

Nasale High – Flow - Sauerstofftherapie bei Patienten mit  
hypoxischem Lungenversagen : - Einfluss auf funktionelle und  
subjektive Atmungsparameter im Vergleich zur konventionellen  
O<sub>2</sub>-Therapie und zur nicht-invasiven Beatmung

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Berg, Björn Ulf Ral

2015

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1.Berichterstatter:	Professor Dr. R. Riessen
2.Berichterstatter:	Privatdozent Dr. H. Häberle

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	5
1.1	Definition und Ursachen der respiratorischen Insuffizienz.....	5
1.2	ARDS / ALI.....	7
1.3	Einsatz von Sauerstoff in der Medizin .....	8
1.3.1	Geschichtliche Entwicklung .....	8
1.3.2	Moderner Einsatz von Sauerstoff.....	9
1.4	Nebenwirkung von Sauerstoff und Sauerstofftoxizität .....	11
1.5	Therapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Oxygenierung ....	12
1.5.1	Steigerung des $F_iO_2$ .....	12
1.5.2	Applikation eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) .	12
1.5.3	Lagerungstherapie.....	13
1.6	Grundprinzipien der Therapie bei hypoxischem Lungenversagen und ARDS.....	14
1.7	Sauerstoffapplikation.....	15
1.8	Low-Flow Device .....	16
1.8.1	Sauerstoffbrille.....	16
1.9	High-Flow Device .....	17
1.9.1	Venturi-Maske.....	17
1.9.2	Nasale High-Flow Sauerstofftherapie .....	18
1.9.3	Nicht invasive Beatmung (NIV) .....	20
1.9.4	Invasive Beatmung .....	21
1.10	Hypothese und Ziel der Highox Studie.....	22
2	Material und Methodik.....	23
2.1	Material und Methodik für die Highox-Studie.....	23
2.1.1	Rekrutierung der Patienten.....	23

2.1.2	Einschlusskriterien.....	23
2.1.3	Ausschlusskriterien.....	23
2.1.4	Studiendesign.....	24
2.1.5	Ablauf der Studie.....	24
2.1.6	Erhebungen der Messwerte.....	27
2.1.7	Studienendpunkte.....	29
2.1.8	Abbruchkriterien.....	30
2.1.9	Statistik.....	30
2.2	Methodik der retrospektiven Datenerfassung.....	30
2.2.1	Datenerfassung.....	30
2.2.2	Statistische Auswertung der retrospektiven Daten.....	32
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Ergebnisse Highox-Studie.....	32
3.1.1	Patientenkollektiv.....	32
3.1.2	Blutgasanalysen und Vitalparameter.....	34
3.2	Ergebnisse der retrospektiven Daten.....	37
4	Diskussion.....	40
4.1	Highox-Studie.....	40
4.2	Retrospektive Daten.....	46
4.3	Fazit.....	48
5	Zusammenfassung.....	48
6	Anhang.....	52
6.1	Literaturverzeichnis.....	52
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	57
8	Veröffentlichungen.....	57
	Danksagung.....	58

Lebenslauf.....**Fehler! Textmarke nicht definiert.**

## Abkürzungsverzeichnis:

ARDS:	Acute respiratory distress syndrome
ALI:	Acute lung injury
PEEP:	Positive end-expiratory pressure
EPAP:	Expiratory positive airway pressure
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> :	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> :	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
O <sub>2</sub> :	Sauerstoff
FiO <sub>2</sub> :	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
IBW:	Ideal body weight
PCWP:	Pulmonary capillary wedge pressure
VILI:	Ventilator induced lung injury
CPAP:	Continuous positive airway pressure
NIV:	Non invasive ventilation
NHFO <sub>2</sub> :	Nasal high flow oxygen
HFNC:	High flow nasal cannula
PSV:	Pressure support ventilation
IRV:	Inverse ratio ventilation
Hb:	Hämoglobin
NO:	Stickstoffmonoxid
ERC:	European Resuscitation Council
ROSC:	Return of spontaneous circulation
DNI:	Do not intubate
DNR:	Do not reanimate
DU:	Druckunterstützte Beatmung
HZV:	Herzzeitvolumen
C <sub>a</sub> O <sub>2</sub> :	Arterieller Sauerstoffgehalt
C <sub>v</sub> O <sub>2</sub> :	Venöser Sauerstoffgehalt
VO <sub>2</sub> :	Sauerstoffverbrauch
COPD:	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

## Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1 :	Sauerstoffbrille; (Quelle: radecker-notfallmedizin.de)
Abbildung 2 :	Venturi Maske; (Quelle: myrespiratorysupply.com)

- Abbildung 3 : NIV Maske / Mund/Nasenmaske; (Quelle: european-hospital.com)
- Abbildung 4 : Optiflow Nasenkanüle; (Quelle: fphcare.com)
- Abbildung 5 : Nasale High-Flow Sauerstofftherapie (NHFO<sub>2</sub>) System Optiflow® (Fisher-Paykl)
- Abbildung 6 : Flowchart Highox Studie
- Abbildung 7 : BORG CR 10 + Visualisierungsskala
- Abbildung 8 : Komfort – Skala
- Abbildung 9 : Von den Patienten für die weitere Behandlung ausgewählter Sauerstoffapplikator
- Abbildung 10 : Sauerstoffbindungskurve (Quelle: Wikipedia.com)

## Grafikverzeichnis:

- Grafik 1 : Mittlerer P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> unter verschiedenen O<sub>2</sub>-Applikationen
- Grafik 2 : Subjektive Bewertung von Atemnot und Komfort auf einer 10-Punkte-Skala

## Tabellenverzeichnis:

- Tabelle 1 : Basisdaten der 14 eingeschlossenen Patienten
- Tabelle 2 : Gemessene Parameter der Blutgasanalyse. Dargestellt sind der Median, die Standardabweichung und das 95/5 Konfidenzintervall
- Tabelle 3 : Führenden Diagnosen der eingeschlossenen Patienten
- Tabelle 4 : Altersverteilung, Dauer des stationären Aufenthalts, Dauer der O<sub>2</sub>-, sowie der NHFO<sub>2</sub>-Therapie des retrospektiven Patientenkollektivs.
- Tabelle 5 : Zeitpunkt der von NHFO<sub>2</sub>-Therapie im Bezug auf die endotracheale Intubation
- Tabelle 6 : Therapie-Kombinationen der Sauerstoff-Applikationsformen sowie Behandlungsstrategien bei unter Therapie verstorbenen Patienten
- Tabelle 7 : Art der Sauerstoff- bzw. Beatmungstherapie, die bei der Therapie am Lebensende zuletzt eingesetzt wurde
- Tabelle 8 : P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Mittelwert bei VM, NIV und NHFO<sub>2</sub>

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und Ursachen der respiratorischen Insuffizienz

