

Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin Tübingen

Effekt der postoperativen Nachbeatmung (24h) mit hohem
PEEP (10 cmH₂O) nach intraoperativ hohem
Volumenersatz oder Massentransfusion – Eine
retrospektive Kohortenstudie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Simon, Mark Johann

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. H. Häberle

2. Berichterstatter: Professorin Dr. M. Nowak-Machen

Tag der Disputation: 19.02.2024

Inhalt

1	EINLEITUNG UND WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNG.....	7
1.1	GRUNDLAGEN DER BEATMUNG.....	8
1.2	PULMONALE KOMPLIKATIONEN.....	11
1.2.1	<i>Relevanz pulmonaler Komplikationen</i>	11
1.2.2	<i>Beatmungsassoziierte Pneumonien</i>	11
1.2.3	<i>Von Beatmungstherapie unabhängige Faktoren und zellbasierte Mechanismen der Lungenschädigung</i>	12
1.2.3.1	TACO	13
1.2.3.2	TRALI	13
1.2.3.3	Glycocalyx	14
1.2.4	<i>Möglichkeiten des perioperativen Managements</i>	16
1.3	DATENLAGE UND OFFENE FRAGEN	19
1.4	FRAGESTELLUNG	21
2	METHODEN.....	23
2.1	DATENERFASSUNG UND AUSWAHL DER PATIENTEN.....	23
2.2	STUDIENDESIGN	23
2.3	DATENERHEBUNG	24
2.4	DATENAUSWERTUNG	25
3	ERGEBNISSE.....	27
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV UND DESKRIPTIVE STATISTIK.....	27
3.2	VERGLEICHENDE STATISTIK DER ENDPUNKTE.....	32
3.2.1	<i>Endpunkte Massentransfusion</i>	34
3.2.1.1	Massentransfusion - NIV Bedarf.....	34
3.2.1.2	Massentransfusion - Respiratorische Funktion	34
3.2.1.3	Massentransfusion - Reintubationsrate	34
3.2.1.4	Massentransfusion - Auf Intensivstation verstorben	34
3.2.1.5	Massentransfusion - Intensivaufenthalt.....	35
3.2.1.6	Massentransfusion - Antibiotikafreie Tage	35
3.2.1.7	Massentransfusion - Pulmonal bedingte Wiederaufnahme auf die Intensivstation	35
3.2.1.8	Massentransfusion - Gesamt mortalität	36
3.2.1.9	Massentransfusion - Gesamtaufenthalt.....	36
3.2.2	<i>Hoher Volumenersatz</i>	36
3.2.2.1	Hoher Volumenersatz - NIV Bedarf	36
3.2.2.2	Hoher Volumenersatz - Respiratorische Funktion	37
3.2.2.3	Hoher Volumenersatz - Reintubationsrate	37

3.2.2.4	Hoher Volumenersatz - Auf Intensivstation verstorben.....	37
3.2.2.5	Hoher Volumenersatz - Intensivverweildauer.....	37
3.2.2.6	Hoher Volumenersatz – Antibiotikafreie Tage	38
3.2.2.7	Hoher Volumenersatz – Pulmonal bedingte Wiederaufnahme auf die Intensivstation	38
3.2.2.8	Hoher Volumenersatz – Gesamtmortalität	38
3.2.2.9	Hoher Volumenersatz – Gesamtaufenthalt.....	38
3.2.3	<i>Zusammenfassung der Endpunkte.....</i>	39
4	DISKUSSION.....	44
4.1	EINORDNUNG IN DIE STUDIENLAGE	44
4.2	LIMITATIONEN AUFGRUND DES PATIENTENKOLLEKTIVS.....	45
4.3	LIMITATIONEN AUFGRUND DES STUDIENDESIGNS UND DER BEOBACHTUNGSPUNKTE.....	47
4.4	AUSBLICK UND MÖGLICHE OPTIMIERUNG EINES STUDIENDESIGNS.....	50
4.5	SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	50
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	51
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	52
7	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT....	57
8	DANKSAGUNGEN	58
9	LEBENS LAUF	59
10	ANHANG	60

Tabellenverzeichnis

TABELLE 3.1: DESKRIPTIVE DATEN DER AUSWERTUNG MASSENTRANSFUSION.....	28
TABELLE 3.2: HÄUFIGKEITEN IN DER AUSWERTUNG MASSENTRANSFUSION.....	29
TABELLE 3.3: DESKRIPTIVE DATEN DER AUSWERTUNG HOHER VOLUMENERSATZ.....	30
TABELLE 3.4: HÄUFIGKEITEN IN DER AUSWERTUNG HOHER VOLUMENERSATZ.....	31
TABELLE 3.5: VERGLEICHENDE STATISTIK MASSENTRANSFUSION.....	32
TABELLE 3.6: VERGLEICHENDE STATISTIK HOHER VOLUMENERSATZ.....	32
TABELLE 10.1 AUSWIRKUNGEN VON VORERKRANKUNGEN AUF DIE REINTUBATIONSRATE UND DIE MORTALITÄT IN DER AUSWERTUNG „MASSENTRANSFUSION“.....	60
TABELLE 10.2 AUSWIRKUNGEN VON VORERKRANKUNGEN AUF DIE REINTUBATIONSRATE UND DIE MORTALITÄT IN DER AUSWERTUNG „HOHER VOLUMENERSATZ“.....	61
TABELLE 10.3 LOGISTISCHE REGRESSION ZUM VERGLEICH DER AUSWERTUNGEN "MASSENTRANSFUSION" UND "HOHER VOLUMENERSATZ".....	61

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1.1: DARSTELLUNG DER COLUMNE-DRUCK KURVE. DIE PFEILE INDIZIEREN LOWER UND UPPER INFELCTION POINT, ZWISCHEN WELCHEN DAS LUNGENVOLUMEN EINE NAHEZU LINEARE ABHÄNGIGKEIT ZUM ATEMWEGSDRUCK ZEIGT; ABBILDUNG AUS LARSEN [9].....	10
ABBILDUNG 2.1: FLUSSDIAGRAMM STUDIENDESIGN.....	24
ABBILDUNG 3.2: BOXPLOT DER ITS VERWEILDauer NACH HOHEM VOLUMENERSATZ AUFGETRENNT NACH NACHBEATMUNG.....	33
ABBILDUNG 3.1: BOXPLOT DER ITS VERWEILDauer NACH MASSENTRANSFUSION AUFGETRENNT NACH NACHBEATMUNG.....	33
ABBILDUNG 3.3: REINTUBATIONSRATE NACH MASSENTRANSFUSION.....	40
ABBILDUNG 3.4: REINTUBATIONSRATE NACH HOHEM VOLUMENERSATZ.....	41
ABBILDUNG 3.5: MORTALITÄT NACH MASSENTRANSFUSION.....	42
ABBILDUNG 3.6: MORTALITÄT NACH HOHEM VOLUMENERSATZ.....	43

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anaesthesiology (Einteilungsschema)
BGA	Blutgasanalyse
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CC	Closing Capacity
CDC	Center Of Disease Control (US Behörde)
CI	Confidence Interval
ECLS	Extracorporeal Life Support
F _i O ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion/-konzentration
FRC	Functional Residual Capacity
HAP	Hospital Acquired Pneumonia
HI	Horovitz Index
HLA	Human Leucocyte Antigen
ICU	Intensive Care Unit = ITS
ITS	Intensiv Therapie Station
LAE	Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat
NIV	Nichtinvasive Ventilation
OP	Operation
OR	Odds Ratio
paO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positive End Expiratory Pressure
RSBT	Rapid Shallow Breathing Test
SBT	Spontaneous Breathing Trial
TACO	Transfusion Associated Circulatory Overload
TRALI	Transfusion Associated Lung Injury
VAP	Ventilator Associated Pneumonia

1 Einleitung und Wissenschaftliche Fragestellung

Beatmung hat sich im Laufe der medizinisch-technischen Entwicklung vom bloßen Ersetzen der Atmung zu einer technisch hochkomplexen Therapiemöglichkeit entwickelt. So ist es möglich, durch bestimmte Beatmungstechniken, einen positiven Einfluss auf die Atmungs-, Lungen- und Kreislaufphysiologie zu haben ohne begleitende Lungenparenchymschädigung zu induzieren. [1-3].

Perioperativ kann ein hoher Volumenumsatz - beispielsweise bei Schockgeschehen - notwendig sein, um die Organperfusion zu erhalten. Dies kann jedoch in der Ansammlung von zellulärer und extrazellulärer Flüssigkeit in den Alveolen und interstitiell resultieren. Dies wird extravaskuläres Lungenwasser genannt. Extravaskuläres Lungenwasser ist ein typisches Kennzeichen des ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) und ist mit einer erhöhten Mortalität bei kritisch kranken Patienten assoziiert. Pathophysiologisch kann dies auf eine Hypoxämie aufgrund einer verminderten Permeabilität der alveolokapillären Membran zurückgeführt werden. [4, 5]

Postoperative pulmonale Komplikationen sind häufig, und selbst milde pulmonale Komplikationen sind mit einer höheren postoperativen Mortalität vergesellschaftet. Die Inzidenz hängt maßgeblich vom untersuchten Patientenkollektiv ab, aber beispielsweise sei genannt dass bei Patienten des ASA Status 3 mit Operationsdauer von über zwei Stunden in einer multizentrischen Untersuchung postoperative pulmonale Komplikationen bei 33,4% der Patienten beobachtet wurden, insbesondere konnte bei 17,1% eine Atelektasenbildung festgestellt werden. [6]

Dabei können Atelektasen, welche zu den häufigsten Komplikationen gehören, mit einer erhöhten Pneumonierate einhergehen. [7, 8]

Eine verlängerte Beatmung nach einer Operation kann per se negative Auswirkungen auf das Outcome haben, weshalb häufig der Ansatz verfolgt wird, Patienten zeitnah nach einer Operation zu extubieren. Jedoch könnte, basierend auf den ausgeführten Betrachtungen, eine postoperative verlängerte

Nachbeatmung nach hoher intraoperativer Volumenbelastung zur Eröffnung von Atelektasen und zur Verminderung des extravaskulären Lungenwassers zum Vorteil für Patienten sein. Hierzu besteht bisher noch keine Untersuchung und sollte im Rahmen dieser Promotion analysiert werden.

1.1 Grundlagen der Beatmung

Bei der physiologischen Atmung oder Spontanatmung kontrahiert bei der Inspiration die Atemhilfsmuskulatur. Durch deren Zugkräfte entsteht im Vergleich zum Außenluftdruck ein Unterdruck im Thoraxinneren (Im Pleuraspalt ca. -8 mbar oder -8 cmH₂O). Da nun der Außenluftdruck höher ist als der Druck im Thorax und in der Lunge, strömt Luft - bei offenen Atemwegen - über diese in die Lunge. Bei der Expiration erschlaffen die Atemmuskeln und üben keinen Unterdruck mehr aus. Durch die elastischen Rückstellkräfte zieht sich die Lunge wieder zusammen. Der dadurch zum Außenluftdruck leicht erhöhte intrapulmonale Druck befördert nun einen Teil der Luft wieder aus der Lunge. Der Thorax und das Zwerchfell sind bei Spontanatmung also aktiv und gleichen ihr Eigengewicht und den eigenen elastischen Widerstand (Elastance) aus. Bei einer maschinellen kontrollierten Beatmung sind Thorax und Zwerchfell bei der Atmung nicht aktiv beteiligt. Ebenso hat die Lunge selbst ein Eigengewicht, welches auf weiter untenliegenden Lungenabschnitten lastet. Somit ist ein höherer Druck notwendig, der über die Alveolen, durch das Lungengewebe, auf den Thorax einwirkt. Daher auch die Bezeichnung „Überdruckbeatmung“.

Die Dehnbarkeit der Lunge und des gesamten Atemapparates wird Compliance genannt und ist definiert durch Volumenzunahme pro intrapulmonaler Druckzunahme.

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta p}$$

Formel 1: Compliance (C) als Quotient aus Volumenzunahme (ΔV) pro Druckerhöhung (Δp)

Unterhalb einer gewissen residualen Lungenkapazität, der „closing capacity“ (kurz CC) neigen die kleineren Atemwege und Alveolen dazu, bei der Expiration

zu kollabieren. Wenn die Funktionelle Residualkapazität (FRC), also die Menge an Volumen, die nach jeder Expiration in der Lunge verbleibt, sich der CC nähert oder diese sogar unterschreitet, kollabieren immer mehr der kleineren Atemwegsabschnitte. Die Alveolen und Bronchiolen kollabieren beim liegenden Patienten vornehmlich in den dorsalen Lungenanteilen, weil in den weiter unten liegenden Lungenabschnitten das Gewicht der restlichen Lunge und des Thorax auf ihnen lastet und andersherum kollabieren die weiter ventral liegenden Lungenabschnitte eher später. Die einmal kollabierten Atemwege benötigen, um wieder eröffnet zu werden, relativ hohe Beatmungsdrücke während der Inspiration. Dieser wird Eröffnungsdruck genannt. Bleiben Alveolen und Atemwege kollaptisch, bilden sich nicht mehr belüftete Lungenabschnitte, sogenannte Atelektasen. Diese Bereiche sind dadurch nicht mehr am Gasaustausch beteiligt. Daraus resultiert eine verringerte Diffusionsfläche der Lunge. Ebenso werden diese Areale aufgrund des Euler-Liljestrand-Reflexes weniger durchblutet, dies soll die Shuntdurchblutung verringern und den Blutfluss auf besser belüftete Areale umverteilen. Durch die Vasokonstriktion steigt die kardiale Nachlast.

Bei vielen pulmonalen Pathologien wie einem Lungenödem, Pneumonien oder ARDS sinkt die Compliance der Lunge. Die Druck-Volumen-Kurve wird flacher und sigmoidal (siehe Abb 1.1) und die FRC sinkt. Um die Lunge weiterhin gut zu Ventilieren und ein, nun vermehrtes, wiederholtes Schließen und Öffnen (Derecruitment und Recruitment) der Alveolen zu verhindern, sollte man sich bei der Beatmung im Druckbereich oberhalb des sogenannten „low inflection point“ oder unterer Inflektionspunkt (siehe Abbildung 1.1) bewegen. Dafür kann ein sogenannter positiver endexpiratorischer Druck (kurz PEEP für „positive end-expiratory pressure“) sorgen, wenn er mindestens über dem Druck des unteren Inflektionspunktes ist. Maximale Inspirationsdrücke sollten nicht über dem „high inflection point“ oder oberer Inflektionspunkt sein, da hier eine Zunahme des Drucks keine bessere Belüftung aber ein höheres Barotrauma, also Schäden durch zu hohen Druck, verursacht.

