

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
(kommissarischer Direktor: Prof. Dr. M. Steinfath)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Bestimmung der Atemmechanik bei unterstützter Spontanatmung
durch minimale Variation des Unterstützungsdrucks**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Tobias Hermann Becher
aus **Hagen**

Kiel **2013**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Norbert Weiler

2. Berichterstatter: PD Dr. Mark Rosenberg

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.2014

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 02.05.2014

gez.: Prof. Dr. Inéz Frerichs
(Vorsitzende der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Physiologische Grundbegriffe der Atemmechanik	3
1.1.1 Compliance	4
1.1.2 Resistance.....	6
1.1.3 Zeitkonstante	7
1.1.4 Atemarbeit	10
1.1.4.1 Bestimmung der Atemarbeit mit der Campbell-Methode	10
1.1.4.2 Bestimmung der Atemarbeit mit der Bewegungsgleichung.....	12
1.2 Beatmungsformen	13
1.2.1 Kontrollierte Beatmung.....	13
1.2.1.1 Volumenkontrollierte Beatmung	13
1.2.1.2 Druckkontrollierte Beatmung	15
1.2.2 Druckunterstützte Spontanatmung (PSV)	17
1.3 Fragestellung und Vorüberlegungen.....	19
1.3.1 Untersuchte Hypothesen.....	20
1.3.2 Vorüberlegungen zu den Referenzmethoden	20
2. Material und Methoden	22
2.1 Klinische Studie.....	22
2.1.1 Messaufbau für die Studie.....	23
2.1.2 Durchführung der Studie	23
2.1.2.1 Datenaufzeichnung unter assistierter Spontanatmung und Durchführung der PS- Variationen	24
2.1.2.2 Datenaufzeichnung unter kontrollierter Beatmung	25
2.2 Vorverarbeitung der aufgezeichneten Daten.....	26
2.2.1 Detektion von Inspirations- und Expirationsbeginn	26
2.2.2 Berechnung des Atemzugvolumens.....	26
2.3 Referenzmessungen der Atemmechanik	27
2.3.1 Messung der Atemmechanik unter kontrollierter Beatmung (Referenz 1)	27
2.3.2 Messung der Atemmechanik mit Hilfe des Ösophagusdrucks (Referenz 2).....	28
2.3.3 Referenzwerte für die Zeitkonstante	29
2.3.4 Referenzmessung der Atemarbeit.....	29
2.4 Bestimmung der respiratorischen Zeitkonstante unter PSV.....	30
2.5 Berechnung der Compliance aus PS-Variationen.....	31
2.5.1 Berücksichtigung des Fehlers durch Abbruchkriterium und Rampe	34
2.6 Berechnung der Resistance aus Zeitkonstante und Compliance.....	38

2.7 Berechnung der Atemarbeit aus der Bewegungsgleichung	39
2.8 Statistische Auswertung	40
3. Ergebnisse.....	41
3.1 Bestimmung der Zeitkonstante unter PSV	42
3.2 Bestimmung der Compliance aus PS-Variationen	47
3.3 Berechnung der Resistance aus Compliance und Zeitkonstante.....	59
3.4 Bestimmung der Atemarbeit aus PS-Variationen.....	67
4. Diskussion.....	73
4.1 Mögliche Gründe für die systematische Abweichung der Compliance	74
4.2 Einfluss der Höhe der PS-Variationen.....	76
4.3 Variabilität des Atemzugvolumens unter Spontanatmung.....	76
4.4 Einfluss des Abbruchkriteriums und der Rampe	77
4.5 Ermittlung der Zeitkonstante	78
4.6 Berechnung der Resistance aus Zeitkonstante und Compliance.....	79
4.7 Bestimmung der Atemarbeit mittels PS-Variationen	80
4.8 Einfluss des künstlichen Atemwegs	81
4.9 Praktische Durchführbarkeit.....	82
4.10 Andere Verfahren im Vergleich zur vorgestellten Methode.....	82
5. Zusammenfassung	85
5.1 Ziel der Arbeit	85
5.2 Methoden	85
5.3 Ergebnisse	86
5.4 Schlussfolgerungen.....	86
6. Abkürzungsverzeichnis.....	87
7. Literaturverzeichnis.....	89
8. Danksagung	93
9. Akademischer Lebenslauf	94

1. Einleitung

Die künstliche Beatmung ist schon seit Jahrhunderten als potentiell lebensrettende Sofortmaßnahme bekannt (Smith und Howship, 1837). Im Laufe des 20. Jahrhunderts hat sich die Beatmung zu einem Routineverfahren in Notfall- und Intensivmedizin und in der Anästhesie entwickelt. Hierbei kommen heutzutage fast ausschließlich verschiedene Formen der Überdruckbeatmung zum Einsatz, bei denen das Beatmungsgerät einen Überdruck gegenüber der Atmosphäre generiert und durch den entstehenden Druckgradienten Luft in die Lungen strömen lässt.

Man unterscheidet generell zwischen kontrollierter und assistierter Beatmung. Bei kontrollierter Beatmung gibt das Beatmungsgerät mit einer fest eingestellten Frequenz entweder einen vorgegebenen Druck oder einen vorgegebenen Fluss ab. Eine eigene Atemanstrengung des Patienten ist bei kontrollierter Beatmung nicht erforderlich.

Bei assistierten Beatmungsformen wird das Beatmungsgerät zur Unterstützung der Spontanatmung des Patienten aktiv. Die für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Ventilation erforderliche mechanische Arbeit wird hierbei bei jedem Atemzug zwischen Patient und Beatmungsgerät aufgeteilt.

Es gibt ferner Zwischenformen zwischen kontrollierter und assistierter Beatmung, bei denen sich kontrollierte (mandatorische) Atemhübe mit assistierter Spontanatmung mischen.

Jede Form der Beatmung hat Risiken. Schon seit langem ist bekannt, dass durch die Überdruckbeatmung per se die Lunge geschädigt werden kann (Pingleton, 1988, Dreyfuss und Saumon, 1998). Hinzu kommen insbesondere bei kontrollierter Beatmung verschiedene weitere negative Effekte. Durch die Inaktivität der Atemmuskulatur kommt es innerhalb weniger Tage zu einer Atrophie derselben (Levine et al., 2008). Außerdem müssen Patienten unter kontrollierter Beatmung tiefer sediert werden, die Beatmungsdauer sowie die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation können sich dadurch verlängern (Putensen et al., 2001).

Moderne Konzepte zur Entwöhnung von der Beatmung auf der Intensivstation sehen es daher vor, frühzeitig assistierte Beatmungsformen einzusetzen, um Spontanatmung zu ermöglichen und die Entwöhnung vom Beatmungsgerät zu beschleunigen. Die druckunterstützte Spontanatmung (Pressure Support Ventilation, PSV) ist ein Beatmungsmodus, der für diesen Zweck häufig verwendet wird. Hierbei wird jeder spontane Atemzug des Patienten vom Beatmungsgerät mit der Abgabe eines positiven Unterstützungsdruckes beantwortet. Dadurch wird ein variabler Anteil der für die Ventilation erforderlichen mechanischen Arbeit (Atemarbeit) vom Beatmungsgerät übernommen, was die vom Patienten zu leistende Atemarbeit reduziert.

Um hierbei den Grad der Unterstützung durch das Beatmungsgerät individuell an die Bedürfnisse des einzelnen Patienten anpassen zu können, ist eine Kenntnis der tatsächlich vom Patienten erbrachten Atemarbeit hilfreich. Eine protokollbasierte Anpassung der Beatmungseinstellungen an die Atemarbeit könnte dabei helfen, die Beatmungsdauer zu verkürzen (Kirton et al., 1996).

Die direkte Messung der Atemarbeit erfordert die Messung des intrapleurale Drucks. Dies ist in der klinischen Routine allerdings nicht praktikabel. In der Regel wird als Surrogatparameter für den intrapleurale Druck der mit Hilfe eines Ballonkatheters gemessene Ösophagusdruck verwendet, weil dieser als Verlaufparameter gut mit dem intrapleurale Druck korreliert (Mead und Gaensler, 1959). Für eine verlässliche Messung ist hierbei eine korrekte Lage des Ballonkatheters erforderlich. Diese lässt sich mit Hilfe eines endexpiratorischen Okklusionsmanövers (Baydur et al., 1982) verifizieren. Lageänderungen des Patienten und pflegerische oder therapeutische Maßnahmen können jedoch rasch zu einem Verrutschen des Ballonkatheters führen. Die Messung des Ösophagusdrucks ist daher in der klinischen Praxis ebenfalls mit Schwierigkeiten behaftet, die eine einfachere Technik zur Messung der Atemarbeit wünschenswert erscheinen lassen.

Parameter wie die Atemfrequenz sowie das Verhältnis zwischen Atemfrequenz und Atemzugvolumen (Rapid Shallow Breathing Index) korrelieren nur schlecht mit der tatsächlichen Atemarbeit (Banner et al., 1995) und sind daher relativ unzuverlässige Hilfsgrößen bei der Einstellung des Unterstützungsdrucks.

Sind mit der Dehnbarkeit (Compliance, C) und dem Atemwegswiderstand (Resistance, R) die wichtigsten mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems bekannt, so ist es möglich, die Atemarbeit des Patienten mit Hilfe der Bewegungsgleichung des respiratorischen Systems näherungsweise zu berechnen (Iotti et al., 1995a). Allerdings sind Compliance und Resistance unter PSV mit konventionellen Methoden nur dann zuverlässig bestimmbar, wenn die Eigenaktivität (oder Muskelaktivität, P_{mus}) des Patienten so gering ist, dass sie keinen relevanten Anteil am Atemzugvolumen hat (Iotti et al., 1995b).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine alternative Methode zur Messung der Atemmechanik unter PSV vorzustellen und auf ihre Anwendbarkeit bei der Berechnung der Atemarbeit zu untersuchen. Hierzu muss zunächst auf einige physiologische Grundbegriffe der Atemmechanik eingegangen werden.

1.1 Physiologische Grundbegriffe der Atemmechanik

Grundvoraussetzung für jede Art der Ventilation ist ein Druckgradient (P) zwischen der äußeren Öffnung der Atemwege und der Lungenoberfläche. Dieser transpulmonale Druckgradient muss ausreichen, um die elastischen Widerstände (Elastance, E) der Lunge, die Reibungswiderstände in den Atemwegen (Resistance, R) sowie die Masseträgheit (Inertance) des bewegten Gewebes und der bewegten Luft zu überwinden (Mead und Whittenberger, 1953). Die zur Überwindung von Elastance, Resistance und Inertance erforderlichen Druckgradienten werden im Folgenden als P_{elast} , P_{res} und P_{inert} bezeichnet.

$$P = P_{\text{elast}} + P_{\text{res}} + P_{\text{inert}} \quad (1)$$

Es konnte gezeigt werden, dass P_{inert} auch bei hohen Atemfrequenzen nicht mehr als 5% des Gesamtdrucks ausmacht (Mead, 1956). Die Masseträgheit wird daher in der Regel als vernachlässigbar angesehen (Sassoon und Mahutte, 1998) und fließt nicht in die weiteren Betrachtungen ein.

Eine gängige, wenn auch vereinfachende Modellvorstellung betrachtet das respiratorische System als Serienschaltung eines elastischen Widerstands (E_{rs}) mit einem nicht-elastischen Reibungswiderstand (R_{rs}) (Otis et al., 1950) (Abbildung 1). Legt man diese Modellvorstellung zugrunde, so kann die Bewegungsgleichung des respiratorischen Systems folgendermaßen formuliert werden:

$$P = \text{Volumen}(V) * E_{rs} + \text{Fluss}(\dot{V}) * R_{rs} \quad (2)$$

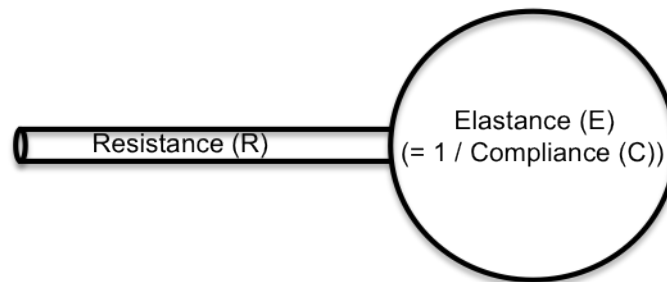


Abbildung 1 Einkompartimentmodell der Atemmechanik, bestehend aus einem nicht-elastischen (Resistance, R) und einem elastischen (Elastance, E) Element

1.1.1 Compliance

Die Compliance des respiratorischen Systems (C_{rs}) entspricht dem Kehrwert des elastischen Gesamtwiderstandes (E_{rs}) und stellt damit ein Maß für die Dehnbarkeit des respiratorischen Systems dar. Sie setzt sich zusammen aus Lungencompliance (C_{Lunge}) und Brustwandcompliance (Chest-Wall-Compliance, C_{cw}) und wird in der Regel in der Einheit Milliliter pro Zentimeter Wassersäule (ml/cmH₂O) angegeben. Es gilt

$$C_{rs} = (C_{Lunge}^{-1} + C_{cw}^{-1})^{-1} \quad (3)$$

Die C_{rs} beschreibt, welches Gasvolumen durch eine gegebene Druckdifferenz gegenüber dem Atmosphärendruck in der Lunge gehalten werden kann. Die dabei aufgewendete Energie wird als Verformungsenergie gespeichert und wieder frei,

sobald die Druckdifferenz gegenüber dem Atmosphärendruck wegfällt, was zur passiven Expiration führt (Lumb, 2010).

Um eine zuverlässige Messung der C_{rs} unter kontrollierter Beatmung zu ermöglichen, sollten Inspirations- und Expirationszeit so eingestellt sein, dass jeweils am Ende der Inspiration und der Expiration kein Gasfluss mehr stattfindet. C_{rs} wird dann aus dem Atemzugvolumen geteilt durch die Druckdifferenz zwischen Ende der In- und Expiration berechnet (Lumb, 2010).

Alternativ kann C_{rs} auch computergestützt durch lineare Regression mit der Methode der kleinsten Quadrate (Least Squares Fit) berechnet werden. Hierbei wird die Bewegungsgleichung (Gleichung (2)) für alle Punkte eines Atemzuges gelöst und diejenige Kombination von E_{rs} und R_{rs} ausgewählt, mit welcher die tatsächlichen Messwerte mit dem geringsten quadratischen Fehler reproduziert werden können. C_{rs} wird dann als Kehrwert der derart bestimmten E_{rs} berechnet. Diese Methode hat den Vorteil, dass alle Datenpunkte eines Atemzuges in die Berechnung mit einfließen und dadurch der mögliche Fehler minimiert wird (Uhl und Lewis, 1974).

Unter Spontanatmung kann C_{Lunge} mit Hilfe des Ösophagusdrucks bestimmt werden, der in diesem Fall zur Abschätzung des treibenden Drucks gemäß Gleichung (1) und (2) verwendet wird (Mead und Whittenberger, 1953). Auch hierbei kann ein Least Squares Fit zu einer präzisen Bestimmung beitragen (Uhl und Lewis, 1974). Die Bestimmung der C_{cw} , welche ebenfalls eine hohe interindividuelle Variabilität aufweisen kann (Deal et al., 1968), erfordert eine Messung des Ösophagusdrucks unter kontrollierter Beatmung (D'Angelo et al., 1991).

1.1.2 Resistance

Die Resistance (R_{rs}) ist das Maß für den nichtelastischen Gesamtwiderstand des respiratorischen Systems. Dieser entsteht hauptsächlich durch Reibungswiderstand des Gasflusses in den Atemwegen, in Teilen aber auch durch den Reibungswiderstand, der bei der Verformung des Lungengewebes und des Brustkorbes auftritt. R_{rs} setzt sich daher wie auch die C_{rs} aus Lungen- und Atemwegswiderstand (R_{Lunge}) und Brustwandwiderstand (Chest-Wall-Resistance, R_{cw}) zusammen:

$$R_{rs} = R_{Lunge} + R_{cw} \quad (4)$$

Bei laminarem Fluss ist der resultierende Widerstand unabhängig von der Flussgeschwindigkeit konstant und lediglich abhängig von Länge und Durchmesser der Röhre sowie der Viskosität des fließenden Gases. Bei turbulentem Fluss steigt der Widerstand zusätzlich mit der Flussgeschwindigkeit an (Abbildung 2).

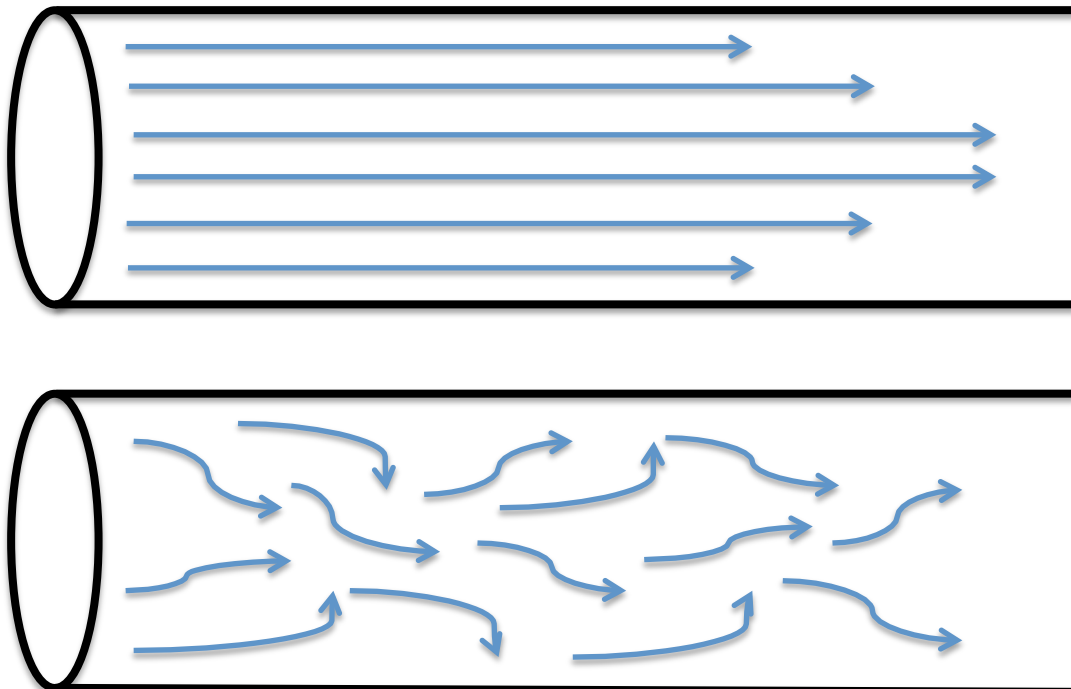


Abbildung 2 Schematische Darstellung von laminarem (oben) und turbulentem (unten) Gasfluss. In den Atemwegen treten bereits unter physiologischen Bedingungen beide Flussarten auf. Nach (Lumb, 2010)

Da der Gasfluss in den Atemwegen sowohl laminare als auch turbulente Eigenschaften hat, ist die Resistance nicht konstant, sondern in Teilen abhängig von der Flussgeschwindigkeit. Die Energie, die zur Überwindung der Resistance erforderlich ist, geht als Wärme verloren. (Lumb, 2010)

Die Bestimmung der Resistance erfolgt unter volumenkontrollierter Beatmung aus der Differenz zwischen Spitzendruck und Plateaudruck. Sie kann jedoch, wie auch die Compliance, durch Least Squares Fit unter Einbeziehung aller Datenpunkte eines Atemzuges ermittelt werden, was die Genauigkeit der Bestimmung verbessern kann und zudem eine verlässliche Bestimmung der Resistance unter druckkontrollierter Beatmung ermöglicht (Uhl und Lewis, 1974, Guttman et al., 1992).

Wie die Compliance kann auch die Resistance unter Spontanatmung nach Mead und Whittenberger mit Hilfe des Ösophagusdrucks errechnet werden.

1.1.3 Zeitkonstante

Der Gasfluss bei passiver Expiration folgt üblicherweise einem annähernd exponentiellen Verlauf. Die Zeitkonstante Tau (τ) entspricht der Zeit, nach der eine solche Exponentialfunktion auf etwa 36,8% ($1/e$) ihres Ausgangswertes abgefallen ist. Bei passiver Expiration sind daher nach einer Zeitkonstante etwa 63,2% des Tidalvolumens (V_T) wieder ausgeatmet. Die Zeitkonstante kann, wie in Abbildung 3 illustriert ist, durch Messen der Steigung des linearen Anteils der expiratorischen Fluss-Volumen-Schleife bestimmt werden und entspricht rechnerisch dem Produkt aus Compliance und Resistance (Loring, 1998). Durch den Zusammenhang

$$R_{rs} = \frac{\tau_e}{C_{rs}} \quad (5)$$

ist es daher theoretisch möglich, die Resistance aus Compliance und Zeitkonstante zu errechnen.

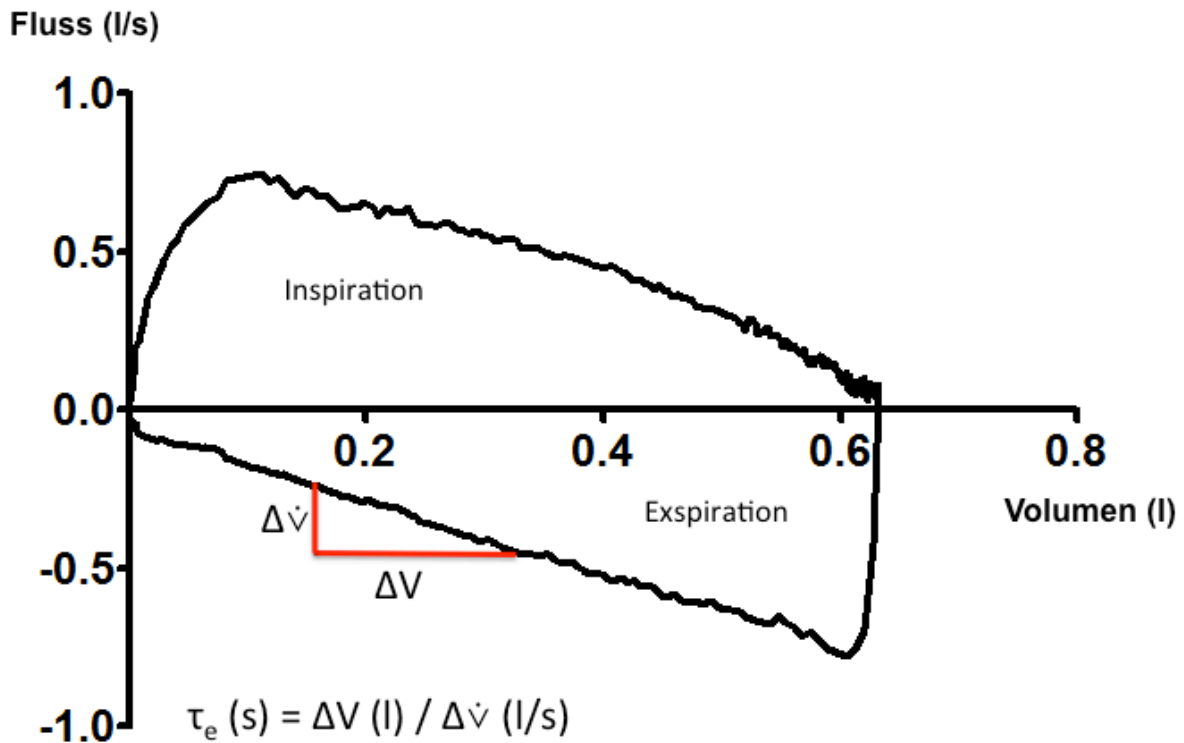


Abbildung 3 Fluss-Volumen-Kurve (\dot{v} : Fluss; V : Volumen) unter druckkontrollierter Beatmung; markiert: Steigung der expiratorischen Fluss-Volumen-Schleife (entspricht der Zeitkonstante τ_e in s)

Zur Berechnung der Zeitkonstante unter kontrollierter Beatmung wurde eine vereinfachte Methode vorgeschlagen, die auf der Division des expiratorischen Tidalvolumens durch den expiratorischen Spitzenfluss beruht (Brunner et al., 1995). Eine Weiterentwicklung dieser Methode dividiert 75% des expiratorischen Tidalvolumens durch den zu diesem Zeitpunkt der Expiration, an dem sich noch 75% des Volumens in der Lunge befinden, vorliegenden Fluss (Lourens et al., 2000). Beide Methoden sind jedoch bisher nur unter kontrollierter Beatmung am passiven Patienten evaluiert worden.

Kürzlich wurde eine Methode publiziert, welche dazu geeignet sein soll, mit Hilfe der im Zeitabschnitt zwischen 0,1 und 0,5 Sekunden nach Expirationsbeginn aus der Steigung der Fluss-Volumen-Kurve bestimmten Zeitkonstante die Compliance, Resistance und den theoretischen Plateaudruck unter verschiedenen Beatmungsverfahren zu errechnen (Al-Rawas et al., 2013).

Bei der Berechnung der Zeitkonstante aus der expiratorischen Fluss-Volumen-Kurve besteht generell das Problem, dass bei beatmeten Patienten der anfängliche

Teil der Kurve durch Einflüsse des Tubus und des Beatmungsgerätes gestört ist (Lourens et al., 1999). Unter Spontanatmung kommt die Schwierigkeit hinzu, dass während eines Großteils der Expiration noch Restaktivität der Inspirationsmuskulatur besteht, wie in einer Studie an gesunden Freiwilligen gezeigt werden konnte (Shee et al., 1985). In diesem Fall erfolgt die Expiration nicht mehr ausschließlich passiv gemäß der mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems, was die Messung der Zeitkonstante verfälscht. Bei wachen und entspannt spontan atmenden Patienten wurde die Zeitkonstante daher in einer Studie aus dem letzten linearen Anteil der Fluss-Volumen-Kurve kurz vor dem Beginn der nächsten Inspiration bestimmt (Morris et al., 1998). Es ist allerdings unklar, ob dieses Vorgehen auf assistiert beatmete Patienten übertragbar ist, bei denen sowohl eine die Expiration bremsende Restaktivität der Inspirationsmuskulatur als auch eine forcierte Expiration vorkommen kann.

Die Herausforderung bei der Bestimmung der Zeitkonstante unter assistierter Spontanatmung besteht daher darin, solche Abschnitte der expiratorischen Fluss-Volumen-Kurve zu finden, in denen eine möglichst passive Expiration vorliegt, um einen Anhalt für die tatsächlichen mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems zu erhalten.

1.1.4 Atemarbeit

Die mechanische Arbeit (W), die zur Ventilation erforderlich ist, entspricht dem Produkt aus Druck (P) und bewegtem Gasvolumen (V).

$$W = P * V \quad (6)$$

Die Atemarbeit wird üblicherweise in der Einheit Joule pro Liter (J/l) angegeben. Werte zwischen 0,3 und 0,6 J/l gelten hierbei als normal. (Banner, 1995). Zur Einschätzung der tatsächlichen Belastung der Atemmuskulatur ist jedoch die Angabe der Atemarbeit in Joule pro Minute (J/min) besser geeignet. Physikalisch korrekt müsste man in diesem Fall von „Atemleistung“ sprechen, der in der Medizin gängigere Begriff „Atemarbeit“ soll jedoch im folgenden auch hierfür verwendet werden. Als normal gelten Werte zwischen 4 und 8 J/min (Banner et al., 2006).

1.1.4.1 Bestimmung der Atemarbeit mit der Campbell-Methode

Die Atemarbeit unter Spontanatmung und unter assistierter Beatmung wird klassischerweise nach der Campbell-Methode bestimmt. Voraussetzung hierfür ist eine kontinuierliche Messung des Ösophagusdrucks (P_{es}) als Surrogat für den intrapleurale Druck. Ferner muss die Chest-Wall-Compliance (C_{cw}) bekannt sein, welche zunächst unter kontrollierter Beatmung aus der Steigung der P_{es} -Volumen-Kurve oder mittels Least Squares Fit bestimmt wird. Zur Bestimmung der Atemarbeit wird dann unter assistierter Beatmung das Integral

$$W = \int_0^{VT} (P_{es} - P_{cw}) * dV \quad (7)$$

mit Hilfe der zuvor unter kontrollierter Beatmung bestimmten C_{cw} und dem simultan gemessenen Ösophagusdruck aufgelöst. Graphisch dargestellt ist die Atemarbeit die Fläche, die vom Ösophagusdruck und der zuvor bestimmten C_{cw} -Linie umschlossen wird (Abbildung 4). Eine Schwierigkeit dieser Methode liegt in der Unterscheidung, welcher Anteil der zur Dehnung der Thoraxwand erforderlichen Atemarbeit vom Patienten und welcher vom Ventilator erbracht wird. Wenn keine

elektromyographische Messung der Muskelaktivität verfügbar ist, dann wird die Überschreitung des endexpiratorischen P_{es} während der Inspiration hierzu als Grenze verwendet. So lange der aktuell gemessene P_{es} kleiner als der letzte endexpiratorische P_{es} ist leistet nach dieser Definition der Patient Atemarbeit. Sobald der P_{es} hingegen im Laufe der Inspiration seinen endexpiratorischen Wert überschreitet, wird die Arbeit dem Ventilator zugerechnet (Sassoon und Mahutte, 1998).

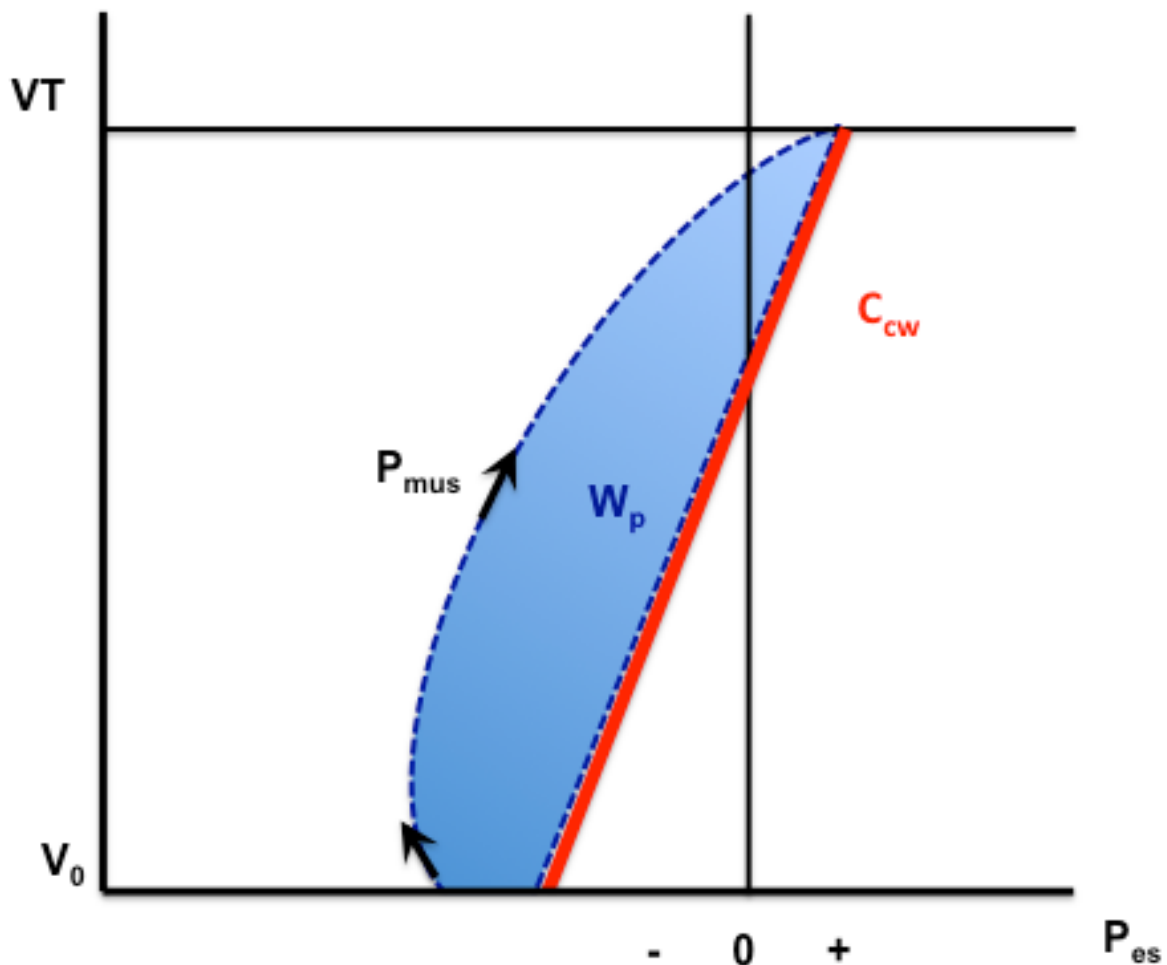


Abbildung 4 Schematische Darstellung der Atemarbeit während assistierter Beatmung mit dem Campbell-Diagramm. Gestrichelte Linie: Vom Patienten generierter Druck (P_{mus}). Blaue Fläche: Atemarbeit des Patienten (W_p). Rote Gerade: Zuvor unter kontrollierter Beatmung ermittelte Chest-Wall-Compliance. V_0 : Lungenvolumen zu Beginn der Inspiration. VT : Tidalvolumen. P_{es} : Ösophagusdruck. Nach (Sassoon und Mahutte, 1998)

1.1.4.2 Bestimmung der Atemarbeit mit der Bewegungsgleichung

Sind Compliance bzw. Elastance und Resistance bekannt, so kann die Atemarbeit mit Hilfe der Bewegungsgleichung des respiratorischen Systems bestimmt werden. Zu jedem Zeitpunkt des Atemzyklus entspricht der Atemwegsdruck P_{aw} der Differenz der ihm entgegengesetzten Drücke des respiratorischen Systems (P_{rs}) und des vom Patienten erzeugten negativen P_{mus} :

$$P_{aw} = P_{rs} + P_{mus} \quad (8)$$

P_{rs} entspricht der Summe aus P_{elast} , P_{res} und PEEP. Daher gilt

$$P_{mus} = P_{aw} - (P_{elast} + P_{res} + PEEP) \quad (9)$$

P_{elast} entspricht dem Produkt aus Volumen und Elastance,

$$P_{elast} = E_{rs} * V \quad (10)$$

P_{res} dem Produkt aus Resistance und Fluss (\dot{V}):

$$P_{res} = R_{rs} * \dot{V} \quad (11)$$

Dementsprechend kann Gleichung (7) folgendermaßen dargestellt werden:

$$P_{mus} = P_{aw} - (E_{rs} * V + R_{rs} * \dot{V} + PEEP) \quad (12)$$

Da V , \dot{V} , P_{aw} und PEEP kontinuierlich gemessen werden können, kann P_{mus} bei bekannter Elastance (=1/Compliance) und Resistance mit Gleichung (12) für jeden Zeitpunkt des Atemzuges berechnet werden. Durch Einsetzen des derart bestimmten P_{mus} in Gleichung (6), Lösen der Gleichung für jeden Zeitpunkt eines Atemzuges und Aufsummieren der Werte über den Atemzug ergibt sich nach Umrechnung der Einheiten in SI-Einheiten die Atemarbeit in Joule (Sassoon und Mahutte, 1998).

1.2 Beatmungsformen

Im Folgenden sollen kurz die Beatmungsformen vorgestellt werden, die im Rahmen der in dieser Dissertation vorgestellten Studie verwendet wurden.

1.2.1 Kontrollierte Beatmung

Bei kontrollierter Beatmung übernimmt das Beatmungsgerät die komplette mechanische Atemarbeit. Hierzu gibt es mit einer vom Nutzer eingestellten Frequenz vorgegebene (mandatorische) Atemhübe ab. Der Nutzer gibt dabei je nach Beatmungsmodus und –gerät entweder die Inspirationszeit oder ein festes Zeitverhältnis zwischen Inspiration und Expiration (I:E-Verhältnis) vor. In der Expirationszeit fällt der Atemwegsdruck je nach Einstellung des Beatmungsgerätes entweder auf den Atmosphärendruck oder auf einen positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) ab. Die Expiration erfolgt dabei passiv durch die elastischen Rückstellkräfte von Lunge und Brustwand.

1.2.1.1 Volumenkontrollierte Beatmung

Bei volumenkontrollierter Beatmung gibt das Beatmungsgerät während der Inspirationszeit so lange einen konstanten Luftstrom (Fluss) ab, bis ein vorgegebenes Atemzugvolumen erreicht ist. Man spricht daher auch von flusskonstanter Beatmung. Während der flusskonstanten Inspiration steigt der Atemwegsdruck kontinuierlich an. Ist die Inspirationszeit länger gewählt als die Zeit, die bei dem eingestellten Fluss erforderlich ist um das eingestellte Atemzugvolumen zu erreichen, so ergibt sich eine endinspiratorische Pause. In dieser findet kein Gasfluss statt, und der Atemwegsdruck fällt auf das Niveau das erforderlich ist, um bei der gegebenen Compliance das eingeatmete Gasvolumen in der Lunge zu halten. Dieses Druckniveau wird als „Plateaudruck“ bezeichnet. Abbildung 5 zeigt exemplarisch die Fluss- und Druckkurve bei volumenkontrollierter Beatmung mit endinspiratorischer Pause und einem PEEP von 7 cmH₂O.