Die akute respiratorische Insuffizienz stellt einen häufigen Notfall im klinischen Alltag dar. Das akute Lungenversagen kann in ein hypoxisches Lungenversagen (Typ I) und ein ventilatorisches Lungenversagen (Typ II) unterteilt werden. Nicht selten tritt jedoch auch eine Kombination beider Formen auf. Häufigste Ursachen des hypoxischen Lungenversagens sind Lungenerkrankungen wie z.B. Pneumonien, ARDS, Atelektasen, Lungenembolien oder Lungenödeme. Daraus resultiert eine Sauerstoffminderversorgung, die letal verlaufen kann. Pathophysiologisch können mehrere Mechanismen einem hypoxischen Lungenversagen zugrunde liegen: Am bedeutsamsten ist das Auftreten eines intrapulmonalen Rechts-links-Shunts als Folge einer fehlenden oder verminderten Ventilation perfundierter Alveolen. Es gelangt somit gemischt-venöses Blut direkt in den arteriellen Kreislauf. In Folge sinkt der arterielle Sauerstoffpartialdruck bzw. die arterielle Sauerstoffsättigung [1]. Man unterscheidet eine respiratorische Partialinsuffizienz, wobei der  $P_{aO_2}$  absinkt, der  $P_{aCO_2}$  jedoch kompensiert werden kann, von einer respiratorischen Globalinsuffizienz, bei der der  $P_{aO_2}$  absinkt und gleichzeitig der  $P_{aCO_2}$  ansteigt. Der Euler-Liljestrand-Reflex, der unter physiologischen Bedingungen zu einer Vasokonstriktion der minderbelüfteten Lungenanteile führt, ist bei den oben genannten Erkrankungen häufig nicht ausreichend wirksam bzw. beeinträchtigt. Weitere Mechanismen sind eine alveoläre Diffusionsstörung sowie eine vermehrte Totraumventilation. Als Totraum wird der Teil des respiratorischen Systems bezeichnet, der nicht am Gasaustausch teilnimmt. Der anatomische Totraum reicht vom Nasen-Rachen-Raum bis zu den Bronchiolen und beträgt etwa 2ml/kg/KG. Als alveolärer Totraum wird der Teil der Lunge bezeichnet der aufgrund einer Minderperfusion nicht für den Gasaustausch genutzt wird. Dieser ist bei Lungengesunden unter Spontanatmung zu vernachlässigen. Eine Vergrößerung des alveolären Totraums aufgrund einer Perfusionsstörung kann folgende Ursachen haben:

- Hypoperfusionssyndrom
- Lungenembolie
- ARDS
- COPD
- Maschinelle Beatmung mit inadäquat hohen Tidalvolumina und Überblähung der Lunge

Als funktioneller Totraum wird die Summe aus anatomischem und alveolärem Totraum bezeichnet. Ein typisches Zeichen für eine erhöhte alveoläre Totraumventilation ist eine Zunahme des arterio-endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Gradienten ( $P_a\text{CO}_2 - P_{et}\text{CO}_2 > 10 \text{ mmHg}$ ). Das Verhältnis von Totraumvolumen zu Atemzugvolumen ( $\text{VD}/\text{VT}$ ) ergibt den Totraumquotienten. Physiologisch beträgt  $\text{VD}/\text{VT} = 0.3$ . Bei einem  $\text{VD}/\text{VT}$  von etwa  $0.7 - 0.8$  ist eine Spontanatmung nicht mehr möglich, da das vermehrt produzierte  $\text{CO}_2$  nicht mehr abgeatmet werden kann. Die Folge ist ein ventilatorisches Lungenversagen [2]. Bei einem hypoxischen Lungenversagen fällt der arterielle Sauerstoffpartialdruck trotz Sauerstoffgabe auf unter  $60 \text{ mmHg}$  (Normwert:  $P_a\text{O}_2 [\text{mmHg}] = 102 - (\text{Lebensalter in Jahren} \times 0,33)$ ) [3]. Der arterielle Sauerstoffgehalt ( $C_a\text{O}_2$ ) kann vereinfacht mit Hilfe des Hämoglobingehalts, der arteriellen Sauerstoffsättigung und der Hüfner-Zahl berechnet werden ( $C_a\text{O}_2 = (\text{Hb} \times 1,34) \times S_a\text{O}_2$ ). Die Hüfner-Zahl gibt das Sauerstoffvolumen an, das durch  $1 \text{ g}$  Hämoglobin unter natürlichen Bedingungen maximal gebunden werden kann und beträgt  $1,34$ . Auch wenn standardisierte Normwerte nicht definiert sind, gelten  $C_a\text{O}_2$  – Werte von  $8 \text{ ml O}_2 / 100 \text{ ml Blut}$  im akuten Krankheitsfall und  $5 \text{ ml O}_2 / 100 \text{ ml Blut}$  im chronischen Krankheitsverlauf als kritisch [4]. Ein Absinken des Sauerstoffgehalts im arteriellen Blut führt zu einer Hypoxämie. Bei einem Abfall des arteriellen Sauerstoffgehalts kann es zu einer Minderversorgung des Gewebes und somit zu einer Hypoxie kommen. Dieser Abfall des arteriellen Sauerstoffangebots kann bis zu einem gewissen Grade durch einen Anstieg des Herzzeitvolumens oder eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung mit einem Abfall des venösen Sauerstoffgehalts ( $C_v\text{O}_2$ ) und einer Erhöhung der  $A_v\text{DO}_2$  kompensiert werden. Ist eine Steigerung der Sauerstoffausschöpfung oder eine Steigerung des Herzzeitvolumens nicht mehr möglich, sinkt der Sauerstoffverbrauch ( $\text{VO}_2 = (C_a\text{O}_2 - C_v\text{O}_2) \times \text{HZV}$ ) [2].



Neben der Behandlung der Grunderkrankung und einer Sicherung der Perfusion stellt die Darreichung von Sauerstoff die wichtigste Therapie der Hypoxämie dar.

### 1.2 ARDS / ALI

Eine für die Intensivmedizin besonders bedeutsame Form des hypoxischen Lungenversagens ist das Adult Respiratory Distress Dyndrom (ARDS). Die Bezeichnung Adult Respiratory Distress Syndrome ist nicht ganz zutreffend, da Kinder ebenso wie Erwachsene betroffen sein können [19]. Die Definition des ARDS wurde 2012 durch die Berlin Definition wie folgt überarbeitet:

- Akuter Beginn: auslösendes Ereignis oder Verschlechterung bereits bestehender respiratorischer Symptome manifestieren sich innerhalb einer Woche
- Radiologisch: Bilaterale pulmonale Infiltrate die nicht eindeutig durch Infiltrate, Knoten oder Atelektasen erklärt werden können
- Ausschluss eines kardialen Lungenödems durch eine Echokardiographie sowie Ausschluss einer Überwässerung
- Mildes ARDS:  $200 \text{ mmHg} < P_aO_2/F_iO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ,  $PEEP \geq 5 \text{ cm H}_2O$
- Moderates ARDS:  $100 \text{ mmHg} < P_aO_2/F_iO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ ,  $PEEP \geq 5 \text{ cm H}_2O$
- Schweres ARDS:  $P_aO_2/F_iO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ ,  $PEEP \geq 5 \text{ cm H}_2O$  [43]

Ursachen eines ARDS können sowohl direkte pulmonale Schädigungen wie Aspiration von Mageninhalt, Inhalation toxischer Noxen, Pneumonien (mit einer über das Maß der eigentlichen Pneumonie hinausgehenden Lungenschädigung), oder eine Lungentransplantation sein. Außerdem können indirekte pulmonale Schädigungen zu ARDS führen, wie beispielsweise Sepsis, Polytrauma, Fettembolie, Verbrennungen, Schock, Massentransfusion, Verbrauchskoagulopathie, akute Pankreatitis oder Knochenmark- und Stammzelltransplantation [12,13].

Klinisch wird das ARDS in drei Stadien eingeteilt:

- Stadium 1 (exsudative Phase): Interstitielles Lungenödem mit den Zeichen einer Hypoxämie und Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose.
- Stadium 2: Zunehmende Atemnot, bedingt durch ein alveoläres Lungenödem, das durch den Untergang von Surfactant bildenden Typ 2 Pneumozyten entsteht. Somit kommt es zum Flüssigkeitsübertritt in die Alveolen.
- Stadium 3 (proliferative Phase): Es kommt zur irreversiblen Ausbildung einer Lungenfibrose. Klinisch zeigt sich eine respiratorische Globalinsuffizienz mit einer Hypoxämie bei gleichzeitiger Hyperkapnie und einer respiratorischen Azidose.