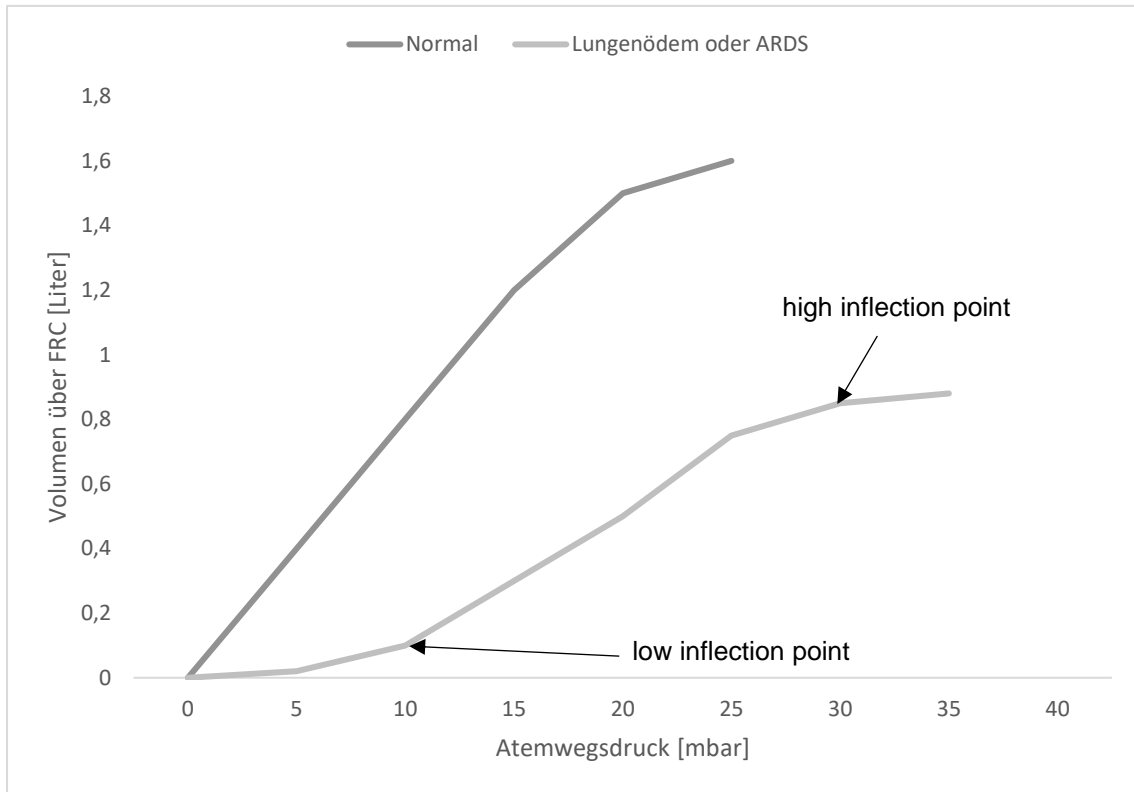


Abbildung 1.1: Darstellung der Columne-Druck Kurve. Die Pfeile indizieren lower und upper inflection point, zwischen welchen das Lungenvolumen eine nahezu lineare Abhängigkeit zum Atemwegsdruck zeigt; Abbildung aus Larsen [9]

Die Einwirkungen der maschinellen Beatmung auf die Lunge lassen sich neben den bereits beschriebenen Druckbelastungen in diverse Aspekte mechanischer Belastung auf ein dehnbare Objekt einteilen. Darunter Belastung durch Dehnung (strain), Scherkräfte (shear stress) und Atemgasvolumenbelastung (volume stress). Diese sind abhängig von der Ausprägung bei einem einzelnen Atemzug und der Häufigkeit in Form der Atemfrequenz. Um die mechanischen Kräfte, welche bei einer Beatmung auf die Lunge wirken, zu quantifizieren, schlagen Gattinoni et. al. einen allgemeinen Beobachtungsparameter vor, die „mechanical power“. Dies würde alle physischen Auswirkungen auf das Lungenparenchym in Form von Leistung, also Energie pro Zeit in der Einheit Joule/min, vereinen. Die Anteile der Beatmungsparameter an der applizierten mechanical power unterscheiden sich hierbei. Tidalvolumen, driving pressure und Atemgasfluss hätten den größten Anteil, gefolgt von der Atemfrequenz. Den geringsten Anteil habe der PEEP [10]. Daher gilt eine Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen (ca. 6ml/kg ideales Körpergewicht) und entsprechend

niedrigem dafür notwendigen Driving-Pressure gemeinsam mit einem optimierten PEEP als lungenprotektive Beatmung [11-13], also als Beatmungstechnik, bei der durch die Beatmung selbst möglichst wenig potenziell schädigender Einfluss auf die Lunge ausgeübt wird und mögliche Effekte von weiteren lungenschädigenden Faktoren abgeschwächt werden.

1.2 Pulmonale Komplikationen

1.2.1 Relevanz pulmonaler Komplikationen

Bei beatmeten Patienten sind pulmonale Komplikationen, wie eine Pneumonie oder ein respiratorisches Versagen bis hin zum ARDS mögliche Folgen einer invasiven Beatmung [14]. Postoperative Komplikationen, darunter insbesondere auch pulmonale Pathologika, erhöhen die Mortalität. In einer retrospektiven Studie mit 516 Patienten erhöhten pulmonale Komplikationen nach Ösophagektomien die Mortalität um das Zehnfache (2,5% vs. 28%; $p < 0,001$) [15]. Ebenso verlängern sie, aufgrund ihrer Behandlungsbedürftigkeit, die Verweildauer auf der Intensivstation (ITS) [16].

Die Intensivstations-Verweildauer ist verbunden mit einer erhöhten Mortalität. Beispielsweise haben ältere Patienten durch eine längere Verweildauer auf der Intensivstation eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität. Jeder Tag nach dem 7. Tag auf der Intensivstation erhöhte in einer retrospektiven Untersuchung mit über 34.000 Patienten das 1-Jahres-Mortalitäts-Risiko um 4% (95% CI, 1.02-1.05). [17]. Auch die Morbidität und die damit verbundenen Kosten im Verlauf werden dadurch erhöht [18].

1.2.2 Beatmungsassoziierte Pneumonien

Schlecht- oder nicht-belüftete Lungenareale sind besonders anfällig für Infektionen. Gleichzeitig ergibt sich durch den einliegenden Tubus bei der invasiven Beatmung ein Einfalltor für diverse pathogene Keime. Diese befinden sich entweder bereits im oberen Respirationstrakt des Patienten (am häufigsten Staphylokokkus aureus) oder werden durch Antibiotika selektioniert (häufig Pseudomonas aeruginosa) [19, 20]. Deswegen ist die Wahrscheinlichkeit einer nosokomialen Pneumonie bei intubierten und beatmeten Patienten um ein Vielfaches höher als bei spontanatmenden Patienten [21]. Hierbei steigt die

kumulierte Wahrscheinlichkeit einer Pneumonie mit der Beatmungsdauer und das tägliche Risiko gipfelt am 5.-9. Tag [20, 21]. Nosokomiale Pneumonien (englisch: Hospital Acquired Pneumonia; kurz HAP) sind innerhalb von 48h nach Krankenseinweisung auftretende Pneumonien.

Eine beatmungsassoziierte Pneumonie (englisch: Ventilator Associated Pneumonia; kurz VAP) ist ebenfalls eine HAP, welche aber bei invasiv beatmeten Patienten auftritt. Die EU-VAP/CAP Study gibt für die Inzidenz in Europa 18,3 Episoden pro 1000 Beatmungstagen an [22]. Faktoren, die eine nosokomiale Pneumonie begünstigen sind: Antibiotikatherapie (bei vorangegangener Therapie auch mit Resistenzbildungen möglich), Operationen, Immobilisation und flache Rückenlage, Magensonden und kontaminiertes Beatmungszubehör [23].

Auch nicht invasiv beatmete Patienten zeigen eine erhöhte Rate an nosokomialen Pneumonien auf der Intensivstation. Daraus resultiert, dass eine Pneumonie eine der häufigsten nosokomialen Infektion auf Intensivstationen ist. Nosokomiale Pneumonien erhöhen die Morbidität, Mortalität, Verweildauer auf der Intensivstation und die Klinikverweildauer. [9, 19, 23]

1.2.3 Von Beatmungstherapie unabhängige Faktoren und zellbasierte Mechanismen der Lungenschädigung

Auch nicht von der maschinellen Beatmung abhängige Faktoren im Rahmen der Patientenversorgung haben einen Einfluss auf die Lungenphysiologie. So kann die Lunge der Belastung durch zu viel Flüssigkeit wenig entgegensetzen. Bei einer Linksherzinsuffizienz beispielsweise entsteht in Folge des Rückwärtsversagens durch einen Rückstau von Blut in die Lunge ein Lungenödem. Genauso kann eine zu große Volumenbelastung durch intensive Volumensubstitution zu Lungenödemen führen. Flüssigkeitsverluste während eines operativen Eingriffes sind unvermeidbar und müssen substituiert werden.

Meist werden dafür Infusionslösungen wie Kristalloide und/oder Kolloide appliziert. Wenn der Blutverlust zu groß ist, muss auf Blutprodukte zurückgegriffen werden. Infusionslösungen allein können viele Aufgaben des

Blutes nicht ausreichend übernehmen, dazu gehört insbesondere der Sauerstofftransport.

1.2.3.1 TACO

Schon die alleinige Überladung mit zu vielen Volumenersatzstoffen wie Ringer-Laktat-Lösung beeinflusst die Lungenfunktion, wie zum Beispiel die forcierte Vitalkapazität bei gesunden Freiwilligen [24]. Klinisch zeigt sich postoperativ eine erhöhte Rate an Lungenödemen durch intraoperative Volumenüberladung [25, 26]. Die Überladung des Kreislaufs mit zu viel Volumen im Rahmen des Blutersatzes und die daraus resultierenden Effekte auf die Atmung in Form eines hydrostatischen Ödems wird „transfusion-related cardiocirculatory overload“ (TACO) genannt [27].

Eine TACO sollte laut CDC dann diagnostiziert werden, wenn innerhalb von 6h nach Blutersatz mindestens drei der folgenden Kriterien erfüllt sind (Hierbei ist zu beachten, dass im angloamerikanischen Sprachraum das Wort „transfusion“ für jeglichen Blutersatz, also auch Kristalloide, verwendet wird): Atemnot (auch Husten oder Orthopnoe), Erhöhte Brain Natriuretic Peptide (BNP) Werte, erhöhter Zentralvenöser Druck, Zeichen des Linksherzversagens, positive Flüssigkeitsbilanz und/oder radiologischer Nachweis eines Lungenödems. [28]

In einer multizentrischen Fall-Kontroll Studie erhöhte die Anzahl der verabreichten Blutprodukte (OR 1,23; 95% CI 1,17-1,3) und eine positive Flüssigkeitsbilanz (Gesamt: OR 1,18; 95% CI 1,08-1,28; pro Stunde, pro Liter: OR 9,4; 95% CI 3,1-28) die Wahrscheinlichkeit einer TACO [29].

1.2.3.2 TRALI

Genauso können Bluttransfusionen, insbesondere Blutplasma, über immunologische Mechanismen zu einer direkten Schädigung der Lunge führen. Diese Komplikation der Transfusionstherapie wird „transfusion-related acute lung injury“ (TRALI) genannt [27].

Bei einer TRALI wird die Permeabilität der Lungengefäße durch neutrophile Granulozyten vermittelte Immunreaktionen erhöht. Hierbei spielen vor allem

Leukozytenantikörper des Blutspenders eine Rolle. Da das Blutplasma die reaktionsauslösenden Antikörper beinhaltet, ist vor allem bei der Applikation von gefrorenem Frischplasma (kurz FFP für „fresh frozen plasma“) mit einer TRALI zu rechnen. Seitdem Erythrozytenkonzentrate leukozytenarm hergestellt werden, ist die Rate an TRALIs durch eben diese leukozytenarmen Erythrozytenkonzentrate (LAE) deutlich geringer [30]. Da aber auch Lipide und Cytokine eine Aktivierung der neutrophilen Granulozyten bewirken können und diese auch in LAEs zu finden sind, ist die Gefahr einer TRALI dennoch vorhanden. [31] Die Inzidenz einer TRALI nach Transfusion wird 0,001-12% pro Blutprodukteinheit angegeben und wird in Suspected TRALI, Possible TRALI und Delayed TRALI eingeteilt. Die Suspected TRALI wird definiert durch das Auftreten von bipulmonalen Infiltraten, Verringerung des Horowitz-Quotienten $< 300\text{mmHg}$ innerhalb von 6 Stunden nach Transfusion bei Fehlen von Zeichen der Volumenüberladung, eines hydrostatischen Lungenödems und Risikofaktoren für eine akute Lungenschädigung. Hierbei sind meist mittransfundierte HLA und Antikörper des Spenders Auslöser der Immunvermittelten Reaktion. Die Possible TRALI definiert sich wie die Suspected TRALI, nur dass hierbei weitere Risikofaktoren für eine akute Lungenschädigung präsent sein dürfen [32]. Die Pathophysiologie einer TRALI, insbesondere der Suspected TRALI, welche nicht eindeutig spenderantikörpervermittelt ist in vielerlei Hinsicht vergleichbar mit der Pathophysiologie des ARDS. Toy et. Al. schlagen daher vor, die Possible TRALI als „transfused ARDS“ also ARDS des transfundierten Patienten zu bezeichnen[33].

1.2.3.3 Glycocalyx

Neben den immunologischen Prozessen spielen auch anatomische Faktoren eine Rolle. Die endotheliale Glycocalyx ist eine Schicht aus durch Glycosaminoglycane aufgebaute Proteoglykane, Glykoproteine und angehängten Zuckerketten, welche an der luminalen Wand jeder Endothelzelle aufgebaut ist. Sie ist maßgeblich für die flüssigkeitsdichten Eigenschaften des Endothels verantwortlich. Sie ist empfindlich gegenüber Scherkräften und durch die Löslichkeit ihrer Bestandteile im Blut. Dadurch entsteht ein empfindliches Gleichgewicht zwischen Biosynthese und Degradation welches durch äußere

Einflüsse wie Verdünnung der Blutbestandteile, Entzündungsreaktionen und mechanische Belastung leicht gestört wird. Der Abbau oder das Ablösen von Glycocalyx kann anhand von bestimmten Biomarkern wie beispielsweise Syndecan-1, Hyaluronan oder Heparansulfat klinisch gemessen werden [34, 35].

Bei einer Sepsis, als dysregulierte Entzündungsreaktion des Körpers, lässt sich die Degradation der Glycocalyx nachweisen und ist vermutlich mitverantwortlich für den „capillary leak“, also die krankhaft erhöhte Gefäßwanddurchlässigkeit. Dies ist aber zu einem gewissen Teil dem massiven Volumenumsatz bei der Sepsistherapie zuzusprechen. In einer kontrollierten Studie an 12 gesunden Personen, die 1000ml Ringer-Lactat Lösung erhielten, konnte eine Erhöhung der Hyaluronankonzentration im Plasma nachgewiesen werden (Baseline 12µg/L (SD 5.8µg/L), Peak 10 Minuten nach Ende der Infusion: 27µg/L (SD 13.9µg/L), $p < 0.001$) [36]. Wenn man verschiedene Blutersatzprodukte vergleicht, zeigen Kolloide einen geringeren und gefrorenes Frischplasma den geringsten Einfluss auf die Glycocalyxdegradation [37, 38]. Wu et al. zeigen die Glycocalyxdegradation anhand von Syndecan-1 Plasmakonzentrationen bei Patienten mit und ohne Sepsis nach Thorakotomien. So waren die Syndecan-1-Werte bei Patienten mit Sepsis erhöht und korrelierten mit der Flüssigkeitsbilanz [39]. Syndecan-1 als Biomarker der Glycocalyxdegradation zeigt in einer klinischen Studie von Smart et. al. eine Möglichkeit zur Vorhersage von Lungenversagen und erhöhter Mortalität bei septischen Patienten [40]. Schon die Entzündungsreaktionen, welche bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen ablaufen, ohne dass diese Patienten eine Sepsis entwickeln, zeigten in einer Studie von Steppan et al. ähnliche Effekte auf die Glycocalyxdegradation [41].

Mechanische Belastungen wie Scherkräfte, welche bei der Beatmung entstehen, degradieren die Glycocalyx. So konnten Moriondo et. al. im Tierversuch mehr Glycosaminoglycane aus den Lungen extrahieren, wenn diese mit höheren Tidalvolumen beatmet wurden. Dieser Effekt wurde durch Volumengabe verstärkt [42].

Die Glycocalyx spielt also eine zentrale Rolle der Homöostase des Lungenparenchyms. Dieser Schutz kann durch Beatmung, Volumentherapie und

Entzündungsreaktionen geschwächt werden. Dies kann teilweise die Zusammenhänge zwischen Volumenüberladung bei chirurgischen Eingriffen oder im Rahmen einer Sepsistherapie und die Entstehung von Lungenödemem, TACO und TRALI erklären.

1.2.4 Möglichkeiten des perioperativen Managements

In der perioperativen Versorgung eines Patienten, bei dem aufgrund von Blutverlust und weiteren Flüssigkeitsverlusten große Mengen an Volumen bzw. Blutersatz- oder Blutprodukten notwendig ist, ist neben der Auswahl des richtigen Blutersatzes die individuell angepasste Beatmung wichtig, um das Ergebnis der Therapie zu optimieren.

Durch Recruitment-Manöver wird versucht kollabierte Lungenabschnitte wieder zu belüften. Besser ist es aber, das Kollabieren durch eine Beatmung mit PEEP zu vermeiden [43], weil das wiederholte Kollabieren und Wiedereröffnen dem Alveolargewebe schadet [44]. Außerdem wirkt bei der druckkontrollierten Beatmung noch der Beatmungsdruck (driving pressure, p_{drive}) auf das Lungengewebe ein. Die Summe von PEEP und Beatmungsdruck ergibt den maximalen Inspirationsdruck (p_{max}), welcher in der inspiratorischen Plateauphase der Beatmung erreicht wird. Die Beatmung mit einem PEEP ist auf vielerlei Weisen nützlich. Tierexperimentell zeigt sich bei Ratten, dass niedrige Tidalvolumen und ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) Schäden auf das Interstitium und die Glycocalix der Gefäße der Lunge verringern. [42]. Durch den auch nach erfolgter Expiration vorhandenen positiven Druck (PEEP) werden die Alveolen und Bronchiolen offengehalten. Durch den höheren Anteil an belüfteten Arealen in der Lunge sind dadurch geringere Atemdrücke notwendig, um eine adäquate Ventilation und Gasaustausch zu gewährleisten. Dies führt zu geringeren mechanischen Belastungen des Lungengewebes. Es gilt also die Lunge durch die richtige Wahl des PEEP zu öffnen und offen zu halten [45]. Dies ist auch beim ARDS die gängige Praxis und Möglichkeit die Mechanical Power welche auf die Lunge einwirkt so gering wie möglich zu halten [46].

