

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Behr

## **Prolongiertes Weaning**

–

**Outcome-Prädiktoren für die Entwöhnung von der invasiven Langzeitbeatmung**



### **Kumulative Habilitationsschrift**

zur Erlangung der Venia Legendi  
für das Fach Innere Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Alessandro Ghiani

2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	3
<b>2. Verzeichnis der zusammengefassten Publikationen</b> .....	4
<b>3. Einleitung</b> .....	5
<b>4. Ergebnisse</b> .....	9
<b>A.</b> Bluttransfusionen im prolongierten Weaning .....	9
<b>B.</b> Prädiktiver Wert von Ventilatorvariablen und davon abgeleiteter respiratorischer Indizes bezüglich Weaning-Versagens .....	12
<b>C.</b> Prädiktiver Wert der Mechanical power bezüglich Weaning-Versagens ....	16
<b>D.</b> Totraumventilation und Atemmechanik in prolongiert beatmeten COVID-19 Patienten .....	19
<b>E.</b> Häufigkeit, Ursachen und Risikofaktoren für eine erfolgreiche Dekanülierung im prolongierten Weaning .....	22
<b>F.</b> Häufigkeit, Ursachen und Risikofaktoren für Trachealstenosen im prolongierten Weaning .....	25
<b>G.</b> Diagnostische Wertigkeit und Sicherheit der transbronchialen Lungenbiopsie in beatmeten Intensivpatienten .....	27
<b>5. Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	29
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	31
<b>7. Der Habilitation zugrundeliegende Publikationen</b> .....	36
<b>8. Danksagung</b> .....	38
<b>9. Versicherung an Eides statt</b> .....	39

# 1. Abkürzungsverzeichnis

$\Delta P_{aw}$	Dynamischer driving pressure
<b>Af</b>	Atemfrequenz
<b>APACHE-II</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II Score
<b>ARDS</b>	Acute respiratory distress syndrome (akutes Lungenversagen)
<b>AUROC</b>	Fläche unter der ROC-Kurve
<b>BAL</b>	Bronchoalveoläre Lavage
<b>BMI</b>	Body mass index
<b>C-ARDS</b>	COVID-19-assoziiertes ARDS
<b>CIPNM</b>	Critical Illness Neuromyopathy
<b>COPD</b>	Chronic obstructive pulmonary disease
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>IQR</b>	Interquartilenabstand
<b>EK</b>	Erythrozytenkonzentrat
<b>KPa</b>	Kilo-Pascal
<b>LTC<sub>dyn</sub></b>	Dynamische Compliance des respiratorischen Systems
<b>LTC<sub>dyn</sub>-MP</b>	Mechanical power normalisiert für die dynamische Compliance des respiratorischen Systems – Leistungsdichte
<b>MP</b>	Mechanical power (mechanische Leistung des Ventilators)
<b>NIV</b>	Nicht-invasive Beatmung
<b>OP</b>	Organisierende Pneumonie
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PBW</b>	Predicted body weight
<b>PEEP</b>	Positiver endexpiratorischer Druck
<b>PETCO<sub>2</sub></b>	Partialdruck des end-tidalen CO <sub>2</sub> , entspricht alveolärem PCO <sub>2</sub>
<b>P<sub>max</sub></b>	Positiver inspiratorischer Druck im druckkontrollierten Beatmungsmodus
<b>SBT</b>	Spontaneous breathing trial (Spontanatemversuch)
<b>TBLB</b>	Transbronchiale Lungenbiopsie
<b>V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub></b>	Totraumventilationsanteil am Tidalvolumen
<b>VE</b>	Atemminutenvolumen
<b>VE<sub>corrected</sub></b>	Atemminutenvolumen korrigiert für P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>
<b>VR</b>	Ventilatory ratio

## 2. Verzeichnis der zusammengefassten Publikationen

**Ghiani A**, Sainis A, Sainis G, Neurohr C. Anemia and red blood cell transfusion practice in prolonged mechanically ventilated patients admitted to a specialized weaning center: an observational study. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):250. doi: 10.1186/s12890-019-1009-1.

**Ghiani A**, Paderewska J, Sainis A, Crispin A, Walcher S, Neurohr C. Variables predicting weaning outcome in prolonged mechanically ventilated tracheotomized patients: a retrospective study. *J Intensive Care.* 2020;8:19. doi: 10.1186/s40560-020-00437-4. eCollection 2020.

**Ghiani A**, Paderewska J, Walcher S, Neurohr C. Mechanical power normalized to lung-thorax compliance predicts prolonged ventilation weaning failure: a prospective study. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):202. doi: 10.1186/s12890-021-01566-8.

**Ghiani A**, Paderewska J, Walcher S, Tsitouras K, Neurohr C, Kneidinger N. Mechanical power normalized to lung-thorax compliance indicates weaning readiness in prolonged ventilated patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):6. doi: 10.1038/s41598-021-03960-y.

**Ghiani A**, Tsitouras K, Paderewska J, Kahnert K, Walcher S, Gernhold L, Neurohr C, Kneidinger N. Ventilatory ratio and mechanical power in prolonged mechanically ventilated COVID-19 patients *versus* respiratory failures of other etiologies. *Ther Adv Respir Dis.* 2023;17:1–13. doi: 10.1177/17534666231155744.

**Ghiani A**, Tsitouras K, Paderewska J, Milger K, Walcher S, Weiffenbach M, Neurohr C, Kneidinger N. Incidence, causes, and predictors of unsuccessful decannulation following prolonged weaning. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:1–13. doi: 10.1177/20406223221109655. eCollection 2022.

**Ghiani A**, Tsitouras K, Paderewska J, Munker D, Walcher S, Neurohr C, Kneidinger N. Tracheal stenosis in prolonged mechanically ventilated patients: prevalence, risk factors, and bronchoscopic management. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):24. doi: 10.1186/s12890-022-01821-6.

**Ghiani A**, Neurohr C. Diagnostic yield, safety, and impact of transbronchial lung biopsy in mechanically ventilated, critically ill patients: a retrospective study. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):15. doi: 10.1186/s12890-020-01357-7.

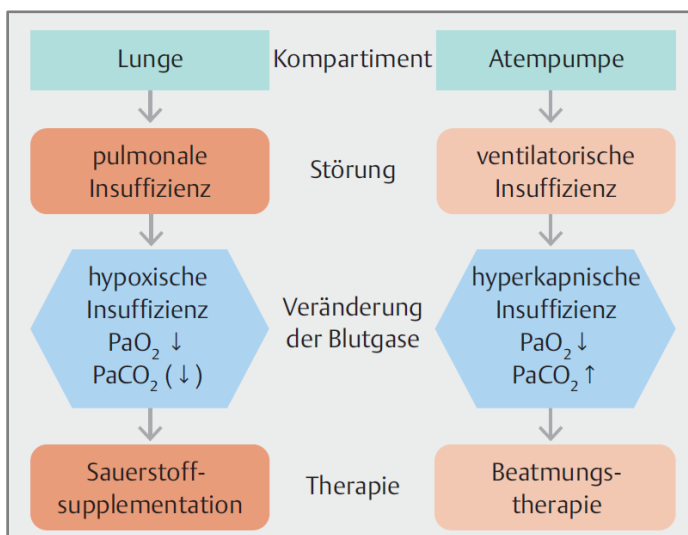
### 3. Einleitung

#### Mechanische Beatmung

Unter Beatmung versteht man einen Vorgang, bei dem Gase mittels einer mechanischen Vorrichtung in die Lunge bewegt werden. Beatmung kann invasiv (Endotrachealtubus, Trachealkanüle) oder nicht-invasiv (Maskenbeatmung, historische Beatmungsformen wie z.B. Kürass-Ventilation, Eiserne Lunge (Unterdruckverfahren)) durchgeführt werden. Basierend auf dem Grad der Atmungsunterstützung wird eine assistierte von einer augmentierten (assistiert-kontrolliert) und kontrollierten Beatmung unterschieden.

Indikationen für Beatmung sind die verschiedenen Formen respiratorischer Insuffizienz. Man unterscheidet akute von chronischen Atemversagen und dabei jeweils wiederum primär hypoxämische (Typ-1; pulmonale Insuffizienz) von hyperkapnischen (Typ-2; ventilatorische Insuffizienz) Atemversagen [1]. Eine häufige Ursache für eine akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz ist die Pneumonie bzw. das „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS), wohingegen akute Exazerbationen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) meist zu einem hyperkapnischen Atemversagen führen. Während milde Formen des isolierten Typ-1-Atemversagens zunächst mittels einer Erhöhung der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Konzentration behandelt werden (O<sub>2</sub>-Insufflation, nasale Hochflusssauerstofftherapie) kommt bei schweren Formen im Sinne eines ARDS sowie immer bei hyperkapnischem Atemversagen die mechanische Beatmung zum Einsatz (Abb. 1) [1].

**Abbildung 1:** 2-Kompartimentemodell des respiratorischen Systems [1]

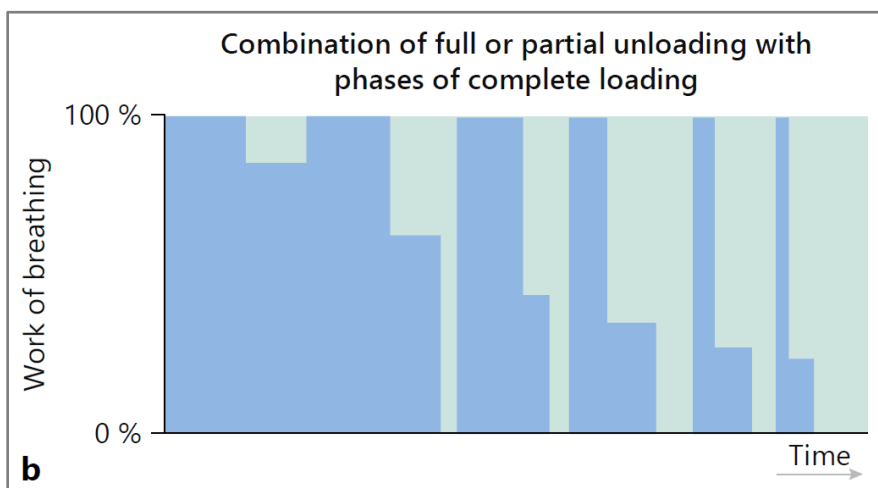


Grundsätzliche Ziele von Beatmung sind somit die Entlastung der Atemmuskulatur bei gleichzeitiger Sicherstellung eines adäquaten Gasaustausches („to rest the muscles and provide adequate gas exchange“). Die endotracheale Intubation und invasive maschinelle Beatmung ist daher zunächst eine lebensrettende Maßnahme in Patienten mit schwerer akuter respiratorischer Insuffizienz. Eine prolongierte invasive Beatmung, meist definiert als Beatmungsdauer > 7-21 Tage [2], ist jedoch ebenfalls mit einer erheblichen Morbidität (z.B. Ventilator-assoziierte Pneumonie oder Ventilator-induzierte Diaphragmadysfunktion) [3–4] und erhöhten Mortalität assoziiert [5]. Aus diesem Grund muss eine Entwöhnung von der invasiven Beatmung, das sogenannte „Weaning“, so früh wie möglich erfolgen.

### Weaning von der invasiven Beatmung

Der Begriff „Weaning“ leitet sich aus dem angloamerikanischen „to wean“ ab und beschreibt ursprünglich die Entwöhnung des Kindes von der Mutterbrust. In der Beatmungsmedizin versteht man unter „Weaning“ zum einen die zunehmende „Spontanisierung“ der Patienten, d.h. es wird in zu immer größeren Anteilen die Atemarbeit vom Ventilator auf die Atemmuskulatur des Patienten übertragen, dieser Prozess kann kontinuierlich oder/und diskontinuierlich vollzogen werden (Abb. 2) [6].