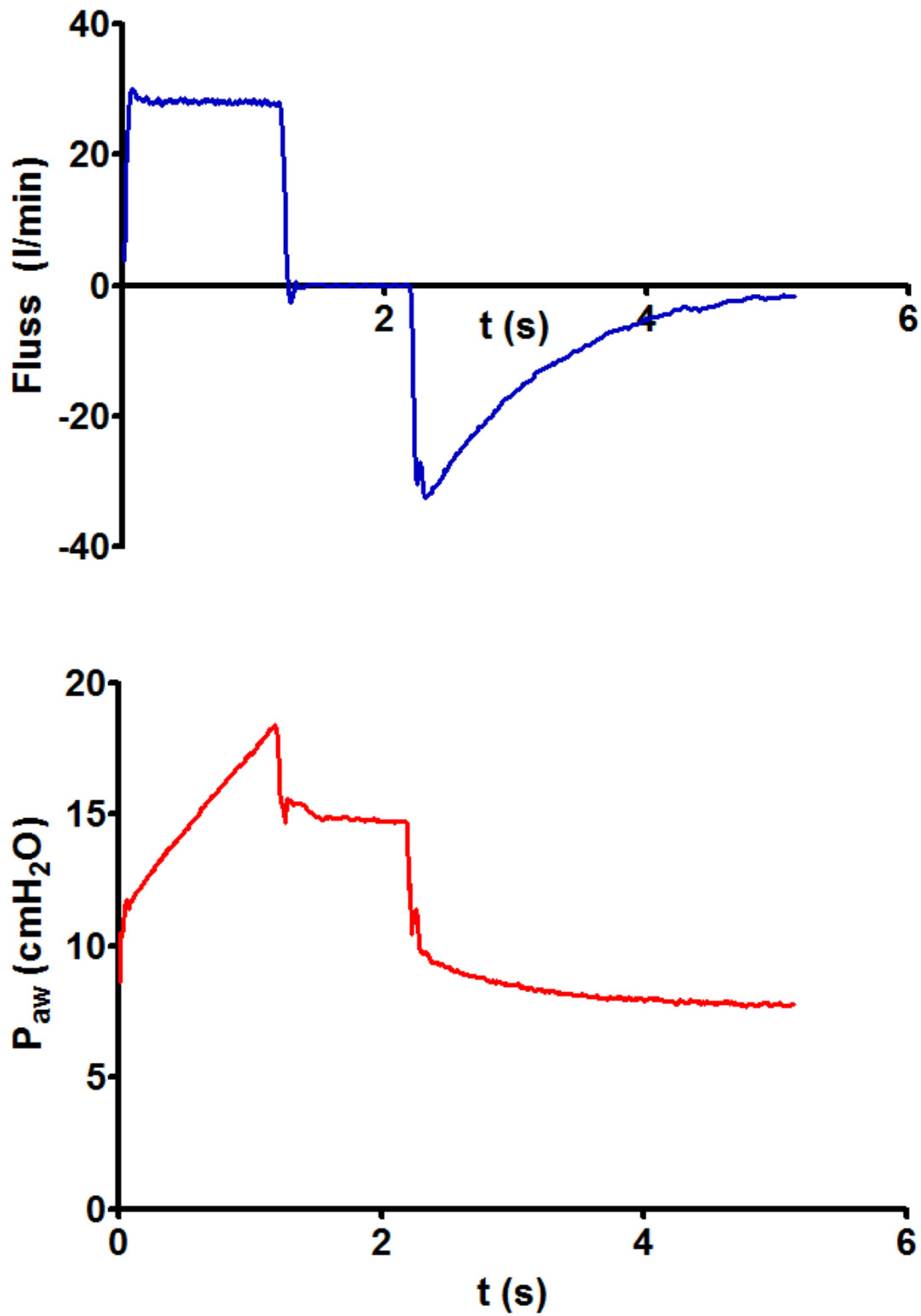


Abbildung 5 Fluss- (oben) und Druckkurve (unten) bei volumenkontrollierter Beatmung mit endinspiratorischer Pause (P_{aw} : Atemwegsdruck in Zentimeter Wassersäule (cmH₂O); t (s): Zeit in Sekunden)

1.2.1.2 Druckkontrollierte Beatmung

Bei druckkontrollierter Beatmung gibt das Beatmungsgerät während der gesamten t_{insp} einen konstanten Druck (Inspirationsdruck, P_{insp}) ab. Lediglich die Geschwindigkeit des Druckanstieges zu Beginn der Inspiration (Rampe) kann bei vielen Beatmungsgeräten verändert werden.

Durch den konstanten positiven Atemwegsdruck ergibt sich ein Fluss zum Patienten hin, der am Ende der Rampe einen Spitzenwert erreicht und danach exponentiell abnimmt. Die Höhe des Flusses und der Verlauf der Flusskurve sind hierbei von der Atemmechanik des Patienten abhängig und variabel. Die Flusskurve der Inspiration bei druckkontrollierter Beatmung ähnelt wie auch die passive Expiration einer Exponentialfunktion, die durch eine Zeitkonstante beschrieben werden kann. Da das Atemzugvolumen (Tidalvolumen, V_T) dem Integral des Flusses über die Zeit entspricht, ist auch dieses unter PCV variabel und abhängig von der Atemmechanik des Patienten. In Abbildung 6 sind exemplarisch die Druck- und Flusskurve bei druckkontrollierter Beatmung zu sehen.

Der Vorteil der druckkontrollierten Beatmung im Vergleich zur volumenkontrollierten Beatmung liegt in niedrigeren Atemwegsdrücken sowie in einer Verbesserung der Oxygenierung. Diese ist vermutlich durch das dezelerierende Flussprofil bedingt, das zu gleichmäßigerer Gasverteilung in der Lunge führt (Abraham und Yoshihara, 1990). In Deutschland ist die druckkontrollierte Beatmung bei Patienten, die an einer Sepsis erkrankt sind, das am häufigsten verwendete kontrollierte Beatmungsverfahren (Schadler et al., 2013).

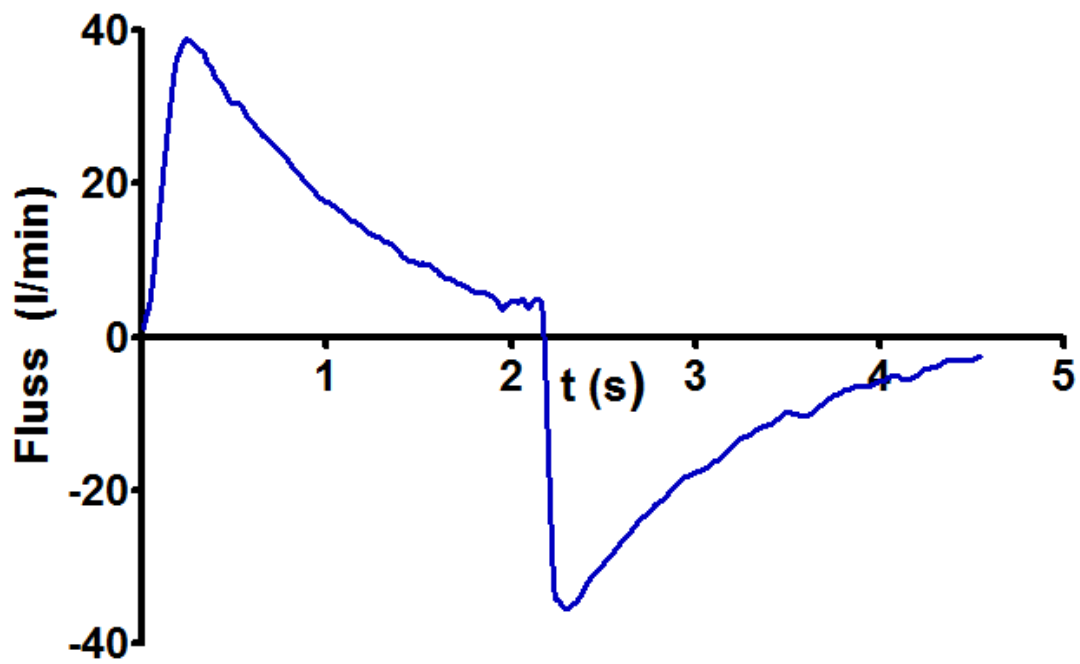
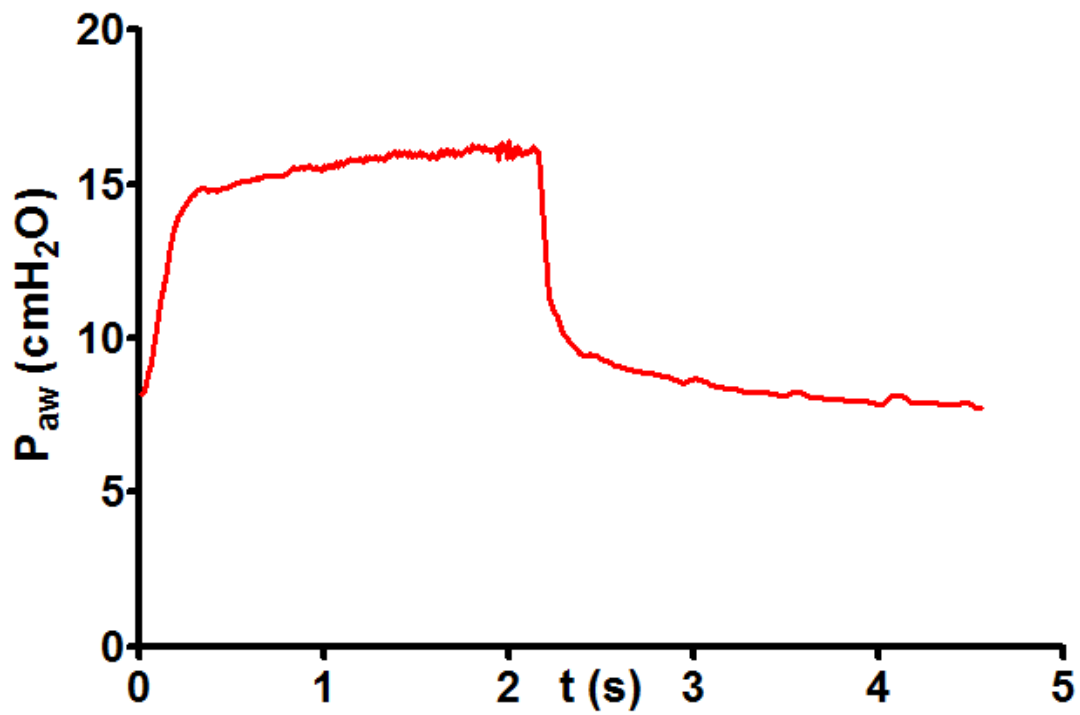


Abbildung 6 Druck- (oben) und Flusskurve (unten) bei druckkontrollierter Beatmung (P_{aw} : Atemwegsdruck in Zentimeter Wassersäule (cmH_2O); t (s): Zeit in Sekunden)

1.2.2 Druckunterstützte Spontanatmung (PSV)

Bei druckunterstützter Spontanatmung (Pressure Support Ventilation, PSV) löst die aktive Inspiration des Patienten die Abgabe eines Unterstützungsdrucks (Pressure Support, PS) durch das Beatmungsgerät aus. Dieser beginnt, wenn die am Beatmungsgerät eingestellte Triggerschwelle überschritten wird und endet, wenn das eingestellte Abbruchkriterium erreicht wird. Als Triggerschwelle wird in der Regel ein bestimmter Inspirationsfluss eingestellt (Flusstrigger), alternativ kann auch ein Drucktrigger zum Einsatz kommen. Flusstrigger reduzieren jedoch im Vergleich zu Drucktriggern die Atemarbeit (Branson et al., 1994) und sind daher in modernen Beatmungsgeräten das Standardverfahren. Als Abbruchkriterium für den PS wird in der Regel das Abfallen des Flusses auf unter 25% des inspiratorischen Spitzenflusses gewählt. Auch unter PSV kann eine Rampe eingestellt werden, die den Druckanstieg zu Beginn der Inspiration verzögert und damit zu niedrigeren initialen Flusswerten führt. Eine Einstellung der Rampe auf Werte über 0,25 Sekunden kann bei COPD-Patienten die Atemarbeit erhöhen (Bonmarchand et al., 1996), bei Patienten mit niedriger Compliance ist vermutlich eine kürzere Rampe empfehlenswert (MacIntyre und Ho, 1991). Häufig wird auf eine individuelle Anpassung der Rampe verzichtet und der an vielen Geräten voreingestellte Standardwert von 0,2 Sekunden belassen.

Auch bei PSV wird zusätzlich zum Unterstützungsdruck in der Regel ein PEEP eingestellt. Dieser dient hauptsächlich zur Verbesserung der Oxygenierung durch Erhöhung der funktionellen Residualkapazität der Lunge. Abbildung 6 zeigt exemplarisch die patientennah gemessene Druck- und Flusskurve bei einem Atemzug unter PSV mit einem PEEP von 10 und einem PS von 12.

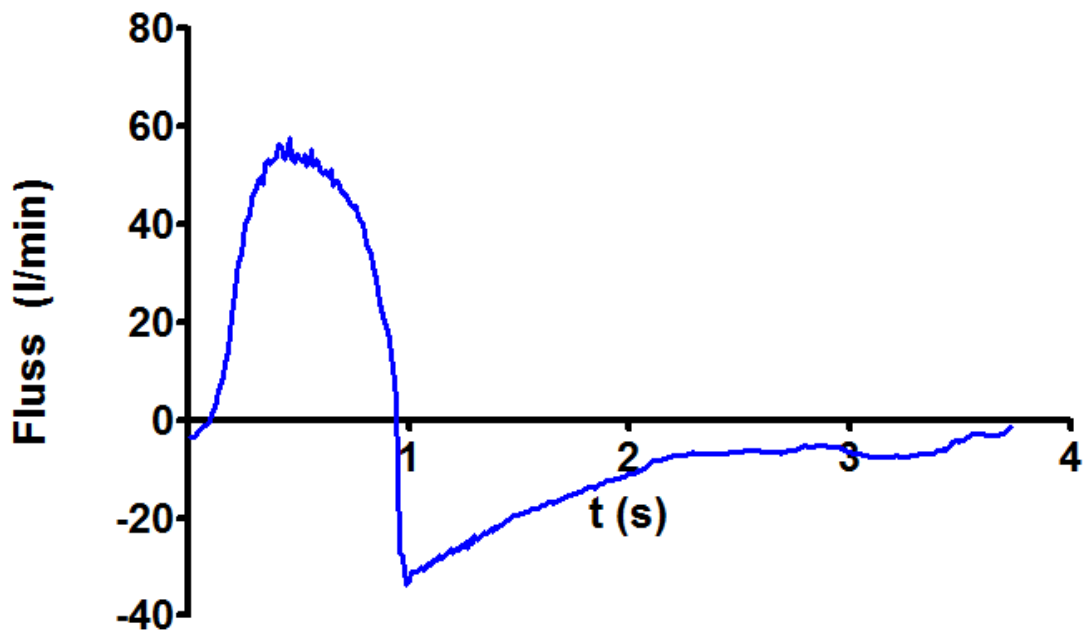
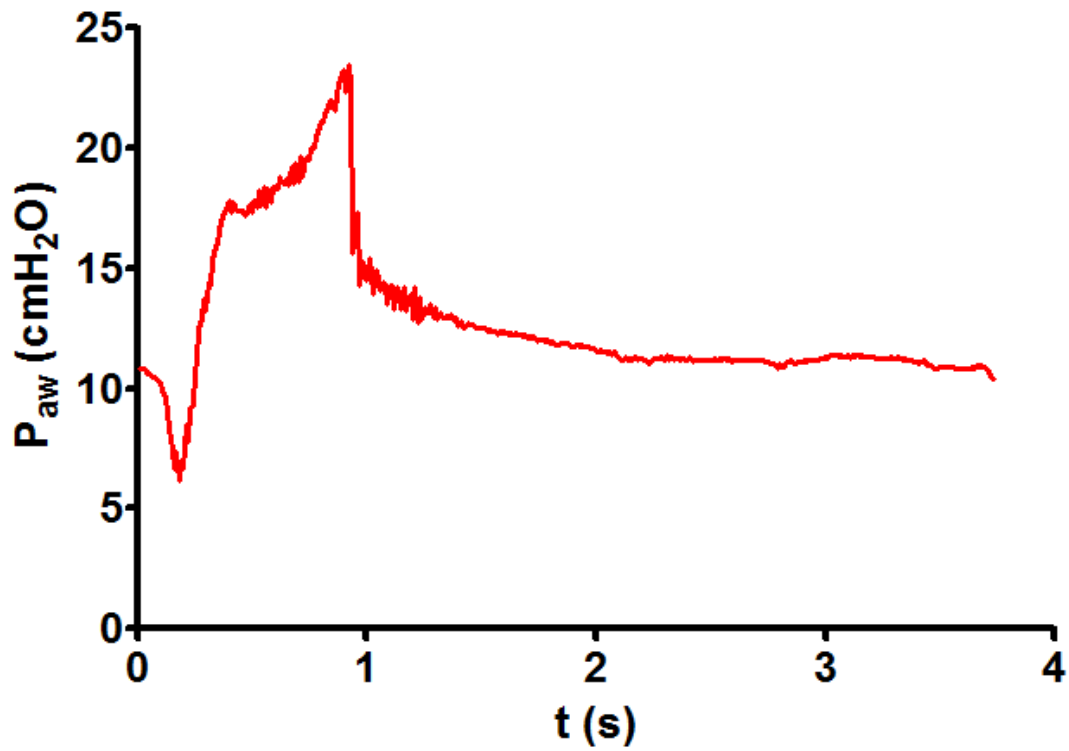


Abbildung 7 Druck- (oben) und Flusskurve (unten) unter PSV; Einstellwerte: PEEP 10 cmH_2O ; Unterstützungsdruck 12 cmH_2O ; Flusstrigger 2l/min, Rampe 0,2 Sekunden, Abbruchkriterium 25%.
 (P_{aw} : Atemwegsdruck in Zentimeter Wassersäule (cmH_2O); t (s): Zeit in Sekunden)

Die Höhe des PS sollte für jeden Patienten engmaschig individuell angepasst werden, um die respiratorische Belastung in einem tolerablen Bereich zu halten und eine Ermüdung des Zwerchfells, die durch zu niedrige Unterstützungsdrücke auftreten kann, zu vermeiden (Brochard et al., 1989). Andererseits ist es durch eine zu hohe Einstellung des PS auch möglich, die Atemarbeit bei PSV auf nahezu Null zu senken (Banner et al., 1994). Aktuelle tierexperimentelle Daten zeigen, dass hierdurch auch unter PSV Zwerchfellatrophien auftreten können, die jenen unter kontrollierter Beatmung ähneln (Hudson et al., 2012). Zudem verschlechtern hohe Unterstützungsdrücke die Ventilation der dorsal liegenden Lungenareale, was mit einer Verschlechterung der Oxygenierung assoziiert ist (Mauri et al., 2013) Es scheint daher sinnvoll zu sein den Unterstützungsdruck individuell so einzustellen, dass sowohl eine Ermüdung der Atemmuskulatur durch Überlastung als auch eine zu große Entlastung derselben vermieden werden.

1.3 Fragestellung und Vorüberlegungen

Wie bereits dargelegt wurde ist bei mit PSV assistiert beatmeten Patienten eine an die Atemarbeit des individuellen Patienten angepasste Einstellung des Unterstützungsdrucks wünschenswert. Zur Berechnung der Atemarbeit ist jedoch die Messung des Ösophagusdrucks oder die Kenntnis der Atemmechanik erforderlich. Die Messung des Ösophagusdrucks ist in der klinischen Praxis mit Schwierigkeiten behaftet, die eine einfachere Methode zur Berechnung der Atemarbeit wünschenswert erscheinen lassen. Die Messung der Atemmechanik unter assistierter Spontanatmung ist jedoch wegen der hohen inter- und intraindividuellen Variabilität des P_{mus} in der Regel nicht möglich, es sei denn der PS wird so hoch eingestellt, dass der P_{mus} vernachlässigbar klein wird (Iotti et al., 1995b). Eine derart hohe Einstellung des PS ist jedoch aus bereits dargelegten Gründen klinisch nicht sinnvoll.

Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass der P_{mus} von Patienten unter assistierter Spontanatmung sich bei einer Änderung des durch das Beatmungsgerät abgegebenen Unterstützungsdrucks nicht sofort verändert, sondern dass die Anpassung an einen PS selbst bei größeren Änderungen erst nach einigen Atemzügen stattfindet (Viale et al., 1998). Dies gibt Grund zu der Annahme, dass

geringfügige Veränderungen des PS für einzelne Atemzüge keinen messbaren Einfluss auf den P_{mus} haben, was die Messung der Atemmechanik unter assistierter Spontanatmung ermöglichen könnte.

1.3.1 Untersuchte Hypothesen

Primäres Ziel dieser Arbeit ist es, die Hypothese zu prüfen, dass durch geringfügige Änderungen des PS (PS-Variationen) für jeweils einen einzigen Atemzug eine Messung der Atemmechanik unter assistierter Spontanatmung möglich ist.

Hierzu soll zunächst die Compliance unter PSV aus der medianen, durch eine solche PS-Variation verursachten Änderung des Atemzugvolumens näherungsweise errechnet werden. Der systematische Fehler, der hierbei durch das Abbruchkriterium für den PS sowie durch die Rampe entsteht, soll berechnet und mit geeigneten Formeln korrigiert werden.

Im Anschluss soll untersucht werden, welche Methode zur Ermittlung der Zeitkonstante unter PSV am besten mit dem Produkt aus mit Hilfe der Referenzmethoden bestimmter Compliance und Resistance korreliert. Hierbei wird zusätzlich zu den etablierten Methoden eine Methode zur Bestimmung der Zeitkonstante vorgeschlagen und untersucht, welche auf Unterteilung der Expiration in 10 Abschnitte gleichen Volumens basiert. Die Resistance soll durch Division der derart ermittelten Zeitkonstante durch die mittels PS-Variationen bestimmte Compliance errechnet werden. Zuletzt soll geprüft werden, ob unter Verwendung der derart bestimmten Compliance und Resistance und die Atemarbeit unter PSV mit akzeptabler Genauigkeit berechnet werden kann.

1.3.2 Vorüberlegungen zu den Referenzmethoden

Um die Hypothese zu prüfen, dass die Compliance und Resistance unter assistierter Beatmung mit Hilfe der PS-Variationen bestimmt werden kann, muss eine Referenzmessung von Compliance und Resistance erfolgen. Klassischerweise erfolgt eine solche Messung unter kontrollierter Beatmung, weil die

Bewegungsgleichung (2) hierunter eindeutig lösbar ist. Durch mit der Spontanatmung einhergehende Änderungen der funktionellen Residualkapazität kann es jedoch zu Veränderungen der Atemmechanik kommen, was den Vergleich zwischen der experimentellen Methode und den Referenzwerten unter kontrollierter Beatmung erschwert (Younes et al., 2001b).

Auch die Bestimmung der Atemmechanik mit Hilfe des Ösophagusdrucks hat als Referenzmethode Limitationen. So ist die Verwendung des Ösophagusdrucks zur Abschätzung des mittleren intrapleurale Drucks nur näherungsweise richtig (Loring et al., 2010), außerdem können kardiale Oszillationen und andere Artefakte die Messergebnisse verfälschen (Schuessler et al., 1997).

Für die vorliegende Arbeit wurden daher sowohl die unter kontrollierter Beatmung bestimmte Atemmechanik als auch die mit Hilfe des Ösophagusdrucks unter assistierter Spontanatmung bestimmte Atemmechanik als Referenzwerte verwendet. Um die Genauigkeit der Resultate besser einordnen zu können wurden auch beide Referenzwerte miteinander verglichen.

Die durch PS-Variationen bestimmte Compliance und Resistance sollte dazu verwendet werden, um mit Hilfe der Bewegungsgleichung des respiratorischen Systems die Atemarbeit nicht-invasiv zu berechnen. Die Referenzmethode zur Berechnung der Atemarbeit ist die Campbell-Methode (Sassoon und Mahutte, 1998). Bei dieser Methode werden auch intratidale Schwankungen von Compliance und Resistance sowie ein eventuell vorhandener intrinsischer PEEP berücksichtigt. Bei der Berechnung der Atemarbeit aus der Bewegungsgleichung wird hingegen von einer konstanten Compliance und Resistance ausgegangen und die durch einen eventuell vorhandenen intrinsischen PEEP entstehende zusätzliche Atemarbeit nicht berücksichtigt. Um die Größe dieser Störfaktoren zu untersuchen, wurde die Atemarbeit daher neben der Campbell-Methode zusätzlich durch Einsetzen der unter kontrollierter Beatmung und mit Hilfe des Ösophagusdrucks bestimmten Referenzwerte für Compliance und Resistance in die Bewegungsgleichung berechnet, und diese Werte ebenfalls mit mit der Campbell-Methode verglichen.

2. Material und Methoden

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine klinische Machbarkeitsstudie geplant, bei der zuständigen Ethikkommission beantragt und auf den operativen Intensivstationen des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel durchgeführt.

2.1 Klinische Studie

Nach positiver Beurteilung des Ethikantrags (Aktenzeichen A 125/12) durch die Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität Kiel wurde mit der Rekrutierung von Patienten für die Studie begonnen. Die Studie wurde unter Beachtung der Deklaration von Helsinki (The World Medical Association, 2008) durchgeführt.

Die Einschlusskriterien für die Studie erfüllten alle volljährigen Patienten, die aus medizinischen Gründen beatmet wurden und bei denen eine unterstützte Spontanatmung möglich und erwünscht war. Ausschlusskriterien waren offene Lungenverletzungen, instabile Verletzungen der Wirbelsäule und des Schädels, hämodynamische Instabilität, Schwangerschaft und schwere obstruktive Lungenerkrankungen.

Vor Beginn der Studie erfolgte die mündliche und schriftliche Aufklärung der Patienten. Im Anschluss daran wurde deren schriftliche Einwilligung eingeholt. Bei nicht einwilligungsfähigen Patienten wurde mit Hilfe der nächsten Angehörigen der mutmaßliche Wille der Patienten ermittelt. Falls noch keine gesetzliche Betreuung vorlag, wurde beim Amtsgericht Kiel eine solche beantragt und der nächste Angehörige als Betreuer vorgeschlagen. Sobald eine gesetzliche Betreuung vorlag, wurde die dem mutmaßlichen Willen des Patienten entsprechende schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme durch den gesetzlichen Betreuer erteilt.

2.1.1 Messaufbau für die Studie

Alle Patienten wurden mit dem Intensivbeatmungsgerät Evita XL (Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) beatmet. Zur Messung von Atemwegsdruck (P_{aw}), Ösophagusdruck (P_{es}) und Atemgasfluss (\dot{V}) wurde ein Bicore2 – Messgerät verwendet (Carefusion, Yorba Linda, CA, USA), das über ein USB – Schnittstellenkabel mit einem Laptop-Computer (Betriebssystem: Windows XP, Microsoft, Seattle, USA) verbunden wurde. Der Gasfluss wurde mit dem „AVEA Adult Flow Sensor“, der Ösophagusdruck mit dem „SmartCath Esophageal Pressure Monitoring Tube Set“ (beide Carefusion, Yorba Linda, USA) gemessen. Zur Messung des Atemwegsdrucks wurde das „Avea Varflex Tracheal Pressure Monitor Extension Tubing“ (Carefusion, Yorba Linda, USA) am Filter zwischen Y-Stück und Tubus angebracht und mit dem Bicore2 verbunden. Zur Aufzeichnung der Daten wurde die Software Polybench (Applied Biosignals GmbH, Weener, Deutschland) verwendet, mit der auch die Online-Präsentation der Messdaten während der Aufzeichnung möglich ist, was zur Verifikation der korrekten Lage des Ösophaguskatheters durch visuelle Beurteilung der kardialen Oszillationen und ein endexpiratorisches Okklusionsmanöver (Baydur et al., 1982) sowie zur Kontrolle der korrekten Aufzeichnung der Daten genutzt wurde. Die Aufzeichnungsfrequenz für P_{aw} , P_{es} und \dot{V} betrug 100 Hertz (Hz).

Zusätzlich wurden alle Einstellparameter und Messwerte des Beatmungsgerätes über dessen Medibus-Schnittstelle mit Hilfe eines seriellen Verbindungskabels an den Laptop-Computer übertragen und dort mit der für derartige Aufzeichnungen entwickelten Software „Datenaufnahme Evita“ (Dieter Weismann, Groß Grönau, Deutschland) aufgezeichnet.

2.1.2 Durchführung der Studie

Zu Beginn der Studie musste entschieden werden, ob zuerst die experimentelle Messung der Atemmechanik durch PS-Variationen unter assistierter Spontanatmung oder die Referenzmessung unter kontrollierter Beatmung erfolgen sollte. Bei Patienten, die zu Beginn der Studie bereits spontan atmeten, erfolgte diese Entscheidung nach einem Zufallsprinzip. Bei Patienten, die zu Beginn der Studie

noch kontrolliert beatmet waren, wurde in jedem Fall zunächst die Referenzmessung unter kontrollierter Beatmung durchgeführt und die Patienten anschließend unter Verringerung der Sedierungstiefe in die assistierte Spontanatmung überführt.

2.1.2.1 Datenaufzeichnung unter assistierter Spontanatmung und Durchführung der PS-Variationen

Die experimentelle Messung erfolgte stets unter PSV. Falls erforderlich, wurde der Beatmungsmodus hierzu entsprechend umgestellt. Hierbei wurden folgende Parameter bei allen Patienten einheitlich eingestellt:

- Flusstrigger 2 l/min
- Abbruchkriterium für den PS 25% des Spitzenflusses
- Druckanstiegsgeschwindigkeit (Rampe) 0,2 s

Der PEEP sowie der PS wurden zunächst auf dem vom Stationsarzt eingestellten Wert belassen. Sobald eine assistierte Spontanatmung vorlag und die Messgeräte angeschlossen waren, wurde die Datenaufzeichnung gestartet und mit der Durchführung der PS-Variationen begonnen. Hierzu wurde nach 5 bis 10 Atemzügen der PS für einen einzigen Atemzug um 1 cmH₂O verändert und für den folgenden Atemzug sofort wieder auf den Ausgangswert zurückgestellt. Anschließend wurde 5 bis 10 Atemzüge lang gewartet, bis der PS erneut um 1 cmH₂O verändert und wieder auf den Ausgangswert zurückgestellt wurde. Dieser Vorgang wurde 20 bis 30 mal wiederholt. Schließlich erfolgten in gleicher Weise alle 5 bis 10 Atemzüge Änderungen des PS um 2 cmH₂O, die ebenfalls 20 bis 30 mal wiederholt wurden. Durch dieses Vorgehen wurden bei jedem Patienten jeweils mindestens 20 PS-Variationen um 1 und 2 cmH₂O durchgeführt.

2.1.2.2 Datenaufzeichnung unter kontrollierter Beatmung

Zur Messung der Atemmechanik unter kontrollierter Beatmung wurde der Beatmungsmodus, falls dies noch nicht geschehen war, auf druckkontrollierte Beatmung umgestellt. Die Rampe wurde hierbei wie unter PSV auf 0,2 s eingestellt bzw. belassen. Die Sedierung der Patienten wurde gemäß dem gängigen Analgosedierungsschema der Intensivstation vorübergehend vertieft, bis die Sedierung einem Wert von -4 bis -5 auf der Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) (Sessler et al., 2002) entsprach.

Um eine möglichst valide Messung der Atemmechanik zu ermöglichen, wurden die Inspirationszeit und Atemfrequenz unter druckkontrollierter Beatmung bei jedem Patienten so angepasst, dass es sowohl am Ende jeder Inspiration als auch am Ende jeder Expiration zu einem nahezu vollständigen Druckausgleich kam. Hierzu wurde ein Abfallen der Flusskurve auf die Nulllinie am Ende der In- und Expiration als Kriterium verwendet. Der Inspirationsdruck wurde so titriert, dass ein adäquates Atemminutenvolumen für jeden Patienten resultierte. Die Abwesenheit von spontaner Atemaktivität wurde durch klinische Beobachtung des Patienten sowie durch visuelle Analyse der Fluss- und Druckkurven (P_{aw} und P_{es}) bestätigt. Trat unter einer Sedierungstiefe (RASS) von -5 immer noch spontane Atemaktivität auf, wurden die Patienten zusätzlich mit 0,6 mg pro kg Körpergewicht Rocuronium („Esmeron“, MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Deutschland) relaxiert.

Sobald die Patienten stabil und ohne Spontanaktivität druckkontrolliert beatmet waren, wurden mindestens 10 Atemzüge aufgezeichnet. Zusätzlich wurde bei jedem Patienten eine quasistatische Druck-Volumenschleife (Low-Flow-Loop) und eine Phase mit flusskonstanter volumenkontrollierter Beatmung aufgezeichnet.

2.2 Vorverarbeitung der aufgezeichneten Daten

Die Rohdaten für P_{aw} , P_{es} und \dot{V} wurden durch Polybench im Format „comma-separated-variables“ (.csv) gespeichert. Die Daten wurden mit der Tabellenkalkulation Excel für Mac 2011 (Microsoft, Seattle, USA) eingelesen und anschließend zunächst in das .xlsx-Format konvertiert.

2.2.1 Detektion von Inspirations- und Expirationsbeginn

Für alle weiteren Auswertungen war eine zuverlässige und sensitive Erkennung von Inspiration und Expiration unerlässlich.

Als Bedingung für den Inspirationsbeginn wurde hierzu definiert, dass der Fluss erstmalig seit der letzten erkannten Expiration 1 l/min (zum Patienten hin gerichtet) übersteigt, und außerdem für die nächsten 100 ms (entspricht bei der verwendeten Aufzeichnungsgeschwindigkeit von 100 Hz 10 Messpunkten) über dieser Grenze bleibt. Als Expirationsbeginn wurde der Punkt definiert, an dem der Fluss nach einer Inspiration erstmalig wieder -1 l/min unterschreitet, und ebenfalls für die nächsten 100ms unterhalb dieser Schwelle verbleibt. Hierdurch wurde eine halbautomatische Auswertung der Atemzüge möglich, die praktisch keine manuellen Korrekturen mehr erforderte.

2.2.2 Berechnung des Atemzugvolumens

Das Atemzugvolumen wurde mit Excel durch Integration des Flusssignals berechnet, das hierzu von l/min in l/s umgerechnet und über jeden Atemzug aufsummiert wurde.

$$V = \int \dot{V} * dt \quad (13)$$

Um Fluktuationen aufgrund von Leckagen im Beatmungssystem oder Messungenauigkeiten zu vermindern, wurde das Volumen mit jedem detektierten Inspirationsbeginn wieder auf 0 zurückgesetzt.

2.3 Referenzmessungen der Atemmechanik

Die mit Hilfe der PS-Variationen experimentell ermittelten Daten zur Atemmechanik sollten mit Referenzwerten verglichen werden. Da es keinen eindeutigen wissenschaftlichen Konsens darüber gibt, welche Referenzmethode zur Ermittlung der Compliance unter Spontanatmung am aussagekräftigsten ist, wurden zwei Referenzmethoden verwendet und verglichen. Zum einen wurde die Atemmechanik unter kontrollierter Beatmung ermittelt (Referenz 1), zum anderen wurde mit Hilfe des Ösophagusdrucks als Surrogat für den intrapleurale Druck die Atemmechanik unter Spontanatmung errechnet (Referenz 2).