Durch den dauerhaft erhöhten Druck in den Alveolen ist es zudem möglich, Flüssigkeit aus den Alveolen und dem Interstitium der Lunge in den Kreislauf zu

verschieben [47, 48] und somit den Verlauf eines Lungenödems positiv zu beeinflussen [49]. Beim Lungenödem ist die Diffusionsstrecke bestehend aus Alveolarwand und Kapillarwand (alveokapillärer Block) länger, dies allerdings nur geringfügig. Durch die vermehrte interstitielle und intraalveoläre Flüssigkeit und die daraus resultierende Verminderung der Compliance, stehen bei einem Lungenödem Belüftungsstörungen im Vordergrund der pathophysiologischen Effekte, die zur respiratorischen Insuffizienz führen [9].

Der Zeitpunkt der Extubation ist für die meisten Patienten entscheidend für die Intensivaufenthaltsdauer. Je früher ein Patient extubiert wird, desto kürzer ist häufig die Verweildauer auf Intensivstation, ohne die pulmonalen Komplikationen signifikant zu erhöhen [50-53] bzw. den Gasaustausch auch auf Normalstation stabil zu halten. Für die Bestimmung des frühesten und optimalsten Zeitpunkt gibt es einen Test, welcher der Patient bestehen sollte (RSBT). Desweiteren werden einzelne Parameter zur Entscheidungsfindung herangezogen, wie Horowitz Index und/oder PEEP sowie Atemfrequenz (Atemarbeit).

$$\text{Horovitz - Quotient} = \text{paO}_2 / \text{FiO}_2$$

Formel 2: Horovitz-Quotient bestehend aus Sauerstoffpartialdruck (paO₂) und inspiratorischer Sauerstofffraktion (FiO₂)

Der Horovitz-Index ist eine gängige Möglichkeit, die Lungenfunktion in Bezug auf die Oxygenierung des Blutes zu quantifizieren. Daher wird er auch Oxygenierungsindex genannt. Horovitz und Kollegen nutzten ihn erstmals 1987 als prädiktiven Parameter für die Möglichkeit einer PEEP-Reduktion bei respiratorisch insuffizienten Patienten [54]. Der Quotient wird gebildet aus dem arteriellen, mittels Blutgasanalyse gewonnenen, Sauerstoffpartialdruckwert (paO₂) und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO₂). Das Ergebnis wird in mmHg angegeben.

Die Berlin-Definition verwendet beispielsweise den HI zur Einteilung der Schwere des ARDS, wobei ein HI unter 300 mmHg ein leichtes, unter 200 mmHg ein moderates und unter 100 mmHg ein schweres ARDS anzeigt [55]. Ist er also postoperativ unter 200 mmHg muss man von einer Oxygenierungsstörung ausgehen wie sie zum Beispiel bei verringerter Gasaustauschfläche bei Atelektasen besteht. Daher wird der HI auch als prädiktiver Wert auf pulmonale Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen verwendet [56].

In den meisten Fällen gilt es also den Patienten schnellstmöglich zu extubieren. Meist richtet man sich bei dem Beatmungs-Weaning nach dem Horovitz-Quotienten oder Horovitz-Index (kurz: HI, siehe Formel 2) und dem benötigten PEEP. Bei einem guten HI und niedrigem, dafür benötigten PEEP kann, nach einem versuchsweisen Spontanatmungstest, meist gefahrenlos extubiert werden soweit der Patient einen SBT Test besteht [57]. Die S2-Leitlinie Prolongiertes Weaning der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. sieht einen HI von über 150 mmHg als eines der objektiven Kriterien für eine Weaningbereitschaft vor [58]. Es gibt aber viele Fälle in denen das sogenannte „weaning“, also das Entwöhnen der maschinellen Beatmung nicht so schnell möglich oder angebracht ist.

Neben vielen anderen Faktoren ist der Bedarf an einer verlängerten postoperativen Beatmung, beziehungsweise eines verlängerten Beatmungsweinings, direkt von der Belastung der Lunge durch Flüssigkeitsvolumen abhängig. Daher sollte man in der intra- und postoperativen Patientenversorgung bei Eingriffen, die mit einem hohen Volumenumsatz oder Massentransfusionen einhergehen, auf die Zusammenhänge der Flüssigkeitsbeziehungsweise Transfusionstherapie und der Lungenfunktion besonderen Wert legen. Da die Art des Eingriffes, für das Auftreten von pulmonalen Komplikationen mitverantwortlich ist [18, 59], aber aufgrund seiner Indikationsstellung, nicht verändert werden kann, müssen aus anästhesiologischer Sicht, neben den üblichen Maßnahmen (Bspw. Verringerung der Notwendigkeit einer übermäßigen Volumensubstitution oder Transfusion durch blutungsarme Operationstechniken und kontrolliertes

Flüssigkeitsmanagement) weitere Wege gefunden werden, den postoperativen Verlauf positiv zu beeinflussen.

1.3 Datenlage und offene Fragen

Die Indikation und Technik der OP, der daraus resultierende Blut- und Flüssigkeitsverlust und die Notwendigkeit diesen auszugleichen, beeinflussen das Auftreten pulmonaler Komplikationen in klinischen Studien. Patienten nach großen Operationen, insbesondere nach sogenannten „Zwei-Höhlen-Eingriffen“ wie bei der Ösophaguschirurgie, nach großen Lebereingriffen und nach einer Herz-OP besteht das Risiko für pulmonale Komplikationen [15, 18, 60-62]. Bei Ösophagusresektionen ist eine erhöhte intra- und postoperative Flüssigkeitszufuhr mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für pulmonale Komplikationen assoziiert [63]. Nach Herzeingriffen erhöht die Menge an Transfusionen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten pulmonaler Komplikationen [64]. Bei Lebertransplantationen sind frühe Lungenödeme mit einem hohen Blutverlust und der Zahl der Transfusionen, vor allem mit der Anzahl an gefrorenem Frischplasma, assoziiert [61].

Die Datenlage, ob die intraoperative Anwendung eines PEEP den postoperativen Verlauf bei undifferenzierten chirurgischen Patienten, in Form von geringeren pulmonalen Komplikationen oder einer verringerten Mortalität, positiv beeinflusst, ist laut einem Cochrane-Review von Barbosa et. Al. aus dem Jahr 2014 nicht wegweisend [43]. Wiesen et. Al. konnten in einem qualitativen Review 2013 zeigen, dass Anwendung eines moderaten PEEP (bis 5 cmH₂O) fast immer von Vorteil ist, aber durch die Verringerung der kardialen Vorlast, hämodynamische Auswirkungen mit sich bringen kann [49]. In der Zwischenzeit haben sich jedoch die Möglichkeiten der lungenprotektiven Beatmung erweitert.

Bei der postoperativen Beatmungstherapie bevorzugt man vor allem den Weg, Patienten so früh wie möglich zu extubieren. Mandell et. al. plädieren für eine möglichst frühe Extubation nach Lebertransplantationen da die Outcomes bei einer Nachbeatmung vergleichbar sind [50]. Zettervall et. Al. zeigen retrospektiv eine Verkürzung des Intensivaufenthaltes und Verringerung der Rate an pulmonalen Komplikationen bei abdominellem Aortenersatz im Falle einer frühen

Extubation [65]. Salah et. Al. zeigen in einer single-center Studie, dass zeitnahe Extubation nach kardiochirurgischen Eingriffen die Intensivaufenthaltsdauer verringert ohne pulmonale Komplikationen zu vermehren [51].

Somit zeigen sich unterschiedliche Einflussfaktoren auf die pulmonale Funktion postoperativ bei heterogener Studienlage. In der vorliegenden Untersuchung soll deshalb auf die Möglichkeit der postoperativen Einflussnahme durch einen erhöhten PEEP in Kombination mit einer Beatmung von insgesamt 24h (Verringerung der Atelektasenbildung) dargestellt werden.

1.4 Fragestellung

Die bisher beschriebenen Einflussfaktoren können den Gasaustausch postoperativ negativ beeinflussen. Durch hohen Volumenumsatz wird die Glykokalyx geschädigt und die Endothelbarriere zerstört [66]. Durch Bluttransfusionen werden laborchemisch nicht detektierbare inflammatorische Prozesse initiiert, die den Gasaustausch in der Lunge negativ beeinflussen.

Die Patienten können zwar anhand der oben benannten Kriterien extubiert werden. Bei eingeschränktem Gasaustausch ist jedoch Mobilisation erschwert und die Liegedauer im Krankenhaus verlängert, zudem besteht das bereits erwähnte Risiko einer sekundären Infektion.

Patienten wurden deshalb auf der anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen, nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen, bei perioperativ hohem Volumenumsatz > 5l oder nach Massentransfusionen auf der Intensivstation für max. 24 Stunden mit einem PEEP von 10cmH₂O nachbeatmet. Zu den Einschlusskriterien des wie oben beschrieben Patientenkollektivs und zur Durchführung des Vorgehens existiert eine Standard Operation Procedure.

Die Einschlusskriterien für diese Therapieform lauten:

- Erhöhter anhaltender Volumenbedarf
- Intraoperativer Volumenumsatz über 5 Liter (Beinhaltet sind Kristalloide, Kolloide und Blutprodukte)
- Postoperativer Horovitz-Quotient < 300 mmHg

Zur Durchführung ist folgendes vorgegeben:

- PEEP 10cmH₂O bis 24:00 Uhr post OP
- Anschließend bei guter BGA: Reduktion um 1cmH₂O/3h
- Extubation bei PEEP 5-6cmH₂O
- Bis 24 Uhr liberales Volumenregime zum Ausgleich von Defiziten
- Ab 24 Uhr restriktives Volumenregime im Weaning

Die wissenschaftliche Aufarbeitung bezüglich des erzielten Effekts durch dieses Nachbeatmungsregime fehlte bisher und soll nun insbesondere bezüglich des

angewendeten PEEP untersucht werden. Dabei wurden Faktoren untersucht, die darauf beruhen, dass ein zu geringer PEEP - und dadurch zu hohe notwendige Tidalvolumen und Beatmungsdrücke - bei noch bestehender Beeinträchtigung der Lungenfunktion aufgrund von Entzündungsreaktionen, Gefäßpermeabilitätserhöhung und Ödembildung, zu einer verzögerten Regeneration führt, im Vergleich zu einem Therapieregime mit hohem PEEP. Um den Faktor Beatmungszeit als Confounder möglichst zu eliminieren, wurde bei Auswahl der Patienten für diese Auswertung der Beatmungszeitraum für die Gruppen auf ca. 24 Stunden eingegrenzt (min. 21h, max. 27h).

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es folgende Fragestellungen zu erarbeiten:

- Was sind die Auswirkungen einer Nachbeatmung für 24 Stunden und mit einem PEEP von 10 cmH₂O hinsichtlich auf Patienten, welche intraoperativ einen hohen Volumenumsatz (≥ 5 Liter Gesamtvolumen) oder Massentransfusionen (≥ 10 Blutprodukte) bedurften, im Vergleich zu Patienten, welche unter herkömmlichem Beatmungswearing 24 Stunden lang beatmet werden mussten?
- Verringert diese Nachbeatmung die Intensivstationsaufenthaltsdauer, die Mortalität, die Oxygenierung, den Bedarf an nichtinvasiver Ventilation nach Extubation, die Reintubationsrate, die Rate an pulmonal bedingten Wiederaufnahmen auf die Intensivstation oder die Gesamtaufenthaltsdauer in der Klinik?
- Unterscheiden sich hierbei Massentransfusionen von massiver Volumensubstitution?

2 Methoden

2.1 Datenerfassung und Auswahl der Patienten

Zur Erfassung der Daten wurden die über Philips Healthcare® IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA)® dokumentierten und archivierten Patientendaten, manuell ausgelesen. Die Patienten, welche von 2014 bis 2018 während einer OP massentransfundiert oder entsprechend volumensubstituiert wurden und auf der anästhesiologischen Intensivstation nach ihrer OP behandelt wurden und somit die Bedingungen zur Nachbeatmung erfüllt haben (unabhängig vom operierenden Fachgebiet) wurden ermittelt.

2.2 Studiendesign

Für die Studie wurden folgende Einschlusskriterien definiert und festgelegt:

- „Massentransfusion“ wurde als der Bedarf von mindestens zehn einzelnen Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma, Thrombozytenkonzentrate) definiert.
- „Hoher Volumenersatz“ war mindestens fünf Liter Flüssigkeit (Kristalloide, Kolloide oder Blutprodukte) während des operativen Eingriffs.

Es erfolgte eine Einteilung in zwei übergeordnete Auswertungen: Alle Patienten, welche eine Massentransfusion im angegebenen Zeitraum erhalten hatten, wurden in die Auswertung „Massentransfusion“ eingruppiert. Alle Patienten, welche eine Volumensubstitution von über fünf Litern Flüssigkeit während des Eingriffs benötigten, wurden in die Auswertung „Hoher Volumenersatz“ eingruppiert. Überschneidungen waren hierbei möglich, da es vorkommen konnte, dass ein Patient beide Kriterien erfüllte. Diese wurden aufgrund der getrennten Analyse jeweils in den beiden Auswertungen belassen. Betrachtet wurden diejenigen Patienten, die zwischen 21 und 27 Stunden lang beatmet wurden, um Vergleichbare Gruppen zu schaffen. In diesem Rahmen bewegten sich auch die meisten mit „Nachbeatmung“ dokumentierten Patienten. In diesen beiden Gruppen wurde nun ermittelt, wer mindestens drei Stunden mit einem PEEP von 10 mbar beatmet wurde, nach Übernahme des intubiert beatmeten Patienten auf Intensivstation. Diese Patienten bilden die Gruppe „Nachbeatmet“. Wer mit einem maximalen PEEP von 9 mbar oder darunter beatmet wurde, wurde

als „Nicht-nachbeatmet“ eingruppiert (Abb. 2.1). Dies soll den Fokus auf den tatsächlich angewendeten PEEP legen.

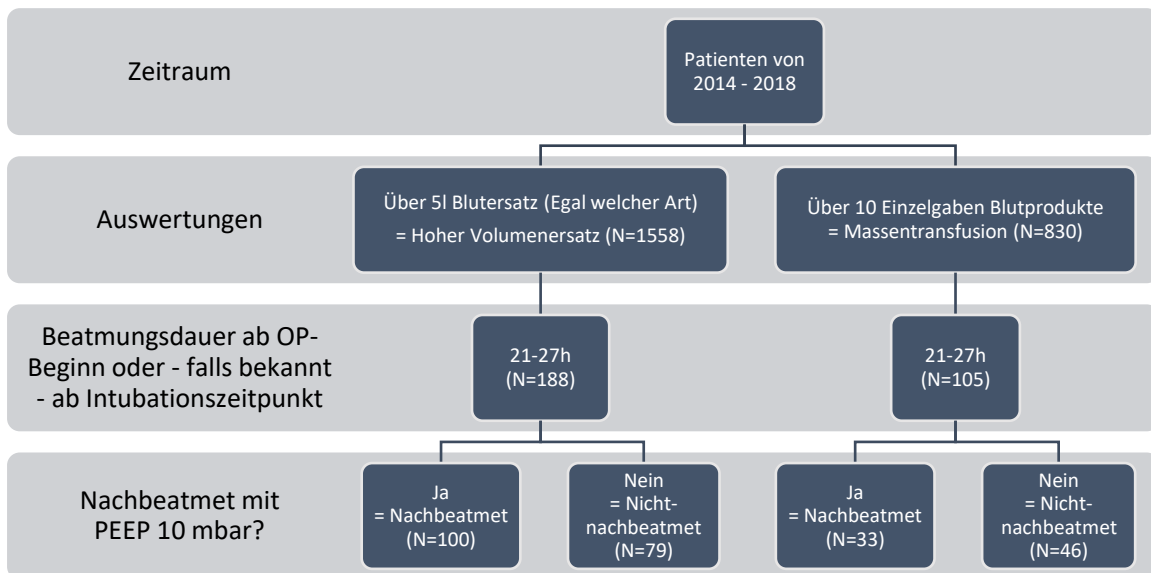


Abbildung 2.1: Flussdiagramm Studiendesign

Als Ausschlusskriterien galten:

- Chirurgische Komplikationen: z.B. Patient wurde nach Index OP (bei der die Massentransfusion oder massive Volumensubstitution stattgefunden hat) erneut für eine chirurgisch Revision intubiert.
- Patient wurde beatmet verlegt (Bspw. heimatnahes Klinikum).
- Fehlende oder stark mangelhafte Dokumentation.
- Notwendigkeit einer extrakorporalen Kreislaufunterstützungstherapie postoperativ (Extracorporeal Life Support, kurz ECLS)

Die Studie wurde durch die Ethik Kommission der Universität Tübingen befürwortet (Projekt-Nummer 203/2019BO2).