### 1.3 Einsatz von Sauerstoff in der Medizin

#### 1.3.1 Geschichtliche Entwicklung

Sauerstoff wurde erst im 18. Jahrhundert von dem schwedisch deutschen Apotheker Carl Wilhelm Scheele sowie dem englischen Chemiker Joseph Priestley unabhängig voneinander entdeckt. Als Medikament war es im 18. Jahrhundert jedoch kaum bekannt. Erst 1783 wurde Sauerstoff von dem französischen Arzt Caillens medizinisch angewendet. Karol Stanislaw Olewski und Zygmunt Florenty Wroblewski schafften es Sauerstoff in flüssige Form zu bringen und zu speichern. Ab Mitte des 19. Jahrhunderts war es möglich, Gase unter Druck in Stahlflaschen zu speichern. Jedoch erwies sich die gezielte Abgabe als äußerst schwierig und unkontrolliert. Der letzte große Schritt auf dem Weg der Darreichung von Sauerstoff im medizinischen Alltag gelang der Familie Dräger aus Lübeck am Ende des 19. Jahrhunderts. Mit der Entwicklung des Lubeca-Ventils war es erstmals möglich, einer Hochdruckflasche gezielt Kohlensäure zu entnehmen. Das Ventil war mit einem Gewicht von ca. 2 kg auch deutlich leichter als die bisherigen Ventile. Die Entwicklung war ursprünglich für die Bierindustrie gedacht, aber Bernhard Dräger erkannte den sich entwickelnden Markt für komprimierten Sauerstoff. 1899 brachte Dräger mit

dem Oxygen/Hydrogen-Automaten ein Reduzierventil zur Dosierung von Sauerstoff auf den Markt und zusätzlich mit dem Finimeter ein Hochdruckmanometer um erstmalig auch den Füllstand einer Sauerstoffflasche erfassen zu können [62]. Die maschinelle Produktion und damit der tägliche Einsatz von Sauerstoff im medizinischen Alltag wurde Anfang des 20. Jahrhunderts durch das Linde-Verfahren ermöglicht, bei dem Luft verflüssigt wurde. Somit konnte sich die Gabe von Sauerstoff für medizinische Zwecke erst ab dem Jahr 1902 voll etablieren [30]

### 1.3.2 Moderner Einsatz von Sauerstoff

Auch wenn medizinischer Sauerstoff ab dem 18. Jahrhundert zum Einsatz kam, wurden erst ab dem 20. Jahrhundert Therapieempfehlungen ausgesprochen. Medizinischer Sauerstoff unterliegt dem Arzneimittelgesetz und weist somit Indikationen wie auch Anwendungsbeschränkungen auf. Die Anwendungsgebiete werden in der Gebrauchsinformation „medizinischer Sauerstoff“ wie folgt dargestellt [23]:

„Eine Sauerstoffbehandlung ist bei Zuständen einer Hypoxie oder Hypoxämie angezeigt, diese kann verschiedenen Ursachen haben:

- Störung der Lungenbelüftung aufgrund einer Einengung der Atemwege (Laryngospasmus, Bronchospasmus) oder aufgrund zentralnervöser bzw. neuromuskulärer Störungen der Atemregulation
- Störungen der Belüftung oder Durchströmung der Lungen aufgrund von krankhaften Veränderungen des Lungengewebes (z.B. Fibrose, akute respiratorische Insuffizienz, Atelektase, Lungenödem, Asthma, Bronchiolitis, Emphysem)
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Akute Blutarmut (Anämie oder Hämolyse)
- Vergiftungssymptome (z.B. Zyanid-, Kohlenmonoxidvergiftung)
- Schockzustände
- Dekompressionskrankheit („Taucherkrankheit“)

Sauerstoff wird über die Lunge aufgenommen und größtenteils an Hämoglobin (Hb) gebunden transportiert. Die vom Hämoglobin transportierte Menge an Sauerstoff hängt sowohl von dem Hämoglobingehalt, als auch von der arteriellen Sauerstoffsättigung ( $S_aO_2$ ) ab. Die  $S_aO_2$  ist abhängig vom Sauerstoffpartialdruck ( $P_aO_2$ ). Allerdings führt ab einem gewissen  $P_aO_2$ -Wert eine Steigerung des  $F_iO_2$  zu keiner wesentlichen Zunahme des  $S_aO_2$ . Ab  $P_aO_2$ -Werten  $> 90\text{mmHg}$  ist beinahe 100% des Hb mit Sauerstoff besetzt, folglich verbessert eine Steigerung des  $P_aO_2$  die  $S_aO_2$  nicht wesentlich. Die Sauerstoffabgabe in der Peripherie basiert auf einem Partialdruckgefälle. Auch nach Sauerstoffabgabe sind noch etwas 75% des Hb mit Sauerstoff beladen.

Ein geringerer Anteil des aufgenommenen Sauerstoffs liegt physikalisch gelöst im Plasma vor. Dieser physikalisch gelöste Teil steigt mit einer Steigerung des  $P_aO_2$  linear an. Der Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffs nimmt zwar im Vergleich zu dem an Hb gebundenen nur einen geringen Stellenwert ein, kann aber in Notfallsituationen wie z.B. einer extremen Anämie durch eine Steigerung des  $P_aO_2$  die Gewebeoxygenierung unterstützen [24].

Die Applikation von Sauerstoff hat vor allem auf Intensivstationen, aber auch auf Normalstationen einen großen Stellenwert in der Therapie einer respiratorischen Partial- oder Globalinsuffizienz sowie einer Dyspnoe. Die Behandlung erfolgt sowohl im akuten als auch im chronischen Bereich. Die Leitlinien der „British Thoracic Society“ (BTS) von 2008 nennen als Indikation für Sauerstoff die Therapie der Hypoxämie und nicht der Atemnot [45]. Dabei sollte ein  $SpO_2$  zwischen 94-98%, jedoch nicht von 100% angestrebt werden. Diese Empfehlung gilt für die meisten akut erkrankten Patienten. Ausgenommen sind Patienten mit dem Risiko einer hyperkapnischen respiratorischen Störung z.B. COPD, hier sollte ein  $SpO_2$  zwischen 88-92% angestrebt werden. Die Sauerstoffkonzentration sollte reduziert werden wenn der  $SpO_2$  - Zielbereich überschritten wird. Zudem kann es sein, dass ältere Patienten ( $> 70$  Jahre) wenn sie klinisch stabil sind, auch bei einem  $SpO_2$  Wert unter 94% keine Sauerstofftherapie benötigen. Zeichen einer respiratorischen Verschlechterung sind: Anstieg der Atemfrequenz, Abfall des  $SpO_2$ , steigender Sauerstoffbedarf um den  $SpO_2$

Zielbereich zu halten, CO<sub>2</sub> Retention, Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Flush, Tremor [45].