**Abbildung 2:** Kontinuierliches und diskontinuierliches Weaning [6]



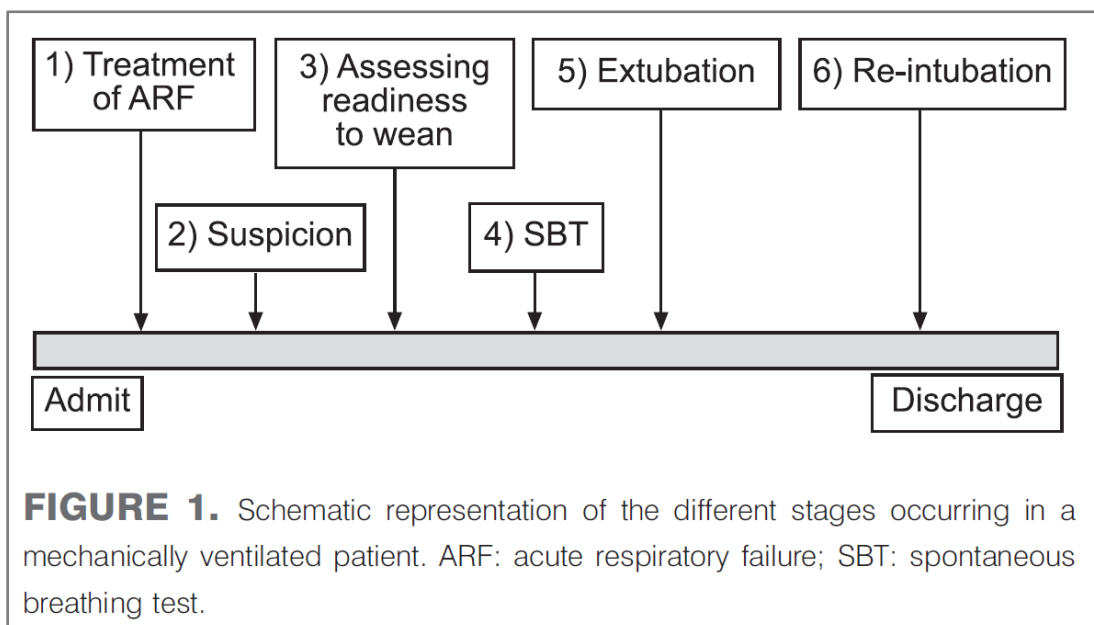
„Weaning“ beschreibt aber auch jede Form der Intervention während der Phase der Beatmung, die invasive Beatmungszeit reduzieren kann z.B. tägliche Sedierungspausen gefolgt von Spontanatemversuchen (SBT; spontaneous breathing

trial) [7], frühe Mobilisation im Weaning [8], Einsatz von nicht-invasiver Beatmung (NIV) im Weaning [9] oder die lungenprotektive Beatmung im ARDS [10].

Das „Weaning“ ist per definitionem dann abgeschlossen, wenn Patienten ohne maschinelle Atemhilfe dauerhaft (> 48-72 Stunden) spontan atmen können und keine klinischen oder laborchemischen Zeichen einer respiratorischen Erschöpfung aufweisen [6].

Es werden insgesamt 6 Stadien in der invasiven Beatmung von Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz unterschieden. Das Weaning nach überstandener akuter Erkrankung beginnt formal mit Stadium 4, dem ersten SBT (Abb. 3) [11].

**Abbildung 3:** 6 Stadien der invasiven Beatmung in Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz [11]



### Prolongiertes Weaning

Definiert ist „prolongiertes Weaning“ in den existierenden Klassifikationssystemen als Entwöhnung, die auch mehr als 7 Tage nach dem ersten SBT nicht erfolgreich (mit dauerhafter Spontanatmung) abgeschlossen werden konnte [6, 11–12]. Können Patienten im Rahmen des Weaning aufgrund mehrfach gescheiterter SBT nicht erneut extubiert werden oder erfolgte bereits eine Reintubation infolge eines Postextubationsversagens (eine spezielle Form des respiratorischen Versagens), werden diese oftmals tracheotomiert und zum „prolongierten Weaning“ in spezialisierte Zentren verlegt [13]. Prolongiert beatmete, tracheotomierte Patienten

konfrontieren die Behandlungsteams dieser Zentren mit einer großen Anzahl an medizinischen Problemen [6]:

- Ventilatorische Insuffizienz mit reduzierter/fehlender Spontanatemfähigkeit (anhaltende Abhängigkeit vom Beatmungsgerät).
- Dysphagie und Malnutrition mit Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung (enteral oder parenteral).
- Komplikationen des künstlichen Atemweges z.B. Fehllagen der Trachealkanüle oder Trachealstenosen infolge Granulationsgewebbildung.
- Reduzierte bronchiale Sekret-Clearance assoziiert mit einem abgeschwächten Hustenstoß und Notwendigkeit eines speziellen Sekret-Managements.
- Immobilität infolge einer „Critical illness“ Neuromyopathie, damit assoziierte Komplikationen (z.B. Dekubitalulcera) und ein erhöhter Pflegebedarf.
- Delir, multifaktoriell bedingt nach langem Intensivstationsaufenthalt.
- Nosokomiale Infektionen z.B. Ventilator-assoziierte Pneumonie oder Katheter-assoziierte Blutstrominfektionen.
- Akute Komorbiditäten z.B. Anämie, Wundheilungsstörung nach chirurgischen Eingriffen, gastrointestinale Blutungen, Dialysepflichtigkeit infolge akutem Nierenversagen oder sekundär sklerosierende Cholangitis.
- Chronische Komorbiditäten z.B. für prolongierte Beatmung prädisponierende Lungenerkrankungen wie COPD.
- Ethische Aspekte, welche die Ausweitung bzw. Limitierung aktueller und zukünftiger (intensiv)medizinischer Maßnahmen betreffen.

Viele der genannten Aspekte sind wissenschaftlich bislang nur unzureichend untersucht. Das Ziel des Habilitationsprojekts bestand daher in der wissenschaftlichen Analyse der folgenden Punkte:

- 1.) Erfassung von Prädiktoren für dauerhafte Spontanatemfähigkeit.
- 2.) Evaluation von Ursachen und Prädiktoren einer erfolglosen Dekanülierung.
- 3.) Analyse von Risikofaktoren für Trachealstenosen nach Langzeitbeatmung.

Diese Punkte beschreiben die zentralen Aspekte im prolongierten Weaning, die Entwöhnung der Patienten von der invasiven Beatmung und die Entfernung der Trachealkanüle (Dekanülierung) nach Abschluss des Entwöhnungsprozesses.



## 4. Ergebnisse

### A. Bluttransfusionen im prolongierten Weaning

Publikation: "Anemia and red blood cell transfusion practice in prolonged mechanically ventilated patients admitted to a specialized weaning center: an observational study". (Ghiani et al. *BMC Pulm Med.* 2019)

In den meisten kritisch-kranken Patienten kommt es im Verlauf eines prolongierten Intensivstationsaufenthaltes zu einem Abfall des Hämoglobin-Wertes (Hb). Die Ursachen hierfür umfassen wiederholte Blutentnahmen zu diagnostischen Zwecken, Blutungen infolge Gastritis, eine verminderte Blutbildung des Knochenmarks und Hämolyse. Aus diesem Grund ist eine Anämie zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Weaning-Zentrum sehr häufig zu beobachten [14] und dies hat möglicherweise auch einen direkten Einfluss auf den Entwöhnungsprozess.

Aus pathophysiologischer Sicht könnte eine Verbesserung der O<sub>2</sub>-Transportkapazität mittels Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) in anämischen Patienten zur Bewältigung der erhöhten Atemarbeit in Spontanatmung beitragen und sich hierdurch positiv auf das Weaning-Ergebnis auswirken [15]. Es existieren bislang jedoch keine Evidenz-basierten Empfehlungen für den optimalen Hb-Grenzwert, ab welchem eine Transfusion in diesem speziellen Fall erfolgen sollte. Zudem sind immunmodulatorische Effekte von EK-Transfusionen beschrieben, die einen kausalen Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen nahelegen (z.B. Ventilator-assoziierte Pneumonie) [16], welche sich wiederum verzögernd auf den Weaning-Prozess auswirken können.

In einer ersten retrospektiven Beobachtungsstudie im Rahmen des Habilitationsprojektes wurde das Transfusionsverhalten im Weaning-Zentrum und der Einfluss einer bestehenden Anämie und hieraus resultierender EK-Transfusionen auf den Weaning-Prozess und das Auftreten nosokomialer Infektionen analysiert [17]. Es wurden insgesamt 378 prolongierte Weaning-Patienten im Zeitraum Dezember 2011 bis Dezember 2016 untersucht. Hiervon wiesen bei Aufnahme ins Weaning-Zentrum 98.4% eine Anämie auf mit einem mittleren Hb-Wert von 9.0 g/dl ( $\pm$  1.3 g/dl). Im Verlauf des Weaning-Prozesses wurden 168 der 378 Patienten (44.4%) zumindest einmalig transfundiert bei einem mittleren Hb-Transfusionstrigger von 7.5 g/dl ( $\pm$  0.5 g/dl). In 67.9% der Fälle lag der Hb-Transfusionstrigger bei 7-8 g/dl, in 18.8% betrug der Wert < 7 g/dl. Akute Blutungskomplikationen (z.B. gastrointestinale Blutungen) fanden sich signifikant häufiger in der Transfusions-Gruppe und erklären zumindest teilweise die

Applikation von EK bei Hb-Werten > 8 g/dl (11.9%). Auffallend waren auch ein signifikant höherer Krankheitsschweregrad (gemessen anhand des APACHE-II Scores) und eine größere Anzahl an Beatmungstagen bei Aufnahme ins Zentrum (31.4 Tage vs. 26.0 Tage,  $P = 0.010$ ), sowie vermehrt Komorbiditäten (z.B. koronare Herzerkrankung und chronische Niereninsuffizienz) in der transfundierten Gruppe.

Patienten mit EK-Transfusionen wiesen einen deutlich längeren Aufenthalt auf der Weaning-Station auf, hierbei fanden sich auch häufiger nosokomiale Infektionen (definiert anhand der Kriterien des CDC – U.S. Centers for Disease Control and Prevention [18]), insbesondere tiefe Atemwegsinfektionen (28.7% versus 11.4%,  $P < 0.01$ ). Die Weaning-Dauer war ebenfalls verlängert (29.9 Tage versus 17.5 Tage,  $P < 0.01$ ) und es verstarben signifikant mehr Patienten im Weaning-Prozess (5.6% versus 1.4%,  $P < 0.01$ ) in der transfundierten Gruppe. Demgegenüber fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Anteil an Patienten mit Überleitung in eine invasive oder nicht-invasive Heimbeatmung (44.0% versus 47.6%,  $P > 0.05$ ).

In den multivariablen linearen und logistischen Regressionsanalysen fand sich ein Trend zu einer erhöhten Krankenhausmortalität in transfundierten Patienten, jedoch keine unabhängige Assoziation von EK-Transfusionen mit Weaning-Versagen [6] oder nosokomialen Infektionen (Abb. 4).

**Abbildung 4:** Ergebnisse der univariablen und multivariablen linearen und logistischen Regressionsanalysen – Einfluss von Bluttransfusionen auf verschiedenen Outcome-Parameter [17]

Table Impact of red blood cell transfusion on outcome parameters: Results of univariate and multivariate analyses				
Outcome	Unadjusted OR (95% CI)	P value	Adjusted OR (95% CI)	P value
Weaning failure (Category 3c)	1.689 (1.085–2.629)	0.020	–	n.s. <sup>a</sup>
Hospital mortality	3.168 (1.625–6.177)	0.001	2.050 (0.995–4.224)	0.052 <sup>a</sup>
Nosocomial infections	2.522 (1.625–6.177)	< 0.001	–	n.s. <sup>a</sup>
Outcome	Unadjusted $\beta$ (95% CI)	P value	Adjusted $\beta$ (95% CI)	P value
Weaning duration	12.386 (9.335–15.436)	< 0.001	12.386 (9.335–15.436)	< 0.001 <sup>b</sup>
Hospital length of stay	18.664 (11.464–25.864)	< 0.001	16.116 (8.925–23.306)	< 0.001 <sup>b</sup>

Legend  
<sup>a</sup>: Logistic regression analysis  
<sup>b</sup>: Linear regression analysis  
 Results were adjusted for baseline demographics and clinical characteristics (age, gender, body mass index, APACHE-II, Albumin, hemoglobin on admission, smoking history), comorbidities (Charlson comorbidity index, COPD, renal insufficiency), causes of acute respiratory failure (acute exacerbation of COPD, cardiopulmonary resuscitation, cardiac failure, surgery) as well as for mean hemoglobin, FFP/platelets, gastrointestinal bleeding, and other bleeding events in the course of weaning. The results for nosocomial infections were adjusted for weaning duration.  
 Abbreviations: OR Odds ratio, 95% CI 95% confidence interval, n.s. not significant ( $p > 0.05$ )

Die Ergebnisse der Studie sprechen zunächst einmal nicht für eine liberale Transfusionsstrategie im prolongierten Weaning. Der Schweregrad der Anämie und die Notwendigkeit von EK-Transfusionen können ebenso als Marker eines erhöhten Krankheitsschweregrades interpretiert werden, ohne dass beide Faktoren per se einen

positiven oder negativen Einfluss auf den Entwöhnungsprozess haben. Zu einem ähnlichen Schluss kommt eine weitere deutsche Arbeit aus dem Jahr 2022 [19]. Zum jetzigen Zeitpunkt können keine Evidenz-basierten Empfehlungen bezüglich des optimalen Hb-Transfusionstriggers im prolongierten Weaning ausgesprochen werden können. Es bedarf randomisiert-kontrollierter Studien, die eine restriktive mit einer liberalen Transfusionsstrategie bezüglich der Endpunkte Weaning-Versagen, nosokomiale Infektionen und Mortalität in diesem speziellen Patientenkollektiv vergleichen.