2.3 Datenerhebung

Folgende Daten wurden erhoben:

Demografische Daten:

- Alter bei OP, Geschlecht.

OP-Daten:

- Beginn und Ende der OP
- Intubationszeitpunkt, Art des Eingriffs.

Medizinische Datenerhebung auf der Intensivstation:

- Extubationszeitpunkt
- Gesamtdauer nichtinvasiver Ventilation, Verlegungszeitpunkt
- Reintubation
- Wiederaufnahme auf Intensivstation, Mortalität
- Entlassung aus dem Klinikum
- Antibiotikatherapie auf der Intensivstation
- minimaler Horovitz-Index pro Tag
- Anzahl Tage mit Horovitz-Index von unter 200 mmHg.

Gerätemesswerte:

- Maximaler PEEP
- Maximaler Driving-Pressure postoperativ bis Extubation,
- Maximaler und Minimaler Horovitz-Quotient der ersten drei Tage.

Bei den verwendeten Geräten und in dem Archiv wird die Einheit Millibar, kurz mbar, für die Beatmungsdrücke angegeben. Da sich die Einheit cmH₂O nur unwesentlich von mbar unterscheidet (1 cmH₂O = 0,980665 mbar) werden in der vorliegenden Arbeit, wie auch im klinischen Alltag, diese beiden Einheiten synonym verwendet.

2.4 Datenauswertung

Daten wurden manuell aus dem ICCA-System durch Aufrufen der Patientenfälle und einzelnes Eintragen in das Dokument pseudonymisiert übertragen. Die Richtlinien des Datenschutzes wurden eingehalten.

Die statistische Auswertung fand mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 25® statt. Dort wurden die Tabellen importiert und getrennt für die beiden

Auswertungsgruppen mit Unterstützung durch das Institut für Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen ausgewertet. Da ein Großteil der Daten nicht normalverteilt waren, wurde mit nicht-parametrischen Verfahren getestet. Für den Vergleich von Mittelwerten wurde deswegen der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Häufigkeiten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson geprüft. Das festgesetzte Signifikanzniveau war $p < 0,05$ für signifikant, ab einem $p < 0,01$ galten die Testergebnisse als hochsignifikant.

Die Nullhypothese für alle Auswertungen lautet: Patienten, welche in einer „Nachbeatmet“-Gruppe sind, haben kein besserer Outcome als Patienten in einer „Nicht-nachbeatmet“-Gruppe. Das heißt, die Mittelwerte und die Häufigkeiten unterscheiden sich nicht signifikant.

Die gerichtete Alternativhypothese für alle Auswertungen lautet: Patienten, welche in einer „Nachbeatmet“-Gruppe sind, haben einen besseren Outcome als Patienten in einer „Nicht-nachbeatmet“-Gruppe. Das heißt, die Mittelwerte für Verweildauern und Bedarf an nicht invasiver Ventilation sind niedriger und die Häufigkeiten für patientenrelevante negative Ereignisse (Reintubation, Wiederaufnahme auf Intensivstation, Mortalität, respiratorische Insuffizienz) sind bei einer „Nachbeatmet“-Gruppe niedriger als bei einer „Nicht-nachbeatmet“-Gruppe.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und Deskriptive Statistik

Von April 2014 bis Januar 2018 konnten 79 Patienten für die Auswertung „Massentransfusion“ und 179 Patienten in die Auswertung „Hoher Volumenersatz“, nach Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien, in die Analyse einbezogen werden. In 78 Fällen erhielten die Patienten während der OP sowohl einen hohen Volumenersatz, als auch eine Massentransfusion. Das Alter der Patienten in der „Massentransfusion“-Auswertung lag zwischen 27 und 87 Jahren, mit einem arithmetischen Mittel bei 60,41 Jahren. Männlich waren 59 (74,7%) und weiblich 20 (25,4%) der Patienten. Die Patienten der „Hoher Volumenersatz“-Auswertung waren zwischen 19 und 88 Jahren alt, mit einem mittleren Alter von 60,85 Jahren. 125 männliche Patienten machten 69,8% aus und die 54 weiblichen Patienten bildeten 30,2% des Patientenkollektivs.

Herzchirurgische Eingriffe wie Bypass-Operationen erforderten mit 30,4% der Fälle am häufigsten Massentransfusionen, gefolgt von Lebertransplantationen bei 25,3%.

Es wurden im Mittel 15,34 Blutprodukte appliziert bei mindestens 10 bis maximal 39 Einheiten pro Eingriff. Eine massive Volumentherapie wurde mit 59,2% bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen am häufigsten notwendig. Die Herzchirurgie folgt hier mit 18,4%. Es wurden im Mittel 7011,47ml Volumenersatz appliziert bei mindestens 5000 ml bis maximal 18100 ml pro Eingriff. Für die erwähnten und weitere Werte und Verteilungen der deskriptiven Statistik für die Auswertung „Massentransfusion“ siehe Tabellen 3.1 und 3.2, und für die Auswertung „Hoher Volumenersatz“ siehe Tabellen 3.3 und 3.4.

Bezüglich der Beatmungstherapie, also ob nach SOP nachbeatmet wurde oder nicht, zeigen sich folgende Verteilungen (vgl. Tabellen 3.5 und 3.6 und Abbildung 2.1): In der Auswertung „Massentransfusion“ wurden 41,8% (33 Patienten) nachbeatmet, in der „Hoher Volumenersatz“-Auswertung waren es 55,9% (100 Patienten).

Massentransfusion N=79	Einheit	Min	Max	Mittelwert	Standard- abweichung
Alter bei OP	Jahre	27	87	60,41	13,730
OP Dauer	min	150	724	339	116
Anzahl erhaltener Blutprodukte		10	39	15,34	5,684
Maximaler PEEP	mbar	5	14	9,27	1,728
Maximaler Atemwegsdruck	mbar	17	34	23,83	3,311
Maximaler Driving- Pressure	mbar	9	23	14,99	3,103
Beatmungsdauer	min	1276	1656	1466	99
NIV Bedarf	min	0	2436	780	886
Antibiotikafreie Tage	Tage	0	5	1,13	1,362
Hydrocortisontherapie	Tage	0	6	0,43	1,162
Albumin 20% Substitution	ml	0	1400	259,49	408,097
ICU Verweildauer	min	1030	330:39	83:54	61:48:48
Klinikverweildauer	Tage	2	111	18,77	16,309

Tabelle 3.1: Deskriptive Daten der Auswertung Massentransfusion

Massentransfusion N=79	Ausprägung	Häufigkeit Absolut (N)	Häufigkeit Relativ (%)	Häufigkeit (N / %)			
				Nicht- nachbeatmet (N = 46)		Nachbeatmet (N = 33)	
Geschlecht	männlich	59	74,7%	37	80,4%	22	66,7%
	weiblich	20	25,4%	9	19,6%	11	33,3%
Nikotinabusus	aktiv	9	11,4%	7	15,2%	2	6,1%
	Ex-Raucher	5	6,3%	3	6,5%	2	6,1%
Vorerkrankungen	COPD	4	5,1%	2	4,3%	2	6,1%
	Asthma	1	1,3%	1	2,2%	0	0%
	Schlafapnoe	4	5,1%	3	6,5%	1	3%
	Art. Hypertonie	28	35,4%	21	45,7%	7	21,2%
	VHF	8	10,1%	4	8,7%	4	12,1%
	KHK	25	31,6%	19	41,3%	6	18,2%
	Herzinsuffizienz	21	26,6%	14	30,4%	7	21,1%
	Klappenvitien	24	30,4%	15	32,7%	9	27,3%
	Niereninsuffizienz	13	16,5%	8	17,4%	5	15,2%
OP Indikation	Leberinsuffizienz	20	25,3%	12	26,1%	8	24,2%
	Aorten Chirurgie	12	15,2%	5	10,9%	7	21,2%
	Große Abdominalchirurgie	18	22,8%	6	13,0%	12	36,4%
	Herzchirurgie	24	30,4%	22	47,8%	2	6,1%
	Lebertransplantation	20	25,3%	12	26,1%	8	24,2%
	Zwei-Höhlen-Eingriff	1	1,3%	0	0%	1	3%
	Sonstiges	4	5,1%	1	2,2%	3	9,1%

Tabelle 3.2: Häufigkeiten in der Auswertung Massentransfusion

Hoher Volumenersatz N=179	Einheit	min	Max	Mittelwert	Standard- abweichung
Alter bei OP	Jahre	19	88	60,85	13,789
OP Dauer	min	68	726	356	120
Volumenersatz	ml	5000	18100	7011,47	2218,752
Maximaler PEEP	mbar	5	15	9,57	1,626
Maximaler Atemwegsdruck		16	31	22,50	3,112
Maximaler Driving- Pressure	mbar	7	21	13,39	2,927
Beatmungsdauer	min	1272	1679	1470	97
NIV Bedarf	min	0	3960	577	708
Antibiotikafreie Tage	Tage	0	9	1,39	1,580
Hydrocortisontherapie	Tage	0	6	0,41	0,987
Albumin 20% Substitution	ml	0	1700	352,79	393,940
ICU Verweildauer	min	1030	19839	4377	2877
Klinikverweildauer	Tage	1	111	17,6313	14,680

Tabelle 3.3: Deskriptive Daten der Auswertung Hoher Volumenersatz

Hoher Volumenersatz N=179	Ausprägung	Häufigkeit Absolut (N)	Häufigkeit Relativ (%)	Häufigkeit (N / %)				
				Nicht-nachbeatmet (N = 79)		Nachbeatmet (N = 100)		
Geschlecht	männlich	125	69,8%	58	73,4%	67	67%	
	weiblich	54	30,2%	21	26,6%	33	33%	
Nikotinabusus	aktiv	21	11,7%	15	19%	6	6%	
	Ex-Raucher	15	8,4%	4	5,1%	11	11%	
Vorerkrankungen	COPD	7	3,9	3	3,8%	4	4%	
	Asthma	6	3,4	3	3,8%	3	3%	
	Schlafapnoe	11	6,1	6	7,6%	5	5%	
	Art. Hypertonie	77	43%	37	46,8%	40	40%	
	VHF	20	11,2%	9	11,4%	11	11%	
	KHK	36	20,1%	22	27,8%	14	14%	
	Herzinsuffizienz	24	13,4%	12	15,2%	12	12%	
	Klappenvitien	26	14,5%	16	20,3%	10	10%	
	Niereninsuffizienz	23	12,8%	9	11,4%	14	14%	
	Leberinsuffizienz	22	12,3%	11	13,9%	11	11%	
	OP Indikation	Aortenchirurgie	14	7,8%	6	7,6%	8	8%
		Große Abdominalchirurgie	106	59,2%	34	43%	72	72%
Herzchirurgie		33	18,4%	24	30,4%	9	9%	
Lebertransplantation		16	8,9%	10	12,7%	6	6%	
Zwei-Höhlen-Eingriff		3	1,7%	0	0%	3	3%	
Sonstiges		7	3,9%	5	6,3%	2	2%	

Tabelle 3.4: Häufigkeiten in der Auswertung Hoher Volumenersatz

3.2 Vergleichende Statistik der Endpunkte

Massen- transfusion	N	Einhei- t	Nicht-Nachbeatmet (N = 46)			Nachbeatmet (N = 33)		
			\bar{x} oder %	95% Konfidenz- intervall (von/bis)	\bar{x} oder N	\bar{x} oder %	95% Konfidenz- intervall (von/bis)	\bar{x} oder N
NIV-Bedarf	79	min	743	475/1012	455	833	524/1142	440
Horovitz <200	79		54,3%		25	45,5%		15
Reintubation	79		17,4%		8	6,1%		2
Exitus ITS	79		2,2%		1	0,0%		0
Verweildauer ITS	78	min	4702	3750/5655	3297	5039	3775/6302	3876
Antibiotikafreie d	79	Tage	1,2	0,78/1,61	1,00	1,03	0,56/1,5	0,00
Wiederaufnahme aufgrund respir. Insuffizienz	78		6,7%		3	6,1%		2
Gesamt mortalität	78		4,3%		2	0,0%		0
Verweildauer Klinik	77	Tage	19,55	13,91/25,18	14	18,27	13,52/23,03	14

Tabelle 3.5: Vergleichende Statistik Massentransfusion

Hoher Volumenersatz	N	Einhe- it	Nicht-Nachbeatmet (N = 79)			Nachbeatmet (N = 100)		
			\bar{x} oder %	95% Konfidenz- intervall (von/bis)	\bar{x} oder N	\bar{x} oder %	95% Konfidenz- intervall (von/bis)	\bar{x} oder N
NIV-Bedarf	179	min	529	365/692	329	616	479/753	415
Horovitz <200	179		48,1%		38	37%		37
Reintubation	179		19,0%		15	5,0%		5
Exitus ITS	179		3,8%		3	2,2%		1
Verweildauer ITS	175	min	4140	3470/4811	2918	4405	3936/4873	4017
Antibiotikafreie d	179	Tage	1,29	0,97/1,61	1,00	1,46	1,12/1,80	1
Wiederaufnahme aufgrund respir. Insuffizienz	175		13,2%		10	6,1%		6
Gesamt mortalität	179		6,3%		5	1,0%		1
Verweildauer Klinik	173	Tage	20,08	15,70/24,45	13	15,92	13,92/17,92	14

Tabelle 3.6: Vergleichende Statistik Hoher Volumenersatz

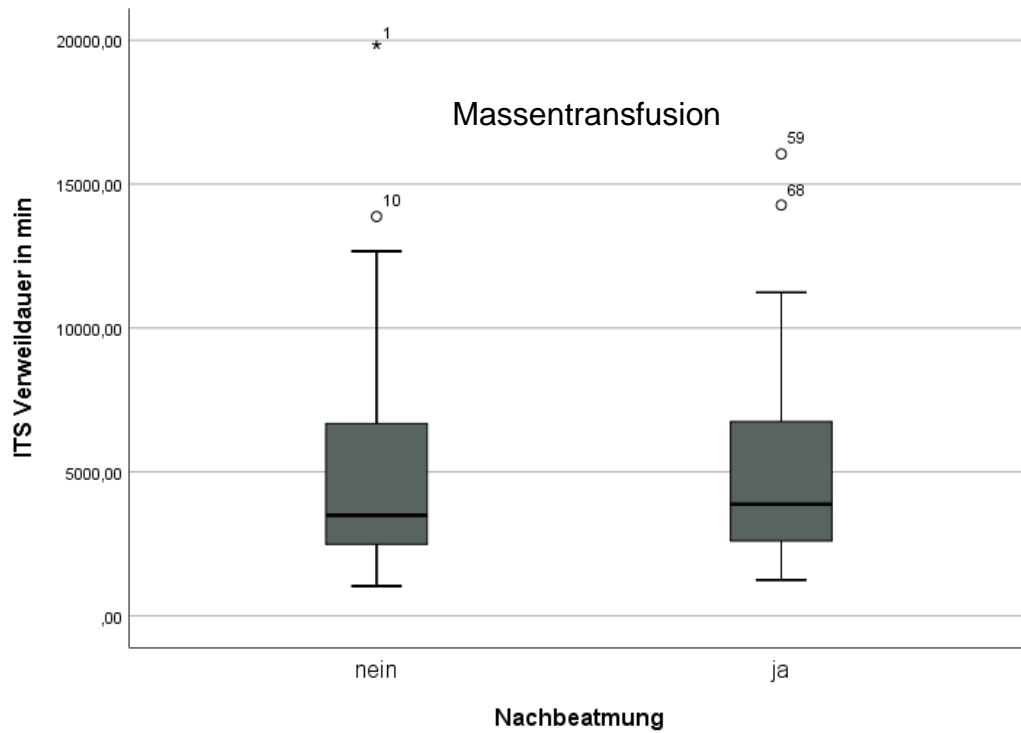


Abbildung 3.2: Boxplot der ITS Verweildauer nach Massentransfusion aufgetrennt nach Nachbeatmung



Abbildung 3.1: Boxplot der ITS Verweildauer nach Hohem Volumenersatz aufgetrennt nach Nachbeatmung

3.2.1 Endpunkte Massentransfusion

3.2.1.1 *Massentransfusion - NIV Bedarf*

Der NIV-Bedarf bei den massentransfundenen nachbeatmeten Patienten wurde mit dem NIV-Bedarf der massentransfundenen nicht-nachbeatmeten Patienten verglichen. Der Bedarf an nichtinvasiver Ventilation lag bei den nicht-nachbeatmeten Patienten im Mittel bei 743 min (95% Konfidenzintervall von 475 min bis 1012 min; Median 455 min). Nachbeatmete Patienten benötigten im Mittel 833 min Nichtinvasive Ventilation (95% Konfidenzintervall von 524 min bis 1142 min; Median 440 min). Beide Gruppen waren gemäß dem Shapiro-Wilk Test nicht normalverteilt ($p < 0.001$). Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander (Kolmogorov-Smirnov $p = 0.530$), deshalb erfüllten sie die Bedingungen für einen Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Mediane. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Gesamt-NIV-Bedarf in min zwischen nachbeatmeten und nicht-Nachbeatmeten Patienten.