## 1.4 Nebenwirkung von Sauerstoff und Sauerstofftoxizität

F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> Werte > 0,6 über einen längeren Zeitraum (≥ 24h) können durch die Toxizität von Sauerstoff zu folgenden schweren Nebenwirkungen führen:

- Ausbildung von Resorptionsatelektasen. Dies bedeutet, dass der Sauerstoffgasfluss in das Blut den eingeatmeten Gasfluss übersteigt und die beteiligten Alveolen entsprechend kollabieren.
- Vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen (O<sub>2</sub><sup>-</sup>, OH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Als Folge kommt es zur Aktivierung von Makrophagen, Freisetzung von Chemotaxinen und konsekutiver Granulozyteneinschwemmung in die Lunge. Bildung von Lungenödemen aufgrund einer erhöhten Permeabilität, Schädigung der mukoziliären Clearance und Zerstörung von Surfactant.
- Bei Früh- und Neugeborenen können sich bronchopulmonale Dysplasien und eine retrolentale Fibroplasie entwickeln [25].
- Ausbildung einer Alveolitis oder Tracheobronchitis [24].

Eine Erhöhung des P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> kann durch verschiedene Mechanismen wie beispielsweise einer Reduktion der endothelialen Stickstoffmonoxidproduktion (NO) zu einer arteriolen Konstriktion führen [26]. In der Regel ist die Gewebeversorgung mit Sauerstoff so gut, dass es bei kurzzeitiger Vasokonstriktion zu keiner Unterversorgung kommt. Am Beispiel des akuten Myokardinfarkts konnte gezeigt werden, dass Sauerstoff zur Therapie der Hypoxämie indiziert ist, jedoch zu hohe P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Werte über die Therapie der Hypoxämie hinaus keine Vorteile bringt [27]. So empfiehlt die ERC (European Resuscitation Council) als Zielwert für eine Sauerstofftherapie eine SpO<sub>2</sub> von 94-98% [28]. Ebenso wird bei der kardiopulmonalen Reanimation empfohlen, bis zu einem Wiedereintritt der spontanen Zirkulation (ROSC - return of spontaneous circulation) mit 100% Sauerstoff zu beatmen. Nach ROSC wird wie beim akuten Myokardinfarkt

empfohlen, mit einer eingestellten  $F_iO_2$  zu beatmen, die zu einer  $SpO_2$  von 94-98% führt, um die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies zu vermeiden [29].

## 1.5 Therapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Oxygenierung

### 1.5.1 Steigerung des $F_iO_2$

Die Erhöhung des  $F_iO_2$  ist ein rein symptomatischer Therapieansatz. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration sollte so hoch wie nötig und so gering wie möglich eingestellt werden. Eine längere Beatmung mit einer Sauerstoffkonzentration  $> 60\%$  kann zu beatmungsassoziierten Lungenschäden führen [25] (siehe 1.5).

### 1.5.2 Applikation eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP)

PEEP ist die Abkürzung für positive end-expiratory pressure. Das bedeutet, dass der Beatmungsdruck am Ende der Ausatmung nur bis auf einen eingestellten positiven Druck abfällt und nicht wie im Normalfall auf Null. Ein PEEP kann bei einer nicht-invasiven Beatmung (NIV) über eine Maske oder bei einer invasiven Beatmung über einen Tubus appliziert werden. Gewöhnlich wird der PEEP auf Werte zwischen 5 und 15 mbar eingestellt, in schweren Fällen aber auch noch darüber. Ziel einer Beatmung mit PEEP ist es, den  $P_aO_2$  Wert zu verbessern und dadurch eine Verringerung des  $F_iO_2$  zu erreichen, da hohe  $F_iO_2$  Werte die Lunge schädigen können [12]. Durch den am Ende der Ausatmung in der Lunge vorliegenden Druck erhöht sich die funktionelle Residualkapazität. Hierdurch werden Atelektasen wieder belüftet und ein Rechts-Links-Shunt vermindert. Durch den PEEP soll auch verhindert werden, dass Alveolen am Ende der Expiration kollabieren und bei der Inspiration unter Wirkung hoher Schwerkraft wiedereröffnet werden. Dieses sogenannte „Atelectrauma“ gilt als ein wichtiger Mechanismus des beatmungsindizierten Lungenschadens. Daher

wird im Rahmen einer maschinellen Beatmung fast immer ein PEEP von  $\geq 5$  mbar eingestellt. Man unterscheidet einen am Beatmungsgerät voreingestellten, extrinsischen PEEP von einem sich in der Lunge entwickelten, intrinsischem bzw. Auto-PEEP. Dieser intrinsische PEEP entsteht beispielsweise dadurch, dass die Ausatemzeit kurz gewählt ist und sich in der erneuten Einatmung noch ein Restvolumen in der Lunge befindet [14]. Für die meisten Patienten die bei ARDS mechanisch beatmet werden, wird ein PEEP zwischen 5-15 mbar gewählt. Höhere PEEP Einstellungen können sowohl die Oxygenierung verbessern als auch eine VILI (Ventilator induzierte Lungenerkrankung) durch ein besseres alveoläres Recruitment verhindern. Zu hohe PEEP Werte können die Lunge aber auch durch Überblähung schädigen. Für die individuelle Einstellung des optimalen PEEP gibt es noch kein allgemein akzeptiertes Verfahren. In einer ARDS Network Studie [17] zeigte eine Randomisierung von Patienten mit ALI/ARDS in eine Gruppe mit einem niedrigen vs. hohen PEEP bei einer mechanischen Beatmung mit einem Tidalvolumen von 6ml/kg IBW und einem Druckplateau von  $\leq 30$ mmHg keinen Einfluss auf die Mortalität. Mercat et al. beschrieben ein Verfahren, bei dem der PEEP so hoch wie möglich gewählt wird, bis die Grenze des inspiratorischen Druckplateaus von 28-30 mbar bei einem Tidalvolumen von 6ml/kg IBW erreicht wird. Bei Patienten mit einem höheren Recruitmentpotential sollte somit ein höherer PEEP eingestellt werden als bei Patienten mit einem geringerem Recruitmentpotential [16,18]. Um das für kontrolliert beatmete Patienten individuell beste PEEP-Niveau zu ermitteln, gibt es die Möglichkeit, einen PEEP-Trial und ein Recruitment-Manöver durchzuführen. Erfolgsparameter für ein solches Manöver sind eine Verbesserung des  $P_aO_2$ , eine Abnahme des  $P_aCO_2$ , eine Verbesserung der Dehnbarkeit (Compliance) der Lunge oder eine Erhöhung der funktionellen Residualkapazität (FRC) [17].

### 1.5.3 Lagerungstherapie

Da eine liegende Position zu einer erschwerten Oxygenierung führt, sollten Patienten, die eine Sauerstofftherapie benötigen, möglichst mit erhöhtem

Oberkörper gelagert werden, außer eine Lagerung mit erhöhtem Oberkörper ist nicht möglich, beispielweise aufgrund eines Traumas [25].

In der Therapie des schweren akuten Lungenversagens kann durch eine Bauchlagerung eine Verbesserung der Oxygenierung und somit eine Verringerung des  $F_iO_2$  erreicht werden. Die therapeutische Bauchlagerung wird in der Regel im Rahmen einer invasiven Beatmung angewendet. Das Wirkungsprinzip der Bauchlagerung basiert auf Wiedereröffnung dorsobasaler Atelektasen und einer Verminderung des Shuntvolumens durch Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses. Breitler et al haben in einer aktuellen Metaanalyse von 2013 gezeigt, dass die Bauchlagerung in Kombination mit lungenprotektiver Beatmung bei Patienten mit einem ARDS die Sterblichkeit signifikant reduzieren kann [50].

### 1.6 Grundprinzipien der Therapie bei hypoxischem Lungenversagen und ARDS

Bei der Therapie des hypoxischen Lungenversagens muss je nach Schweregrad der Erkrankung entschieden werden, ob die Spontanatmung erhalten werden kann oder ob eine Intubation mit invasiver maschineller Beatmung nötig ist.

