

Aus der Kinderklinik am Klinikum Traunstein

Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians- Universität München

Leitung: Prof. Dr. Gerhard Wolf

*Titration des positiven endexpiratorischen Druckes während lungenprotektiver  
Beatmung bei pädiatrischen ARDS-Patienten mittels Elektrischer  
Impedanztomografie*

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

vorgelegt von

Isabel Winter

aus

Hannover

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Gerhard Wolf

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Markus Ege  
PD Dr. Susanne Jonat

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2023

Meiner Familie

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) .....	1
1.2 Beatmungsassoziierter Lungenschaden und Beatmungsstrategien bei ARDS .....	5
1.3 PEEP-Titration und Rekrutierungsmanöver .....	8
1.4 Elektrische Impedanztomografie .....	11
1.5 EIT-gesteuerte Beatmung .....	13
1.6 Zielsetzung.....	14
2. Patienten, Material und Methoden .....	16
2.1 Studiencharakteristik.....	16
2.2 Patientenkollektiv .....	16
2.3 Studienablauf .....	18
2.3.1 Beatmung und Patientenvorbereitung .....	18
2.3.2 Elektrische Impedanzmessung.....	19
2.3.3 Titrationsalgorithmus .....	25
2.3.4 Abbruchkriterien.....	28
2.3.5 Datenerfassung und Analyse.....	28
2.4 Statistische Analyse .....	30
3. Ergebnisse.....	31
3.1 Patientenkollektiv und demografische Daten .....	31
3.2 Veränderungen der EIT-Parameter durch die Titration .....	34
3.3 Veränderungen der respiratorischen Parameter .....	38
3.4 Vergleich des optimalen PEEP-Niveaus anhand der regionalen Compliance und anhand der globalen Compliance.....	40
3.5 Vergleich des optimalen PEEP-Niveaus anhand der regionalen Compliance und anhand des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes .....	41
3.6 Veränderungen des Gasaustausches .....	42

3.7	Hämodynamische Sicherheit der PEEP-Titration.....	44
3.8	Titration Beispiel 1: Typischer Ablauf.....	47
3.9	Titration Beispiel 2: Response vs. Non-Response.....	48
4.	Diskussion .....	50
5.	Zusammenfassung .....	64
6.	Literaturverzeichnis.....	66
7.	Anhang .....	74

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Ruhedehnungskurve der Lunge .....	9
<b>Abbildung 2:</b> Funktionsprinzip der Elektrischen Impedanztomografie .....	12
<b>Abbildung 3:</b> Anlage des passenden EIT-Gürtels.....	20
<b>Abbildung 4:</b> Bildliche Darstellung der regionalen Compliance-Änderung pro Pixel .....	22
<b>Abbildung 5:</b> Bildliche Darstellung von Überdehnung und Kollaps über drei PEEP-Stufen .....	24
<b>Abbildung 6:</b> Titrationsalgorithmus .....	27
<b>Abbildung 7:</b> Verlauf der ermittelten Überdehnung und des Kollapses über die drei relevanten Zeitpunkte der Titration.....	35
<b>Abbildung 8:</b> Kollabierte Lungenareale (CL) vor und nach Abschluss der PEEP-Titration.....	36
<b>Abbildung 9:</b> Überdehnte Lungenareale (OD) vor und nach Abschluss der PEEP-Titration.....	36
<b>Abbildung 10:</b> Überdehnte und kollabierte Lungenareale (OD+CL) vor und nach Abschluss der PEEP-Titration. ....	37
<b>Abbildung 11:</b> PEEP-Niveau vor und nach Abschluss der PEEP-Titration. ....	38
<b>Abbildung 12:</b> Globale dynamische Compliance vor und nach Abschluss der PEEP-Titration.....	39
<b>Abbildung 13:</b> Driving Pressure vor und nach Abschluss der PEEP-Titration.	40
<b>Abbildung 14:</b> Bland-Altman-Plot zum Vergleich des optimalen PEEP-Levels mittels globaler Compliance ( $PEEP_{C_{dyn}}$ ) oder mittels regionaler Compliance bestimmt ( $PEEP_{ODCL}$ ). ....	41
<b>Abbildung 15:</b> Bland-Altman-Plot zum Vergleich des optimalen PEEP-Levels anhand des höchsten Sauerstoffpartialdruckes während der Titration ( $PEEP_{paO_2}$ ) oder mittels regionaler Compliance bestimmt ( $PEEP_{ODCL}$ ). ....	42
<b>Abbildung 16:</b> $PaO_2$ vor und nach Abschluss der PEEP-Titration. ....	43
<b>Abbildung 17:</b> Horovitz-Index vor und nach Abschluss der PEEP-Titration....	43
<b>Abbildung 18:</b> Oxygenierungsindex vor und nach Abschluss der PEEP-Titration. ....	44
<b>Abbildung 19:</b> MAD-Verlauf während der PEEP-Titration an drei relevanten Zeitpunkten.....	45

<b>Abbildung 20:</b> HF-Verlauf während der PEEP-Titration an drei relevanten Zeitpunkten.....	46
<b>Abbildung 21:</b> Erfolgreiche PEEP-Titration bei einer exemplarischen Studienpatientin.....	47
<b>Abbildung 22:</b> Übersicht Titrationsverlauf Titrationsbeispiel 1 .....	48
<b>Abbildung 23:</b> Non-Response – erfolglose PEEP-Titration.....	49
<b>Abbildung 24:</b> Response – erfolgreiche PEEP-Titration am Folgetag .....	49

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Ätiologie des ARDS .....	2
<b>Tabelle 2:</b> Einschlusskriterien .....	17
<b>Tabelle 3:</b> Ausschlusskriterien .....	18
<b>Tabelle 4:</b> Abbruchkriterien.....	28
<b>Tabelle 5:</b> Demografische Daten .....	31
<b>Tabelle 6:</b> ARDS-Ätiologie, Grunderkrankungen, Therapieansprechen und Patientenoutcome .....	33
<b>Tabelle 7:</b> Schweregrad ARDS, Beatmungsparameter, Beatmungstage .....	34

## Abkürzungsverzeichnis

AECC	Amerikanisch-Europäische Konsensus-Konferenz
aEIT	Absolute Elektrische Impedanztomografie
ALI	Acute Lung Injury
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
BGA	Blutgasanalyse
Cdyn	Dynamische Compliance (global)
CL	Collapse/Kollaps
DAD	Diffuse Alveolar Damage
EIT	Elektrische Impedanztomografie
fEIT	Funktionelle Elektrische Impedanztomografie
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
HF	Herzfrequenz
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MAD	Arterieller Mitteldruck
OD	Overdistension/Überdehnung
OI	Oxygenierungsindex
OSI	Oxygenierungs-Sättigungsindex
PALICC	Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference
paO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
paO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Horovitz-Quotient
paCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PARDS	Pädiatisches ARDS
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
P <sub>insp</sub>	Inspirationsdruck
RDS	Respiratory Distress Syndrome
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
tdEIT	Time Difference Elektrische Impedanztomografie
TRALI	Transfusion-induced Lung Injury

VALI	Ventilator-associated Lung Injury
VILI	Ventilator-induced Lung Injury
$\Delta P$	Driving Pressure

## 1. Einleitung

### 1.1 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Das akute, nicht obstruktive Lungenversagen (ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome) ist eine akut auftretende Lungenschädigung, die potenziell lebensbedrohlich ist [1, 2]. Es kommt aufgrund unterschiedlicher Ursachen zu einer starken inflammatorischen Reaktion der Lunge mit eingeschränkter Oxygenierung. ARDS ist kein einheitliches Krankheitsbild, sondern ein Komplex aus Symptomen. Die Erstbeschreibung erfolgte im Jahr 1967 durch Ashbaugh [3]. Lange Zeit galt die Definition der Amerikanisch-Europäischen Konsensus-Konferenz (AECC) [4] aus dem Jahr 1994. Seit 2012 wird die Berlin-Definition angewandt. [5]

Aufgrund einer Entzündungsreaktion kommt es zu respiratorischem Versagen mit akutem Beginn innerhalb einer Woche. Dabei tritt ein intra- und interalveoläres Lungenödem auf. Dieses lässt sich hierbei nicht durch kardiales Versagen oder durch eine Hypervolämie erklären. Radiologisch geht dies mit bilateralen Infiltraten im Röntgenbild des Thorax einher, die nicht vollständig durch Ergüsse, kollabiertes Lungengewebe oder Rundherde bedingt sind. [6, 7] Die vormalige Einteilung in ARDS und ALI (Acute Lung Injury) in der AECC wird in der Berlin-Definition durch die Einteilung der auftretenden Hypoxämie in drei Schweregrade ersetzt. Gemessen werden diese anhand des Horovitz-Quotienten ( $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ : arterieller Sauerstoffpartialdruck / inspiratorische Sauerstoffkonzentration). Diese Einteilung zeigt eine bessere prädiktive Aussagekraft bzgl. der Letalität. [6]

Durch die anatomischen und physiologischen Eigenheiten von Kindern können Definitionen und Handlungsempfehlungen aus der Erwachsenenmedizin nicht immer adäquat auf die pädiatrische Population angewandt werden. Aus diesem Grund wurden im Jahr 2015 für das pädiatrische ARDS (PARDS) die Empfehlungen der Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) herausgegeben. Statt dem Horovitz-Quotienten wird zur Bestimmung des Schweregrades der Oxygenierungsindex ( $\text{OI} = \text{Atemwegsmitteldruck (MAP)} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{paO}_2$ ) herangezogen. Dadurch wird die Höhe der benötigten Beatmungsdrücke mitberücksichtigt. Da im Kindesalter teils kein invasiver arterieller Zugang gelegt wird, kann auch der Oxygenierungs-Sättigungsindex

(OSI = MAP x 100 x FiO<sub>2</sub> / transkutane Sauerstoffsättigung in %) zur Bestimmung des Schweregrades verwendet werden. [5, 8]

Für Neugeborene existiert seit 2017 eine eigenständige Definition des ARDS [9]. Diese ähnelt in den Hauptkriterien den Definitionen im Erwachsenen- und Kindesalter. Die Definition findet von Geburt bis 4 Wochen postnatal oder bis zur 44. Woche post menstruationem Anwendung. Für die Schweregradeinteilung wird ebenfalls der Oxygenierungsindex verwendet. Sind typische neonatale Erkrankungen wie das neonatale Respiratory Distress Syndrome (RDS) oder eine transiente Tachypnoe des Neugeborenen primär für das respiratorische Versagen verantwortlich, sind diese Patienten aus der Definition ausgenommen.

ARDS ist ein heterogenes Syndrom, das durch diverse ätiologische Faktoren hervorgerufen werden kann. Zu unterscheiden sind pulmonale/direkte und extrapulmonale/indirekte Ursachen des ARDS [10, 11]. Tabelle 1 stellt eine Zusammenfassung der Auslöser dar [12-16].

<b>Pulmonale Ursachen</b>	<b>Extrapulmonale Ursachen</b>
Pneumonie	Sepsis
Aspiration	Trauma (Operationen, Polytrauma etc.)
Inhalationstrauma	Verbrennungskrankheit
Kontusionstrauma	Peritonitis
Beinahe-Ertrinken	Pankreatitis
Thoraxchirurgische Eingriffe	Leber-/Nierenversagen
Ventilator-induced Lung Injury (VILI)	Transfusion-related Lung Injury (TRALI)
Pulmonale Embolien	Extrakorporale Zirkulation
	Disseminierte intravasale Gerinnung
	Intoxikation

**Tabelle 1:** Ätiologie des ARDS nach [12-16].

Im Kindesalter sind untere Atemwegsinfektionen bzw. Pneumonien der häufigste Auslöser eines ARDS. Weitere Ursachen sind mit abnehmender Häufigkeit Aspirationen, Sepsis, Beinahe-Ertrinken und begleitende kardiale Erkrankungen.

In ca. 50 % der Fälle sind infektiöse Auslöser (v. a. Pneumonie und Sepsis) für die Entstehung des PARDS verantwortlich. [17]

### **Prävalenz und Letalität**

Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen des ARDS, der vielfältigen Ursachen und Therapieempfehlungen in verschiedenen Ländern finden sich in der Literatur variable Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und Letalität des ARDS. Eine relevante internationale Studie an erwachsenen Patienten zeigte im Jahr 2016 einen Anteil von 10 % ARDS-Patienten bezogen auf alle Intensivaufnahmen [14]. Dabei war die Gesamtlealität des ARDS mit 40 % hoch. Dies war abhängig vom Schweregrad [14].

Eine internationale Metaanalyse aus dem Jahr 2016 ergab eine Inzidenz von 3,5 Fällen pro 100 000 Personenjahren für PARDS nach Berlin-Definition und AECC-Kriterien [18]. Durch die Anwendung der PALICC-Kriterien resultieren im Vergleich zur Berlin-Definition und zu den AECC-Kriterien höhere Inzidenzen, vor allem durch eine bessere Erkennung von mildem PARDS [19, 20]. Die Prävalenz des PARDS nach PALICC-Kriterien liegt zwischen 3,2 % (international [20]) und 5,8 % (in einer US-amerikanischen Studie [19]) aller pädiatrischen Intensivaufnahmen. Im Vergleich zum adulten ARDS ist die Letalität des PARDS etwa halb so hoch (17–23 %) [19-22]. Einen maßgeblichen Einfluss hat die Schwere der Hypoxämie. Bei schwerem ARDS nach PALICC-Kriterien ergab sich eine hohe Letalität von 33 % [20]. Bei Persistenz des schweren ARDS über 24 Stunden zeigte sich sogar eine Sterblichkeit von 50 % [19]. Todesursachen bei Kindern sind vor allem neurologische Schädigung und Multiorganversagen. Laut Dowell et al. starben die Patienten in den meisten Fällen im Kontext der Einstellung der lebenserhaltenden Maßnahmen. Nur bei 20 % der Patienten kam es durch eine therapierefraktäre Hypoxämie zum Tod. [21]

### **Pathophysiologie**

Sowohl durch die pulmonalen als auch durch extrapulmonale Auslöser kommt es zu einer inflammatorischen Kaskade. Dabei wird die alveolo-kapilläre Funktionseinheit geschädigt. Schließlich werden die kapilläre Lungenperfusion, die alveolo-kapilläre Diffusion und die Ventilation der Alveoli beeinträchtigt. [23]

Durch die Schädigung der alveolo-kapillären Barriere und der daraus resultierenden erhöhten Permeabilität entsteht ein proteinreiches interstitielles und intraalveoläres Ödem [15, 24]. Das Ödem führt zu einer Verlängerung der Diffusionsstrecke der Atemgase, zu schlechterer alveolärer Belüftung und zur Inaktivierung von Surfactant. Zusätzlich bewirkt die Schädigung des Lungenepithels v. a. von Typ 2 Pneumozyten eine verminderte Synthese von Surfactant [25]. Lungenschädigung und Ödem resultieren in einer weiteren Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und einem Kreislauf aus Epithel- und Endothelschädigung, einer gestörten Barrierefunktion, einem zunehmenden Ödem, vermehrter Zellaktivierung, Leukozytenakkumulation und mediatorvermittelter Entzündungsreaktion [26, 27]. Als Folge des Ödems, des schwerkraftbedingten Druckes auf darunterliegendes Gewebe und der verminderten Surfactantkonzentration kommt es vor allem dorsal zu Atelektasenbildung [25, 28]. Durch das kollabierte Lungengewebe entstehen eine verminderte Gasaustauschfläche und eine inhomogen belüftete Lunge.

Nicht ventilierte Lungenareale mit Perfusion führen zu einem deutlich vermehrten intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt mit resultierender Hypoxämie. Mehrere Faktoren bedingen eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes. So kommt es beim Versuch das Ventilations-Perfusions-Verhältnis adäquat zu halten zu einer hypoxisch bedingten pulmonalen Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus). Gleichzeitig entsteht ein Missverhältnis aus vasodilatatorischen und vasokonstriktorisches Faktoren zugunsten der vasokonstriktorisches Faktoren (Erhöhung von Endothelin-1, Thromboxane-A<sub>2</sub> und Serotonin, sowie Reduktion von Prostanoiden und Stickstoffmonoxid). Durch die Aktivierung der Gerinnungskaskade aufgrund der Inflammation bilden sich Mikrothromben. Die Okklusion von Lungenkapillaren durch Mikrothromben und Fibrin führt ebenfalls zu einer Steigerung des pulmonalarteriellen Druckes. Auch extravaskulärer Druck durch das Ödem und durch hohe Beatmungsdrücke erhöhen den Gefäßwiderstand. Im Verlauf der Erkrankung wird dieser zusätzlich noch durch Umbauvorgänge erhöht. Die pulmonale Druckerhöhung führt zur Rechtsherzbelastung bis hin zum Rechtsherzversagen. [26, 29]

Eine überschießende Immunreaktion mit Zellaktivierung und Ausschüttung von Entzündungsmediatoren im akuten Lungenversagen kann auch zur Interaktion mit anderen Organen führen. Infolgedessen kann ein Multiorganversagen drohen. Auch andersherum ist diese gegenseitige Beeinflussung möglich. [26]

Die Interaktionen über Entzündungsmediatoren sind weiter Forschungsgegenstand. Eine Studie von Calfee et al. zeigt Unterschiede in den Plasmaspiegeln von Entzündungsmarkern und Biomarkern für Epithel- und Endothelschaden zwischen direktem und indirektem ARDS [30]. In anderen Studien wird ebenfalls zwischen zwei pathophysiologisch unterschiedlichen Subphenotypen des ARDS differenziert. Dabei wird ein hyperinflammatorischer von einem hypoinflammatorischem Subphenotyp abgegrenzt. Zusätzlich zu den abweichenden Plasmaspiegeln von Entzündungsmarkern zeigten die beiden Subphenotypen auch Unterschiede in Bezug auf die Letalität und teilweise hinsichtlich des Therapieansprechens (positiver end-expiratorischer Druck [PEEP], Flüssigkeitsmanagement, Simvastatin). [31-33]

Histologisch lässt sich das ARDS in eine exsudative, eine proliferative und eine fibrotische Phase einteilen. Diese Stadien können sich jedoch sowohl überschneiden als auch im Krankheitsverlauf von neuem beginnen. [15, 26, 34, 35]

Als Korrelat der Lungenschädigung ist histologisch der diffuse Alveolarschaden (Diffuse Alveolar Damage, DAD) mit der Bildung von hyalinen Membranen zu sehen [36]. Jedoch weisen nicht alle Patienten mit ARDS nach Berlin-Definition DAD auf [36, 37]. Im Jahrzehnt nach der Einführung der lungenprotektiven Beatmung nahm die Häufigkeit des gefundenen DAD in Autopsien ab [37].

## **1.2 Beatmungsassoziierter Lungenschaden und Beatmungsstrategien bei ARDS**

Die beschriebenen Mechanismen führen zu einem respiratorischen Versagen. Dabei führen das Ventilations-Perfusions-Missverhältnis mit intrapulmonalen Shunts, die verlängerte Diffusionsstrecke, die verringerte Gasaustauschfläche und die Zunahme der Totraumventilation zu Hypoxie und in geringerem Maße auch zur Hyperkapnie. Die Compliance der Lunge sinkt. Eine maschinelle Beatmung ist meist notwendig. Jedoch ist durch die Verminderung des funktionellen Lungenvolumens und der vermehrten Totraumventilation ein höheres Atemminutenvolumen zur CO<sub>2</sub>-Elimination nötig. Da für die Aufnahme eines höheren Tidalvolumens weniger am Gasaustausch beteiligtes Lungengewebe zur Verfügung steht, besteht die Gefahr, genau dieses noch nicht

vom Lungenschaden betroffene Gewebe durch erhöhte biomechanische Kräfte zu schädigen. [26, 38]

Vor fünfzig Jahren, zur Zeit der Erstbeschreibung des Syndroms, war das Ziel einer maschinellen Beatmung vorrangig eine Normalisierung der Hypoxie und Hyperkapnie. Dafür wurden Tidalvolumina von 12–15 ml/kg Predicted Body Weight (PBW) angestrebt [39].

Durch die ersten CT-Bilder bei ARDS-Patienten wurde jedoch deutlich, wie inhomogen die Lunge belüftet wird und wie wenig funktionelles Lungengewebe in der ARDS-kranken Lunge noch für den Gasaustausch zur Verfügung steht [40, 41]. Die geringe Größe des normal belüfteten Lungengewebes führte erst vor Augen, wie anfällig dieser Anteil des Lungengewebes für die Schädigung durch biomechanische Kräfte, vor allem durch zu große Tidalvolumina, bei der maschinellen Beatmung ist. Das am Gasaustausch teilnehmende Lungengewebe, die von Gattinoni beschriebene „baby-lung“ [42], ist körperpositions- bzw. schwerkraftabhängig. In Rückenlage befindet sie sich ventral, während dorsale Bereiche kollabiert sind. Bei Drehung in Bauchlage werden dorsale Kompartimente eröffnet, während ventrale kollabieren. [28, 43]

Inzwischen weiß man, dass die anfangs angewandten Beatmungsstrategien mit hohem Tidalvolumen zu erheblichen Lungenschäden führen. Unterschieden werden beatmungsassoziierte Lungenschäden (Ventilator-associated Lung Injury, VALI) durch zu hohe Beatmungsdrücke (Barotrauma), durch zu hohe Tidalvolumina (Volutrauma) und durch Scherkräfte bei repetitivem Öffnen und Schließen der Alveoli während eines Atemzyklus (tidale Rekrutierung, Atelektrauma) [44-47]. VALI, durch zu große Dehnung der Alveoli, kann zur Translokation von Bakterien, zur systemischen Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und damit zu extrapulmonalem Organversagen und einer Erhöhung der Letalität führen [48, 49]. In den letzten Jahrzehnten kam es zu einer neuen Zielsetzung während der maschinellen Beatmung. Der Fokus liegt nicht mehr hauptsächlich auf der Normalisierung der Atemgase, sondern auf einer möglichst lungenprotektiven Beatmung. Dafür wird bei ausreichender Oxygenierung auch eine Hyperkapnie unterschiedlichen Ausmaßes akzeptiert [28]. Dadurch wurde nicht nur die Letalität des ARDS gesenkt [50]. Es konnte auch eine Verringerung der Zirkulation von Inflammationsmarkern durch die lungenprotektive Beatmung nachgewiesen werden [51].

Welche Beatmungsdrücke und -volumina jedoch für welchen Patienten wirklich lungenprotektiv sind, scheint aufgrund der Heterogenität und des Schweregrades des ARDS recht individuell zu sein. Empfohlen wird die Vermeidung endinspiratorischer Überdehnung der Alveolen durch niedrige Tidalvolumina und Begrenzung des Inspirationsdruckes (P<sub>insp</sub>) bei gleichzeitiger Minimierung des endexpiratorischen Alveolarkollapses und der tidalen Rekrutierung durch adäquaten PEEP [48, 52, 53].

In aktuellen Leitlinien wird dafür die Beatmung adulter ARDS-Patienten mit Tidalvolumina von 6 ml/kg PBW empfohlen, da eine Reduktion der Letalität bei der Beatmung mit 6 ml/kg PBW, im Vergleich zu 12ml/kg PBW, nachgewiesen werden konnte [50]. Dabei soll der Inspirationsdruck unter 30 cm H<sub>2</sub>O liegen. Angestrebt wird ein Druckunterschied (Driving Pressure,  $\Delta P = \text{endinspiratorischer Druck} - \text{PEEP}$ ) von unter 15 cm H<sub>2</sub>O, da ein erhöhter Driving Pressure mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert wird [54]. [48, 52]

Eine permissive Hyperkapnie, meist mit paCO<sub>2</sub>-Werten von 50–60 mmHg bei einem pH-Ziel  $\geq 7,2$  soll toleriert werden [48]. Auch ein restriktives Flüssigkeitsmanagement wird empfohlen, da sich eine Erhöhung der beatmungsfreien Tage und ein kürzerer Aufenthalt auf der Intensivstation zeigten [55, 56]. Durch eine Bauchlagerung kann es zu einer Umverteilung und Rekrutierung kollabierter Lungenareale kommen und damit zu einer homogenen Belüftung. Für Patienten mit einem Horovitz-Quotienten von  $< 150$  mmHg wird aktuell die Bauchlagerung in Intervallen von mindestens 16 Stunden empfohlen, da dies in der PROSEVA-Studie [57] zu einem Überlebensvorteil und einer kürzeren Beatmungsdauer führte. [38, 48, 52]

Muskelrelaxierung zusätzlich zur Sedierung kann zu einer verbesserten Synchronität mit dem Beatmungsgerät führen. Eine Studie zeigte einen Überlebensvorteil für Patienten mit schwerem ARDS bei einer Relaxierung in den ersten 48 Stunden [58]. In einer nachfolgenden Erhebung konnte dieser Vorteil nicht mehr nachgewiesen werden [59]. Damit bleibt die Rolle der Muskelrelaxierung auch bei schwerem ARDS weiter umstritten. [24, 38, 48]

Viele der Beatmungsempfehlungen des adulten ARDS werden für das PARDS übernommen. Unklar bleibt, ob sich die Ergebnisse aus Studien an Erwachsenen aufgrund der Unterschiede des PARDS (Ätiologie, Komorbidität, Letalität) auf die pädiatrische Population übertragen lassen. Die Datenlage bei pädiatrischen

Studien ist weit geringer als bei erwachsenen Patienten und auch widersprüchlicher. [5, 8]

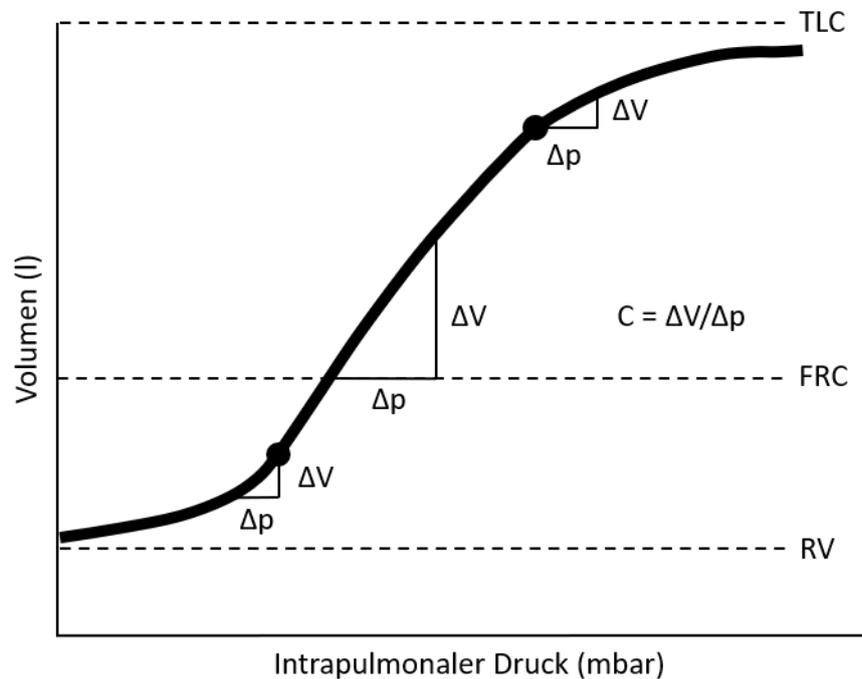
Auch bei Kindern wird die Einhaltung niedriger Tidalvolumina mit etwa 6 ml/kg KG empfohlen, obwohl in einer pädiatrischen Metaanalyse [60] keine Letalitätsverringerung nachgewiesen werden konnte [5, 8]. Ebenso wird zu einer Begrenzung des Inspirationsdruckes (28 cm H<sub>2</sub>O) sowie des Driving Pressure geraten. Die Flüssigkeitstherapie sollte nach der initialen hämodynamischen Stabilisierung eher restriktiv gehalten werden, um das Lungenödem nicht durch Flüssigkeitsüberladung zu verschlechtern, ohne jedoch die Organperfusion zu beeinträchtigen. Auch bei Kindern wurde ein inverser Zusammenhang zwischen beatmungsfreien Tagen und positiver Flüssigkeitsbilanz nachgewiesen [61]. Bauchlagerung kann bei schwerem PARDS erwogen werden. Nachgewiesene Effekte auf Sterblichkeit und Beatmungsdauer gibt es in pädiatrischen Studien bisher nicht. Falls für die Beatmung eine alleinige Sedierung nicht ausreichend ist, kann eine Muskelrelaxierung in möglichst geringer Dosierung erfolgen. [5, 8]

### **1.3 PEEP-Titration und Rekrutierungsmanöver**

Ein relevanter Beatmungsparameter bei ARDS-Patienten ist der positive endexpiratorische Druck. Er soll verhindern, dass Alveolen bei der Ausatmung kollabieren und es zu Atelektrauma durch tidale Rekrutierung kommt. Rekrutierung von atelektatischem Lungengewebe tritt vor allem durch erhöhte Inspirationsdrücke durch Überschreitung des alveolären Öffnungsdruckes auf [48]. Ein adäquater PEEP hält die zuvor kollabierten Areale offen und trägt somit zur Rekrutierung von Lungengewebe bei [62, 63]. Dadurch erhöhen sich die funktionelle Residualkapazität und das am Gasaustausch teilnehmende Lungengewebe, was zu einer homogeneren Belüftung und damit zu einer lungenprotektiveren Beatmung führen kann.