3.2.1.2 *Massentransfusion - Respiratorische Funktion*

Innerhalb der ersten drei Tage des Intensiv Aufenthaltes sank bei 54,3% (N=25) der nicht-nachbeatmeten Patienten der Horowitz-Quotient mindestens einmal unter den Wert von 200 mmHg, Bei den nachbeatmeten Patienten waren es 45,5% (N=15). Der durchgeführte Chi-Quadrat Test lässt nicht auf einen signifikanten Unterschied schließen ($\chi^2(1) = 0.608$, $p = 0.436$, $\phi = -0.088$).

3.2.1.3 *Massentransfusion - Reintubationsrate*

Eine Reintubation war bei den nicht-nachbeatmeten Patienten bei 17,4% notwendig (N=8). Bei den nachbeatmeten Patienten wurden 6,1% (N=2) reintubiert. Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen Nachbeatmungsregime und Reintubationsrate durchgeführt. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Nachbeatmungsregime und Reintubationsrate.

3.2.1.4 *Massentransfusion - Auf Intensivstation verstorben*

Von den nicht-nachbeatmeten Patienten verstarb 2,2% (N=1) bereits auf der Intensivstation. Bei den Nachbeatmeten Patienten verstarb kein Patient auf der Intensivstation. Der durchgeführte Chi-Quadrat Test lässt nicht auf einen signifikanten Unterschied schließen ($\chi^2(1) = 0.727$, $p = 0.394$, $\phi = -0.096$).

3.2.1.5 Massentransfusion - Intensivaufenthalt

Nicht-nachbeatmete Patienten hatten eine mittlere Verweildauer auf der Intensivstation von 4702 min (95% Konfidenzintervall von 3750 min bis 5655 min; Median 3297 min). Nachbeatmete Patienten verblieben im Mittel 5039 min (95% Konfidenzintervall von 3775 min bis 6302 min; Median 3876 min). Die Verweildauer auf der Intensivstation bei den massentrandfundierten nachbeatmeten Patienten wurde mit der Intensivstation-Verweildauer der massentrandfundierten nicht-nachbeatmeten Patienten verglichen. Beide Gruppen waren gemäß dem Shapiro-Wilk Test nicht normalverteilt ($p < 0.001$). Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander (Kolmogorov-Smirnov $p = 0.779$). Sie erfüllten somit die Bedingungen für einen Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Mediane. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Intensivstation-Verweildauer in Stunden zwischen Nachbeatmeten und Nicht-Nachbeatmeten Patienten.

3.2.1.6 Massentransfusion - Antibiotikafreie Tage

Nicht-nachbeatmete Patienten erhielten im Mittel an 1,2 Tagen keine Antibiotikatherapie (95% Konfidenzintervall von 0,78 Tage bis 1,61 Tage; Median 1 Tag). Nachbeatmete Patienten erhielten im Mittel an 1,03 Tagen keine Antibiose (95% Konfidenzintervall von 0,56 Tage bis 1,5 Tage; Median 0 Tage). Aufgrund der geringen Differenz bei kleiner Patientenzahl wurde von einer statistischen Testung der Signifikanz abgesehen.

3.2.1.7 Massentransfusion - Pulmonal bedingte Wiederaufnahme auf die Intensivstation

Von den nicht-nachbeatmeten Patienten wurden 6,7% (N=3) wieder auf die Intensivstation aufgenommen, weil sie eine zu schlechte pulmonale Funktion aufwiesen und erneut nichtinvasiv oder invasiv beatmet werden mussten. Von den Nachbeatmeten Patienten waren es 6,1% (N=2). Aufgrund der geringen Differenz bei kleiner Patientenzahl wurde von einer statistischen Testung der Signifikanz abgesehen.

3.2.1.8 Massentransfusion - Gesamtmortalität

Während des gesamten Klinikaufenthaltes verstarben von den nicht-nachbeatmeten Patienten 4,3% (N=2). Von den Nachbeatmeten Patienten verstarb keiner. Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen Nachbeatmungsregime und Reintubationsrate durchgeführt. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Nachbeatmungsregime und Reintubationsrate.

3.2.1.9 Massentransfusion - Gesamtaufenthalt

Im Mittel hatten die nicht-nachbeatmeten Patienten eine Klinikverweildauer von 19,55 Tagen (95% Konfidenzintervall von 13,91 Tage bis 25,18 Tage; Median 14 Tage). Die Nachbeatmeten Patienten wurden im Durchschnitt nach 18,27 Tagen entlassen (95% Konfidenzintervall von 13,52 Tage bis 23,03 Tage; Median 14 Tage). Die Gesamtverweildauer in der Klinik bei den Massentransfundierten nachbeatmeten Patienten wurde mit der Klinik-Gesamtverweildauer, der Massentransfundierten nicht-nachbeatmeten Patienten verglichen. Beide Gruppen waren gemäß dem Shapiro-Wilk Test nicht normalverteilt ($p < 0.001$). Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander (Kolmogorov-Smirnov $p = 0.380$). Somit erfüllten sie die Bedingungen für einen Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Mediane. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gesamtverweildauer in der Klinik zwischen nachbeatmeten und nicht-Nachbeatmeten Patienten.

3.2.2 Hoher Volumenersatz

3.2.2.1 Hoher Volumenersatz - NIV Bedarf

Der Bedarf an nichtinvasiver Ventilation lag bei den nicht-nachbeatmeten Patienten im Mittel bei 529 min (95% Konfidenzintervall von 365 min bis 692 min; Median 329 min). Nachbeatmete Patienten benötigten im Mittel 616 min Nichtinvasive Ventilation (95% Konfidenzintervall von 479 min bis 753 min; Median 415 min). Der NIV-Bedarf bei den nach hohem Volumenersatz nachbeatmeten Patienten wurde mit dem NIV-Bedarf der nicht-nachbeatmeten Patienten verglichen. Beide Gruppen waren gemäß dem Shapiro-Wilk Test nicht normalverteilt ($p < 0.001$). Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p < 0.05$. Der Mann-Whitney-U-Test

zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Gesamt-NIV-Bedarf in min zwischen nachbeatmeten und nicht-Nachbeatmeten Patienten.

3.2.2.2 Hoher Volumenersatz - Respiratorische Funktion

Innerhalb der ersten drei Tage des Intensiv Aufenthaltes sank bei 48,1% (N=38) der nicht-nachbeatmeten Patienten der Horowitz-Quotient mindestens einmal unter den Wert von 200 mmHg, Bei den nachbeatmeten Patienten waren es 37,0% (N=37). Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test lässt nicht auf einen signifikanten Unterschied schließen ($\chi^2(1) = 2.234$, $p = 0.135$, $\phi = -0.122$).

3.2.2.3 Hoher Volumenersatz - Reintubationsrate

Eine Reintubation war bei den nicht-nachbeatmeten Patienten bei 19% notwendig (N=15). Bei den nachbeatmeten Patienten wurden 5% (N=5) reintubiert. Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen Nachbeatmungsregime und Reintubationsrate durchgeführt. Die Indikation zur Reintubation war bei den nachbeatmeten Patienten signifikant geringer ($\chi^2(1) = 8.700$, $p = 0.003$, $\phi = 0.22$).

3.2.2.4 Hoher Volumenersatz - Auf Intensivstation verstorben

Von den nicht-nachbeatmeten Patienten verstarb 3,8% (N=3) bereits auf der Intensivstation. Bei den Nachbeatmeten Patienten verstarb 1,0% also ein Patient auf der Intensivstation. Aufgrund der geringen Differenz bei kleiner Patientenzahl wurde von einer statistischen Testung der Signifikanz abgesehen.

3.2.2.5 Hoher Volumenersatz - Intensivverweildauer

Nicht-nachbeatmete Patienten hatten eine mittlere Verweildauer auf der Intensivstation von 4140 min (95% Konfidenzintervall von 3470 min bis 4811 min; Median 2918 min). Nachbeatmete Patienten verblieben im Mittel 4405 min (95% Konfidenzintervall von 3936 min bis 4873 min; Median 4017 min). Die Verweildauer auf der Intensivstation bei den nach hohem Volumenersatz nachbeatmeten Patienten wurde mit der Intensivstation-Verweildauer, der n nicht-nachbeatmeten Patienten verglichen. Beide Gruppen waren gemäß dem Shapiro-Wilk Test nicht normalverteilt ($p < 0.001$). Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p < 0.05$. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied in der

Intensivstation-Verweildauer zwischen nachbeatmeten und nicht-Nachbeatmeten Patienten.

3.2.2.6 Hoher Volumenersatz – Antibiotikafreie Tage

Nicht-nachbeatmete Patienten erhielten im Mittel an 1,29 Tagen keine Antibiotikatherapie (95% Konfidenzintervall von 0,97 Tage bis 1,61 Tage; Median 1 Tag). Nachbeatmete Patienten erhielten im Mittel an 1,46 Tagen keine Antibiose (95% Konfidenzintervall von 1,12 Tage bis 1,80 Tage; Median 1 Tage). Aufgrund der geringen Differenz bei kleiner Patientenzahl wurde von einer statistischen Testung der Signifikanz abgesehen.

3.2.2.7 Hoher Volumenersatz – Pulmonal bedingte Wiederaufnahme auf die Intensivstation

Von den nicht-nachbeatmeten Patienten wurden 13,2% (N=10) wieder auf die Intensivstation aufgenommen, weil sie eine zu schlechte pulmonale Funktion aufwiesen und erneut nichtinvasiv oder invasiv beatmet werden mussten. Von den Nachbeatmeten Patienten waren es 6,1% (N=6). Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test ergab keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied ($\chi^2(1) = 1.644$, $p = 0.200$, $\phi = -0.096$).

3.2.2.8 Hoher Volumenersatz – Gesamtmortalität

Während des gesamten Klinikaufenthaltes verstarben von den nicht-nachbeatmeten Patienten 6,3% (N=5). Von den Nachbeatmeten Patienten verstarb 1% (N=1). Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen Nachbeatmungsregime und Gesamtmortalität durchgeführt. Es gab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Nachbeatmungsregime und Gesamtmortalität, $\chi^2(1) = 3.869$, $p = 0.049$, $\phi = -0.147$

3.2.2.9 Hoher Volumenersatz – Gesamtaufenthalt

Im Mittel hatten die nicht-nachbeatmeten Patienten eine Klinikverweildauer von 20,08 Tagen (95% Konfidenzintervall von 15,71 Tage bis 24,45 Tage; Median 13 Tage). Die Nachbeatmeten Patienten wurden im Durchschnitt nach 15,91 Tagen entlassen (95% Konfidenzintervall von 13,91 Tage bis 17,92 Tage; Median 14 Tage). Die Gesamtverweildauer in der Klinik bei den nach hohem Volumenersatz nachbeatmeten Patienten wurde mit der Klinik-Gesamtverweildauer, der nach

nicht-nachbeatmeten Patienten verglichen. Beide Gruppen waren gemäß dem Shapiro-Wilk Test nicht normalverteilt ($p < 0.001$). Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander (Kolmogorov-Smirnov $p = 0.262$). Sie erfüllten somit die Bedingungen für einen Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Mediane. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Klink-Gesamtverweildauer zwischen Nachbeatmeten und Nicht-Nachbeatmeten Patienten.

3.2.3 Zusammenfassung der Endpunkte

In der vorliegenden Dissertation soll anhand der erhobenen Daten analysiert und bewertet werden, ob die Nachbeatmung mit einem PEEP von 10 cmH₂O einen Vorteil für die Patienten bietet, welche Massentransfundiert oder massiv Volumenssubstituiert wurden.

Nachdem die Patienten extubiert wurden, kann bei respiratorischer Insuffizienz eine nichtinvasive Beatmung angewendet werden. Deswegen wurden zuerst NIV-Bedarf und Anteil der Patienten, die an einem oder mehr Tagen ein Horovitz-Quotient unter 200 mmHg zeigten, betrachtet. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, weder nach Massentransfusion oder hohem Volumenersatz.

Wenn durch NIV keine ausreichende Verbesserung der Oxygenierung erzielt werden kann, bedarf es der invasiven Beatmung (Reintubation). Daher erfolgte die Auswertung der Reintubationsrate. Hier zeigten sich bei den massentransfundierten Patienten, ein Trend zur Verringerung der Reintubationsrate unter Nachbeatmung jedoch ohne Signifikanz (siehe Abbildung 3.3: Reintubationsrate nach Massentransfusion). Bei den Volumenssubstituierten Patienten zeigte sich in der Gruppe der Nachbeatmeten ein signifikant geringer Anteil an Reintubationen. Von den nicht-nachbeatmeten Patienten wurden 19% reintubiert, von den Nachbeatmeten Patienten 5% ($p = 0.003$) (siehe Abbildung 3.4: Reintubationsrate nach hohem Volumenersatz).

Um zu überprüfen, inwieweit sich die Reintubationsrate in den beiden Auswertungen (Massentransfusion und hoher Volumenersatz) unterscheiden, wurde eine binominale Regression durchgeführt. Das Regressionsmodell war

statistisch signifikant, $\chi^2(3) = 11,379$, $p = 0.01$, mit unzureichenden Varianzaufklärung des Nagelkerkes $R^2 = .084$. Von den drei Variablen, die in das Modell aufgenommen wurden, war keine signifikant (Siehe im Anhang Tabelle 10.3 Logistische Regression zum Vergleich der Auswertungen "Massentransfusion" und "Hoher Volumenersatz"). Daraus lässt sich schließen, dass die beiden Reintubationsraten gleich sind und mit höherer Patientenzahl auch in der „Massentransfusion“-Auswertung durch eine Nachbeatmung mit hohem PEEP die Reintubationsrate signifikant abgesenkt werden könnte.