2.3.1 Messung der Atemmechanik unter kontrollierter Beatmung (Referenz 1)

Zur Berechnung der Referenzwerte für die Atemmechanik unter kontrollierter Beatmung wurden zunächst Fluss-, Druck- und Volumensignal über fünf druckkontrollierte Atemzüge gemittelt. Die gemessenen Werte wurden dann zur Auflösung der Gleichung

$$P_{aw} = \dot{V}(t) * R + V(t) * \frac{1}{C} + PEEP \quad (14)$$

verwendet. Hierzu wurde die Funktion von Microsoft Office Excel 2011 verwendet, welche eine lineare Regression mit der Methode der kleinsten Quadrate durchführt. P_{aw} ist hierbei die unabhängige Variable, während \dot{V} und V die abhängigen Variablen darstellen. Da der PEEP ein bekannter Messwert war (intrinsischer PEEP wurde durch die Art der Ventilatoreinstellung vermieden), wurde über den gesamten gemittelten Atemzug der 100ms vor Inspirationsbeginn gemessene PEEP vom Atemwegsdruck abgezogen. Somit ergab sich

$$P_{aw} - PEEP_{aw} = \dot{V}(t) * R + V(t) * \frac{1}{C} \quad (15)$$

2.3.2 Messung der Atemmechanik mit Hilfe des Ösophagusdrucks (Referenz 2)

Als zweite Referenzmethode zur Bestimmung der Atemmechanik unter assistierter Beatmung wurden zunächst Lungencompliance (C_{Lunge}) und Lungenresistance (R_{Lunge}) mit Hilfe des aufgezeichneten Ösophagusdrucks bestimmt. Als Ausgangswert wurde der $PEEP_{es}$ ebenfalls 100 ms vor Inspirationsbeginn gemessen. Aufgrund des gegenläufigen Verhaltens von P_{es} und P_{aw} bei PSV (P_{es} wird, da er mit dem Pleuradruck korreliert, während der Inspiration im Vergleich zum $PEEP_{es}$ negativer, während der P_{aw} gegenüber dem $PEEP_{aw}$ ansteigt) musste die Gleichung folgendermaßen formuliert werden:

$$P_{aw} - PEEP_{aw} + PEEP_{es} - P_{es} = \dot{V}(t) * R_{Lunge} + V(t) * \frac{1}{C_{Lunge}} \quad (16)$$

Diese Gleichung konnte dann, wie zuvor schon für die kontrollierte Beatmung beschrieben, mit Hilfe eines Least Squares Fits für alle Zeitpunkte einer Inspiration gelöst werden. Die so ermittelten Werte für die Atemmechanik erfassen hauptsächlich die mechanischen Eigenschaften der Lunge. Die mechanischen Eigenschaften der Thoraxwand können nur unter kontrollierter Beatmung sicher erfasst werden (Banner, 1995). Daher wurden zusätzlich bei mindestens fünf druckkontrollierten Atemzügen pro Patient die Compliance (C_{cw}) und Resistance (R_{cw}) der Thoraxwand ermittelt. Hierzu wurde die Bewegungsgleichung unter kontrollierter Beatmung mit Hilfe des Ösophagusdrucks aufgelöst:

$$P_{es} - PEEP_{es} = \dot{V}(t) * R_{cw} + V(t) * \frac{1}{C_{cw}} \quad (17)$$

Aus allen ausgewerteten kontrollierten Atemzügen wurden gemäß Gleichung (17) R_{cw} und C_{cw} mittels Least Squares Fit berechnet und es wurde der Median aus den berechneten Einzelwerten jedes Patienten gebildet. Die Werte für die mit Hilfe des Ösophagusdrucks bestimmte Compliance ($C_{rs,P_{es}}$) und Resistance ($R_{rs,P_{es}}$) des respiratorischen Systems unter assistierter Spontanatmung wurden nun gemäß Gleichung (3) und (4) als Summe aus C_{cw} und C_{Lunge} sowie aus R_{cw} und R_{Lunge} berechnet.

2.3.3 Referenzwerte für die Zeitkonstante

Als Referenzwert für die Zeitkonstante wurde zum einen das Produkt aus der wie beschrieben unter kontrollierter Beatmung bestimmten Resistance und Compliance (RC_{CMV}), zum anderen das Produkt aus der mit Hilfe des Ösophagusdrucks bestimmten Resistance und Compliance (RC_{es}) verwendet.

$$RC_{CMV} = R_{rs, CMV} * C_{rs, CMV} \quad (18)$$

$$RC_{es} = R_{rs, P_{es}} * C_{rs, P_{es}} \quad (19)$$

2.3.4 Referenzmessung der Atemarbeit

Als Referenz wurde die Atemarbeit mit der Campbell-Methode aus dem gemessenen Ösophagusdruck berechnet. Hierzu wurde die Atemarbeit in ihre Lungen- (WOB_{Lunge}) und Thoraxwandkomponente (WOB_{CW}) aufgeteilt. Die hierfür notwendige Chest-Wall-Compliance wurde wie oben beschrieben mittels Least Squares Fit aus dem unter kontrollierter Beatmung gemessenen Ösophagusdruck berechnet. Die Werte für Druck und Volumen wurden in die SI-Einheiten Pascal und Kubikmeter transformiert. Anschließend wurde ermittelt, an welchem Punkt der Inspiration der P_{es} den endexpiratorischen P_{es} ($PEEP_{es}$) wieder überschreitet. Der Anteil des Tidalvolumens bevor dies eintrat wurde dem Patienten zugerechnet ($V_{Patient}$). Anschließend konnte WOB_{CW} mit der Formel

$$WOB_{CW} = \frac{V_{Patient}}{2 * C_{CW}} \quad (20)$$

berechnet werden. Die Atemarbeit der Lunge wurde nun durch Aufsummieren der Differenz zwischen P_{es} und $PEEP_{es}$ und Multiplikation mit der zum jeweiligen Zeitpunkt aufgetretenen Volumenänderung berechnet:

$$WOB_{Lunge} = (PEEP_{es} - P_{es}) * \Delta VT \quad (21)$$

2.4 Bestimmung der respiratorischen Zeitkonstante unter PSV

Aufgrund der in der Einleitung erwähnten Unklarheit bezüglich des optimalen Abschnitts der Expiration zur Bestimmung der Zeitkonstante unter PSV wurde eine Methode entwickelt, deren Ergebnisse unter PSV mit verschiedenen unter CMV etablierten Methoden verglichen wurden. Als Referenzwerte dienten die wie in Gleichung (18) und (19) beschrieben berechneten RC_{CMV} und RC_{ES} .

Für die Bestimmung der Zeitkonstante unter PSV wurde zunächst die expiratorische Fluss-Volumenkurve in 10 Abschnitte gleichen Volumens unterteilt (Abbildung 8). Daraufhin wurde die Zeitkonstante bei 50 assistierten Atemzügen für alle acht Einzelabschnitte zwischen 90 und 10% des ausgeatmeten Volumens separat aus der Steigung der jeweiligen Regressionsgeraden berechnet ($\tau_{individuell}$). Für jeden Einzelabschnitt wurde der Determinationskoeffizient (r^2) der Regressionsgerade separat bestimmt. Anschließend wurde pro Atemzug der Mittelwert aus allen einzelnen Zeitkonstanten gebildet, die auf einer Regressionsgeraden mit einem r^2 von $> 0,95$ beruhten. Dadurch wurden nur nahezu linear verlaufende Abschnitte der expiratorischen Fluss-Volumen-Kurve für die Bildung der Zeitkonstante verwendet. Auf diese Weise sollte erreicht werden, dass nur solche Unterabschnitte für die Bildung der Zeitkonstante verwendet wurden, bei denen eine weitgehend passive Expiration vorlag.

Zudem wurde die Zeitkonstante mit den etablierten Methoden nach Brunner (Brunner et al., 1995) durch Division des expiratorischen Tidalvolumens durch den expiratorischen Spitzenfluss sowie nach Lourens (Lourens et al., 2000) durch Division von 75% des expiratorischen Tidalvolumens durch den zu diesem Zeitpunkt gemessenen Fluss, sowie gemäß der kürzlich vorgestellten Methode nach Al-Rawas (Al-Rawas et al., 2013) berechnet, bei der die Steigung der Regressionsgerade zwischen 0,1 und 0,5 Sekunden nach Expirationsbeginn verwendet wird. Diese Methoden wurden ebenfalls mit RC_{CMV} und RC_{PES} verglichen.

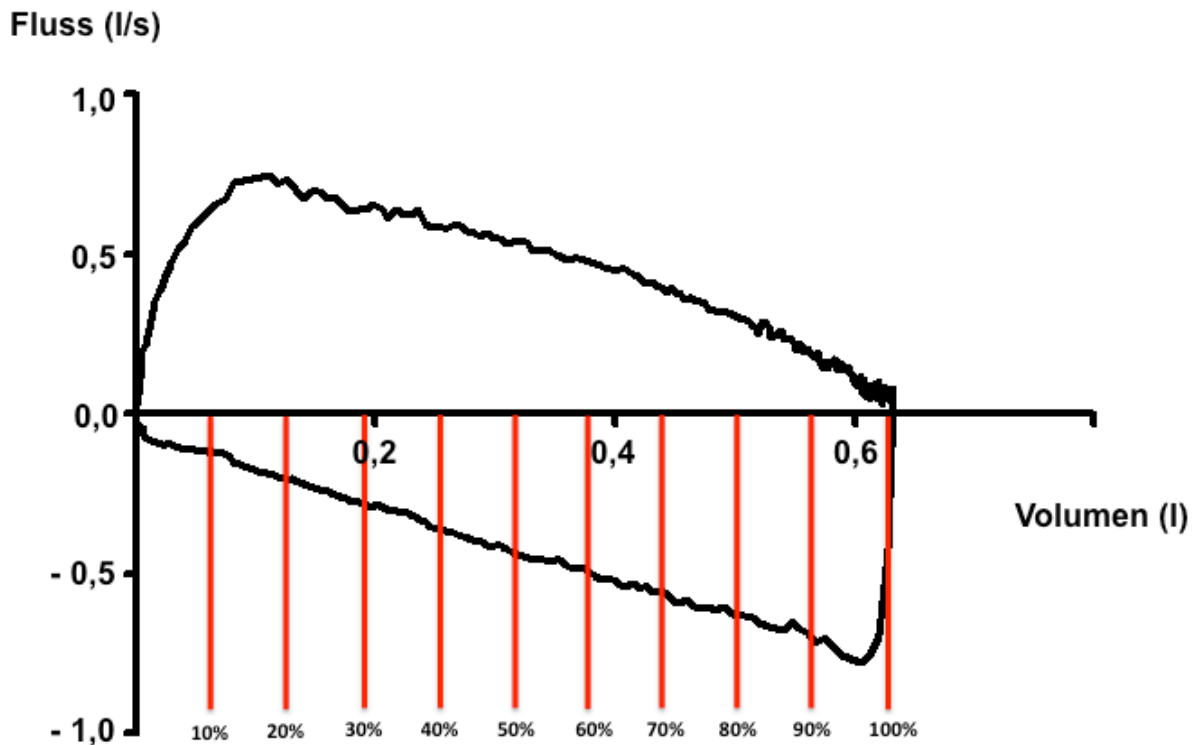


Abbildung 8 Schematische Darstellung der Unterteilung der expiratorischen Fluss-Volumen-Kurve in 10 Abschnitte gleichen Volumens für die Ermittlung der Zeitkonstante. Bei der Berechnung der Zeitkonstante $\tau_{\text{individuell}}$ wurden der erste und der letzte Abschnitt ignoriert, so dass nur die 8 Abschnitte zwischen 90% und 10% des ausgeatmeten Tidalvolumens Verwendung fanden.

2.5 Berechnung der Compliance aus PS-Variationen

In der Annahme, dass sich bei einem plötzlichen geringfügigen Anstieg des Unterstützungsdrucks (PS) die Eigenanstrengung des Patienten nicht sofort verändert, wurde die aus den PS – Variationen ermittelte Compliance gemäß folgender Gleichung berechnet:

$$C_{rs, PSV} = \frac{\Delta V \text{ (in ml)}}{\Delta PS \text{ (in cmH}_2\text{O)}} \quad (22)$$

Da für die Studie nur sehr kleine Variationen des PS um maximal 2 cmH₂O vorgenommen wurden, kam der Bestimmung der tatsächlichen Druckdifferenz (ΔPS) große Bedeutung zu. Wie auch in Abbildung 7 und 9 zu erkennen, ist der tatsächliche Atemwegsdruck während der Inspiration auch nach Ende der Rampe nicht konstant. Verwendet man ausschließlich die Differenz zwischen den Einstellwerten des PS vor und nach der PS-Variation, so kann dies bei der Ermittlung der Compliance einen nicht unerheblichen Fehler verursachen. Als ΔPS wurde daher bei jeder ausgewerteten PS-Variation die patientennah gemessene Änderung des inspiratorischen Atemwegsmitteldrucks in die Gleichung eingesetzt.

Um zu untersuchen, welche Höhe der PS-Variationen besser zur Bestimmung der Compliance geeignet ist, wurde die Compliance separat aus PS-Variationen um ± 1 ($C_{rs,PSV\pm 1}$) und ± 2 ($C_{rs,PSV\pm 2}$) bestimmt und beide Höhen unabhängig voneinander ausgewertet.

Um zu verhindern, dass zufällige starke Änderungen des Atemzugvolumens den Messwert für die Compliance zu sehr verfälschen, wurde der Median aus allen PS-Variationen um ± 1 und ± 2 cmH₂O gebildet, da dieser weniger anfällig gegenüber Ausreißern als der Mittelwert ist. Um das Abbruchkriterium von 25% des inspiratorischen Spitzenflusses und die eingestellte Rampe (T_{Rampe}) zu berücksichtigen, wurden zwei unterschiedliche mathematische Korrekturansätze gewählt, die im folgenden erläutert werden sollen.

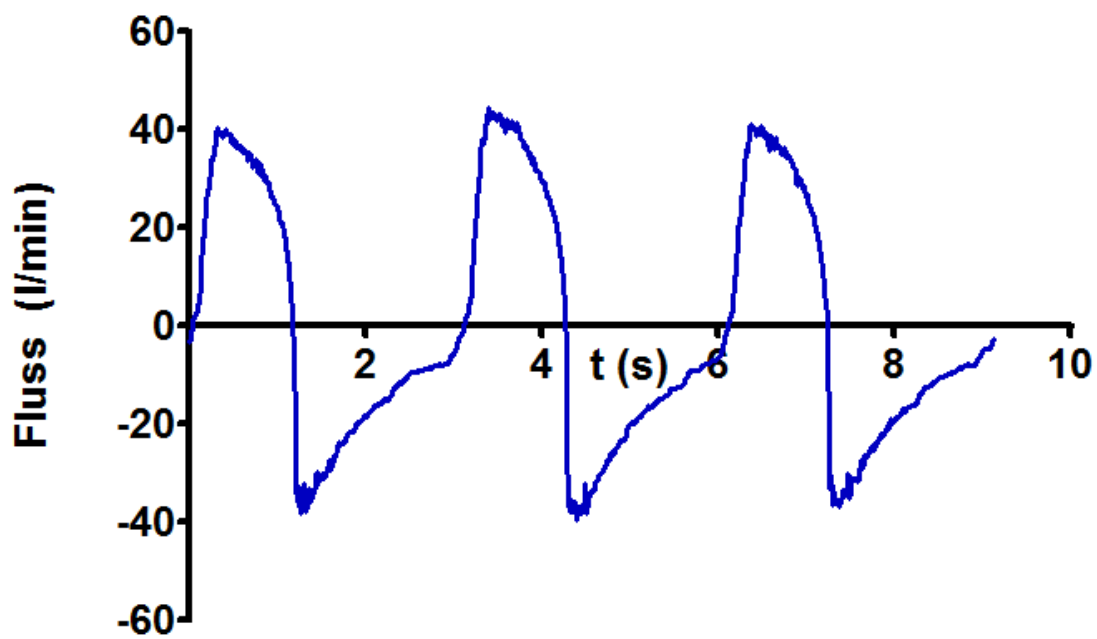
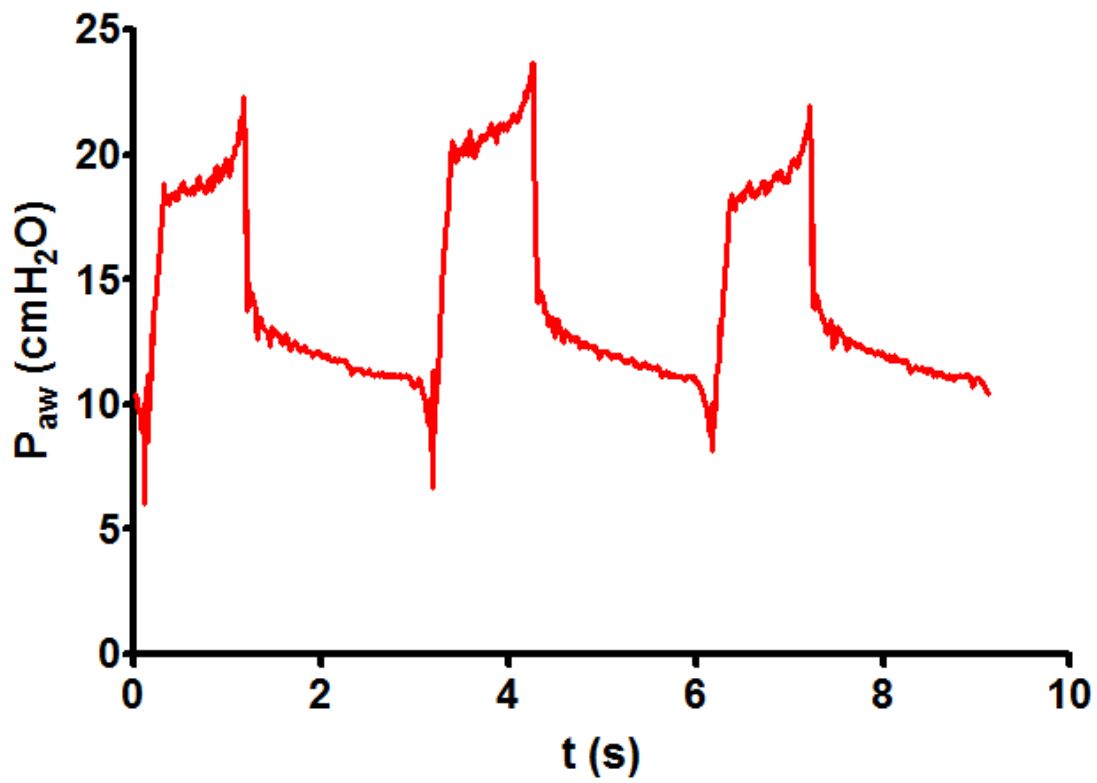


Abbildung 9 Druck- (oben) und Flusskurve bei PS-Variation um $+2 \text{ cmH}_2\text{O}$. Der PS wurde beim zweiten Atemzug von vorher 9 auf 11 cmH_2O erhöht und danach wieder auf den Ausgangswert zurückgestellt. P_{aw} : Atemwegsdruck in Zentimeter Wassersäule (cmH_2O); t (s): Zeit in Sekunden (s)

2.5.1 Berücksichtigung des Fehlers durch Abbruchkriterium und Rampe

Sowohl die durch T_{Rampe} bedingte Verzögerung des Druckanstiegs zu Beginn der Inspiration als auch der Abbruch des Drucks beim Unterschreiten von 25% des Spitzenflusses führen dazu, dass die mittels PS-Variationen bestimmte Compliance den tatsächlichen Wert unterschätzt. Das Ausmaß dieses Effekts ist abhängig von der tatsächlichen Inspirationszeit (T_{insp}) und der respiratorischen Zeitkonstante. Um die mittels PS-Variationen erhaltenen Werte auch quantitativ mit den Referenzwerten vergleichbar zu machen, muss dieser Fehler mathematisch korrigiert werden. Dies wurde mit Hilfe des Einkompartimentmodells der Atemmechanik durchgeführt.

Bei einem solchen Modell ist der Fluss bei druckkonstanter Inspiration rechnerisch nach etwa 3 Zeitkonstanten auf 5% des Spitzenflusses abgefallen, was einen nahezu vollständigen Druckausgleich und damit die Berechnung der Compliance ermöglicht. Auch die Berechnung der Compliance aus der durch eine Änderung des Drucks erzeugten Volumenänderung ist unter diesen Bedingungen mit akzeptabler Genauigkeit möglich. Abbildung 10 zeigt die simulierte Fluss- und Volumenkurve bei einer idealisierten druckkonstanten Inspiration vor und nach einer Variation des Atemwegsdruckes um 2 cmH₂O.

Das Abbruchkriterium von 25% des Spitzenflusses wird rechnerisch hingegen bereits nach $\text{LN}(0,25)$ (also etwa 1,386) Zeitkonstanten erreicht. Wird die Inspiration zu diesem Zeitpunkt abgebrochen, dann führt das zu einem Unterschätzen der Compliance. Abbildung 11 zeigt im Vergleich mit Abbildung 10 den hierdurch entstehenden Fehler bei der Berechnung der Compliance aus einer Druckänderung.

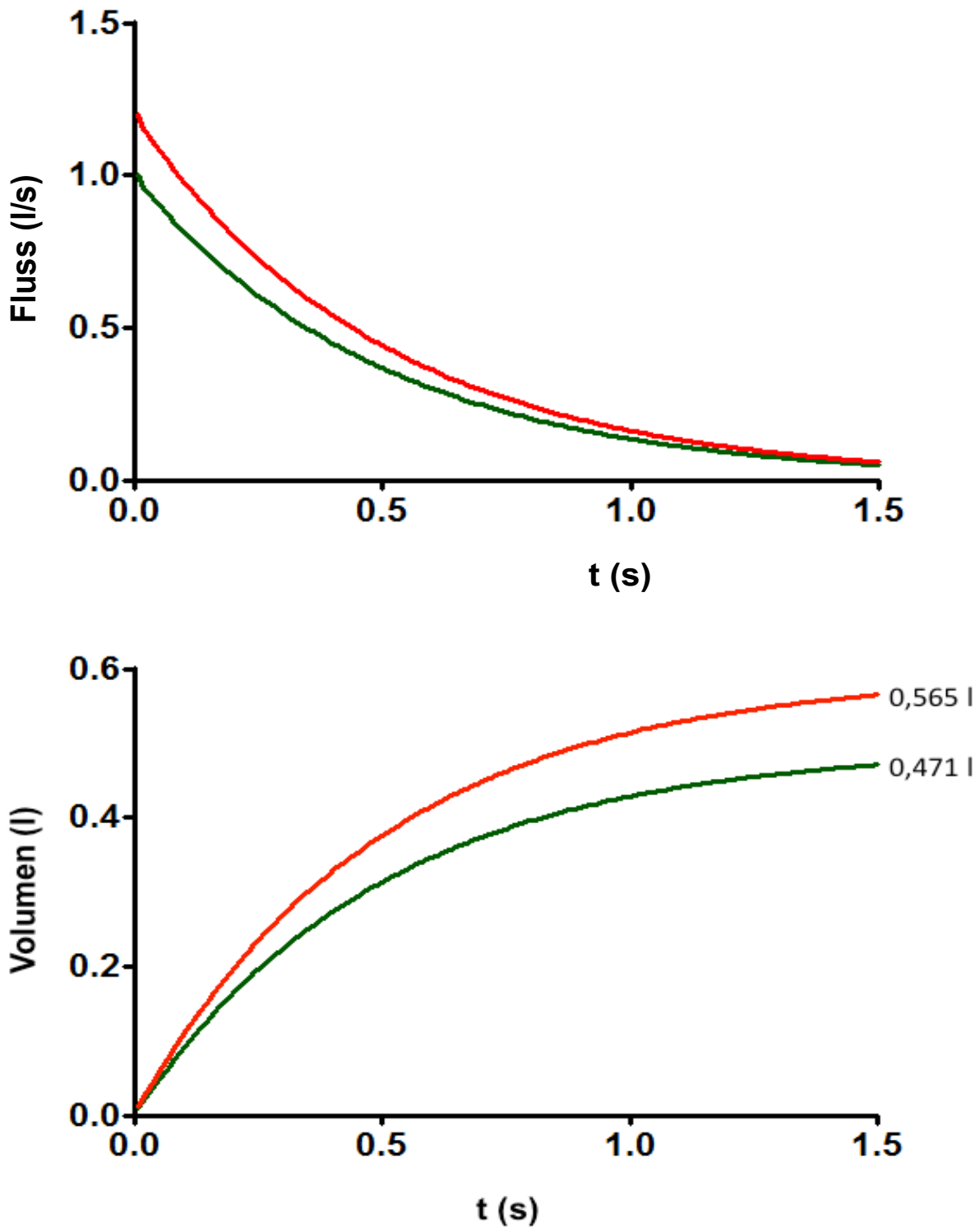


Abbildung 10 Fluss- und Volumenkurven bei einer simulierten druckkonstanten Inspiration mit einem Atemwegsdruck von 10 (untere, grüne Kurve) und 12 (obere, rote Kurve) cmH₂O und einer Inspirationszeit von 3 Zeitkonstanten. Die aus der Druckänderung bestimmte Compliance weicht mit 47 ml/cmH₂O $((565-471)/2)$ nur geringfügig vom tatsächlichen Wert von 50 ml/cmH₂O ab. Simulierte Werte: Compliance 50 ml/cmH₂O, Resistance 10 cmH₂O/l/s, Zeitkonstante 0,5 Sekunden

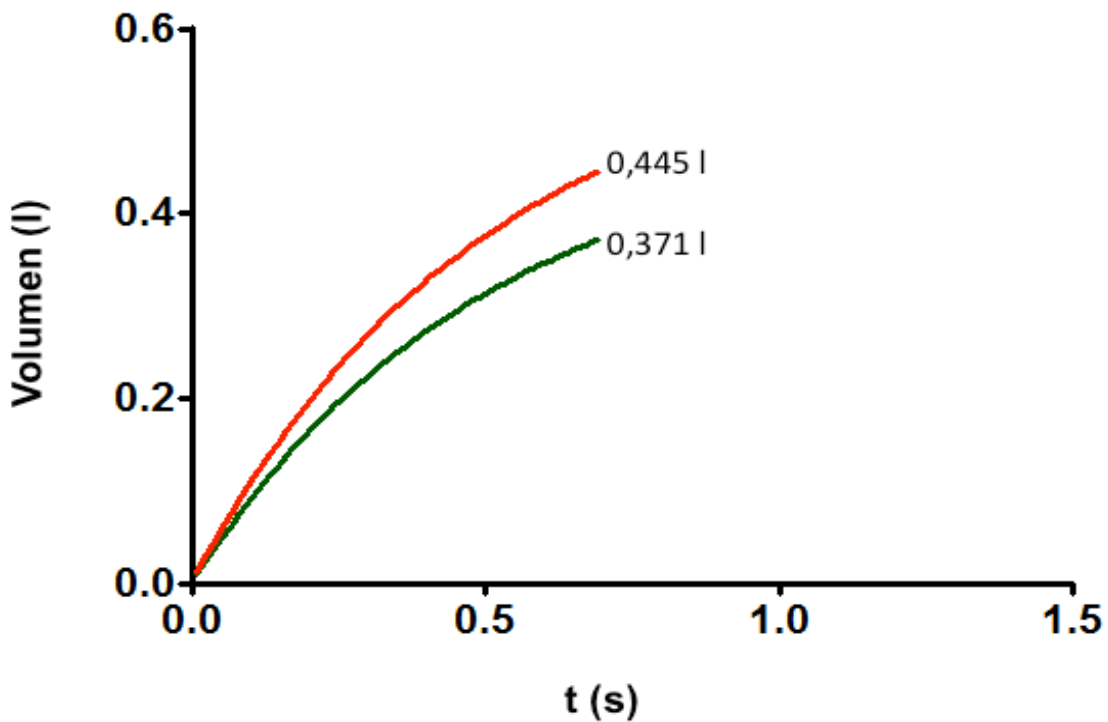
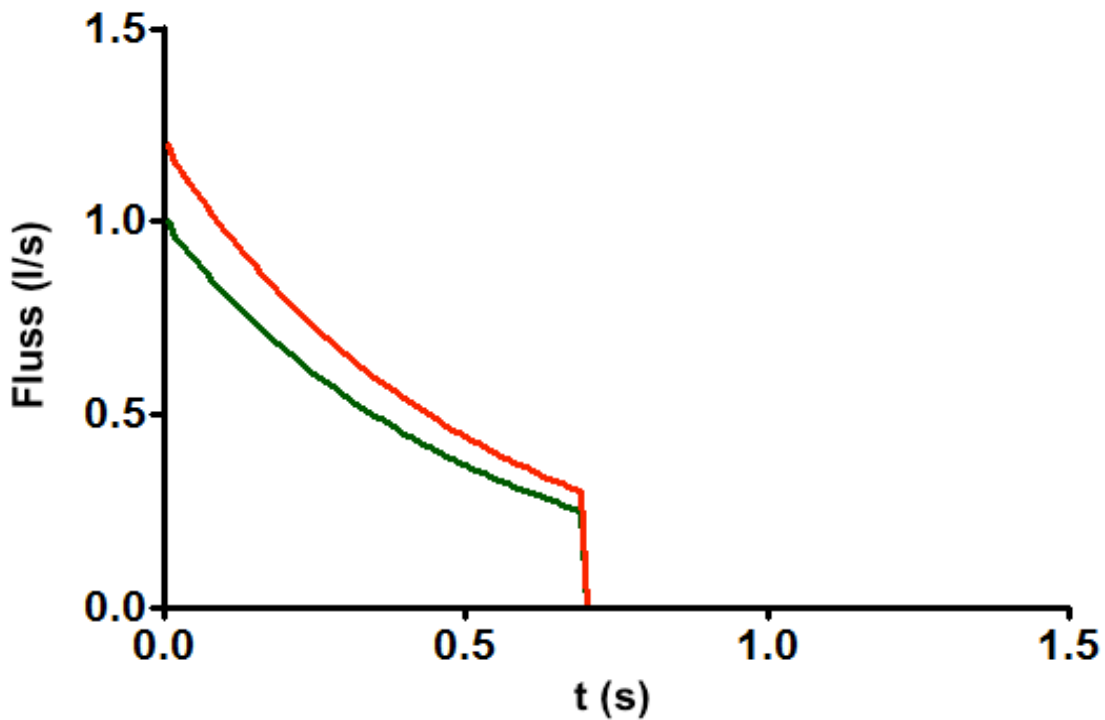


Abbildung 11 Fluss- und Volumenkurven bei einer simulierten druckkonstanten Inspiration mit einem Atemwegsdruck von 10 (untere, grüne Kurve) und 12 (obere, rote Kurve) cmH_2O und Abbruch der Inspiration beim Erreichen von 25% des Spitzenflusses (= Inspirationszeit von $\text{LN}(0,25) \approx 1,386$ Zeitkonstanten). Die aus der Druckänderung bestimmte Compliance weicht mit $37 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ ($(445-371)/2$) deutlich vom tatsächlichen Wert von $50 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ ab. Simulierte Werte: Compliance $50 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$, Resistance $10 \text{ cmH}_2\text{O/l/s}$, Zeitkonstante $0,5 \text{ Sekunden}$

Bei bekannter Zeitkonstante und Compliance lässt sich das Volumen eines druckkonstanten Atemzuges in Abhängigkeit von Inspirationszeit und Druck nach folgender Formel berechnen:

$$V = (P_{aw} - PEEP) * C * \left(1 - e^{-\frac{T_{insp}}{\tau}}\right) \quad (23)$$

Zur Korrektur des systematischen Fehlers bei der Bestimmung der Compliance durch PS-Variationen, der durch die verkürzte T_{insp} entsteht, kann Gleichung (23) folgendermaßen umformuliert werden:

$$C_{rs, PSV} = \frac{C_{rs, PSV_{gemessen}}}{1 - e^{-\frac{T_{insp}}{\tau}}} \quad (24)$$

Nimmt man für die Berechnung der T_{insp} eine ideale Exponentialfunktion an, die nach Erreichen von 25% des inspiratorischen Spitzenflusses abbricht, so beträgt die Inspirationszeit wie bereits beschrieben rechnerisch $\ln(0,25)$ Zeitkonstanten. Der Korrekturfaktor errechnet sich dann wie folgt:

$$C_{rs, PSV} = \frac{C_{rs, PSV_{gemessen}}}{1 - e^{\ln(0,25)}} = \frac{C_{rs, PSV_{gemessen}}}{0,75} \quad (25)$$

Durch das Abbruchkriterium von 25% des Spitzenflusses wird die Compliance bei einer „idealen“ druckkonstanten Inspiration also stets um 25% unterschätzt. Zur einfachen Korrektur dieses Fehlers wurden daher alle durch PS-Variationen ermittelten Compliancewerte durch den Korrekturfaktor 0,75 geteilt.

Dieses Vorgehen berücksichtigt jedoch weder die eingestellte T_{rampe} noch eine eventuell von $\ln(0,25) * \tau$ abweichende T_{insp} . Unter Berücksichtigung der T_{Rampe} lässt sich das Atemzugvolumen einer druckkonstanten Inspiration nach folgender Formel berechnen:

$$V = \frac{P_{aw} - PEEP}{T_{rampe}} * C * \left(T_{rampe} + \tau * e^{-\frac{T_{insp}}{\tau}} * \left(1 - e^{-\frac{T_{rampe}}{\tau}}\right)\right) \quad (26)$$

Der bei der Bestimmung der Compliance aus PS-Variationen notwendige Korrekturfaktor hängt in diesem Fall von T_{insp} , T_{rampe} und Zeitkonstante ab und lässt sich folgendermaßen berechnen:

$$C_{rs,PSV_{Rampe}} = \frac{C_{rs,PSV_{gemessen}} * T_{Rampe}}{T_{Rampe} + \tau * e^{-\frac{T_{insp}}{\tau}} * \left(1 - e^{-\frac{T_{Rampe}}{\tau}}\right)} \quad (27)$$

Soll die durch die Rampe entstehende Abweichung berücksichtigt werden, muss also zunächst die Zeitkonstante ermittelt werden. Da dies mit Unsicherheiten behaftet ist wurden die ermittelten Werte für $C_{rs,PSV}$ zunächst ohne Berücksichtigung von Rampe und tatsächlicher Inspirationszeit nach Gleichung (25) korrigiert.

In einem zweiten Schritt wurde untersucht, ob eine individuelle Ermittlung des Korrekturfaktors die Ergebnisse weiter verbessern kann. Hierzu wurden alle Werte mit einem individuellen Faktor korrigiert, der gemäß Gleichung (27) aus der medianen T_{insp} , der eingestellten T_{rampe} und der wie in Kapitel 2.4 beschrieben ermittelten Zeitkonstante $\tau_{individuell}$ des jeweiligen Patienten berechnet wurde. Die derart korrigierten Werte wurden als $C_{rs,PSV_{Rampe}}$ bezeichnet.

2.6 Berechnung der Resistance aus Zeitkonstante und Compliance

Die Resistance unter PSV ($R_{rs,PSV}$) wurde anschließend durch Division der aus den linearen Abschnitten der Expiration bestimmten Zeitkonstante $\tau_{individuell}$ durch die mittels PS-Variationen ermittelte $C_{rs,PSV}$ berechnet. Diese Berechnung wurde separat mit $C_{rs,PSV\pm 1}$ und $C_{rs,PSV\pm 2}$ durchgeführt, um $R_{rs,PSV\pm 1}$ und $R_{rs,PSV\pm 2}$ zu berechnen:

$$R_{rs,PSV\pm 1} = \tau_{individuell} / C_{rs,PSV\pm 1} \quad (28)$$

$$R_{rs,PSV\pm 2} = \tau_{individuell} / C_{rs,PSV\pm 2} \quad (29)$$

2.7 Berechnung der Atemarbeit aus der Bewegungsgleichung

Mit Hilfe der wie oben beschrieben durch PS-Variationen ermittelten $C_{rs,PSV}$ und der durch Division von $T_{individuell}$ durch $C_{rs,PSV}$ errechneten Resistance wurde anschließend, wie in Kapitel 1.1.4.2 beschrieben, die Atemarbeit aus der Bewegungsgleichung des respiratorischen Systems berechnet. Hierzu wurde bei etwa 50 Atemzügen unter assistierter Spontanatmung für jeden Zeitpunkt der Inspiration in den durch die Aufzeichnungsgeschwindigkeit von 100 Hz vorgegebenen Abständen von 10ms der P_{res} in Pascal berechnet:

$$P_{res}(t) = \dot{V}(t) * R_{rs} \quad (30)$$

Ebenso wurde für jeden Zeitpunkt der Inspiration der P_{elast} berechnet:

$$P_{elast}(t) = \frac{V(t)}{C_{rs}} \quad (31)$$

Aus der Summe dieser beiden Drücke abzüglich des Atemwegsdruckes wurde anschließend für jeden Zeitpunkt der P_{mus} in Pascal berechnet:

$$P_{mus} = P_{res} + P_{elast} - (P_{aw} - PEEP) \quad (32)$$

Der P_{mus} wurde anschließend mit der Volumenänderung in m^3 multipliziert um einen Werte in J zu erhalten. Dieser wurde für alle Atemzüge durch Aufsummieren über das Volumen integriert um die Atemarbeit des jeweiligen Atemzuges in J zu erhalten. Alle pro Atemzug gemessenen Werte Atemzüge wurden nun über einen Zeitraum von 5 Minuten addiert und das Ergebnis durch 5 geteilt, um die Atemarbeit in J/min zu berechnen. Die derart berechneten Werte wurden mit der Campbell-Methode verglichen. Als Kontrollrechnung wurde die Atemarbeit wie beschrieben mit den aus dem Ösophagusdruck ermittelten $C_{rs,P_{es}}$ und $R_{rs,P_{es}}$ sowie mit $C_{rs,CMV}$ und $R_{rs,CMV}$ berechnet und die Resultate ebenfalls mit der Campbell-Methode verglichen.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Graphpad Prism 5 für Windows (Graphpad Software, La Jolla, USA) vorgenommen. Die mittels PS-Variationen ermittelten Werte wurden durch lineare Regression mit den Referenzwerten verglichen. Ebenso wurde der Vergleich der auf unterschiedliche Weise ermittelten Zeitkonstanten mit dem Referenzwert vorgenommen. Ferner wurde die systematische Abweichung der Mittelwerte (Bias) und die 95%-Konfidenzintervalle (Differenz der Mittelwerte $\pm 1,96$ Standardabweichungen) berechnet und in Bland-Altman-Diagrammen dargestellt. Bei der Berechnung des Bias wurden stets die experimentell bestimmten Werte von den jeweiligen Referenzwerten abgezogen. Daher ergab sich bei einem Unterschätzen des Referenzwertes durch die experimentelle Methode ein positiver Bias, wogegen ein Überschätzen des Referenzwertes durch die experimentelle Methode zu einem negativen Vorzeichen des Bias führte. Für die Korrelationsanalysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Die graphischen Darstellungen der Ergebnisse wurden ebenfalls mit Graphpad Prism erstellt.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 20 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon waren 6 weiblich und 14 männlich. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 61 Jahre (Standardabweichung ± 15). 17 der untersuchten Patienten waren wegen respiratorischen Versagens unterschiedlicher Ursache intubiert und beatmet, 3 Patienten wurden postoperativ nach Eingriffen mit geplanter Verlegung auf die Intensivstation untersucht und konnten im Anschluss an die Studie extubiert werden.

Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Tu / Tr (mm ID)	Diagnose
1	41	m	180	80	Tu 8,0	Trauma, ARDS (mild)
2	69	w	168	70	Tu 7,5	Sepsis
3	40	m	175	55	Tr 9,0	Sepsis, ARDS (mild)
4	72	m	178	120	Tr 9,0	Sepsis, COPD
5	55	w	163	122	Tr 9,0	Sepsis
6	28	w	158	38	Tu 7,0	Sepsis, ARDS (moderat)
7	60	m	185	90	Tu 8,0	Trauma, ARDS (moderat)
8	81	m	170	110	Tu 8,5	Sepsis, ARDS (moderat)
9	72	m	170	90	Tu 8,0	Trauma, ARDS (moderat)
10	57	m	166	75	Tu 8,0	Sepsis, ARDS (moderat)
11	38	w	160	82	Tu 7,5	Sepsis, ARDS (mild)
12	77	m	164	72	Tu 8,5	Blasen-Ca (postop.)
13	62	w	171	56	Tu 7,5	Sepsis
14	71	m	179	108	Tr 9,0	Sepsis, ARDS (mild)
15	60	m	176	143	Tu 8,0	Blasen-Ca (postop.)
16	50	w	166	60	Tu 7,5	Vigilanzstörung
17	56	m	163	60	Tr 9,0	atypische Pneumonie
18	81	m	178	80	Tu 8,5	Pankreas-Ca (postop.)
19	70	m	182	79	Tr 9,0	ARDS (moderat)
20	84	m	170	89	Tu 8,5	ARDS (mild)

Tabelle 1: demographische Daten der eingeschlossenen Patienten

(m: männlich; w: weiblich; Tu: Endotrachealtubus; Tr: Trachealkanüle; mm ID: Millimeter

Innendurchmesser; Ca: Carcinom; postop.: postoperativer Patient

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome gemäß Berlin – Definition (Ranieri et al., 2012))

Pro Patient wurden im Mittel 62 PS-Variationen durchgeführt (Standardabweichung 11,6; Minimum: 49; Maximum: 83). Der mittlere Abstand zwischen 2 PS-Variationen betrug 7 Atemzüge.

Bei 11 Patienten wurde die Atemmechanik zuerst unter kontrollierter Beatmung gemessen, die Patienten daraufhin in die assistierte Spontanatmung überführt und nach Erreichen einer stabilen Spontanatmung die PS-Variationen durchgeführt. Bei 9 Patienten wurden zuerst unter assistierter Spontanatmung die PS-Variationen durchgeführt und anschließend nach Vertiefen der Sedierung die Atemmechanik unter kontrollierter Beatmung gemessen. Alle Patienten konnten im Anschluss an die Untersuchung erfolgreich wieder in die assistierte Spontanatmung überführt werden.

3.1 Bestimmung der Zeitkonstante unter PSV

Zunächst wurde untersucht, ob die unter PSV aus den weitgehend linearen Abschnitten der expiratorischen Fluss-Volumen-Kurve ermittelte Zeitkonstante $\tau_{individuell}$ mit den Referenzwerten RC_{cmv} und RC_{es} korreliert. Ferner wurde die Korrelation der Zeitkonstante nach Brunner (τ_{V100}), Lourens (τ_{V75}) und Al-Rawas ($\tau_{0,1-0,5}$) mit den Referenzwerten sowie die Korrelation der Referenzwerte untereinander untersucht. Die Ergebnisse für Korrelation, Bias und 95%-Konfidenzintervalle aller unter PSV bestimmten Zeitkonstanten im Vergleich mit den Referenzmethoden sowie beider Referenzmethoden untereinander sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Zwischen $\tau_{individuell}$ und beiden Referenzwerten fand sich eine gute und statistisch hochsignifikante Korrelation. Jedoch fand sich beim Vergleich von $\tau_{individuell}$ mit beiden Referenzmethoden ein Bias von 130 (im Vergleich mit RC_{cmv}) bzw. 138 (im Vergleich mit RC_{es}) Millisekunden. Die Korrelation sowie die Breite der 95%-Konfidenzintervalle von $\tau_{individuell}$ mit RC_{cmv} und RC_{es} waren mit der beider Referenzwerte untereinander vergleichbar (Tabelle 2, Abbildungen 12 – 14).

Die nach in der Literatur beschriebenen Methoden ermittelten Zeitkonstanten τ_{V100} , τ_{V75} und $\tau_{0,1-0,5}$ korrelierten deutlich schlechter mit den Referenzmethoden als $\tau_{individuell}$. Auch hier fand sich im Vergleich mit den Referenzwerten ein Bias, der mit 252 bis 351 ms deutlich größer war als der beim Vergleich von $\tau_{individuell}$ mit RC_{cmv} und RC_{es} gefundene Bias. Die 95%-Konfidenzintervalle waren ebenfalls deutlich breiter als jene von $\tau_{individuell}$ mit beiden Referenzwerten sowie als jenes der Referenzwerte untereinander (Tabelle 2, keine Abbildung).

Der Bias beim Vergleich beider Referenzmethoden untereinander war mit 8 ms vernachlässigbar.

Parameter	Referenzwert	r^2	p	Bias (ms)	95%-KI (ms)
$\tau_{\text{individuell}}$	RC_{cmv}	0,67	< 0,0001	-130	-384 bis +123
$\tau_{\text{individuell}}$	RC_{es}	0,63	< 0,0001	-138	-400 bis +123
$\tau_{0,1-0,5}$	RC_{cmv}	0,34	0,0068	-252	-671 bis +167
$\tau_{0,1-0,5}$	RC_{es}	0,30	0,0133	-259	-692 bis +173
τ_{100}	RC_{cmv}	0,27	0,0180	-314	-786 bis +159
τ_{100}	RC_{es}	0,23	0,0323	-321	-808 bis +165
τ_{75}	RC_{cmv}	0,24	0,0270	-254	-686 bis +177
τ_{75}	RC_{es}	0,21	0,0393	-262	-697 bis +173
RC_{cmv}	RC_{es}	0,66	< 0,0001	- 8	-272 bis +257

Tabelle 2 Vergleich der unter PSV bestimmten Zeitkonstanten mit den Referenzwerten RC_{CMV} (= Resistance * Compliance unter kontrollierter Beatmung) und RC_{es} (= Resistance * Compliance aus dem Ösophagusdruck bestimmt) sowie der Referenzwerte untereinander. $\tau_{\text{individuell}}$: Zeitkonstante, die unter PSV nur aus den weitgehend linearen 10%-Abschnitten der expiratorischen Fluss-Volumenkurve bestimmt wurde (siehe Kapitel 3.1.1). $\tau_{0,1-0,5}$: Zeitkonstante, die unter PSV aus dem Abschnitt 0,1 Sekunden nach Expirationsbeginn bis 0,5 Sekunden nach Expirationsbeginn aus der expiratorischen Fluss-Volumenkurve bestimmt wurde (siehe Kapitel 3.1.2). τ_{100} : Zeitkonstante, die durch Division des expiratorischen Tidalvolumens durch den expiratorischen Spitzenfluss berechnet wurde. τ_{75} : Zeitkonstante, die durch Division von 75% des expiratorischen Tidalvolumens durch den Fluss an dem selben Punkt der Fluss-Volumen-Kurve errechnet wurde (siehe Kapitel 3.1.2). r^2 : Determinationskoeffizient nach Pearson. p: Wahrscheinlichkeit, die beobachtete oder eine größere Korrelation zu messen, wenn in Wirklichkeit keine Korrelation zwischen den Werten vorläge. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall.

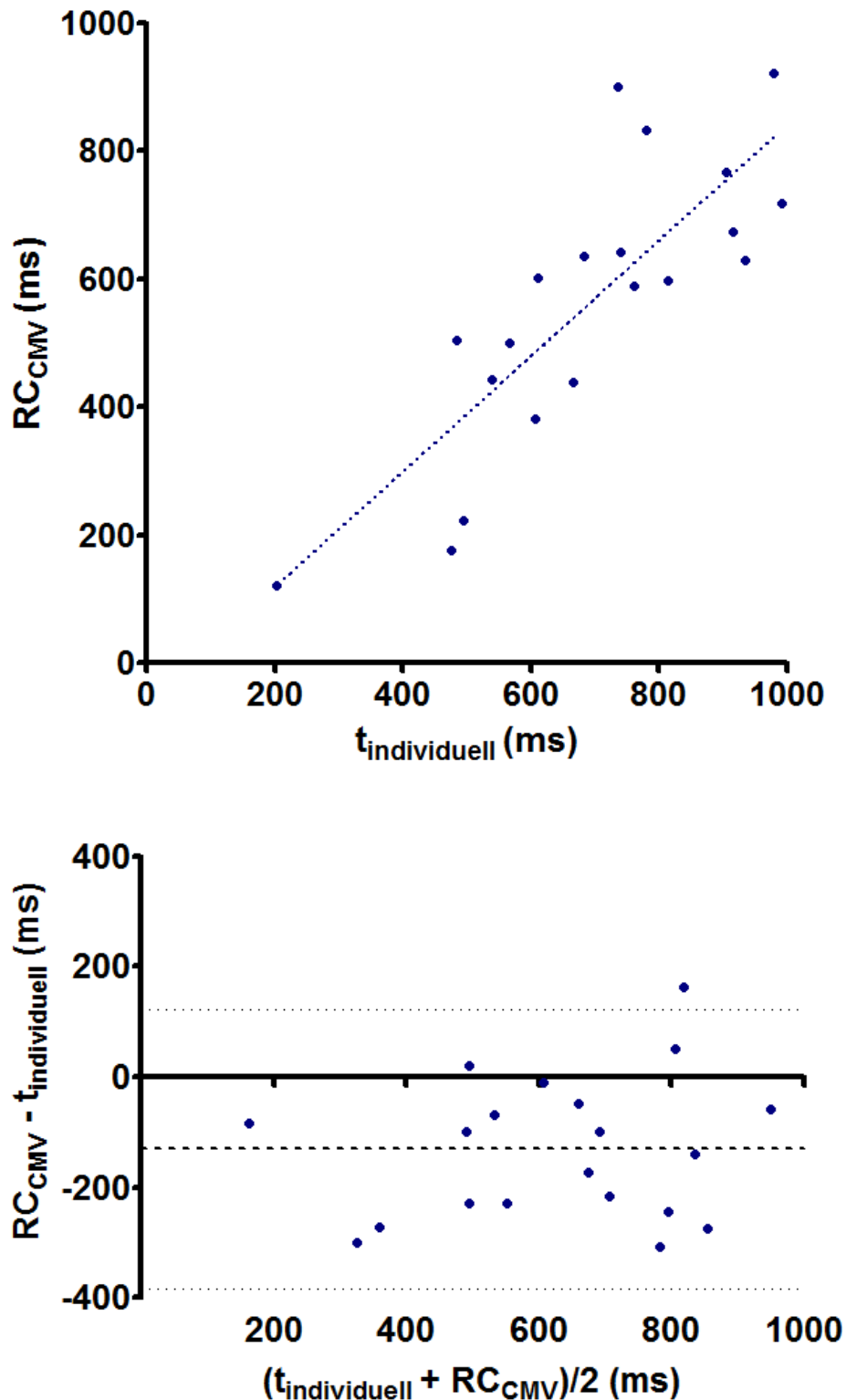


Abbildung 12 Oben: Korrelation der aus den linearen 10%-Abschnitten der expiratorischen Fluss-Volumenkurve bestimmten Zeitkonstante $\tau_{\text{individuell}}$ mit dem unter kontrollierter Beatmung durch Multiplikation von Compliance und Resistance bestimmten Referenzwert RC_{cmv} .
 Gepunktete Linie: Regressionsgerade ($RC_{\text{cmv}} = 0,9 * \tau_{\text{individuell}} - 62$; $r^2 = 0,67$; $p < 0,0001$)
 Unten: Bland-Altman-Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (-130); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-384 bis +123)

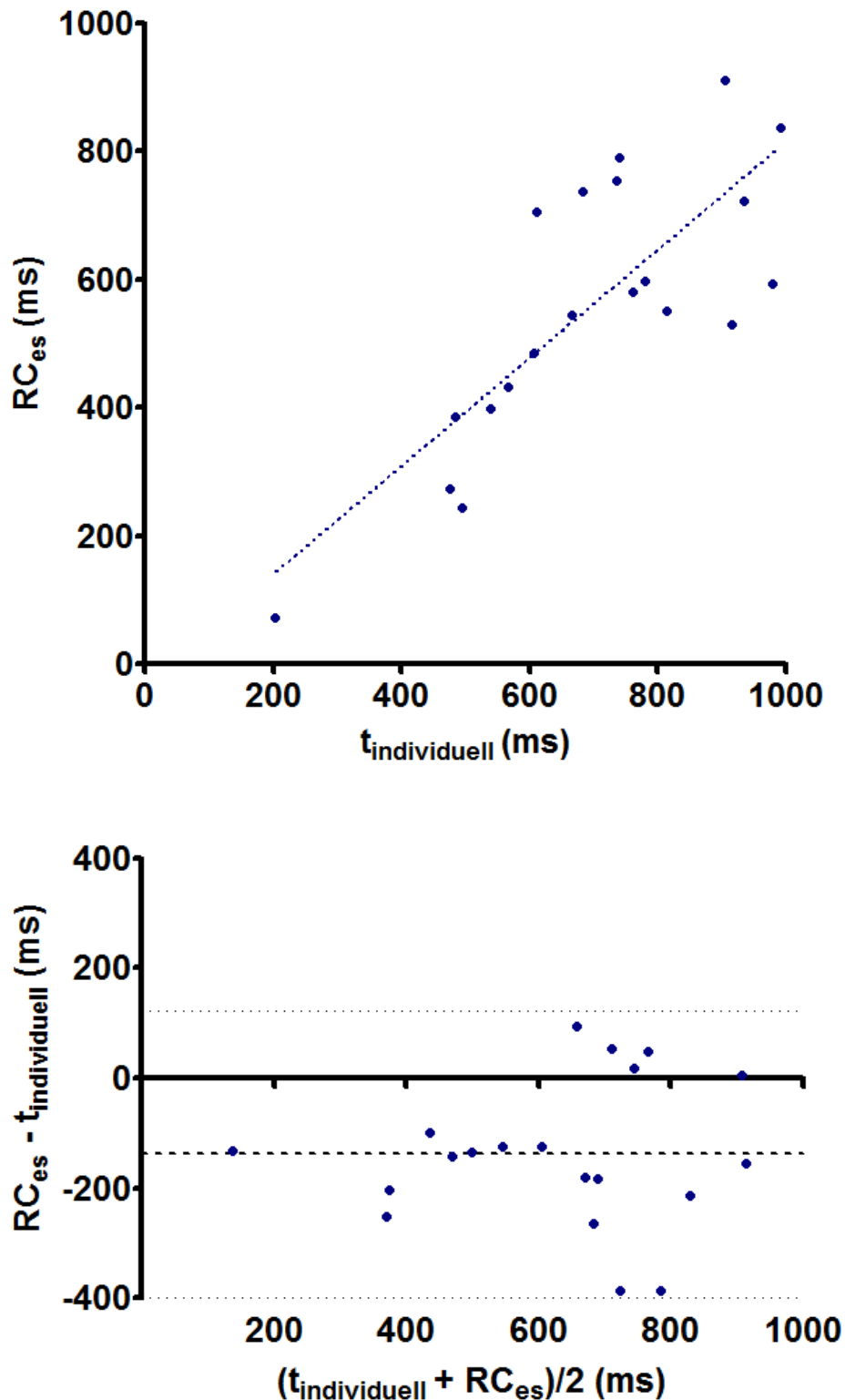


Abbildung 13 Oben: Korrelation der aus den linearen 10%-Abschnitten der expiratorischen Fluss-Volumenkurve bestimmten Zeitkonstante $t_{\text{individuell}}$ mit dem durch Multiplikation von mittels Ösophagusdruck bestimmter Compliance und Resistance berechneten Referenzwert RC_{es} .
 Gepunktete Linie: Regressionsgerade ($RC_{\text{es}} = 0,84 \cdot t_{\text{individuell}} - 29$; $r^2 = 0,63$; $p < 0,0001$)
 Unten: Bland-Altman Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (-138); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-400 bis +123)

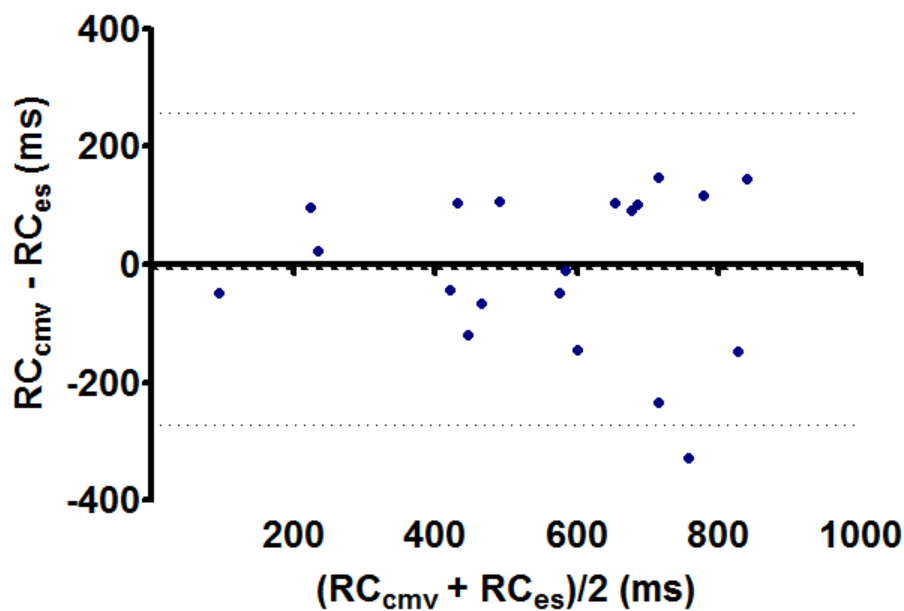
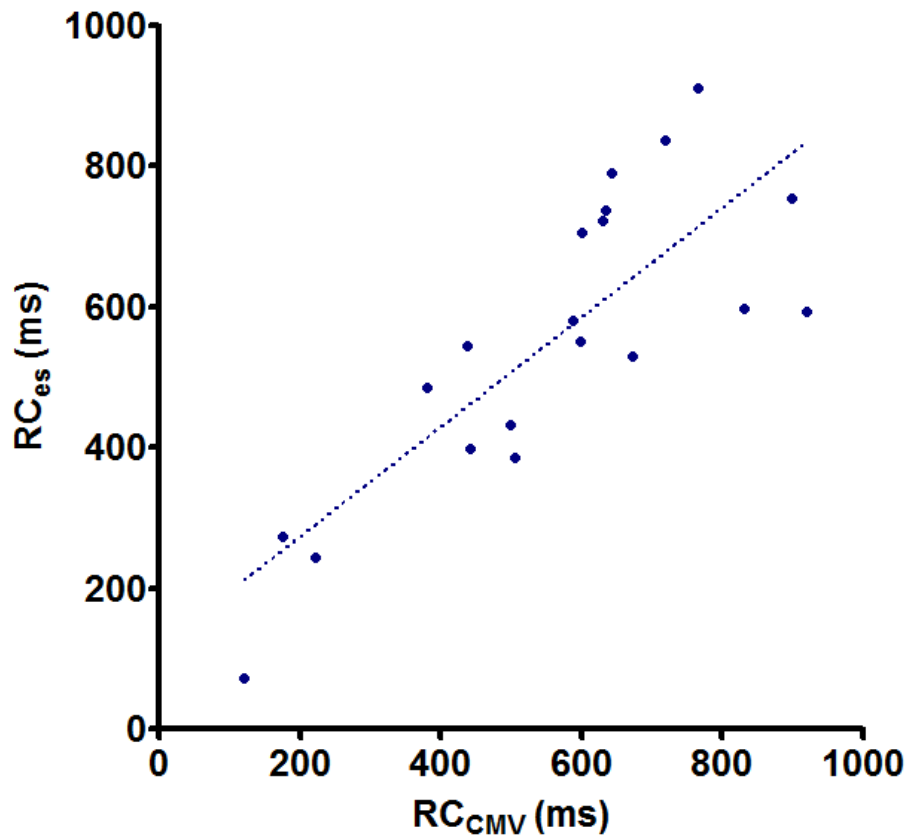


Abbildung 14 Oben: Korrelation des unter kontrollierter Beatmung bestimmten Referenzwertes für die Zeitkonstante (RC_{cmv}) mit dem mit Hilfe des Ösophagusdrucks bestimmten Referenzwert (RC_{es}).

Gepunktete Linie: Regressionsgerade ($RC_{es} = 0,778 * RC_{cmv} + 118$; $r^2 = 0,66$; $p < 0,0001$).

Unten: Bland-Altman Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (-8); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-272 bis +257).

3.2 Bestimmung der Compliance aus PS-Variationen

Zur Ermittlung der Compliance unter PSV wurden, wie im Methodenteil beschrieben, PS-Variationen um ± 1 und ± 2 cmH₂O durchgeführt und separat ausgewertet. Dies erfolgte zunächst ohne Berücksichtigung der Rampe und tatsächlichen Inspirationszeit nach Korrektur gemäß Gleichung (25) und anschließend mit Berücksichtigung der Rampe und tatsächlichen Inspirationszeit gemäß Gleichung (27). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Für die aus PS-Variationen um ± 1 cmH₂O ermittelte $C_{rs,PSV\pm 1}$ fand sich eine signifikante Korrelation mit beiden Referenzwerten ($r^2 = 0,43$ für den Vergleich mit $C_{rs,CMV}$ beziehungsweise $r^2 = 0,46$ für den Vergleich mit $C_{rs,P_{es}}$). Es fand sich ein Bias von +5,1 ($C_{rs,CMV} - C_{rs,PSV\pm 1}$) beziehungsweise +7,6 ($C_{rs,P_{es}} - C_{rs,PSV\pm 1}$) ml/cmH₂O. Die Breite des 95%-Konfidenzintervalls betrug für den Vergleich mit $C_{rs,CMV}$ 64 (-27 bis +37) ml/cmH₂O und für den Vergleich mit $C_{rs,P_{es}}$ 66 (-25 bis 41) ml/cmH₂O. Die Abbildungen 15 und 16 zeigen die Korrelation (oben) und Bland-Altman-Plot (unten) von $C_{rs,PSV\pm 1}$ mit den Referenzwerten $C_{rs,CMV}$ und $C_{rs,P_{es}}$.

Wurde $C_{rs,PSV\pm 1}$ mit Hilfe der Gleichung (27) unter Verwendung der medianen Inspirationszeit und der eingestellten T_{Rampe} und der gemessenen $\tau_{individuell}$ korrigiert, so führte dies zu einer leichten Verbesserung der Korrelation der derart bestimmten $C_{rs,PSV\pm 1_{Rampe}}$ mit beiden Referenzmethoden ($r^2 = 0,49$ für den Vergleich mit $C_{rs,CMV}$ und für den Vergleich mit $C_{rs,P_{es}}$). Der Bias wurde mit +4,3 ($C_{rs,CMV} - C_{rs,PSV\pm 1_{Rampe}}$) beziehungsweise +6,9 ($C_{rs,P_{es}} - C_{rs,PSV\pm 1_{Rampe}}$) ml/cmH₂O durch die Korrektur geringfügig verringert. Die Breite der 95%-Konfidenzintervalle war mit 60 (-26 bis +34) beziehungsweise 64 ml/cmH₂O (-25 bis +39) ml/cmH₂O geringfügig kleiner als die der „unkorrigierten“ $C_{rs,PSV\pm 1}$. Die Abbildungen 17 und 18 zeigen die Korrelation (oben) und Bland-Altman-Plot (unten) von $C_{rs,PSV\pm 1}$ mit $C_{rs,CMV}$ und $C_{rs,P_{es}}$.

Die aus PS-Variationen um ± 2 cmH₂O ermittelte $C_{rs,PSV\pm 2}$ korrelierte deutlich besser mit beiden Referenzwerten ($r^2 = 0,72$ für den Vergleich mit $C_{rs,CMV}$ und für den Vergleich mit $C_{rs,P_{es}}$) als $C_{rs,PSV\pm 1}$. Der Bias betrug +6,2 ($C_{rs,CMV} - C_{rs,PSV\pm 2}$) beziehungsweise +8,7 ($C_{rs,P_{es}} - C_{rs,PSV\pm 2}$) ml/cmH₂O. Die Breite des

95%-Konfidenzintervalls betrug für den Vergleich mit $C_{rs,CMV}$ 38 (-13 bis +25) und für den Vergleich mit $C_{rs,P_{es}}$ 43 (-13 bis +30) ml/cmH₂O. Die Abbildungen 19 und 20 zeigen die Korrelation (oben) und Bland-Altman-Plot (unten) von $C_{rs,PSV\pm 2}$ mit $C_{rs,CMV}$ und $C_{rs,P_{es}}$.

Die mit Hilfe der Gleichung (27) unter Verwendung der medianen Inspirationszeit, der eingestellten T_{Rampe} und der gemessenen $\tau_{individuell}$ bestimmte $C_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}}$ korrelierte noch besser mit $C_{rs,CMV}$ ($r^2 = 0,80$) und $C_{rs,P_{es}}$ ($r^2 = 0,75$). Der Bias betrug +5,3 ($C_{rs,CMV} - C_{rs,PSV\pm 2}$) beziehungsweise +7,8 ($C_{rs,P_{es}} - C_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}}$) ml/cmH₂O. Die Breite des 95%-Konfidenzintervalls war nochmals geringer als bei ohne Korrektur gemäß Gleichung (27) und betrug für den Vergleich mit $C_{rs,CMV}$ 31 (-10 bis +21) und für den Vergleich mit $C_{rs,P_{es}}$ 40 (-12 bis +28) ml/cmH₂O. Die Abbildungen 21 und 22 zeigen die Korrelation (oben) und Bland-Altman-Plot (unten) von $C_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}}$ mit $C_{rs,CMV}$ und $C_{rs,P_{es}}$.

Die Korrelation beider Referenzwerte untereinander war mit einem r^2 von 0,73 vergleichbar mit der Korrelation von $C_{rs,PSV\pm 2}$ mit den Referenzwerten, jedoch schlechter als die Korrelation von $C_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}}$ mit beiden Referenzwerten. Der Bias war mit +2,5 ($C_{rs,P_{es}} - C_{rs,CMV}$) ml/cmH₂O geringer als beim Vergleich der PS-Variationen mit den Referenzwerten. Die Breite des 95%-Konfidenzintervalls betrug 41 (-18 bis +23) ml/cmH₂O. Abbildung 23 zeigt die Korrelation (oben) und den Bland-Altman-Plot (unten) von $C_{rs,CMV}$ mit $C_{rs,P_{es}}$.

Parameter	Referenzwert	r^2	p	Bias (ml/cmH ₂ O)	95%-KI (ml/cmH ₂ O)
$C_{rs,PSV\pm 1}$	$C_{rs,CMV}$	0,43	0,0016	+5,1	-27 bis +37
$C_{rs,PSV\pm 1}$	$C_{rs,P_{es}}$	0,46	0,0010	+7,6	-25 bis +41
$C_{rs,PSV\pm 1_{Rampe}}$	$C_{rs,CMV}$	0,49	0,0006	+4,3	-26 bis +34
$C_{rs,PSV\pm 1_{Rampe}}$	$C_{rs,P_{es}}$	0,49	0,0006	+6,9	-25 bis +39
$C_{rs,PSV\pm 2}$	$C_{rs,CMV}$	0,72	< 0,0001	+6,2	-13 bis +25
$C_{rs,PSV\pm 2}$	$C_{rs,P_{es}}$	0,72	< 0,0001	+8,7	-13 bis +30
$C_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}}$	$C_{rs,CMV}$	0,80	< 0,0001	+5,3	-10 bis +21
$C_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}}$	$C_{rs,P_{es}}$	0,75	< 0,0001	+7,8	-12 bis +28
$C_{rs,CMV}$	$C_{rs,P_{es}}$	0,73	< 0,0001	+2,5	-18 bis +23

Tabelle 3 Vergleich der durch PS-Variationen um ± 1 und ± 2 cmH₂O bestimmten Compliance mit den Referenzwerten unter kontrollierter Beatmung ($C_{rs,CMV}$) und dem mittels Ösophagusdruck bestimmten Referenzwert ($C_{rs,P_{es}}$) sowie beider Referenzwerte untereinander. $C_{rs,PSV\pm 1} / C_{rs,PSV\pm 2}$: durch PS-Variationen um $\pm 1 / \pm 2$ cmH₂O unter assistierter Spontanatmung bestimmte Compliance (Abbruchkriterium für die Druckunterstützung korrigiert durch Division der Werte durch 0,75). $C_{rs,PSV\pm 1_{Rampe}} / C_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}}$: durch PS-Variationen um $\pm 1 / \pm 2$ cmH₂O unter assistierter Spontanatmung bestimmte Compliance (korrigiert mit tatsächlicher Inspirationszeit und Rampenzeit gemäß Gleichung (27)). r^2 : Determinationskoeffizient nach Pearson. p: Wahrscheinlichkeit, die beobachtete oder eine größere Korrelation zu messen, wenn in Wirklichkeit keine Korrelation zwischen den Werten vorläge. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall.

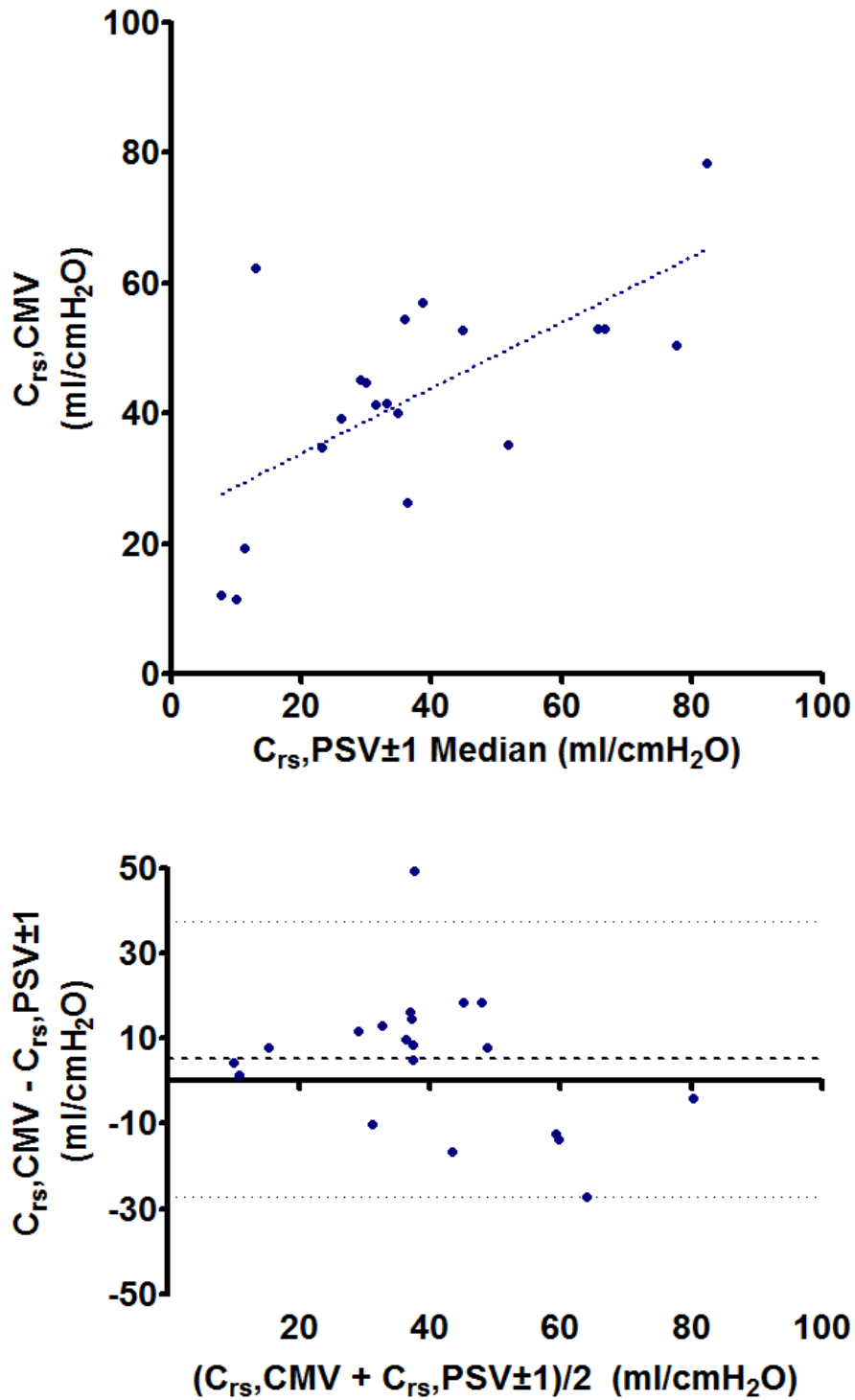


Abbildung 15 Oben: Korrelation zwischen $C_{rs,PSV\pm 1}$ (Median der durch PS-Variationen um ± 1 cmH₂O unter assistierter Spontanatmung bestimmten Compliance dividiert durch 0,75) und dem Referenzwert $C_{rs,CMV}$ (unter kontrollierter Beatmung ermittelte mediane Compliance pro Patient); gepunktete Linie: Regressionsgerade ($C_{rs,CMV} = 0,50 * C_{rs,PSV\pm 1} + 23,7$; $r^2 = 0,43$; $p=0,0016$)
 Unten: Bland-Altman-Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (+5,1); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-27 bis +37)

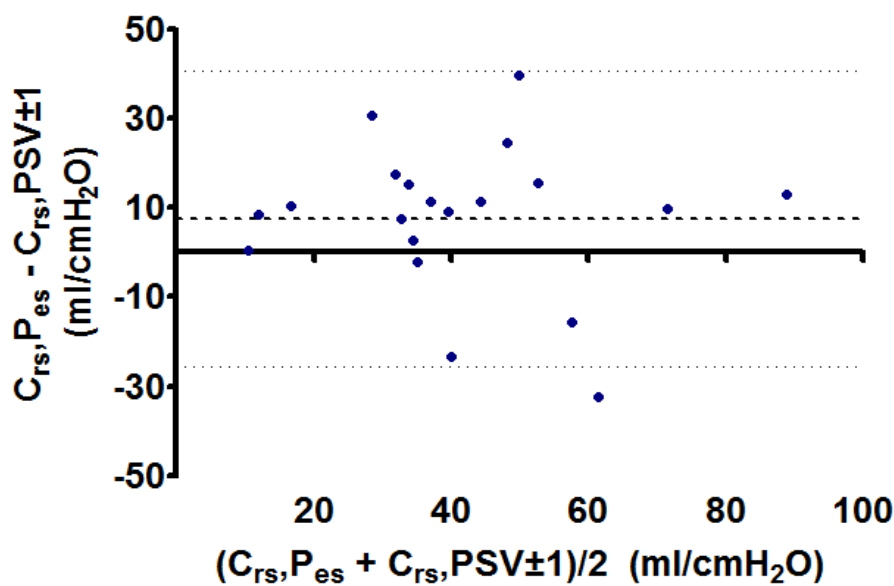
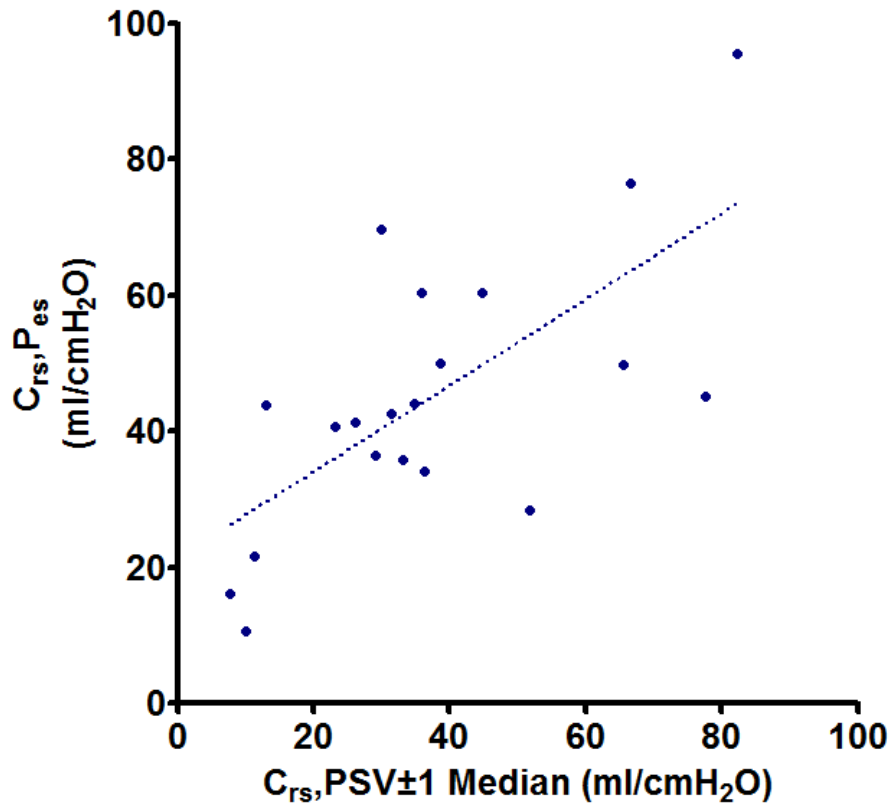