Bei leichten Formen steht zunächst die Gabe von Sauerstoff im Vordergrund, die über verschiedene Applikatoren erfolgen kann, die hier im Folgenden genauer beschrieben werden sollen. Als Bindeglied zwischen der Sauerstoffgabe und der invasiven Beatmung ist die nicht-invasive Beatmung (NIV) über eine Gesichtsmaske zu werten. Hier kann bei wachen, kooperativen Patienten zusätzlich zum Sauerstoff auch ein PEEP und eine ventilatorische Unterstützung appliziert werden.



## 1.7 Sauerstoffapplikation

Es stehen verschiedene Applikatoren für eine Low-Flow Therapie und eine High-Flow Therapie bei spontan atmenden Patienten zur Verfügung. Über Low-Flow Sauerstoffsysteme wird Patienten Sauerstoff-angereicherte Luft appliziert. Hierfür wird über ein Flowmeter eine gewisse Flussrate von 100% Sauerstoff eingestellt, welche sich während der Inspiration mit Raumluft (21% Sauerstoff) vermischt. Die genaue  $F_iO_2$  (inspiratorische Sauerstoffkonzentration) kann nicht exakt vorhergesagt werden, da sie sowohl von der jeweiligen Atemfrequenz als auch von dem Tidalvolumen des einzelnen Patienten abhängig ist. Mit Hilfe eines Reservoirs kann die inspiratorische Sauerstoffkonzentration gesteigert werden. Dies kann ein an den jeweiligen Applikator angeschlossenes künstliches Reservoir sein, aber auch der Nasopharynx oder der Oropharynx können als anatomisches Reservoir dienen. Die Voraussetzung für diese Therapie ist, dass der Patient suffizient und eigenständig atmet [6,25]. High-Flow Sauerstoffsysteme liefern dem Patienten ebenfalls über ein Flowmeter einen individuell einstellbaren  $F_iO_2$ . Der Sauerstoff wird mit Raumluft gemischt bevor er dem Patienten appliziert wird. Durch den hohen Flow wird gewährleistet, dass dem Patienten zu jeder Zeit während der Inspiration der voreingestellte  $F_iO_2$  angeboten wird.

## 1.8 Low-Flow Device

### 1.8.1 Sauerstoffbrille

Ein Beispiel für ein Low-Flow Device ist die in Abb. 1 gezeigte Sauerstoffbrille.



Abbildung 1 : Sauerstoffbrille; image: radecker-notfallmedizin.de

Der Sauerstoff wird direkt per Nasenkanüle über die Nasenlöcher appliziert. Dort wird der Sauerstoff anatomisch bedingt durch den Nasopharyngealraum angewärmt und angefeuchtet. Gewöhnlich wird die Sauerstoffbrille mit einer Flussrate von 2-6 L/min betrieben. Dieser Applikator nutzt das anatomische Reservoir des Nasenraums, um den verabreichten  $F_iO_2$  zu erhöhen [6]. Der tatsächliche  $F_iO_2$  Wert kann mit folgender Formel abgeschätzt werden:

$$F_iO_2 = 0.2 + (O_2\text{flow (L/min)} \times 0.04) [8]$$

Eine Flussrate > 4-6 L/min ist nicht sinnvoll, da kein höherer  $F_iO_2$  erreicht wird [6].

## 1.9 High-Flow Device

### 1.9.1 Venturi-Maske



Abbildung 2 : Venturi-Maske; Image: myrespiratorysupply.com

Die Venturi-Maske (Abb. 2) ist der am häufigsten verwendete High-Flow Sauerstoffapplikator. Die Mund-Nasen-Maske wird mittels eines Gummibandes befestigt. Sie besitzt Öffnungen, welche die in hoher Flussrate einströmende Luft austreten lässt und dabei die in der Maske relativ stationäre Luft verwirbelt [16]. Bei der Venturi-Maske ist eine kontrollierte Sauerstoffgabe von 24, 28, 30, 35, 40, 50 oder 60% möglich. Nach dem Bernoulli-Prinzip wird der Sauerstoff durch eine sich verjüngende Düse geleitet. Durch den entstehenden Unterdruck wird Umgebungsluft, entsprechend der Größe der Öffnung, angesaugt und mit dem Sauerstoff in einem festen Verhältnis, je nach Aufsatz, gemischt. Wird der Flow durch die Düsen erhöht, erhöht sich die angebotene Menge an Frischgas entsprechend dem Mischverhältnis, jedoch nicht die inspiratorische Sauerstoffkonzentration.

## 1.9.2 Nasale High-Flow Sauerstofftherapie



Abbildung 4 : Optiflow Nasenkanüle; image : fphcare.com;

Abbildung 5 : Nasale High-Flow Sauerstofftherapie (NHFO<sub>2</sub>) System Optiflow ®

Bei der nasalen High-Flow Sauerstofftherapie (NHFO<sub>2</sub>) mit dem Optiflow<sup>TM</sup> – System wird Sauerstoff mit der angesaugten Umgebungsluft in einem Mischer (MaxVenturi<sup>TM</sup>, Max<sub>Tec</sub> Inc.) zusammengeführt und mit einem stufenlos regelbaren Gasfluss (10 – 55 L/min) in das Schlauchsystem geleitet. Die Sauerstoffkonzentration wird ebenfalls stufenlos reguliert und mittels einer Sauerstoffmesszelle gemessen und angezeigt. Da bei hohen Gasflüssen mit der Austrocknung und somit mit der Schädigung der Schleimhäute im Nasen-Rachenraum zu rechnen ist, muss die NHFO<sub>2</sub> zwingend mit einem aktiven Befeuchtungssystem kombiniert werden. Als Verbindung zwischen Patienten und System dient eine spezielle, großlumige Nasenbrille, die in verschiedenen Größen erhältlich ist.

In den letzten Jahren wurden verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Fragestellungen rund um das Thema High-Flow Sauerstofftherapie publiziert. Perales et al. verglichen 2010 sowohl die klinischen als auch die objektiven Oxygenierungsparameter bei Patienten mit akutem Herzversagen und akutem Lungenödem. Die Patienten wurden mit NIV und vergleichend mit NHFO<sub>2</sub> behandelt. Bei anfänglicher Dyspnoe zeigte sich nach 24 Stunden bei einem Großteil der

Patienten nach der Behandlung mit der NHFO<sub>2</sub>-Therapie eine deutliche Besserung sowohl klinisch als auch bei den Oxygenierungsparametern [31]. Naresh et al. zeigten in einer Studie mit COPD Patienten, dass High-Flow Sauerstoff sowohl transtracheal als auch über eine großlumige Nasensonde einer Low-Flow Sauerstofftherapie bezüglich der Belastungstoleranz überlegen ist [32]. Groves et al. untersuchten 2007 die NIV und die NHFO<sub>2</sub> als Alternative zur Intubation. Es wurde gezeigt, dass die NIV häufig von Patienten nicht gut toleriert wurde. Als Alternative dazu wurde die angewärmte und angefeuchtete NHFO<sub>2</sub>-Therapie gut angenommen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die NHFO<sub>2</sub>-Therapie bei den Patienten einen geringen, aber signifikanten PEEP bewirkte. Bei 15 Patienten wurde mit der NHFO<sub>2</sub> bei geschlossenem Mund ein PEEP von 2,7 mbar und bei geöffnetem Mund ein PEEP von 1,2 mbar gemessen. Im Vergleich dazu wurde bei einer Gesichtsmaske im Mittel bei geöffnetem Mund ein PEEP von 0,2 mbar und bei geschlossenem Mund ein PEEP von 0,11 mbar ermittelt [33]. Chanques et al. konnten 2009 zeigen, dass Komfort und Mundtrockenheit bei einer High-Flow Sauerstofftherapie mit angewärmten und angefeuchteten Gas deutlich besser waren als bei Verwendung eines herkömmlichen Wasserbefeuchters [34]. Roca et al. verglichen 2010 die NHFO<sub>2</sub>-Therapie mit der High-Flow Sauerstofftherapie via Gesichtsmaske mit der Frage nach Atemnot, Mundtrockenheit sowie allgemeinem Wohlbefinden. Dabei war der Gasfluss via Nasenbrille höher als bei der Gesichtsmaske. Bei allen drei Parametern schnitt die NHFO<sub>2</sub>-Therapie besser ab [35]. Auch Cuquemelle et al. berichteten, dass eine Therapie mit angewärmten und angefeuchteten Sauerstoff sowohl die Toleranz der Patienten bezüglich des Sauerstoffapplikators als auch die Symptome und Komplikationen der Mundtrockenheit verbesserte [36].