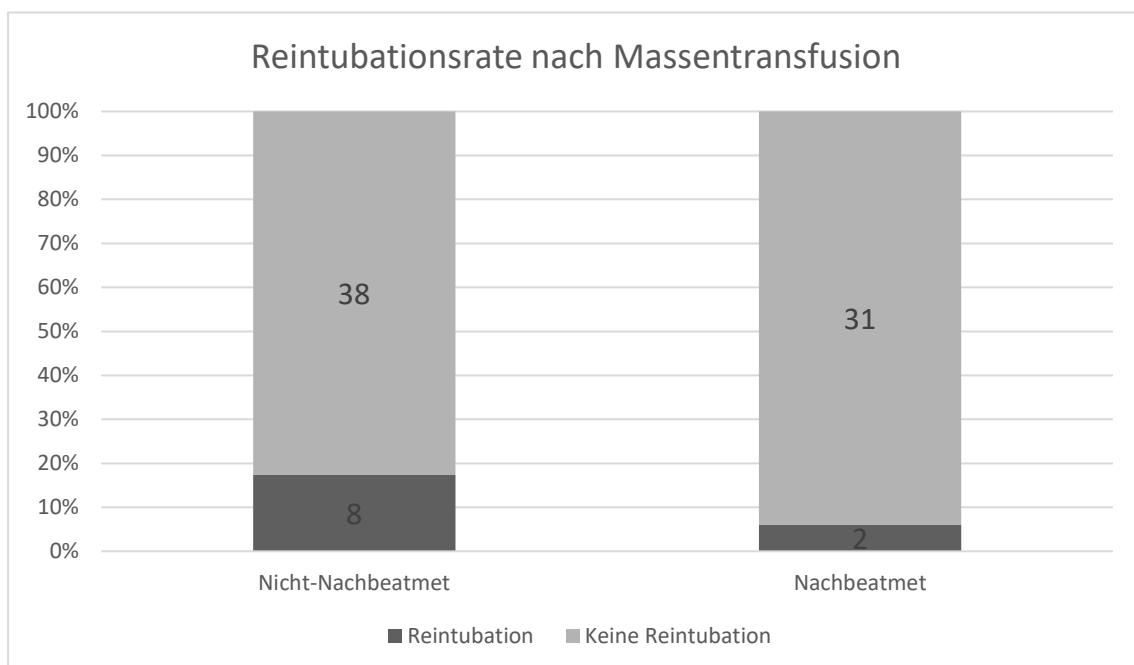


Abbildung 3.3: Reintubationsrate nach Massentransfusion

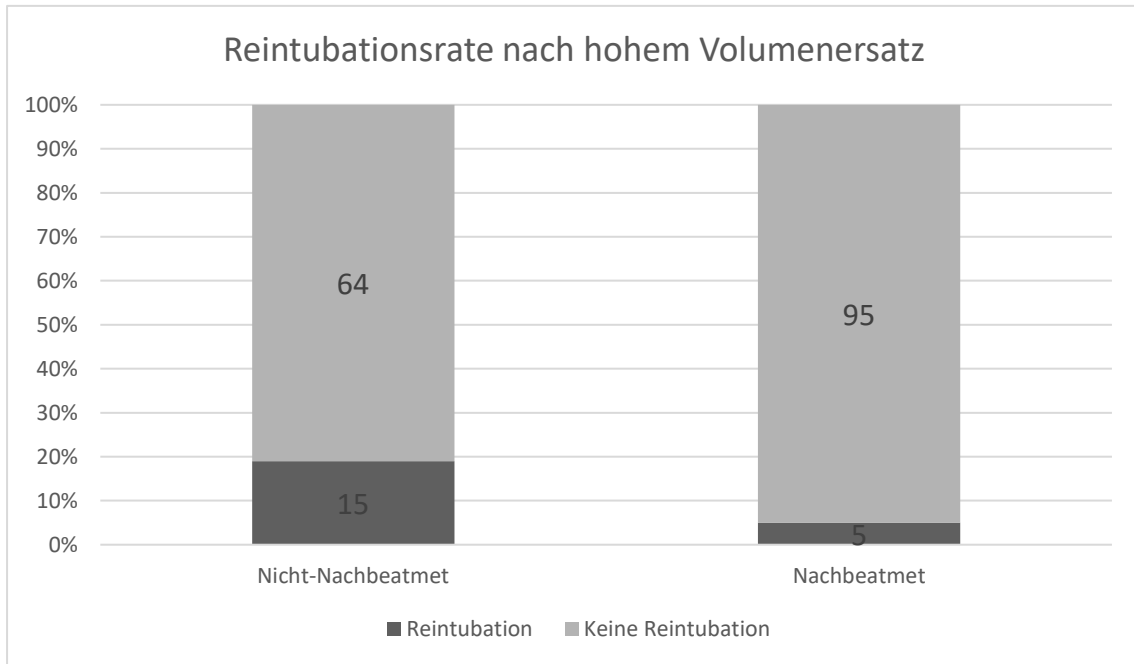


Abbildung 3.4: Reintubationsrate nach hohem Volumenersatz

Mit oder ohne Reintubation beeinflusste die Nachbeatmung mit hohem PEEP nicht die Mortalität auf der Intensivstation. Die Patienten verblieben unabhängig von der Nachbeatmungsgruppe nicht signifikant länger oder kürzer auf der Intensivstation. Dies gilt sowohl nach Massentransfusion als auch nach hohem Volumenersatz.

Auch die Wiederaufnahmen auf die Intensivstation welche pulmonal bedingt waren unterschieden sich nicht zwischen nachbeatmeten und nicht-nachbeatmeten Patienten.

Die Patienten blieben auch annähernd lange Antibiotikafrei, unabhängig von PEEP und Transfusion und wurden nicht vermehrt aufgrund pulmonaler Komplikationen auf die Intensivstation wiederaufgenommen.

Nach hohem Volumenersatz verstarben signifikant weniger Patienten, wenn sie eine Nachbeatmung erhielten (6,3% vs. 1%, $p = 0.049$) während des Klinikaufenthaltes (siehe Abbildung 3.4: Reintubationsrate nach hohem Volumenersatz). Nach Massentransfusion gab es hier keine signifikanten Unterschiede, ein Trend zur Verringerung der Mortalität durch die Nachbeatmung lässt sich jedoch auch hier erkennen (siehe Abbildung 3.5: Mortalität nach

Massentransfusion). Außerdem gilt hier, dass bei größerer Patientenzahl die Mortalität sich ebenso signifikant unterscheiden würde, wie in der Auswertung „Hoher Volumenersatz“, aufgrund der bereits zuvor beschriebenen Ähnlichkeit der Verhältnisse und der fehlenden Signifikanz in der Logistischen Regression.

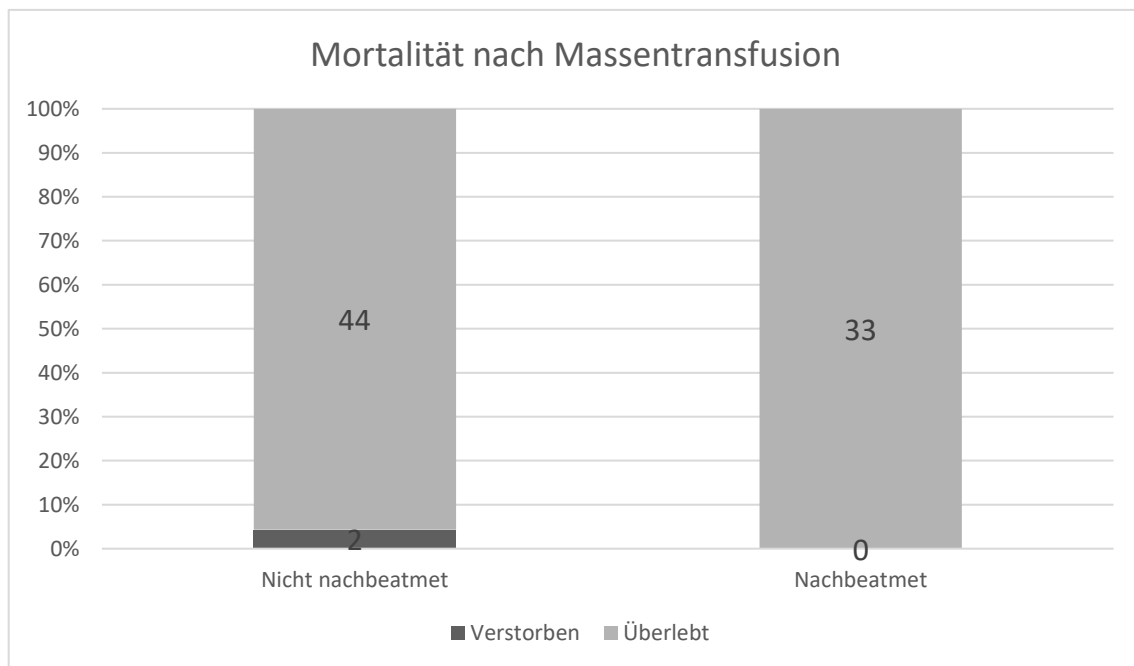


Abbildung 3.5: Mortalität nach Massentransfusion

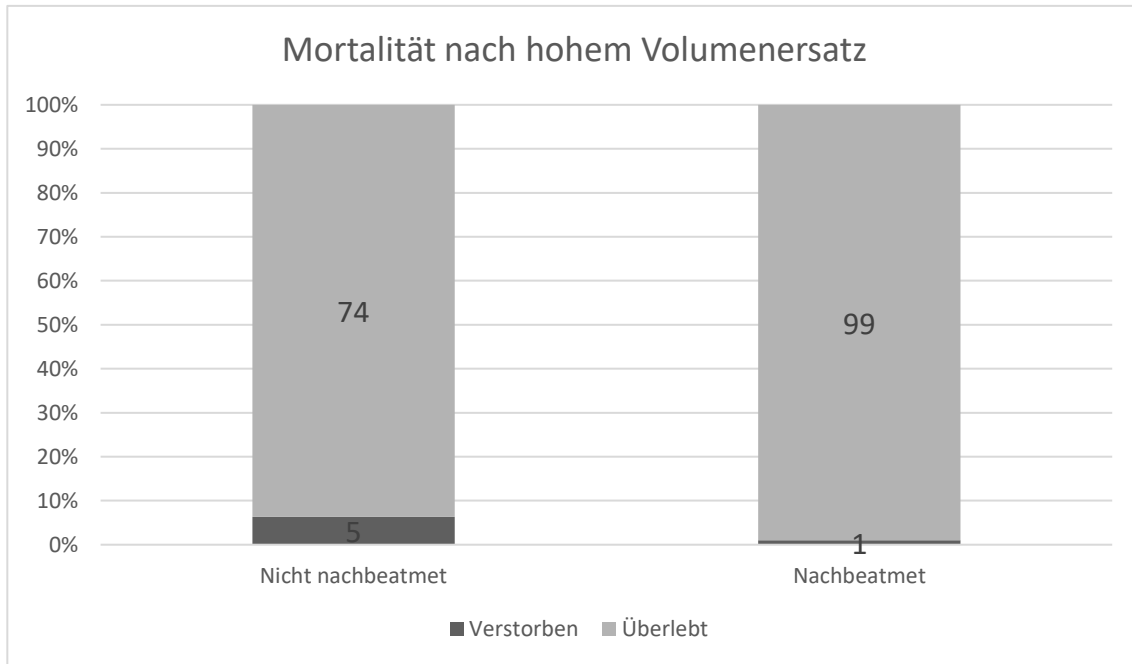


Abbildung 3.6: Mortalität nach hohem Volumenersatz

An der Gesamtaufenthaltsdauer der Überlebenden Patienten konnten weder nach hohem Volumenersatz noch nach Massentransfusion signifikante Unterschiede in Abhängigkeit der Nachbeatmung erkannt werden.

Zusammenfassend zeigen sich in dieser Untersuchung durch eine Nachbeatmung mit hohem PEEP von 10 cmH₂O nach Massentransfusion keine signifikanten Effekte im Vergleich mit einer Beatmung bei niedrigem PEEP. Nach einem hohen Volumenersatz von über 5 Litern Flüssigkeit während der OP bewirkt eine Beatmung mit einem PEEP von 10 cmH₂O im Vergleich mit einem niedrigeren PEEP eine signifikante Reduktion der Reintubationsrate und der Mortalität.

4 Diskussion

In Tierexperimenten wurden diverse Einflussfaktoren definiert, welche den Gasaustausch negativ beeinflussen. In klinischen Studien wurden Beatmungsvolumen, Beatmungsdrücke und die Flüssigkeitsbilanz als Einflussfaktoren für ein Lungenversagen und somit verzögertes Weaning bzw. Indikation zur Nachbeatmung beschrieben [67]. Diese Faktoren treten häufig perioperativ auf. In Anlehnung an die Studien wurden die Prozesse auf der Intensivstation angepasst und bestimmte Patienten nach intraoperativ hohem Volumenersatz oder Massentransfusion und somit einer erhöhten Gefahr für pulmonale Komplikationen mit einem hohen PEEP von 10mbar für 24h Nachbeatmet. Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, den Einfluss einiger dieser Faktoren und insbesondere die Anwendung des hohen PEEP auf das postoperative Outcome zu untersuchen.

4.1 Einordnung in die Studienlage

Unsere Ergebnisse zeigen wie andere Studien, dass eine Anwendung eines hohen PEEP, bei Patienten ohne ARDS, positive Effekte zeigt bezüglich Oxygenierung, Mortalität und Reintubationsrate, auch wenn die Ausprägung meist gering ist und selten Signifikanz erzielte. Vorteile zeigten sich für Patienten nach hohem Volumenersatz in Bezug auf die Reintubationsrate und Mortalität. Gleichzeitig entstehen aber keine oder nur geringe negativen Auswirkungen, wie ein nicht signifikant verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation bei den Patienten, welche mit hohem PEEP nachbeatmet wurden.

Bei Patienten ohne akute Oxygenierungsstörung oder ARDS konnten Guo, Weiwei et al. zeigen, dass eine Beatmung mit hohem PEEP (höher oder gleich 10 mmHg) und daraus resultierenden niedrigen Tidalvolumen die paO_2/FiO_2 -Ratio verbesserte [68]. In der PROVHILO-Studie konnte jedoch die Anwendung eines hohen PEEP (= 12 cmH₂O, vs. niedriger PEEP 2 cmH₂O) bei allgemeinchirurgischen Patienten nicht die Rate an postoperativen pulmonalen Komplikationen verringern [69], allerdings wurden dabei intraoperative Beatmungsparameter beobachtet. Auch das Cochrane-Review von Barbosa et al. konnte Vorteile nur bezüglich einer besseren Oxygenierung und weniger

Atelektasenbildung durch die generelle Anwendung eines intraoperativen PEEP zeigen, wobei hier auch eine schlechte Datenlage betont wurde [43]. Insgesamt gibt es noch kaum Untersuchungen zum postoperativ optimalen PEEP-Niveau auf der Intensivstation bei nicht-ARDS Patienten. Bei allen vorhandenen Studien zum PEEP-Niveau zeigen sich, wie in unserer Untersuchung, allenfalls geringe positive Effekte eines erhöhten PEEP.

Bei ARDS Patienten existieren zwar einige Untersuchungen, welche jedoch ebenfalls ein heterogenes Bild zeichnen. Beispielsweise berichtet ein NEJM Paper aus 2004, dass möglicherweise die Anwendung eines niedrigen versus hohen PEEP nicht bedeutend für das Outcome ist [12], im Gegensatz dazu konnte in der vorliegenden Untersuchung zumindest eine geringe Reduktion der Mortalität gezeigt werden, jedoch mit schwacher Power. Vargas et. Al. zeigen in ihrer Übersichtsarbeit, dass ein erhöhter PEEP intraoperativ als auch auf der Intensivstation das Organversagen sowie Mortalität nicht beeinflusst, jedoch oft zu einer signifikant besseren Oxygenierung beiträgt [44]. In unserer Auswertung zeigte sich durch die Anwendung eines hohen PEEP eine geringere Rate an Hypoxämien, gemessen am Horovitz-Quotienten. Beim ARDS, aber auch bei beatmeten Patienten ohne ARDS, wird aufgrund der Pathophysiologie und der eindeutigen Studienlage in der AWMF-S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ ein PEEP nicht unter 5cmH₂O empfohlen. Bei ARDS-Patienten gilt die Empfehlung, sogar einen höheren PEEP anzuwenden. Empfohlen werden hierbei bettseitig einsetzbare, einfache Methoden, wie beispielsweise die FiO₂/PEEP-Tabellen des ARDS-Networks, einzusetzen [19]. In dieses Gesamtbild passt sich der positive Effekt einer Beatmung mit hohem PEEP im Vergleich zum niedrigen PEEP in unserer Studie gut ein.

4.2 Limitationen aufgrund des Patientenkollektivs

In unserer Untersuchung sind die Auswertungen „Hoher Volumenersatz“ (N=179) und „Massentransfusion“ (N=79) unterschiedlich groß. Für die größere Auswertung von 179 Patienten ergibt die errechnete Statistische Power für kleine Effekte (Determinationskoeffizient $R^2=0,02$) in unserem Fall bereits nur $1-\beta=0,477$. Dies bedeutet eine 52,35% Chance, dass eigentlich signifikante

Unterschiede in dieser Kollektivgröße nicht signifikant erscheinen. Mögliche kleine Unterschiede in der Intensivaufenthaltszeit und im NIV-Bedarf könnten durch eine größere Patientenzahl sichtbar gemacht werden. Ebenso würden sich die Auswertungen „Hoher Volumenersatz“ und „Massentransfusion“ bezüglich ihrer statistischen Aussagen annähern, wenn diese eine ähnlich hohe Patientenzahl aufweisen würden.

Bei den demografischen Daten zeigt sich eine unausgeglichene Geschlechterverteilung der beobachteten Patienten. Der Größere Teil der Patienten ist männlichen Geschlechts (Massentransfusion $N_m=59$, $N_w=20$; Hoher Volumenersatz $N_m=125$, $N_w=54$). Es fand außerdem keine geschlechtergetrennte Auswertung statt. Hinweise, dass sich Männer und Frauen in den hier untersuchten Beobachtungspunkten bezüglich der Pathophysiologie unterscheiden, sind uns allerdings keine bekannt.

In der hier dargestellten Untersuchung war der Großteil der kardiochirurgischen Patienten nicht aufgrund des hohen Volumenumsatzes oder der Massentransfusion beabsichtigt nachbeatmet worden – oder zumindest wurde es nicht explizit so dokumentiert –, sondern wurden aufgrund der Einschlusskriterien in die Auswertung mit aufgenommen und anhand der angewendeten Beatmungsparameter in die jeweilige Nachbeatmungsgruppe eingeteilt. Somit könnten weitere Ursachen, wie ein erschwertes Weaning oder verzögerte Aufwachreaktionen verantwortlich gewesen sein und das Outcome beeinflusst haben.