Abbildung 16 Oben: Korrelation zwischen $C_{rs,PSV\pm 1}$ (Median der durch PS-Variationen um $\pm 1\text{cmH}_2\text{O}$ unter assistierter Spontanatmung bestimmten Compliance dividiert durch 0,75) und dem Referenzwert $C_{rs,P_{es}}$ (mit Hilfe des Ösophagusdrucks ermittelte mediane Compliance pro Patient); gepunktete Linie: Regressionsgerade ($C_{rs,P_{es}} = 0,63 * C_{rs,PSV\pm 1} + 21,35$; $r^2 = 0,46$; $p=0,0010$)
 Unten: Bland-Altman-Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (+7,6); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-25 bis +41)

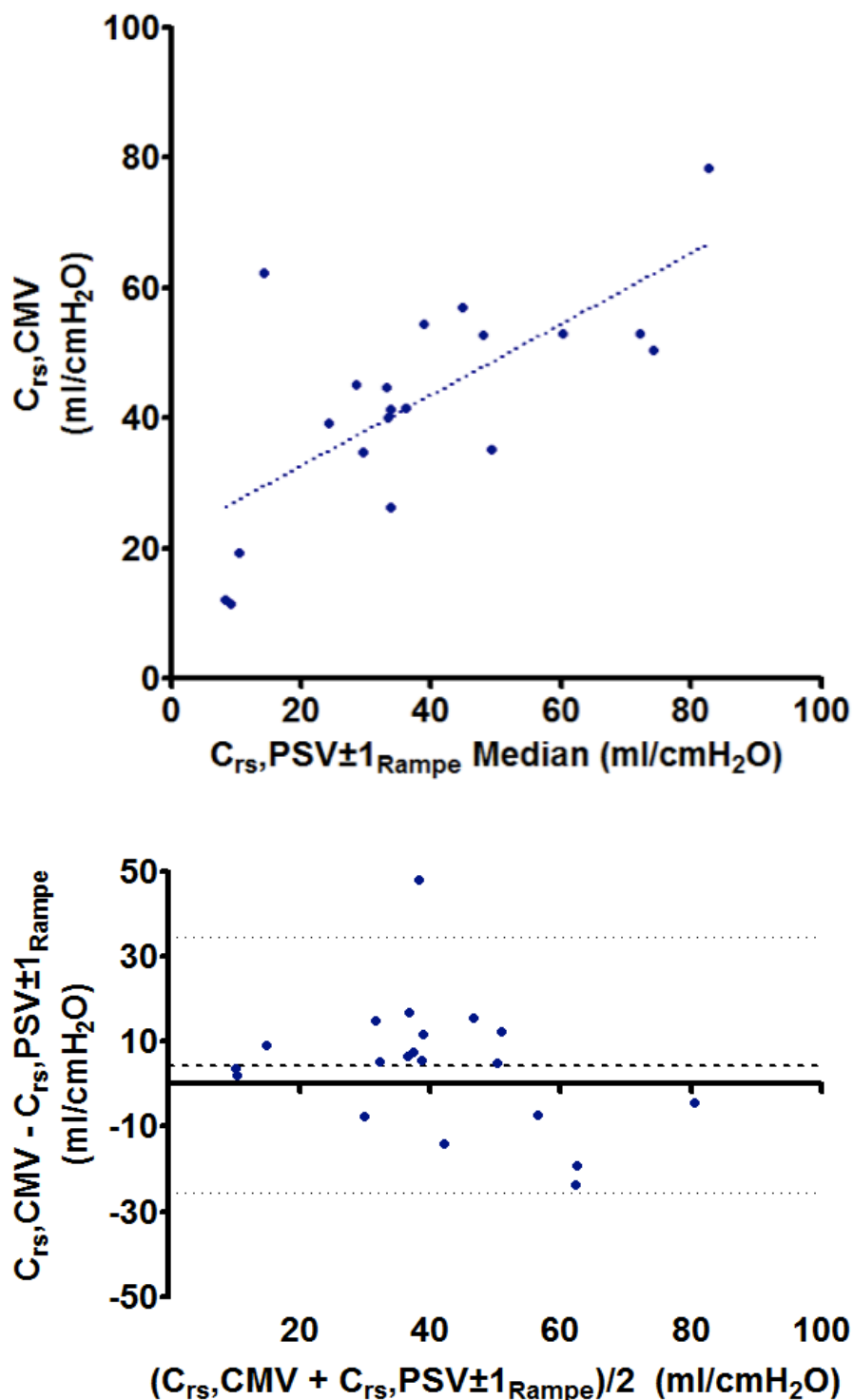


Abbildung 17 Oben: Korrelation zwischen $C_{rs,PSV\pm 1_{Rampe}}$ (Median der durch PS-Variationen um ± 1 cmH₂O unter assistierter Spontanatmung bestimmten und gemäß Gleichung (27) korrigierten Compliance) mit der Referenzwert $C_{rs,CMV}$ (unter kontrollierter Beatmung ermittelte mediane Compliance pro Patient); gepunktete Linie: Regressionsgerade ($C_{rs,CMV} = 0,54 * C_{rs,PSV\pm 1_{Rampe}} + 21,8$; $r^2 = 0,49$; $p=0,0006$) Unten: Bland-Altman-Plot der Differenz zwischen $C_{rs,CMV}$ und $C_{rs,PSV\pm 1_{Rampe}}$ gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (+4,3); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-26 bis +34)

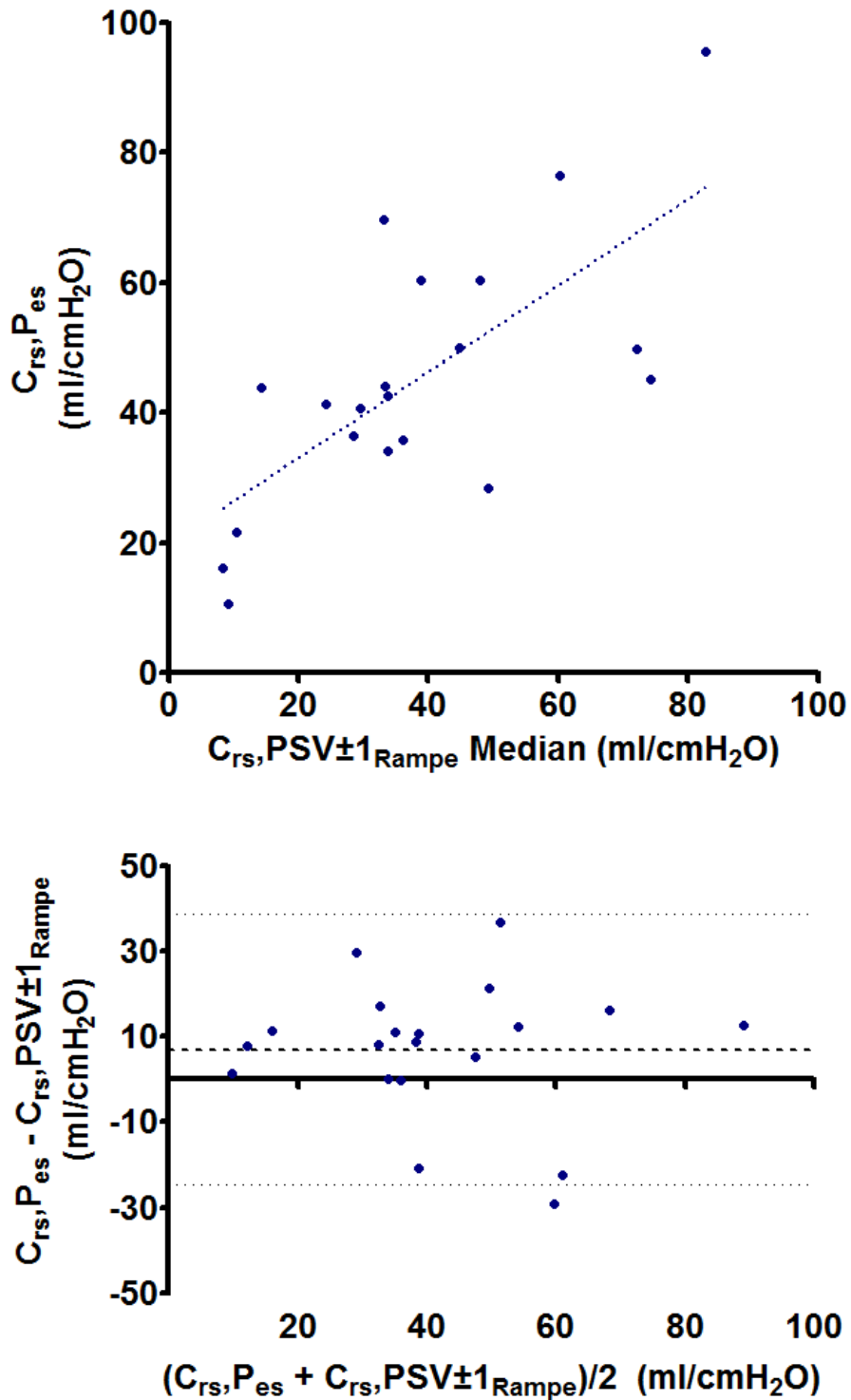


Abbildung 18 Oben: Korrelation zwischen $C_{rs}, PSV\pm 1_{Rampe}$ (Median der durch PS-Variationen um ± 1 cmH₂O unter assistierter Spontanatmung bestimmten und gemäß Gleichung (27) korrigierten Compliance) mit der Referenzwert C_{rs}, P_{es} (mit Hilfe des Ösophagusdrucks ermittelte mediane Compliance pro Patient); gepunktete Linie: Regressionsgerade ($C_{rs}, P_{es} = 0,66 * C_{rs}, PSV\pm 1_{Rampe} + 19,7$ $r^2 = 0,49$; $p=0,0006$) Unten: Bland-Altman-Plot der Differenz zwischen C_{rs}, P_{es} und $C_{rs}, PSV\pm 1_{Rampe}$ gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (+6,9); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-25 bis +39)

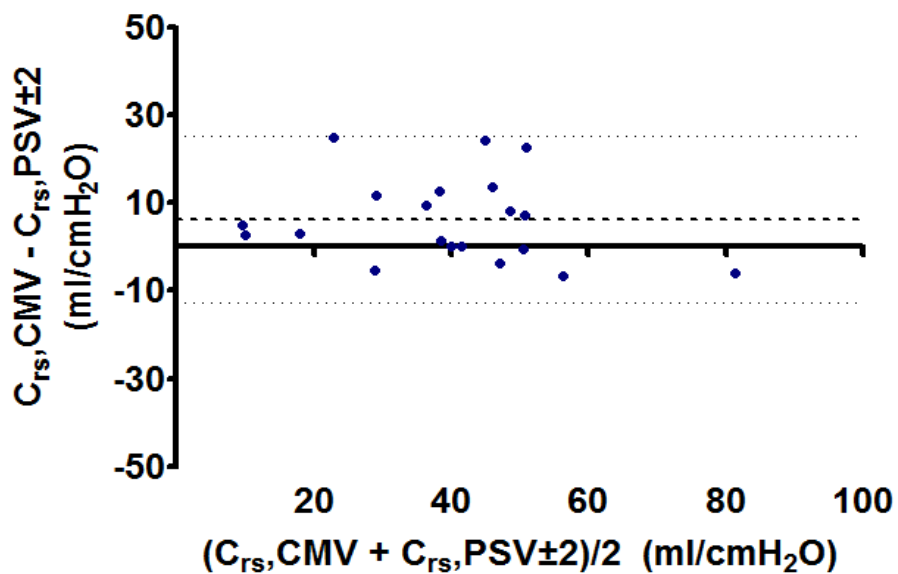
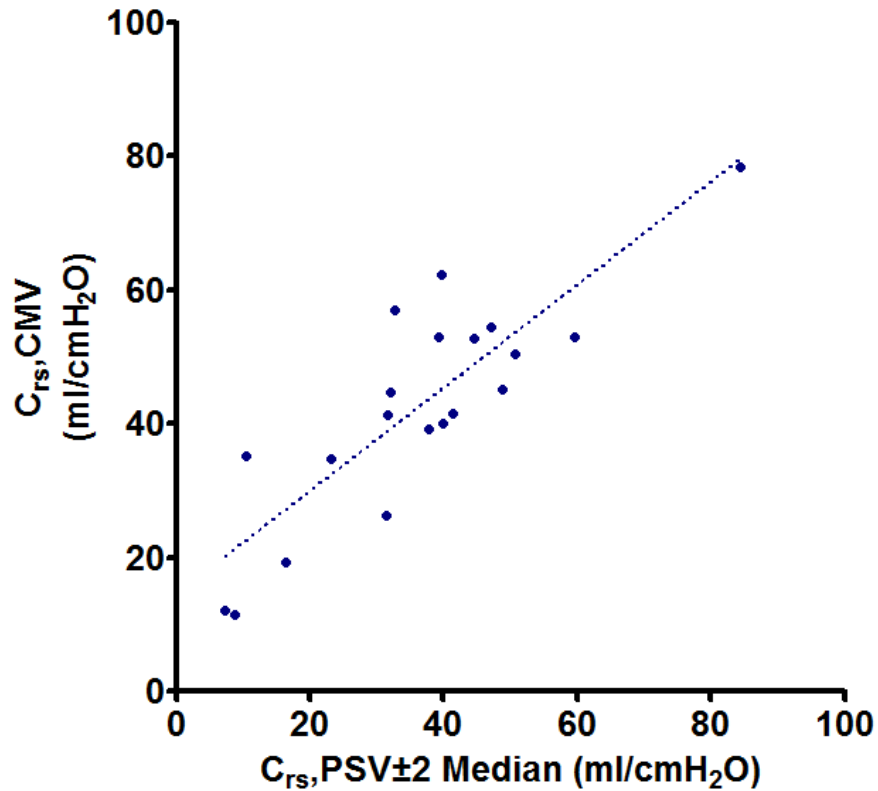


Abbildung 19 Oben: Korrelation zwischen $C_{rs,PSV\pm 2}$ (Median der durch PS-Variationen um $\pm 2\text{cmH}_2\text{O}$ unter assistierter Spontanatmung bestimmten Compliance dividiert durch 0,75) und dem Referenzwert $C_{rs,CMV}$ (unter kontrollierter Beatmung ermittelte mediane Compliance pro Patient); gepunktete Linie: Regressionsgerade ($C_{rs,CMV} = 0,77 * C_{rs,PSV\pm 2} + 14,5$; $r^2 = 0,72$; $p < 0,0001$)
 Unten: Bland-Altman-Plot der Differenz zwischen $C_{rs,CMV}$ und $C_{rs,PSV\pm 2}$ gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (+6,2); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-13 bis +25)

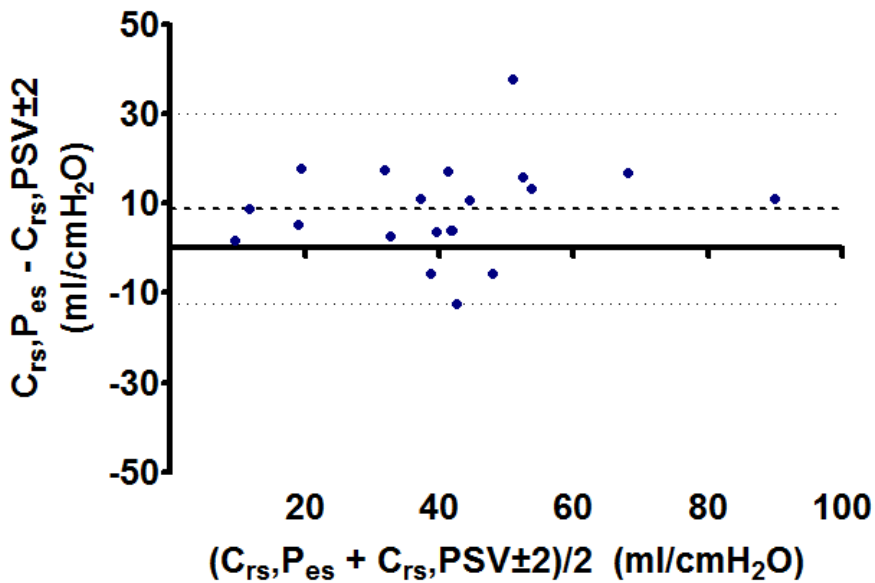
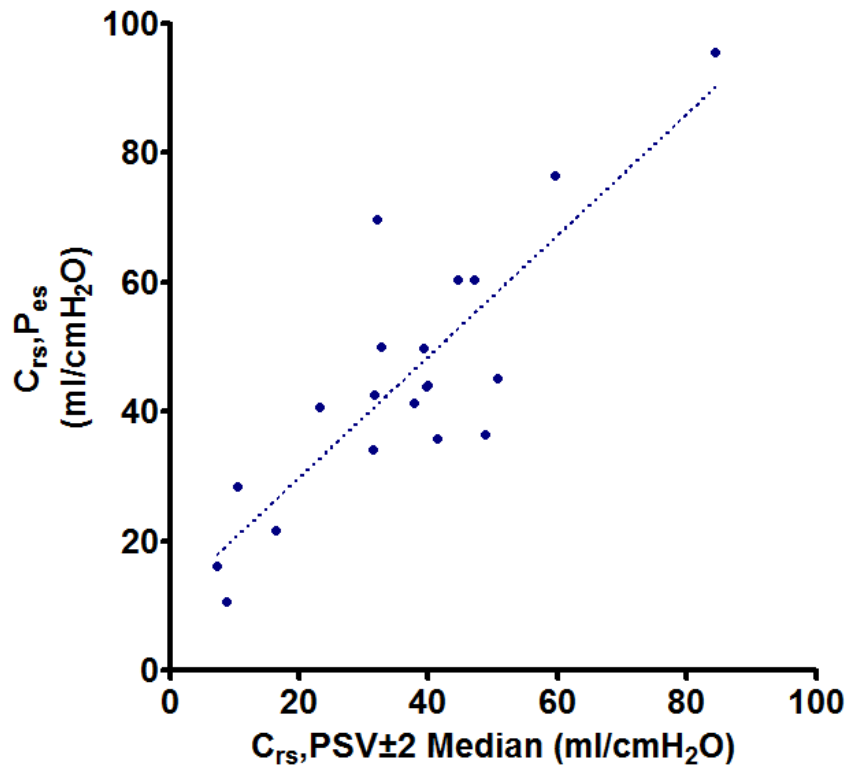


Abbildung 20 Oben: Korrelation zwischen $C_{rs,PSV\pm 2}$ (Median der durch PS-Variationen um $\pm 2\text{cmH}_2\text{O}$ unter assistierter Spontanatmung bestimmten Compliance dividiert durch 0,75) und dem Referenzwert $C_{rs,P_{es}}$ (mit Hilfe des Ösophagusdrucks ermittelte mediane Compliance pro Patient); gepunktete Linie: Regressionsgerade ($C_{rs,P_{es}} = 0,94 * C_{rs,PSV\pm 2} + 11,0$; $r^2 = 0,72$; $p < 0,0001$)
 Unten: Bland-Altman-Plot der Differenz zwischen $C_{rs,CMV}$ und $C_{rs,PSV\pm 2}$ gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (+8,7); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-13 bis +30)

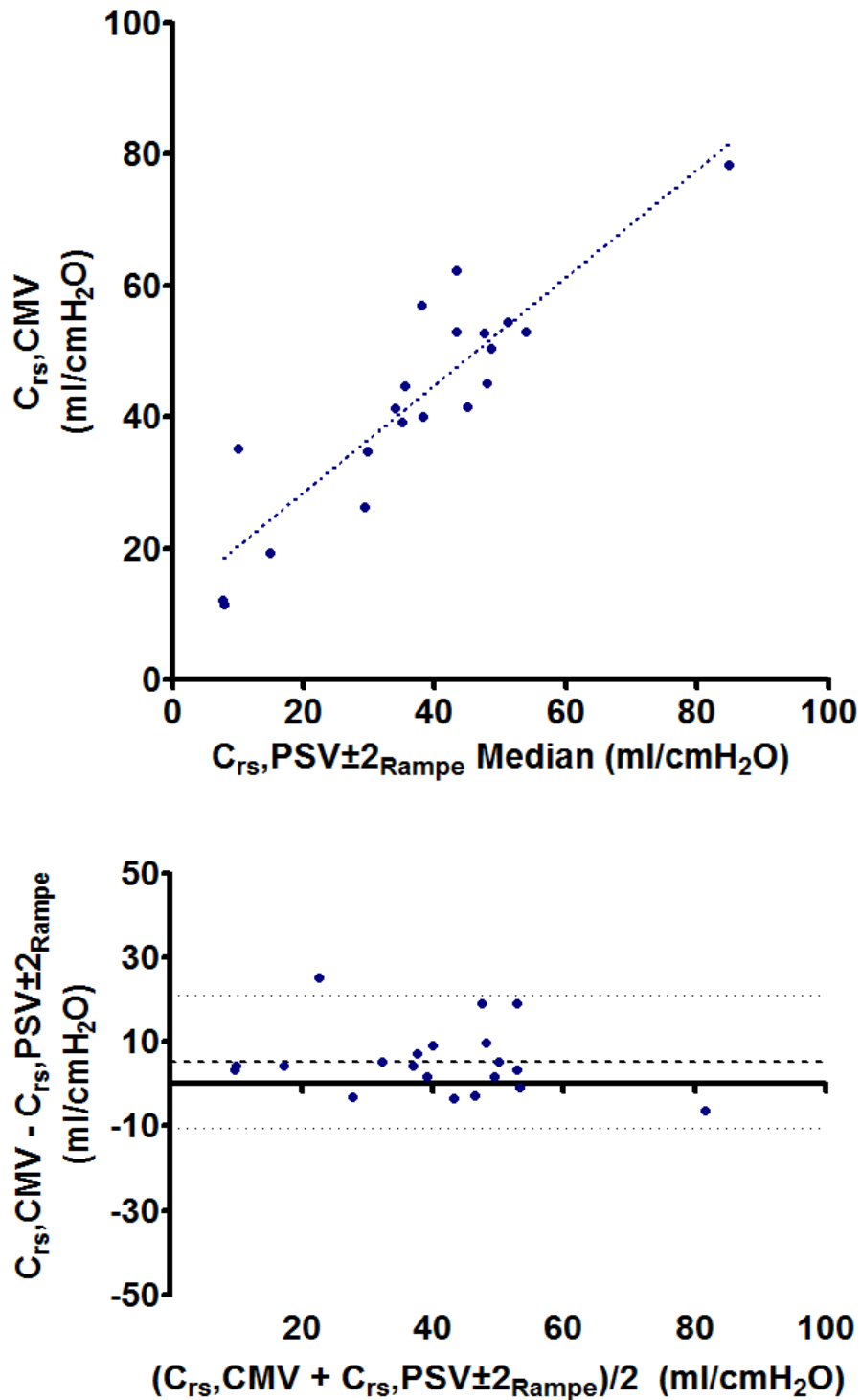


Abbildung 21 Oben: Korrelation zwischen $C_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}}$ (Median der durch PS-Variationen um $\pm 2\text{cmH}_2\text{O}$ unter assistierter Spontanatmung bestimmten und gemäß Gleichung (27) korrigierten Compliance) und dem Referenzwert $C_{rs,CMV}$ (unter kontrollierter Beatmung ermittelte mediane Compliance pro Patient); gepunktete Linie: Regressionsgerade ($C_{rs,CMV} = 0,82 * C_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}} + 12,0$; $r^2 = 0,80$; $p < 0,0001$). Unten: Bland-Altman-Plot der Differenz zwischen $C_{rs,CMV}$ und $C_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}}$ gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (+5,3); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-10 bis +21)

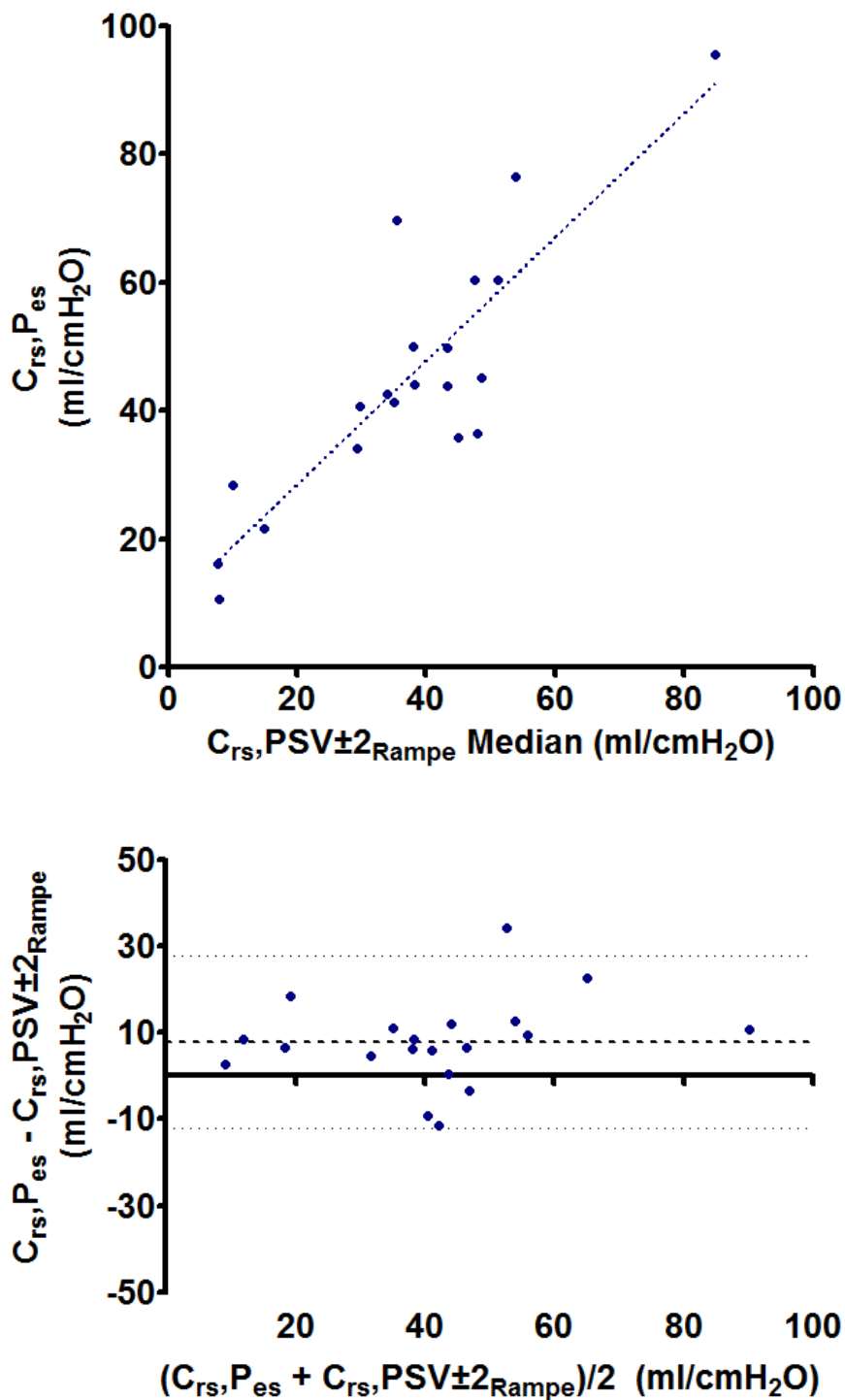


Abbildung 22 Oben: Korrelation zwischen $C_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}}$ (Median der durch PS-Variationen um ± 2 cmH₂O unter assistierter Spontanatmung bestimmten und gemäß Gleichung (27) korrigierten Compliance) mit dem Referenzwert $C_{rs,P_{es}}$ (mit Hilfe des Ösophagusdrucks ermittelte mediane Compliance pro Patient); gepunktete Linie: Regressionsgerade ($C_{rs,P_{es}} = 0,96 * C_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}} + 9,2$ $r^2 = 0,75$; $p < 0,0001$) Unten: Bland-Altman-Plot der Differenz zwischen $C_{rs,P_{es}}$ und $C_{rs,PSV\pm 1_{Rampe}}$ gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (+7,8); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-12 bis +28)

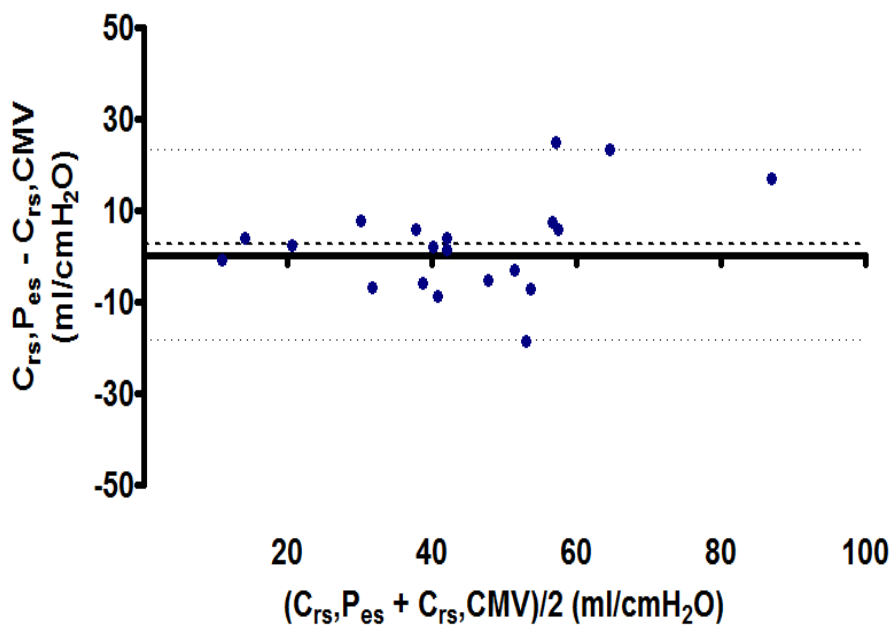
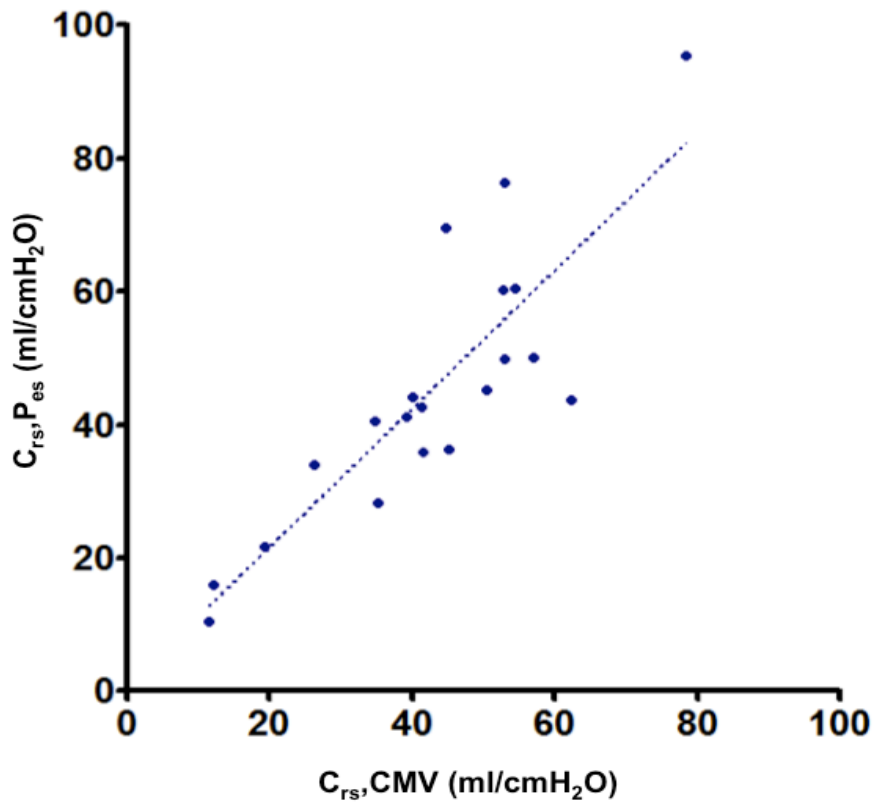


Abbildung 23: Oben: Korrelation des unter kontrollierter Beatmung bestimmten Referenzwertes für die Compliance ($C_{rs, CMV}$) mit dem mit Hilfe des Ösophagusdrucks bestimmten Referenzwert $C_{rs, P_{es}}$.

Gepunktete Linie: Regressionsgerade ($C_{rs, P_{es}} = 1,04 * C_{rs, CMV} + 0,87$; $r^2 = 0,73$; $p < 0,0001$).

Unten: Bland-Altman Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden. Gestrichelte Linie:

Bias (+2,5); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-18 bis +23).

3.3 Berechnung der Resistance aus Compliance und Zeitkonstante

Die Resistance wurde, wie in Kapitel 2.6 beschrieben, durch Division von $\tau_{\text{individuell}}$ durch $C_{\text{rs,PSV}\pm 1}$ und $C_{\text{rs,PSV}\pm 2}$ berechnet. Die Berechnung wurde wie auch bei der Compliance zunächst ohne Berücksichtigung der Rampenzeit und anschließend mit Berücksichtigung der Rampenzeit (Division von $\tau_{\text{individuell}}$ durch $C_{\text{rs,PSV}\pm 1_{\text{Rampe}}}$ und $C_{\text{rs,PSV}\pm 2_{\text{Rampe}}}$) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Parameter	Referenzwert	r^2	p	Bias (cmH ₂ O//s)	95%-KI (cmH ₂ O//s)
$R_{\text{rs,PSV}\pm 1}$	$R_{\text{rs,CMV}}$	0,18	0,0653	-11,2	-38 bis +16
$R_{\text{rs,PSV}\pm 1}$	$R_{\text{rs,P}_{\text{es}}}$	0,25	0,0246	-11,8	-38 bis +14
$R_{\text{rs,PSV}\pm 1_{\text{Rampe}}}$	$R_{\text{rs,CMV}}$	0,13	0,1230	-10,3	-36 bis +15
$R_{\text{rs,PSV}\pm 1_{\text{Rampe}}}$	$R_{\text{rs,P}_{\text{es}}}$	0,22	0,0388	-11,0	-36 bis +14
$R_{\text{rs,PSV}\pm 2}$	$R_{\text{rs,CMV}}$	0,08	0,2308	-10,5	-36 bis +15
$R_{\text{rs,PSV}\pm 2}$	$R_{\text{rs,P}_{\text{es}}}$	0,13	0,1241	-11,2	-37 bis +14
$R_{\text{rs,PSV}\pm 2_{\text{Rampe}}}$	$R_{\text{rs,CMV}}$	0,04	0,4117	-9,8	-35 bis +15
$R_{\text{rs,PSV}\pm 2_{\text{Rampe}}}$	$R_{\text{rs,P}_{\text{es}}}$	0,10	0,1847	-10,5	-35 bis +14
RC_{cmv}	RC_{es}	0,48	0,0008	- 0,7	-5,4 bis +4,1

Tabelle 4 Vergleich der Resistance, die durch Division der aus linearen Abschnitten der Expiration

bestimmten Zeitkonstante ($\tau_{\text{individuell}}$) durch die aus PS-Variationen ermittelte Compliance errechnet wurde, mit den Referenzwerten $R_{\text{rs,CMV}}$ (= Resistance unter kontrollierter Beatmung) und $R_{\text{rs,P}_{\text{es}}}$ (= Resistance aus dem Ösophagusdruck bestimmt) sowie der Referenzwerte untereinander.