### 1.9.3 Nicht invasive Beatmung (NIV)



Abbildung 3 : NIV Maske / Mund/Nasenmaske; image: european-hospital.com

Bei den nicht invasiven Beatmungsverfahren wird zwischen einem reinen CPAP (continuous positive airway pressure) und der nicht invasiven Beatmung (NIV) unterschieden. Bei CPAP handelt es sich um ein Spontanatmungsverfahren, bei dem der Patient sowohl in- als auch expiratorisch auf einem erhöhten Druckniveau atmet. Dieses wird durch den positiven endexpiratorischen Druck (PEEP, EPAP) festgelegt. Die NIV kann theoretisch in einem kontrollierten, assistierten oder spontanen Beatmungsmodus durchgeführt werden. Üblicherweise kommt hier die druckunterstützte Spontanatmung zum Einsatz. Dabei wird die spontane Atembemühung des Patienten durch die Applikation eines vorgewählten inspiratorischen Drucks unterstützt. Als Interface zwischen Respi-rator und Patient können Nasen-, Mund/Nasen- und Vollgesichtsmasken oder sogar Helme dienen. Nava et al beschreiben in einer Metaanalyse von 2011, dass die NIV im Rahmen der Behandlung des ARDS/ALI mit Vorsicht eingesetzt werden sollte. In der frühen Phase des hypoxischen Lungenversagens kann die NIV bei stabilen Patienten einen positiven Effekt haben. Jedoch wenn die Ursache des ARDS extrapulmonal liegt und beispielsweise im Rahmen der Sepsis entstanden ist, sollte eine NIV zurückhaltend eingesetzt werden. Bei älteren Patienten, einem höheren SAPS II Scores bei Aufnahme und einem

$P_{aO_2}/F_{IO_2} \leq 175$  mmHg stellt sich häufig nach einem einstündigen NIV-Therapieversuch die Indikation zur Intubation [46]. Schönhofer et al beschreibt in einer Leitlinie von 2008 die NIV Therapie als Mittel der Wahl bei kardiogenem Lungenödem und bei Patienten mit hyperkapnischem Ventilationsversagen. Auch für immunsupprimierte Patienten, sowie für Patienten mit AIDS oder Pneumocystis jirovecii Pneumonie wird eine NIV-Therapie empfohlen. Allerdings sollte die NIV-Therapie bei respiratorischem Lungenversagen nur unter engmaschigem Monitoring erfolgen. In der Studie von Schönhofer kam es bei 30% der Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und bei 50% der Patienten mit ARDS im Rahmen des hypoxischem Lungenversagens zum Versagen der NIV-Therapie [47].

### 1.9.4 Invasive Beatmung

Auch wenn invasiv beatmete Patienten von der hier vorliegenden Studie ausgeschlossen waren, soll kurz auf die Beatmungsstrategie bei diesen Patienten eingegangen werden.

Das Grundprinzip der invasiven Beatmung bei hypoxischem Lungenversagen und ARDS ist die sog. „lungenprotektive Beatmung“ mit niedrigem Spitzendruck ( $< 30$  mbar), ausreichend hohem PEEP (ca. 8-15 mbar) und niedrigem Tidalvolumen. Eine Hyperkapnie bzw. respiratorische Azidose wird hierbei akzeptiert („permissive Hyperkapnie“). Eine mechanische Beatmung kann bei längerer Beatmungsdauer, hohem Tidalvolumen (VT) und erhöhtem Beatmungsdruck zu einer weiteren Lungenschädigung in Form eines Barotraumas führen. Im Verlauf sollte zur Spontanatmung übergegangen werden [13]. Eine brasilianische Studie konnte zeigen, dass sowohl eine Begrenzung des inspiratorischen Volumens, als auch eine Beatmungsdruckbegrenzung in Kombination mit erhöhtem PEEP zu einer Verbesserung der Überlebenschancen führt [15,22]. Das führte zu einer Studie des „National Institute of Health for the Acute Respiratory Distress Syndrome Network“, in der gezeigt werden konnte, dass bei Patienten mit ALI/ARDS, welche mechanisch beatmet wurden, eine Beatmung mit niedrigerem Tidalvolumen (VT) und geringerem Druckplateau ( $P_{plat}$ ) sowohl die Sterblichkeit, als auch die Anzahl der Beatmungstage gesenkt

werden konnte. Aus dieser Studie ging hervor, dass bei einer Beatmung eines ARDS-Patienten das ideale Tidalvolumen zwischen 4-8 ml/kg IBW (ideales Körpergewicht) und das Druckplateau bei  $< 25 - 30$  mbar liegen sollte [15]. Auch toxische  $O_2$ -Konzentrationen können die Lunge weiter schädigen, weshalb der  $F_iO_2$  möglichst niedrig gehalten werden sollte. Initial kann zur Umsetzung einer lungenprotektiven Beatmung eine tiefe Analgosedierung mit Relaxation Vorteile erbringen. Papazian et al. untersuchten die Wirkung einer neuromuskulären Blockade bei 340 Patienten im frühen Stadium des ARDS. Es konnte gezeigt werden, dass durch die initiale Relaxation die 90 Tage Überlebensrate verbessert werden konnte. Gleichzeitig hat sich die Befürchtung einer durch die neuromuskuläre Blockade entstehenden Muskelschwäche nicht bestätigt [48]. Alhazzani et al konnten in einer randomisierten Studie mit 431 Patienten ebenfalls einen positiven Effekt von Cisatracurium in der Behandlung des ARDS nachweisen. Die Krankenhaussterblichkeit konnte reduziert werden, außerdem zeigte sich ein positiver Effekt im Bezug auf Barotraumen bei erwachsenen Patienten mit ARDS [49].

Die lungenprotektive Beatmung kann mit einer Lagerungstherapie, speziell einer Bauchlagerung kombiniert werden. Dies führt nach einer Studie von Beitler et al zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität bei Patienten mit ARDS [50].

Bei sehr schweren Formen eines Lungenversagens können auch Lungenerersatzverfahren (PECLA, ECMO) eingesetzt werden [51].

### 1.10 Hypothese und Ziel der Highox Studie

In dieser Studie wurde eine Sauerstofftherapie mit  $NHFO_2$  mit einem konventionellen High-Flow Therapieverfahren mit der Venturi-Maske und der NIV bei Patienten mit hypoxischem Lungenversagen vergleichend untersucht [68].