Das Patientenkollektiv ist innerhalb der nicht-nachbeatmeten Gruppe zum großen Teil kardiochirurgisch (siehe Tabelle 3.2 und Tabelle 3.4). Bei offenen kardiochirurgischen Eingriffen benötigen 6,1% der Patienten eine verlängerte Beatmung auf der Intensivstation aufgrund von pulmonalen Komplikationen [59]. Das Kollektiv der nachbeatmeten Patienten besteht vorwiegend Patienten nach allgemeinchirurgischen Eingriffen. Anhand von Studien zu Patienten nach Lebertransplantationen lässt sich exemplarisch hierfür eine erwartbare Rate von 22-47% für pulmonale Komplikationen nennen [61, 62].

Das Risiko für Atelektasenbildung und daraus resultierende Komplikationen wird laut einem Übersichtsartikel von Lagier et. al durch Verschiedene intraoperative Faktoren beeinflusst. Beispielsweise werden hier Trendelenburglage, Pneumoperitoneum, Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, Einlungenbeatmung und OP-Dauer genannt. [7] Deshalb sind die Patientengruppen unseren Auswertungen aufgrund des eingriffsspezifischen pulmonalen Risikos nur eingeschränkt vergleichbar.

Ebenso wird das Risiko für pulmonale Komplikationen durch Vorerkrankungen beeinflusst. Insbesondere Lungenerkrankungen wie COPD aber auch andere patientenbezogene Einflussfaktoren wie Rauchen oder Adipositas sind hier zu nennen. [7, 67]

Um Verzerrungen durch Vorerkrankungen und die operierende Abteilung, respektive die Art der durchgeführten OP, einschätzen zu können, wurde der Effekt dieser Variablen auf die, in unserer Auswertung signifikanten, Endpunkte statistisch untersucht. Reintubationsrate und Mortalität während des Klinikaufenthaltes unterscheiden sich nicht signifikant, wenn man diese getrennt nach Vorerkrankungen oder operierende Abteilung betrachtet (Siehe im Anhang Tabelle 10.1 Auswirkungen von Vorerkrankungen auf die Reintubationsrate und die Mortalität in der Auswertung „Massentransfusion“ und Tabelle 10.2 Auswirkungen von Vorerkrankungen auf die Reintubationsrate und die Mortalität in der Auswertung „Hoher Volumenersatz“). Dies lässt dadurch einen Vergleich der Interventionsgruppen zu, auch wenn diese in Bezug auf Vorerkrankungen oder dem durchgeführten operativen Eingriff inhomogen sind.

4.3 Limitationen aufgrund des Studiendesigns und der Beobachtungspunkte

Die Ein- und Ausschlusskriterien verursachen bereits durch eine Vorauswahl der Patienten eine Einschränkung der Repräsentation der Grundgesamtheit. Meistens war eine Reintubation aufgrund chirurgischer Komplikationen und erneuter OP der Grund, sie aus der Auswertung auszuschließen. Das Studiendesign ist auf die Auswahl des richtigen PEEP fokussiert, wenn für eine Zeit von ca. 24 Stunden nach Intubation nachbeatmet wird. Um herauszufinden, welcher PEEP intraoperativ angewendet werden sollte, wurden

in der PROVHILO Studie ebenso Patienten, welche mit hohem PEEP (=12 cmH₂O) beatmet wurden, mit Patienten, bei denen ein niedriger PEEP angewendet wurde, verglichen. Wobei hier ein „niedriger PEEP“ nur 0-2 cmH₂O betrug [69].

Ein Vergleich einer intentionellen Nachbeatmung mit der Herangehensweise so schnell wie möglich zu extubieren ist in unserer retrospektiven Untersuchung nicht möglich. Ebenso ist die ideale Beatmungsdauer bei einer intentionellen Nachbeatmung nach Massentransfusion oder hohem Volumenumsatz nicht ermittelbar. Für die Aussage, ob ein sogenanntes „Fast-Track“ Konzept mit schnellstmöglicher Extubation gegenüber einer beabsichtigten Nachbeatmung Vorteile bietet, sind weitere Untersuchungen notwendig.

Die Ausschlusskriterien sollen für eine Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Gruppen sorgen, schließen aber Patienten aus, welche eventuell durch die Beatmungsform und -dauer bereits vor Extubation - über uns unbekannt weitere Faktoren - beispielsweise chirurgische Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen oder Nachblutungen erlitten. Daher wurden diese Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen. Ebenso werden Patienten welche eine extrakorporale Membranoxygenierung benötigten ausgeschlossen, egal ob diese veno-arteriell oder veno-venös kanüliert wurde. In Anbetracht der Möglichkeit die Lunge bei laufender extrakorporaler Membranoxygenierung durch Extubation und anschließender NIV-Therapie zu schonen [70], wäre eine getrennte Auswertung des Outcomes von diesen Patienten in zukünftigen Untersuchungen sinnvoll. Falls Patienten sich möglicherweise aufgrund und während der verlängerten invasiven Beatmung respiratorisch verschlechterten, wurde das ebenfalls nicht betrachtet.

Die Intensivstations-Aufenthaltsdauer ist ein gängiger Endpunkt der sich sowohl als patientenrelevanter als auch ökonomisch relevanter Faktor darstellt. Salah et. Al. beobachteten die Intensivaufenthaltsdauer als primären Endpunkt in ihrer Studie bei kardiochirurgischen Patienten. Hierbei war die Intensivaufenthaltsdauer von der Beatmungsdauer direkt abhängig [51]. Dieser Zusammenhang erklärt sich vermutlich oft auch dadurch, dass der Bedarf an

verlängerter Intensivmedizinischer Betreuung unter anderem durch eine Indikation zur (verlängerten) invasiven Beatmung entsteht. Der nichtsignifikante Unterschied in der Intensivstation-Aufenthaltsdauer zwischen den beiden Beobachtungsgruppen unserer Studie unterstützt diese Vermutung.

Die Anzahl der Tage mit respiratorischer Insuffizienz anhand des Horovitz-Quotienten sind Parameter, welche die Möglichkeit bieten das Ausmaß der Lungenfunktionsstörung abzuschätzen. Die Höhe des Horovitz-Quotienten ist an sich kein klassischer patientenrelevanter Endpunkt, doch er stellt für die klinische Praxis einen Surrogatparameter dar, welcher auch in anderen Studien oft verwendet wird, um eine Beatmungstherapie zu evaluieren [68]. Er kann bei kardiochirurgischen Patienten auch als Risikomarker verwendet werden [56]. Da laut Berlin-Definition unter einem paO_2/FiO_2 von 300 von einer Oxygenierungsstörung auszugehen ist, ist die Anzahl und Dauer von Episoden in denen Patienten solch eine respiratorische Insuffizienz haben relevanter [55].

Der Bedarf von nichtinvasiver Ventilation ist eine Konsequenz respiratorischer Insuffizienz nach Extubation. Sie wird angewendet, um ein Weaning- oder Extubationsversagen zu verhindern, also um eine Reintubation zu vermeiden [9]. Daher lässt ein erhöhter Bedarf aufgrund schlechterer Gasaustauschwerte (pCO_2 und Horovitz-Quotient Ventilationsversagen) - welche dadurch häufig wieder ausgeglichen werden - gleichzeitig einen Rückschluss auf eine schlechtere Lungenfunktion zu. Die nichtinvasive Ventilation ist deswegen aber auch in der Lage die weiteren beobachteten Parameter, wie den Horovitz-Quotienten zu kupieren. Abrard et. al. konnten in Ihrer randomisierten multizentrischen Interventionsstudie durch eine prophylaktische NIV-Therapie nicht die Rate an Lungenversagen verringern [71]. Unsere Auswertung lässt keine Bewertung einer prophylaktischen NIV-Therapie zu, da der NIV-Bedarf nicht mit anderen Outcome-Parametern korreliert wurde. Darüber hinaus wurde nicht ausreichend dokumentiert, ob eine NIV-Therapie als vor der Extubation geplante, nach der Extubation durchzuführende Therapiemethode angewendet wurde oder als Reaktion auf eine verschlechterte Lungenfunktion nach Extubation angewendet wurde. Betrachtet man die gemessenen Zeiten als Bedarf an Nichtinvasiver Atemunterstützung durch bereits entstandene

Oxygenierungsstörung nach Extubation, gab es keinen signifikanten Unterschied, ob zuvor mit hohem PEEP oder niedrigem PEEP beatmet wurde.

4.4 Ausblick und mögliche Optimierung eines Studiendesigns

Eine Homogenisierung von Beobachtungsgruppen, insbesondere in Bezug auf die Art des chirurgischen Eingriffs, wäre bei einer prospektiven Randomisierung aller Patienten, welche eine Massentransfusion oder massiven Volumenersatz erhalten, deutlich besser möglich. Ebenso wäre eine prospektive Studie in der Lage, auch unterschiedliche Interventionsmöglichkeiten zu untersuchen. Zettervall et. Al. haben beispielsweise nach Aortenersatz unterschiedliche Extubationszeitpunkte untersucht [65]. Der Vergleich einer intentionellen Nachbeatmung für 24 Stunden, mit einem PEEP von 10 mbar, mit einem Konzept möglichst schnell zu Extubieren, wäre in einer Nachfolgestudie genauso denkbar, wie der Vergleich einer solchen Nachbeatmung mit unterschiedlicher Dauer von zum Beispiel 12 Stunden nach Intubation. Auch gäbe es in einem prospektiven Studiendesign bereits bettseitig die Möglichkeit eine TRALI oder TACO anhand von Diagnosekriterien zu diagnostizieren und dies in die Auswertung einfließen zu lassen. Für diese gibt es aber bisher keinen Konsens über einheitliche Definitionen.

4.5 Schlussfolgerungen

Obwohl eine beabsichtigte Nachbeatmung mit einem hohen PEEP nach Massentransfusion oder massiver Volumensubstitution für einige der primären Endpunkte dieser Studie keinen signifikanten Effekt gezeigt hat, lässt sich dennoch, aufgrund der besseren Oxygenierung, der geringeren Reintubationsrate und insbesondere der geringeren Mortalität, ein positiver Effekt auf Patienten nach hoher Volumensubstitution erkennen. Dies sollte im Falle einer Nachbeatmung solcher Patienten bei der Wahl des PEEP beachtet werden. Weitere Studien, welche insbesondere die optimale Nachbeatmungsdauer und Vor- und Nachteile einer Nachbeatmung auf verschiedene Patientenkollektive untersuchen sind nötig. Prospektive und randomisierte Studien welche angewendeten PEEP und Nachbeatmungsdauer untersuchen würden hierzu auch zu einem höheren Evidenzgrad beitragen.

5 Zusammenfassung

Die Beatmungstherapie ist ein komplexes Feld, in dem noch viel Forschung notwendig ist. Sie ist nicht nur notwendiges Werkzeug, sondern bietet auch viele Möglichkeiten Einfluss auf die menschliche Physiologie und so den Verlauf von Erkrankungen und Komplikationen zu nehmen. Nach notwendiger Massentransfusionen, also der Applikation von über zehn Blutprodukten, oder massiver Volumentherapie von über fünf Liter Flüssigkeit, besteht die Möglichkeit einer immunologisch vermittelten Lungenschädigung, der sogenannten „transfusion-related acute lung injury“, kurz TRALI oder einer Volumenüberlast, welche auch „transfusion-associated cardiocirculatory overload“ genannt wird und ein Lungenödem bewirken kann. In beiden Fällen spielen Störungen der Glycocalyxfunktion der Endothelien eine wichtige Rolle und es kann zu einer respiratorischen Insuffizienz kommen, welche mit erhöhter Morbidität, Mortalität und erhöhten Kosten verbunden ist. Zusätzlich zu chirurgischen Möglichkeiten Blutverlust und somit Massentransfusion und massive Volumensubstitution zu verringern, wird versucht aus anästhesiologischer Perspektive Möglichkeiten zu finden, die Komplikationsrate zu verringern. Im Tübinger Universitätsklinikum werden daher auf der Intensivstation solche Patienten mit einem hohen PEEP von 10 cmH₂O für 24 Stunden nachbeatmet. Diese Nachbeatmung zeigt, im Vergleich mit Patienten, welche ebenso für ca. 24 Stunden nach Intubation mit einem niedrigerem PEEP beatmet wurden, in dieser retrospektiven Kohortenstudie für Massentransfundierte Patienten keine signifikanten Effekte. Für Patienten nach hohem Volumenersatz konnte eine signifikante Verringerung der Reintubationsrate um 14% ($p = 0.003$) und der Mortalität um 5,3% ($p = 0.049$) gezeigt werden. Weitere Forschung mit höherer Patientenzahl und unterschiedlichem Studiendesign sind aber notwendig, um eine mögliche Überlegenheit und die optimale Dauer der Nachbeatmung mit hohem PEEP im Vergleich konventionellen Vorgehensweise mit schnellstmöglicher Extubation zu zeigen.

6 Literaturverzeichnis

1. Murias, G., L. Blanch, and U. Lucangelo, *The physiology of ventilation*. Respir Care, 2014. **59**(11): p. 1795-807.
2. Tobin , M.J., *Mechanical Ventilation*. New England Journal of Medicine, 1994. **330**(15): p. 1056-1061.
3. Dries, D.J., *Mechanical Ventilation: History and Harm*. Air Med J, 2016. **35**(1): p. 12-5.
4. Gavelli, F., et al., *Extravascular lung water levels are associated with mortality: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care, 2022. **26**(1): p. 202.
5. Krouzecky, A., et al., [*Extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring and therapeutic possibilities*]. Vnitr Lek, 2001. **47**(12): p. 875-9.
6. Fernandez-Bustamante, A., et al., *Postoperative Pulmonary Complications, Early Mortality, and Hospital Stay Following Noncardiothoracic Surgery: A Multicenter Study by the Perioperative Research Network Investigators*. JAMA Surg, 2017. **152**(2): p. 157-166.
7. Lagier, D., et al., *Perioperative Pulmonary Atelectasis: Part II. Clinical Implications*. Anesthesiology, 2022. **136**(1): p. 206-236.
8. Karalapillai, D., et al., *Effect of Intraoperative Low Tidal Volume vs Conventional Tidal Volume on Postoperative Pulmonary Complications in Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2020. **324**(9): p. 848-858.
9. Larsen, R.Z., T., *Beatmung*. Vol. 5. 2013, Heidelberg: Springer Medizin. 462.
10. Gattinoni, L., et al., *Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power*. Intensive Care Med, 2016. **42**(10): p. 1567-1575.
11. Network, A.R.D.S., 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): p. 1301-8.
12. Brower, R.G., et al., *Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2004. **351**(4): p. 327-36.
13. Karcz, M., et al., *State-of-the-art mechanical ventilation*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2012. **26**(3): p. 486-506.
14. Spadaro, S., et al., *Expiratory Flow Limitation as a Risk Factor for Pulmonary Complications After Major Abdominal Surgery*. Anesth Analg, 2017. **124**(2): p. 524-530.
15. Ferguson, M.K., A.D. Celauro, and V. Prachand, *Prediction of major pulmonary complications after esophagectomy*. Ann Thorac Surg, 2011. **91**(5): p. 1494-1500; discussion 1500-1.
16. Azarfarin, R., et al., *Factors influencing prolonged ICU stay after open heart surgery*. Res Cardiovasc Med, 2014. **3**(4): p. e20159.
17. Moitra, V.K., et al., *Relationship Between ICU Length of Stay and Long-Term Mortality for Elderly ICU Survivors*. Crit Care Med, 2016. **44**(4): p. 655-62.