Ein relevanter Parameter zur Beurteilung der Atemmechanik ist die Compliance. Der Quotient aus Tidalvolumen und Driving Pressure zeigt, wie viel Beatmungsdruck nötig ist, damit die Lunge ein bestimmtes Tidalvolumen aufnehmen kann. Dies ist abhängig von der Vordehnung der Alveolen. Sowohl bei kollabierten als auch überdehnten Alveolen ist ein höherer Driving Pressure notwendig, um ein bestimmtes Tidalvolumen zu erreichen als bei optimal belüftetem Lungengewebe. Grafisch lässt sich das durch die

Ruhedehnungskurve (Abb. 1) der Lunge beschreiben. Wird die Compliance des respiratorischen Systems während laufender Beatmung gemessen, wird von dynamischer Compliance ( $C_{dyn}$ ) gesprochen.



**Abbildung 1:** Ruhedehnungskurve der Lunge nach [16]; die Compliance ist im steilen Teil der Kurve am größten. Hier ist der benötigte Druckunterschied, um ein bestimmtes Tidalvolumen zu erreichen, deutlich niedriger als im flachen Teil der Kurve. RV = Residualvolumen, FRC = Funktionelle Residualkapazität, TLC = Totale Lungenkapazität.

Beatmungsdrücke im linearen Teil der Ruhedehnungskurve der Lunge führen zu einer verbesserten Compliance. Die Einstellung eines PEEP erhöht diese damit zunächst, bis ein bestimmter Punkt überschritten wird, ab dem es durch Überdehnung der Alveoli in gut belüfteten Lungenabschnitten zu einer Compliance-Abnahme kommt [16]. Zu hohe PEEP-Werte und Inspirationsdrücke können zu einem Barotrauma führen [64]. Durch die Überdehnung der Alveoli mit Druck auf die Lungenkapillaren kann es zudem zu einer Abnahme des venösen Rückstroms und damit zu einem verringerten Herzzeitvolumen kommen [65].

Wie genau der optimale PEEP bestimmt werden soll, ist derzeit unklar. Es gibt verschiedene Methoden der PEEP-Einstellung. Die gängigste ist hierbei jene nach der benötigten inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ( $FiO_2$ ) anhand von zwei PEEP-Tabellen des ARDS-Networks [66]. Es gibt eine Lower-PEEP/higher- $FiO_2$ - und eine Higher-PEEP/lower- $FiO_2$ -Tabelle. Die dadurch festgelegten

PEEP-Grenzen bei der benötigten  $\text{FiO}_2$  gelten als weitgehend sicherer Anwendungsrahmen. In der ALVEOLI-Studie [67] zeigten sich keine Unterschiede im Outcome zwischen den Patienten, die nach Higher-PEEP- und jenen, die nach Lower-PEEP-Tabelle beatmet wurden. Die Spannweite an einstellbaren Werten bleibt damit groß. Zudem ist bei der PEEP-Einstellung auf unterschiedliche Weise eine Orientierung an der Compliance [68-70] oder am endexpiratorischen Ösophagusdruck [71] möglich. Keine PEEP-Titrationsstrategie konnte in Multicenterstudien bisher eine klare Überlegenheit bzgl. des Patientenoutcomes offenbaren.

Es zeigt sich ein abweichendes PEEP-Ansprechen bei unterschiedlichen ARDS-Subphänotypen [31]. Eine Metaanalyse [72] ergab, dass vor allem Patienten mit einem moderaten und schweren ARDS von höheren PEEP-Werten profitieren. Bei PARDS führte eine Beatmung mit PEEP-Werten unterhalb der ARDS-Network-Lower-PEEP-Tabelle zu einer höheren Sterblichkeit [73]. Eine weitere Metaanalyse [74], die z. T. pädiatrische Patienten mit einschließt, offenbarte nur für Patienten mit moderatem ARDS einen Überlebensvorteil durch höhere PEEP-Werte, mit der Schlussfolgerung, dass die PEEP-Höhe nicht linear zum Schweregrad des ARDS angepasst werden sollte. Eine adäquate PEEP-Einstellung scheint individuell zu sein. Aus diesem Grund wird in der aktuellen pädiatrischen Leitlinie keine konkrete PEEP-Strategie, sondern eine Orientierung an der Lower-PEEP-Tabelle des ARDS-Networks empfohlen. [5]

Die Daten zur Empfehlung von Rekrutierungsmanövern sind ähnlich durchwachsen. Das Ziel eines Rekrutierungsmanövers ist das Öffnen kollabierter Alveolen. Es existiert keine Einigkeit darüber, ob und welche Rekrutierungsstrategie angewendet werden soll [75]. Die Möglichkeit besteht, über verlängerte hohe Inspirationsdrücke, ansteigende PEEP-Stufen bei gleichbleibendem Driving Pressure oder über erhöhten Driving Pressure Lungengewebe zu rekrutieren [48, 52]. Durch die uneinheitliche Anwendung von verschiedenen Rekrutierungsmöglichkeiten und die häufig gleichzeitige Anwendung von weiteren Maßnahmen bleibt auch bei umfassenden Metaanalysen die Aussagekraft unklar. Eine solche aus dem Jahr 2014 konnte eine geringere Krankenhaussterblichkeit durch Rekrutierungsmanöver nachweisen, jedoch keinen Effekt auf die beatmungsfreien Tage, die Behandlungsdauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus [76]. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei einer großen randomisierten Studie [77] mit einer

aggressiven Rekrutierungsstrategie bei hohen Inspiratorischen Drücken und PEEP-Werten eine erhöhte Sterblichkeit binnen 28 Tagen. Sowohl bei adulten [48] als auch bei pädiatrischen [5] Patienten wird derzeit keine Empfehlung für ein routinemäßiges Durchführen von Rekrutierungsmanövern gegeben.

Auch die PALICC empfiehlt weitere Studien zur optimalen Rekrutierung bei pädiatrischem ARDS. Behutsame schrittweise PEEP-Titrationsen sind erlaubt [8].

#### **1.4 Elektrische Impedanztomografie**

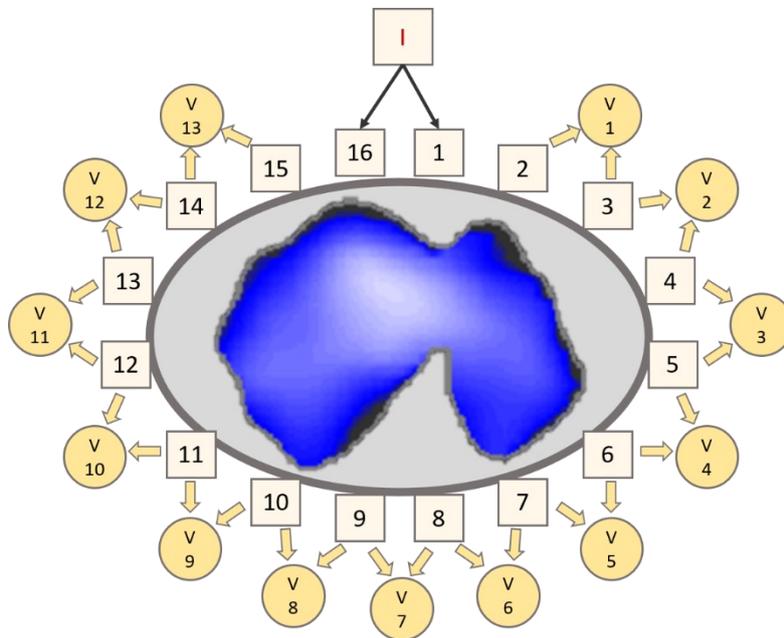
Elektrische Impedanztomografie (EIT) ermöglicht als derzeit einzige Technologie eine nichtinvasive, strahlenfreie, quantitative Beurteilung der regionalen Lungenvolumina und der regionalen Lungenfunktion in Echtzeit am Patientenbett [78, 79]. Eine Erstbeschreibung erfolgte bereits vor knapp vierzig Jahren durch Barber und Brown [80]. Die EIT beruht auf der Messung der Bioimpedanz des Thorax des Patienten. Mit ihrer Hilfe wird der Widerstand eines Gewebes gegenüber einem von außen angelegten Wechselstrom beschrieben, beruhend auf dem Ohmschen Gesetz. Verschiedene Gewebe zeichnen sich durch unterschiedlich hohe elektrische Impedanzen aus. [81, 82]

Diese Unterschiede ergeben sich z. B. durch den Gehalt des Gewebes an Lipiden, Elektrolyten und Wasser. Ein erhöhter Gehalt von Wasser, Elektrolyten und Gap Junctions in einem Gewebe erniedrigt seine Bioimpedanz. Dies führt z. B. im Muskel und im Blut zu niedrigeren Impedanzwerten, während Luft, Knochen und Fett die Impedanz erhöhen.

So hat der Luftgehalt der Lunge Auswirkung auf die Bioimpedanz des Thorax. Bei der Inspiration steigt die Impedanz der Lunge auf das Dreifache an [83, 84]. Die höhere Impedanz lässt sich durch die Aufdehnung der Alveoli durch die Inspiration und die damit verlängerten Leitungswege erklären [85, 86]. [82]

Für die Messung der Bioimpedanz werden Elektroden um den Thorax des Patienten angebracht. Die meisten Hersteller verwenden dafür inzwischen zur leichteren Anwendung Gürtel, die meist aus 16 Elektroden bestehen. Durch ein Elektrodenpaar wird ein elektrischer Wechselstrom eingespeist, während an den restlichen 13 Elektrodenpaaren die daraus resultierende Oberflächenspannung abgegriffen wird. Als nächstes kreist die Position der stromeinspeisenden und spannungsabgreifenden Elektroden im Uhrzeigersinn einmal um den Brustkorb des Patienten. Dadurch entstehen an 16 Elektrodenpositionen Spannungsprofile,

die sich jeweils aus 13 Spannungsmessungen zusammensetzen. Daraus ergeben sich 208 Spannungswerte, die einen sogenannten ‚Frame‘ bilden. Erhöht sich in einem Bereich der Lunge die regionale Impedanz, nimmt die Spannung in allen Messungen hinter der Region mit erhöhter Impedanz zu. [82, 87]



**Abbildung 2:** Funktionsprinzip der Elektrischen Impedanztomografie – Stromspeisung und Spannungsableitung nach [82, 88].

Mithilfe eines Rekonstruktionsalgorithmus lässt sich aus einem Frame ein zweidimensionales Querschnittsbild der Lunge errechnen. Dieses gleicht in der Betrachtungsweise (caudo-cranial) einem CT-Bild. Durch die schnelle Rotation der Positionen der einspeisenden und messenden Elektroden lässt sich z. B. die regionale Lungenbelüftung in Echtzeit darstellen. Bildfrequenzen von 10–50 Bildern/s sind möglich. Um die Ventilation zu betrachten, werden die Impedanzänderungen eines aktuellen Frames im Vergleich zu einem Referenz-Frame angezeigt. Dies nennt sich Time Difference Elektrische Impedanztomografie (tdEIT). Die absolute EIT (aEIT) hingegen zeigt Gewebeeigenschaften zu einem bestimmten Zeitpunkt an. [82, 87]

Aus Serien der Rohdaten bzw. Bilder entsteht pro Bildpixel die typische Wellenform der EIT-Daten. Diese zeigt die lokalen Impedanzänderungen pro Pixel über einen bestimmten Zeitraum. Mehrere Pixel können zur Betrachtung der Daten auch zu größeren Regions of Interest (ROIs) zusammengefasst werden. Aus den Rohbildern und den zugehörigen Impedanzkurven lassen sich

mithilfe von Algorithmen funktionelle EIT-(fEIT)-Bilder erstellen. Aus einem Rohdatensatz können verschiedene Parameter bzw. funktionelle EIT-Bilder berechnet werden, die Aspekte wie die Ventilationsverteilung, die Belüftungsänderungen durch Interventionen, lokale Atemmechanik, Belüftungsverzögerung einzelner Bereiche oder auch Gewebszustände wie Überdehnung, Atelektasen und tidale Rekrutierung zeigen. [87]

Dafür werden derzeit verschiedene fEIT-Parameter herangezogen. Das lokale Tidalvolumen ( $V_T$ ) [89] kann betrachtet werden. Durch den Vergleich von endexpiratorischen Bildern können Änderungen des endexpiratorischen Lungenvolumens ( $\Delta EELV$ ) [90], z. B. infolge von PEEP-Veränderungen, angezeigt werden. Die räumliche Verteilung und damit die Homogenität der Belüftung kann durch Parameter wie den Globalen Inhomogenitätsindex (GI) [91], den Coefficient of Variation (CV) [92] oder den Center of Ventilation (CoV) [93] dargestellt werden. Der Parameter ‚Ventilation Delay‘ macht Areale sichtbar, die sich während der Inspiration verzögert öffnen. Dies betrifft Areale, die von tidaler Rekrutierung betroffen sind [94]. Werden parallel zu den EIT-Daten weitere Beatmungsparameter wie Atemwegsdrücke aufgezeichnet, können für jedes Pixel Druck-Volumen-Kurven erstellt und nicht nur die globale Compliance des respiratorischen Systems, sondern auch die regionale Compliance [95] berechnet werden. Über letztere lassen sich atelektatische und überdehnte Areale quantifizieren [96, 97]. [87]

Die Validität und Reproduzierbarkeit von EIT-Bildern wurde in diversen Studien geprüft [94]. Im Tiermodell [98] und bei erwachsenen Patienten [99] zeigt die Darstellung der regionalen Lungenveränderung im EIT-Bild eine gute Korrelation mit CT-Bildern. [87]

## **1.5 EIT-gesteuerte Beatmung**

Neben dem reinen Monitoring der Einflüsse von Beatmungsparametern auf verschiedene EIT-Parameter ist eine individuelle Steuerung von Beatmungsparametern wie dem PEEP oder eine Durchführung von Rekrutierungsmanövern anhand von EIT-Parametern von Belang. Welcher EIT-Parameter am besten für eine individuelle Beatmungseinstellung geeignet ist, ist derzeit unklar. Idealerweise lassen sich überdehnte, atelektatische und zyklisch öffnende Areale durch den Anwender einfach erkennen. [88]

Sowohl in tierexperimentellen Studien [100] als auch bei herzchirurgischen Patienten erfolgte bereits eine PEEP-Festlegung anhand von EIT-Parametern nach verschiedenen PEEP-Titrations mit [101] und ohne [102] vorangehendes Rekrutierungsmanöver. Dabei durchliefen alle Patienten einer Studie die gleiche zuvor festgelegte dekrementelle PEEP-Titration. Durch die gleichzeitig durchgeführte EIT-Messung wurde anschließend anhand von verschiedenen fEIT-Parametern der ‚beste‘ PEEP bestimmt. Dieses Vorgehen hat den Nachteil, dass der Patient ein bestimmtes Rekrutierungsmanöver oder eine Titration vollständig durchläuft, ohne dass auf die individuellen Gegebenheiten reagiert werden kann. So wird bei einem dekrementellen PEEP-Versuch, bei dem das letzte PEEP-Level 0 cm H<sub>2</sub>O entspricht, Kollaps auftreten. Vor der Einstellung des ermittelten adäquaten PEEP kann somit ein weiteres Rekrutierungsmanöver erforderlich sein. Zudem können die Patienten auch ohne individuellen Nutzen zumindest kurzzeitig zu hohen Atemwegsdrücken ausgesetzt sein.

Wolf et al. entwickelten in einer tierexperimentellen Studie einen individuelleren PEEP-Titrations-Algorithmus für eine EIT-gesteuerte Beatmung mittels der regionalen Compliance [103]. Dabei wurde stufenweise eine PEEP-Erhöhung vorgenommen, um atelektatische Lungenareale zu rekrutieren. Wenn keine weitere Compliance-Verbesserung in den dorsalen Regionen auftrat, wurde der PEEP schrittweise reduziert, um die gleichzeitig auftretende Überdehnung in den bereits zuvor gut belüfteten, ventralen Regionen zu verringern. Dieser Titrationsalgorithmus resultierte in einer verbesserten globalen Atemmechanik, einem verbesserten Gasaustausch und führte histopathologisch zu weniger Korrelaten eines beatmungsassoziierten Lungenschadens.

## **1.6 Zielsetzung**

Das PARDS ist ein seltenes Krankheitsbild, hat jedoch auch in Zeiten der lungenprotektiven Beatmung eine hohe Letalität. Die unterschiedlichen Ätiologien, Schweregrade und das unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf PEEP-Titrations und Rekrutierungsmanöver sprechen für die Entwicklung von individuellen Beatmungsstrategien. Dabei sollten nur diejenigen höheren Atemwegsdrücken bei Rekrutierungsmanövern ausgesetzt werden, die auch davon profitieren. Eine Echtzeitbildgebung mittels EIT eignet sich für solche Beatmungsstrategien. In der vorliegenden Studie soll während der

lungenprotektiven Beatmung ein schonender EIT-gesteuerter PEEP-Titrationsalgorithmus gefunden werden, der auf pädiatrischen Intensivstationen anwendbar ist. Dafür wird der Algorithmus der tierexperimentellen Studie von Wolf et al. [103] modifiziert. Ziel ist eine Öffnung atelektatischer Areale durch die aufsteigende Titration von PEEP und P<sub>insp</sub>. Im Anschluss soll die dadurch temporär auftretende Überdehnung in bereits gut belüfteten Arealen durch eine schrittweise PEEP-Reduktion reduziert werden, ohne erneuten Kollaps hervorzurufen. Während dieser Titration ist ein Reagieren in Echtzeit auf die Gegebenheiten möglich, um eine starr festgelegte inkrementelle-dekrementelle PEEP-Titration zu vermeiden, bei der erst nachträglich das beste PEEP-Level bestimmt wird. Während der Titration sind die Auswirkungen auf respiratorische Parameter, Gasaustausch und Hämodynamik zu beobachten.

## **2. Patienten, Material und Methoden**

### **2.1 Studiencharakteristik**

In der vorliegenden Studie sollte der nach Wolf et al. [103] modifizierte Algorithmus zur individuellen PEEP-Titration mittels elektrischer Impedanztomografie bei pädiatrischen ARDS-Patienten auf seine Durchführbarkeit überprüft werden. Mittels Darstellung der regionalen Compliance sollte der PEEP während einer Titration so angepasst werden, dass maximale Rekrutierung bei minimaler Überdehnung erreicht wird. Daraus ergab sich ein prospektives, interventionelles Studiendesign ohne Kontrollgruppe.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der LMU München geprüft und für ethisch-rechtlich unbedenklich befunden. Den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki in deren aktuell gültiger Fassung sowie den Richtlinien der Guten Klinischen Praxis wurden in dieser Studie entsprochen.

Vor Interventionsbeginn wurden die Eltern der Patienten über die Behandlung aufgeklärt und die Einwilligungserklärung wurde von beiden Elternteilen unterschrieben (siehe Anhang Patienteninformation und Einwilligungserklärung).

Studienorte waren die Kinderintensivstationen der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum Traunstein und des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der LMU München in München.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Von Januar 2015 bis Mai 2018 wurden die Daten aller intubierter und maschinell, nach ARDSnet-Kriterien [66] lungenprotektiv beatmeter Patienten der pädiatrischen Intensivstation der Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums Traunstein und der Intensivstation des Dr. von Haunerschen Kinderspitals täglich auf folgende Einschlusskriterien (Tabelle 2) überprüft. Erfasst wurden pädiatrische Patienten bis zum Alter von 18 Jahren mit einem minimalen Thoraxumfang von 70 cm, die an akutem Lungenversagen nach Berlin-Definition [6] litten und maschinell lungenprotektiv beatmet wurden. Die pädiatrischen PALICC-Richtlinien wurden in dieser Studie noch nicht angewendet, da diese erst nach Einschluss der ersten Patienten veröffentlicht wurden.

**Alter:** entsprechend einem Thoraxumfang ab 70 cm (kleinster Gürtel). – 18 Jahre

ARDS nach Berlin-Definition[6]:

1. BGA:
  - schweres ARDS: Horovitz-Quotient  $\leq 100$  mmHg, bei PEEP  $\geq 5$  mbar
  - moderates ARDS: Horovitz-Quotient = 101–200 mmHg, bei PEEP  $\geq 5$  mbar
  - mildes ARDS: Horovitz-Quotient = 201–300 mmHg, bei PEEP  $\geq 5$  mbar.
2. Akuter Beginn (innerhalb einer Woche)
3. Bilaterale Infiltrate in der Röntgenthoraxaufnahme und
4. Ausschluss einer pathologischen links-atrialen Druckerhöhung oder Hypervolämie

Maschinelle, lungenprotektive Beatmung

Vorliegen einer Röntgenthoraxaufnahme in den ersten 12 Stunden nach Rekrutierung

Schriftliche Einwilligung der Eltern

**Tabelle 2:** Einschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit bereits länger bestehendem ARDS (> 72 Std., da sich dann ein schlechteres Rekrutierungspotenzial zeigt [104]), mit hämodynamischer Instabilität, relevantem Herzfehler, Atemwegsobstruktion oder anderweitiger restriktiver Lungenerkrankung. Die ausführlichen Kriterien sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Bestehen der oben genannten Kriterien für ARDS mehr als 72 Stunden

Akute hämodynamische Instabilität – mehr als 50-prozentige Zunahme der Katecholaminzufuhr in den letzten 6 Stunden oder bekannter Anstieg des Lactat-Spiegels

Frühgeburtlichkeit (<37 Wochen p. c.)

Signifikante Atemwegsobstruktion

Endotrachealer Tubus ohne Cuff

Kongenitaler Herzfehler

Hämodynamisch signifikante Herzerkrankung – kein Echobefund der letzten 24 Stunden, der auf eine ventrikuläre Dysfunktion hinweist, keine bekannten, signifikanten Shunts (z. B. VSD, PDA)
Angeborene Zwerchfellhernie
Kürzliche (in den letzten 2 Monaten) Einbringung von medizinischem intrathorakalem Fremdmaterial (z. B. orthopädische Stabilisierungen, Herzschrittmacher, Thoraxdrainagen)
Lungenfibrose
Anderweitige restriktive Lungenerkrankung (als ARDS/ALI [Acute Lung Injury])
Mukoviszidose
Signifikante pulmonale Hypertension – keine derzeitige Einnahme von Sildenafil, Flolan oder inhalative Gabe von Stickstoffmonoxid > 20 ppm
Hirnschädigung, die eine intrakranielle Druckmessung oder eine externe Ventrikeldrainage erfordert
Extra-corporeal Life Support
Thoraxumfang < 70 cm (CE-Zertifikat des EIT-Gerätes erst ab einem Thoraxumfang von 70 cm)

**Tabelle 3:** Ausschlusskriterien

## 2.3 Studienablauf

### 2.3.1 Beatmung und Patientenvorbereitung

Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung bereits lungenprotektiv beatmet. Sie waren entweder tief sediert oder zusätzlich relaxiert. Es wurden die Beatmungsgeräte Evita® Infinity® V500 oder Evita® XL (beide Dräger Medical GmbH, Lübeck, Deutschland) verwendet. Die Beatmung erfolgte druckkontrolliert, mit dem Ziel, ein Atemzugvolumen von 6 ml/kg PBW [66, 105, 106] zu erreichen. Ein Inspirationsdruck unter 30 mbar wurde angestrebt. Inspirationsdrücke über 35 mbar wurden nur kurzzeitig (< 15 min) toleriert. Bei zu hohen Inspirationsdrücken wurde das Atemzugvolumen schrittweise bis zu einem Minimum von 4 ml/kg des PBW gesenkt. Die Atemfrequenz wurde so angepasst, dass ein Sauerstoffpartialdruck (paO<sub>2</sub>) von über 55 mmHg erreicht wurde. Ein Kohlenstoffdioxidpartialdruck (paCO<sub>2</sub>) bis etwa 55 mmHg wurde im

Rahmen einer permissiven Hyperkapnie toleriert. Der Zielbereich für den pH-Wert befand sich zwischen 7,25 und 7,4. Während einer PEEP-Titration wurde der Driving Pressure konstant belassen. Wenn es nach einer erfolgreichen Titration zu einer Zunahme der Compliance und damit, bei gleichen Druckverhältnissen, des Atemzugvolumens kam, wurde zunächst die Atemfrequenz verringert. Anschließend wurde, um eine Hyperventilation zu vermeiden, auch der Driving Pressure reduziert, indem der Inspirationsdruck gesenkt wurde.