## **B. Prädiktiver Wert von Ventilatorvariablen und davon abgeleiteter respiratorischer Indizes bezüglich Weaning-Versagens**

Publikation: "Variables predicting weaning outcome in prolonged mechanically ventilated tracheotomized patients: a retrospective study". (Ghani et al. *J Intensive Care* 2020)

Bereits bei Aufnahme der Patienten ins Weaningzentrum wäre es hilfreich einschätzen zu können, ob eine erfolgreiche Entwöhnung gelingen wird. Parameter, die eine erfolgreiche bzw. erfolglose Entwöhnung vorhersagen können, werden als „Weaning-Prädiktoren“ bezeichnet. Pathophysiologisch besteht im prolongierten Weaning eine Imbalance zwischen Atemmuskulaturkapazität und atemmuskulärer Last [6], die Atempumpe ist nicht mehr in der Lage die für einen ausgeglichenen Gasaustausch erforderliche alveoläre Ventilation – die durch die Atemmuskulatur pro Minute geleistete Volumenverschiebearbeit – aufrecht zu erhalten. Das Atemminutenvolumen kann nicht mehr entsprechend den Erfordernissen einer adäquaten Dekarboxylierung gesteigert werden, sodass sich eine chronische Hyperkapnie einstellt [20]. Die an intubierten Patienten zur Anwendung kommenden Weaning-Prädiktoren [21] sind im prolongierten Weaning von begrenztem Nutzen, da sie in diesem speziellen Patientenkollektiv nicht validiert wurden und sich auch die Definition von Weaning-Versagen signifikant unterscheidet. Während in intubierten Patienten Weaning-Versagen als Scheitern eines SBT oder als Extubationsversagen definiert ist [11], versteht man in tracheotomierten Patienten hierunter primär die Überleitung in eine häusliche Langzeitbeatmung. Es existieren zahlreiche Studien zu Weaning-Prädiktoren an langzeitbeatmeten Patienten, diese sind jedoch sehr heterogen bezüglich der Definition von Langzeitbeatmung und Weaning-Versagen [22], sodass nicht jeder dieser Prädiktoren auf alle Patientengruppen anwendbar ist.

Die Bedeutung von Ventilatorvariablen und damit assoziierter Blutgaswerten (z.B.  $P_aCO_2$ ) als mögliche Weaning-Prädiktoren wurden im prolongierten Weaning bislang nicht untersucht. Daher wurde im Rahmen des Habilitationsprojektes in einer weiteren retrospektiven Observationsstudie die Assoziation von Ventilatorvariablen und davon abgeleiteter respiratorischer Indizes bezüglich einer erfolglosen Entwöhnung, definiert als Überleitung in eine nicht-invasive bzw. invasive Heimbeatmung, untersucht [23]. Es wurden insgesamt 263 prolongiert beatmete, tracheotomierte Patienten an einem speziellen Weaning-Zentrum im Zeitraum Januar 2014 bis Oktober 2018 analysiert. Hiervon wurden 137 Patienten (52.1%) erfolglos von der invasiven Beatmung entwöhnt, 13 Patienten verstarben und bei 124 erfolgte die Überleitung in eine häusliche Beatmung. Die Beatmungsparameter und zugehörigen

Blutgaswerte wurden unmittelbar vor dem ersten SBT nach Aufnahme ins Weaning-Zentrum erhoben. Bereits zu diesem frühen Zeitpunkt unterscheiden sich Patienten mit im Verlauf erfolgloser bzw. erfolgreicher Entwöhnung signifikant. Jene mit Weaning-Versagen am Ende des Entwöhnungsprozesses – die Weaningdauer betrug im Mittel 22.9 Tage ( $\pm$  16.1 Tage) – wiesen signifikant höhere Werte auf für den positiven inspiratorischen Druck ( $P_{\max}$  im druckkontrollierten Beatmungsmodus), den positiven endexpiratorischen Druck (PEEP), den dynamischen driving pressure (definiert als  $P_{\max} - \text{PEEP}$ ) und für  $P_a\text{CO}_2$  unter Beatmung, wohingegen sich keine Unterschiede fanden in der Atemfrequenz und im Tidal- oder Minutenvolumen. Es wurden zwei respiratorische Indizes aus den einzelnen Ventilatorvariablen abgeleitet. Zum einen wurde die vom Ventilator abgegebene mechanische Leistung – Mechanical Power (MP) [24] – mittels einer vereinfachten Formel für druckkontrollierte Beatmung berechnet [25].

$$\text{MP (Joule/min)} = 0.098 * \text{Af} * \text{VT} * P_{\max}$$

Af, Atemfrequenz; VT, Tidalvolumen;  $P_{\max}$ , positiver inspiratorischer Druck im druckkontrollierten Beatmungsmodus

Zum anderen wurde Ventilatory ratio (VR) erhoben, ein einfach zu berechnender Parameter welcher gut mit dem Grad der Totraumventilation ( $V_D/V_T$ ) korreliert [26].

$$\text{VR} = (\text{VE}_{\text{aktuell}} * P_{a\text{CO}_2\text{aktuell}}) / (\text{VE}_{\text{predicted}} * P_{a\text{CO}_2\text{ideal}})$$

$\text{VE}_{\text{aktuell}}$ , aktuell gemessenes Atemminutenvolumen (mL/min);  $P_{a\text{CO}_2\text{aktuell}}$ , aktuell gemessenes  $P_a\text{CO}_2$  (mmHg bzw. kPa);  
 $\text{VE}_{\text{predicted}}$ , Soll-Atemminutenvolumen (= PBW \* 100);  $P_{a\text{CO}_2\text{ideal}}$ , Soll- $P_a\text{CO}_2$  (= 37.5 mmHg bzw. 5 kPa)

Auch diese beiden Parameter unterschieden sich signifikant zwischen Patienten mit Weaning-Versagen bzw. erfolgreicher Entwöhnung mit einer mittleren MP von 21.2 Joule/min ( $\pm$  6.1 Joule/min) *versus* 18.4 Joule/min ( $\pm$  5.3 Joule/min) und VR 1.20 ( $\pm$  0.28) *versus* 1.07 ( $\pm$  0.26). Wird MP auf Parameter normiert, die das ventilierbare Lungenvolumen beschreiben (z.B. die dynamische Compliance des respiratorischen Systems ( $\text{LTC}_{\text{dyn}}$ ) oder das predicted body weight (PBW)), dann finden sich in diesen Indizes noch größere Unterschiede zwischen den Gruppen.

$$\text{LTC}_{\text{dyn}}\text{-MP (cmH}_2\text{O}^2/\text{min)} = \text{Af} * \Delta P_{\text{aw}} * P_{\max}$$

Af, Atemfrequenz;  $\Delta P_{\text{aw}}$ , dynamischer driving pressure (=  $P_{\max} - \text{PEEP}$ );  $P_{\max}$ , positiver inspiratorischer Druck im druckkontrollierten Beatmungsmodus

Physikalisch gesehen entspricht dies der vom Ventilator abgegeben Leistung pro Volumeneinheit, die sog. Leistungsdichte (power density). Sie beschreibt die Stressintensität, die auf das respiratorische System übertragen wird, bestimmt durch die Atemfrequenz, den dynamischen driving pressure und den absoluten inspiratorischen Druck.

In der multivariablen logistischen Regressionsanalyse fand sich LTC<sub>dyn</sub>-MP als unabhängiger Prädiktor für erfolgloses Weaning bzw. einen erfolglosen ersten SBT nach Aufnahme ins Weaning-Zentrum [23] (Abb. 5).

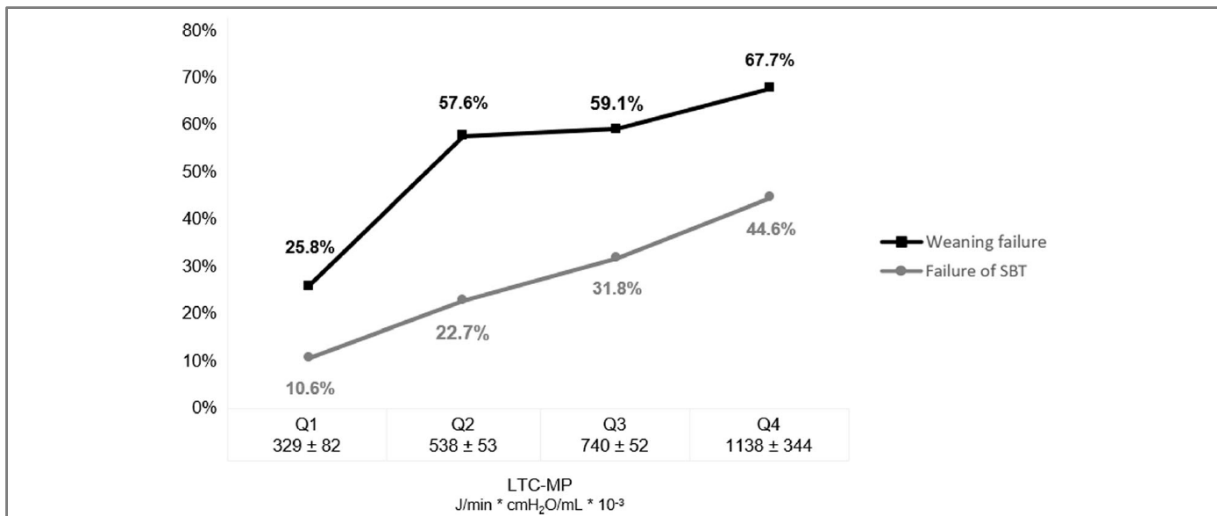
**Abbildung 5:** Ergebnis der binären logistischen Regressionsanalyse – Unabhängige Variablen assoziiert mit erfolglosem prolongierten Weaning und erfolglosem SBT [23]

Variables	Failure of prolonged weaning		Failure of first SBT	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Gender (male)	0.532 (0.291–0.973)	<b>0.040</b>	0.401 (0.216–0.745)	<b>0.004</b>
Obesity (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	2.595 (1.210–5.562)	<b>0.014</b>	–	n.s.
COPD	3.209 (1.563–6.589)	<b>0.002</b>	–	n.s.
LTC-MP	3.470 (1.067–11.284)	<b>0.039</b>	3.017 (1.027–8.862)	<b>0.046</b>
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> on MV	1.101 (1.034–1.173)	<b>0.003</b>	1.157 (1.083–1.235)	<b>&lt; 0.001</b>
Failed first SBT	4.702 (2.250–9.825)	<b>&lt; 0.001</b>	–	n.a.

*SBT* spontaneous breathing trial, *OR* odds ratio, *95% CI* 95% confidence interval, *n.s.* not significant, *BMI* body mass index, *COPD* chronic obstructive pulmonary disease, *LTC-MP* mechanical power normalized to dynamic lung-thorax compliance, *n.s.* not significant, *MV* mechanical ventilation, *n.a.* not applicable

Teilt man die Patienten anhand der Quartilen für die vom Ventilator abgegebene Leistungsdichte auf, finden sich entsprechend für steigende Werte eine kontinuierliche Zunahme des Anteils an erfolglosem Weaning bzw. erfolglosem ersten SBT (Abb. 6).

**Abbildung 6:** Anteil der Patienten mit erfolglosem Weaning und erfolglosem SBT in Abhängigkeit von der vom Ventilator applizierten Leistungsdichte ( $LTC_{dyn-MP}$ ) [23]



**Fig.** Failure rates of prolonged weaning and SBT in patients classified by quartiles of LTC-MP. Failure rates are presented as percentage (%), LTC-MP as mean values, and standard deviation. SBT, spontaneous breathing trial; LTC-MP, mechanical power normalized to dynamic lung-thorax compliance; Q1-4, patients classified by quartiles 1-4 of LTC-MP

Dies ist die erste Studie die einen Zusammenhang zwischen der vom Ventilator abgegeben mechanischen Leistung und dem Ergebnis des Entwöhnungsprozesses prolongiert beatmeter Patienten nachweisen konnte und stellt eine neue nicht-invasive Technik zur Beurteilung der Spontanatemfähigkeit dar.

### C. Prädiktiver Wert der Mechanical power bezüglich Weaning-Versagens

Publikationen: 1) "Mechanical power normalized to lung-thorax compliance predicts prolonged ventilation weaning failure: a prospective study". (Ghani et al. *BMC Pulm Med* 2021); 2) "Mechanical power normalized to lung-thorax compliance indicates weaning readiness in prolonged ventilated patients". (Ghani et al. *Sci Rep* 2022)

In zwei weiteren Studien des Habilitationsprojektes wurde der prädiktive Wert von MP und LTC<sub>dyn-MP</sub> bezüglich erfolglosem prolongiertem Weaning und eines erfolglosen SBT separat untersucht [27–28].