Im Rahmen eines zeitlich begrenzten experimentellen Protokolls wurden sowohl objektive respiratorische und kardiovaskuläre Parameter in Form von Blutgasanalysen und Vitalparametern erhoben als auch subjektive Parameter in



Form von Benotungen und Bewertungen der einzelnen Devices durch die Patienten.

Zusätzlich wurden im Rahmen einer retrospektiven Observationsstudie 110 Patienten ausgewertet, welche in dem Zeitraum vom 1.1.2008 bis 7.1.2010 mit der NHFO<sub>2</sub>-Therapie auf der Internistischen Intensivstation der Universität Tübingen behandelt wurden. Es sollte deskriptiv untersucht werden, bei welchen Patienten die NHFO<sub>2</sub> zum Einsatz kam und welche anderen Sauerstofftherapie- bzw. Beatmungsverfahren bei diesen Patienten zusätzlich verwendet wurden.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Material und Methodik für die Highox-Studie

#### 2.1.1 Rekrutierung der Patienten

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte auf der Internistischen Intensivstation 93 der Universität Tübingen, nachdem die Eignung bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien (2.1.2 sowie 2.1.3) geklärt wurde.

Die Studie war von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt worden (Projekt-Nr. 534/2008B01).

#### 2.1.2 Einschlusskriterien

- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Einwilligungsfähigkeit des Patienten
- Hypoxämie mit einem  $P_aO_2 < 55$ mmHg unter Raumluft
- Zeichen der respiratorischen Insuffizienz (Tachypnoe, Dyspnoe)
- Arterieller Zugang

#### 2.1.3 Ausschlusskriterien

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Respiratorische Globalinsuffizienz

- Kardiales Lungenödem
- Hämodynamische Instabilität
- Absolute oder relative Kontraindikationen für eine NIV
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Enzephalopathie/Desorientiertheit

### 2.1.4 Studiendesign

Insgesamt konnten 14 Patienten, die stationär auf der Internistischen Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen lagen, in die Studie eingeschlossen werden. Die Patienten wurden nach einem Screening bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien (Punkte 2.1.2 und 2.1.3) ausgewählt, das Studiendesign wurde erläutert und die Einwilligung eingeholt. Die Einwilligungsfähigkeit wurde durch einen zweiten Arzt überprüft und bestätigt. Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, dass Sie die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt des Versuchsprotokolls abbrechen dürfen. Direkt vor Beginn der Messung wurden Ein- und Ausschlusskriterien nochmals überprüft. Jeder Proband durchlief drei 30-minütige Behandlungsphasen. Die Reihenfolge der Behandlungsphasen wurde randomisiert, indem der Patient selber oder eine dritte, unabhängige Person verdeckt Nummern zog, welche den einzelnen Applikationsformen zugeordnet werden konnten. Die Zuordnung der Sauerstoffapplikationssysteme zu den jeweiligen Behandlungsphasen mit der jeweiligen Uhrzeit wurde in einem separaten Studienlogbuch dokumentiert. Die Studiendauer betrug je Proband insgesamt etwa 150 Minuten. Die Auswertung der Messwerte anhand der in der elektronischen Patientenakte gespeicherten Daten erfolgte später verblindet.

### 2.1.5 Ablauf der Studie

Jede Untersuchungsreihe startete mit einer 15-minütigen Baselinephase, bei der Sauerstoff über eine Sauerstoffbrille appliziert wurde. Der Gasfluss wurde so geregelt, dass sich eine periphere Sauerstoffsättigung von  $\geq 88\%$  einstellte (max. 15 L/min). Diese Einstellung wurde anschließend für alle Baselinephasen verwendet, um gleiche Ausgangsbedingungen zu schaffen. Anschließend

wurden die drei Sauerstoff-Applikationssysteme (beschrieben unter 1.7.1 – 1.7.3) in randomisierter Reihenfolge in einer je 30 minütigen Behandlungsphase angewandt. Die einzelnen Sauerstoff-Applikationssysteme wurden mit folgender Einstellung genutzt:

- Venturi-Maske (Unomedical, Birkerød Dänemark) O<sub>2</sub>-Fluss 15l/min, F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> 0.6, Kaltbefeuchtung via „Aquapack“ (Covidien Healthcare, Neuburg/Donau)
- Nasale High-Flow Sauerstofftherapie (Fischer & Paykl Healthcare Welzheim) O<sub>2</sub>-Fluss 55l/min, F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> 0.6, Aktivbefeuchtung (Einstellung: invasiv)
- NIV über ein Intensivbeatmungsgerät (Maquet Servo-i oder Dräger Evita 4) im druckunterstützten Modus (DU / CPAP-ASB). Die individuelle Druckunterstützung über PEEP wurde so eingestellt, dass ein Tidalvolumen von 6-8 ml/kg des idealen Körpergewichts erreicht wurde. Der PEEP wurde auf 5 mbar, die inspiratorische Sauerstoffkonzentration F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> auf 0.6 eingestellt. Als Interface zwischen Patient und Respirator dienten handelsübliche Mund/Nasenmasken (z.B. ResMed Mirage-fx CPAP, Flexi-Fit 432 von Fischer & Paykel, Philips-Respironics Full Life CPAP Maske). Die Atemgaskonditionierung erfolgte über einen Aktivbefeuchter (Einstellung: NIV).