Eine Überprüfung der korrekten Lage des endotrachealen Tubus erfolgte anhand der letzten Röntgenaufnahme des Patienten. Dessen Cuff wurde bei so überwacht, dass ein temporärer Inflationsdruck von 35 mbar während der Studie keinen Luftverlust verursachte.

### **2.3.2 Elektrische Impedanzmessung**

Für die Messung der elektrischen Impedanz stellte die Firma Dräger das Gerät PulmoVista® 500 (Dräger Medical GmbH, Lübeck, Deutschland) zur Verfügung. Es umfasst ein Cockpit mit Bildschirm zur Anzeige der Lungenfunktion und zur Steuerung, mit EIT- und Spannungsversorgungsmodul. Der kleinste der mitgelieferten Elektrodengürtel konnte ab einem Thoraxumfang von 70 cm angelegt werden. Die Platzierung erfolgte etwas unterhalb der Mamillarlinie, zwischen dem vierten und fünften Interkostalraum. Die Gürtel beinhalten 16 Elektroden in gleichem Abstand. Eine handelsübliche EKG-Elektrode mit Referenzelektrodenclip wurde am Abdomen befestigt, um sicherzustellen, dass alle Messungen der verschiedenen Elektrodenpaare des Gürtels auf dasselbe elektrische Potenzial bezogen werden. Vor Beginn einer neuen Messung wurde ein Gerätecheck durchgeführt. Die Signalqualität wurde vom Gerät ständig überprüft. Der Hautkontakt wurde bei unzureichender Signalstärke mit einem handelsüblichen Elektrodengel verbessert. Die Betriebsfrequenz von PulmoVista® 500 liegt im Frequenzbereich von 80–130 kHz; das Gerät wählt diese anhand des vorherrschenden Störspektrums automatisch. Die Bildfrequenz betrug während der Messungen 20 Hz. Die Messungen erfolgten ausschließlich in Rückenlage.



**Abbildung 3:** Anlage des passenden EIT-Gürtels in Größe S der Firma Dräger bei einem Studienpatienten (Bild bereits veröffentlicht [88], © Thieme).

Da der zu PulmaVista® 500 gehörige Elektrodengürtel 40 mm dick ist, ist auch die Elektrodenebene und damit das durch die Messung erfasste Lungenareal in den Randbereichen mindestens 40 mm breit. Zur Körpermitte hin nimmt die Schichtdicke aufgrund der dreidimensionalen Stromverteilung im Thorax zu. Der EIT-Sensitivitätsbereich wird vom Hersteller mit 10–30 % der gesamten Lunge angegeben. [107, 108]

Zur Bildrekonstruktion greift PulmaVista® 500 die 208 entstehenden Spannungen eines Frames an der Körperoberfläche ab und gibt die relativen Spannungsänderungen durch Multiplikation mit einer Empfindlichkeitsmatrix in einen Finite-Elemente-Methode basierten, linearisierten Newton-Raphson-Rekonstruktionsalgorithmus ein. Das entstandene EIT-Bild besteht aus einer Matrix von 32 x 32 Pixeln. Auch wenn die virtuelle Auflösung für eine vergrößerte Darstellung erhöht wird, muss beachtet werden, dass sich diese Grundauflösung nicht ändert. [78, 107, 108]

Es werden keine absoluten Impedanzwerte angezeigt, sondern relative Impedanzänderungen. Jeder aktuelle Frame wird gegen einen Baseline-Frame referenziert. Somit lassen sich vor allem die Veränderungen der regionalen Lungenfunktion während der Beatmung und Veränderungen des endexpiratorischen Lungenvolumens darstellen. Faktoren, die die absolute Impedanz beeinflussen, werden eliminiert. Die Herzaktivität beeinflusst die Impedanz ebenfalls und wurde mittels Tiefenpassfilterung herausgefiltert.

Zur EIT-Dateninterpretation stehen am Bildschirm von PulmaVista® 500 mehrere Bildansichten zur Verfügung. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war die Ansicht der regionalen Compliance, Überdehnung und des Kollapses am Bildschirm technisch noch nicht möglich.

Daher wurden die EIT-Daten 15 min nach jeder PEEP-Änderung mittels USB-Stick auf den Studienlaptop übertragen und umgehend am Patientenbett analysiert. Zur Datenauswertung stellte Dräger Medical (Lübeck) die auf MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, MA) basierte EITeasy-Software zur Verfügung. Inzwischen stehen die meisten Parameter im aktuellen Software-Update (Stand Oktober 2018) auch in der Bildschirmansicht von PulmaVista® 500 zur Verfügung. Im Rahmen der Studie erfolgte die Datenanalyse weiterhin mittels EITeasy-Software.

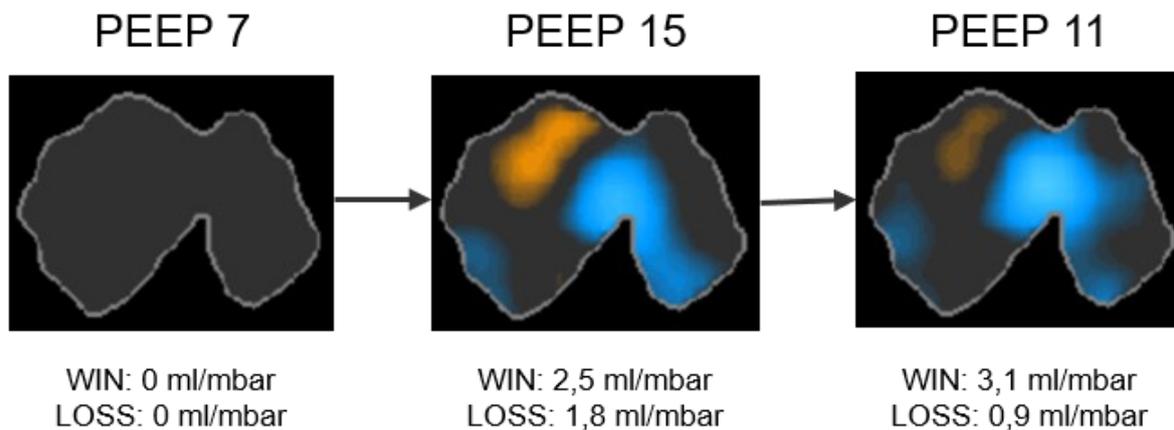
Alle zum jeweiligen Zeitpunkt verfügbaren EIT-Daten wurden in korrekter zeitlicher Abfolge hochgeladen. Neu hinzugekommene Daten wurden nach jeder PEEP-Änderung hinzugefügt. Zu Beginn der Analyse wurde eine 30 Sek. lange Referenzsektion festgelegt. Alle nachfolgenden Sektionen wurden ca. 1 min vor der nächsten PEEP-Veränderung ebenfalls als 30 Sek. lange Sektionen festgelegt. Somit ergab sich für jedes durchlaufene PEEP-Niveau eine Sektion, auf der die Berechnungen der Compliance für dieses basierten. Die regionale Compliance für jedes Pixel wird, wie durch Costa et al. [96] beschrieben, wie folgt berechnet:

$$\text{Compliance}_{\text{pixel}} = \frac{\Delta Z}{\Delta P} \quad \begin{array}{l} \text{Formel 1} \\ \text{nach [96]} \end{array}$$

Hierbei stellt  $\Delta Z$  die relative, lokale Impedanzänderung während der Ventilation und  $\Delta P$  den Driving Pressure dar. EITeasy kann zum einen die durch das EIT-Gerät ermittelte globale Compliance für das jeweilige PEEP-Niveau anzeigen. Zum anderen lässt sich für jedes PEEP-Niveau die Veränderung der regionalen Compliance in Bezug auf die Referenzsektion darstellen.

Um eine Entscheidung zur PEEP-Einstellung während der PEEP-Titration treffen zu können, wurde die Anzeigeeoption WIN/LOSS genutzt. Hierbei wurden die positiven und negativen Compliance-Änderungen jedes Pixels nach einer PEEP-Änderung in Bezug auf die Compliance-Werte der Referenzsektion getrennt

aufsummiert und numerisch in ml/mbar dargestellt. Zusätzlich wurde die bildliche Darstellung herangezogen (siehe Abb. 4).



**Abbildung 4:** Bildliche Darstellung der regionalen Compliance-Änderung pro Pixel durch die PEEP-Titration bei PEEP-Stufen von 7 mbar, 15 mbar und 11 mbar. WIN = aufsummierte positive Compliance-Änderung durch Titration bezogen auf die Referenzsektion – farblich blau markiert; LOSS = aufsummierte negative Compliance-Änderungen durch die Titration bezogen auf die Referenzsektion – farblich orange markiert.

Alle Pixel, bei denen in der aktuell ausgewählten Sektion in Bezug zur Referenzsektion ein Compliance-Gewinn festgestellt wurde, sind blau dargestellt. Pixel mit Compliance-Verlust sind orange dargestellt. Wurde bei einer PEEP-Erhöpfung ein Compliance-Gewinn festgestellt, wurde das als ein Hinweis auf Rekrutierung gewertet. Kam es zu einem Compliance-Verlust durch die PEEP-Erhöpfung, wurde das als Hinweis auf Überdehnung gedeutet. Eine durch Verringerung des PEEP-Niveaus erhöhte regionale Compliance entsprach einer Reduktion der Überdehnung. Verschlechterte sich die regionale Compliance durch die Verringerung des PEEP-Niveaus, wurde das als Hinweis auf alveolaren Kollaps gewertet. In Abb. 4 ist durch die Erhöhung des PEEP von 7 mbar auf 15 mbar dorsal ein Compliance-Gewinn sichtbar (WIN = 2,5 ml/mbar), während ventral ein Compliance-Verlust auftrat (LOSS = 1,8 ml/mbar). Durch die Reduktion des PEEP auf 11 mbar (in Bezug auf Referenzsektion: PEEP-Erhöpfung um 4 mbar) verringerte sich der ventral auftretende Verlust (LOSS = 0,9 ml/mbar) wieder. Der Compliance-Gewinn (WIN = 3,1 ml/mbar) bei einem PEEP von 11 mbar war, im Vergleich zu einem PEEP von 15 mbar (WIN = 2,5 ml/mbar), größer. Zwischen diesen PEEP-Stufen wurden weitere, der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellte PEEP-Stufen durchlaufen.

Darüber hinaus wurde eine weitere Anzeigeoption von EITeasy, Overdistension (OD) und Collapse (CL) gemäß [96] verwendet. Es wurden Überdehnung und Kollaps in Prozent des im Bild erfassten Lungengewebes für jede durchlaufene PEEP-Stufe berechnet. Um zwischen Überdehnung und Kollaps zu unterscheiden, musste für jedes Pixel über mehrere PEEP-Level das PEEP-Level mit der besten Compliance ermittelt werden. Eine Verschlechterung der Compliance des Pixels bei höheren PEEP-Werten ging als Überdehnung in die Berechnungen ein; eine Verschlechterung der Compliance des Pixels bei niedrigeren PEEP-Werten analog als Kollaps.

Der Algorithmus zur Abschätzung des kumulierten Lungenkollapses unterteilt sich in drei Schritte. Zuerst wird die Compliance für jedes Pixel nach Formel 1 separat berechnet. Um im nächsten Schritt ihre prozentuale Abweichung auf dem aktuellen PEEP-Niveau von der bestmöglichen Compliance, den prozentualen Kollaps, für jedes Pixel zu erhalten, wird die absolute Abweichung der beiden Größen ins Verhältnis zur bestmöglichen Compliance gesetzt:

$$CL_{pixel} = \frac{\Delta C_{pixel}}{bestC_{pixel}} = \frac{(bestC_{pixel} - currentC_{pixel})}{bestC_{pixel}} \quad \begin{array}{l} \text{Formel 2} \\ \text{nach [96]} \end{array}$$

Hierbei stellt  $bestC_{pixel}$  die höchste Compliance des Pixels über alle PEEP-Stufen dar und  $currentC_{pixel}$  die Compliance des Pixels auf der derzeitigen PEEP-Stufe. Für die Ermittlung der prozentualen Abweichung der aktuellen von der bestmöglichen Compliance für den gesamten Messbereich, den kumulierten Kollaps, wird der gewichtete Durchschnitt aus den Kollaps-Werten jedes einzelnen Pixels gebildet. Als gewichtender Faktor dient die bestmögliche Compliance des Pixels, da diese den absoluten Einfluss der prozentualen Änderung eines Pixels auf die kumulierte Compliance bestimmt. Somit kann die prozentuale Abweichung der aktuellen von der bestmöglichen Compliance jedoch auch aus dem Verhältnis der Summe der absoluten Abweichungen der beiden Compliance-Werte eines jeden Pixels und der Summe der bestmöglichen Werte eines jeden Pixels berechnet werden:

$$CL_{kum} = \frac{\sum_{pixel=1}^n CL_{pixel} \times bestC_{pixel}}{\sum_{pixel=1}^n bestC_{pixel}}$$

Formel 3

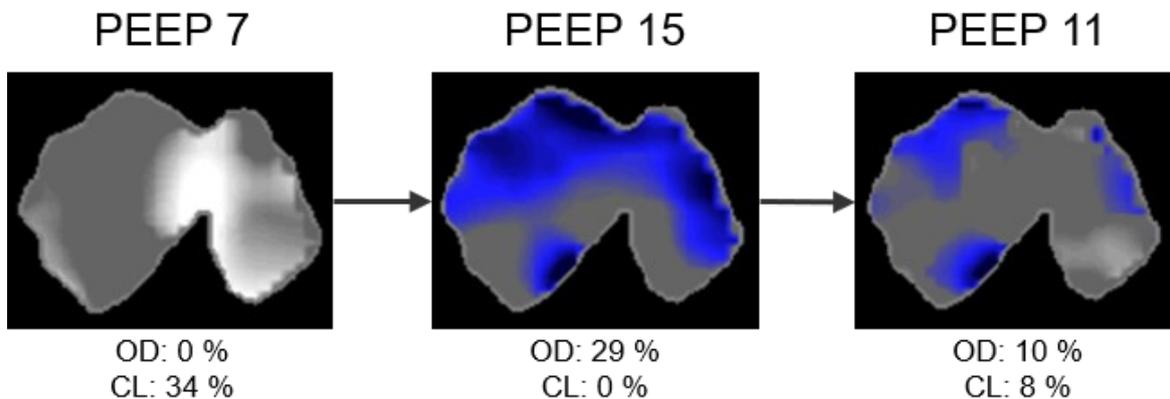
nach [96]

n = Anzahl der Pixel

Analog wurde die kumulierte Überdehnung für den Messbereich ermittelt.

Diese Art der Analyse von Überdehnung und Kollaps ist zwar unabhängig von der gewählten Referenzsektion, setzt dafür allerdings eine Mindestanzahl an durchlaufenen PEEP-Stufen voraus.

Aus diesem Grund wurde die Anzeigoption OD/CL vor allem retrospektiv genutzt, um die durch die Titration erreichte Reduktion von Überdehnung und Kollaps zu quantifizieren. Wurden bei einer PEEP-Titration mehr als 4 PEEP-Stufen durchlaufen, wurde die OD/CL-Anzeige ab der 4. PEEP-Stufe auch zur prospektiven PEEP-Findung herangezogen. Auch in Abb. 5 wurden weitere PEEP-Stufen durchlaufen, die aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle dargestellt sind (gleiches Beispiel wie bei Anzeigoption WIN/LOSS, s. o.).



**Abbildung 5:** Bildliche Darstellung von Überdehnung und Kollaps über drei PEEP-Stufen von 7 mbar, 15 mbar und 11 mbar (OD in blau, CL in weiß).

Bei der Erhöhung des PEEP um 8 mbar vom Ausgangswert reduziert sich rückblickend der Kollaps (weiß) von 34 % auf 0 %, was mit einer Steigerung der Überdehnung (blau) von 0 % auf 29 % einherging. Bei der nachfolgenden schrittweisen Reduktion des PEEP-Niveaus auf 11 mbar wurde eine Reduktion der Überdehnung auf 10 % erreicht, die mit 8 % Kollaps verbunden war.

### **2.3.3 Titrationsalgorithmus**

Das jeweils beim Patienten vor Studieneinschluss klinisch festgelegte PEEP-Niveau wurde zunächst beibehalten. Bei jeder PEEP-Veränderung wurde auch der Inspirationsdruck um den gleichen Betrag verändert. Der Driving Pressure blieb damit konstant. Zur Sicherheit der Patienten wurden die Minimal- und Maximalwerte der ARDS-Network-High/Low-PEEP-Tabellen [66] als Grenzen der PEEP-Titration festgelegt. Die Patienten erhielten mindestens den Minimalwert der Lower-PEEP-Tabelle und maximal den Maximalwert der Higher-PEEP-Tabelle. Der PEEP wurde alle 15 min verändert. Die Titration erfolgte nach dem hier beschriebenen Algorithmus:

#### **1. Rekrutierung**

Um die abhängigen Lungenareale zu rekrutieren, wurde der PEEP schrittweise um 4 mbar erhöht. Dies erfolgte, bis keine weitere Rekrutierung der abhängigen Lungenareale mehr verzeichnet werden konnte, die Obergrenze der ARDS-Network-High-PEEP-Tabelle oder ein Abbruchkriterium erreicht war.

#### **2. Reduktion der Überdehnung**

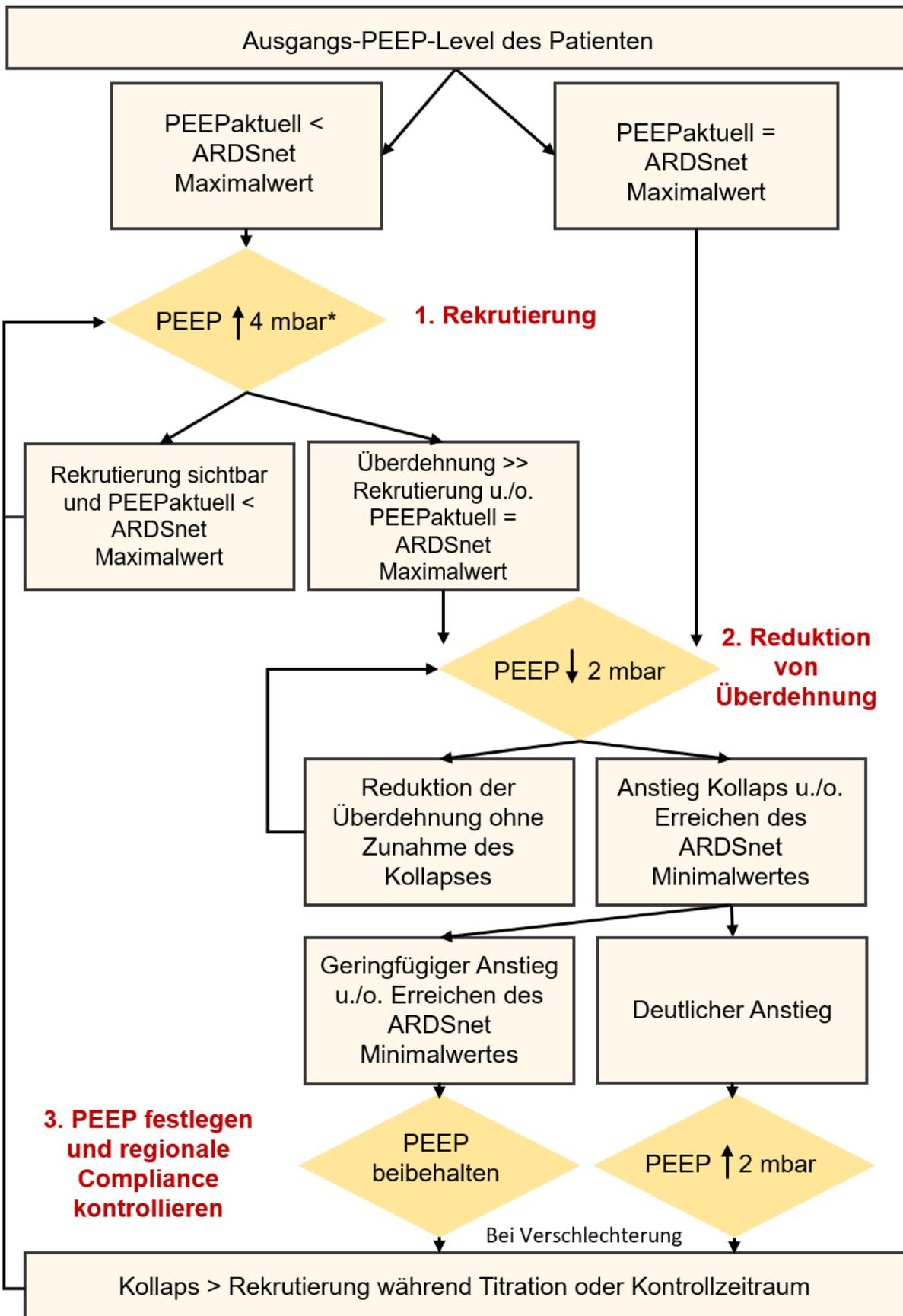
Danach wurde der PEEP schrittweise wieder um 2 mbar reduziert, um die entstandene Überdehnung in den unabhängigen Lungenarealen zu reduzieren.

#### **3. Festsetzen des PEEP-Levels und Kontrolle der regionalen Compliance**

Beim ersten Hinweis auf zunehmenden Kollaps der abhängigen Lungenareale oder bei Erreichen des Minimalwertes der ARDS-Network-Low-PEEP-Tabelle wurde der aktuelle PEEP beibehalten. Nach 15 min folgte mittels EIT-Software nochmals eine Prüfung des Anteils an kollabiertem Lungengewebe. Bei Verschlechterung wurde der PEEP erneut um 4 mbar erhöht (Rückkehr zu Schritt 1). Nach Erreichen eines Steady States (geringster möglicher Kollaps bei geringster möglicher Überdehnung) wurde die regionale Compliance stündlich überprüft. Überstieg der entstandene Kollaps zu irgendeinem Zeitpunkt der PEEP-

Titration die Rekrutierung, wurde zu Schritt 1 zurückgekehrt und eine erneute Rekrutierung vorgenommen.

Für den Fall, dass das voreingestellte PEEP-Niveau des Patienten dem Maximalwert der ARDS-Network-High-PEEP-Tabelle entsprach, wurde bei Schritt 2, Reduktion der Überdehnung, begonnen. (Algorithmus vorgestellt in [88, 109])



\* Falls durch die Erhöhung um 4 mbar der Maximalwert der ARDS-Network-High-PEEP-Tabelle überschritten worden wäre, wurde der PEEP nur bis zum Maximalwert erhöht

Abbildung 6: Titrationsalgorithmus

### 2.3.4 Abbruchkriterien

Bei hämodynamischer Instabilität (Einbruch des arteriellen Mitteldrucks oder relevante Erhöhung der Katecholaminzufuhr), zu hohen Inspirationsdrücken, zu niedrigen transkutanen Sauerstoffsättigungswerten oder zu stark sinkendem arteriellen pH-Wert wurde eine PEEP-Titration vorzeitig abgebrochen.

Tabelle 4 zeigt alle Abbruchkriterien.

Erreichen des Maximalwertes der ARDS-Network-High-PEEP-Tabelle [66]
Absinken des arteriellen pH-Wertes unter 7,0
Abfall des arteriellen Mitteldruckes um über 20 %
Transkutane Sättigung unter 80 %
Zunahme der Katecholaminzufuhr um über 50 %
Pinsp dauerhaft > 35 mbar trotz Reduktion von $V_T$ auf 4 ml/kg KG

**Tabelle 4:** Abbruchkriterien

### 2.3.5 Datenerfassung und Analyse

Die ersten sechs Stunden nach Studieneinschluss waren die Patienten kontinuierlich an das EIT-Gerät angeschlossen. Alle in dieser Zeit erhobenen Daten gingen als eine Titration in die statistische Auswertung ein. Sowohl nach 24 als auch nach 48 Stunden wurde eine jeweils dreistündige Kontrollmessung mit erneuter Titration durchgeführt.

Zu Beginn der PEEP-Titration, 15 min nach jeder Druckänderung und bei jeder Kontrollmessung wurden die Vital- und die Beatmungsparameter aufgezeichnet, die EIT-Daten analysiert und eine arterielle Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt. Die EIT-Daten wurden kontinuierlich aufgezeichnet. Eine Druckveränderung wurde mittels Zeitstempel als Ereignis markiert, um sie bei der Datenanalyse nachvollziehen zu können. Die kontinuierliche Aufzeichnung des EIT-Gerätes wurde alle 15 min zur Datenübertragung kurz unterbrochen. Ein Großteil der relevanten Beatmungsparameter wurde direkt vom Beatmungsgerät abgelesen. Die Übermittlung der Druckwerte (Pinsp, PEEP), des Tidalvolumens, der dynamischen Compliance (Cdyn) und der Resistance erfolgte mittels einer seriellen Schnittstelle (Medibus, Dräger Medical GmbH, Lübeck) vom Beatmungsgerät an das EIT-Gerät. Die Daten wurden auf dem Studienlaptop mit den zugehörigen EIT-Daten ausgelesen. Die endtidale CO<sub>2</sub>-Konzentration wurde

durch ein Hauptstrom-Kapnometer ermittelt. Die Blutdruckmessung erfolgte intraarteriell. Der systolische und diastolische Blutdruck sowie der arterielle Mitteldruck (MAD), die Herzfrequenz (HF) und die transkutane Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) wurden am Patientenmonitor kontinuierlich überwacht und alle 15 min in die Datenerfassungstabelle übernommen. Die arterielle Blutgasanalyse wurde auf der Intensivstation durchgeführt (Rapidlab, Siemens Healthcare, Erlangen). Bei einem Patienten scheiterte die Anlage eines arteriellen Zugangs. Bei diesem Patienten wurde der Blutdruck nichtinvasiv gemessen. Die Umwandlung der SpO<sub>2</sub>- in paO<sub>2</sub>-Werte geschah mithilfe einer nichtlinearen Gleichung gemäß Brown et al. [110]

$$paO_2 = \left\{ \frac{11700}{\left(\frac{1}{SpO_2} - 1\right)} + \left[ 50^3 + \left( \frac{11700}{\left(\frac{1}{SpO_2} - 1\right)} \right)^2 \right]^{1/2} \right\}^{1/3} + \left\{ \frac{11700}{\left(\frac{1}{SpO_2} - 1\right)} - \left[ 50^3 + \left( \frac{11700}{\left(\frac{1}{SpO_2} - 1\right)} \right)^2 \right]^{1/2} \right\}^{1/3}$$

Formel 4  
nach  
[110]

Die Berechnung beruht auf der Ellis-Inversion [111], der Severinghaus-Gleichung [112]. Diese Berechnungsmethode wurde im Jahr 2017 prospektiv validiert [113]. Der Oxygenierungsindex (OI) ist eine dimensionslose Größe und wurde nach folgender Formel berechnet: FiO<sub>2</sub> × mittlerer Atemwegsdruck × 100/paO<sub>2</sub>.