In einer ersten prospektiven Observationsstudie an 130 prolongiert beatmeten, tracheotomierten Patienten im Zeitraum März 2019 bis August 2020 [27] wurden jeweils im Zeitraum 48 Stunden nach Beginn des Weaning (markiert durch den ersten SBT nach Aufnahme in die Weaning-Einheit) und 48 Stunden vor Abschluss des Entwöhnungsprozesses die arteriellen Blutgasanalysen mit den korrespondierenden Ventilatorvariablen erhoben. Aus diesen Parametern erfolgte dann die Berechnung von MP und LTC<sub>dyn-MP</sub>. Da sich auch hier die P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>-Werte unter Beatmung zwischen Patienten mit erfolgloser und erfolgreicher Entwöhnung signifikant unterschieden, wurde LTC<sub>dyn-MP</sub> zusätzlich normiert für P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> nach der Methode von Wexler und Kollegen [29].

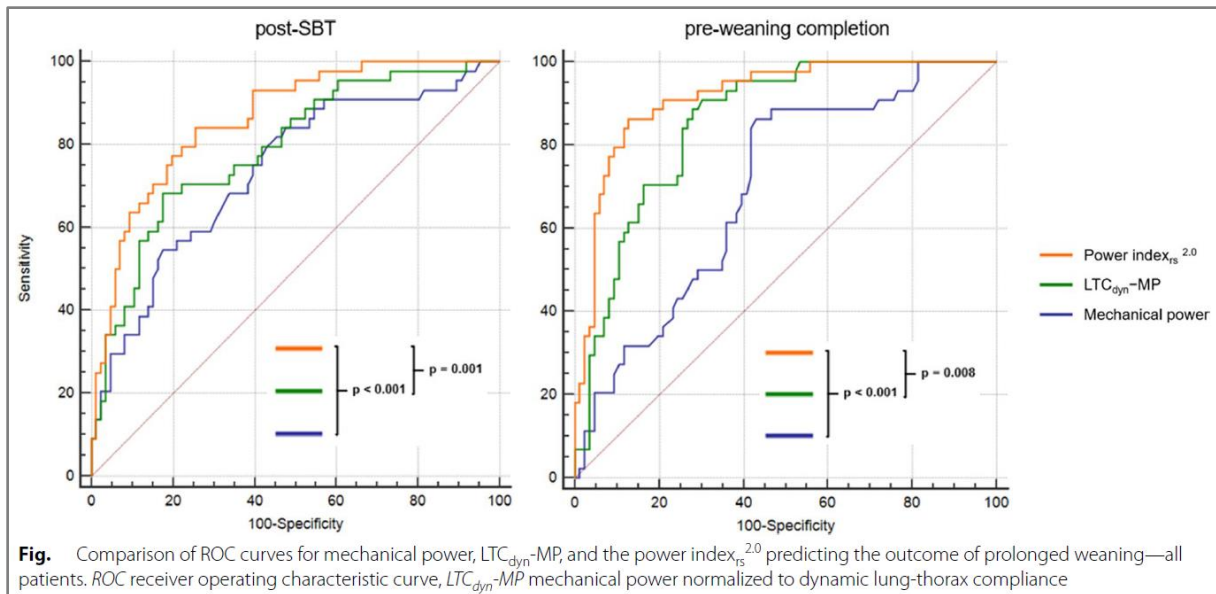
$$\text{Power index}^X (\text{cmH}_2\text{O}^2/\text{min}) = \text{Af} * \Delta P_{\text{aw}} * P_{\text{max}} * (P_{\text{aCO}_2\text{aktuell}} / P_{\text{aCO}_2\text{predicted}})^X$$

X, je nachdem ob eine Änderung der Atemfrequenz oder des inspiratorischen Drucks zu einer Änderung des P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> führt, kann der Exponent X theoretisch Werte zwischen 1 (alleinige Änderung der Af) und 2 (alleinige Änderung des Drucks bei Beatmung mit PEEP = 0 cmH<sub>2</sub>O) annehmen; Af, Atemfrequenz; ΔP<sub>aw</sub>, dynamischer driving pressure (= P<sub>max</sub> – PEEP); P<sub>max</sub>, positiver inspiratorischer Druck im druckkontrollierten Beatmungsmodus

Die Leistungsdichte (LTC<sub>dyn-MP</sub>) in isokapnischen Bedingungen (Normierung für P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>) wies den höchsten prädiktiven Wert der unter Beatmung erhobenen Parameter auf. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) für MP, LTC<sub>dyn-MP</sub> und Power index<sup>2.0</sup> 48 Stunden vor Abschluss des Beatmungsentwöhnungsprozesses betragen AUROC 0.70 [95%CI 0.61–0.77], AUROC 0.86 [0.78–0.91] und AUROC 0.92 [0.86–0.96] (Abb. 7).



**Abbildung 7:** Vergleich der ROC-Kurven für MP,  $LTC_{dyn}$ -MP und Power index<sup>2.0</sup> bezüglich der Vorhersage eines erfolglosen prolongierten Weaning [27]



Zudem nimmt die Vorhersagekraft der Parameter zum Ende des Entwöhnungsprozesses zu. Insgesamt kommt es zu einer Zunahme der dynamischen Compliance und Abnahme der Leistungsdichte zum Weaning-Abschluss hin. Dies ist am ehesten Ausdruck der Tatsache, dass sich die atemmechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems (Lunge und Thorax) im Verlauf des Weaning verbessern, spontan (z.B. Resolution residueller Infiltrate nach akutem Atemversagen infolge Pneumonie) oder als Folge therapeutischer Maßnahmen (z.B. Entlastung von Pleuraergüssen oder Aszites, Glukokortikoid-Therapie bei Persistenz pulmonaler Infiltrate infolge organisierender Pneumonie).

Im assistiert-kontrollierten Beatmungsmodus mit adäquater inspiratorischer Druckunterstützung wird die Atemarbeit zu einem überwiegenden Teil durch den Ventilator geleistet. Wird dieser durch den Patienten mit minimaler Kraftanstrengung getriggert, erfolgt ein Atemzug vergleichbar mit einem kontrollierten Atemhub [30]. Die hierbei applizierte Leistungsdichte (Stressintensität) zur Sicherung einer adäquaten Dekarboxylierung scheint ein Surrogatparameter für die Atemarbeit in Spontanatmung zu sein. Überschreitet die vom Ventilator applizierte Stressintensität zur Sicherung von Normokapnie einen kritischen Wert, korreliert dies gut mit der Entwicklung einer Hyperkapnie in Spontanatmung. Einschränkend muss hierbei beachtet werden, dass die Atempumpe – die physiologische Einheit bestehend aus Diaphragma und akzessorischer Atemmuskulatur – in ihrer Funktion und Adaptationsfähigkeit nicht

beeinträchtigt sein darf (z.B. in Sinne einer beidseitigen Zwerchfellparese variabler Ursache, einer schweren „Critical Illness Neuromyopathie“ (CIPNM) oder präexistenten neuromuskulären Erkrankung).

In einer Sekundäranalyse der Daten wurde im Rahmen des Habilitationsprojektes untersucht, inwieweit die genannten Parameter (MP, LTC<sub>dyn</sub>-MP inkl. Normierung für P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>) auch prädiktiv sein können bezüglich des Ergebnisses eines 30-minütigen SBT an der Trachealkanüle ohne Beatmungsunterstützung [28]. Hierzu wurden die arterielle Blutgasanalyse und korrespondierenden Ventilatorvariablen unmittelbar vor dem ersten SBT nach Aufnahme in die Weaning-Einheit betrachtet. Es zeigte sich auch hier, dass sowohl MP und insbesondere LTC<sub>dyn</sub>-MP den Erfolg oder Misserfolg dieses kurzen Spontanatemtests akkurat vorhersagen können und dass diese Parameter auch unabhängig mit dem Ergebnis des SBT assoziiert sind (Abb. 8).

**Abbildung 8:** Vergleich der diagnostischen Wertigkeit für MP, LTC<sub>dyn</sub>-MP und Power index bezüglich des Ergebnisses eines 30-minütigen SBT [28]

Variables	Failure of spontaneous breathing trial									
	Sens	Spec	PPV	NPV	Accuracy	PLR	NLR	DOR	F <sub>1</sub>	MCC
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> on MV	68 (40–89)	69 (54–81)	41 (28–54)	88 (77–94)	68 (56–79)	2.4 (1.3–4.2)	0.5 (1.0–0.2)	5.6	0.51	0.32
Ventilatory ratio	68 (41–88)	70 (55–83)	40 (28–54)	88 (78–94)	69 (62–80)	2.3 (1.3–4.0)	0.4 (1.0–0.2)	6.9	0.50	0.33
LTC <sub>dyn</sub>	63 (37–84)	69 (55–81)	37 (25–52)	87 (77–93)	68 (55–79)	2.0 (1.2–3.6)	0.5 (1.0–0.3)	5.1	0.46	0.28
Mechanical power	70 (44–88)	61 (46–74)	34 (24–46)	88 (76–94)	63 (50–74)	1.7 (1.1–2.8)	0.5 (1.1–0.2)	6.7	0.45	0.26
PBW-MP	65 (39–85)	67 (53–79)	39 (26–53)	87 (76–93)	67 (54–78)	2.3 (1.2–4.6)	0.5 (1.0–0.3)	5.3	0.47	0.29
LTC <sub>dyn</sub> -MP	72 (45–89)	71 (57–83)	43 (30–56)	90 (79–95)	71 (59–82)	2.5 (1.2–4.4)	0.4 (0.9–0.2)	10.0	0.53	0.37
Power index <sub>rs</sub> <sup>1.0</sup>	78 (47–93)	72 (58–84)	45 (32–58)	91 (80–96)	72 (60–83)	2.7 (1.6–4.8)	0.3 (0.8–0.1)	8.6	0.57	0.42
Power index <sub>rs</sub> <sup>2.0</sup>	70 (42–90)	75 (60–86)	46 (32–60)	89 (79–95)	73 (61–84)	2.9 (1.6–5.3)	0.4 (0.9–0.2)	7.1	0.55	0.39

**Table** Cross-validated performance of variables analyzed to predict the outcome of SBT—mean values derived from the test sets. Assessment of mean sensitivity and specificity, positive and negative predictive value, positive and negative likelihood ratio, diagnostic odds ratio, F<sub>1</sub> score, and Matthews correlation coefficient (with 95% confidence intervals). SBT, spontaneous breathing trial; Sens, sensitivity; Spec, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; PLR, positive likelihood ratio; NLR, negative likelihood ratio; DOR, diagnostic odds ratio; F<sub>1</sub>, F<sub>1</sub> score; MCC, Matthews correlation coefficient; MV, mechanical ventilation; LTC<sub>dyn</sub>, dynamic lung-thorax compliance; PBW-MP, mechanical power normalized to predicted body weight; LTC<sub>dyn</sub>-MP, mechanical power normalized to dynamic lung-thorax compliance.

Diese Arbeiten beschreiben erstmals den prädiktiven Wert von MP und davon abgeleiteter Indizes bezüglich der Fähigkeit zur dauerhaften Spontanatmung – gleichbedeutend mit vollständiger Entwöhnung von der Beatmung – und andere Autoren kamen in vergleichbaren Studien zu ähnlichen Ergebnissen [31–34].