$R_{\text{rs,PSV}\pm 1}$: $\tau_{\text{individuell}}$ dividiert durch die aus PS-Variationen um ± 1 bestimmte Compliance.

$R_{\text{rs,PSV}\pm 2}$: $\tau_{\text{individuell}}$ dividiert durch die aus PS-Variationen um ± 2 bestimmte Compliance.

$R_{\text{rs,PSV}\pm 1_{\text{Rampe}}}$: $\tau_{\text{individuell}}$ dividiert durch die aus PS-Variationen um ± 1 bestimmte Compliance (korrigiert unter Berücksichtigung der Rampe und Inspirationszeit gemäß Gleichung (27)).

$R_{\text{rs,PSV}\pm 2_{\text{Rampe}}}$: $\tau_{\text{individuell}}$ dividiert durch die aus PS-Variationen um ± 2 bestimmte Compliance (korrigiert unter Berücksichtigung der Rampe und Inspirationszeit gemäß Gleichung (27)).

r^2 : Determinationskoeffizient nach Pearson. p: Wahrscheinlichkeit, die beobachtete oder eine größere Korrelation zu messen, wenn in Wirklichkeit keine Korrelation zwischen den Werten vorläge. 95%-KI:

95%-Konfidenzintervall.

Für die durch Division von $\tau_{\text{individuell}}$ durch $C_{\text{rs,PSV}\pm 1}$ ermittelte $R_{\text{rs,PSV}\pm 1}$ fand sich keine signifikante Korrelation mit der aus der kontrollierten Beatmung ermittelten $R_{\text{rs,CMV}}$ ($r^2 = 0,18$; $p = 0,07$). Die Resistance wurde mit der Methode stark überschätzt, im Mittel fand sich ein Bias von 11,2 cmH₂O//s, die Breite des 95%-Konfidenzintervalls betrug 54 (-38 bis + 16) cmH₂O//s (siehe Abbildung 24).

Auch die mittels Ösophagusdruckmessung bestimmte Resistance $R_{\text{rs,Pes}}$ ließ sich durch Division von $\tau_{\text{individuell}}$ durch $C_{\text{rs,PSV}\pm 1}$ nicht mit akzeptabler Genauigkeit ermitteln. Die Korrelation war zwar statistisch signifikant ($r^2 = 0,25$; $p = 0,02$); der Bias betrug jedoch -11,8 cmH₂O//s bei einem 95%-Konfidenzintervall von 52 (-38 bis +14) cmH₂O//s. Korrelation und Bland-Altman Plot sind in Abbildung 25 dargestellt.

Die durch Division von $\tau_{\text{individuell}}$ durch $C_{\text{rs,PSV}\pm 1_{\text{Rampe}}}$ berechnete $R_{\text{rs,PSV}\pm 1_{\text{Rampe}}}$ korrelierte nicht signifikant mit $R_{\text{rs,CMV}}$ ($r^2 = 0,13$; $p = 0,12$; Bias -10,3 cmH₂O//s; 95% - Konfidenzintervall 51 (-36 bis +15) cmH₂O//s). Die Korrelation zwischen $R_{\text{rs,PSV}\pm 1_{\text{Rampe}}}$ und $R_{\text{rs,Pes}}$ war zwar statistisch signifikant ($r^2 = 0,22$; $p = 0,04$) aber tendenziell noch schlechter als die ohne Korrektur der Rampenzeit ermittelte Korrelation. Auf eine graphische Darstellung der Korrelation von $R_{\text{rs,PSV}\pm 1_{\text{Rampe}}}$ mit den Referenzmethoden wird an dieser Stelle verzichtet.

Zwischen der durch Division von $\tau_{\text{individuell}}$ durch $C_{\text{rs,PSV}\pm 2}$ ermittelten $R_{\text{rs,PSV}\pm 2}$ und den Referenzmethoden fand sich keine signifikante Korrelation ($r^2 = 0,08$; $p = 0,23$ für $R_{\text{rs,CMV}}$ beziehungsweise $r^2 = 0,13$; $p = 0,12$ für $R_{\text{rs,Pes}}$). Der Bias betrug -10,5 ($R_{\text{rs,CMV}} - R_{\text{rs,PSV}\pm 2}$) beziehungsweise -11,2 ($R_{\text{rs,Pes}} - R_{\text{rs,PSV}\pm 2}$) cmH₂O//s. Die Breite des 95%-Konfidenzintervalls betrug für $R_{\text{rs,CMV}}$ 51 (-36 bis +15) und für $R_{\text{rs,Pes}}$ ebenfalls 51 (-37 bis +14) cmH₂O//s (Abbildung 26).

Auch hier führte die Berücksichtigung der T_{Rampe} nach Gleichung (27) zu keiner Verbesserung der Ergebnisse. Die Korrelation zwischen $R_{\text{rs,PSV}\pm 2_{\text{Rampe}}}$ und $R_{\text{rs,CMV}}$ war nicht signifikant ($r^2 = 0,04$; $p = 0,41$; Bias: -9,8; 95%-Konfidenzintervall: -35 bis +15). Ein ähnliches Ergebnis fand sich für die Korrelation zwischen $R_{\text{rs,PSV}\pm 2_{\text{Rampe}}}$ und $R_{\text{rs,Pes}}$ ($r^2 = 0,10$; $p = 0,18$; Bias: -10,5; 95%-Konfidenzintervall: -35 bis +14) (keine Abbildung).

Die beiden Referenzmethoden für die Resistance hatten untereinander eine akzeptable Korrelation ($r^2 = 0,48$; $p = 0,0008$), die in Abbildung 28 dargestellt ist. Die systematische Abweichung zwischen den Referenzmethoden war mit $0,7 \text{ cmH}_2\text{O//s}$ gering, das 95%-Konfidenzintervall betrug $-5,4$ bis $+4,1 \text{ cmH}_2\text{O//s}$.

Insgesamt ließ sich die Resistance durch Division von $\tau_{\text{individuell}}$ durch $C_{\text{rs,PSV}}$ unabhängig von der Höhe der PS-Variationen nicht mit akzeptabler Genauigkeit bestimmen. Auch die Korrektur der Rampenzeit brachte hier keine Verbesserung.

Wurde für die Berechnung statt $\tau_{\text{individuell}}$ die nach Brunner (Brunner et al., 1995), Lourens (Lourens et al., 2000) oder Al-Rawas (Al-Rawas et al., 2013) bestimmte Zeitkonstante in die Gleichung eingesetzt, so ergab dies ebenfalls unabhängig von der Höhe der PS-Variationen keine signifikante Korrelation mit den Referenzwerten.

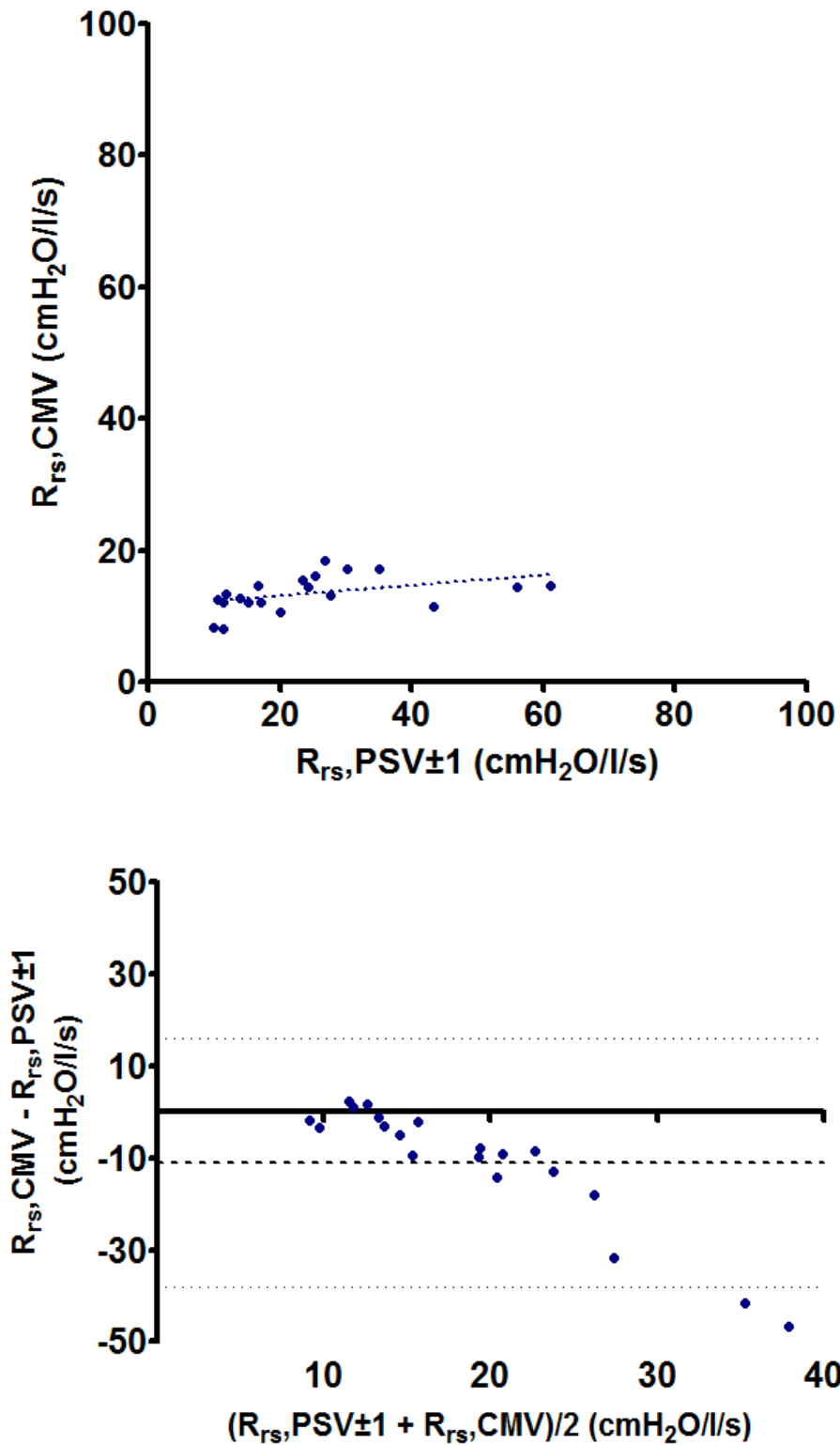


Abbildung 24 Oben: Korrelation von $R_{rs,PSV\pm 1}$ (Resistance, die durch Division der Zeitkonstante $\tau_{individuell}$ durch die durch PS-Variationen um $\pm 1\text{cmH}_2\text{O}$ ermittelte Compliance errechnet wurde) mit dem unter kontrollierter Beatmung bestimmten Referenzwert für die Resistance $R_{rs,CMV}$. Gepunktete Linie: Regressionsgerade ($R_{rs,CMV} = 0,08 * R_{rs,PSV\pm 1} + 11,5$ $r^2 = 0,18$; $p = 0,07$). Unten: Bland-Altman Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (-11,2); Gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-38 bis +16).

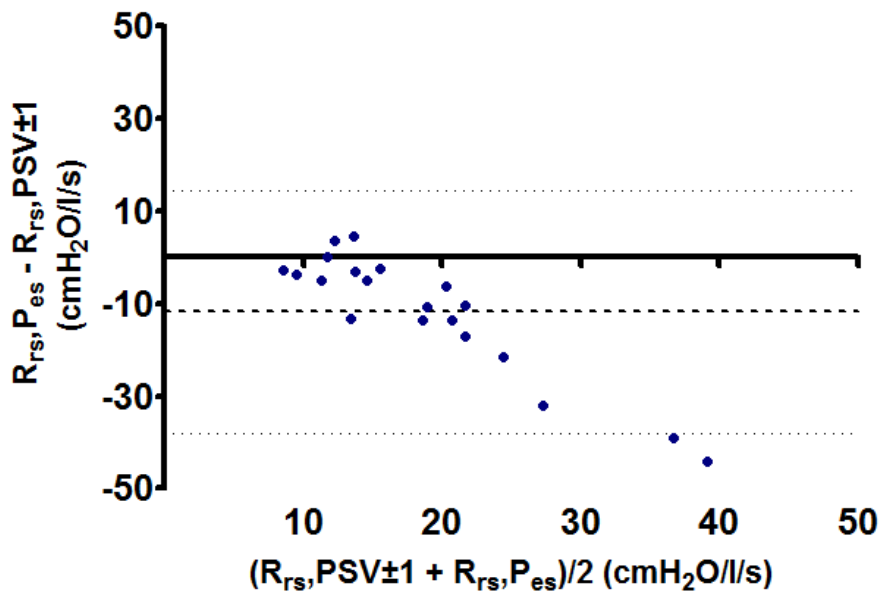
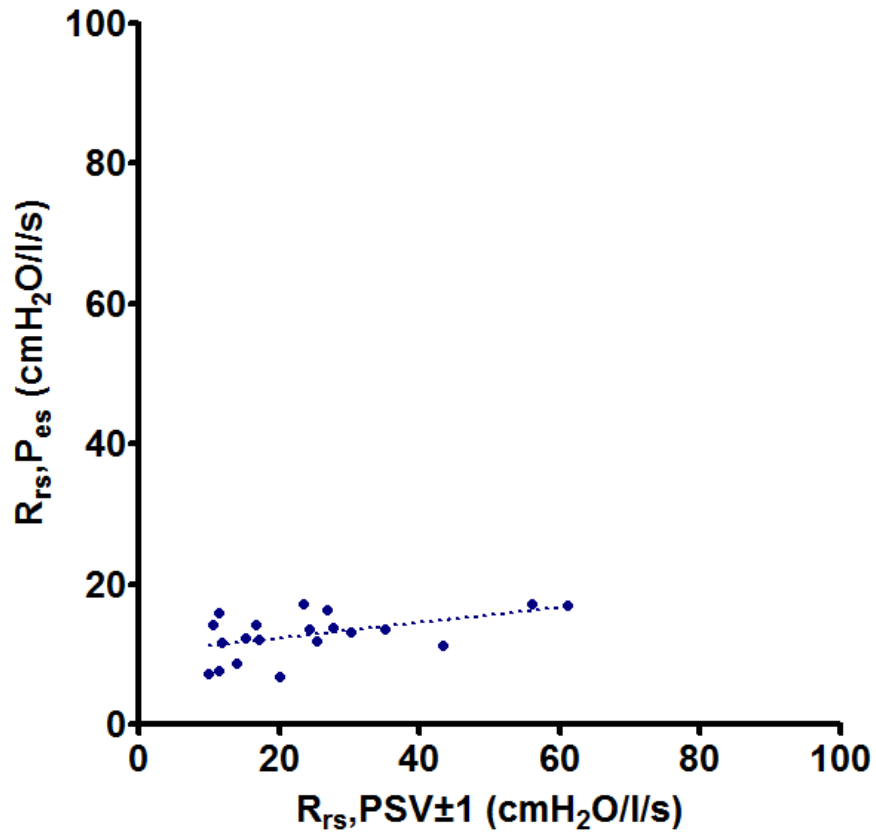


Abbildung 25 Oben: Korrelation von $R_{rs,PSV\pm 1}$ (Resistance, die durch Division der Zeitkonstante $\tau_{\text{individuell}}$ durch die durch PS-Variationen um ± 1 cmH₂O ermittelte Compliance errechnet wurde) mit dem durch Messen des Ösophagusdrucks ermittelten Referenzwert $R_{rs,P_{es}}$. Gepunktete Linie: Regressionsgerade ($r^2 = 0,25$; $p = 0,02$). Unten: Bland-Altman Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (-11,8); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-38 bis +14).

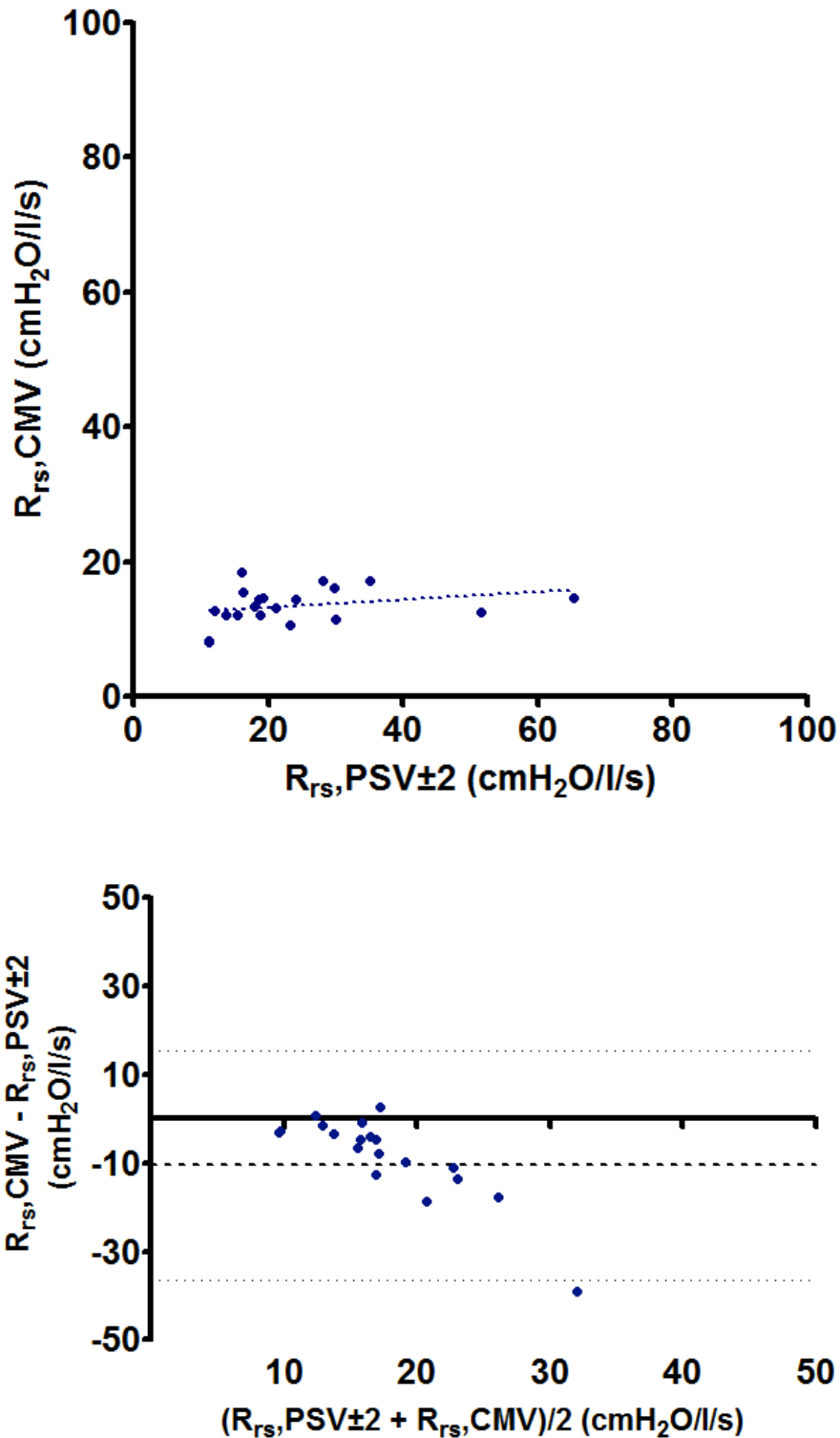


Abbildung 26 Oben: Korrelation von $R_{rs,PSV\pm 2}$ (Resistance, die durch Division der Zeitkonstante $\tau_{individuell}$ durch die durch PS-Variationen um ± 2 cmH₂O ermittelte Compliance errechnet wurde) mit dem unter kontrollierter Beatmung bestimmten Referenzwert für die Resistance $R_{rs,CMV}$. Gepunktete Linie: Regressionsgerade ($R_{rs,CMV} = 0,056 \cdot R_{rs,PSV\pm 2} + 12,1$ $r^2 = 0,08$; $p = 0,23$). Unten: Bland-Altman Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (-10,5); Gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-36 bis +15).

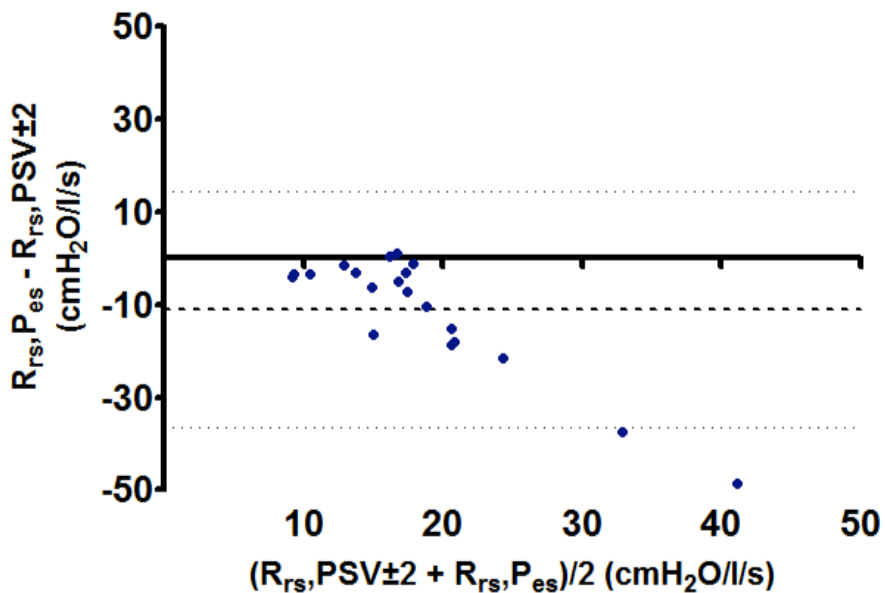
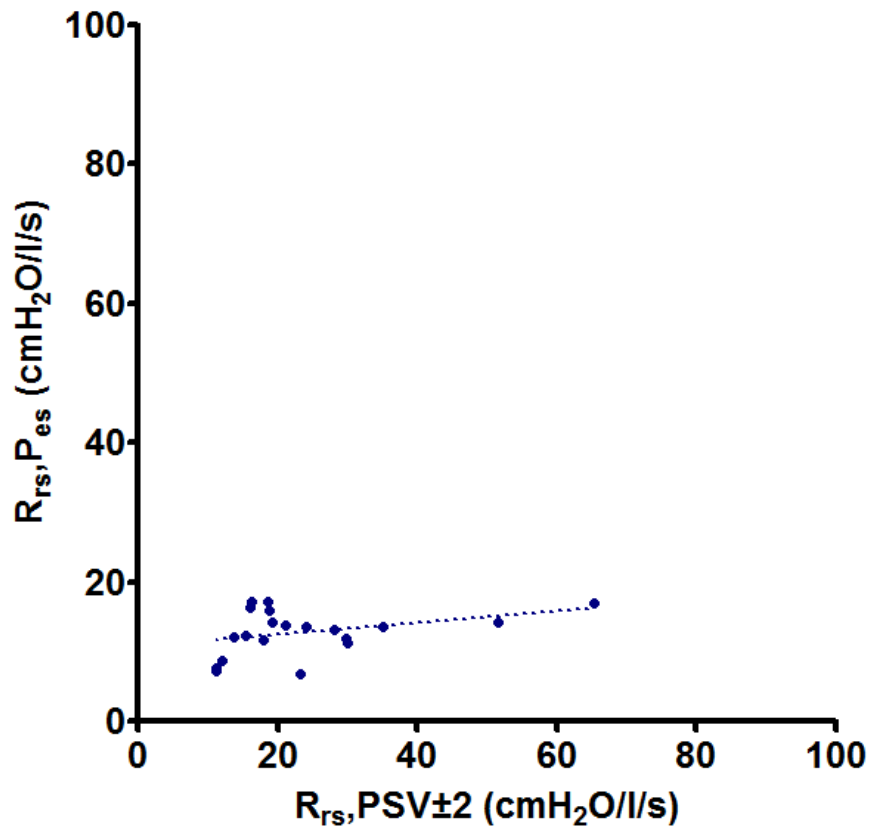


Abbildung 27 Oben: Korrelation von $R_{rs,PSV\pm 2}$ (Resistance, die durch Division der Zeitkonstante $\tau_{\text{individuell}}$ durch die durch PS-Variationen um ± 2 cmH₂O ermittelte Compliance errechnet wurde) mit dem durch Messen des Ösophagusdrucks ermittelten Referenzwert $R_{rs,P_{es}}$. Gepunktete Linie: Regressionsgerade ($r^2 = 0,13$; $p = 0,12$). Unten: Bland-Altman Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (-11,2); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-37 bis +14).

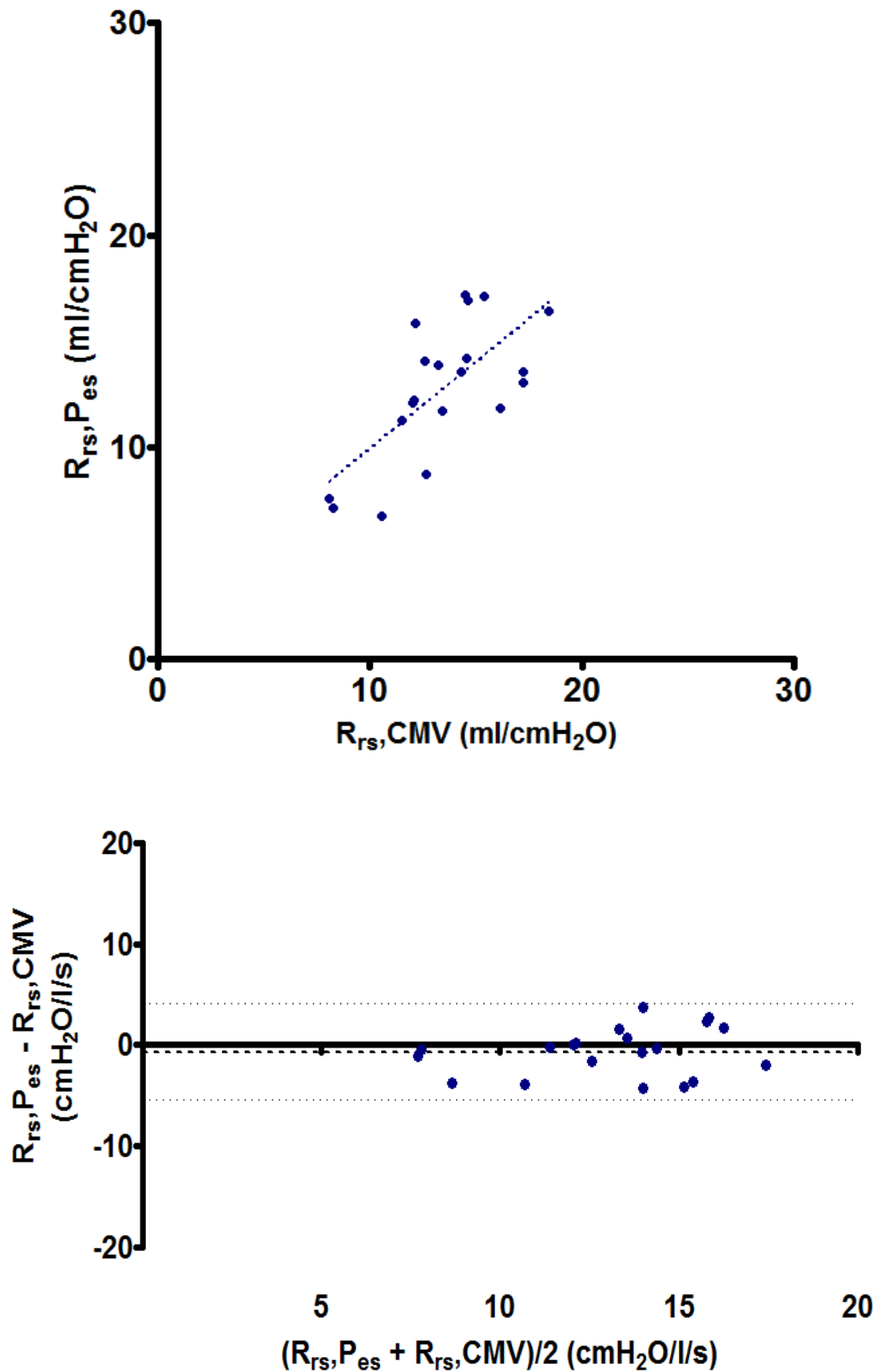


Abbildung 28 Oben: Korrelation zwischen den Referenzwerten für die Resistance $R_{rs,CMV}$ (unter kontrollierter Beatmung bestimmte Resistance) und $R_{rs,Pes}$ (mit Hilfe des Ösophagusdrucks bestimmte Resistance). Gepunktete Linie: Regressionsgerade ($R_{rs,Pes} = 0,82 * R_{rs,CMV} + 1,83$; $r^2 = 0,48$; $p = 0,0008$). Unten: Bland-Altman Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (-0,7); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-5,4 bis +4,1).

3.4 Bestimmung der Atemarbeit aus PS-Variationen

Die Atemarbeit in J/min wurde durch Einsetzen der aus PS-Variationen bestimmten Resistance und Compliance in die Bewegungsgleichung berechnet und mit der mit Hilfe der Campbell-Methode aus dem Ösophagusdruck unter Spontanatmung und der unter kontrollierter Beatmung gemessenen Chest-Wall-Compliance bestimmten Atemarbeit (WOB_{Campbell}) als Referenzwert verglichen. Die Berechnung der Atemarbeit aus der Bewegungsgleichung erfolgte separat mit der aus PS-Variationen um ± 1 und ± 2 bestimmten Resistance und Compliance ($WOB_{\text{RCPSV}\pm 1}$, $WOB_{\text{RCPSV}\pm 2}$) sowie mit den nach Gleichung (27) korrigierten Werten für Resistance und Compliance ($WOB_{\text{RCPSV}\pm 1_{\text{Rampe}}}$, $WOB_{\text{RCPSV}\pm 2_{\text{Rampe}}}$). Tabelle 5 stellt die Ergebnisse im Überblick dar.

Die durch Einsetzen von $C_{\text{rs,PSV}\pm 1}$ und $R_{\text{rs,PSV}\pm 1}$ in die Bewegungsgleichung errechnete $WOB_{\text{RCPSV}\pm 1}$ korrelierte nicht signifikant mit dem Referenzwert WOB_{Campbell} (Abbildung 29). Dies galt auch für die mit den gemäß Gleichung (27) korrigierten Werten ermittelte $WOB_{\text{RCPSV}\pm 1_{\text{Rampe}}}$ (keine Abbildung).

Für die durch Einsetzen von $C_{\text{rs,PSV}\pm 2}$ und $R_{\text{rs,PSV}\pm 2}$ in die Bewegungsgleichung errechnete $WOB_{\text{RCPSV}\pm 2}$ fand sich eine signifikante Korrelation ($r^2 = 0,60$) mit dem Referenzwert WOB_{Campbell} . Die Breite des 95%-Konfidenzintervalls war mit 51 (-36 bis +15) J/min jedoch klinisch nicht akzeptabel (Abbildung 30). Die mit den gemäß Gleichung (27) korrigierten Werten errechnete $WOB_{\text{RCPSV}\pm 2_{\text{Rampe}}}$ korrelierte noch etwas besser mit WOB_{Campbell} ($r^2 = 0,64$); auch hier war jedoch die Breite des 95%-Konfidenzintervalls mit 54 (-37 bis +17) J/min klinisch nicht akzeptabel (keine Abbildung).

Als Kontrollrechnung wurde die Atemarbeit auch mit Hilfe von $C_{\text{rs,P}_{\text{es}}}$ und $R_{\text{rs,P}_{\text{es}}}$ sowie $C_{\text{rs,CMV}}$ und $R_{\text{rs,CMV}}$ nach der Bewegungsgleichung berechnet und die Ergebnisse ($WOB_{\text{RC}_{\text{P}_{\text{es}}}}$ beziehungsweise $WOB_{\text{RC}_{\text{CMV}}}$) mit der Campbell-Methode verglichen.

Die Korrelation zwischen $WOB_{\text{RC}_{\text{CMV}}}$ und WOB_{Campbell} war signifikant ($r^2 = 0,64$; $p < 0,0001$) und die systematische Abweichung der Methoden war mit 1,25 J/min relativ

niedrig. Die Breite des 95%-Konfidenzintervalls war mit 8,7 (-5,6 bis +3,1) J/min klinisch gerade noch akzeptabel (Abbildung 31).

Die Korrelation zwischen $WOB_{RC}P_{es}$ und $WOB_{Campbell}$ war, da beide Methoden prinzipiell auf der Messung des Ösophagusdrucks basieren, erwartungsgemäß exzellent ($r^2 = 0,99$; $p < 0,0001$). Der Bias war mit -0,47 J/min vernachlässigbar, ebenso war die Breite des 95%-Konfidenzintervalls mit 1,26 (-1,1 bis +0,16) J/min sehr klein (Abbildung 32).

Parameter	Referenzwert	r^2	p	Bias (J/min)	95%-KI (J/min)
$WOB_{RC}PSV\pm 1$	$WOB_{Campbell}$	0,09	0,2050	-9,0	-29 bis +11
$WOB_{RC}PSV\pm 1_{Rampe}$	$WOB_{Campbell}$	0,12	0,1434	-8,4	-28 bis +11
$WOB_{RC}PSV\pm 2$	$WOB_{Campbell}$	0,60	< 0,0001	-10,1	-36 bis +15
$WOB_{RC}PSV\pm 2_{Rampe}$	$WOB_{Campbell}$	0,63	< 0,0001	-10,0	-37 bis +17
$WOB_{RC}CMV$	$WOB_{Campbell}$	0,64	< 0,0001	-1,2	-5,6 bis +3,1
$WOB_{RC}P_{es}$	$WOB_{Campbell}$	0,99	< 0,0001	-0,5	-1,1 bis +0,2

Tabelle 5 Vergleich der Atemarbeit, die mit Hilfe der Bewegungsgleichung unter Verwendung der aus PS-Variationen bestimmten Resistance und Compliance und durch unter Verwendung der Referenzwerte für Resistance und Compliance unter kontrollierter Beatmung ($WOB_{RC}CMV$) sowie der mit Hilfe des Ösophagusdrucks bestimmten Referenzwerte für Resistance und Compliance ($WOB_{RC}P_{es}$) mit der nach der Campbell-Methode aus dem aufgezeichneten Ösophagusdruck und der gemessenen Chest-Wall-Compliance ermittelten Atemarbeit ($WOB_{Campbell}$).

$WOB_{RC}PSV\pm 1$, $WOB_{RC}PSV\pm 2$: Atemarbeit, nach der Bewegungsgleichung errechnet mit der aus PS-Variationen um ± 1 bzw. ± 2 bestimmten Compliance und Resistance.