Der Effekt der PEEP-Titration wurde anhand der Auswertung der EIT-Parameter Überdehnung (OD) und Kollaps (CL) sowie des Indexes ODCL (OD + CL), jeweils vor und nach der Titration, bewertet. Als Ansprechen auf die Titration wurde eine Verringerung des Indexes ODCL in einer der drei durchgeführten Messungen gewertet. Um die Auswirkungen der Titration auf die Beatmungsparameter (PEEP, C<sub>dyn</sub>, ΔP) und den Gasaustausch (paO<sub>2</sub>, paCO<sub>2</sub>, Horowitz-Quotient, OI) zu bewerten, wurde jeweils der Mittelwert der Differenzen vor und nach der Titration betrachtet. Um Aussagen über die hämodynamische Sicherheit der PEEP-Titration treffen zu können, wurden die mittleren arteriellen Blutdruckwerte und Herzfrequenzen zu drei relevanten Zeitpunkten (vor Titration, auf dem höchsten PEEP-Level und nach Abschluss der Titration) miteinander verglichen.

## 2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics, Version 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) und R, Version 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Um die Auswirkungen der PEEP-Titration auf die EIT-Parameter, die Beatmungsparameter und den Gasaustausch zu überprüfen, wurde initial ein t-Test für abhängige Stichproben verwendet. Pro Patient gehen jedoch drei Messstage in die statistische Analyse ein. Die Mehrfachmessung bei einer Person wurde mit einem linearen Mixed-Effects-Modell unter Beachtung eines zufälligen Effekts überprüft. Shapiro-Wilk- und Kolmogorov-Smirnov-Tests dienten der Testung der Normalverteilung. Bei nicht normalverteilten Daten wurde mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test gerechnet. Der Vergleich zwischen zwei PEEP-Titrationsmethoden erfolgte mit einem Bland-Altman-Plot. Zur Betrachtung der hämodynamischen Sicherheit der PEEP-Titration wurden die arteriellen Mitteldrücke und die Herzfrequenzen zu Beginn der Titration, am maximalen PEEP-Level und am Ende der Titration ebenfalls mittels des linearen Mixed-Effects-Modells unter Berücksichtigung eines zufälligen Effekts für den Patienten verglichen. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von  $< 0,05$  angenommen. Auf eine Bonferroni-Korrektur wurde aufgrund der a priori festgelegten Fragestellung und der wenigen Parameter verzichtet.

Alle statistischen Berechnungen wurden in Kooperation mit Statistikern des Instituts für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin an der LMU-München durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv und demografische Daten

Im März 2014 durchlief die erste Pilotpatientin das Studienprotokoll. Nachdem diese die initiale Version des Studienprotokolls durchlaufen hatte, wurde das Studienprotokoll nochmals überarbeitet und Änderungen an der EIT-Software zur Datenauswertung, sowie am Protokoll der Auswertung vorgenommen. Dadurch lassen sich die Daten dieser Patientin nicht mit jenen der anderen vergleichen und wurden von Beginn an aus allen Analysen ausgeschlossen.

Von Januar 2015 bis Mai 2018 konnten acht weitere Patienten für die Pilotstudie rekrutiert werden.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	PBW (kg)	Elektrodengürtelgröße
1	weiblich	15,9	26,3	S (70–85 cm Brustumfang)
2	männlich	11,8	19,3	S (70–85 cm Brustumfang)
3	weiblich	9,6	29,8	S (70–85 cm Brustumfang)
4	männlich	9,0	27	S (70–85 cm Brustumfang)
5	weiblich	1,8	19,2	S (70–85 cm Brustumfang)
6	weiblich	12,2	32,3	S (70–85 cm Brustumfang)
7	männlich	3,8	16,5	S (70–85 cm Brustumfang)
8	männlich	17,5	71,5	L (92–110 cm Brustumfang)
Mittelwert				
±Standardabweichung (SD)		10,2 ±5,4	30,2 ±17,6	
Median (Range)		10,7 (15,7)	26,7 (55)	

**Tabelle 5:** Demografische Daten; Daten bereits veröffentlicht [109].

Bei einem Patienten konnte aufgrund fehlender personeller Ressourcen kein dritter Messtag durchgeführt werden. Vier Patienten erfüllten während des Protokolls kurzzeitig das Abbruchkriterium der Hypotonie (s. Tabelle 4). Alle vier

konnten nach der vorgenommenen PEEP-Reduktion jedoch das Protokoll beenden und wurden in alle Datenanalysen miteinbezogen. Bei einem Patienten lag zusätzlich bereits zum Rekrutierungszeitpunkt ein erhöhter Inspirationsdruck von über 35 mbar vor. Dies war vermutlich durch eine pulmonale Hämorrhagie bedingt. Die hohen Inspirationsdrücke erschienen klinisch gerechtfertigt. Aus diesem Grund wurde auch bei diesem Patienten das Protokoll vollständig durchgeführt und die Daten in alle Analysen einbezogen.

Das Patientenkollektiv bestand zu 50 % aus männlichen und zu 50 % aus weiblichen Patienten im Alter zwischen 21 Monaten und 17,5 Jahren. Die demografischen Daten der acht Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Alle Patienten litten unter einer Vorerkrankung, ein Großteil unter schweren neurologischen Beeinträchtigungen. Bei sieben von ihnen lag eine primäre/pulmonale Ursache des ARDS zugrunde, überwiegend in Form einer viralen oder bakteriellen Pneumonie. Ein Patient hatte ein sekundäres ARDS nach einem septischen Schock. Tabelle 6 zeigt die ARDS-Ursachen, die Grunderkrankungen, das Therapieansprechen und Outcome der Patienten. In einzelnen PEEP-Titrations konnte keine Verringerung des ODCL-Wertes erzielt werden (s. Abb. 10), jedoch zeigte jeder Patient an mindestens einem Studientag ein Ansprechen auf das Rekrutierungsmanöver. Alle Studienpatienten überlebten. Eine Patientin verstarb jedoch bereits nach drei Wochen infolge einer weiteren Infektion.

Relevante Beatmungsparameter sowie der Horowitz- und Oxygenierungsindex zu Studieneinschluss sind in Tabelle 7 dargestellt. Im Mittel lag der Horowitzindex zu Studienbeginn bei 176 mmHg  $\pm$ 29,3 mmHg. Sieben von acht Patienten hatten ein nach Berlin-Definition moderates ARDS. Der Oxygenierungsindex lag durchschnittlich bei Studieneinschluss bei 8,6  $\pm$ 2,1. Zu Beginn betrug die globale dynamische Compliance der Lunge im Mittel 15,5 ml/mbar  $\pm$ 18,1 ml/mbar, während zur Erreichung adäquater Atemzugvolumina ein durchschnittlicher Driving Pressure von 16,3 mbar  $\pm$ 4,4 mbar notwendig war. Der höchste während der Studie applizierte Inspirationsdruck lag gemittelt bei 33,1 mbar  $\pm$ 4,9 mbar. Ein Patient erhielt einen maximalen Inspirationsdruck von 43 mbar.

Die Patienten waren bis zum Einschluss in die Studie im Mittel 0,8  $\pm$ 0,6 Tage und nach Ende der PEEP-Titration noch 6,1  $\pm$ 4,3 Tage weiterbeatmet.

Patient	ARDS	Ätiologie	Grund- erkrankung	Lungen- Rekrutierung <sup>a</sup>	Patienten- Outcome
1	Pulmonal	Influenza A/ RSV-assoziierte Pneumonie	Lissenzephalie	Ansprechen	Überleben <sup>b</sup>
2	Pulmonal	Influenza A Pneumonie	Infantile Cerebralparese	Ansprechen	Überleben
3	Pulmonal	Influenza A/ RSV-assoziierte Pneumonie	v. a. Rett-like Syndrom	Ansprechen	Überleben
4	Pulmonal	Influenza B/ RSV-assoziierte Pneumonie	Familiäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose	Ansprechen	Überleben
5	Pulmonal	Mykoplasmen / Rhinovirus- Infektion	Aicardi-Syndrom	Ansprechen	Überleben
6	Pulmonal	Nosokomiale Pneumonie	Z. n. peripartaler Asphyxie, hypoxischer Hirnschaden, fokale Epilepsie	Ansprechen	Überleben
7	Pulmonal	Pulmonale Hämorrhagie / bakterielle Infektion	Z. n. Meningitis (neonatal Periode), interner Hydrocephalus (VP-Shunt), Entwicklungs- verzögerung	Ansprechen	Überleben
8	Extra- pulmonal	Z. n. septischem Schock, Lymphozyten Rekonstitution DD nosokomiale Infektion	c-ALL Leukopenie	Ansprechen	Überleben

**Tabelle 6:** ARDS-Ätiologie, Grunderkrankungen, Therapieansprechen und Patientenoutcome; Daten bereits veröffentlicht [109].

<sup>a</sup> Als Therapieansprechen wurde eine ODCL-Verringerung nach PEEP-Titration an einem der drei Messtage gewertet.

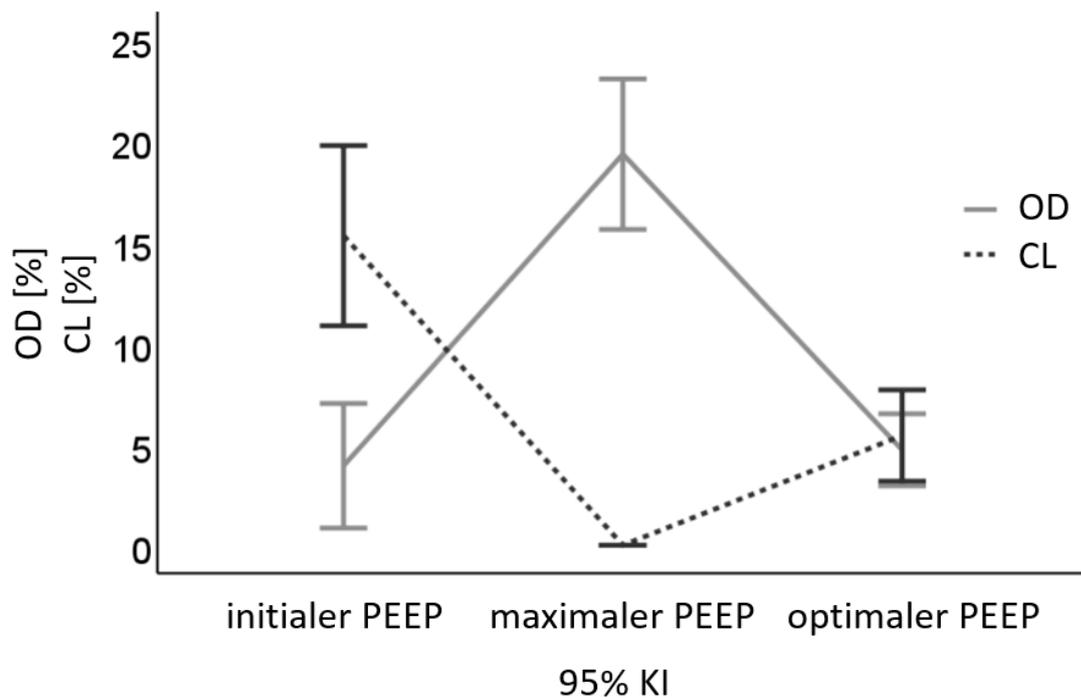
<sup>b</sup> Nach zwischenzeitlicher Besserung Exitus letalis drei Wochen später bei erneuter Infektion.

Patient	Horovitz- Index (mmHg)	OI	Com- pliance (ml/mbar)	$\Delta P$ (mbar)	Max Pinsp [mbar]	Beatmungs- tage bis Studien- einschluss	Beatmungs- tage nach Studien- teilnahme
1	179,0	7,3	10,2	15,0	27	0,8	15
2	116,2	8,2	12,0	12,0	29	0,0	8
3	157,3	12,7	9,4	15,2	34	0,3	8
4	195,3	7,2	8,0	18,0	32	0,5	2
5	165,3	6,6	5,3	18,5	35	1	6
6	191,2	7,3	13,5	20,8	35	2	2
7	204,8	10,7	6,2	22,1	43	1 (Heim- beatmung)	5 (Heim- beatmung)
8	199,1	8,5	59,7	9,1	30	1	3
Mean	176 $\pm$ 29,3	8,6	15,5	16,3	33,1	0,83	6,13
$\pm$ SD		$\pm$ 2,1	$\pm$ 18,1	$\pm$ 4,4	$\pm$ 4,9	$\pm$ 0,6	$\pm$ 4,3
Median	185,1	7,75	9,8	16,6	33 (16)	0,9	5,5
(Range)	(88,6)	(6,1)	(54,4)	(13)		(2)	(13)

**Tabelle 7:** Schweregrad ARDS, Beatmungsparameter, Beatmungstage; Daten bereits veröffentlicht [109].

### 3.2 Veränderungen der EIT-Parameter durch die Titration

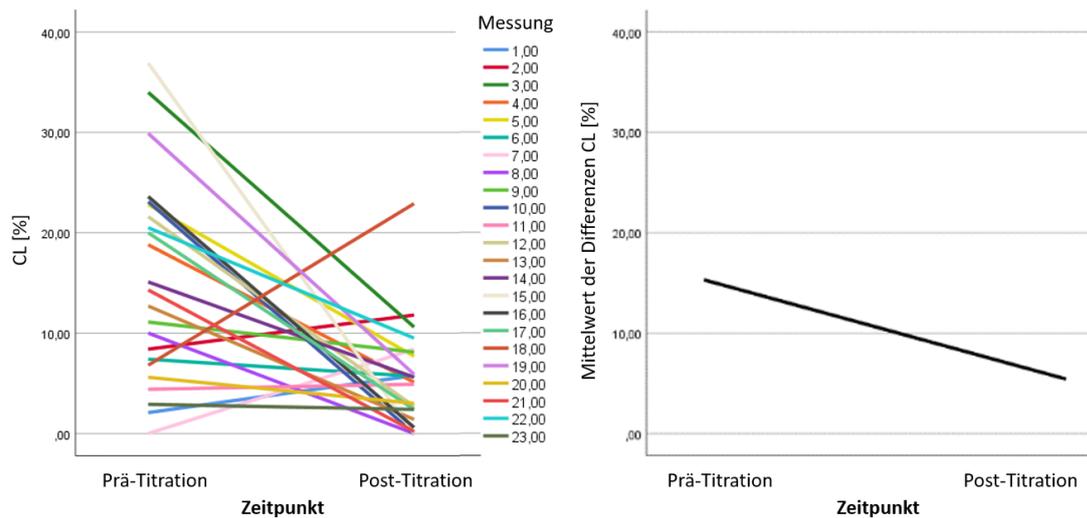
Abbildung 7 zeigt den Verlauf der durch die EIT-Software ermittelten Anteile an kollabiertem (CL) und überdehntem (OD) Lungengewebe an den relevanten Zeitpunkten der PEEP-Titration in Prozent.



**Abbildung 7:** Verlauf der ermittelten Überdehnung und des Kollapses über die drei relevanten Zeitpunkte der Titration; zu Beginn, auf dem höchsten PEEP-Niveau und nach Ende der Titration, auf dem als optimal ermittelten PEEP-Niveau mit 95%-Konfidenzintervall, Daten bereits veröffentlicht [109].

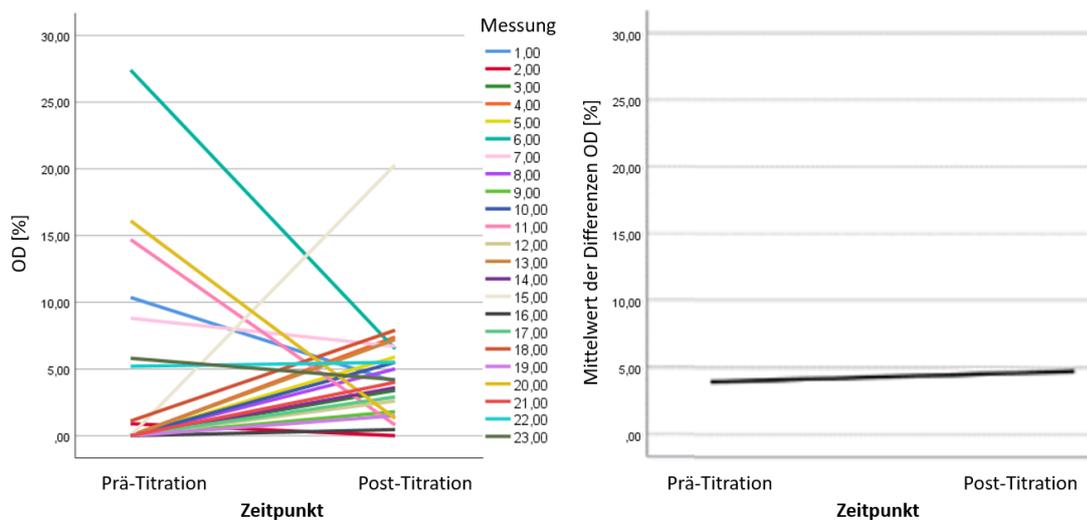
Während der PEEP-Titration wurden anfänglich kollabierte Lungenareale bei maximalem PEEP-Niveau eröffnet und andere Bereiche überdehnt. Der Anteil des von der EIT-Software als kollabiert klassifizierten Lungengewebes lag zu Beginn der Titration bei 15,3 % (95 % KI [10,9; 19,8]). Als überdehnt wurden anfangs im Mittel 3,9 % (95 % KI [0,8; 7,0]) klassifiziert. Bei maximalem PEEP-Niveau lag die Klassifizierung als kollabiert aufgrund der Berechnungsmethode bei 0 % (95 % KI [0;0]). Zeitgleich waren 19,3 % (95 % KI [15,6; 23,1]) als überdehnt gekennzeichnet. Nach Abschluss der Titration konnten die überdehnten Lungenareale wieder reduziert werden. Kollabierte Areale nahmen mit absteigendem PEEP-Niveau wieder an Größe zu, erreichten aber in den meisten Fällen nicht den Ausgangswert. Im Mittel lag nach Abschluss der Titration der Anteil des kollabierten Lungengewebes bei 5,4 % (95 % KI [3,2; 7,7]). Währenddessen wurden 4,7 % (95 % KI [2,9; 6,5]) des durch das EIT-Gerät abgebildeten Lungengewebes als überdehnt angezeigt.

Der Mittelwert der Differenzen des Kollapses betrug  $-9,9\%$ , (95 % KI  $[-15,3, -4,5]$ ). Die Reduktion atelektatischer Bereiche durch die PEEP-Titration war signifikant ( $p < 0,001$ ). In Abb. 8 sind die kollabierten Lungenareale vor und nach der PEEP-Titration für alle Einzelmessungen und die mittlere Reduktion erkennbar.



**Abbildung 8:** Kollabierte Lungenareale (CL) vor und nach Abschluss der PEEP-Titration. Links: Einzelmessung; Rechts: Mittelwert der Differenzen aller Messungen.

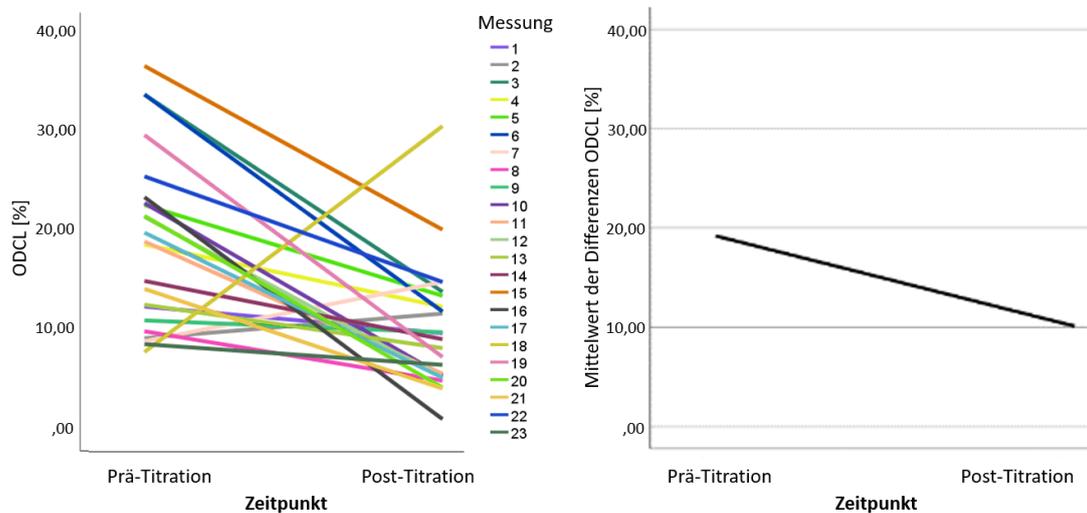
Nach Abschluss der Titration trat keine signifikante Überdehnung auf. Der Mittelwert der Differenzen betrug 0,8 % (95 % KI [-2,9, 4,5],  $p = 0,650$ , Abb. 9).



**Abbildung 9:** Überdehnte Lungenareale (OD) vor und nach Abschluss der PEEP-Titration. Links: Einzelmessung; Rechts: Mittelwert der Differenzen aller Messungen.

Bei dieser separaten Betrachtung von Überdehnung und Kollaps relativieren sich allerdings die Werte der beiden gegensätzlichen Messgruppen z. T. gegenseitig. Stand die Reduktion der Überdehnung im Vordergrund, erhöhte sich der prozentuale Anteil des kollabierten Lungengewebes. Lag der Fokus auf der Eröffnung atelektatischer Lungenareale, ging dies z. T. mit Überdehnung anderer Bereiche einher. Aus diesem Grund wurde durch Summation des prozentualen Anteils an atelektatischem und überdehntem Lungengewebe der Index ODCL

berechnet. Dieser ist als prozentualer Anteil des nicht in seinem optimalen Funktionsbereich arbeitenden Lungengewebes zu verstehen; atelektatische und überdehnte Bereiche sind hiermit erfasst.



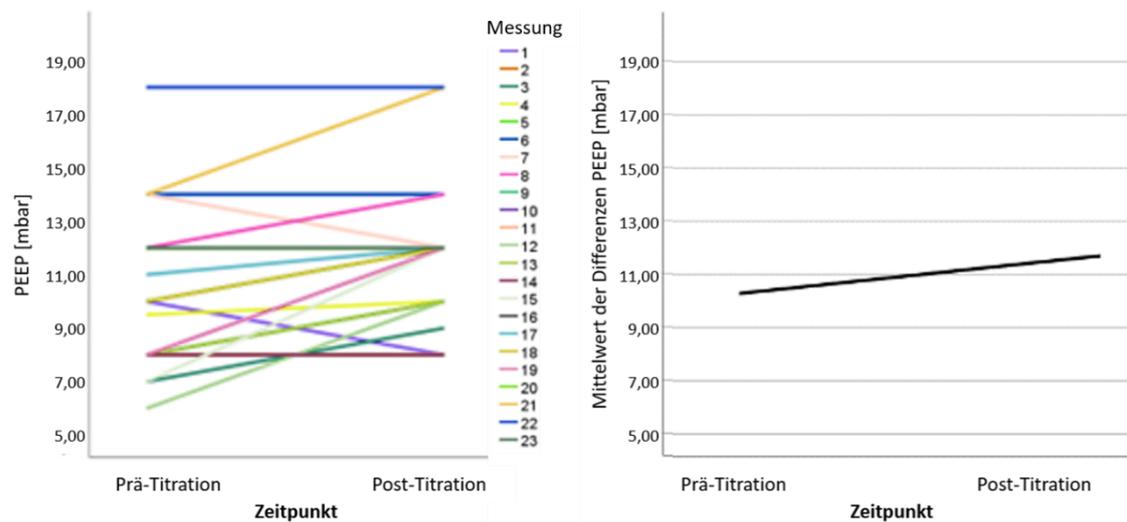
**Abbildung 10:** Überdehnte und kollabierte Lungenareale (OD+CL) vor und nach Abschluss der PEEP-Titration. Links: Einzelmessung, Daten bereits veröffentlicht [109]; Rechts: Mittelwert der Differenzen aller Messungen.

Unter Betrachtung der Differenzen des Indexes ODCL vor und nach der PEEP-Titration zeigen die meisten Messungen eine deutliche Reduktion von ODCL (Abb. 10). Der Mittelwert der Differenzen beträgt  $-9,1\%$  (95 % KI  $[-13,7, -4,4]$ ). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p < .001$ ). Auch für den Fall, dass sich das durch die Titration festgelegte PEEP-Niveau nicht vom Ausgangswert unterschied, konnten Veränderungen von ODCL festgestellt werden (Messungen 2, 6, 11, 14, 20, 22, 23). In der graphischen Betrachtung der einzelnen Messungen fallen anfangs hohe ODCL-Werte durch eine besonders deutliche Reduktion von Überdehnung bzw. Kollaps auf. Messungen, deren Ausgangswert geringer ( $ODCL < 15\%$ ) war, gehen mit einer geringfügigeren Reduktion und z. T. mit einem Anstieg von ODCL einher.

### 3.3 Veränderungen der respiratorischen Parameter

#### Veränderung des PEEP-Levels

Durch die EIT-gesteuerte PEEP-Titration wurde das PEEP-Level im Mittel um 1,4 mbar (95 % KI [0,6; 2,2]) erhöht. Die Erhöhung des PEEP-Niveaus der Titration erreichte das Signifikanzlevel ( $p = 0,008$ , s. Abb. 11).

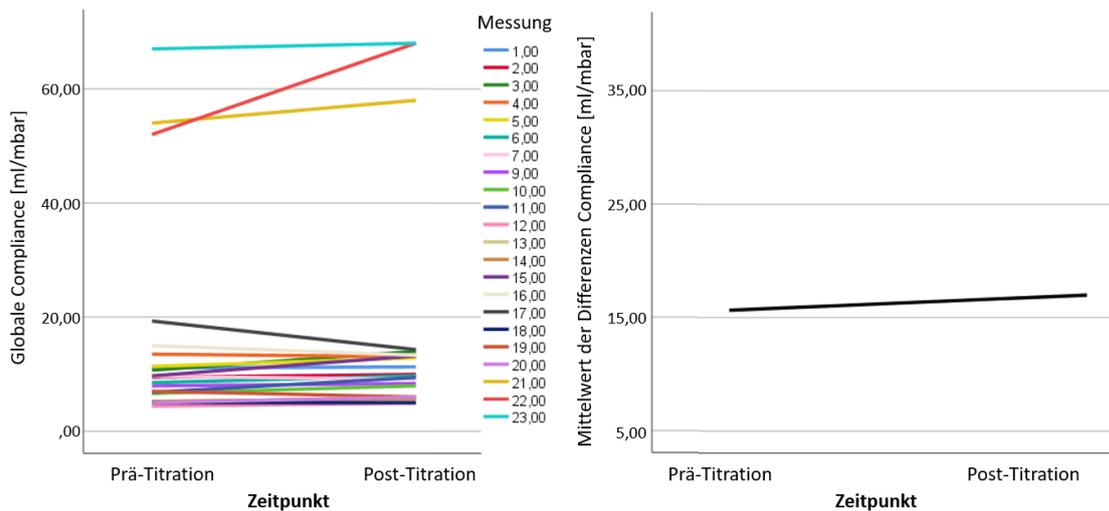


**Abbildung 11:** PEEP-Niveau vor und nach Abschluss der PEEP-Titration. Links: Einzelmessung, Daten bereits veröffentlicht [109]; Rechts: Mittelwert der Differenzen aller Messungen.