#### **D. Totraumventilation und Atemmechanik in prolongiert beatmeten COVID-19 Patienten**

Publikation: "Ventilatory ratio and mechanical power in prolonged mechanically ventilated COVID-19 patients *versus* respiratory failures of other etiologies". (Ghiani et al. *Ther Adv Respir Dis* 2023)

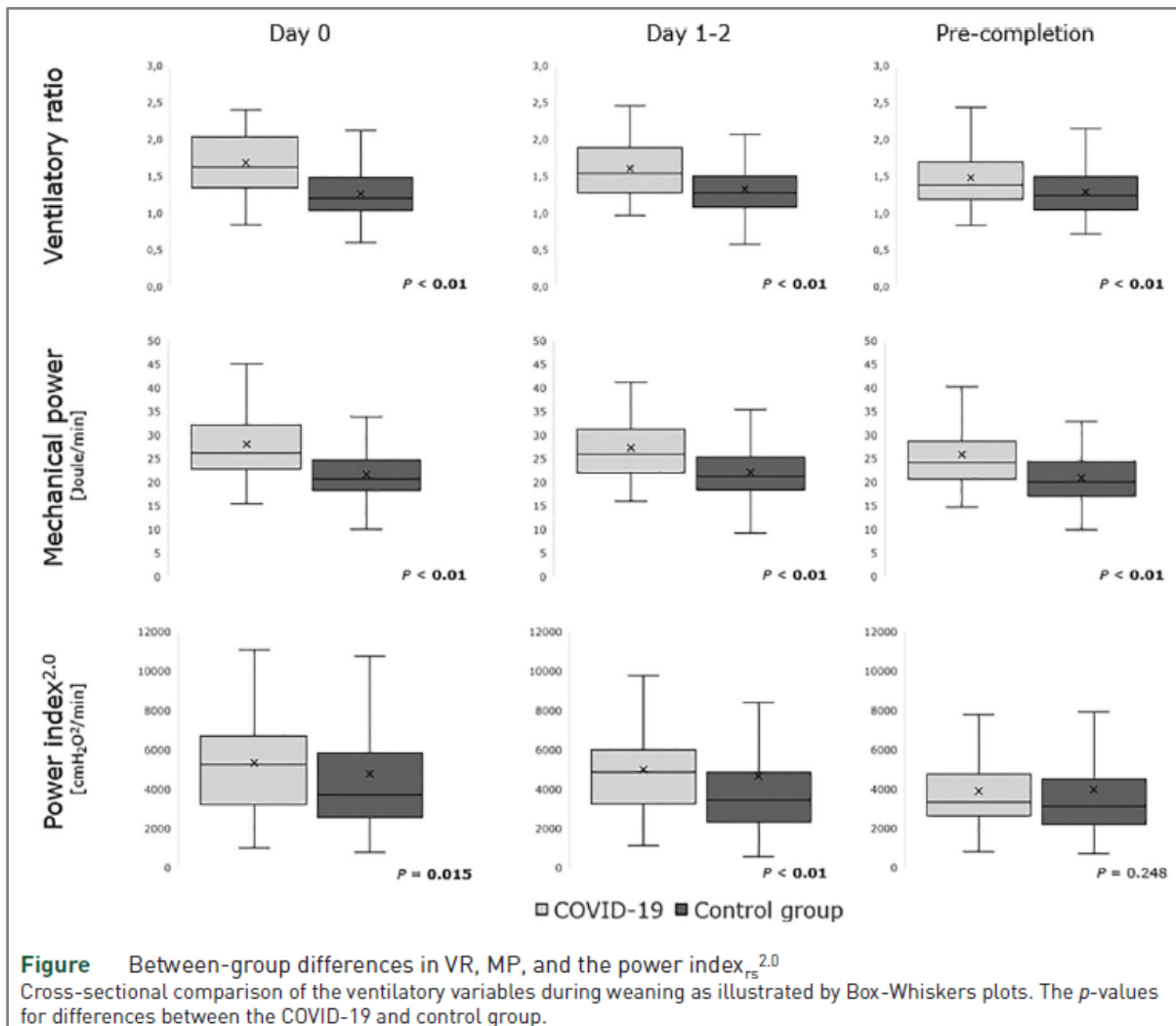
Vor der Implementierung der großen Impfkampagnen und vor dem Auftreten der Omikron-Variante Ende 2021 führten COVID-19-assoziierte Hospitalisationen in ungefähr 14% der Fälle zu einer Intensivstationsbehandlung infolge schwerem hypoxämischem Atemversagen [35] und bis zu 90% dieser Patienten mussten im Verlauf intubiert und invasiv beatmet werden [36]. Frühe Berichte an kleinen Patientenzahlen ergaben erste Hinweise dafür, dass sich das COVID-19-assoziierte akute Lungenversagen (C-ARDS) bezüglich der Ventilationseffizienz (höherer Totraumventilationsanteil) und atemmechanischer Eigenschaften der Lungen (erhalten Compliance des respiratorischen Systems in der frühen Phase der Erkrankung) gegenüber der klassischen Form des ARDS unterscheiden [37–38]. Folgende Studien mit größeren Fallzahlen konnten diese ersten Ergebnisse jedoch nicht reproduzieren [39]. Es existierten darüber hinaus keine Untersuchungen an C-ARDS-Patienten im späten Stadium der Erkrankung, wenn es bereits wieder zu einer allmählichen Erholung der respiratorischen Funktion kommt.

Aus diesem Grund wurden in einer weiteren Beobachtungsstudie im Rahmen des Habilitationsprojektes prolongiert beatmete, tracheotomierte COVID-19-Patienten bezüglich Totraumventilation und atemmechanischer Parameter analysiert [40]. Insgesamt wurden 53 COVID-19-Patienten (Zeitraum März 2020 bis Juni 2021) mit einer großen, heterogenen Kohorte bestehend aus 196 prolongierten Weaning-Patienten ohne COVID-19 (Zeitraum Oktober 2018 bis Juni 2021) verglichen. VR wurde als Surrogatparameter für Totraumventilation gewählt [26], atemmechanische Parameter umfassten die dynamische Compliance des respiratorischen Systems ( $LTC_{dyn}$ ) sowie MP und davon abgeleitete Indizes [27–28]. Erhoben wurden diese Parameter zu 3 vordefinierten Zeitpunkten: Unmittelbar vor dem ersten SBT nach Aufnahme in die Weaning-Einheit, sowie im Zeitraum 48 Stunden danach und 48 Stunden vor Abschluss des Entwöhnungsprozesses.

Insgesamt wurden 2106 Blutgasanalysen und assoziierte Ventilatorvariablen analysiert. In beiden Gruppen – COVID-19 *versus* Kontrollgruppe – kommt es über die drei Zeitpunkte hinweg zu einem Abfall von VR, MP und der Leistungsdichte ( $LTC_{dyn}$ -MP), begleitet von einer Zunahme der dynamischen Compliance. Zudem sind VR und

MP zu jedem Zeitpunkt signifikant höher in der COVID-19-Gruppe, wohingegen die Unterschiede in LTC<sub>dyn</sub>-MP (in isokapnischen Bedingungen) zum Ende des Entwöhnungsprozesses nicht mehr detektierbar sind (Abb. 9).

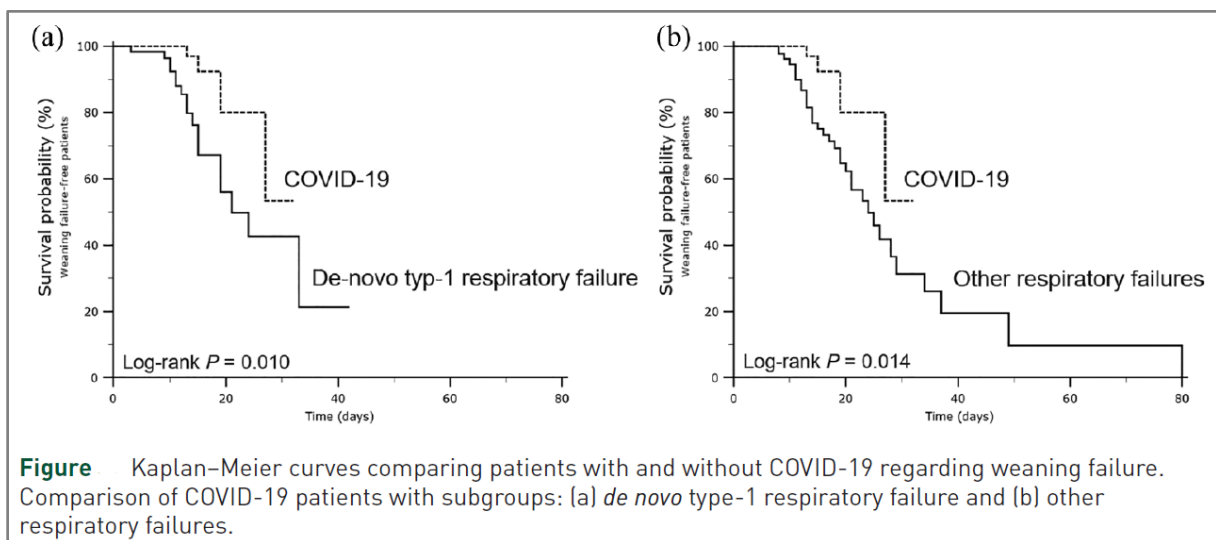
**Abbildung 9:** Vergleich von VR, MP und Leistungsdichte (Power index<sup>2.0</sup>) in Patienten mit und ohne COVID-19-Pneumonie als Ursache des prolongierten Weaning [40]



In frühen Stadien von C-ARDS ist die erhöhte Totraumventilation im Vergleich zum klassischen ARDS gut dokumentiert [41] und ist zurückzuführen auf vermehrte Mikrothrombosen im Bereich der kleinen Lungengefäße [42]. Darüber hinaus finden sich auch nach überstandener milder COVID-19-Erkrankung in ca. 30% der Patienten Hinweise für eine erhöhte Totraumventilation, die über Wochen hinweg weiterbestehen kann [43]. Die vorliegenden Ergebnisse sind ebenfalls hinweisend für eine erhöhte Totraumventilation in späten Stadien von C-ARDS. Die erhöhten Werte für MP lassen sich über die beobachtete höhere dynamische Compliance in der COVID-19-Gruppe

erklären. Bei identischem PEEP und inspiratorischem Druck ( $\Delta P_{aw}$ , und  $P_{max}$ ) wiesen diese Patienten signifikant höhere Tidalvolumina auf und ebenso eine höhere Atemfrequenz. Der Anteil an erfolglosem Weaning betrug 9% in der COVID-19-Gruppe *versus* 30% in der Kontrollgruppe ( $P < 0.01$ ). In der ebenfalls durchgeführten Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse fand sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Wahrscheinlichkeit für ein erfolgloses prolongiertes Weaning [40] (Abb. 10).

**Abbildung 10:** Kaplan-Meier Überlebenszeitkurven – Vergleich der Wahrscheinlichkeit eines erfolglosen prolongierten Weaning zwischen COVID-19-Patienten und Kontrollgruppe [40]



Die höheren Werte für MP sind in diesem Fall Ausdruck einer günstigeren Atemmechanik in prolongiert beatmeten COVID-19-Patienten. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass erhöhte Werte für MP im prolongierten Weaning nicht grundsätzlich hinweisend sein müssen für eine erfolglose Beatmungsentwöhnung, sondern immer nur dann, wenn MP assoziiert ist mit einer niedrigen dynamischen Compliance (der Beatmungsdruck und nicht das Minutenvolumen bedingt die hohe mechanische Leistung).

Zusammenfassend ergeben sich Hinweise für distinkte atemphysiologische Merkmale prolongiert beatmeter COVID-19-Patienten, assoziiert mit Abweichungen in Markern für Totraumventilation und atemmechanischen Eigenschaften und damit einhergehender höherer Frequenz eines erfolgreichen prolongierten Weaning [44].

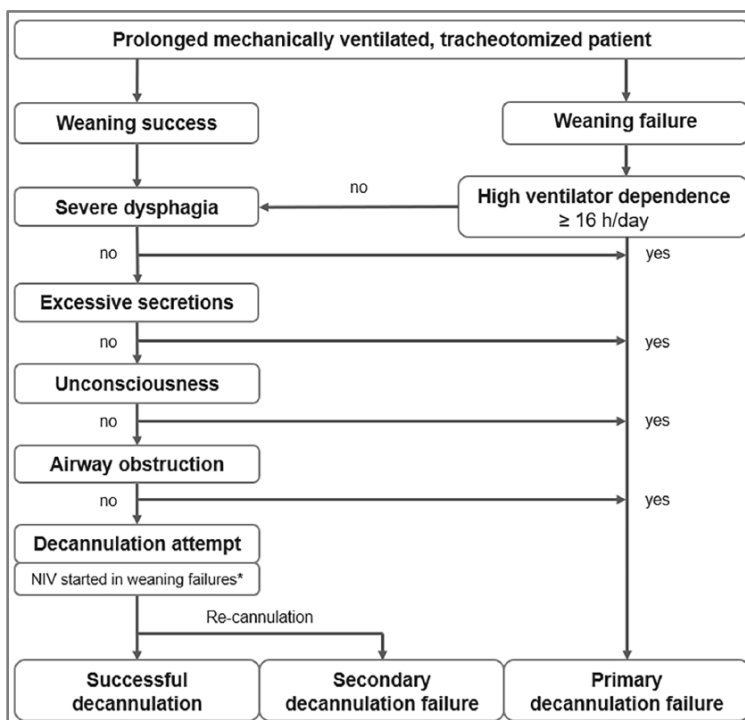
## E. Häufigkeit, Ursachen und Risikofaktoren für eine erfolglose Dekanülierung im prolongierten Weaning

Publikation: "Incidence, causes, and predictors of unsuccessful decannulation following prolonged weaning". (Ghani et al. *Ther Adv Chron Dis* 2022)

Die Dekanülierung – die Entfernung der Trachealkanüle – ist nach der Entwöhnung von der invasiven Beatmung der zweite wichtige Schritt im prolongierten Weaning [6]. Eine schwere Dysphagie (definiert über Aspiration von Speichel), eine persistierende Abhängigkeit vom Ventilator, eine Bronchialsekretretention infolge verminderter bronchialer Sekret-Clearance oder eine Atemwegsobstruktion stellen potenzielle Hindernisse im Dekanülierungsprozess dar [6]. Es existieren bislang nur wenige Publikationen, welche Risikofaktoren bzw. Prädiktoren für eine erfolglose Dekanülierung systematisch untersuchten [45–46].