$WOB_{RC}PSV\pm 1_{Rampe}$, $WOB_{RC}PSV\pm 2_{Rampe}$: Atemarbeit, nach der Bewegungsgleichung errechnet mit der aus PS-Variationen um ± 1 bzw. ± 2 bestimmten und gemäß Gleichung (27) korrigierten Compliance und Resistance. r^2 : Determinationskoeffizient nach Pearson. p: Wahrscheinlichkeit, die beobachtete oder eine größere Korrelation zu messen, wenn in Wirklichkeit keine Korrelation zwischen den Werten vorläge. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

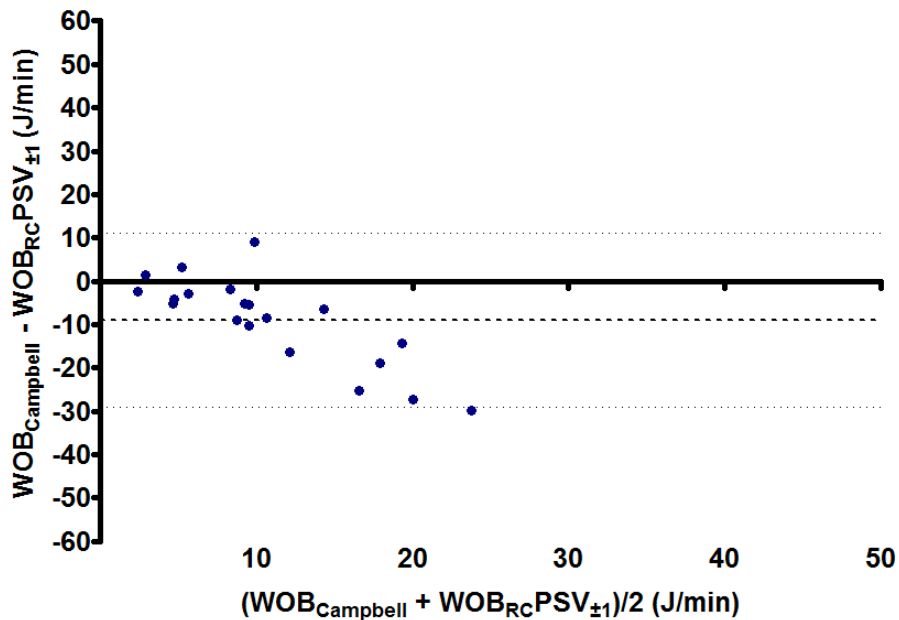
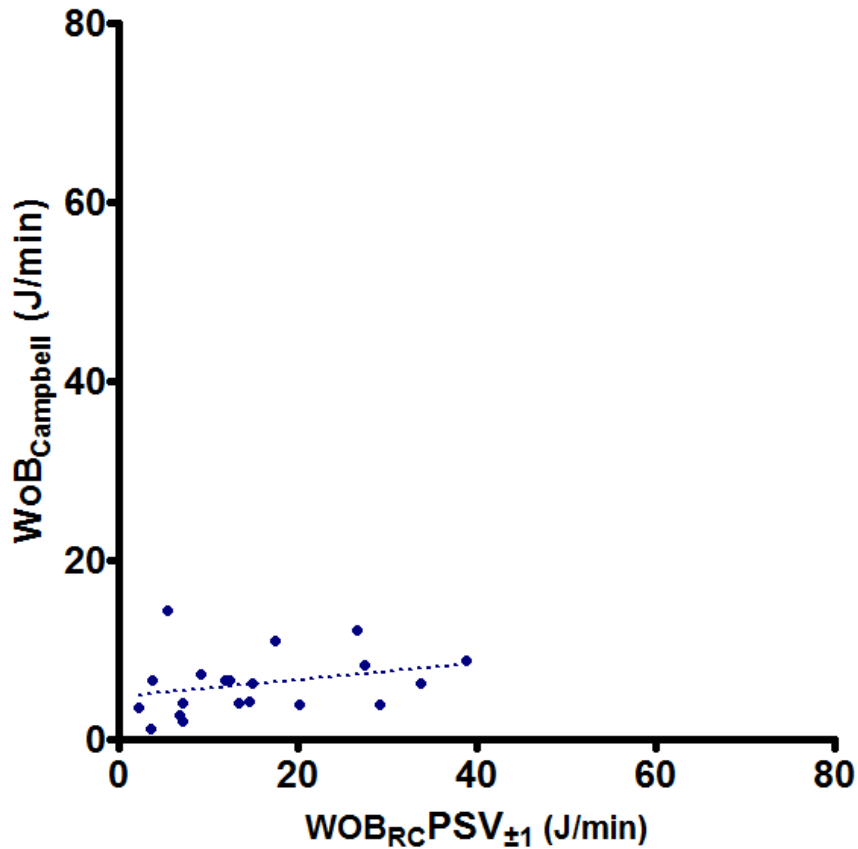


Abbildung 29 Oben: Korrelation von $WOB_{RCPSV_{\pm 1}}$ (durch Einsetzen der durch PS-Variationen um ± 1 cmH₂O ermittelten Compliance und Resistance in die Bewegungsgleichung berechnete Atemarbeit) und $WOB_{Campbell}$ (mit Hilfe des Ösophagusdrucks nach der Campbell-Methode bestimmte Atemarbeit). Gepunktete Linie: Regressionsgerade ($WOB_{Campbell} = 0,09 * WOB_{RCPSV_{\pm 1}} + 4,8$; $r^2 = 0,08$; $p = 0,21$). Unten: Bland-Altman Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (-9,0); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-29 bis +11).

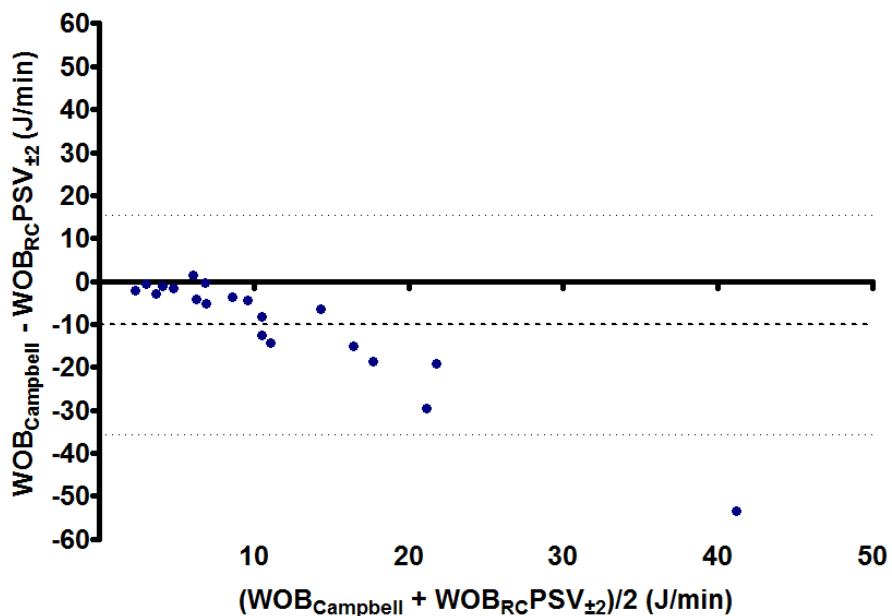
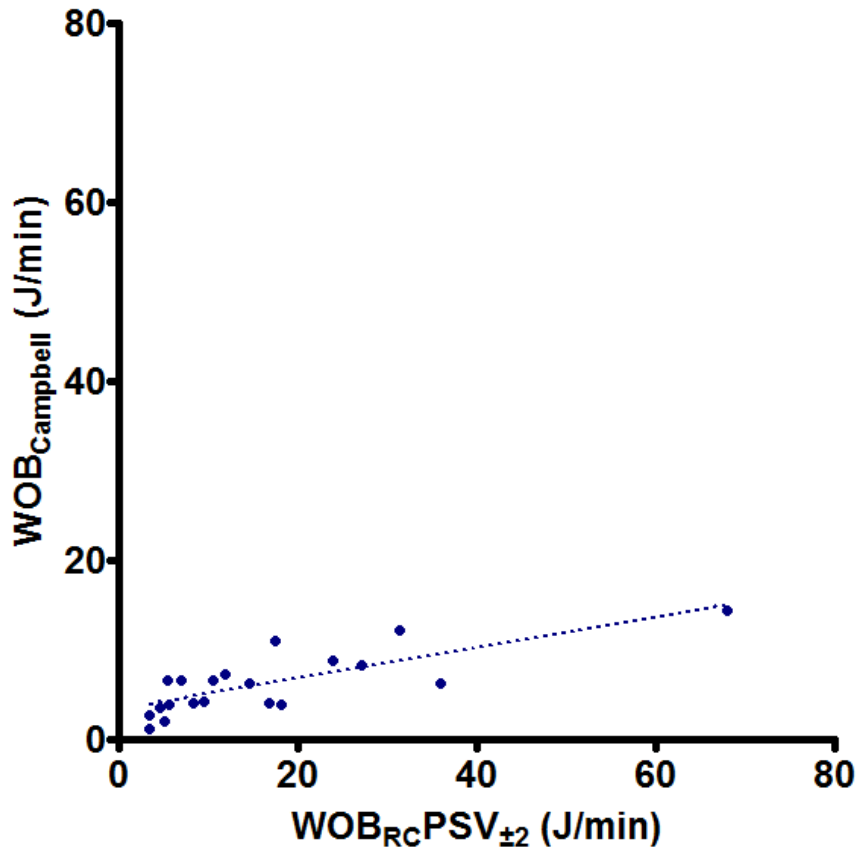


Abbildung 30 Oben: Korrelation von $WOB_{RCPSV_{\pm 2}}$ (durch Einsetzen der durch PS-Variationen um ± 2 cmH₂O ermittelten Compliance und Resistance in die Bewegungsgleichung berechnete Atemarbeit) und $WOB_{Campbell}$ (mit Hilfe des Ösophagusdrucks nach der Campbell-Methode bestimmte Atemarbeit).

Gepunktete Linie: Regressionsgerade ($WOB_{Campbell} = 0,13 * WOB_{RCPSV_{\pm 2}} + 3,5$; $r^2 = 0,60$; $p < 0,0001$). Unten: Bland-Altman Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (-10, 1); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-36 bis +15).

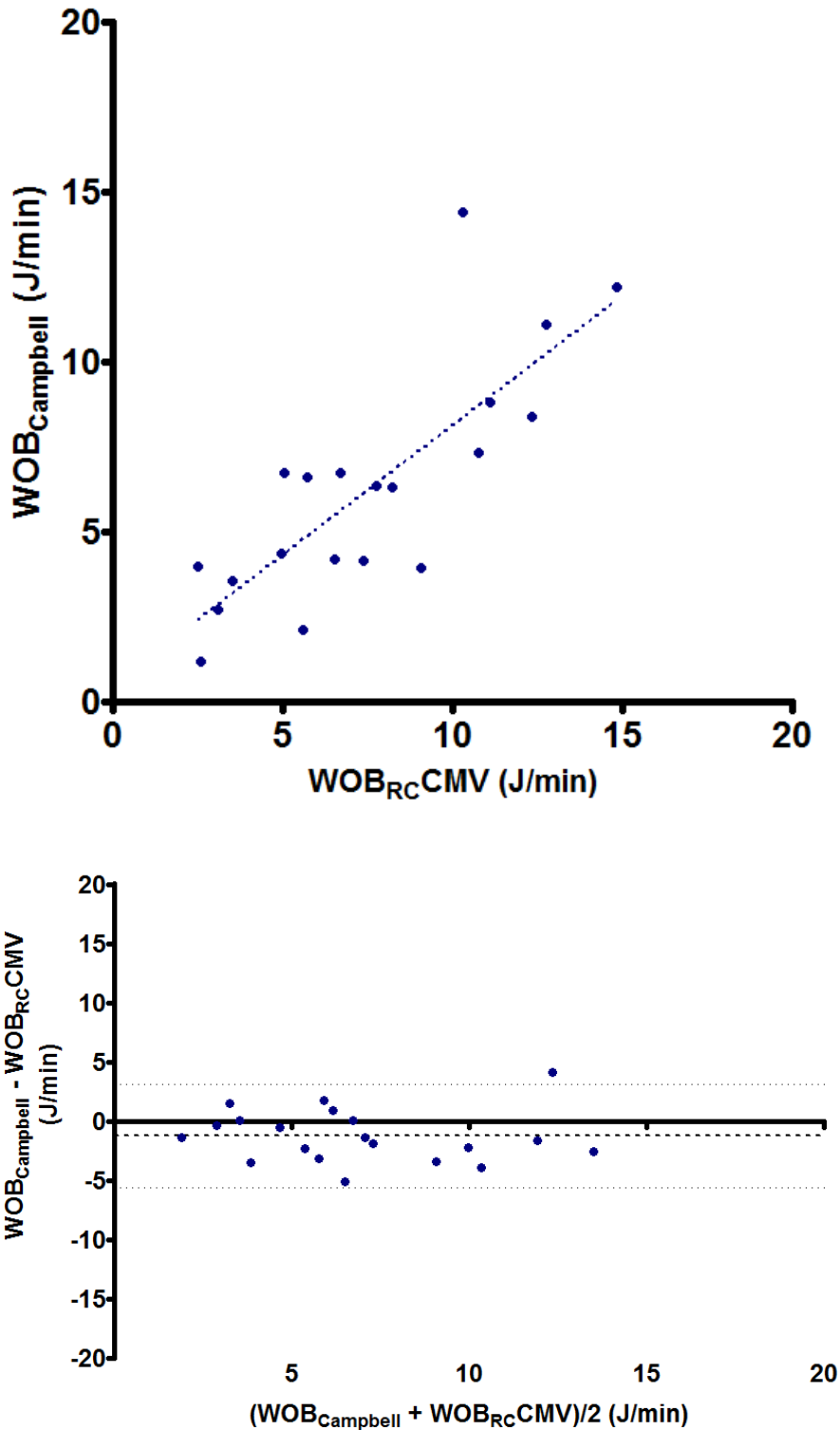


Abbildung 31 Oben: Korrelation von $WOB_{RC\text{CMV}}$ (durch Einsetzen der unter kontrollierter Beatmung bestimmten Compliance und Resistance in die Bewegungsgleichung berechnete Atemarbeit) und WOB_{Campbell} (mit Hilfe des Ösophagusdrucks nach der Campbell-Methode bestimmte Atemarbeit). Gepunktete Linie: Regressionsgerade ($WOB_{\text{Campbell}} = 0,76 \cdot WOB_{RC\text{CMV}} + 0,54$; $r^2 = 0,64$; $p < 0,0001$). Unten: Bland-Altman Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (-1,25); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-5,6 bis +3,1).

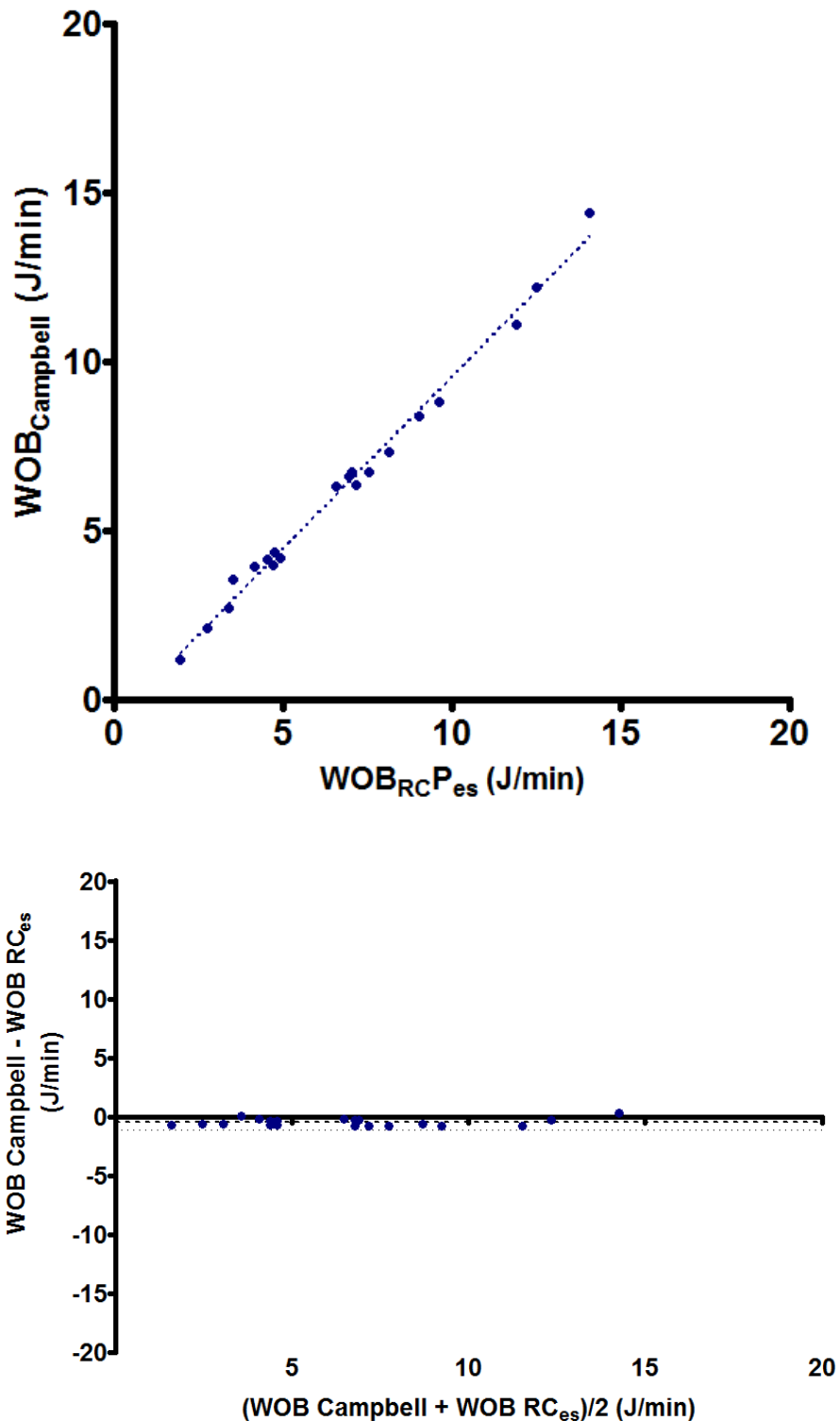


Abbildung 32 Oben: Korrelation von $WOB_{RC P_{es}}$ (durch Einsetzen der mit Hilfe des Ösophagusdrucks bestimmten Compliance und Resistance in die Bewegungsgleichung berechnete Atemarbeit) und $WOB_{Campbell}$ (mit Hilfe des Ösophagusdrucks nach der Campbell-Methode bestimmte Atemarbeit). Gepunktete Linie: Regressionsgerade ($WOB_{Campbell} = 1,02 * WOB_{RC P_{es}} - 0,59$; $r^2 = 0,99$; $p < 0,0001$). Unten: Bland-Altman Plot der Differenz gegen den Mittelwert beider Methoden; gestrichelte Linie: Bias (-0,47); gepunktete Linien: 95%-Konfidenzintervall (-1,1 bis +0,16).

4. Diskussion

Im Ergebnis konnte gezeigt werden dass die untersuchte Methode der PS-Variationen prinzipiell dazu geeignet ist, Rückschlüsse auf die Atemmechanik eines mit PSV beatmeten Patienten zu ziehen. Insbesondere die Bestimmung der Compliance aus PS-Variationen um ± 2 cmH₂O gelang zuverlässig und zeigte eine gute Korrelation mit beiden Referenzmethoden. Die 95%-Konfidenzintervalle lagen in einer ähnlichen Größenordnung wie jene beider Referenzmethoden untereinander. Die Korrektur der Ergebnisse unter Berücksichtigung der tatsächlichen Inspirationszeit, der Rampenzeit und der aus linearen Abschnitten der Expiration bestimmten Zeitkonstante verbesserte die Korrelation nochmals und führte bei den PS-Variationen um ± 2 cmH₂O zu einer besseren Korrelation und engeren Konfidenzintervallen mit beiden Referenzwerten als beim Vergleich der Referenzwerte untereinander.

Es fand sich jedoch stets eine geringe systematische Abweichung der mittels PS-Variationen bestimmten Compliancewerte nach unten. Diese war bei den PS-Variationen um ± 2 cmH₂O etwas stärker ausgeprägt als bei den PS-Variationen um ± 1 cmH₂O. Die Größenordnung dieser Abweichung ist mit circa 5 bis 9 ml/cmH₂O klinisch als relativ unbedeutend einzuschätzen.

Im Gegensatz zur Bestimmung der Compliance erwies sich die Berechnung der Resistance aus unter PSV bestimmter Zeitkonstante und mittels PS-Variationen bestimmter Compliance als unzuverlässig. Die Ungenauigkeiten in der Bestimmung der Zeitkonstante und der Compliance führten dazu, dass bei einzelnen Patienten extreme und unrealistische Werte für die Resistance entstanden.

Da die Berechnung der Atemarbeit nach der Bewegungsgleichung sowohl auf Compliance als auch auf Resistance beruht, führte die ungenaue Bestimmung der Resistance auch hier zu mäßigen Ergebnissen. Zwar fand sich eine signifikante Korrelation zwischen WOB_{Campbell} und $WOB_{\text{RC}}^{\text{PSV}\pm 2}$, die Streuung der Werte war jedoch zu groß um eine klinisch zuverlässige Interpretation der Atemarbeit zu ermöglichen.

4.1 Mögliche Gründe für die systematische Abweichung der Compliance

Wie bereits dargestellt, wurde die Compliance mit der Methode der PS-Variationen systematisch um etwa 5 bis 9 ml/cmH₂O unterschätzt. Die Tatsache dass die systematische Abweichung zwischen beiden Referenzmethoden mit 2,5 ml/cmH₂O deutlich geringer war spricht dafür, dass die Ursache für diese systematische Abweichung nicht in der Ungenauigkeit der Referenzmethoden, sondern in der Methode der PS-Variationen zu suchen ist. Die Tatsache dass der systematische Fehler bei PS-Variationen um ± 2 cmH₂O etwas stärker ausgeprägt war als bei jenen um ± 1 cmH₂O legt eine minimale reflektorische Veränderung des P_{mus} durch die PS-Variationen als mögliche Ursache nahe.

Ein weiterer Grund für die beobachtete systematische Abweichung könnte im Verlauf der Druckkurve bei PSV liegen. Wie aus Abbildung 33 hervorgeht, waren die verwendeten Beatmungsgeräte nicht in der Lage, den Atemwegsdruck während der Inspiration bei PSV konstant zu halten. In der Anfangsphase der Inspiration wurde der eingestellte Druck, insbesondere bei Patienten mit starker Eigenaktivität, regelmäßig unterschritten. Gegen Ende der Inspiration, wenn die Patientenaktivität nachließ oder der Patient schon ausatmen wollte obwohl das Abbruchkriterium für den PS noch nicht erreicht war, gab es häufig ein „Überschießen“ des Atemwegsdrucks über den eingestellten Druck hinaus. Um hierdurch bedingte Fehler zu vermindern wurde für die vorgestellte Untersuchung mit dem mittleren inspiratorischen Atemwegsdruck gerechnet. Dies stellt jedoch nur eine Annäherung dar, welche die tatsächliche Situation vereinfacht. Mit verbesserten Beatmungsgeräten, die den Druck während der Inspiration auch bei PSV konstant halten, müsste auch eine noch exaktere Berechnung der Atemmechanik aus PS-Variationen möglich sein.

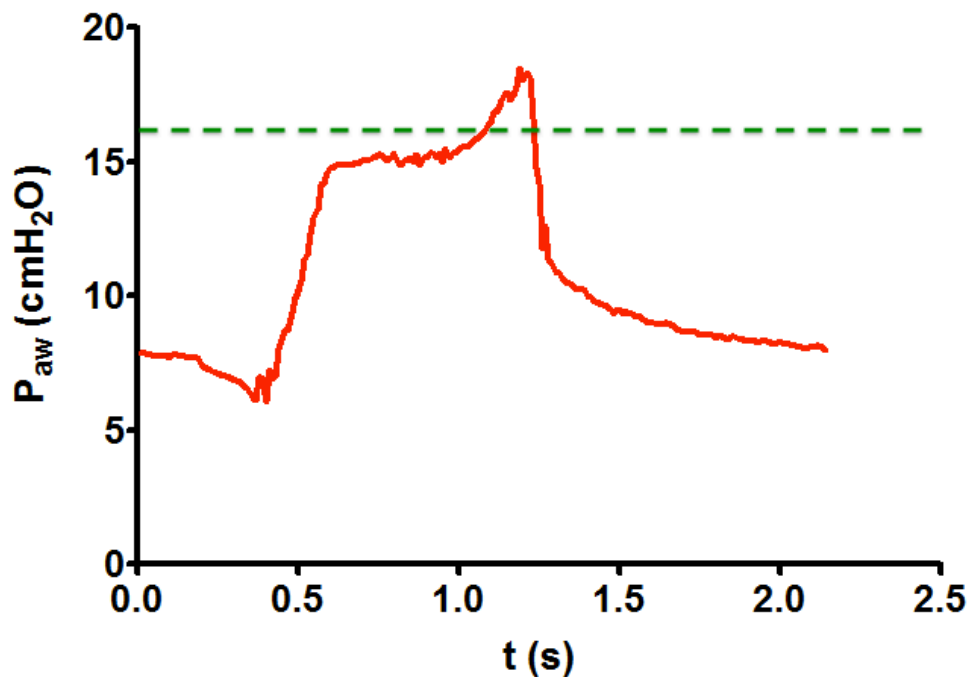
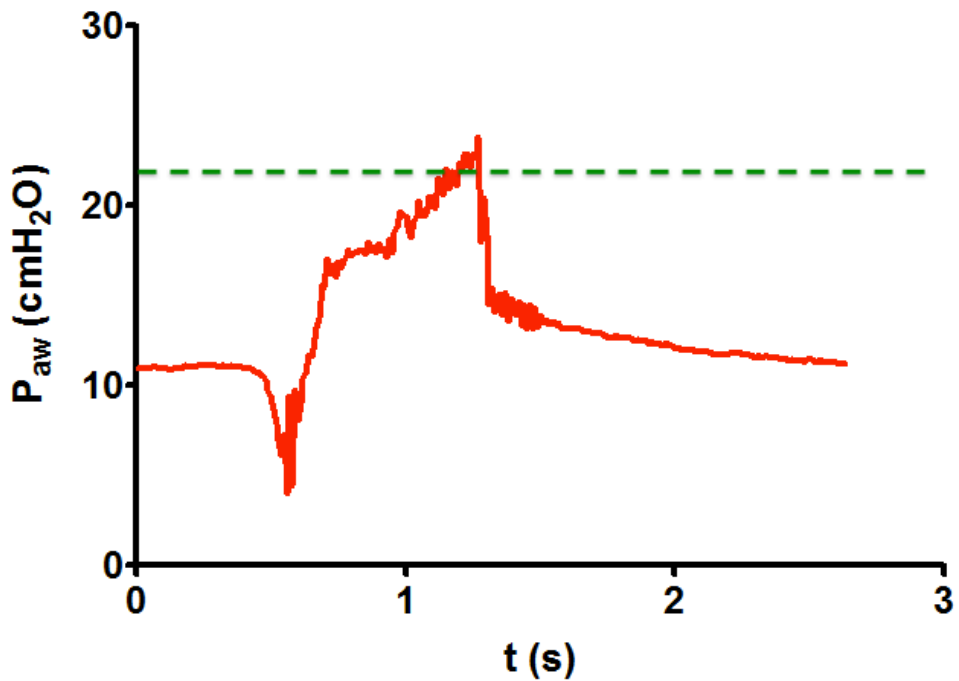


Abbildung 33 Verlauf der Atemwegsdruckkurve unter PSV bei einem Patienten mit starker (oben; Patient 2, Atemarbeit 0,88 J/l) und schwacher (unten; Patient 4; Atemarbeit 0,15 J/l) Eigenaktivität.

Gestrichelte Linie: Eingestellter PS (oben: 22 cmH₂O; unten: 17 cmH₂O). Man sieht, dass der eingestellte PS bei dem Patienten mit starker Eigenaktivität erst gegen Ende der Inspiration erreicht wird und es dann kurzzeitig zu einem „Überschießen“ des Atemwegsdrucks über den eingestellte PS hinaus kommt. Bei dem Patienten mit schwacher Eigenaktivität wird der eingestellte PS früher erreicht und es kommt zu einer noch stärkeren Überschreitung des Einstellwertes am Ende der Inspiration.

4.2 Einfluss der Höhe der PS-Variationen

Der aus PS-Variationen um ± 1 cmH₂O berechnete Wert für die Compliance korrelierte deutlich schlechter mit beiden Referenzmethoden als der aus PS-Variationen um ± 2 cmH₂O berechnete Wert. Die Ursache dafür konnte im Rahmen dieser Studie nicht abschließend geklärt werden. Eine mögliche Erklärung ist, dass Veränderungen des PS um ± 1 cmH₂O so gering sind, dass Messungenauigkeiten und Ungenauigkeiten bei der Abgabe des PS stärker zum Tragen kommen, was die Ergebnisse verfälscht haben könnte. Der Bias war bei der PS-Variationen um ± 2 cmH₂O geringfügig höher als bei PS-Variationen um ± 1 , was jedoch klinisch als vernachlässigbar einzustufen ist.

Eine Limitation dieser Studie ist, dass keine noch größeren PS-Variationen untersucht wurden. Es war jedoch eine bewusste Entscheidung, die PS-Variationen auf 1 bis 2 cm H₂O zu beschränken, weil angenommen wurde dass größere PS-Variationen eher einen unmittelbaren Einfluss auf die Eigenaktivität des Patienten haben würden und von niedrigeren PS-Variationen daher bessere Ergebnisse erwartet wurden.

4.3 Variabilität des Atemzugvolumens unter Spontanatmung

Die klinische Praxis zeigt, dass es bei unterstützter Spontanatmung auch ohne Änderungen des Unterstützungsdrucks geringe Schwankungen des Tidalvolumens von Atemzug zu Atemzug gibt. Dies wird auch durch experimentelle Daten gestützt die zeigen, dass unter solchen Bedingungen eine mittlere Variabilität des Tidalvolumens von etwa 5% vorliegt (Gama de Abreu et al., 2008). Da diese natürliche Variabilität des Atemzugvolumens sich mit den durch die PS-Variationen verursachten Änderungen des Atemzugvolumens überlagert, mussten die PS-Variationen so häufig durchgeführt werden, dass sich die natürlichen Schwankungen des Atemzugvolumens herausmitteln. Ferner musste sichergestellt werden, dass einzelne Ausreißer (wie in Abbildung 34 gezeigt), die beispielsweise durch Husten oder spontane tiefe Atemzüge entstehen können, den gemessenen Wert nicht verfälschen. Um den Einfluss solcher Ausreißer zu vermindern, wurde statt des Mittelwertes der Median aus allen PS-Variationen pro Patient gebildet. Andere

Möglichkeiten, solche Effekte zu minimieren, wie beispielsweise der Einsatz von „Filterkriterien“, bei denen bestimmte Atemzüge automatisch aussortiert werden, wurden ebenfalls untersucht, zeigten aber keine deutlich besseren Ergebnisse als die Verwendung des Medians.

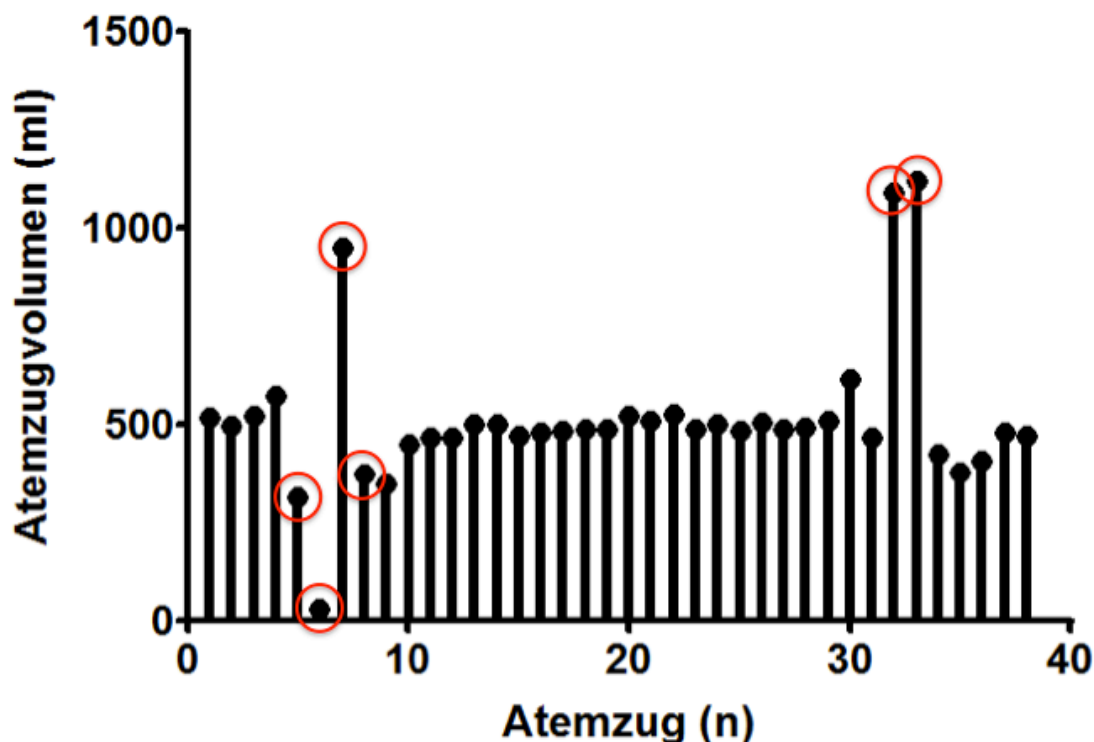


Abbildung 34 natürliche Schwankungen des Atemzugvolumens bei einem Patienten unter assistierter Spontanatmung; rot umrandet: durch kurzfristig stark geänderte Eigenaktivität bedingte Ausreißer

4.4 Einfluss des Abbruchkriteriums und der Rampe

Die vorgestellte Methode der PS-Variationen basiert auf der Grundannahme, dass der P_{mus} von Patienten unter PSV sich bei einer geringfügigen Änderung des PS für einen einzigen Atemzug nicht unmittelbar ändert. Die Änderung des Unterstützungsdrucks um beispielsweise +2 cmH₂O kann unter dieser wie ein druckkontrollierter Atemzug mit dem Inspirationsdruck 2 cmH₂O betrachtet werden. Dadurch, dass dieser Druck aber nur bis zum Unterschreiten von 25% des

inspiratorischen Spitzenflusses wirkt, kommt es zu keinem vollständigen Druckausgleich, wodurch die als Volumenänderung pro Druckänderung errechnete Compliance unterschätzt wird.

Wie in Kapitel 2.5.1 geschildert, führt dieses Abbruchkriterium bei einer „idealen“ druckkonstanten Inspiration dazu, dass die Compliance um genau 25% unterschätzt wird, weil die Abgabe des PS nach $1,386$ ($\ln 0,25$) Zeitkonstanten beendet wird. Aufgrund des individuell unterschiedlichen Verlaufs des P_{mus} kann die tatsächliche Inspirationszeit jedoch unter Umständen deutlich von $\ln 0,25$ Zeitkonstanten abweichen. Hinzu kommt, dass die durch T_{Rampe} bedingte Verzögerung des Druckanstiegs zu Beginn der Inspiration ebenfalls dazu führt, dass die durch eine PS-Variation bedingte Volumenänderung geringer ausfällt und die Compliance dadurch unterschätzt wird. Diese Fehler können wie in Kapitel 2.5.1 beschrieben durch Korrektur gemäß Gleichung (27) berücksichtigt werden. Die derartige Korrektur der Messwerte verbesserte die Korrelation mit beiden Referenzwerten nochmals deutlich und verringerte den Bias. Hierzu ist jedoch eine möglichst genaue Messung der Zeitkonstante erforderlich. Daher sollte vermutlich immer dann, wenn die Zeitkonstante nicht mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden kann (beispielsweise bei aktiver Expiration des Patienten), die einfache Korrektur gemäß Gleichung (25) bevorzugt werden.

4.5 Ermittlung der Zeitkonstante

Es konnte gezeigt werden, dass etablierte Methoden zur Ermittlung der Zeitkonstante nur schwach oder gar nicht mit den Referenzwerten RC_{CMV} und RC_{es} korrelieren. Dies ist höchstwahrscheinlich damit zu erklären, dass zu Beginn der Expiration bei einigen Patienten noch eine erhebliche inspiratorische Restmuskelaktivität vorlag und es zudem teilweise zu einer forcierten Expiration kam, was die Bestimmung der Zeitkonstante, bei der eine passive Expiration erforderlich ist, verfälschen kann. Die in dieser Arbeit vorgeschlagene Methode zur Bestimmung der Zeitkonstante ($\tau_{\text{individuell}}$) unter PSV versucht dieses Problem zu lösen indem ausschließlich solche Unterabschnitte für die Bestimmung der Zeitkonstante verwendet werden, bei denen eine weitgehend passive Expiration vorliegt. Hierzu wurde angenommen, dass in allen Unterabschnitten, in denen ein nahezu linearer Verlauf der Fluss-Volumen-

Kurve detektiert werden kann, eine passive Expiration vorliegt. Theoretisch ist aber auch denkbar, dass einzelne Unterabschnitte einer forcierten oder durch inspiratorische Restmuskelaktivität gebremsten Expiration ebenfalls eine linear verlaufende Fluss-Volumen-Kurve aufweisen. Somit kann auch diese Methode nicht garantieren, dass die mit ihr ermittelte Zeitkonstante tatsächlich die passiven mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems wiedergibt.

Dennoch korrelierte $\tau_{\text{individuell}}$ deutlich besser als die etablierten Methoden mit dem Referenzwert und wurde daher sowohl zur Korrektur der Messwerte gemäß Gleichung (27) als auch zur Berechnung der Resistance gemäß Gleichung (28) beziehungsweise (29) eingesetzt.

4.6 Berechnung der Resistance aus Zeitkonstante und Compliance

Die Ermittlung der Resistance durch Division der Zeitkonstante durch $C_{rs,PSV}$ ergab unabhängig von der Höhe der PS-Variationen keine akzeptable Korrelation mit den Referenzwerten. Die Verwendung von $C_{rs,PSV_{\text{Rampe}}}$ führte hierbei tendenziell sogar zu schlechteren Werten.

Eine Ursache hierfür ist vermutlich, dass bei dieser Methode zwei experimentell bestimmte Werte, die jeder für sich einen Fehler aufweisen, verwendet wurden um einen dritten Wert zu bestimmen. Die unter PSV gemessene Zeitkonstante war im Mittel größer als die Referenzwerte RC_{es} und RC_{cmv} , während die mittels PS-Variationen bestimmte Compliance im Mittel kleiner war als die entsprechenden Referenzwerte. Teilt man nun die zu hoch gemessene Zeitkonstante durch die zu niedrig gemessene Compliance, dann addieren sich diese Fehler. Insbesondere bei Patienten mit extremer Atemmechanik entstehen auf diese Weise unrealistisch hohe Werte der Resistance.