Jedoch führte die EIT-gesteuerte Titration nicht in jeder Messung zu einer Erhöhung des zuvor klinisch festgelegten PEEP-Levels. Nach der Titration entsprach das festgelegte PEEP-Niveau z. T. dem klinisch bestimmten Ausgangswert (Messung 2, 6, 11, 14, 22, 23), z. T. war es kleiner (Messung 1,7).

#### Veränderung der dynamischen Compliance durch die PEEP-Titration

Nach der PEEP-Titration stiegen bei vielen Messungen, wie in Abb. 12 zu sehen, die Werte der globalen dynamischen Compliance an.

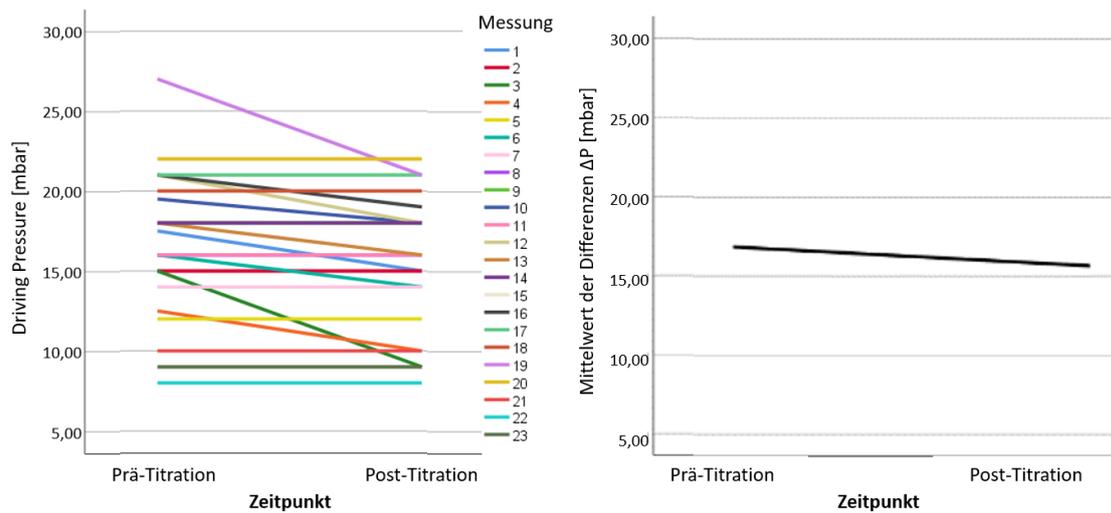


**Abbildung 12:** Globale dynamische Compliance vor und nach Abschluss der PEEP-Titration. Links: Einzelmessung; Rechts: Mittelwert der Differenzen aller Messungen.

Die globale Lungencompliance war nach der PEEP-Titration durchschnittlich um 1,3 ml/mbar (95 % KI [-0,3, 3,0]) erhöht. Da eine Normalverteilung der Differenzen, vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl, nicht gegeben war, wurde ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Hierbei erwies sich die Erhöhung der Compliance durch die PEEP-Titration als statistisch signifikant ( $p = 0,026$ ).

### Veränderung des Driving Pressures nach der PEEP-Titration

Wurde durch die PEEP-Titration eine Verbesserung des Gasaustausches erreicht und das Tidalvolumen durch eine verbesserte Compliance erhöht, konnte oftmals nach Abschluss der Titration eine Reduktion des effektiven Inspirationsdrucks vorgenommen werden. Abbildung 13 zeigt den Driving Pressure vor und nach abgeschlossener PEEP-Titration.

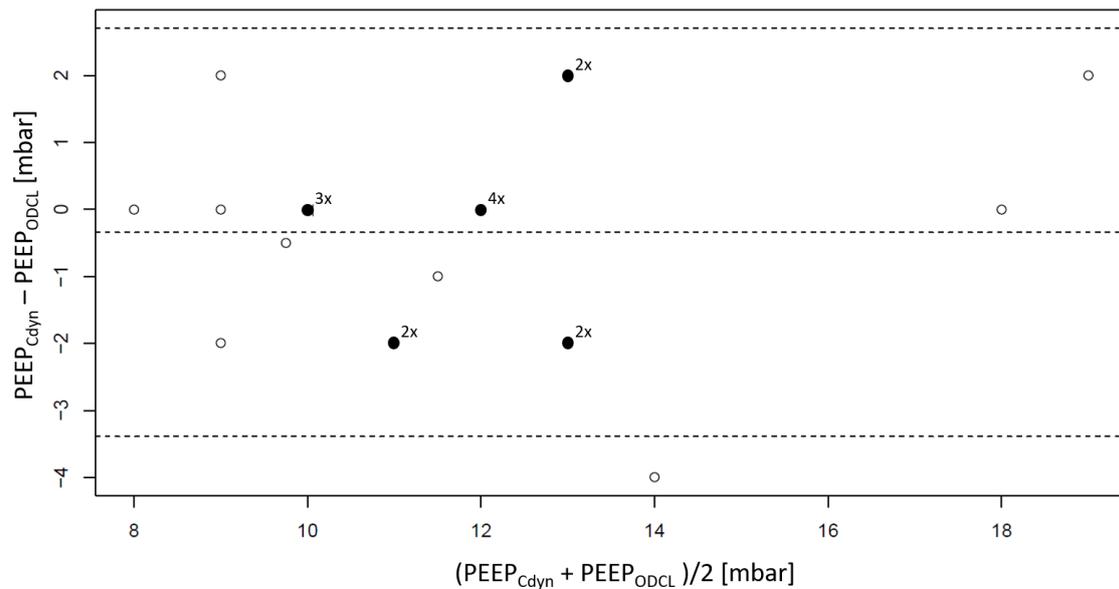


**Abbildung 13:** Driving Pressure vor und nach Abschluss der PEEP-Titration. Links: Einzelmessung; Rechts: Mittelwert der Differenzen aller Messungen.

Im Mittel betrug die statistisch signifikante ( $p = 0,0088$ ) Reduktion des Driving Pressures  $-1.2$  mbar (95 % KI  $[-2.0, -0.4]$ ).

### 3.4 Vergleich des optimalen PEEP-Niveaus anhand der regionalen Compliance und anhand der globalen Compliance

Retrospektiv wurde für jede durchgeführte Messung über alle durchlaufenen PEEP-Stufen der PEEP-Wert ermittelt, der den höchsten Wert der globalen dynamischen Compliance (gemessen am Beatmungsgerät) aufwies. Dies wurde mit dem PEEP-Niveau verglichen, das nach Betrachtung der regionalen Compliance (kleinster ODCL-Wert mit möglichst ausgeglichenen Werten für Alveolarüberdehnung und -kollaps) für optimal befunden wurde. Diese ‚optimalen‘ PEEP-Werte wurden einander in einem Bland-Altman-Plot in Abb. 14 gegenübergestellt.



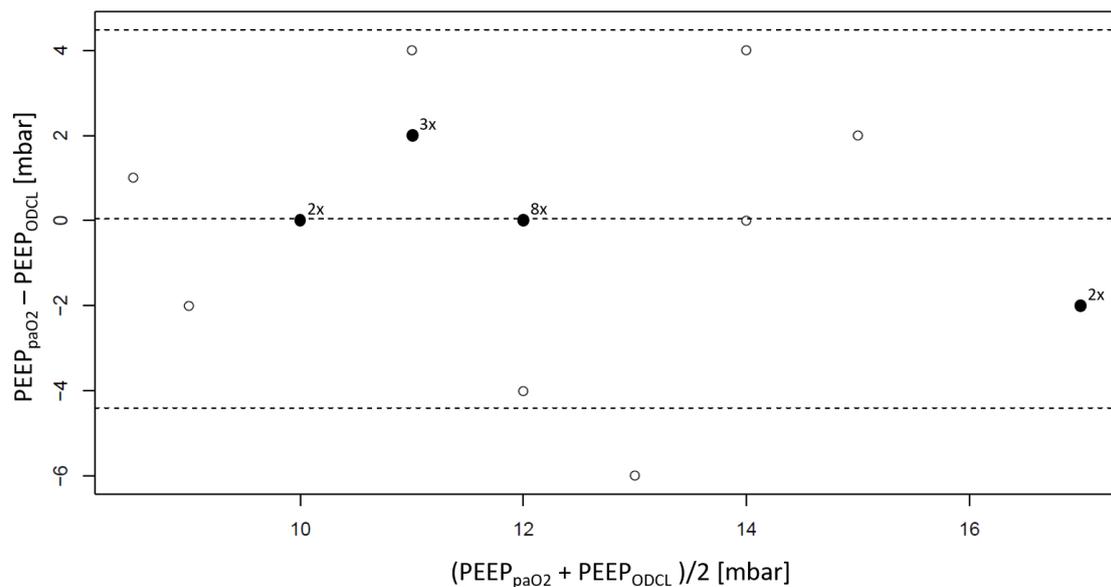
**Abbildung 14:** Bland-Altman-Plot zum Vergleich des optimalen PEEP-Levels mittels globaler Compliance ( $PEEP_{C_{dyn}}$ ) oder mittels regionaler Compliance bestimmt ( $PEEP_{ODCL}$ ).

In zehn Fällen unterschied sich der mittels  $C_{dyn}$  ermittelte optimale PEEP nicht von dem durch EIT-Parameter als optimal ermittelten PEEP. Achtmal wurde durch EIT-Parameter, im Vergleich zu  $C_{dyn}$ , ein höheres PEEP-Niveau als optimal ermittelt. In vier Messungen lag das EIT-gesteuerte PEEP-Niveau unterhalb des PEEP-Niveaus mit der besten globalen Compliance. Der Bland-Altman-Plot zeigt, dass der Mittelwert der Differenzen leicht negativ ist. Durch die EIT-gesteuerte Titration anhand der regionalen Compliance, im Vergleich zur globalen, wurden etwas höhere PEEP-Werte als optimal ermittelt. Es zeigen sich Abweichungen in beide Richtungen, die innerhalb der Toleranzbereiche liegen. Diese bewegen sich bis auf eine Ausnahme (4 mbar) im Bereich zwischen 0 und 2 mbar.

### 3.5 Vergleich des optimalen PEEP-Niveaus anhand der regionalen Compliance und anhand des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes

Analog wurde der durch die regionale Compliance bestimmte optimale PEEP-Wert mit jenem verglichen, auf dem der  $paO_2$  am höchsten war. In fünf Fällen war das durch die regionale Compliance bestimmte PEEP-Level höher als das mit dem höchsten Sauerstoffpartialdruck. Bei sieben Messungen war der  $paO_2$  auf einem höheren PEEP-Level besser als auf dem auf Basis der regionalen

Compliance gewählten. Elfmal stimmten der PEEP-Wert mit der besten regionalen Compliance und dem besten  $\text{paO}_2$  überein.



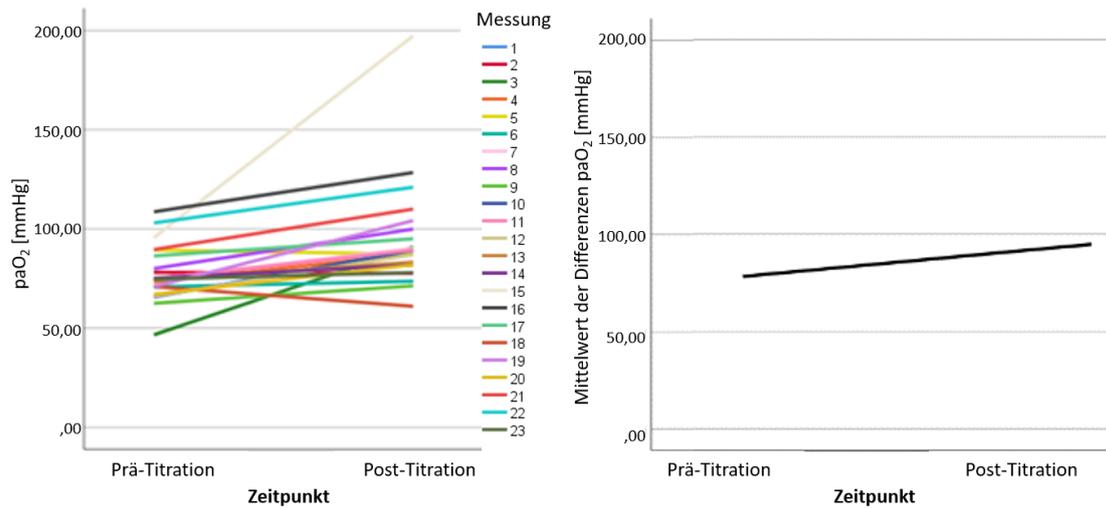
**Abbildung 15:** Bland-Altman-Plot zum Vergleich des optimalen PEEP-Levels anhand des höchsten Sauerstoffpartialdruckes während der Titration ( $\text{PEEP}_{\text{paO}_2}$ ) oder mittels regionaler Compliance bestimmt ( $\text{PEEP}_{\text{ODCL}}$ ).

Die Schwankungsbreite der Abweichungen fällt im Vergleich zur vorherigen Abbildung etwas größer aus. Die Abweichung zwischen den ermittelten PEEP-Werten betrug in den meisten Fällen zwischen 0 und 4 mbar. Eine prinzipielle Abweichung in eine Richtung lässt sich in Abb. 15 nicht erkennen. Der Mittelwert der Differenzen liegt bei 0.

### 3.6 Veränderungen des Gasaustausches

#### Veränderung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes

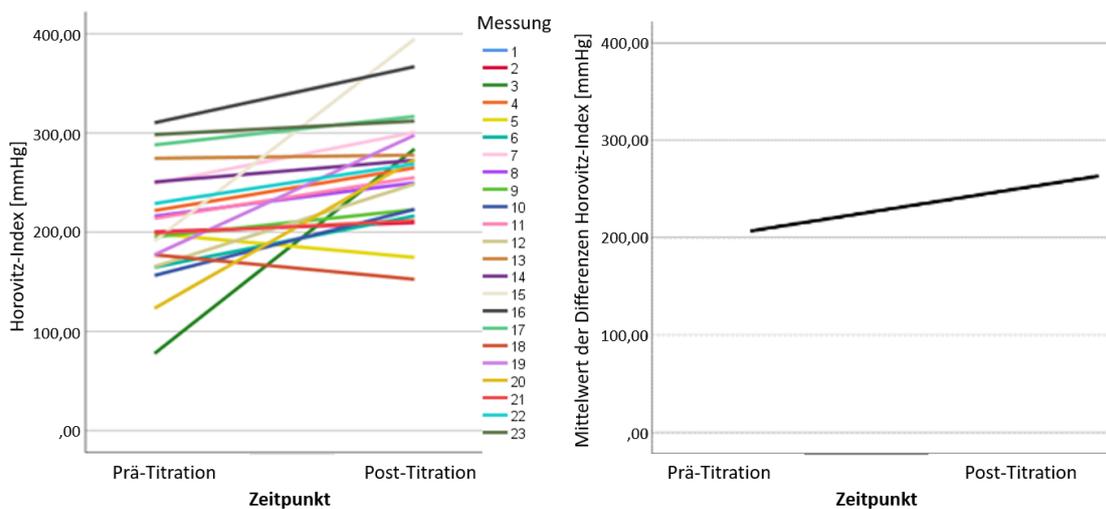
Der arterielle Sauerstoffpartialdruck war nach der EIT-gesteuerten Titration des PEEP-Levels im Mittel um 17,6 mmHg (95 % KI [7,8, 27,5]) höher. Die Steigerung war statistisch signifikant ( $p = 0,0039$ , Abb. 16).



**Abbildung 16:** PaO<sub>2</sub> vor und nach Abschluss der PEEP-Titration. Links: Einzelmessung; Rechts: Mittelwert der Differenzen aller Messungen.

### Veränderung des Horovitz-Indexes durch die PEEP-Titration

In Abb. 17 ist ersichtlich, dass durch die PEEP-Titration der Horovitz-Index bei den meisten Messungen gesteigert werden konnte, was für eine verbesserte Oxygenierung spricht.

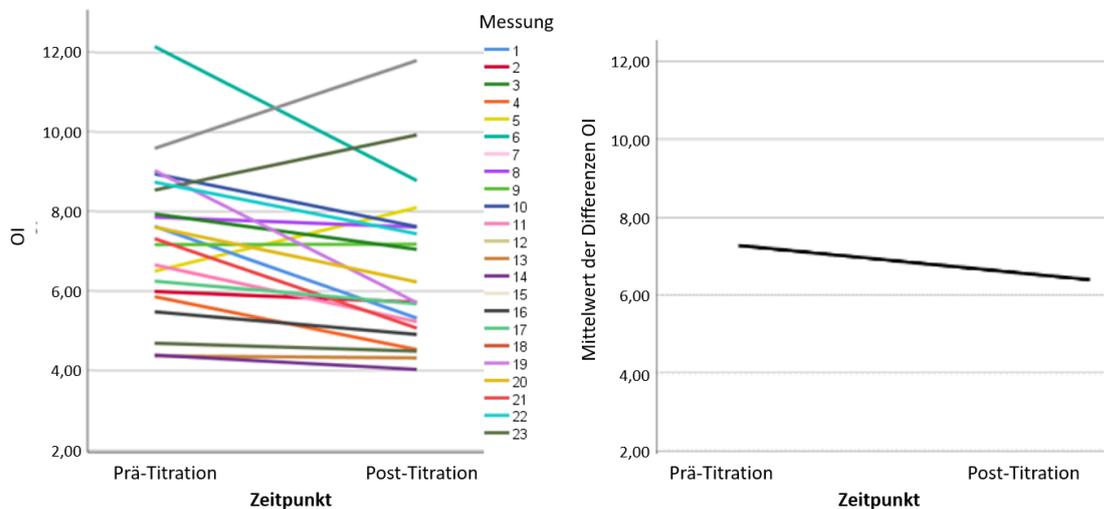


**Abbildung 17:** Horovitz-Index vor und nach Abschluss der PEEP-Titration. Links: Einzelmessung; Rechts: Mittelwert der Differenzen aller Messungen.

Im Mittel betrug der signifikante Anstieg ( $p < 0,001$ ) des Horovitz-Indexes 55,2 mmHg (95 % KI [27,3, 83,2]).

## Veränderung des Oxygenierungsindex durch die PEEP-Titration

Der Oxygenierungsindex nahm in der Mehrzahl der Fälle infolge der PEEP-Titration ab, was für eine verbesserte Oxygenierung bei geringeren Beatmungsparametern spricht (siehe Abb. 18).



**Abbildung 18:** Oxygenierungsindex vor und nach Abschluss der PEEP-Titration. Links: Einzelmessung; Rechts: Mittelwert der Differenzen aller Messungen.

Der Mittelwert der Differenzen betrug  $-0,8$  (95 % KI  $[-1,4, -0,1]$ ). Die Abnahme des OI durch die PEEP-Titration war in der initialen Berechnung mittels eines t-Testes für gepaarte Stichproben signifikant ( $p = 0,024$ ). Unter Einbezug des Effektes der Messwiederholungen bei einem Patienten mittels des linearen Mixed-Effects-Modells wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht ( $p = 0,085$ ).

## Veränderung des arteriellen Kohlenstoffdioxid-Partialdruckes durch die PEEP-Titration

Bei der Betrachtung des arteriellen Kohlenstoffdioxid-Partialdruckes im Titrationsverlauf zeigte sich keine signifikante Veränderung ( $p = 0,5045$ ).

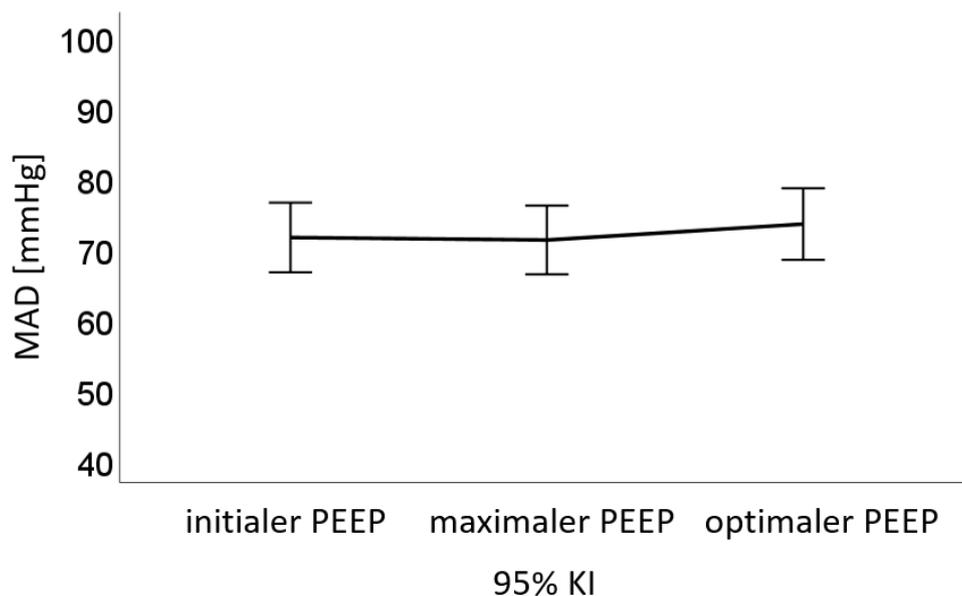
Der Mittelwert der Differenzen lag bei  $1,6$  mmHg (95 % KI  $[-3,1, 6,3]$ ).

### 3.7 Häodynamische Sicherheit der PEEP-Titration

#### Verlauf des arteriellen Mitteldruckes während der Titration

Um die häodynamische Sicherheit des Manövers zu beurteilen, wurden die mittleren arteriellen Blutdruckwerte an den relevantesten Messzeitpunkten der

PEEP-Titration (initiales, maximales und optimales PEEP-Niveau) ausgewertet und der Mittelwert mit 95 %-Konfidenzintervall in Abb. 19 grafisch dargestellt.



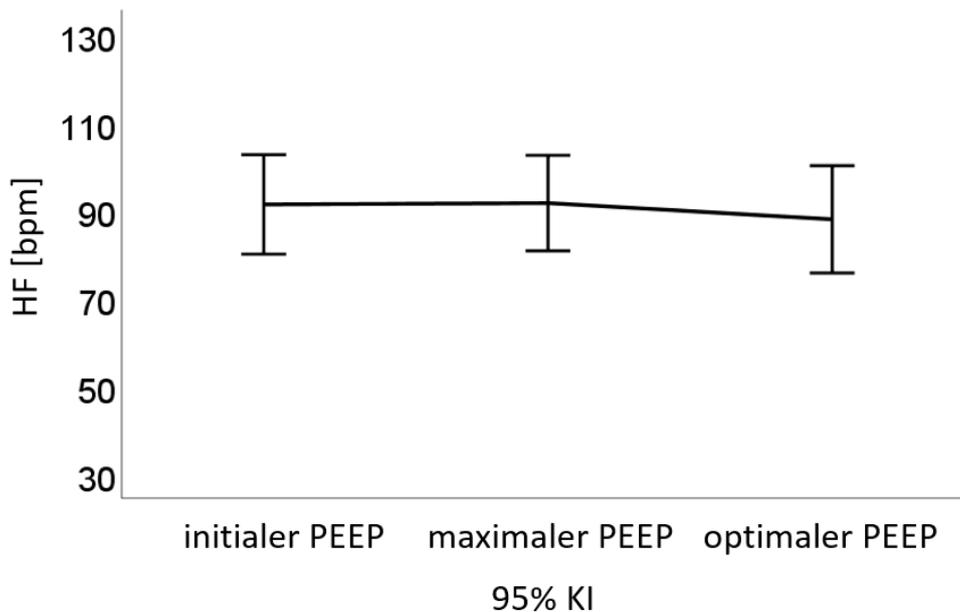
**Abbildung 19:** MAD-Verlauf während der PEEP-Titration an drei relevanten Zeitpunkten.

Zu Beginn der Titration lag der MAD über alle Titrationsen gemittelt bei 71,4 mmHg (95 % KI [66,5; 76,3]). Zum Zeitpunkt des maximalen PEEP-Niveaus der Titration betrug der MAD im Mittel 71,0 mmHg (95 % KI [66,2; 75,9]).

Am Ende der PEEP-Titration ergab sich ein Mittelwert des MAD von 73,3 mmHg (95 % KI [68,2; 78,4]). Ein lineares Mixed-Effects-Modell zeigte keinen signifikanten Unterschied des MADs zwischen dem Beginn der Titration und dem maximalen PEEP-Level ( $p = 0,893$ ) sowie zwischen dem Beginn der Titration und dem Ende der Titration bzw. dem optimalen PEEP-Level ( $p = 0,461$ ).

### **Verlauf der Herzfrequenz während der Titration**

Analog zur Betrachtung des arteriellen Mitteldruckes wurde der Verlauf der Herzfrequenz s. Abb. 20 ausgewertet.

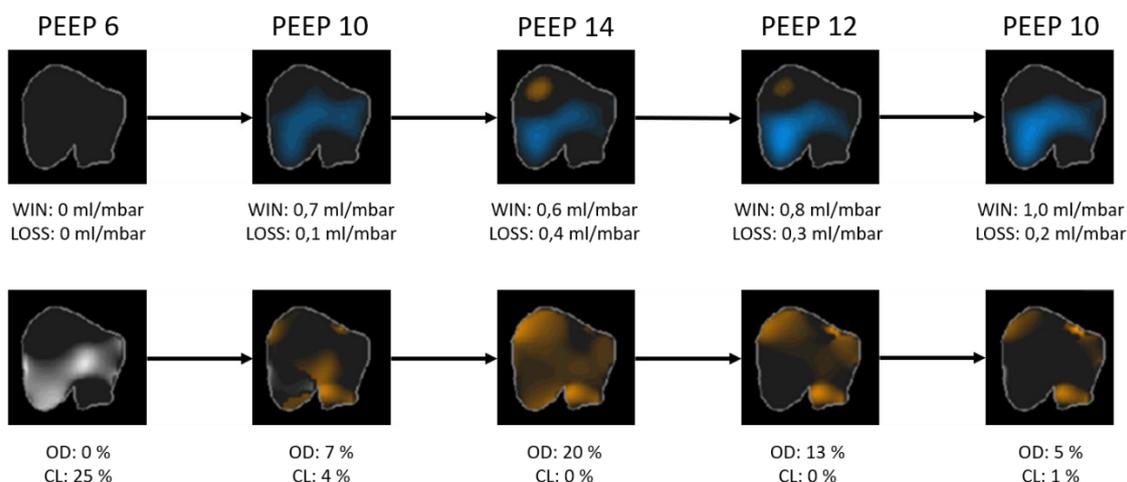


**Abbildung 20:** HF-Verlauf während der PEEP-Titration an drei relevanten Zeitpunkten.

Zu Beginn der PEEP-Titration befand sich der Mittelwert der Herzfrequenz bei 91,3/min [80,0; 102,6]. Zum Zeitpunkt des für den jeweiligen Patienten höchsten PEEP-Niveaus lag die Herzfrequenz im Mittel bei 91,6/min [80,8; 102,5], nach der Titration bei 87,9 /min [75,7; 100,1]. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Beginn der Titration und dem maximalen PEEP-Level ( $p = 0,958$ ) sowie zwischen dem Beginn der Titration und dem optimalen PEEP-Level ( $p = 0.555$ ) festgestellt werden.