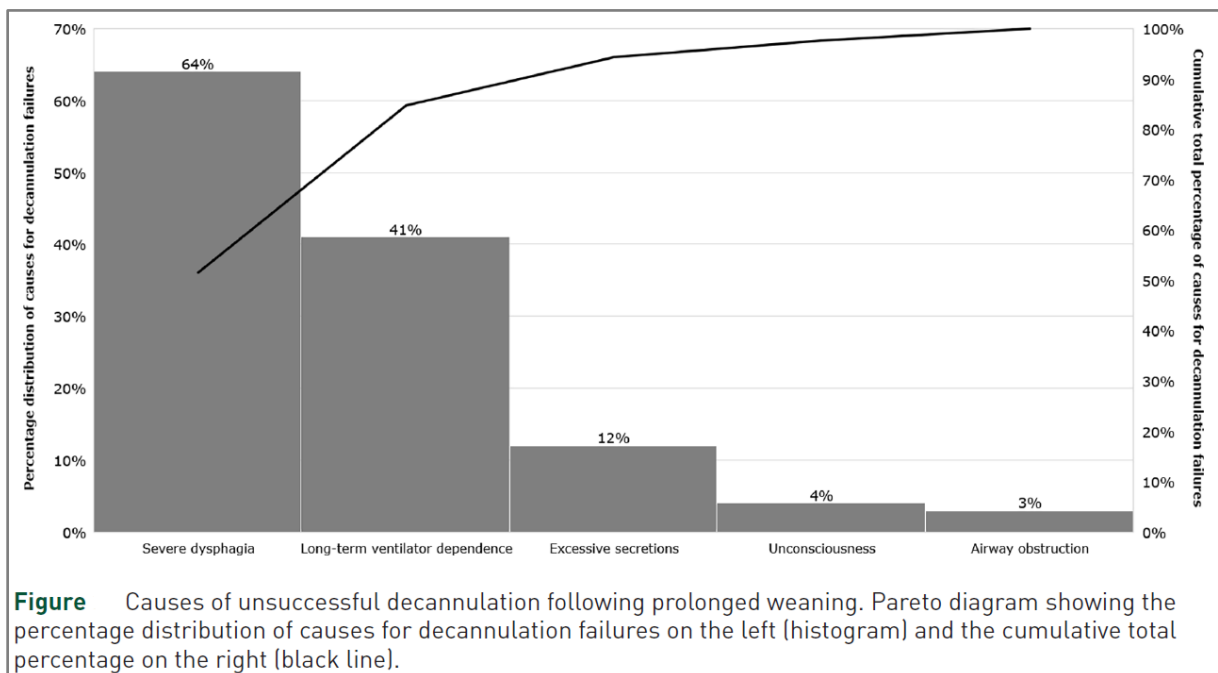
Daher wurden im Rahmen des Habilitationsprojektes in einer retrospektiven Observationsstudie die Häufigkeit, Ursachen und Prädiktoren einer erfolglosen Dekanülierung nach abgeschlossenem prolongiertem Entwöhnungsprozess analysiert [47]. Im Zeitraum Juni 2013 bis Januar 2021 wurde der Dekanülierungsprozess von insgesamt 532 Patienten untersucht. Die diagnostischen Schritte zum Ausschluss der wichtigsten Dekanülierungshindernisse wurden in jedem Patienten anhand eines Protokolls abgearbeitet (Abb. 11).

**Abbildung 11:** Dekanülierungs-Protokoll [47]



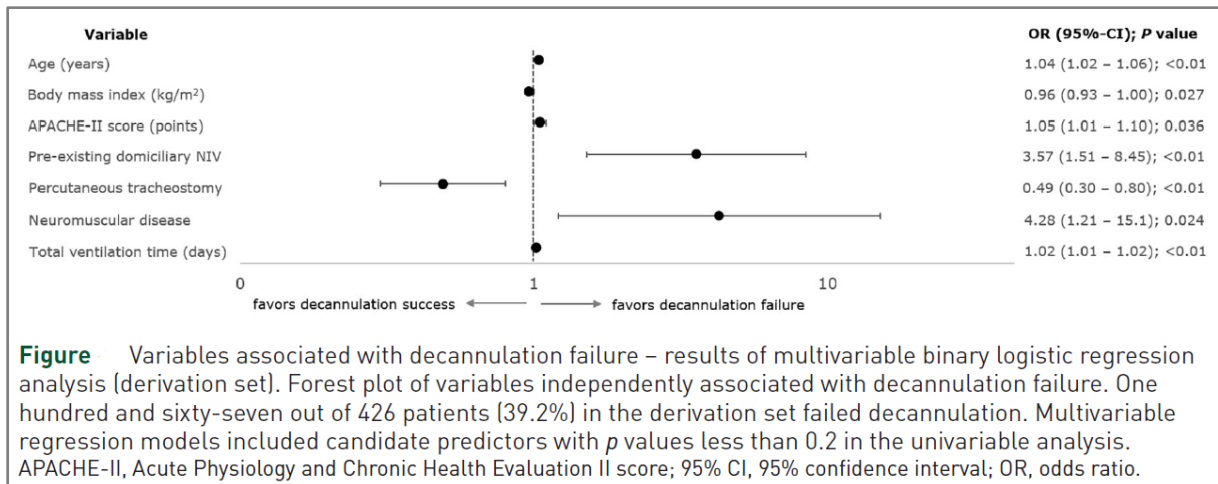
In 216 Patienten (41%) blieb die Dekanülierung erfolglos. Die häufigsten Ursachen für Dekanülierungsversagen stellten eine schwere Dysphagie mit hoher Speichelaspiration (64%) und die persistierende Abhängigkeit vom Ventilator (41%) dar (Abb. 12).

**Abbildung 12:** Ursachen erfolgloser Dekanülierung nach prolongiertem Weaning [47]



„NIV im Weaning“ wurde in 96 von 221 Patienten (43%) mit erfolgreichem Entwöhnungsprozess eingesetzt, d.h. trotz weiterhin bestehender Abhängigkeit vom Ventilator wurde die Trachealkanüle entfernt und die Beatmung als NIV fortgesetzt (mediane Beatmungszeit 8 Stunden pro Tag). Basierend auf einer binären logistischen Regressionsanalyse konnten unabhängige Prädiktoren für eine erfolgreiche Dekanülierung jeglicher Ursache identifiziert werden. Diese umfassten das Alter, den Body Mass Index (BMI), den APACHE-II Score, eine vorbestehende häusliche NIV, die perkutane Tracheotomie, neuromuskuläre Erkrankungen und die Dauer der invasiven Beatmung (Abb. 13).

**Abbildung 13:** Ergebnis der binären logistischen Regressionsanalyse – Unabhängige Prädiktoren einer erfolglosen Dekanülierung nach prolongiertem Weaning [47]



Die perkutane Tracheotomie als Prädiktor einer erfolgreichen Dekanülierung reflektiert am ehesten die klinische Praxis einer häufiger primär chirurgischen Tracheostomanalage in Patienten mit evidenten Risikofaktoren für ein erfolgloses Weaning bzw. eine erfolglose Dekanülierung (Selection Bias).

Es wurden zudem separate Regressionsmodelle für eine erfolglose Dekanülierung aufgrund einer schweren Dysphagie oder persistierende Abhängigkeit vom Ventilator generiert. Interessanterweise fanden sich je nach Ursache andere klinische Prädiktoren, sodass der Prozess der Dekanülierung sehr differenziert betrachtet werden muss. Durch den Einsatz der NIV lassen sich mehr als 40% der Patienten mit erfolglosem Weaning erfolgreich dekanülieren, sodass die breite Anwendung dieser Technik das Potential hat, Dekanülierungsversagen signifikant zu reduzieren.



## **F. Häufigkeit, Ursachen und Risikofaktoren für Trachealstenosen im prolongierten Weaning**

Publikation: "Tracheal stenosis in prolonged mechanically ventilated patients: prevalence, risk factors, and bronchoscopic management". (Ghiani et al. *BMC Pulm Med* 2022)

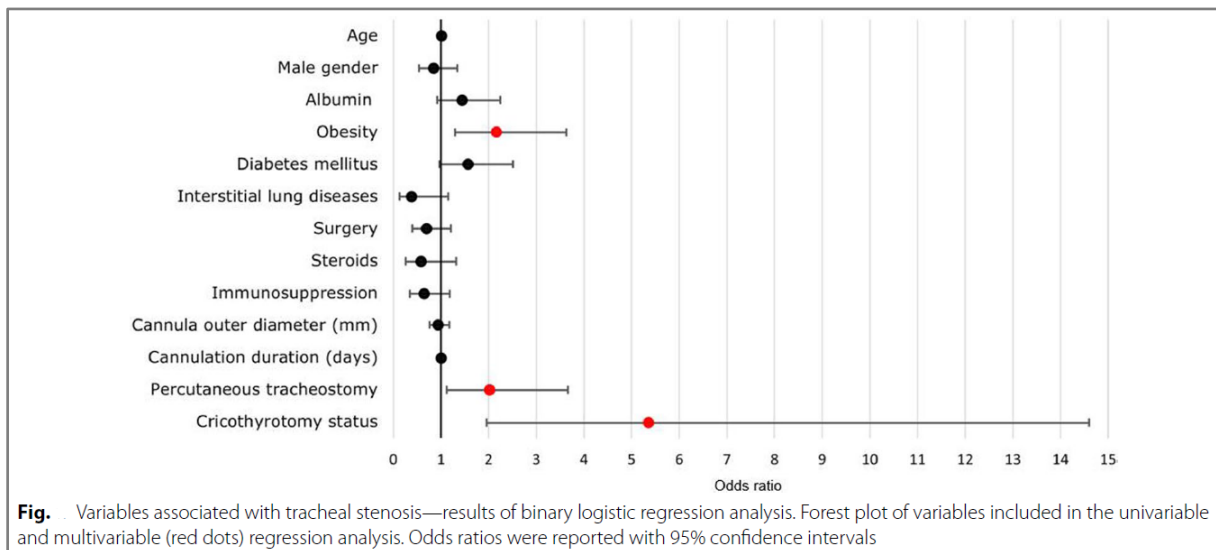
Die invasive Beatmung ist zunächst eine lebensrettende Maßnahme in Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz, sie ist jedoch im Falle einer prolongierten Beatmung auch mit zahlreichen Risiken behaftet. Neben den häufigeren frühen Komplikationen wie Ventilator-assoziierte Pneumonie [48] oder Ventilator-induzierte Diaphragmadysfunktion [4] existieren auch seltenere späte Komplikationen wie Trachealstenosen, assoziiert mit der Intubation und/oder Tracheotomie [49]. Nur wenige Studien haben Patienten im prolongierten Weaning bezüglich der Häufigkeit von Trachealstenosen untersucht. Daher wurde im Rahmen des Habilitationsprojektes in einer retrospektiven Beobachtungsstudie die Häufigkeit dieser Stenosen in prolongiert beatmeten, tracheotomierten Patienten ermittelt und mittels einer binären logistischen Regressionsanalyse Risikofaktoren für die Entwicklung von Stenosen identifiziert. Zusätzlich wurde das bronchoskopische Management dieser Komplikation detailliert beschrieben [50].

Die Studie im Zeitraum Juni 2013 bis Januar 2021 umfasste jene Patienten im prolongierten Weaning, die sich nach Abschluss des Entwöhnungsprozesses einer flexiblen Bronchoskopie zum Ausschluss einer Atemwegsobstruktion vor Dekanülierung unterzogen hatten. Hierbei wird insbesondere der Raum unterhalb der Stimmbänder und oberhalb des Trachealkanüleneintritts in die Trachea auf pathologische Veränderungen inspiziert. Diese Veränderungen wurden bezüglich des Stenosegrades (%-Flächenstenose, Myer-Cotton-Grading [51]), ihrer Lokalisation (subglottische Stenosen innerhalb des Larynx, Trachealstenosen unterhalb des Ringknorpels) und des Typs (Granulationsgewebe, Narbenstenosen) evaluiert.

Insgesamt wurden 357 Patienten analysiert, wovon 114 (32%) eine Atemwegsobstruktion von zumindest 20%-Flächenstenose aufwiesen (mediane prozentuale Flächenstenose 40% [IQR 25–50%]). Die Veränderungen waren überwiegend im Bereich der oberen Trachea lokalisiert (87.7%), wohingegen sich in 12.3% eine subglottische Stenose (unterhalb der Stimmbänder, aber noch innerhalb des Ringknorpels) fand. Letztere Patienten wiesen allesamt endoskopisch eine Krikothyreotomie auf, d.h. das Stoma wurde (fälschlicherweise) zwischen Schild- und Ringknorpel des Larynx angelegt. In 11 dieser 14 Patienten (78.6%) erfolgte die

Tracheostomaanlage in Form einer Punktionstracheotomie. In 95.6% fand sich Granulationsgewebe im Bereich der inneren Stomaöffnung als Ursache für die Atemwegsobstruktion. Übergewicht (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), Punktionstracheotomien und Krikothyreotomie konnten als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Trachealstenose identifiziert werden (Abb. 14).