Zudem ist die Resistance des respiratorischen Systems, wie in der Einleitung schon beschrieben, keine konstante Größe, sondern aufgrund der teilweise turbulenten Flusseigenschaften in den Atemwegen abhängig von der Höhe des Gasflusses und demnach im Verlauf eines Atemzuges variabel. Einen einzelnen, diskreten Wert für die Resistance anzugeben stellt daher immer eine Vereinfachung der tatsächlichen

Verhältnisse dar, was sich auch an der mäßigen Korrelation der Referenzmethoden für die Resistance untereinander zeigt.

Hinzu kommt, dass $\tau_{\text{individuell}}$ für sich betrachtet zwar eine deutliche Korrelation mit der Compliance $C_{rs, P_{es}}$ ($r^2 = 0,48$; $p = 0,0007$), jedoch keine Korrelation mit der Resistance $R_{rs, P_{es}}$ ($r^2 = 0,03$; $p = 0,46$) aufwies. Dies spricht dafür, dass die Zeitkonstante stärker von der Compliance als von der Resistance beeinflusst wird, was ein weiterer Grund dafür sein könnte, dass die Division der Zeitkonstante durch die Compliance keine verlässliche Aussage über die Resistance ermöglichte.

4.7 Bestimmung der Atemarbeit mittels PS-Variationen

Weder $WOB_{RCPSV\pm 1}$ noch $WOB_{RCPSV\pm 2}$ zeigten im Ergebnis eine akzeptable Übereinstimmung mit dem Referenzwert $WOB_{Campbell}$. Die hervorragende Korrelation von $WOB_{RC P_{es}}$ und die akzeptable Übereinstimmung von $WOB_{RC CMV}$ mit $WOB_{Campbell}$ zeigen, dass die Berechnung der Atemarbeit mit Compliance und Resistance gemäß der Bewegungsgleichung prinzipiell möglich ist und zu Ergebnissen führt, die mit der Referenzmethode vergleichbar sind.

Die schlechten Ergebnisse bei der Berechnung der Atemarbeit mittels PS-Variationen lassen sich durch die Ungenauigkeit bei der Ermittlung der Resistance erklären. Soll die vorgestellte Methode klinisch zur Berechnung der Atemarbeit eingesetzt werden, dann muss daher eine genauere Bestimmung der Resistance vorrangiges Ziel sein.

Ein vielversprechender Ansatz hierzu ist eine Bestimmung der Resistance aus der durch die PS-Variation verursachten Änderung des Flusses während der Inspiration (analog zur Bestimmung der Compliance durch die durch die PS-Variation verursachte Änderung des Volumens). Um die Effekte von Compliance und Resistance auf Fluss und Volumen zu trennen, könnten mehrere Atemzüge mit höherem und niedrigerem PS aufsummiert und die Atemzüge mit niedrigerem PS von jenen mit höherem PS subtrahiert werden. Aus dem verbleibenden „Differenzatemzug“ könnten Resistance und Compliance mittels Least Squares Fit

bestimmt werden, die Zeitkonstante wäre dann zur Ermittlung der Resistance nicht mehr erforderlich. Hierzu ist es jedoch unabdingbar, dass die aufsummierten Atemzüge ähnliche Charakteristika aufweisen, insbesondere die Inspirationszeit aller Atemzüge sollte gleich sein. Es müsste ein Algorithmus entwickelt werden, der automatisch ähnliche Atemzüge auf höherem und niedrigerem PS-Niveau detektiert und aufsummiert, und erst nach Erreichen einer ausreichend hohen Anzahl und einer ausreichenden Genauigkeit bei der Bestimmung von R und C mittels Least Squares Fit ein Ergebnis ausgibt.

4.8 Einfluss des künstlichen Atemwegs

Ein möglicher Kritikpunkt an der vorliegenden Arbeit ist, dass der Anteil des Endotrachealtubus oder der Trachealkanüle am Gesamtwiderstand bei der Berechnung der Resistance keine Berücksichtigung fand. Dies war jedoch eine bewusste Entscheidung, da es für den intubierten oder tracheotomierten Patienten zunächst keinen Unterschied macht, was die Ursache des Widerstands ist, den er mit seiner Atemarbeit überwinden muss.

Es besteht prinzipiell die Möglichkeit, den Tubuswiderstand mit Hilfe der Algorithmen, die auch bei der „automatischen Tubuskompensation“ Verwendung finden, herauszurechnen (Guttman et al., 1993). Sobald sich die Strömungseigenschaften des Tubus verändern, sei es durch verstärkte Krümmung, Sekretobstruktion oder ähnliche Ursachen bedingt, sind diese Algorithmen jedoch nicht mehr korrekt, und der intratracheale Druck wird falsch berechnet. Aus diesen Gründen wurde bei der vorliegenden Arbeit sowohl auf den Einsatz der automatischen Tubuskompensation als auch auf das nachträgliche „Herausrechnen“ des Tubuswiderstands bei der Bestimmung der Compliance und Resistance verzichtet. Der Atemweg wurde vielmehr als Teil des respiratorischen Systems betrachtet, dessen Gesamtwiderstand ermittelt werden sollte.

4.9 Praktische Durchführbarkeit

Die vorgestellte Methode ist in ihrer Durchführung relativ zeitaufwändig. Insbesondere die häufigen manuellen Änderungen des Unterstützungsdrucks erfordern die permanente Präsenz eines geschulten Anwenders am Beatmungsgerät und sind im Klinikalltag außerhalb von Studien daher in der Regel nicht praktikabel. Die Auswertung der PS-Variationen, die für diese Studie mit Excel und Graphpad Prism durchgeführt wurde, ist ebenfalls zeitaufwändig und erfordert gute Kenntnisse der verwendeten Programme. Allerdings wäre es prinzipiell möglich, die vorgestellte Methode vollständig zu automatisieren. Die PS-Variationen könnten vom Beatmungsgerät in regelmäßigen Abständen automatisch durchgeführt werden, ohne dass dadurch die Patientensicherheit oder der Patientenkomfort beeinträchtigt würde. Auch die Auswertung wäre prinzipiell automatisch durchführbar. Dies könnte in einem ersten Schritt zur Verbesserung des Anzeigewertes für die Compliance am Beatmungsgerät verwendet werden.

Es gibt heute bereits ein System, das den Unterstützungsdruck automatisch regelt (Dojat et al., 1996) und welches kommerziell unter dem Namen „Smart Care Pressure Support“ (Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) erhältlich ist. Es basiert auf einer wissensbasierten Evaluation des endtidalen CO₂, der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens und versucht, den Patienten in einer „Zone des respiratorischen Komforts“ zu halten und schrittweise vom Beatmungsgerät zu entwöhnen. PS-Variationen böten eine Möglichkeit, ohne Eingriffe in das Atemmuster oder in den Entwöhnungsprozess zusätzliche Informationen über die Atemmechanik zu erhalten. Diese könnten dazu beitragen, das Bild, das ein solches automatisches Entwöhnungssystem vom Zustand des Patienten hat, zu verbessern.

4.10 Andere Verfahren im Vergleich zur vorgestellten Methode

Schon vor über 15 Jahren konnte gezeigt werden dass es prinzipiell möglich ist, die Atemarbeit nichtinvasiv zu berechnen, wenn die mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems bekannt sind (Iotti et al., 1995a). Hierzu wurde die Methode der „Near-Relaxation“ verwendet, bei der die Druckunterstützung unter PSV so weit angehoben wird, bis die Eigenaktivität des Patienten vernachlässigbar gering ist.

Daraufhin konnte die Atemmechanik durch lineare Regression mit der Methode der kleinsten Quadrate berechnet werden (Iotti et al., 1995b). Den Unterstützungsdruck so weit anzuheben, bis die Atemarbeit des Patienten nahe Null ist, stellt jedoch einen deutlich größeren Eingriff in das Atemmuster und in den Entwöhnungsprozess dar als die in dieser Arbeit vorgeschlagenen PS-Variationen von maximal 2 cmH₂O, insbesondere da die Messung der Atemmechanik möglichst kontinuierlich erfolgen sollte, um Änderungen frühzeitig zu erfassen.

Für den assistierten Beatmungsmodus „Proportional assist ventilation“ wurden bereits Verfahren zur Bestimmung von Elastance und Resistance vorgestellt, die eine gute Korrelation ($r^2 > 0,8$) mit den unter kontrollierter Beatmung gemessenen Referenzwerten aufweisen (Younes et al., 2001a) (Younes et al., 2001b). Zur Ermittlung der Resistance erfolgt hierbei eine vorübergehende Reduktion des Atemwegsdrucks im Laufe der Inspiration („Pulse“) und zur Ermittlung der Compliance ein verspätetes Öffnen des Expirationsventils nach dem Ende der Inspiration. Hierzu ist ein entsprechend angepasstes Beatmungsgerät erforderlich. Mittlerweile ist mit „PAV+“ ein Beatmungsmodus kommerziell erhältlich, der basierend auf diesem Messprinzip die Beatmungseinstellungen kontinuierlich an die Atemmechanik des Patienten anpasst (Kondili et al., 2006). Es konnte gezeigt werden, dass „PAV+“ im Vergleich zu PSV die Rate an Patient-Ventilator-Asynchronien reduziert und die Wahrscheinlichkeit verringert, zu einem kontrollierten Beatmungsmodus wechseln zu müssen (Xirouchaki et al., 2008).

Eine kürzlich vorgestellte Methode zur Berechnung der Atemmechanik mit Hilfe der Bewegungsgleichung des respiratorischen Systems und der in der frühen Expiration gemessenen Zeitkonstante (Al-Rawas et al., 2013) ignoriert den P_{mus} vollständig und kann daher höchstwahrscheinlich nur bei relativ passiven Patienten zur Anwendung kommen. In ihrer Antwort auf einen Leserbrief, der dieses Problem adressierte (Becher et al., 2013), schrieben die Autoren, die Bestimmung von Fluss, Volumen und Atemwegsdruck bei ihrer Methode müsse in der späten Inspiration erfolgen, weil der P_{mus} hier vernachlässigbar sei. Bei einer probatorischen Anwendung der Methode in der beschriebenen Weise an den in dieser Untersuchung erhobenen Daten konnten die Ergebnisse von Al-Rawas et al jedoch nicht reproduziert werden.

Die „Adaptive Time Slice Method“ (Zhao et al., 2011), die ebenfalls einen Ansatz zur Messung der Compliance unter PSV darstellt, wurde bisher erst bei 7 Patienten evaluiert. Wie gut die Verlässlichkeit dieser Methode im Vergleich zur vorgestellten Methode der PS-Variationen ist, kann gegenwärtig nicht beurteilt werden.

Vor einigen Jahren wurde ein künstliches neuronales Netzwerk vorgestellt, das trainiert wurde, um die Atemarbeit aus den Parametern spontane Minutenventilation, intrinsischer PEEP, inspiratorischer Triggerdruck, inspiratorische Flussanstiegsgeschwindigkeit und respiratorischer Muskeldruck zu berechnen (Banner et al., 2006). Für dieses System wurde ein Grenzwert von 10 J/min ermittelt, der dazu geeignet ist, während eines Spontanatemversuches den voraussichtlichen Extubationserfolg vorherzusagen (Banner et al., 2011). Der Parameter „respiratorischer Muskeldruck“ wird von dem neuronalen Netzwerk nach der Bewegungsgleichung berechnet, wozu R und E zunächst unter kontrollierter Beatmung ermittelt werden müssen. Diese Methode würde daher ebenfalls von einer Messung der Atemmechanik unter Spontanatmung profitieren.

Kürzlich wurde eine Methode entwickelt, welche die Resistance auf der Basis eines frühinspiratorischen Okklusionsmanövers (P0.1-Manöver) bestimmen kann (Ranieri, 2012). Sollte diese Methode sich in klinischen Untersuchungen als zuverlässig erweisen, dann böte die Kombination der auf diese Weise bestimmten Resistance mit der aus PS-Variationen bestimmten Compliance die Möglichkeit, ein komplettes und präzises Bild von der Atemmechanik eines mit PSV spontan atmenden Patienten zu erhalten. Auch die nichtinvasive Berechnung der Atemarbeit wäre dann vermutlich mit akzeptabler Genauigkeit möglich.

Ein interessantes Folgeprojekt wäre es, die Anwendung der Methode im Rahmen des Beatmungsmodus „Noisy Pressure Support Ventilation“ (Gama de Abreu et al., 2008) zu erproben. Bei diesem Beatmungsmodus wird der PS in einem vorgegebenen Rahmen bei jedem Atemzug zufällig variiert. Dadurch, dass der PS bei jedem Atemzug geändert wird, ist auch keine Anpassung des Patienten zu erwarten, was eine Berechnung der Compliance nach dem in dieser Arbeit vorgestellten Prinzip ermöglichen könnte.

5. Zusammenfassung

5.1 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Methode zu entwickeln, die durch minimale Variation des Unterstützungsdrucks (PS-Variationen) bei druckunterstützter Spontanatmung (PSV) eine nichtinvasive Messung der Atemmechanik und Atemarbeit von intubierten und PSV-beatmeten Patienten auf Intensivstationen ermöglicht.

5.2 Methoden

Eine Machbarkeitsstudie wurde geplant und nach Zustimmung der Ethikkommission durchgeführt. Hierzu wurden nach schriftlicher Einwilligung durch den Patienten oder deren gesetzlichen Betreuer bei 20 intubierten und PSV-beatmeten intensivmedizinischen Patienten in Abständen von 5-10 Atemzügen für jeweils einen einzigen Atemzug PS-Variationen von ± 1 und ± 2 cmH₂O durchgeführt. Die respiratorische Zeitkonstante wurde aus der Steigung aller annähernd linear verlaufenden 10%-Abschnitte der expiratorischen Fluss-Volumenkurve bestimmt. Basierend auf der mittleren Änderung des Atemzugvolumens geteilt durch die mittlere inspiratorische Druckdifferenz wurde ein Schätzwert für die Compliance berechnet. Anschließend wurde durch Division der respiratorischen Zeitkonstante durch die mittels PS-Variationen ermittelte Compliance die Resistance des respiratorischen Systems berechnet. Mit der derart ermittelten Compliance und Resistance wurde basierend auf der Bewegungsgleichung des respiratorischen Systems die Atemarbeit berechnet.

Zur Ermittlung von Referenzwerten für die Atemmechanik wurden die Patienten zusätzlich während einer kurzen Phase kontrolliert beatmet und die Atemmechanik aus dem aufgezeichneten Ösophagusdruck berechnet. Als Referenzwert für die Atemarbeit wurde diese nach der Campbell-Methode mit Hilfe des aufgezeichneten Ösophagusdrucks berechnet.

5.3 Ergebnisse

Die aus linearen 10%-Abschnitten der Expiration berechnete Zeitkonstante zeigte eine akzeptable Korrelation mit den Referenzwerten. Es fand sich jedoch im Vergleich mit den Referenzwerten eine geringe systematische Abweichung von etwa 0,13 Sekunden nach oben.

Die mittels PS-Variationen ermittelte Compliance korrelierte ebenfalls gut mit den Referenzwerten. Die PS-Variationen um ± 2 cmH₂O führten hierbei zu deutlich besseren Ergebnissen als die PS-Variationen um ± 1 cmH₂O. Bei der Compliance zeigte sich gegenüber den Referenzwerten eine geringfügige systematische Abweichung nach unten von 5 bis 9 ml/cmH₂O.

Die Resistance ließ sich durch Division der Zeitkonstante durch die Compliance nicht mit akzeptabler Genauigkeit berechnen. Dies führte dazu, dass auch die Berechnung der Atemarbeit mit Hilfe der durch PS-Variationen bestimmten Compliance und Resistance nicht mit klinisch akzeptabler Genauigkeit gelang.

5.4 Schlussfolgerungen

Geringe Änderungen des Unterstützungsdrucks für einzelne Atemzüge sind zur Messung der Compliance unter assistierter Spontanatmung geeignet. Hierbei führen Änderungen um ± 2 cmH₂O zu genaueren Messergebnissen als Änderungen um ± 1 cmH₂O. Die Messung der Resistance und der Atemarbeit unter assistierter Beatmung sind mit der untersuchten Methode nicht mit akzeptabler Genauigkeit möglich. Das Verfahren könnte in automatisierter Form zur Verbesserung des Messwertes der Compliance bei Beatmungsgeräten oder, in Kombination mit einer verbesserten Methode zur Bestimmung der Resistance, zur kontinuierlichen Berechnung der Atemarbeit verwendet werden.

6. Abkürzungsverzeichnis

C_{rs}	Compliance des respiratorischen Systems
C_{cw}	Chest-Wall Compliance (Compliance der Thoraxwand)
C_{Lunge}	Compliance der Lunge
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CMV	Continuous Mandatory Ventilation (Kontrollierte Beatmung)
$C_{rs,CMV}$	Compliance des respiratorischen Systems unter kontrollierter Beatmung
$C_{rs,P_{es}}$	Compliance des respiratorischen Systems, durch Messung des Ösophagusdrucks bestimmt (Summe aus C_{cw} und C_{Lunge})
$C_{rs,PSV\pm 1}$	Durch PS-Variationen um ± 1 cmH ₂ O bestimmte Compliance des respiratorischen Systems
$C_{rs,PSV\pm 2}$	Durch PS-Variationen um ± 2 cmH ₂ O bestimmte Compliance des respiratorischen Systems
E_{rs}	Elastance des respiratorischen Systems (Kehrwert der Compliance)
Hz	Hertz
L	Liter
J	Joule
LN	Logarithmus naturalis
min	Minute
ml	Milliliter
P	Druck
P_{aw}	Atemwegsdruck
P_{cw}	Druck, der zur Überwindung von E_{cw} und R_{cw} erforderlich ist
P_{res}	Druck, der zur Überwindung der Resistance (R_{rs}) erforderlich ist
P_{es}	Ösophagusdruck
P_{elast}	Druck, der zur Überwindung der Elastance (E_{rs}) erforderlich ist
P_{inert}	Druck, der zur Überwindung der Masseträgheit (Inertance) erforderlich ist
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure (positiver endexpiratorischer Druck)
PS	Pressure Support (Unterstützungsdruck)
PSV	Pressure Support Ventilation (druckunterstützte Beatmung)
RC_{CMV}	Zeitkonstante, berechnet als Produkt aus $C_{rs,CMV}$ und $R_{rs,CMV}$
RC_{es}	Zeitkonstante, berechnet als Produkt aus $C_{rs,P_{es}}$ und $R_{rs,P_{es}}$
R_{cw}	Chest-Wall-Resistance (Resistance der Thoraxwand)
R_{rs}	Resistance des respiratorischen Systems
R_{Lunge}	Resistance der Lunge
$R_{rs,CMV}$	Resistance des respiratorischen Systems unter kontrollierter Beatmung
$R_{rs,P_{es}}$	Resistance des respiratorischen Systems, durch Messung des Ösophagusdrucks bestimmt (Summe aus R_{cw} und R_{Lunge})
$R_{rs,PSV\pm 1}$	Durch Division von $\tau_{individuell}$ durch $C_{rs,PSV\pm 1}$ berechnete Resistance des respiratorischen Systems
$R_{rs,PSV\pm 2}$	Durch Division von $\tau_{individuell}$ durch $C_{rs,PSV\pm 2}$ berechnete Resistance des respiratorischen Systems
s	Sekunde
T_{insp}	Inspirationszeit
T_{Rampe}	Druckanstiegsgeschwindigkeit oder Rampenzeit
τ	Zeitkonstante (Tau)

$\tau_{\text{individuell}}$	Zeitkonstante (Tau), die ausschließlich aus weitgehend linearen Abschnitten der expiratorischen Fluss-Volumen-Kurve ermittelt wurde
τ_{V100}	Zeitkonstante (Tau), die durch Division des expiratorischen Tidalvolumens durch den expiratorischen Spitzenfluss berechnet wurde (nach(Brunner et al., 1995))
τ_{V75}	Zeitkonstante (Tau), die durch Division von 75% des expiratorischen Tidalvolumens durch den Fluss bei 75% des expiratorischen Tidalvolumens berechnet wurde (nach (Lourens et al., 2000))
$\tau_{0,1-05}$	Zeitkonstante (Tau), die aus der Steigung der expiratorischen Fluss-Volumenkurve im Zeitraum zwischen 0,1 und 0,5 Sekunden nach Expirationsbeginn bestimmt wurde (nach (Al-Rawas et al., 2013))
V	Volumen
VT	Tidalvolumen
\dot{V}	Fluss
W	Work (mechanische Arbeit)
WOB	Work of Breathing (Atemarbeit)
WOB _{Campbell}	Mit Hilfe des Ösophagusdrucks nach der Campbell-Methode bestimmter Referenzwert für die Atemarbeit
WOB _{RC} CMV	Durch Einsetzen von $C_{rs,CMV}$ und $R_{rs,CMV}$ in die Bewegungsgleichung bestimmte Atemarbeit
WOB _{RC} P _{es}	Durch Einsetzen von $C_{rs,P_{es}}$ und $R_{rs,P_{es}}$ in die Bewegungsgleichung bestimmte Atemarbeit
WOB _{RC} PSV \pm 1	Durch Einsetzen von $C_{rs,PSV\pm 1}$ und $R_{rs,PSV\pm 1}$ in die Bewegungsgleichung bestimmte Atemarbeit
WOB _{RC} PSV \pm 1 _{Rampe}	Durch Einsetzen von $C_{rs,PSV\pm 1_{Rampe}}$ und $R_{rs,PSV\pm 1_{Rampe}}$ in die Bewegungsgleichung bestimmte Atemarbeit
WOB _{RC} PSV \pm 2	Durch Einsetzen von $C_{rs,PSV\pm 2}$ und $R_{rs,PSV\pm 2}$ in die Bewegungsgleichung bestimmte Atemarbeit
WOB _{RC} PSV \pm 2 _{Rampe}	Durch Einsetzen von $C_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}}$ und $R_{rs,PSV\pm 2_{Rampe}}$ in die Bewegungsgleichung bestimmte Atemarbeit

7. Literaturverzeichnis

- ABRAHAM, E. & YOSHIHARA, G. 1990. Cardiorespiratory effects of pressure controlled ventilation in severe respiratory failure. *Chest*, 98, 1445-9.
- AL-RAWAS, N., BANNER, M. J., EULIANO, N. R., TAMS, C. G., BROWN, J., MARTIN, A. D. & GABRIELLI, A. 2013. Expiratory time constant for determinations of plateau pressure, respiratory system compliance, and total resistance. *Crit Care*, 17, R23.
- ASSOCIATION, T. W. M. 2008. The Declaration of Helsinki. In: ASSOCIATION, T. W. M. (ed.) 8 ed. Seoul.
- BANNER, M. J. 1995. Respiratory muscle loading and the work of breathing. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 9, 192-204.
- BANNER, M. J., EULIANO, N. R., BRENNAN, V., PETERS, C., LAYON, A. J. & GABRIELLI, A. 2006. Power of breathing determined noninvasively with use of an artificial neural network in patients with respiratory failure. *Crit Care Med*, 34, 1052-9.
- BANNER, M. J., EULIANO, N. R., MARTIN, A. D., AL-RAWAS, N., LAYON, A. J. & GABRIELLI, A. 2011. Noninvasive work of breathing improves prediction of post-extubation outcome. *Intensive Care Med*.
- BANNER, M. J., KIRBY, R. R., GABRIELLI, A., BLANCH, P. B. & LAYON, A. J. 1994. Partially and totally unloading respiratory muscles based on real-time measurements of work of breathing. A clinical approach. *Chest*, 106, 1835-42.
- BANNER, M. J., KIRBY, R. R., KIRTON, O. C., DEHAVEN, C. B. & BLANCH, P. B. 1995. Breathing frequency and pattern are poor predictors of work of breathing in patients receiving pressure support ventilation. *Chest*, 108, 1338-44.
- BAYDUR, A., BEHRAKIS, P. K., ZIN, W. A., JAEGER, M. & MILIC-EMILI, J. 1982. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis*, 126, 788-91.
- BECHER, T., SCHADLER, D., FRERICHS, I. & WEILER, N. 2013. Non-invasive determination of respiratory system mechanics in pressure support ventilation using the expiratory time constant? *Crit Care*, 17, 424.
- BONMARCHAND, G., CHEVRON, V., CHOPIN, C., JUSSERAND, D., GIRAULT, C., MORITZ, F., LEROY, J. & PASQUIS, P. 1996. Increased initial flow rate reduces inspiratory work of breathing during pressure support ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*, 22, 1147-54.
- BRANSON, R. D., CAMPBELL, R. S., DAVIS, K., JR. & JOHNSON, D. J., 2ND 1994. Comparison of pressure and flow triggering systems during continuous positive airway pressure. *Chest*, 106, 540-4.
- BROCHARD, L., HARF, A., LORINO, H. & LEMAIRE, F. 1989. Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *The American review of respiratory disease*, 139, 513-21.
- BRUNNER, J. X., LAUBSCHER, T. P., BANNER, M. J., IOTTI, G. & BRASCHI, A. 1995. Simple method to measure total expiratory time constant based on the passive expiratory flow-volume curve. *Crit Care Med*, 23, 1117-22.
- D'ANGELO, E., ROBATTO, F. M., CALDERINI, E., TAVOLA, M., BONO, D., TORRI, G. & MILIC-EMILI, J. 1991. Pulmonary and chest wall mechanics in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol*, 70, 2602-10.
- DEAL, C., OSBORN, J. J., ELLIS, E. & GERBODE, F. 1968. Chest wall compliance. *Ann Surg*, 167, 73-7.

- DOJAT, M., HARF, A., TOUCHARD, D., LAFOREST, M., LEMAIRE, F. & BROCHARD, L. 1996. Evaluation of a knowledge-based system providing ventilatory management and decision for extubation. *Am J Respir Crit Care Med*, 153, 997-1004.
- DREYFUSS, D. & SAUMON, G. 1998. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 294-323.
- GAMA DE ABREU, M., SPIETH, P. M., PELOSI, P., CARVALHO, A. R., WALTER, C., SCHREIBER-FERSTL, A., AIKELE, P., NEYKOVA, B., HUBLER, M. & KOCH, T. 2008. Noisy pressure support ventilation: a pilot study on a new assisted ventilation mode in experimental lung injury. *Crit Care Med*, 36, 818-27.
- GUTTMANN, J., EBERHARD, L., FABRY, B., BERTSCHMANN, W. & WOLFF, G. 1993. Continuous calculation of intratracheal pressure in tracheally intubated patients. *Anesthesiology*, 79, 503-13.
- GUTTMANN, J., EBERHARD, L., WOLFF, G., BERTSCHMANN, W., ZERAVIK, J. & ADOLPH, M. 1992. Maneuver-free determination of compliance and resistance in ventilated ARDS patients. *Chest*, 102, 1235-42.
- HUDSON, M. B., SMUDER, A. J., NELSON, W. B., BRUELLES, C. S., LEVINE, S. & POWERS, S. K. 2012. Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. *Crit Care Med*, 40, 1254-60.
- IOTTI, G. A., BRASCHI, A., BRUNNER, J. X., PALO, A. & OLIVEI, M. C. 1995a. Noninvasive evaluation of instantaneous total mechanical activity of the respiratory muscles during pressure support ventilation. *Chest*, 108, 208-15.
- IOTTI, G. A., BRASCHI, A., BRUNNER, J. X., SMITS, T., OLIVEI, M., PALO, A. & VERONESI, R. 1995b. Respiratory mechanics by least squares fitting in mechanically ventilated patients: applications during paralysis and during pressure support ventilation. *Intensive care medicine*, 21, 406-13.
- KIRTON, O. C., DEHAVEN, C. B., HUDSON-CIVETTA, J., MORGAN, J. P., WINDSOR, J. & CIVETTA, J. M. 1996. Re-engineering ventilatory support to decrease days and improve resource utilization. *Ann Surg*, 224, 396-402; discussion 402-4.
- KONDILI, E., PRINIANAKIS, G., ALEXOPOULOU, C., VAKOUTI, E., KLIMATHIANAKI, M. & GEORGOPOULOS, D. 2006. Respiratory load compensation during mechanical ventilation--proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors versus pressure support. *Intensive Care Med*, 32, 692-9.
- LEVINE, S., NGUYEN, T., TAYLOR, N., FRISCIA, M. E., BUDAK, M. T., ROTHENBERG, P., ZHU, J., SACHDEVA, R., SONNAD, S., KAISER, L. R., RUBINSTEIN, N. A., POWERS, S. K. & SHRAGER, J. B. 2008. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*, 358, 1327-35.
- LORING, S. H. 1998. Mechanics of the Lung and Chest Wall. In: MARINI, J. J. & SLUTSKY, A. S. (Hrsg.) *Physiological Basis of Ventilatory Support*. 1. Aufl. 177-205 New York: Marcel Dekker, Inc.
- LORING, S. H., O'DONNELL, C. R., BEHAZIN, N., MALHOTRA, A., SARGE, T., RITZ, R., NOVACK, V. & TALMOR, D. 2010. Esophageal pressures in acute lung injury: do they represent artifact or useful information about transpulmonary pressure, chest wall mechanics, and lung stress? *Journal of applied physiology*, 108, 515-22.
- LOURENS, M. S., VAN DEN BERG, B., AERTS, J. G., VERBRAAK, A. F., HOOGSTEDEN, H. C. & BOGAARD, J. M. 2000. Expiratory time constants in mechanically ventilated patients with and without COPD. *Intensive Care Med*, 26, 1612-8.
- LOURENS, M. S., VAN DEN BERG, B., HOOGSTEDEN, H. C. & BOGAARD, J. M. 1999. Flow-volume curves as measurement of respiratory mechanics during ventilatory support: the effect of the exhalation valve. *Intensive Care Med*, 25, 799-804.

- LUMB, A. 2010. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, Edinburgh, Elsevier Churchill-Livingstone.
- MACINTYRE, N. R. & HO, L. I. 1991. Effects of initial flow rate and breath termination criteria on pressure support ventilation. *Chest*, 99, 134-8.
- MAURI, T., BELLANI, G., CONFALONIERI, A., TAGLIABUE, P., TURELLA, M., COPPADORO, A., CITERIO, G., PATRONITI, N. & PESENTI, A. 2013. Topographic Distribution of Tidal Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: Effects of Positive End-Expiratory Pressure and Pressure Support. *Crit Care Med*.
- MEAD, J. 1956. Measurement of inertia of the lungs at increased ambient pressure. *J Appl Physiol*, 9, 208-12.
- MEAD, J. & GAENSLER, E. A. 1959. Esophageal and pleural pressures in man, upright and supine. *J Appl Physiol*, 14, 81-3.
- MEAD, J. & WHITTENBERGER, J. L. 1953. Physical properties of human lungs measured during spontaneous respiration. *Journal of applied physiology*, 12, 779-796.
- MORRIS, M. J., MADGWICK, R. G., COLLYER, I., DENBY, F. & LANE, D. J. 1998. Analysis of expiratory tidal flow patterns as a diagnostic tool in airflow obstruction. *Eur Respir J*, 12, 1113-7.
- OTIS, A. B., FENN, W. O. & RAHN, H. 1950. Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol*, 2, 592-607.
- PINGLETON, S. K. 1988. Complications of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*, 137, 1463-93.
- PUTENSEN, C., ZECH, S., WRIGGE, H., ZINSERLING, J., STUBER, F., VON SPIEGEL, T. & MUTZ, N. 2001. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 164, 43-9.
- RANIERI, M. 2012. *Method for determining the Resistance of the Respiratory System of a Patient*. USA patent application 12/048,380.
- RANIERI, V. M., RUBENFELD, G. D., THOMPSON, B. T., FERGUSON, N. D., CALDWELL, E., FAN, E., CAMPOROTA, L. & SLUTSKY, A. S. 2012. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307, 2526-33.
- SASSOON, C. S. & MAHUTTE, C. K. 1998. Work of Breathing during Mechanical Ventilation. In: MARINI, J. J. & SLUTSKY, A. S. (Hrsg.) *Physiological Basis of Ventilatory Support*. 1. Aufl. 261-310 New York: Marcel Dekker, Inc.
- SCHADLER, D., ELKE, G., ENGEL, C., BOGATSCH, H., FRERICHS, I., KUHLEN, R., ROSSAINT, R., QUINTEL, M., SCHOLZ, J., BRUNKHORST, F. M., LOEFFLER, M., REINHART, K. & WEILER, N. 2013. Ventilatory strategies in septic patients : Results from a nationwide observational trial. *Anaesthetist*, 62, 27-33.
- SCHUESSLER, T. F., GOTTFRIED, S. B. & BATES, J. H. 1997. A model of the spontaneously breathing patient: applications to intrinsic PEEP and work of breathing. *J Appl Physiol*, 82, 1694-703.
- SESSLER, C. N., GOSNELL, M. S., GRAP, M. J., BROPHY, G. M., O'NEAL, P. V., KEANE, K. A., TESORO, E. P. & ELSWICK, R. K. 2002. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 1338-44.
- SHEE, C. D., PLOY-SONG-SANG, Y. & MILIC-EMILI, J. 1985. Decay of inspiratory muscle pressure during expiration in conscious humans. *J Appl Physiol*, 58, 1859-65.
- SMITH, C. I. & HOWSHIP, J. 1837. Some particulars of a Case in which the Patient was saved from the Destructive Influence of Opium, by Artificial Respiration. *Med Chir Trans*, 20, 86-9.
- UHL, R. R. & LEWIS, F. J. 1974. Digital computer calculation of human pulmonary mechanics using a least squares fit technique. *Comput Biomed Res*, 7, 489-95.

- VIALE, J. P., DUPERRET, S., MAHUL, P., DELAFOSSE, B., DELPUECH, C., WEISMANN, D. & ANNAT, G. 1998. Time course evolution of ventilatory responses to inspiratory unloading in patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 428-34.
- XIROUCHAKI, N., KONDILI, E., VAPORIDI, K., XIROUCHAKIS, G., KLIMATHIANAKI, M., GAVRIILIDIS, G., ALEXANDOPOULOU, E., PLATAKI, M., ALEXOPOULOU, C. & GEORGOPOULOS, D. 2008. Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients: comparison with pressure support. *Intensive Care Med*, 34, 2026-34.
- YOUNES, M., KUN, J., MASIOWSKI, B., WEBSTER, K. & ROBERTS, D. 2001a. A method for noninvasive determination of inspiratory resistance during proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 163, 829-39.
- YOUNES, M., WEBSTER, K., KUN, J., ROBERTS, D. & MASIOWSKI, B. 2001b. A method for measuring passive elastance during proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 164, 50-60.
- ZHAO, Z., EGER, M., HANDZSUJ, T., RANIERI, V. M., APPENDINI, L., MICELLI, C. & MOLLER, K. 2011. Noninvasive method for measuring respiratory system compliance during pressure support ventilation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 3808-11.

8. Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Norbert Weiler danken, von dem die ursprüngliche Idee zu dieser Arbeit ausging und der mich mit außergewöhnlichem Engagement bei der Durchführung dieses Forschungsprojektes unterstützt hat.

Bei Prof. Dr. med. Markus Steinfath bedanke ich mich für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin durchzuführen.

Ein besonderer Dank gilt der Firma Carefusion und Tom Leenhoven für die großzügige Unterstützung dieses Projektes.

Sehr herzlich bedanke ich mich auch bei Dr. Dirk Schädler für seine fantastische Unterstützung und Beratung.

Dr. Philipp Rostalski (Dräger medical) und Bernard Luers (Universität Hannover) danke ich vielmals für ihre wertvolle Unterstützung bei mathematischen Problemen.

Bei allen involvierten Pflegekräften möchte ich mich für ihre Geduld und Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Studie bedanken.

Simon Bui und Constantin von Cossel danke ich besonders für die gute Zusammenarbeit bei den Untersuchungen.

Ein großer Dank gilt allen Patienten, die an dieser Untersuchung teilgenommen haben. Ohne sie wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.

Große Dankbarkeit empfinde ich gegenüber meiner geliebten Frau Caroline, die mich auf dem langen Weg zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit immer ermutigt und unterstützt hat.

Meinen Eltern, die mir in jeder Lebensphase eine große Stütze und Hilfe waren möchte ebenfalls von Herzen danken.

9. Akademischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Tobias Hermann Becher
Geburtsdatum	02.02.1981
Geburtsort	Hagen (Westfalen)
Konfession	evangelisch-lutherisch
Familienstand	verheiratet mit Caroline Becher geb. Behnen

Abitur

06/2000	Altes Gymnasium, Bremen (Note: 1,7)
---------	-------------------------------------

Zivildienst

08/2000 - 06/2001	Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke
-------------------	-----------------------------------

Studium

10/2001 - 05/2008	Medizinstudium an der Georg-August-Universität Göttingen
09/2003	Ärztliche Vorprüfung (Note: 2,0)
08/2005 - 12/2005	Auslandssemester an der Universität Montpellier (Frankreich)
02/2007 - 02/2008	Praktisches Jahr (Pius-Hospital Oldenburg, University Medical Center Pretoria, Südafrika)
05/2008	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 1,0)
05/2008	Approbation als Arzt
04/2012 - 03/2013	Promotionsstudium an der Christian-Albrechts-Universität Kiel

Berufliche Tätigkeit

seit 08/2008	Ärztliche Tätigkeit in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
--------------	---