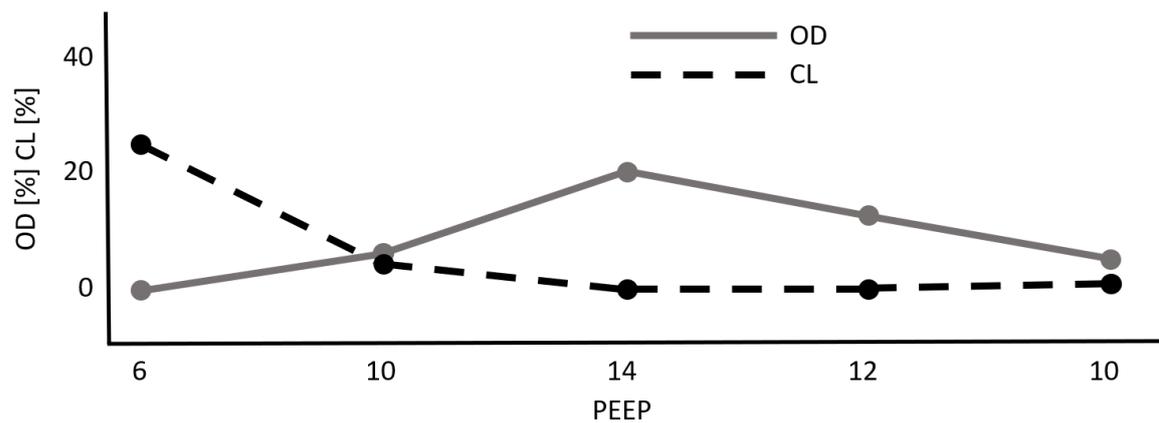
### 3.8 Titrationsbeispiel 1: Typischer Ablauf

Der Ablauf einer typischen PEEP-Titration einer Studienpatientin ist in Abb. 21 und 22 veranschaulicht.



**Abbildung 21:** Erfolgreiche PEEP-Titration bei einer exemplarischen Studienpatientin (Bild veröffentlicht [88]): Bildreihe 1 – Darstellung von Compliance-Zugewinn (Win, farblich blau markiert) und Compliance-Verlust (Loss, farblich orange markiert, Bildreihe 2 – Darstellung der Areale mit Überdehnung (OD, farblich orange markiert) und Kollaps (CL, farblich weiß markiert).

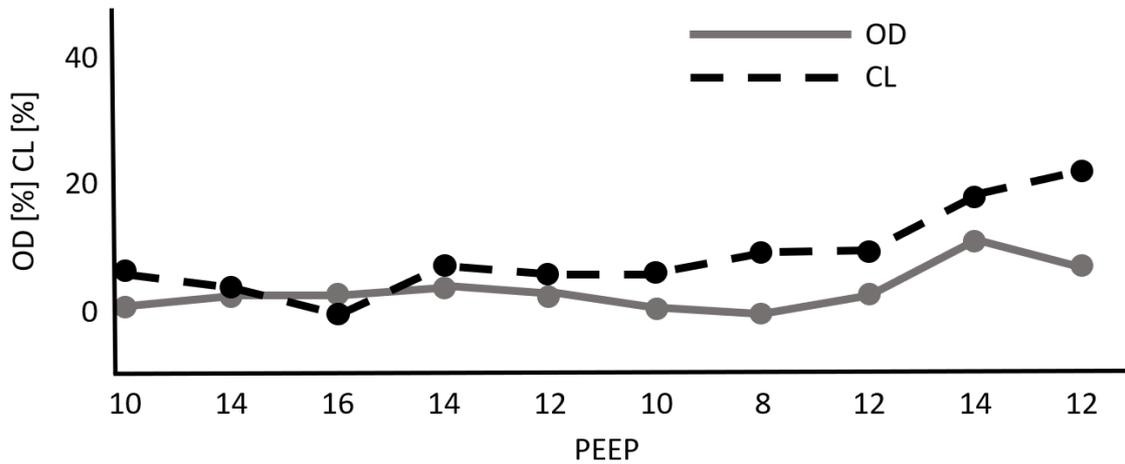
Die Patientin mit moderatem ARDS wurde zu Studieneinschluss druckkontrolliert mit einem PEEP von 6 mbar beatmet. Durch die Erhöhung des PEEP-Levels in 4 mbar-Schritten zeigte sich ein Compliance-Gewinn, hinweisend auf Rekrutierung (Abb. 21, Bildreihe 1: Win, blau markiert) in den dorsalen Lungenarealen. Da bei einer ersten PEEP-Steigerung auf 10 mbar ein Compliance-Gewinn von 0,7 ml/mbar erreicht wurde, erfolgte eine weitere PEEP-Steigerung auf 14 mbar. Dabei war in den ventralen Bereichen ein zusätzlich auftretender Compliance-Verlust, hinweisend auf Überdehnung, zu sehen (Abb. 21 Bildreihe 1: Loss, orange markiert). Durch eine schrittweise Reduktion des PEEP-Levels in 2 mbar-Schritten nahm der Compliance-Zugewinn v. a. der dorsalen Bereiche weiter zu, während sich der Verlust ventral wieder verringerte. Der retrospektiv zu Beginn der Titration messbare Kollaps (CL, Abb. 21, Bildreihe 2: weiß markiert, Kurvenverlauf Abb.22 gestrichelte Linie) konnte so von 25 % auf 1 % am Ende der Titration reduziert werden. Auf dem maximalen PEEP-Level kam es zeitgleich zu einer Überdehnung (Abb. 21, Bildreihe 2: orange markiert, Kurvenverlauf Abb. 22: graue Linie) von 20 %. Durch die stufenweise Reduktion des PEEP-Levels auf 10 mbar ließ sich die Überdehnung auf 5 % reduzieren.



**Abbildung 22:** Übersicht Titrationsverlauf Titrationsbeispiel 1 – Kollapse (CL, gestrichelte Linie) und Überdehnung (OD, graue Linie) über die einzelnen PEEP-Stufen.

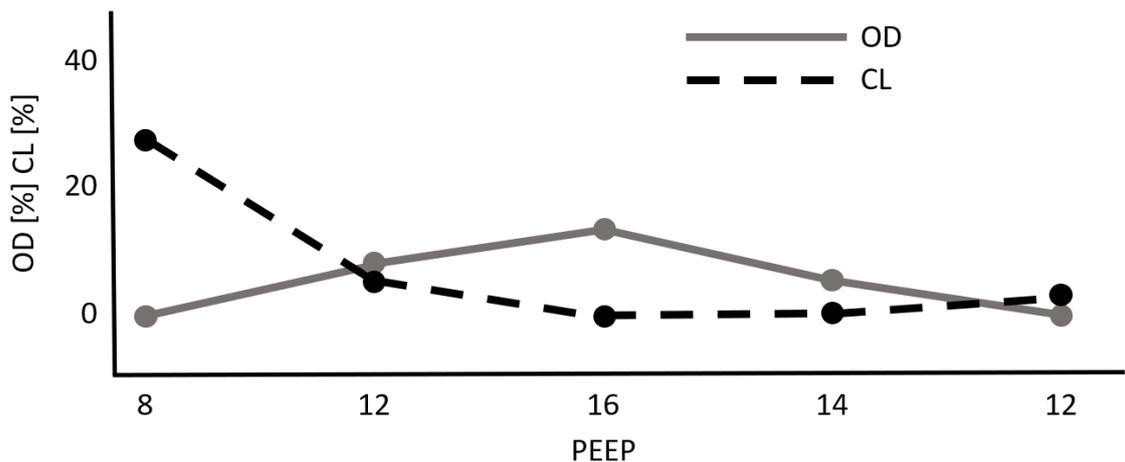
### 3.9 Titrationsbeispiel 2: Response vs. Non-Response

Ein Titrationsbeispiel eines anderen Studienpatienten zeigt das unterschiedliche Ansprechen auf das Rekrutierungsmanöver an zwei aufeinanderfolgenden Studientagen. Bei Studieneinschluss wurde der Patient mit einer bakteriellen Infektion und einer pulmonalen Hämorrhagie druckkontrolliert mit einem PEEP von 10 mbar beatmet. Bei einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 40 % war der nach ARDSnet-Tabelle maximal erlaubte PEEP-Wert 16 mbar. Daher wurde der PEEP schrittweise auf 16 mbar angehoben. Hierbei zeigte sich kaum eine Verbesserung der regionalen Compliance-Werte. Eine folgende Reduktion des PEEP in 2 mbar-Schritten zeigte vermehrt Kollaps (Abb. 23: CL, Titrationsverlauf: gestrichelte Linie). Es wurde ein weiterer Versuch zur Rekrutierung unternommen. Dabei stiegen sowohl Überdehnungs- als auch Kollapswerte weiter an (s. Abb. 23). Somit wurde die Titration an diesem Tag beendet und der Patient zunächst als Non-Responder eingestuft.



**Abbildung 23:** Non-Response – erfolglose PEEP-Titration mit sich im Tagesverlauf verschlechternden Kollaps- (CL, gestrichelte Linie) und Überdehnungswerten (OD, graue Linie), Daten bereits veröffentlicht [88].

Am Folgetag wurde eine erneute PEEP-Titration vorgenommen. Die Erhöhung in 4 mbar-Schritten erfolgte von 8 mbar auf 16 mbar. Hierbei ließ sich der Anteil an kollabiertem Lungengewebe um 27,8 % reduzieren. Währenddessen zeigte sich beim maximalen PEEP-Level von 16 mbar ein Anstieg der Überdehnung auf 11,3 %. Bei der nachfolgenden schrittweisen PEEP-Reduktion konnte dieser Anteil wieder auf 0,4 % verringert werden. Der Wert von 12 mbar wurde als optimales PEEP-Level mit den geringsten Anteilen von Kollaps (Abb. 24: CL, 3,7 %, gestrichelte Linie) und Überdehnung (Abb. 24: OD, 0,4 %, graue Linie) gewählt.



**Abbildung 24:** Response – erfolgreiche PEEP-Titration am Folgetag (Überdehnung: OD, graue Linie; Kollaps: CL, gestrichelte Linie), Daten bereits veröffentlicht [88].

## **4. Diskussion**

### **Haupterkenntnisse**

Aus der Pilotstudie lassen sich fünf Haupterkenntnisse ziehen:

1. Die Durchführung einer EIT-gesteuerten PEEP-Titration bei Kindern mit leichtem bis moderatem ARDS war mit der in dieser Studie beschriebenen Methode klinisch anwendbar und erfolgreich.
2. Es kam zu einer mittels EIT nachweisbaren Rekrutierung von zuvor kollabiertem Lungengewebe. Die dabei auftretende Überdehnung war nur temporär. Nach einer PEEP-Titration erhöhten sich die Anteile des Lungengewebes, die mittels EIT als überdehnt gekennzeichnet wurden, nicht signifikant.
3. Eine EIT-gesteuerte PEEP-Titration hatte höhere PEEP-Werte zur Folge als die zuvor klinisch vom behandelnden Arzt, anhand von Compliance und Oxygenierung, festgelegten PEEP-Einstellungen.
4. Nicht nur die regionalen Compliancewerte verbesserten sich durch die PEEP-Titrationen, sondern auch die globale Lungencompliance verbesserte sich und stieg im Durchschnitt durch die PEEP-Titrationen an. Aufgrund der daraufhin erhöhten Tidalvolumina war eine signifikante Reduzierung des Driving Pressures möglich.
5. Auch die Oxygenierung wurde durch die EIT-gesteuerte PEEP-Titration beeinflusst. Es kam zu einer Zunahme des Sauerstoffpartialdruckes und des Horowitz-Quotienten.

[109]

### **EIT-Parameter**

Bei der getrennten Betrachtung von Überdehnung und Kollaps über alle durchgeführten Messungen hinweg zeigen sich bei einigen Messungen auch Anstiege von Überdehnung oder Kollaps nach der abgeschlossenen Titration. Hierfür können mehrere Ursachen als Erklärung herangezogen werden. So stand bei den meisten Messungen die Reduktion von Atelektasen im Vordergrund und es wurde eine damit einhergehende moderate Überdehnung anderer Lungenareale nach Abschluss der Titration toleriert. Bei anderen Messungen überwog zu Beginn der Titration die Überdehnung. Um starke Überdehnung

einiger Lungenareale zu reduzieren, musste daher z. T. der Kollaps anderer Lungenareale toleriert werden. Ob die Toleranz leichter Überdehnung einiger Areale, um kollabierte Areale zu öffnen und tidale Rekrutierung zu vermeiden, lungenprotektiver ist als leichten Kollaps zugunsten niedrigerer Überdehnung zu tolerieren, ist derzeit unklar.

Um diese sich relativierenden Effekte auszugleichen, wurde der Index ODCL gebildet, welcher sowohl die Überdehnung, als auch den Kollaps durch Addition abbildet. Dieser Index konnte in den meisten Fällen durch die PEEP-Titration deutlich verringert werden. Jedoch zeigte sich auch hier bei wenigen Messungen nach der Titration ein Anstieg von ODCL (Abb. 10). Ein Grund hierfür kann z. B. eine kontinuierliche Zustandsverschlechterung des Patienten mit einer Verschlechterung der respiratorischen Situation über die sechs Stunden andauernde erste Messung sein. Dies schien bei einem Studienpatienten der Fall zu sein. Ein weiterer relevanter Grund für eine ODCL-Erhöhung nach erfolgter PEEP-Titration ist ein Nichtansprechen (Non-Response) des Patienten auf ein Rekrutierungsmanöver bzw. eine PEEP-Titration. Titrationsbeispiel 2 in Abb. 23 zeigt den Non-Response eines Patienten am ersten Messtag. Die erhöhte Rigidität der Lunge aufgrund seiner pulmonalen Hämorrhagie wurde als Grund für den Non-Response vermutet. Am Folgetag sprach der Patient gut auf die Rekrutierung an. Somit zeigte sich, dass das Ansprechen eines Patienten auf ein Rekrutierungsmanöver auch innerhalb von 24 Stunden variabel ist. Diese Erkenntnis spricht für die Anwendung einer individuellen Beatmungsstrategie, da nicht jeder Patient auf ein Rekrutierungsmanöver anspricht. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der pädiatrischen Studie von Wolf et al. aus dem Jahr 2012 [114]. Durch eine wiederholte individuelle Betrachtung des Nutzens eines Rekrutierungsmanövers (z. B. durch den EIT-Parameter ODCL) könnte Patienten, die hiervon aktuell nicht profitieren, ein potenziell aggressiveres Rekrutierungsregime erspart bleiben [88]. Möglicherweise können so beatmungsassoziierte Lungenschäden vermieden werden.

Auch wenn sich in einigen Messungen das nach regionaler Compliance, mittels EIT, gewählte PEEP-Level nach der Titration nicht vom Ausgangswert vor der Titration unterschied, waren ODCL-Veränderungen zu beobachten. Dies lässt sich mit einer Rekrutierung von Lungengewebe durch Überschreiten des alveolären Öffnungsdruckes in der inkrementellen Phase des Titrationsalgorithmus erklären. Da der alveoläre Verschlussdruck unterhalb des

Öffnungsdruckes liegt, können zuvor kollabierte Areale z. T. auch bei gleichem PEEP endexpiratorisch noch offengehalten werden.

Abbildung 10 zeigt grafisch, dass ein hoher Anteil an atelektatischem oder überdehntem Gewebe, gemessen als ODCL zu Beginn der Titration, mit einer deutlicheren Reduktion von ODCL durch die Titration einhergeht. Wurden zu Beginn der Titration nur geringe Anteile an kollabiertem oder überdehntem Gewebe gemessen, verringerte sich ODCL nur gering oder stieg teilweise sogar an. Dieses Ergebnis ist ebenfalls übereinstimmend mit den Studienergebnissen von Wolf et al. aus dem Jahr 2012 [114]. Dort wurde gezeigt, dass ein vermehrter Anteil von Atelektasen zu einem erhöhten Ansprechen auf das in dieser Studie angewandte Rekrutierungsmanöver führte. Dadurch, dass ODCL ein Parameter ist, der über verschiedene PEEP-Level erst berechnet werden muss, kann so jedoch nicht vor Beginn einer Titration bestimmt werden, ob der jeweilige Patient einen hohen Anteil an rekrutierbarem Gewebe hat. Dies zeigt sich erst im Verlauf der Titration.

### **Beatmungsparameter**

Im Schnitt wurde durch die EIT-gesteuerte Titration der PEEP, im Vergleich zum zuvor klinisch durch den behandelnden Arzt festgelegten Wert, erhöht. Dies lässt sich jedoch nicht für jede EIT-gesteuerte Titration verallgemeinern. In einigen Fällen war das durch die EIT-Messung festgelegte PEEP-Niveau gleich dem zuvor klinisch festgelegten. In zwei Fällen wurden durch die EIT-gesteuerte PEEP-Titration auch niedrigere PEEP-Niveaus gewählt.

Der Bland-Altman-Plot zum Vergleich des optimalen PEEP, mittels ODCL oder mittels globaler Compliance bestimmt, verdeutlicht, dass mittels regionaler Compliance tendenziell höhere PEEP-Werte gewählt wurden. Die Schwankungsbreite ist mit einem PEEP-Unterschied von 2 mbar jedoch gering. Im Vergleich zur großen Spannweite der ARDS-Network-High/Low-PEEP-Tabellen lässt sich das eher als Feinadjustierung beschreiben.

Dies stimmt mit den Ergebnissen von Karsten et al. [101, 115] und Heines et al. [116] überein. Auch in diesen Studien waren die durch EIT-Parameter festgelegten optimalen PEEP-Level höher als die durch die globale Compliance festgelegten. Bei Heines et al. war der PEEP-Unterschied zwischen optimalem PEEP nach EIT-Parametern oder globaler Compliance bei 18 % der Patienten

mit  $\geq 4$  cm H<sub>2</sub>O größer als in dieser Studie. Es konnte, wie auch in dieser Studie, ein Unterschied zwischen dem vom behandelnden Arzt klinisch festgelegten PEEP-Level zum optimalen PEEP-Level nach EIT-Parametern festgestellt werden. Ebenso unterschied sich das durch EIT bestimmte PEEP-Level von dem nach ARDS-Network-High/Low-PEEP-Tabelle zu applizierenden PEEP. Eine Studie an PARDS-Patienten konnte bei einer retrospektiven, dekrementellen PEEP-Titration keine Abweichung bzw. nur geringfügige Unterschiede zwischen dem nach globaler Compliance optimalen PEEP und dem durch EIT festgelegten optimalen PEEP finden [117].

Beim Vergleich des optimalen PEEP-Levels nach regionaler Compliance mit dem PEEP-Level mit der besten Oxygenierung war der Mittelwert der Differenzen 0. Die Abweichungen gingen nahezu gleichermaßen in beide Richtungen. Eine EIT-gesteuerte PEEP-Festlegung im Vergleich zu einer Festlegung anhand der besten Oxygenierung hätte nicht systematisch zu höheren PEEP-Werten geführt. Dagegen war die Schwankungsbreite der als optimal ermittelten PEEP-Werte mit 4 mbar doppelt so hoch als im Best-PEEP-Vergleich mit der globalen Compliance. Die Abweichungen sind damit klinisch relevanter.

Eine weitere relevante Zielgröße der lungenprotektiven Beatmung, die durch die EIT-gesteuerte PEEP-Titration beeinflusst werden konnte, ist der Driving Pressure. Zwar wurde dieser während der PEEP-Titration konstant gehalten, um die Rekrutierung nicht zu beeinflussen. Jedoch verbesserte sich die dynamische Compliance oft nach erfolgter PEEP-Titration, woraus sich bei gleichbleibendem Driving Pressure ein höheres Tidalvolumen ergab. Um die Beatmung weiterhin möglichst lungenprotektiv zu halten, wurde in diesem Fall der Inspirationsdruck und damit der Driving Pressure verringert, um mit dieser Maßnahme das Tidalvolumen wieder an den Zielbereich anzupassen. Nicht nur geringe Tidalvolumina gelten als lungenprotektiv, auch ein geringer Driving Pressure gilt als Merkmal einer lungenprotektiven Beatmung [54]. Amato konnte 2015 zeigen, dass der Driving Pressure unabhängig mit der Letalität assoziiert ist. Die Verringerung dieses Druckunterschiedes nach einer EIT-gesteuerten PEEP-Titration könnte somit als Hinweis auf eine lungenprotektivere Beatmung nach erfolgter PEEP-Titration angesehen werden.

## **Gasaustausch**

Nach erfolgter PEEP-Titration waren der gemessene Sauerstoffpartialdruck und der Horovitz-Index signifikant höher. Auch im Tiermodell konnte bereits nach EIT-gesteuerter PEEP-Titration ein Oxygenierungsanstieg verzeichnet werden [103]. Die Ergebnisse einer Studie aus dem Jahr 2018 an erwachsenen Patienten, bei denen mittels EIT-Parameter der PEEP adjustiert wurde, decken sich mit jenen der aktuellen Untersuchung an pädiatrischen Patienten. Nach der PEEP-Adjustierung kam es zu einer Verbesserung der globalen Lungencompliance und der Oxygenierung [116]. Dies wurde auch in dieser Studie mit einer Rekrutierung von Lungengewebe durch die inkrementelle und dekrementelle PEEP-Titration erklärt.

Trotz der Veränderung der Oxygenierung ließ sich in der aktuellen Studie keine signifikante Veränderung des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes nach der PEEP-Titration feststellen. Bei der Annahme eines generell verbesserten Gasaustausches durch die PEEP-Titration wäre eine Verringerung des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes zu erwarten. Zu den Beatmungsstrategien während dieser Studie gehörte jedoch auch die permissive Hyperkapnie. Wenn, wie bereits erwähnt, nach der Titration durch höhere Compliance höhere Tidalvolumina auftraten und sich der Gasaustausch verbesserte, wurden die Atemfrequenz und der Driving Pressure gesenkt, um die Beatmung wieder an den Zielbereich anzupassen. Dies kann eine Erklärung für die ausbleibende Verringerung des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes liefern.

## **Hämodynamik**

Zwar kam es bei vier Studienpatienten zu einer Hypotonie, jedoch konnten alle Patienten das Studienprotokoll planmäßig beenden. Bei zwei dieser bereits vor Studieneinschluss katecholaminpflichtigen Patienten war während der PEEP-Titration eine Dosisanpassung der Katecholamine notwendig. Auf dem höchsten PEEP-Level ist ein Abfall des Blutdrucks oder ein Anstieg der Herzfrequenz am wahrscheinlichsten, da es durch einen hohen PEEP zu einem erhöhten Widerstand in den Lungenkapillaren und damit zu einer Verminderung des venösen Rückstroms kommen kann. Aus diesem Grund wurden in der Studie die

mittleren arteriellen Blutdruckwerte und die Herzfrequenzen der Patienten zu Titrationsbeginn auf dem höchsten PEEP-Level und am Ende der Titration miteinander verglichen. Dabei kam es zu keinem der relevanten Zeitpunkte zu einer signifikanten Veränderung der Werte. Somit wird die Anwendung des Titrationsalgorithmus als hämodynamisch sicher bewertet. Auch im Tiermodell zeigte sich bereits eine hämodynamisch sichere Anwendung[103].

### **Lungenprotektive Beatmung, Rekrutierungsstrategien und Outcome**

Der in dieser Pilotstudie vorgestellte PEEP-Titrationsalgorithmus wurde aus einer vorangehenden Tiermodellstudie [103] übernommen und angepasst. In dieser erfolgte eine EIT-gesteuerte PEEP-Titration an zwölf Schweinen. Diese wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Eine davon wurde EIT-gesteuert beatmet. Alle fünf Minuten wurde eine PEEP-Veränderung vorgenommen. In der Kontrollgruppe erfolgten die Beatmungssteuerung und die PEEP-Titration nach ARDS-Network-Kriterien. In der histologischen Untersuchung des Lungengewebes nach der Studie fanden sich bei der EIT-gesteuerten Gruppe weniger hyaline Membranen und weniger Atemwegs fibrin. Dies wird als Hinweis auf weniger beatmungsassoziierten Lungenschaden und eine lungenprotektivere Beatmung interpretiert. In Konkordanz zu den aktuellen Ergebnissen kam es auch in dieser Studie durch die EIT-gesteuerte PEEP-Titration zu höheren PEEP-Levels, zu einer verbesserten globalen Lungencompliance und Oxygenierung. [103]

Im Gegensatz dazu konnte in einer anderen Tiermodellstudie [118] kein histopathologischer Unterschied und keine Differenz im Gasaustausch zwischen einer EIT-gesteuerten PEEP-Titration und einer Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Studie wurde ebenfalls an Schweinen durchgeführt. Der optimale PEEP wurde mittels EIT während einer inkrementellen-dekrementellen PEEP-Titration einmalig festgelegt. Im Anschluss wurde der so gewählte PEEP über den kompletten Studienzeitraum appliziert. Dieser Ansatz unterscheidet sich von der zuvor genannten Tiermodellstudie [103] und der aktuellen Pilotstudie dahingehend, dass in diesen Studien die PEEP-Titration kontinuierlich über den gesamten Untersuchungszeitraum fortgeführt und der PEEP-Wert damit immer wieder an neue Gegebenheiten angepasst wurde. Auch wenn die regionale Analyse von Überdehnung und Kollaps ein optimales PEEP-Level ergab, wurde

die regionale Compliance stündlich überprüft und ggf. eine erneute Titration mit Rekrutierung durchgeführt. [109]

Zudem verwendeten Hochhausen et al. mit dem Globalen Inhomogenitätsindex in Kombination mit der Messung von Überdehnung einen anderen EIT-Parameter für ihre PEEP-Titration. Sowohl in der Studie von Karsten et al. [101] als auch bei Heines et al. [119] waren optimale PEEP-Werte nach ODCL signifikant geringer als optimale PEEP-Werte, die durch den GI festgelegt wurden. Diese methodischen Unterschiede könnten die unterschiedlichen Studienergebnisse erklären.