**Abbildung 14:** Ergebnis der binären logistischen Regressionsanalyse – Unabhängige Risikofaktoren assoziiert mit Trachealstenosen im prolongiertem Weaning [50]



Die Ergebnisse sind hinweisend dafür, dass die interventionelle Tracheostomaanlage gegenüber der chirurgischen Technik bezüglich der Entwicklung von Trachealstenosen im prolongierten Weaning dann von Nachteil ist, wenn diese technisch nicht korrekt durchgeführt wird (z.B. im Sinne einer Krikothyreotomie). Übergewichtige Patienten mit einem vergrößerten Halsumfang mögen besonders gefährdet sein, da sich die korrekte Durchführung der Punktionstracheotomie hier schwieriger gestaltet. Unklar bleibt aber, ab welchem Flächenstenosegrad eine Intervention zwingend notwendig ist, um nachteilige Effekte einer Atemwegsobstruktion auf die Atmung nach Dekanülierung zu verhindern, hierzu existiert keine Evidenz.

## **G. Diagnostische Wertigkeit und Sicherheit der transbronchialen Lungenbiopsie in beatmeten Intensivpatienten**

Publikation: "Diagnostic yield, safety, and impact of transbronchial lung biopsy in mechanically ventilated, critically ill patients". (Ghani et al. *BMC Pulm Med* 2021)

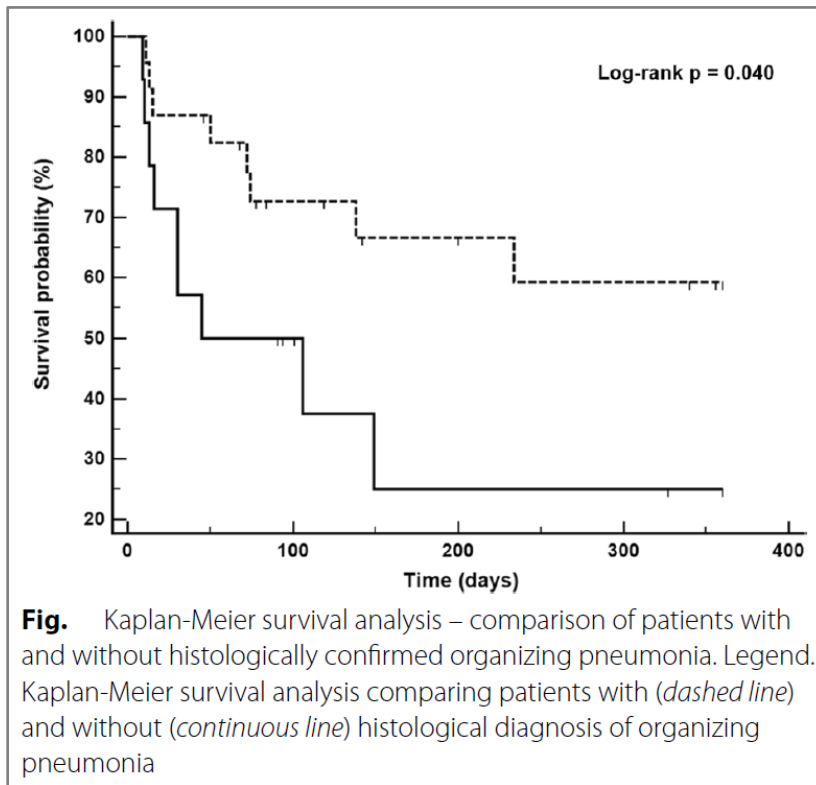
Eine häufige zur prolongierten Beatmung führende Ursache sind pulmonale Infiltrate variabler Ätiologie (z.B. infolge Pneumonie, Vaskulitis oder Exazerbation einer interstitiellen Lungenerkrankung), assoziiert mit einem primär hypoxämischen Atemversagen. Bei Persistenz oder Progress der Infiltrate unter Beatmung ist deren Genese allein anhand von radiologischen oder laborchemischen Untersuchungen häufig nicht eingrenzbar. Hier kann die histologische Diagnose einer Lungenbiopsie nützliche Hinweise geben und die weitere Therapie beeinflussen. Die offene/chirurgische Lungenbiopsie geht mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität einher [52], sodass die weniger invasive, transbronchiale Lungenbiopsie (TBLB) via Bronchoskopie eine mögliche Alternative darstellt [53–54].

In einer retrospektiven Observationsstudie an 42 invasiv beatmeten Intensivpatienten wurden der interventionelle Eingriff, periprozedurale Komplikationen, sowie das histologische Ergebnis einer überwiegend bettseitig durchgeführten TBLB analysiert [55]. Die meisten Interventionen erfolgten auf der Intensivstation am intubierten Patienten. Nur 16.7% aller Prozeduren erfolgten in der Bronchoskopie-Einheit, insbesondere dann, wenn eine transbronchiale Kryobiopsie durchgeführt wurde. Es traten insgesamt wenig Komplikationen auf, hauptsächlich milde Blutungen und ein Pneumothorax. Zudem erfolgte in 50.0% der Fälle auch eine bronchoalveoläre Lavage (BAL). Die diagnostische Ausbeute der TBLB war hoch, in 37 der 42 Biopsien (88.1%) fand sich eine spezifische histologische Diagnose. Am häufigsten wurde das histologische Muster einer organisierenden Pneumonie (OP) diagnostiziert (in 23 Patienten bzw. 54.6%). In 17 der 42 Patienten (40.5%) kam es als Folge der histologischen Diagnose zu einer Änderung der Therapie, am häufigsten wurde in 15 Patienten eine Glukokortikoid-Therapie eingeleitet (davon 12 Patienten mit OP). Die mediane Prednisolon-Dosis in der ersten Woche nach Therapieeinleitung betrug 600 mg [IQR 500–4000 mg], hierbei kam es in 5 Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Oxygenierung.

Die Intensivstationsmortalität lag bei 35.7%, mit einem Trend zu niedrigeren Werten im Falle einer histologischen Diagnose einer OP (21.7% *versus* 50.0%,  $P = 0.079$ ). In der multivariablen Regressionsanalyse waren das Alter (OR 1.070 [95%CI

1.006–1.138],  $P = 0.031$ ) und OP (OR 0.182 [95%CI 0.036–0.926],  $P = 0.0340$ ) unabhängig assoziiert mit der Mortalität. Dieser Überlebensvorteil in Patienten mit histologischer Diagnose OP fand sich auch in der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse (Abb. 15).

**Abbildung 15:** Kaplan-Meier Überlebenszeitkurven – Vergleich von Patienten mit und ohne histologische Diagnose einer organisierenden Pneumonie [55]



## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Das vorliegende Habilitationsprojekt ging der Frage nach Prädiktoren für eine erfolglose Entwöhnung und anschließende Dekanülierung in prolongiert beatmeten, tracheotomierten Patienten nach. Dies ist sowohl von medizinischer als auch sozioökonomischer Bedeutung. Weaningversagen ist nicht nur mit einer erheblichen Morbidität, einer erhöhten Mortalität und einer reduzierten Lebensqualität assoziiert [56], sondern auch mit sehr hohen Therapiekosten verbunden [57].

Die vorliegenden Arbeiten konnten neue Weaningprädiktoren identifizieren, allen voran aus den Ventilatorvariablen berechnete Indizes wie MP oder VR, welche sich zwischen Patienten mit erfolgreicher und erfolgloser Entwöhnung signifikant unterscheiden und akkurat das Weaningergebnis vorhersagen können [23, 27–28]. Die Normierung von MP auf Parameter, die das ventilierbare Lungenvolumen beschreiben (Leistungsdichte), erhöht die diagnostische Vorhersagekraft signifikant. Die applizierte Leistungsdichte (identisch mit der Stressintensität) zur Sicherung einer adäquaten Dekarboxylierung scheint ein Surrogatparameter für die Atemarbeit in Spontanatmung zu sein. Überschreitet die vom Ventilator applizierte Leistungsdichte zur Sicherung von Normokapnie einen kritischen Wert, korreliert dies gut mit der Entwicklung einer Hyperkapnie in Spontanatmung. Hiermit übereinstimmend konnte an COVID-19-Patienten auch gezeigt werden, dass erhöhte Werte von MP nicht obligat mit erfolglosem Weaning assoziiert sind, sondern eben immer nur dann, wenn erhöhte MP-Level bedingt sind durch die Anwendung höherer Atemwegsdrücke (Stress) bei niedrigerer Compliance des respiratorischen Systems [40]. Zukünftige Arbeiten sollten MP und die Leistungsdichte mit anderen Surrogatparametern für Atemmuskularbeit vergleichen. Diese beinhalten z.B. die Differenz der O<sub>2</sub>-Aufnahme ( $\Delta V_{O_2}$ ) zwischen kontrollierter Beatmung und Spontanatmung (im Rahmen des SBT) [58] oder Ösophagusdruckschwankungen in Spontanatmung und daraus berechnete MP [59]. Es bedarf auch bezüglich der Bedeutung der Totraumventilation im prolongierten Weaning zukünftiger Studien, die neben VR weitere Indizes der Ventilationseffizienz untersuchen (z.B.  $VE_{corrected}$ ,  $V_D/V_T$ ,  $PETCO_2/P_aCO_2$ ) [60]. Zuletzt besteht weiterhin Unklarheit bezüglich des optimalen Hb-Transfusionstriggers im prolongierten Weaning. Die vorliegende Arbeit zeigt auch, dass der Schweregrad der Anämie und die Notwendigkeit von EK-Transfusionen im prolongierten Weaning als Marker eines erhöhten Krankheitsschweregrades interpretiert werden können, ohne

dass beide Faktoren per se einen positiven oder negativen Einfluss auf den Entwöhnungsprozess haben [17]. Hier bedarf es zukünftiger randomisiert-kontrollierter Studien, die eine restriktive mit einer liberalen Transfusionsstrategie bezüglich der Endpunkte Weaningversagen, nosokomiale Infektionen und Mortalität vergleichen.

Die Studien im Rahmen des vorliegenden Habilitationsprojektes zeigen auch, dass der Prozess der Dekanülierung sehr differenziert betrachtet werden muss [47]. Eine schwere Dysphagie mit hoher Speichelaspirationsgefahr und die persistierende Abhängigkeit vom Ventilator stellen die wichtigsten Ursachen für eine erfolglose Dekanülierung dar. Je nach Ursache existieren hierfür unterschiedliche Risikofaktoren bzw. Prädiktoren. Zukünftige Studien könnten die Bedeutung einer logopädischen Behandlung im Rahmen des Entwöhnungsprozesses bezüglich der Rate an erfolgloser Dekanülierung untersuchen. Ebenso hat der Einsatz von NIV im Weaning das Potential, Dekanülierungsversagen effektiv zu verhindern [47]. Eine Atemwegsobstruktion als Folge einer Trachealstenose ist eine seltene Ursache für eine erfolglose Dekanülierung, wenngleich Granulationsgewebsbildung im Bereich der inneren Tracheostomaöffnung mit dabei meist milder Obstruktion des Tracheallumens häufig zu beobachten sind. Die interventionelle Bronchoskopie ermöglicht eine effektive Behandlung dieser Veränderungen und es bedarf in den allermeisten Fällen keines chirurgischen Eingriffs [55]. Der Einsatz von Point-of-Care Ultraschall (POCUS) zur sicheren Abgrenzung des Ringknorpels und die Überwachung der Punktionstracheotomie mittels Bronchoskopie können möglicherweise die Häufigkeit dieser späten Komplikation effektiv reduzieren.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Windisch W, Dreher M, Geiseler J, et al. Guidelines for Non-Invasive and Invasive Home Mechanical Ventilation for Treatment of Chronic Respiratory Failure - Update 2017. *Pneumologie*. 2017;71(11):722–795.
2. McIntyre NR, Epstein SK, Carson S, et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRRC consensus conference. *Chest*. 2005;128(6):3937–3954.
3. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*. 2000;284(18):2361–2367.
4. Goligher EC, Dres M, Fan E, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):204–213.
5. Torres A, Gatell JM, Aznar E, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):137–141.
6. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, et al. Prolonged weaning: S2k guideline published by the German respiratory society. *Respiration*. 2021;99(11):982–1083.
7. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9607):126–134.
8. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678):1874–1882.
9. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9695):1082–1088.
10. Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al. 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.
11. Boles JM, Bion J, Connors A, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1033–1056.