18. Yang, C.K., et al., *Pulmonary complications after major abdominal surgery: National Surgical Quality Improvement Program analysis*. J Surg Res, 2015. **198**(2): p. 441-9.
19. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, D., K. et al. *S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017*. 2017; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf.
20. Papazian, L., M. Klompas, and C.E. Luyt, *Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review*. Intensive Care Med, 2020. **46**(5): p. 888-906.
21. Cook, D.J., et al., *Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients*. Ann Intern Med, 1998. **129**(6): p. 433-40.
22. Koulenti, D., E. Tsigou, and J. Rello, *Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017. **36**(11): p. 1999-2006.
23. Bundesgesundheitsbl. *Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut*. 2013 16. Oktober 2013; Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Pneumo_Rili.pdf?__blob=publicationFile.
24. Holte, K., P. Jensen, and H. Kehlet, *Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers*. Anesth Analg, 2003. **96**(5): p. 1504-9, table of contents.
25. Arieff, A.I., *Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review*. Chest, 1999. **115**(5): p. 1371-7.
26. Zausig, Y.A., M.A. Weigand, and B.M. Graf, *[Perioperative fluid management: an analysis of the present situation]*. Anaesthesist, 2006. **55**(4): p. 371-90.
27. Popovsky, M.A., *Pulmonary consequences of transfusion: TRALI and TACO*. Transfus Apher Sci, 2006. **34**(3): p. 243-4.
28. *National Healthcare Safety Network Biovigilance Component Hemovigilance Module Surveillance Protocol*, D.o.H.Q.P.N.C.f.E.a.Z.I.D.C.f.D.C.a. Prevention, Editor. 2018.
29. Murphy, E.L., et al., *Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload*. Am J Med, 2013. **126**(4): p. 357 e29-38.
30. Yazer, M.H., et al., *The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC*. Transfusion, 2004. **44**(1): p. 10-5.
31. Toy, P., et al., *Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors*. Blood, 2012. **119**(7): p. 1757-67.
32. Vlaar, A.P. and N.P. Juffermans, *Transfusion-related acute lung injury: a clinical review*. Lancet, 2013. **382**(9896): p. 984-94.

33. Toy, P., S.H. Kleinman, and M.R. Looney, *Proposed revised nomenclature for transfusion-related acute lung injury*. *Transfusion*, 2017. **57**(3): p. 709-713.
34. Reitsma, S., et al., *The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization*. *Pflugers Arch*, 2007. **454**(3): p. 345-59.
35. Burke-Gaffney, A. and T.W. Evans, *Lest we forget the endothelial glycocalyx in sepsis*. *Crit Care*, 2012. **16**(2): p. 121.
36. Berg, S., et al., *Crystalloid infusion increases plasma hyaluronan*. *Crit Care Med*, 1994. **22**(10): p. 1563-7.
37. Berg, S., M. Golster, and B. Lisander, *Albumin extravasation and tissue washout of hyaluronan after plasma volume expansion with crystalloid or hypooncotic colloid solutions*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002. **46**(2): p. 166-72.
38. Milford, E.M. and M.C. Reade, *Resuscitation Fluid Choices to Preserve the Endothelial Glycocalyx*. *Crit Care*, 2019. **23**(1): p. 77.
39. Wu, X., et al., *Fluid Resuscitation and Markers of Glycocalyx Degradation in Severe Sepsis*. *Open Med (Wars)*, 2017. **12**: p. 409-416.
40. Smart, L., et al., *Glycocalyx biomarker syndecan-1 is a stronger predictor of respiratory failure in patients with sepsis due to pneumonia, compared to endocan*. *J Crit Care*, 2018. **47**: p. 93-98.
41. Steppan, J., et al., *Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx*. *J Surg Res*, 2011. **165**(1): p. 136-41.
42. Moriondo, A., et al., *Impact of mechanical ventilation and fluid load on pulmonary glycosaminoglycans*. *Respir Physiol Neurobiol*, 2012. **181**(3): p. 308-20.
43. Barbosa, F.T., A.A. Castro, and C.F. de Sousa-Rodrigues, *Positive end-expiratory pressure (PEEP) during anaesthesia for prevention of mortality and postoperative pulmonary complications*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(6): p. CD007922.
44. Vargas, M., et al., *PEEP role in ICU and operating room: from pathophysiology to clinical practice*. *ScientificWorldJournal*, 2014. **2014**: p. 852356.
45. Lachmann, B., *Open up the lung and keep the lung open*. *Intensive Care Med*, 1992. **18**(6): p. 319-21.
46. Gattinoni, L., T. Tonetti, and M. Quintel, *Regional physiology of ARDS*. *Crit Care*, 2017. **21**(Suppl 3): p. 312.
47. Smith, T.C. and J.J. Marini, *Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction*. *J Appl Physiol* (1985), 1988. **65**(4): p. 1488-99.
48. Malo, J., J. Ali, and L.D. Wood, *How does positive end-expiratory pressure reduce intrapulmonary shunt in canine pulmonary edema?* *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1984. **57**(4): p. 1002-10.
49. Wiesen, J., et al., *State of the evidence: mechanical ventilation with PEEP in patients with cardiogenic shock*. *Heart*, 2013. **99**(24): p. 1812-7.
50. Mandell, M.S., et al., *The clinical value of early extubation*. *Curr Opin Organ Transplant*, 2009. **14**(3): p. 297-302.

51. Salah, M., et al., *Impact of immediate versus delayed tracheal extubation on length of ICU stay of cardiac surgical patients, a randomized trial.* Heart Lung Vessel, 2015. **7**(4): p. 311-9.
52. Steadman, R.H., *Con: immediate extubation for liver transplantation.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2007. **21**(5): p. 756-7.
53. Trivedi, T.H., *Prolonged Mechanical Ventilation (PMV): When is it Justified in ICU?* J Assoc Physicians India, 2015. **63**(10): p. 11-2.
54. Luterman, A., et al., *Withdrawal from positive end-expiratory pressure.* Surgery, 1978. **83**(3): p. 328-32.
55. Force, A.D.T., et al., *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.* JAMA, 2012. **307**(23): p. 2526-33.
56. Esteve, F., et al., *Evaluation of the PaO₂/FiO₂ ratio after cardiac surgery as a predictor of outcome during hospital stay.* BMC Anesthesiol, 2014. **14**: p. 83.
57. Boles, J.M., et al., *Weaning from mechanical ventilation.* Eur Respir J, 2007. **29**(5): p. 1033-56.
58. Schönhofer, B.G., J.; Braune, S., *S2k-Leitlinie - Prolongiertes Weaning.* 2019, Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.: <https://www.awmf.org>.
59. Totonchi, Z., et al., *Predictors of prolonged mechanical ventilation after open heart surgery.* J Cardiovasc Thorac Res, 2014. **6**(4): p. 211-6.
60. Lawrence, V.A., et al., *Risk of pulmonary complications after elective abdominal surgery.* Chest, 1996. **110**(3): p. 744-50.
61. Snowden, C.P., et al., *Pulmonary edema in patients after liver transplantation.* Liver Transpl, 2000. **6**(4): p. 466-70.
62. Levesque, E., et al., *Pulmonary complications after elective liver transplantation-incidence, risk factors, and outcome.* Transplantation, 2012. **94**(5): p. 532-8.
63. Casado, D., F. Lopez, and R. Marti, *Perioperative fluid management and major respiratory complications in patients undergoing esophagectomy.* Dis Esophagus, 2010. **23**(7): p. 523-8.
64. Koch, C., et al., *Transfusion and pulmonary morbidity after cardiac surgery.* Ann Thorac Surg, 2009. **88**(5): p. 1410-8.
65. Zettervall, S.L., et al., *Early extubation reduces respiratory complications and hospital length of stay following repair of abdominal aortic aneurysms.* J Vasc Surg, 2017. **65**(1): p. 58-64 e1.
66. Rizzo, A.N., et al., *Alveolar epithelial glycocalyx degradation mediates surfactant dysfunction and contributes to acute respiratory distress syndrome.* JCI Insight, 2022. **7**(2).
67. Stocking, J.C., et al., *Risk Factors Associated With Early Postoperative Respiratory Failure: A Matched Case-Control Study.* J Surg Res, 2021. **261**: p. 310-319.
68. Guo, L., et al., *Mechanical ventilation strategies for intensive care unit patients without acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis.* Crit Care, 2016. **20**(1): p. 226.

69. Hemmes, S.N., et al., *High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2014. **384**(9942): p. 495-503.
70. Magunia, H., et al., *Extubation and Noninvasive Ventilation of Patients Supported by Extracorporeal Life Support for Cardiogenic Shock: A Single-Center Retrospective Observational Cohort Study*. J Intensive Care Med, 2021. **36**(7): p. 783-792.
71. Abrard, S., et al., *Postoperative prophylactic intermittent noninvasive ventilation versus usual postoperative care for patients at high risk of pulmonary complications: a multicentre randomised trial*. Br J Anaesth, 2022.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med Helene Häberle durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Petra Wied (Oberärztin) und Prof. Dr. med. Helene Häberle (Leitende Oberärztin).

Die komplette Datenerhebung und Auswertung wurde durch mich eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig und nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandten Biometrie.

Ich versichere, das Manuskript selbständig mit der Hilfe von Prof. Dr. med. Helene Häberle, Dr. med. Rodrigo Sandoval-Boburg und Dr. med. Christina Wolf als Lektoren verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen, verwendet zu haben.

Tübingen, den

Mark Simon

8 Danksagungen

Zuerst möchte ich Dr. med. Petra Wied für ihre schnelle Hilfe danken; als ich ohne Aussicht auf ein erfolgreiches Ende, bei krankheitsbedingtem Ausfall meines Betreuers meiner bisherigen, für meine Promotion vorgesehenen, Forschungsarbeit in einem anderen Bereich, auf der Suche nach einem geeigneten Projekt zu ihr kam, hatte sie die Idee zu der Studie und der Auswertung der Outcomes der bisher Nachbeatmeten Patienten auf der Intensivstation 39 des UKT. Außerdem bekam ich durch sie die Unterstützung, welche ich benötigte, um dieses - mein erstes von Grund auf selbst geplantes und durchgeführtes - Forschungsvorhaben auf die Beine zu stellen.

Weiterhin gilt mein Dank Prof. Dr. med. Helene Häberle, welche mir als betreuende „Doktormutter“ oft mit Vorschlägen, Rat und Hinweisen beistehen musste, bis meine Dissertation auch eine echte Dissertationsschrift wurde. Die von mir beim Erstellen der Arbeit erlangten Kenntnisse wird sie in Zukunft als meine leitende Oberärztin auf der Intensivstation noch weiter komplettieren. Auch dafür gilt bereits jetzt mein Dank.

Außerdem danke ich Frau Engelmann und Herr Keim, welche mir den Zugang zu den Patientendaten auf den UKT-Servern ermöglichten und erleichterten und somit die Studie überhaupt möglich machten.

Ebenso gilt es die KollegInnen der klinischen Epidemiologie und angewandten Biometrie zu erwähnen, da eine korrekte statistische Auswertung die Grundlage einer jeden Forschungsarbeit ist und ich für die mir gebotene Hilfe sehr dankbar bin.

Dr. med. Rodrigo Sandoval-Boburg danke ich als Freund und Lektor.

Zuletzt, aber im Besonderen, danke ich meiner persönlichen Heim-Lektorin, besten Freundin, promovierten Medizinerin und Ehefrau Christina Wolf, ohne die ich nicht mal im Ansatz genug Nerven behalten und Fleiß an den Tag gelegt hätte, um diese Doktorarbeit vollständig zu Ende zu bringen.

9 Lebenslauf

Entfernt für digitale Publikation

10 Anhang

Vorerkrankungen N=79	Reintubation % (N)				Sign. p	Verstorben % (N)				Sign. p
	Nein	Ja	Nein	Ja		Nein	Ja	Nein	Ja	
Diagnose	Ohne		Mit			Ohne		Mit		
COPD	88 (66)	12 (9)	75 (3)	25 (1)	0,446	97,3 (73)	2,7 (2)	100 (4)	0 (0)	0,741
Asthma	87,2 (68)	12,8 (10)	100 (1)	0 (0)	0,702	97,4 (76)	2,6 (2)	100 (1)	0 (0)	0,871
KHK	86,8 (46)	13,2 (7)	88 (22)	12 (3)	0,882	96,2 (51)	3,8 (2)	100 (25)	0 (0)	0,325
Niereninsuffizienz	87,9 (58)	12,1 (8)	84,6 (11)	15,4 (2)	0,746	97 (64)	3 (2)	100 (13)	0 (0)	0,525
Arterielle Hypertonie	88,2 (45)	11,8 (6)	85,7 (24)	14,3 (4)	0,747	98 (50)	2 (1)	96,4 (27)	3,6 (1)	0,663
Ex- / Raucher	84,6 (55)	15,4 (10)	100 (5) / 100 (9)	0 (0) / 0 (0)	0,291	96,9 (63)	3,1 (2)	100 (5) / 100 (9)	0 (0) / 0 (0)	0,802
VHF	90,1 (64)	9,9 (7)	62,5 (5)	37,5 (3)	0,026	98,6 (70)	1,4 (1)	87,5 (7)	12,5 (1)	0,058
Klappenvitien	87,3 (48)	12,7 (7)	87,5 (21)	12,5 (3)	0,978	98,2 (54)	1,8 (1)	95,8 (77)	2,5 (2)	0,541
Schlafapnoe	89,3 (67)	10,7 (8)	50 (2)	50 (2)	0,021	97,3 (73)	2,7 (2)	100 (4)	0 (0)	0,741
Herzinsuffizienz	86,2 (50)	13,8 (8)	90,5 (19)	9,5 (2)	0,614	96,6 (56)	3,4 (2)	100 (21)	0 (0)	0,389
Leberinsuffizienz	86,4 (51)	13,6 (8)	90 (18)	10 (2)	0,679	96,6 (57)	3,4 (2)	100 (20)	0 (0)	0,404
AVT			87,2 (34)	12,8 (5)	0,278			94,9 (37)	5,1 (2)	0,349
THG			86,1 (31)	13,9 (5)				100 (36)	0 (0)	
Sonstige Abteilung			100 (4)	0 (0)				100 (4)	0 (0)	

Tabelle 10.1 Auswirkungen von Vorerkrankungen auf die Reintubationsrate und die Mortalität in der Auswertung „Massentransfusion“

Vorerkrankungen N=179	Reintubation % (N)				Sign. p	Verstorben % (N)				Sign. p
	Nein	Ja	Nein	Ja		Nein	Ja	Nein	Ja	
Diagnose	Ohne		Mit			Ohne		Mit		
COPD	89,5 (153)	10,5 (18)	71,4 (5)	28,6 (2)	0,138	96,5 (165)	3,5 (6)	100 (172)	0 (0)	0,614
Asthma	88,4 (153)	11,6 (20)	100 (5)	0 (0)	0,420	96,5 (167)	3,5 (6)	100 (5)	0 (0)	0,672
KHK	90,2 (129)	9,8 (14)	83,3 (30)	16,7 (6)	0,242	96,5 (138)	3,5 (5)	97,2 (35)	2,8 (1)	0,830
Niereninsuffizienz	87,8 (137)	12,2 (19)	95,7 (22)	4,3 (1)	0,226	96,2 (150)	3,8 (6)	100 (23)	0 (0)	0,339
Arterielle Hypertonie	87,3 (89)	12,7 (13)	90,9 (70)	9,1 (7)	0,442	98 (100)	2 (2)	94,8 (73)	5,2 (4)	0,234
Ex- / Raucher	87,4 (125)	12,6 (18)	100 (15) / 90,5 (19)	0 (0) / 9,5 (2)	0,328	96,5 (138)	3,5 (5)	100 (15) / 95,2 (20)	0 (0) / 4,8 (1)	0,720
VHF	89,9 (143)	10,1 (16)	80 (16)	20 (4)	0,184	96,9 (154)	3,1 (5)	95 (19)	5 (1)	0,664
Klappenvitien	88,9 (136)	11,1 (17)	88,5 (23)	11,5 (3)	0,949	97,4 (149)	2,6 (4)	92,3 (24)	7,7 (2)	0,184
Schlafapnoe	89,9 (151)	10,1 (17)	72,7 (8)	27,3 (3)	0,080	96,4 (162)	3,6 (6)	100 (11)	0 (0)	0,524
Herzinsuffizienz	89,7 (20)	10,3 (16)	83,3 (20)	16,7 (4)	0,359	96,8 (150)	3,2 (5)	95,8 (23)	4,2 (1)	0,812
Leberinsuffizienz	88,5 (138)	11,5 (18)	90,9 (20)	9,1 (2)	0,734	96,2 (150)	3,8 (6)	100 (22)	0 (0)	0,349
AVT			91,3 (115)	8,7 (11)	0,278			96,8 (122)	3,2 (4)	0,173
THG			83 (39)	17 (8)				97,9 (46)	2,1 (1)	
Sonstige Abteilung			83,3 (5)	16,7 (1)				83,3 (5)	16,7 (1)	

Tabelle 10.2 Auswirkungen von Vorerkrankungen auf die Reintubationsrate und die Mortalität in der Auswertung „Hoher Volumenersatz“

	B	SE	Wald	P	Odds-ratio
Auswertung (Massentransfusion/Hoher Volumenersatz)	0,107	0,483	0,049	0,824	1,113
Nachbeatmung	-0,872	1,740	0,251	0,616	0,418
Nachbeatmung by Auswertung	-0,311	0,988	0,099	0,753	0,733
Konstante	-1,665	0,829	4,034	0,045	0,189

Tabelle 10.3 Logistische Regression zum Vergleich der Auswertungen "Massentransfusion" und "Hoher Volumenersatz"