Datum

Julian Umlauf

Unterschrift Doktorandin/Doktorand