12. Beduneau G, Pham T, Schortgen F, et al. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):772–783.
13. Bonnici DM, Sanctuary T, Warren A, et al. Prospective observational cohort study of patients with weaning failure admitted to a specialist weaning, rehabilitation and home mechanical ventilation centre. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010025.
14. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, et al. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1049–1057.
15. Silver MR. Anemia in the long-term ventilator-dependent patient with respiratory failure. *Chest*. 2005;128(5 Suppl 2):568S–575S.
16. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006;34(9):2302–2308.
17. **Ghiani A**, Sainis A, Sainis G, Neurohr C. Anemia and red blood cell transfusion practice in prolonged mechanically ventilated patients admitted to a specialized weaning center: an observational study. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):250.
18. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309–32.
19. Fritsch SJ, Dreher M, Simon TP, et al. Haemoglobin value and red blood cell transfusions in prolonged weaning from mechanical ventilation: a retrospective observational study. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001228.
20. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, et al. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1115–1123.
21. Baptistella AF, Sarmiento FJ, Ribeiro da Silva K, et al. Predictive factors of weaning from mechanical ventilation and extubation outcome: A systematic review. *J Crit Care*. 2018;48:56–62.
22. Trudzinski FC, Neetz B, Bornitz F, ....., **Ghiani A**, ....., et al. Risk factors for prolonged mechanical ventilation and weaning failure: a systematic review. *Respiration*. 2022;101(10):959–969.
23. **Ghiani A**, Paderewska J, Sainis A, et al. Variables predicting weaning outcome in prolonged mechanically ventilated tracheotomized patients: a retrospective study. *J Intensive Care*. 2020;8:19.



24. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1567–1575.
25. Becher T, van der Staay M, Schädler D, et al. Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation. *Intensive Care Med.* 2019;45(9):1321–1323.
26. Sinha P, Fauvel NJ, Singh P, Soni N. Analysis of ventilatory ratio as a novel method to monitor ventilatory adequacy at the bedside. *Crit Care.* 2013;17:R34.
27. **Ghiani A**, Paderewska J, Walcher S, Neurohr C. Mechanical power normalized to lung-thorax compliance predicts prolonged ventilation weaning failure: a prospective study. *BMC Pulm Med.* 2021;21:202.
28. **Ghiani A**, Paderewska J, Walcher S, et al. Mechanical power normalized to lung-thorax compliance indicates weaning readiness in prolonged ventilated patients. *Sci Rep.* 2022;12:6.
29. Wexler HR, Lok P. A simple formula for adjusting arterial carbon dioxide tension. *Can Anaesth Soc J.* 1981;28(4):370–372.
30. Telias I, Brochard LJ, Gattarello S, et al. The physiological underpinnings of life-saving respiratory support. *Intensive Care Med.* 2022;48(10):1274–1286.
31. Yan Y, Xie Y, Chen X, et al. Mechanical power is associated with weaning outcome in critically ill mechanically ventilated patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):19634.
32. Yan Y, Luo J, Wang Y, et al. Development and validation of a mechanical power-oriented prediction model of weaning failure in mechanically ventilated patients: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2022;12(12):e066894.
33. Gattarello S, Coppola S, Chiodaroli S, et al. Mechanical power ratio and respiratory treatment escalation in COVID-19 pneumonia: a secondary analysis of a prospectively enrolled cohort. *Anesthesiology.* 2023;138(3):289–298.
34. Calabrese DR, London MJ. Paradox of power: Dynamic tools to predict respiratory failure in spontaneously breathing patients. *Anesthesiology.* 2023;138(3):238–240.
35. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059.
36. Schmidt M, Hajage D, Demoule A, et al. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):60–73.

37. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46(6):1099–1102.
38. Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, et al. Respiratory physiology of COVID-19 induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care* 2020;24(1):529.
39. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* 2020;46(12):2200–2211.
40. **Ghiani A**, Tsitouras K, Paderewska J, et al. Ventilatory ratio and mechanical power in prolonged mechanically ventilated COVID-19 patients *versus* respiratory failures of other etiologies. *Ther Adv Respir Dis*. 2023;17:17534666231155744.
41. Torres A, Motos A, Riera J, et al. The evolution of the ventilatory ratio is a prognostic factor in mechanically ventilated COVID-19 patients. *Crit Care*. 2021;25(1):331.
42. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–128.
43. Harbut P, Prisk GK, Lindwall R, et al. Intrapulmonary shunt and alveolar dead-space in a cohort of patients with acute COVID-19 pneumonitis and early recovery. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2201117.
44. Dolinay T, Jun D, Chen L, Gornbein J. Mechanical ventilator liberation of patients with COVID-19 in long-term acute care facilities. *Chest*. 2022;161(6):1517–1525.
45. Ceriana P, Carlucci A, Navalesi P, et al. Weaning from tracheotomy in long-term mechanically ventilated patients: feasibility of a decisional flowchart and clinical outcome. *Intensive Care Med*. 2003;29(5):845–848.
46. Park C, Ko RE, Jung J, et al. Prediction of successful decannulation of tracheostomized patients in medical intensive care units. *Respir Res*. 2021;22(1):131.
47. **Ghiani A**, Tsitouras K, Paderewska J, et al. Incidence, causes, and predictors of unsuccessful decannulation following prolonged weaning. *Ther Adv Chron Dis*. 2022;13:20406223221109655.
48. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):888–906.
49. Norwood S, Vallina VL, Short K, et al. Incidence of tracheal stenosis and other late complications after percutaneous tracheostomy. *Ann Surg*. 2000;232(2):233–241.

50. **Ghiani A**, Tsitouras K, Paderewska J, et al. Tracheal stenosis in prolonged mechanically ventilated patients: prevalence, risk factors, and bronchoscopic management. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):24.
51. Myer CM, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube size. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103(4 Pt 1):319–323.
52. Wong AK, Walkey AJ: Open lung biopsy among critically ill, mechanically ventilated patients: A Metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(8):1226–1230.
53. O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D, et al.: Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 1997;25(3):440–446.
54. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, et al.: Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J*. 2003;21(3):489–494.
55. **Ghiani A**, Neurohr C. Diagnostic yield, safety, and impact of transbronchial lung biopsy in mechanically ventilated, critically ill patients. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):15.
56. Huttmann SE, Magnet FS, Karagiannidis C, Storre JH, Windisch W. Quality of life and life satisfaction are severely impaired in patients with long-term invasive ventilation following ICU treatment and unsuccessful weaning. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):38.
57. Karagiannidis C, Strassmann S, Callegari J, et al. Evolving epidemiology of home mechanical ventilation: a rapidly growing challenge for patient care. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019;144(9):e58–e63.
58. Lee IH, Kuo YW, Lin FC, et al. Kinetics of oxygen uptake during unassisted breathing trials in prolonged mechanical ventilation: a prospective pilot study. *Sci Rep*. 2020;10(1):14301.
59. Gattarello S, Coppola S, Chiodaroli S, Pozzi T, Camporota L, Saager L, et al. Mechanical power ratio and respiratory treatment escalation in COVID-19 pneumonia: a secondary analysis of a prospectively enrolled cohort. *Anesthesiology*. 2023;138(3):289–298.
60. Zheng M. Dead space ventilation-related indices: bedside tools to evaluate the ventilation and perfusion relationship in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2023;27:46.

## 7. Der Habilitation zugrundeliegende Publikationen

### Erstautorenschaften

**Ghiani A**, Tsitouras K, Paderewska J, Kahnert K, Walcher S, Gernhold L, Neurohr C, Kneidinger N. Ventilatory ratio and mechanical power in prolonged mechanically ventilated COVID-19 patients *versus* respiratory failures of other etiologies. *Ther Adv Respir Dis*. 2023;17:1–13. doi: 10.1177/17534666231155744.

**Ghiani A**, Tsitouras K, Paderewska J, Milger K, Walcher S, Weiffenbach M, Neurohr C, Kneidinger N. Incidence, causes, and predictors of unsuccessful decannulation following prolonged weaning. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:1–13. doi: 10.1177/20406223221109655. eCollection 2022.

**Ghiani A**, Paderewska J, Walcher S, Tsitouras K, Neurohr C, Kneidinger N. Mechanical power normalized to lung-thorax compliance indicates weaning readiness in prolonged ventilated patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):6. doi: 10.1038/s41598-021-03960-y.

**Ghiani A**, Tsitouras K, Paderewska J, Munker D, Walcher S, Neurohr C, Kneidinger N. Tracheal stenosis in prolonged mechanically ventilated patients: prevalence, risk factors, and bronchoscopic management. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):24. doi: 10.1186/s12890-022-01821-6.

**Ghiani A**, Paderewska J, Walcher S, Neurohr C. Mechanical power normalized to lung-thorax compliance predicts prolonged ventilation weaning failure: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):202. doi: 10.1186/s12890-021-01566-8.

**Ghiani A**, Paderewska J, Sainis A, Crispin A, Walcher S, Neurohr C. Variables predicting weaning outcome in prolonged mechanically ventilated tracheotomized patients: a retrospective study. *J Intensive Care*. 2020;8:19. doi: 10.1186/s40560-020-00437-4. eCollection 2020.

**Ghiani A**, Neurohr C. Diagnostic yield, safety, and impact of transbronchial lung biopsy in mechanically ventilated, critically ill patients: a retrospective study. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):15. doi: 10.1186/s12890-020-01357-7.

**Ghiani A**, Sainis A, Sainis G, Neurohr C. Anemia and red blood cell transfusion practice in prolonged mechanically ventilated patients admitted to a specialized weaning center: an observational study. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):250. doi: 10.1186/s12890-019-1009-1.

Es liegen keine geteilten Erstautorenschaften vor.

## Co-Autorenschaften

Mertsch P, Götschke J, Walter J, ....., **Ghiani A**, ....., Milger D. Response to high-altitude triggers in seasonal asthmatics on and off inhaled corticosteroid treatment. *World Allergy Organization Journal*. 2022;15(19):100698. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100698. eCollection 2022 Oct.

Trudzinski FC, Neetz B, Bornitz B, Müller M, ....., **Ghiani A**, ..... Meis J. Risk factors for prolonged mechanical ventilation and weaning failure: a systematic review. *Respiration*. 2022;101(10):959–969. doi: 10.1159/000525604.

Kneidinger N, **Ghiani A**, Milger K, Monforte V, Knoop C, Jaksch P, ....., Neurohr C. Impact of lung function decline on mortality in lung transplant recipients: long-term results from the L-CsA-I study for the prevention of bronchiolitis obliterans syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:897581. doi: 10.3389/fmed.2022.897581. eCollection 2022.

Kahnert K, Trudzinski FC, Berger C, Munker D, ..... **Ghiani A**, ..... Kneidinger N. Oxygenated hemoglobin predicts outcome in patients with chronic allograft dysfunction. *Respiration*. 2022;101(7):638–645. doi: 10.1159/000522517.

Neurohr C, Kneidinger N, **Ghiani A**, Monforte V, Knoop C, Jaksch P, Parmar J, Ussetti P, Sole A, Müller-Quernheim J, Kessler R, Wirtz H, Boerner G, Denk O, Prante Fernandes S, Behr J. A randomized controlled trial of liposomal cyclosporine A for inhalation in the prevention of bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *Am J Transplant*. 2022;22(1):222–229. doi: 10.1111/ajt.16858.

Munker D, Veit T, Schönermarck U, Arnold P, ..... **Ghiani A**, ..... Neurohr C. Polyomavirus exerts detrimental effects on renal function in patients after lung transplantation. *J Clin Virol*. 2021;145:105029. doi: 10.1016/j.jcv.2021.105029.

Munker D, Veit T, ..... **Ghiani A**, ....., Milger K. Pulmonary function impairment of asymptomatic and persistently symptomatic patients 4 month after COVID-19 according to diseases severity. *Infection*. 2022;50(1):157–168. doi: 10.1007/s15010-021-01669-8.

Eliadou E, Moleiro J, Ribaldone DG, ....., **Ghiani A**, Fiorino G. Interstitial and granulomatous lung disease in inflammatory bowel disease patients. *J Chrons Colitis*. 2020;14(4):480–489. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz165.

## 8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Behr, der mir mit großem Vertrauen die Möglichkeit zur Habilitation gegeben hat.

Mein Dank gilt auch besonders meinem langjährigen Chef, Herrn Prof. Dr. med. Claus Neurohr, für die immerwährende Unterstützung in allen wissenschaftlichen und fachlichen Belangen und für den für die Erstellung dieser Arbeit notwendigen Freiraum im Rahmen meiner klinischen Tätigkeit.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Dr. Nikolaus Kneidinger, der mich während der gesamten Zeit wissenschaftlich exzellent unterstützt hat.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meiner Frau Dr. med. Kathrin Ghiani, für ihr Verständnis und die immerwährende Unterstützung auf allen denkbaren Ebenen.

## **9. Versicherung an Eides statt**

Hiermit erkläre ich, Dr. med. Alessandro Ghiani, an Eides statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten und zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich, dass ich an keiner anderen Hochschule habilitiert, ein Habilitationsgesuch eingereicht oder ein Habilitationsverfahren ohne Erfolg beendet habe.

Ich erkläre weiterhin, dass mir kein akademischer Grad entzogen wurde und auch kein entsprechendes Verfahren gegen mich anhängig ist.

Dr. med. Alessandro Ghiani

Stuttgart, 20.09.2023