Durch den Titrationsalgorithmus konnte mittels EIT messbare Rekrutierung von Lungengewebe erreicht werden. Trotzdem unterscheidet sich der vorgestellte Algorithmus von klassischen Rekrutierungsmanövern. Bei diesen werden im Rahmen eines ‚Open Lung Approach‘ (OLA) [45] gewöhnlich hohe Inspirationsdrücke und PEEP-Niveaus appliziert, um kollabiertes Lungengewebe einmal zu öffnen. Signifikante Lungenüberdehnungen können hier aber vorkommen, da der notwendige individuelle minimale Inspirationsdruck, welcher die Lunge gerade vollständig öffnet, vorher nicht bekannt ist, sondern blind gewählt wird. Im Vergleich dazu bleibt beim aktuellen Studienalgorithmus der Driving Pressure konstant, die Inspirationsdrücke sind damit limitiert und der PEEP-Wert wird schrittweise und nur moderat gesteigert. Inwieweit Lungengewebe eröffnet und offengehalten werden muss, um eine lungenprotektive Beatmung zu erreichen, ist weiterhin umstritten; ebenso, wie die adäquate Strategie aussieht, um dies zu erreichen. Vorangehende Studien weisen darauf hin, dass eine gewisse temporäre Überdehnung stattfinden muss, um kollabierte Areale zu eröffnen [103, 114]. Eine randomisierte multizentrische klinische Studie aus dem Jahr 2017 [77] zeigt die Risiken einer aggressiven Rekrutmentstrategie. Zwar ergab sich eine Verbesserung der Hypoxie, jedoch erhöhte der OLA das Risiko unerwünschter Ereignisse (Barotrauma und hämodynamische Instabilität) einschließlich einer gesteigerten Sterblichkeitsrate. Auch diese Studie unterstreicht die Frage nach einer individualisierten Beatmungsstrategie für jeden Patienten. Eine einheitliche Beatmungsstrategie zur Rekrutierung mit fixen Atemwegsdrücken in bestimmten Zeitintervallen ist möglicherweise nicht für jeden Patienten die richtige Methode. [109]

So wird zwar die Anwendung der ARDS-Network-PEEP-Tabellen empfohlen und deren Anwendung gilt als sicher [67], jedoch existiert hierbei viel Spielraum, um das optimale PEEP-Niveau zu wählen. Bei einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 40 % kann so z. B. ein PEEP-Level zwischen 5 mbar und 16 mbar gewählt werden. Diese Spannweite ist groß, ohne dass bei dieser Methode eine Möglichkeit besteht, kollabierte oder überdehnte Lungenareale als solche zu identifizieren und zu quantifizieren. Meist wird der zu applizierende PEEP-Wert mittels globaler Compliance oder Oxygenierung ermittelt. Dabei besteht die Gefahr, dass sich gegenläufige regionale Effekte ausgleichen [87]. So entsteht keine Veränderung der globalen Compliance, wenn ein Compliance-Gewinn durch Rekrutierung von Atelektasen mit gleichgroßem Compliance-Verlust durch Überdehnung einhergeht [101]. Die regionale Rekrutierung bleibt dem Untersucher verborgen.

Hsu et al. [120] konnten im Jahr 2021 in einer randomisierten Studie erstmals zeigen, dass eine EIT-gesteuerte PEEP-Titration anhand der regionalen Compliance im Vergleich zu einer globaleren PEEP-Titrationmethode anhand von Druck-Volumen-Kurven zu einem niedrigeren Driving Pressure und zu einer verbesserten Überlebensrate bei Patienten mit moderatem bis schwerem ARDS führte (Überlebensrate von 69,0 % versus 44,4 %). Bei He et al. [121] zeigte sich in einer randomisierten Studie eine um 6 % geringere Sterblichkeit (statistisch nicht signifikant) in der Patientengruppe, deren PEEP EIT-gesteuert anhand der regionalen Compliance festgelegt wurde. Die Kontrollgruppe wurde nach ARDS-Network-Low-PEEP-Tabelle beatmet. Anhand der verringerten SOFA-Scores (Sequential Organ Failure Assessment) in der EIT-Gruppe, wurde auf eine schnellere Regenerierung der Organfunktion geschlossen. In der EIT-Gruppe bestand keine Korrelation zwischen der benötigten inspiratorischen Sauerstoffkonzentration und dem durch EIT festgelegten optimalen PEEP-Level. Zum einen gab es Patienten, bei denen ein höherer PEEP trotz hoher  $\text{FiO}_2$  zu übermäßiger Überdehnung bei kaum Rekrutierung führte. Daher wurde ein deutlich niedrigeres PEEP-Level als das nach ARDS-Network-Tabelle vorgesehene gewählt. Zum anderen gab es auch Patienten mit niedriger  $\text{FiO}_2$ , die jedoch ein ausgeprägtes Rekrutierungspotenzial besaßen. Hier wurde ein deutlich höheres PEEP-Level appliziert, als nach ARDS-Network-Tabelle vorgesehen. Auch Gibot et al. [122] berichteten über relevante individuelle PEEP-Unterschiede zwischen EIT-gesteuertem PEEP und den ARDS-Network-

Tabellen bei Covid-19-Patienten. Im Mittel lag der nach EIT-Parametern gewählte PEEP-Wert zwischen der Lower- und der Higher-ARDS-Network-PEEP-Tabelle. Mi et al. [123] fanden mittels EIT in ihrer Studie ein individuell unterschiedliches PEEP-Ansprechen von ARDS-Patienten, die von Rücken- in Bauchlage gedreht wurden.

Diese Studien offenbaren die Vorteile einer Bildgebung und regionalen Betrachtung der Lungenmechanik unter Beatmung im Vergleich zur standardisierten Anwendung von FiO<sub>2</sub>/PEEP-Tabellen.

### **Titrationalgorithmus und verschiedene Titrationsparameter**

In Studien, in denen EIT dazu genutzt wird, das optimale PEEP-Level zu finden, wurde der PEEP oft retrospektiv bestimmt [117, 124]. Wenn eine prospektive PEEP-Titration vorgenommen wurde, erfolgte dies auch in den neueren Studien mit standardisierten inkrementellen-dekrementellen oder dekrementellen PEEP-Titrationsen [101, 102, 115, 120, 121, 125, 126]. Die hier vorgestellte Studie verfolgt einen individuelleren prospektiven Ansatz. Nach jedem PEEP-Schritt kann erneut auf die aktuellen Gegebenheiten reagiert werden. [109]

Der entwickelte Titrationsalgorithmus sollte dabei möglichst einfach anwendbar sein, sowohl für die Validierung in größeren Studien als auch später für den Einsatz auf pädiatrischen Intensivstationen.

Daher wurde sich bei dieser EIT-gesteuerten Beatmung auf die Betrachtung der regionalen Compliance anhand von nur zwei EIT-Parametern (Compliance Gewinn/Verlust und Überdehnung/Kollaps) beschränkt. Dieses Außerachtlassen anderer EIT-Parameter hat jedoch auch Nachteile. So ist es bei einer EIT-gesteuerten PEEP-Titration mit dem hier vorgestellten Algorithmus teils schwierig zu interpretieren, ob das nächst höhere oder niedrigere PEEP-Level als optimal gewählt werden sollte. Dies ist der Fall, wenn in der dekrementellen Phase der Titration bei einem PEEP-Wert noch deutlich Überdehnung sichtbar ist, beim dem nächst niedrigeren PEEP-Wert jedoch schon Kollaps sichtbar wird und der Index ODCL auf beiden PEEP-Stufen annähernd gleich ist. Wie beschrieben, ist aktuell unklar, ob es lungenprotektiver ist, geringfügigen Kollaps zu tolerieren oder durch die Rekrutierung mehr Überdehnung zu akzeptieren. Für eine fundierte Entscheidung wäre es in so einem Fall hilfreich, einen weiteren EIT-Parameter (z. B. Ventilation-Delay oder GI) hinzuzuziehen. Dies sollte in einer

Folgestudie in Betracht gezogen werden. Tendenziell war in dieser Studie zu beobachten, dass bei der Wahl des niedrigeren PEEP-Levels im nachfolgenden Kontrollzeitraum nochmals rekrutiert werden musste.

Kombiniert ließen verschiedene EIT-Parameter mehr Rückschlüsse auf die aktuelle Beatmungssituation zu. Der Nachteil ist hierbei der Verlust der Anwenderfreundlichkeit durch einen komplizierteren Algorithmus im klinischen Alltag. Daher scheint es weiterhin sinnvoll, sich auf einen oder wenige Parameter zu beschränken. Der Parameter ODCL scheint dafür geeignet. Durch eine PEEP-Festlegung mittels ODCL im Vergleich zur globalen Compliance konnten Atelektasen signifikant reduziert werden [115]. Beim Parameter GI scheint das notwendige PEEP-Level in einer aktuellen Studie eher überschätzt zu werden, was zu mehr Überdehnung führen könnte [119].

Auch in der Studie von He et al. [121] wurde der Parameter ODCL bei einer dekrementellen PEEP-Titration verwendet. Falls der als optimal ermittelte PEEP, wie gerade beschrieben, zwischen den durchlaufenen PEEP-Stufen lag, wurde die PEEP-Entscheidung anhand des GI getroffen. Dieses Vorgehen scheint praktikabel und wurde auch in der Studie von Hsu et al. genutzt [120]. In einer Studie aus dem Jahr 2021 [127] wurde inzwischen ein ähnlich individueller, prospektiver Ansatz zur EIT-gesteuerten PEEP-Titration wie in der hier vorgestellten Pilotstudie verfolgt. Dabei sollten mittels der regionalen Compliance-Messung in vier ROIs der PEEP und das Tidalvolumen angepasst werden. In einem komplexen Algorithmus wurden über vier Stunden regelmäßig das Rekrutierungspotenzial, die Überdehnung und die tidale Rekrutierung geprüft. Dies führte in Konkordanz mit den Ergebnissen der hier vorgestellten Studie zu höheren PEEP-Werten und einer verbesserten Oxygenierung. Die Tidalvolumina blieben gleich und es kam zu weniger tidaler Rekrutierung. Dabei wurden die Spannung (Stress) und Dehnung (Strain) der Lunge gemessen. Diese erhöhten sich zwar durch die EIT-gesteuerte Beatmungseinstellung, blieben jedoch im Bereich der als physiologisch festgelegten Werte. Dieser Algorithmus scheint ebenfalls relevant für eine wiederholte individuelle Beatmungseinstellung. Der entscheidende Nachteil für die routinemäßige Anwendung scheint die Komplexität des Ablaufes zu sein.

Aktuell kann nur durch CT-Untersuchungen ein genauerer Einblick in die Ventilationsverteilung der ARDS-kranken Lunge als durch die EIT gegeben werden. Jedoch sind diese nicht akut und schnell auf der Intensivstation verfügbar. Sie bieten nur eine Momentaufnahme, ohne die Möglichkeit, die Auswirkungen verschiedener Beatmungsstrategien über die Zeit regelmäßig zu beobachten. Dazu kommt die Strahlenbelastung durch wiederholte CT-Untersuchungen.

### **Einschränkungen**

Es gibt einige Einschränkungen der hier vorgestellten Pilotstudie. Die geringe Fallzahl ist der Tatsache geschuldet, dass ARDS in der Pädiatrie ein seltenes Krankheitsbild ist [109]. Im gewählten Studienzeitraum waren die Fallzahlen besonders gering. Da dies als Machbarkeitsstudie konzipiert war, wurde eine geringe Fallzahl bereits zu Studienbeginn akzeptiert. Die Durchführbarkeit einer EIT-gesteuerten PEEP-Titration bei pädiatrischen Patienten konnte gezeigt werden. Jedoch sollten die Ergebnisse in einer größer angelegten Studie validiert werden. Alle Patienten, die im Rekrutierungszeitraum die Einschlusskriterien erfüllten, hatten eine relevante Grunderkrankung. Dies ist allerdings typisch für die pädiatrische Patientenpopulation mit PARDS. Der Großteil der Patienten hatte eine schwere neurologische Grunderkrankung. Aus diesem Grund kann nicht vom aktuellen Patientenkollektiv auf die Grundgesamtheit der pädiatrischen Patienten rückgeschlossen werden. Da die Ätiologie eines ARDS unterschiedlich sein kann, ist auch das Ansprechen auf Rekrutierungsmanöver wie PEEP-Titrations unterschiedlich. So scheint ein sekundäres ARDS, z. B. im Rahmen einer Sepsis, besser auf eine Rekrutierung mittels PEEP-Erhöhung anzusprechen als ein primäres ARDS [10]. Sieben von acht Patienten in dieser Studie hatten ein primäres ARDS aufgrund einer pulmonalen Infektion. So ist davon auszugehen, dass ein anderes Patientenkollektiv mit einer sich unterscheidenden ätiologischen Verteilung des ARDS zu anderen Ergebnissen geführt hätte.

Des Weiteren ist festzustellen, dass kein Patient an einem nach Berlin-Definition oder nach PALICC-Kriterien schweren ARDS litt. Daher ist hier explizit zu erwähnen, dass sich die Ergebnisse ausschließlich auf Kinder mit mildem bis moderatem ARDS beziehen.

Rückblickend wären die aktuelleren und pädiatrisch fokussierten PALICC-Kriterien als Einschlusskriterien geeigneter als die Berlin-Definition. Da diese jedoch erst nach Studienbeginn veröffentlicht wurden, wurde während der Pilotstudie weiter die Berlin-Definition verwendet. Dies geschah, um die Einschlusskriterien innerhalb des Rekrutierungszeitraums einheitlich zu halten.

Atelektasen und im Verlauf rekrutiertes Lungengewebe wurden nur durch die EIT-Messungen bestimmt. Auf eine Verifizierung mittels CT-Aufnahmen vor und nach der Titration wurde aufgrund der gerade im Kindesalter unzumutbaren Strahlenbelastung verzichtet. Jedoch zeigten Studien in der Vergangenheit eine gute Korrelation von EIT- und CT-Bildern in Bezug auf die Erkennung von atelektatischem Gewebe [94, 99, 103].

Die Durchführung der EIT-Messungen geschah nur auf einer Ebene entlang der kraniokaudalen Achse. Laut Herstellerangaben sind damit 10–30 % des gesamten Lungengewebes abgebildet [107]. Die Positionierung etwas unterhalb der Mamillarlinie macht es wahrscheinlich, dass die relevanten Areale erfasst wurden [128, 129]. Dennoch können Phänomene unter- oder oberhalb der Messebene verborgen bleiben. [109]

Eine der relevantesten Limitationen der Studie ist die fehlende Kontrollgruppe. Dies ist dem Studiendesign als Machbarkeitsstudie und den geringen pädiatrischen Fallzahlen geschuldet. Um genügend Patienten für eine randomisierte Studie mit Kontrollgruppe zu rekrutieren, ist eine groß angelegte multizentrische Studie nötig. Um dann die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Studienzentren zu gewährleisten, war jedoch zunächst die Entwicklung und Validierung eines einheitlich durchführbaren Algorithmus zur PEEP-Titration notwendig. Dies konnte die vorliegende Studie leisten. Die Ergebnisse in Bezug auf die Veränderung der Atemmechanik und des Gasaustausches sollten jedoch mit Vorsicht betrachtet werden. So ist es möglich, dass eine vermehrte ärztliche Kontrolle und regelmäßige PEEP-Anpassungen anhand klinischer Kriterien, auch ohne EIT-Steuerung, zu einer Verbesserung der Atemmechanik und des Gasaustausches geführt hätten [109]. Daher sollte in nachfolgenden Studien darauf geachtet werden, dass eine Kontrollgruppe ebenfalls eine regelmäßige klinische PEEP-Anpassung erfährt.

Aussagen zum Patienten-Outcome sind in diesem Studiendesign nicht möglich. Auch eine histopathologische Untersuchung des Lungengewebes, um beatmungsassoziierte Lungenschäden festzustellen, war nur in der vorangehenden tierexperimentellen Studie möglich. Ergebnisse wie die Reduktion von atelektatischem Gewebe und der verringerte Driving Pressure können somit nur als Hinweise auf eine möglicherweise lungenprotektivere Beatmung verstanden werden. [109]

### **Aussicht**

Diese sowie weitere aktuelle Studien zeigen eine EIT-gesteuerte Beatmung als vielversprechenden Weg zur individuellen Beatmungstherapie. Zurzeit wird diese Technologie noch hauptsächlich im Rahmen von Studien angewendet. Um ein breites Anwendungsfeld zu finden und auf den meisten Intensivstationen regelmäßig zum Einsatz zu kommen, müssen wie in der vorliegenden Pilotstudie verschiedene Algorithmen für die jeweiligen Anwendungsbereiche entwickelt und auf ihre Durchführbarkeit geprüft werden. Danach sollten sie in weiteren Studien validiert werden und das Patienten-Outcome sollte beschrieben werden.

Schon während der Studiendurchführung wurde die PulmoVista-Software weiterentwickelt. Diese ist inzwischen anwenderfreundlicher, auch für Nichtstudienpatienten. Mehrere kommerzielle EIT-Hersteller haben inzwischen Kindergürtel im Angebot. Dies lässt in Zukunft auch mehr Studien an jüngeren Patienten zu.

Auch für individuelle Beatmungsstrategien bei adulten ARDS-Patienten ist der hier vorgestellte Algorithmus aufgrund des Einblicks in die regionale Atemmechanik relevant. Jeder Patient profitiert von einer einfachen Anwendung einer Bildgebung am Patientenbett ohne Transportwege und ohne Strahlenbelastung. Besonders relevant ist dies jedoch für die vulnerable pädiatrische Patientengruppe. Insbesondere die Neu- und Frühgeborenen könnten in Zukunft von der nichtinvasiven und strahlungsfreien Technologie profitieren. Die Patienten könnten nicht nur durch die vermehrte Bedside-Anwendung zur individuellen Beatmungseinstellung profitieren, sondern auch durch die frühzeitige Erkennung von Komplikationen bei kontinuierlichem Einsatz. Gegebenenfalls ließe sich dadurch Röntgendiagnostik einsparen. Dafür müssten für die verschiedenen Anwendungsfelder (Komplikationserkennung,

PEEP-Titration etc.) Algorithmen und EIT-Parameter festgelegt werden und in größeren Outcome-Studien validiert werden. Dann könnte die Technologie mit ihren jeweiligen Anwendungsmöglichkeiten auch auf den meisten Kinderintensivstationen in den klinischen Alltag integriert werden.

## 5. Zusammenfassung

Eine lungenprotektive Beatmung ist bei allen pädiatrischen ARDS-Patienten essenziell. Dabei bestehen vor allem bzgl. der PEEP-Einstellung und der Anwendung von Rekrutierungsmanövern Unklarheiten, welcher Patient von welcher Beatmungsstrategie profitiert. Daher sollte in der Pilotstudie eine individuelle Beatmungsstrategie zur PEEP-Titration bei pädiatrischen ARDS-Patienten auf ihre Durchführbarkeit geprüft werden. Mittels EIT sollte der PEEP so titriert werden, dass eine Rekrutierung von Lungengewebe erfolgt und die auftretende Überdehnung von zuvor bereits gut belüfteten Arealen möglichst geringgehalten wird. Dazu wurden auf zwei pädiatrischen Intensivstationen acht Patienten mit frühem ARDS nach Berlin-Definition rekrutiert. Diese wurden lungenprotektiv mit gleichbleibendem Driving Pressure beatmet. Für die Patientensicherheit wurden die Minimal- und Maximalwerte der ARDS-Network-High/Low-PEEP-Tabellen als Grenzen der PEEP-Einstellung festgelegt. An drei aufeinanderfolgenden Tagen wurde eine EIT-gesteuerte PEEP-Titration anhand der regionalen Compliance vorgenommen. Der Titrationsalgorithmus begann mit einer Erhöhung des PEEP in 4 mbar Schritten, um atelektatische Lungenareale zu rekrutieren. Danach erfolgte eine PEEP-Reduktion in 2 mbar Schritten, um nun vorhandene Überdehnung zu reduzieren, bis erneuter Kollaps von Lungenarealen mittels EIT sichtbar wurde. Das so eingestellte PEEP-Level wurde zunächst beibehalten. Es erfolgte eine stündliche Kontrolle der regionalen Compliance-Werte. Nahm der gemessene Kollaps im Verlauf wieder zu, wurde erneut rekrutiert.

Durch die Titration wurden die mittels EIT als kollabiert klassifizierten Areale im Mittel um  $-9,9\%$  (95 % KI  $[-15,3, -4,5]$ ,  $p < 0,001$ ) reduziert. Auf dem durch die Titration ausgewählten PEEP-Level war kein signifikanter Anstieg der Überdehnung nachweisbar ( $0,8\%$ , 95 % KI  $[-2,9, 4,5]$ ,  $p = 0,650$ ). Im Schnitt wurde der PEEP durch den Titrationsalgorithmus erhöht ( $1,4$  mbar, 95 % KI  $[0,6; 2,2]$ ,  $p = 0,008$ ). Die globale Compliance verbesserte sich ( $1,3$  ml/mbar, 95 % KI  $[-0,3, 3,0]$ ,  $p = 0,026$ ); ebenso der Gasaustausch ( $\text{PaO}_2$ :  $17,6$  mmHg, 95 % KI  $[7,8, 27,5]$ ,  $p = 0,0039$ ;  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ :  $55,2$  mmHg, 95 % KI  $[27,3, 83,2]$ ,  $p < 0,001$ ). Die angestrebte EIT-gesteuerte PEEP-Titration mittels regionaler Compliance war somit erfolgreich durchführbar. Die Auswirkungen auf Atemmechanik,

Gasaustausch und vor allem auf das Patientenoutcome müssen in umfangreicheren Studien weiter geprüft werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Gortner L, Moller J, Reiss I, North American European Consensus C. [ARDS/ALI in Childhood: treatment guideline]. *Klinische Padiatrie*. 2011;223(7):440-444.
2. Narendra DK, Hess DR, Sessler CN, Belete HM, Guntupalli KK, Khusid F, Carpati CM, Astiz ME, Raouf S. Update in Management of Severe Hypoxemic Respiratory Failure. *Chest*. 2017.
3. Ashbaugh D, Boyd Bigelow D, Petty T, Levine B. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. *The Lancet*. 1967;290(7511):319-323.
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R. Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee. *J Crit Care*. 1994;9(1):72-81.
5. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin; Schaible T, Dohna-Schwake C, Denger S, Bosk A, Brenner S, Fuchs H, Göpel W, Hoffmann F, Höhn T, Huth RG, Kumpf M, Leonhardt A, Roll C, Sasse M, Schrod L, Singer D, Wense A, Wirbelauer J. Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen im Kindesalter (pädiatrisches ARDS, PARDS). 4. Auflage [Internet]. Berlin: AWMF online; 2021 [zitiert 26. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-017.html>.
6. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama*. 2012;307(23):2526-2533.
7. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent JL, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573-1582.
8. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: Consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015, 16(5):428-439.
9. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, Courtney SE, Danhaive O, Carnielli VP, Zimmermann LJ, Kneyber MCJ, Tissieres P, Brierley J, Conti G, Pillow JJ, Rimensberger PC. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):657-666.
10. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):3-11.
11. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, Barbas CS, Chiaranda M, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl*. 2003;42:48s-56s.
12. Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2017;5(14):282.
13. Cochi SE, Kempker JA, Annangi S, Kramer MR, Martin GS. Mortality Trends of Acute Respiratory Distress Syndrome in the United States from 1999 to 2013. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(10):1742-1751.
14. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A, Investigators LS, Group ET. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
15. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-1349.

16. Oczenski W, Andel H, Werba A. *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. 9. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012
17. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):995-1001.
18. Schouten LR, Veltkamp F, Bos AP, van Woensel JB, Serpa Neto A, Schultz MJ, Wösten-van Asperen RM. Incidence and Mortality of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2016;44(4):819-829.
19. Parvathaneni K, Belani S, Leung D, Newth CJ, Khemani RG. Evaluating the Performance of the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(1):17-25.
20. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, Morzov R, Klein MJ, Yehya N, Willson D, Kneyber MCJ, Lillie J, Fernandez A, Newth CJL, Jouvet P, Thomas NJ, Pediatric Acute Respiratory Distress syndrome I, Epidemiology I, Pediatric Acute Lung I, Sepsis Investigators N. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):115-128.
21. Dowell JC, Parvathaneni K, Thomas NJ, Khemani RG, Yehya N. Epidemiology of Cause of Death in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2018;46(11):1811-1819.
22. Yehya N, Harhay MO, Klein MJ, Shein SL, Piñeres-Olave BE, Izquierdo L, Sapru A, Emeriaud G, Spinella PC, Flori HR, Dahmer MK, Maddux AB, Lopez-Fernandez YM, Haileselassie B, Hsing DD, Chima RS, Hassinger AB, Valentine SL, Rowan CM, Kneyber MCJ, Smith LS, Khemani RG, Thomas NJ. Predicting Mortality in Children With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Incidence and Epidemiology Study. *Crit Care Med*. 2020;48(6):e514-e522.
23. Spieth PM, Güldner A, Gama de Abreu M. [Acute respiratory distress syndrome : Basic principles and treatment]. *Anaesthesist*. 2017;66(7):539-552.
24. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, Herridge M, Randolph AG, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):18.
25. Bhattacharya J, Matthay MA. Regulation and repair of the alveolar-capillary barrier in acute lung injury. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:593-615.
26. Gottschaldt U. RAW. Pathophysiologie des Lungenversagens. *Anästhesiologie & Intensivmedizin (A&I)*. 2018;Nummer 5-2018:249-264.
27. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2019;40(1):31-39.
28. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med*. 2005;31(6):776-784.
29. Price LC, McAuley DF, Marino PS, Finney SJ, Griffiths MJ, Wort SJ. Pathophysiology of pulmonary hypertension in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302(9):L803-815.
30. Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, May AK, Kangelaris KN, Matthay MA, Ware LB. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies. *Chest*. 2015;147(6):1539-1548.
31. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):611-620.
32. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT, Calfee CS. Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotypes Respond Differently to Randomized Fluid Management Strategy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):331-338.
33. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, Matthay MA, Hackett J, Shankar-Hari M, McDowell C, Laffey JG, O'Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress

- syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(9):691-698.
34. Tomaszewski JF, Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clinics in chest medicine*. 2000;21(3):435-466.
  35. Spieth PM, Güldner A, Gama de Abreu M. Akutes Lungenversagen. *Der Anaesthesist*. 2017;66(7):539-552.
  36. Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Ballén-Barragán A, Matute-Bello G. Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a Complex Relationship. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(6):844-850.
  37. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Peñuelas O, Cortés-Puch I, Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Frutos-Vivar F. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):761-767.
  38. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2021;398(10300):622-637.
  39. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult. 2. *N Engl J Med*. 1972;287(15):743-752.
  40. Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW, Marglin SI, Butler J. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography. *Jama*. 1986;255(18):2463-2465.
  41. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, Marcolin R, Fumagalli R, Vesconi S, Rossi GP, Rossi F, Baglioni S, Bassi F, Natri G, Pesenti A. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med*. 1986;12(3):137-142.
  42. Gattinoni L, Pesenti A. ARDS: the non-homogeneous lung; facts and hypothesis. *Intensive Crit Care Dig*. 1987;6:1-4.
  43. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1701-1711.
  44. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):294-323.
  45. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992;18(6):319-321.
  46. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(5):1159-1164.
  47. Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, Wilson RS, Laver MB. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1973;1(4):181-186.
  48. Fichtner F, Mörer O, Laudi S, Weber-Carstens S, Kaisers U. S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“. *DIVI*. 2017;4:154-163.
  49. Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med*. 2004;32(1):250-255.
  50. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000, 342(18):1301-1308.
  51. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33(1):1-6; discussion 230-232.
  52. Fan E, Sorbo LD, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Ulerik E, Brozek J, Brochard LJ. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice

- Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(9):1253-1263.
53. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *Lancet*. 2003;361(9354):332-340.
  54. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-755.
  55. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006, 354(24):2564-2575.
  56. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, Blackwood B, Fan E. Conservative fluid management or dereuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017;43(2):155-170.
  57. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L, Group PS. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168.
  58. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guerin C, Prat G, Morange S, Roch A. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-1116.
  59. Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, Hite RD, Hou PC, Hough CL, Iwashyna TJ, Khan A, Liu KD, Talmor D, Thompson BT, Ulysse CA, Yealy DM, Angus DC. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(21):1997-2008.
  60. de Jager P, Burgerhof JG, van Heerde M, Albers MJ, Markhorst DG, Kneyber MC. Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis of observational studies\*. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2461-2472.
  61. Valentine SL, Sapru A, Higgerson RA, Spinella PC, Flori HR, Graham DA, Brett M, Convery M, Christie LM, Karamessinis L, Randolph AG. Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Critical care medicine*. 2012;40(10):2883-2889.
  62. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, Losappio S, Gattinoni L, Marini JJ. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):122-130.
  63. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, Marini JJ, Gattinoni L. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):131-140.
  64. Eisner MD, Thompson BT, Schoenfeld D, Anzueto A, Matthay MA. Airway pressures and early barotrauma in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):978-982.
  65. Alviar CL, Miller PE, McAreavey D, Katz JN, Lee B, Moriyama B, Soble J, van Diepen S, Solomon MA, Morrow DA. Positive Pressure Ventilation in the Cardiac Intensive Care Unit. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(13):1532-1553.
  66. NIH NHLBI ARDS Clinical Network. Mechanical Ventilation Protocol Summary [Internet]. NHLBI ARDS Network; 2008 [zitiert 26. Februar 2023]. Verfügbar unter: [http://www.ardsnet.org/files/ventilator\\_protocol\\_2008-07.pdf](http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf).

67. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004, 351(4):327-336.
68. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med*. 1975;292(6):284-289.
69. Hickling KG. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):69-78.
70. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA*. 1993;269(16):2122-2127.
71. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, Novack V, Loring SH. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2095-2104.
72. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-873.
73. Khemani RG, Parvathaneni K, Yehya N, Bhalla AK, Thomas NJ, Newth CJL. Positive End-Expiratory Pressure Lower Than the ARDS Network Protocol Is Associated with Higher Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):77-89.
74. Kasenda B, Sauerbrei W, Royston P, Mercat A, Slutsky AS, Cook D, Guyatt GH, Brochard L, Richard JC, Stewart TE, Meade M, Briel M. Multivariable fractional polynomial interaction to investigate continuous effect modifiers in a meta-analysis on higher versus lower PEEP for patients with ARDS. *BMJ Open*. 2016;6(9):e011148.
75. Sahetya SK, Brower RG. Lung Recruitment and Titrated PEEP in Moderate to Severe ARDS: Is the Door Closing on the Open Lung? *Jama*. 2017;318(14):1327-1329.
76. Suzumura EA, Figueiró M, Normilio-Silva K, Laranjeira L, Oliveira C, Buehler AM, Bugano D, Passos Amato MB, Ribeiro Carvalho CR, Berwanger O, Cavalcanti AB. Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2014;40(9):1227-1240.
77. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators; Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimaraes HP, Romano ER, Regenga MM, Taniguchi LNT, Teixeira C, Pinheiro de Oliveira R, Machado FR, Diaz-Quijano FA, Filho MSA, Maia IS, Caser EB, Filho WO, Borges MC, Martins PA, Matsui M, Ospina-Tascon GA, Giancursi TS, Giraldo-Ramirez ND, Vieira SRR, Assef M, Hasan MS, Szczeklik W, Rios F, Amato MBP, Berwanger O, Ribeiro de Carvalho CR. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017, 318(14):1335-1345.
78. Putensen C, Wrigge H, Zinserling J. Electrical impedance tomography guided ventilation therapy. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(3):344-350.
79. Wolf GK, Arnold JH. Noninvasive assessment of lung volume: respiratory inductance plethysmography and electrical impedance tomography. *Critical care medicine*. 2005;33(3 Suppl):163-169.
80. Barber DC, Brown BH. Applied potential tomography. *Journal of Physics E: Scientific Instruments*. 1984;17(9):723-733.

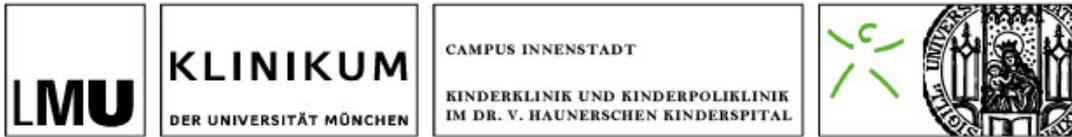
81. Brown BH, Barber DC, Seagar AD. Applied potential tomography: possible clinical applications. *Clinical physics and physiological measurement : an official journal of the Hospital Physicists' Association, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik and the European Federation of Organisations for Medical Physics.* 1985;6(2):109-121.
82. Teschner E, Imhoff M. *Elektrische Impedanztomographie: Von der Idee zur Anwendung des regionalen Beatmungsmonitorings.* 1. Auflage. Lübeck: Drägerwerk AG & Co. KGaA; 2011.
83. Barber DC. A review of image reconstruction techniques for electrical impedance tomography. *Med Phys.* 1989;16(2):162-169.
84. Faes TJ, van der Meij HA, de Munck JC, Heethaar RM. The electric resistivity of human tissues (100 Hz-10 MHz): a meta-analysis of review studies. *Physiol Meas.* 1999;20(4):R1-10.
85. Nopp P, Rapp E, Pfutzner H, Nakesch H, Ruhsam C. Dielectric properties of lung tissue as a function of air content. *Physics in medicine and biology.* 1993;38(6):699-716.
86. Nopp P, Harris ND, Zhao TX, Brown BH. Model for the dielectric properties of human lung tissue against frequency and air content. *Med Biol Eng Comput.* 1997;35(6):695-702.
87. Frerichs I, Amato MB, van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B, Bodenstern M, Gagnon H, Bohm SH, Teschner E, Stenqvist O, Mauri T, Torsani V, Camporota L, Schibler A, Wolf GK, Gommers D, Leonhardt S, Adler A, TREND study group. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRAnslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax.* 2017;72(1):83-93.
88. Rosemeier I. WGK. *Elektrische Impedanztomografie Individuelle Beatmung in der Neonatologie und Pädiatrie.* *Neonatalogie Scan* 2020;09(01):65 - 77.
89. Mauri T, Bellani G, Confalonieri A, Tagliabue P, Turella M, Coppadoro A, Citerio G, Patroniti N, Pesenti A. Topographic distribution of tidal ventilation in acute respiratory distress syndrome: effects of positive end-expiratory pressure and pressure support. *Crit Care Med.* 2013;41(7):1664-1673.
90. Frerichs I, Dargaville PA, Dudykevych T, Rimensberger PC. Electrical impedance tomography: a method for monitoring regional lung aeration and tidal volume distribution? *Intensive Care Med.* 2003;29(12):2312-2316.
91. Zhao Z, Möller K, Steinmann D, Frerichs I, Guttmann J. Evaluation of an electrical impedance tomography-based Global Inhomogeneity Index for pulmonary ventilation distribution. *Intensive Care Med.* 2009;35(11):1900-1906.
92. Vogt B, Pulletz S, Elke G, Zhao Z, Zabel P, Weiler N, Frerichs I. Spatial and temporal heterogeneity of regional lung ventilation determined by electrical impedance tomography during pulmonary function testing. *Journal of applied physiology.* 2012;113(7):1154-1161.
93. Frerichs I, Hahn G, Golisch W, Kurpitz M, Burchardi H, Hellige G. Monitoring perioperative changes in distribution of pulmonary ventilation by functional electrical impedance tomography. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(6):721-726.
94. Wrigge H, Zinserling J, Muders T, Varelmann D, Gunther U, von der Groeben C, Magnusson A, Hedenstierna G, Putensen C. Electrical impedance tomography compared with thoracic computed tomography during a slow inflation maneuver in experimental models of lung injury. *Crit Care Med.* 2008;36(3):903-909.
95. Gomez-Laberge C, Rettig JS, Smallwood CD, Boyd TK, Arnold JH, Wolf GK. Interaction of dependent and non-dependent regions of the acutely injured lung during a stepwise recruitment manoeuvre. *Physiol Meas.* 2013;34(2):163-177.
96. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Jr., Bohm SH, Amato MB. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med.* 2009;35(6):1132-1137.
97. Gomez-Laberge C, Arnold JH, Wolf GK. A unified approach for EIT imaging of regional overdistension and atelectasis in acute lung injury. *IEEE Trans Med Imaging.* 2012;31(3):834-842.

98. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, Weisser G, Hahn G, Dudykevych T, Quintel M, Hellige G. Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. *J Appl Physiol*. 2002;93(2):660-666.
99. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caramez MP, Tanaka H, Sipmann FS, Santos DC, Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):791-800.
100. Dargaville PA, Rimensberger PC, Frerichs I. Regional tidal ventilation and compliance during a stepwise vital capacity manoeuvre. *Intensive Care Med*. 2010;36(11):1953-1961.
101. Karsten J, Grusnick C, Paarmann H, Heringlake M, Heinze H. Positive end-expiratory pressure titration at bedside using electrical impedance tomography in post-operative cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(6):723-732.
102. Blankman P, Hasan D, Erik G, Gommers D. Detection of 'best' positive end-expiratory pressure derived from electrical impedance tomography parameters during a decremental positive end-expiratory pressure trial. *Crit Care*. 2014;18(3):R95.
103. Wolf GK, Gomez-Laberge C, Rettig JS, Vargas SO, Smallwood CD, Prabhu SP, Vitali SH, Zurakowski D, Arnold JH. Mechanical ventilation guided by electrical impedance tomography in experimental acute lung injury. *Critical care medicine*. 2013;41(5):1296-1304.
104. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, Slutsky AS, Marco Ranieri V. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*. 2002;96(4):795-802.
105. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother*. 2000;34(9):1066-1069.
106. Anderson P, Knoben J, Troutman W. *Handbook of clinical drug data*. New York: McGraw-Hill Professional; 2001.
107. Teschner E, Imhoff M, Leonhardt S. *Elektrische Impedanztomographie: Von der Idee zur Anwendung des regionalen Beatmungsmonitorings*, 2. Auflage. Lübeck: Drägerwerk AG & Co. KGaA; 2016.
108. Drägerwerk AG & Co. KGaA. *Gebrauchsanweisung PulmoVista 500*. 1. Auflage. Lübeck: Drägerwerk AG & Co. KGaA; 2013.
109. Rosemeier I, Reiter K, Obermeier V, Wolf GK. Mechanical Ventilation Guided by Electrical Impedance Tomography in Children With Acute Lung Injury. *Critical Care Explorations*. 2019;1(7):e0020.
110. Brown SM, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Schoenfeld D, Hou PC, Thompson BT, Brower RG, Collaborators NNPN. Nonlinear Imputation of Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> From Spo<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest*. 2016;150(2):307-313.
111. Ellis RK. Determination of PO<sub>2</sub> from saturation. *Journal of applied physiology*. 1989;67(2):902.
112. Severinghaus JW. Simple, accurate equations for human blood O<sub>2</sub> dissociation computations. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;46(3):599-602.
113. Brown SM, Duggal A, Hou PC, Tidswell M, Khan A, Exline M, Park PK, Schoenfeld DA, Liu M, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Hough CL, Rivers E, Thompson BT, Brower RG; National Institutes of Health (NIH)/National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury (PETAL) Network. Nonlinear Imputation of PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> From SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> Among Mechanically Ventilated Patients in the ICU: A Prospective, Observational Study. *Crit Care Med*. 2017;45(8):1317-1324.
114. Wolf GK, Gomez-Laberge C, Kheir JN, Zurakowski D, Walsh BK, Adler A, Arnold JH. Reversal of dependent lung collapse predicts response to lung recruitment in children with early acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(5):509-515.

115. Karsten J, Voigt N, Gillmann HJ, Stueber T. Determination of optimal positive end-expiratory pressure based on respiratory compliance and electrical impedance tomography: a pilot clinical comparative trial. *Biomed Tech (Berl)*. 2018.
116. Heines SJH, Strauch U, van de Poll MCG, Roekaerts P, Bergmans D. Clinical implementation of electric impedance tomography in the treatment of ARDS: a single centre experience. *J Clin Monit Comput*. 2018.
117. Ren H, Xie L, Wang Z, Tang X, Ning B, Teng T, Qian J, Wang Y, Fu L, Zhao Z, Xiang L. Comparison of Global and Regional Compliance-Guided Positive End-Expiratory Pressure Titration on Regional Lung Ventilation in Moderate-to-Severe Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:805680.
118. Hochhausen N, Biener I, Rossaint R, Follmann A, Bleilevens C, Braunschweig T, Leonhardt S, Czaplik M. Optimizing PEEP by Electrical Impedance Tomography in a Porcine Animal Model of ARDS. *Respir Care*. 2017;62(3):340-349.
119. Heines SJH, de Jongh SAM, Strauch U, van der Horst ICC, van de Poll MCG, Bergmans D. The global inhomogeneity index assessed by electrical impedance tomography overestimates PEEP requirement in patients with ARDS: an observational study. *BMC Anesthesiol*. 2022;22(1):258.
120. Hsu HJ, Chang HT, Zhao Z, Wang PH, Zhang JH, Chen YS, Frerichs I, Möller K, Fu F, Hsu HS, Chuang SP, Hsia HY, Yen DH. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure-volume curve: a randomized trial in moderate to severe ARDS. *Physiol Meas*. 2021;42(1):014002.
121. He H, Chi Y, Yang Y, Yuan S, Long Y, Zhao P, Frerichs I, Fu F, Möller K, Zhao Z. Early individualized positive end-expiratory pressure guided by electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Crit Care*. 2021;25(1):230.
122. Gibot S, Conrad M, Courte G, Cravoisy A. Positive End-Expiratory Pressure Setting in COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: Comparison Between Electrical Impedance Tomography, PEEP/FiO<sub>2</sub> Tables, and Transpulmonary Pressure. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:720920.
123. Mi L, Chi Y, Yuan S, He H, Long Y, Frerichs I, Zhao Z. Effect of Prone Positioning With Individualized Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome Using Electrical Impedance Tomography. *Front Physiol*. 2022;13:906302.
124. Zhao Z, Steinmann D, Frerichs I, Guttman J, Moller K. PEEP titration guided by ventilation homogeneity: a feasibility study using electrical impedance tomography. *Crit Care*. 2010;14(1):R8.
125. Franchineau G, Brechot N, Lebreton G, Hekimian G, Nieszowska A, Trouillet JL, Leprince P, Chastre J, Luyt CE, Combes A, Schmidt M. Bedside Contribution of Electrical Impedance Tomography to Setting Positive End-Expiratory Pressure for Extracorporeal Membrane Oxygenation-treated Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):447-457.
126. Long Y, Liu DW, He HW, Zhao ZQ. Positive End-expiratory Pressure Titration after Alveolar Recruitment Directed by Electrical Impedance Tomography. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(11):1421-1427.
127. Becher T, Buchholz V, Hassel D, Meinel T, Schädler D, Frerichs I, Weiler N. Individualization of PEEP and tidal volume in ARDS patients with electrical impedance tomography: a pilot feasibility study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):89.
128. Reske AW, Hepp P, Heine C, Schmidt K, Seiwerts M, Gottschaldt U, Reske AP. Analysis of the non-aerated lung volume in combinations of single computed tomography slices – is extrapolation to the entire lung feasible? *Critical Care*. 2007;11(2):P206.
129. Karsten J, Stueber T, Voigt N, Teschner E, Heinze H. Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: a prospective observational study. *Crit Care*. 2016;20:3.

## 7. Anhang

### Patienteninformation und Einwilligungserklärung



Klinikum der Universität München, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Lindwurmstr. 4, 80687 München

PD Dr. med. Karl Reiter  
Leiter Pädiatrische Intensivstation

Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Klinikum der Universität München  
Campus Innenstadt

Tel.: +49 (0)89 2900-53125  
Fax: +49 (0)89 2900-29208  
[karl.reiter@med.uni-muenchen.de](mailto:karl.reiter@med.uni-muenchen.de)  
[www.klinikum.uni-muenchen.de](http://www.klinikum.uni-muenchen.de)

Postanschrift:  
Lindwurmstr. 9  
D-80687 München

- Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:  
ck/gg

München,

### Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Studienleiter:

Chefarzt Priv.-Doz. Dr. med. habil. Gerhard Wolf  
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin  
Neonatologe, Spezielle pädiatrische Intensivmedizin  
Klinikum Traunstein  
Cuno-Niggel-Straße 3  
83278 Traunstein

Sekretariat

T 0861 705-1552

F 0861 705-1438

Studienleiter am Dr. von Haunerschen Kinderspital München:

PD Dr. med. Karl Reiter  
Leiter Pädiatrische Intensivstation  
Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Klinikum der Universität München

Tel.: 089 4400-53125

**Patientenname (Vor- und Nachname):** .....

**Geburtsdatum:** .....

**Diagnose:** .....

**Das Aufklärungsgespräch erfolgte am:** .....

**durch:** .....

**Name der beiden Elternteile**

**(Vor- und Nachname):** .....

**(Vor- und Nachname):** .....

Director der Klinik: Prof. Dr. Christoph Klein

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Axel-Walter Jauch (Vorsteher), Kaufmännischer Direktor: Gerd Haselowski  
Pflegedirektorin: Helle Dohken, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser (Dekan)  
Institutionskennzeichen: 290 919 030, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE016886017

**Titel der Studie:**

**Pilotstudie zur Titration des positiven end-expiratorischen Druckes während lungenprotektiver Beatmung bei ARDS-Patienten basiert auf nicht invasiver Bildgebung in Echtzeit mittels Elektrischer Impedanztomografie**

Sie werden gefragt ob Sie einwilligen dass bei Ihrem Kind folgende Behandlung während der Beatmung durchgeführt wird: durch Bildgebung soll die Beatmung genauer und individueller eingestellt werden. Hierbei soll der Lungenschaden, der durch die Beatmung entstehen kann, verkleinert werden. Damit soll in Zukunft sowohl die Dauer der Beatmung verkürzt als auch die Komplikationen während der Beatmung vermindert werden.

Die Technologie heißt Elektrische Impedanztomographie (EIT), das eingesetzte Gerät heißt „Pulmovista 500“ und ist von der Firma Dräger, Lübeck, hergestellt. Es besteht für das Gerät eine CE Zulassung, d.h. das Gerät stimmt mit der Europäischen Richtlinie für Medizinprodukte überein. Die Technologie ist medizinisch unbedenklich und damit in Deutschland zugelassen.

Die bei EIT eingesetzte Bildgebung verwendet keine Röntgenstrahlung sondern kleine elektrische Ströme, die unschädlich sind. Aus diesen elektrischen Strömen werden die Widerstände im Brustkorb ermittelt und daraus ein Bild zusammengesetzt. Dieses Bild wird als Bild der Lunge auf einem Monitor angezeigt.

Diese Messung erfolgt über einen Gürtel mit Elektroden um den Brustkorb. Die elektrischen Ströme sind sehr klein, ähnlich derer die ohnehin schon vom Patientenmonitor verwendet werden. Aufgrund der ermittelten Luftverteilung werden die Beatmungsdrücke verändert und innerhalb gewisser Grenzen angepasst. Blutgasanalysen werden, wie bei der Routineversorgung, im klinischen Ermessen durchgeführt. Hierfür würde eine kleine Menge Blut (0.5 ml) von der unter meiner Betreuung stehende Person abgenommen. Die Studie dauert 48 Stunden.

Das Ziel der Studie ist es, die Sauerstoffversorgung Ihres Kindes durch individuellere Beatmung der Lunge zu verbessern und die, normalerweise durch die Beatmung verursachten, Lungenschäden zu verringern.

Zum jetzigen Zeitpunkt wurde das EIT-Gerät schon in mehreren Studien an Kindern und Erwachsenen erprobt.

Die Risiken für Ihr Kind in dieser Studie entsprechen denen der routinemäßigen Beatmung. Die Alternative zu der in der Studie verwendeten Form der Beatmung ist die „normale“ lungenprotektive Beatmung. Da in der routinemäßigen Beatmung kein Bild der Lunge angezeigt werden kann, werden die Beatmungseinstellungen bei der „normalen“ Beatmung v.a. durch den Sauerstoffgehalt des Blutes (Blutgasanalyse) bestimmt.

Es gibt in dieser Studie keine Kontrollgruppe. D.h. alle Patienten, die in die Studie einwilligen, werden auch behandelt.

Da in dieser Studie die Beatmungsparameter nur innerhalb der Grenzen verändert werden die auch bei der „normalen“ Beatmung klinisch erprobt wurden, wird keine verschuldensunabhängige Versicherung für studienbedingte Gesundheitsschäden abgeschlossen.

Die personenbezogenen Daten Ihres Kindes zum Zwecke der Studie werden in anonymer Form aufgezeichnet, gespeichert und weiterverwertet. Die Blutproben werden analysiert und diese Daten werden dann ebenfalls irreversibel anonymisiert gespeichert.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Im Rahmen dieser Studie werden der unter meiner Betreuung stehende Person betreffende personenbezogene Daten/Befunde durch den Studienarzt erhoben, irreversibel anonymisiert und auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in nicht rück-entschlüsselbarer (anonymer) Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulassen, veröffentlicht werden. Auch erkläre ich mich einverstanden, dass meine vorgenannten Daten in anonymer Form an: die Firma Dräger, Lübeck zum Zweck der o.g. Studie übermittelt werden dürfen.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten und Proben jederzeit widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen kann. Dies kann auch mündlich erfolgen. Ein Widerruf der Einwilligung auf Daten und Proben kann sich nur dann auswirken, wenn diese nicht irreversibel anonymisiert sind. Alle anderen Daten sind ja schon irreversibel anonymisiert und es ist damit den Prüfarzten kein Zugriff mehr möglich.

Hiermit willige ich für mein Kind,

---

Vorname, Name, Adresse, Geburtsdatum des Kindes \_\_\_\_\_ (Name des Patienten),

in die Teilnahme an der Studie

**Pilotstudie zur Titration des positiven end-expiratorischen Druckes während lungenprotektiver Beatmung bei ARDS-Patienten basiert auf nicht invasiver Bildgebung in Echtzeit mittels Elektrischer Impedanztomografie**

ein.

**Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation für mein Kind einverstanden.**

---

Ort, Datum, Unterschrift des Elternteils

---

Ort, Datum, Unterschrift  
des aufklärenden Arztes

---

Ort, Datum, Unterschrift des Elternteils

---

Ort, Datum, Unterschrift  
des aufklärenden Arztes

Einwilligungsfähige Betreute dürfen nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie vorab entsprechend informiert wurden und eingewilligt haben. Hierzu bedarf es vorab einer Zustimmung des Betreuers.

---

Ort, Datum, Unterschrift des Elternteils

---

Ort, Datum, Unterschrift  
des aufklärenden Arztes

---

Ort, Datum, Unterschrift des Elternteils

---

Ort, Datum, Unterschrift  
des aufklärenden Arztes

Das Aufklärungsgespräch hat geführt:

Herrn/Frau Dr. \_\_\_\_\_ (Name des/der Studienarzt/Studienärztin, Adresse)

Erklärung des Aufklärenden Arztes:

Hiermit erkläre ich, den/die o.g. gesetzliche(n) Vertreter/in am \_\_\_\_\_ über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Informationen sowie diese Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Ort, Datum

Unterschrift des/der aufklärenden Prüfarztes/-ärztin

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Gerhard Wolf bedanken. Mein Dank gilt vor allem der intensiven Betreuung der Pilotstudie, der Ermutigung zu Vorträgen, Bewerbung um einen Forschungspreis und verschiedenen Veröffentlichungen, sowie seiner stetigen Erreichbarkeit und Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Karl Reiter für seine engagierte Betreuung der Studie am Dr. von Haunerschen Kinderspital bedanken.

Den Intensivpflegekräften auf den Kinderintensivstationen am Klinikum Traunstein und am Dr. von Haunerschen Kinderspital gilt mein Dank für ihre Geduld, Unterstützung und Hilfe während der langen Messperioden bei ihren Patienten.

Bei Eckard Teschner und Yvo Gärber von der Firma Dräger bedanke ich mich herzlich für ihren Input zu Studienbeginn und den konstanten technischen Support während der Studie.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Mann bedanken, der vieles Unmögliche möglich gemacht hat. Von weiten nächtlichen Anreisen zu Studienpatienten bis zur Lösung von IT-Problemen.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir mein Studium und damit diese Arbeit ermöglicht haben und für ihre ständige Motivation, diese Arbeit auch zu Ende zu führen.

## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

\_\_\_\_ Winter, Isabel  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

*Titration des positiven endexpiratorischen Druckes während lungenprotektiver  
Beatmung bei pädiatrischen ARDS-Patienten mittels Elektrischer  
Impedanztomografie*

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.

Erlstatt, 25.08.2023

Isabel Winter

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

## Publikationsliste

- 03/2020 Rosemeier, I., Wolf, GK., Elektrische Impedanztomografie - Individuelle Beatmung in der Neonatologie und Pädiatrie. Neonatologie Scan 2020; 09(01): 65 – 77
- 07/2019 Rosemeier, I., Reiter, K., Obermeier, V., Wolf, GK., Mechanical Ventilation Guided by Electrical Impedance Tomography in Children with Acute Lung Injury. Critical Care Explorations: July 2019 - Volume 1 - Issue 7 - pe0020
- 06/2018 Vortrag Elektrische Impedanztomographie (EIT) zur Messung der Lungenbelüftung, auf der 44. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin in Rostock
- 12/2017 1. Forschungspreis der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Vorstellung der Zwischenergebnisse, Abstract: <http://react-profile.org/ebook/DIVI2017/Abstractbuch/files/assets/basic-html/page-6-7.html>