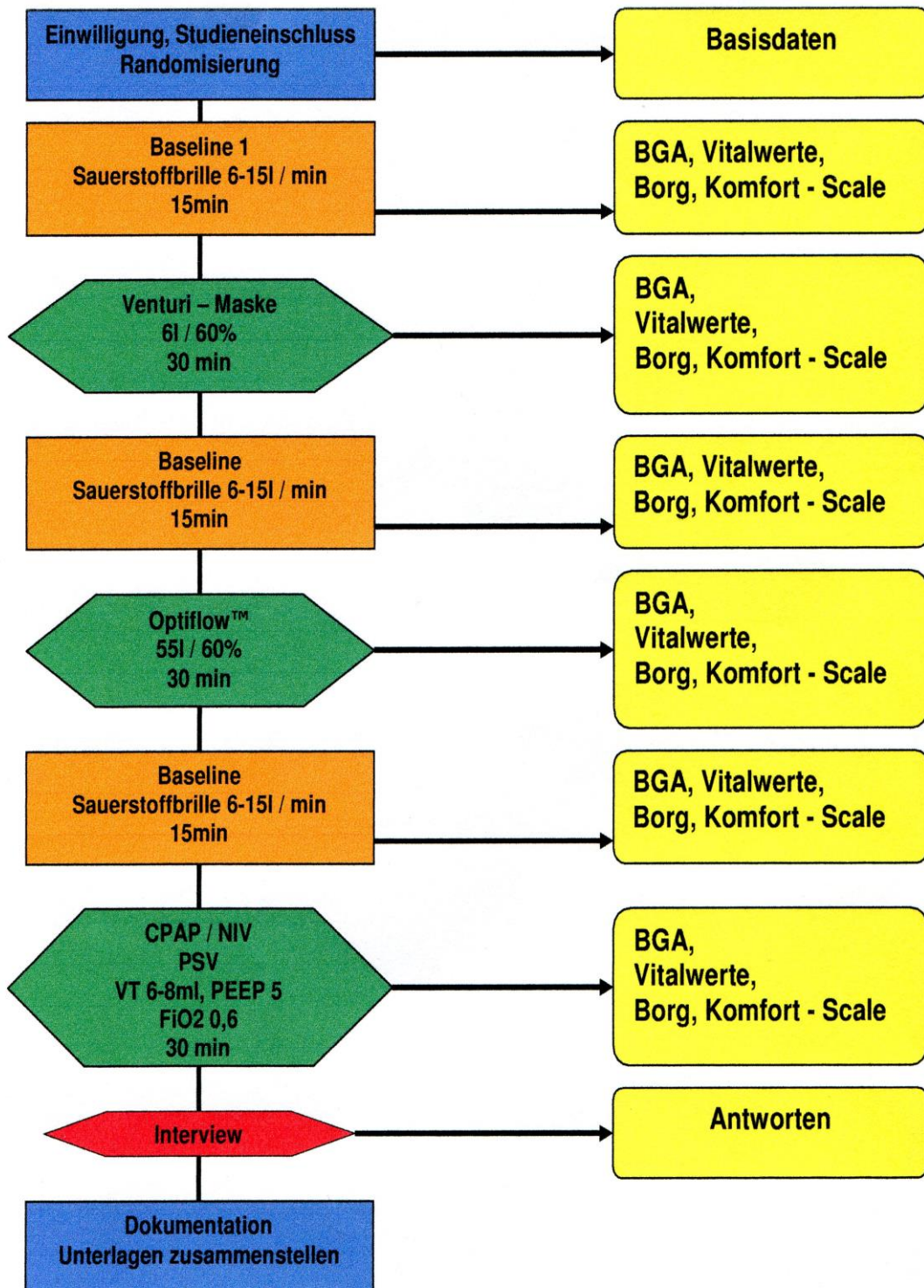


Abbildung 6 : Flowchart Highox Studie

## 2.1.6 Erhebungen der Messwerte

### **Basisdaten:**

Folgende Basisdaten wurden unmittelbar vor der Untersuchung erhoben und dokumentiert:

- Name und Vorname
- Alter
- Geschlecht
- Patientenummer
- Größe und Gewicht
- Relevante Diagnosen

### **Vitalparameter:**

Folgende Vitalparameter wurden laufend über das Monitoring-System (Dräger infinity) aufgezeichnet. Dokumentiert wurden die Parameter am Ende jeder Baseline- und jeder Behandlungsphase.

- Herzfrequenz
- Atemfrequenz
- Invasiv gemessene Blutdruckwerte
- Periphere Sauerstoffsättigung

### **Blutgase:**

Am Ende jeder Baseline- und Behandlungsphase wurden arterielle Blutgase bestimmt. Dokumentiert und ausgewertet wurden folgende Parameter:

- Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut ( $P_aO_2$ )
- Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut ( $P_aCO_2$ )
- pH Wert
- Standardbikarbonat ( $HCO_3^-$ )

### **Subjektive Beurteilung:**

Direkt am Ende jeder Baseline- und Behandlungsphase wurden von den Patienten folgende Einschätzungen erfragt:

- Subjektives Gefühl von Atemnot (10-stufige BORG CR10-Skala, wobei der Wert 0 für keine Atemnot und der Wert 10 für massivste Atemnot stand.

· 0 = überhaupt keine Atemnot	· 5 = schwer
· 0,5 = sehr, sehr milde (knapp wahrnehmbar)	· 6
· 1 = sehr milde	· 7 = sehr schwer
· 2 = milde	· 8
· 3 = mäßig	· 9 = sehr, sehr schwer (fast maximal)
· 4 = recht schwer	· 10 = maximale Atemnot

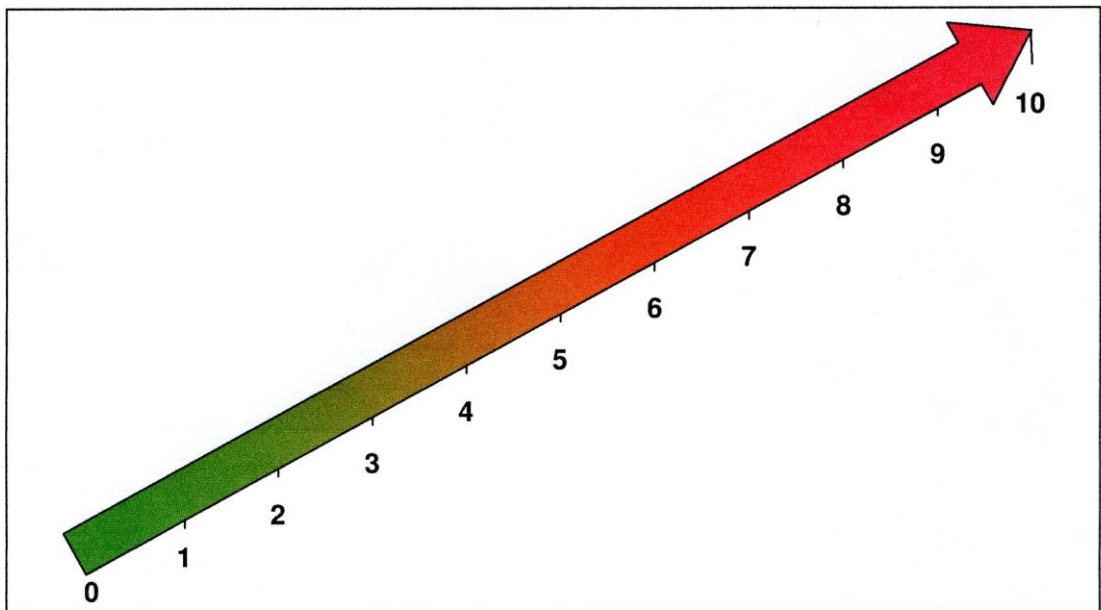


Abbildung 7 : BORG CR 10 + Visualisierung

- Dem allgemeinen Dyskomfort (10-stufige Skala), wobei ebenfalls eine visualisierte Tafel mit einer Skala von 0-10 zur Beurteilung verwendet wurde)



Abbildung 8 : Dyskomfort-Skala

#### **Interview:**

Im Anschluss an die gesamte Messreihe wurde mit den Probanden ein Interview mit drei Fragen geführt:

- Welches angewandten Sauerstoff-Applikationssysteme bevorzugen sie?
- Welche Schulnote (1-6) geben sie den getesteten Sauerstoff-Applikationssystemen?
- Was empfanden sie als besonders störend?

#### **2.1.7 Studienendpunkte**

Primäre Endpunkte:

- $P_aO_2$

Sekundäre Endpunkte:

- Atemfrequenz
- Dyspnoe (BORG-Skala)
- Dyskomfort (10 stufige Skala)
- $P_aCO_2$
- Herzfrequenz
- Blutdruck
- $SpO_2$
- Allgemeine Bewertung durch den Patienten

- Präferenz des Patienten.

### 2.1.8 Abbruchkriterien

Die Untersuchungsreihe musste bei folgenden Kriterien abgebrochen werden:

- Periphere Sauerstoffsättigung < 85%
- Anstieg der Atemfrequenz > 35/min über einen Zeitraum von > 5min
- Intoleranz des verwendeten Sauerstoff-Applikationssystems
- Sonstige Patientengefährdung nach Einschätzung des Beobachters oder Therapeuten

Die Zeitdauer bis zum Abbruch im Bezug zum Versuchsprotokoll wurde notiert.

### 2.1.9 Statistik

Die Daten sind als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die Daten der drei Versuchsgruppen (VM, HFNC, NIV) wurden mit einer Varianzanalyse (ANOVA) statistisch ausgewertet. Die statistische Signifikanz wurde bei  $p < 0.05$  gesetzt. Ein post-hoc paarweiser Vergleich mittels paarweisem t-test wurde nur im Fall eines gesamt signifikanten ANOVA Ergebnisses durchgeführt. Bei einer Gruppengröße von 14 Probanden wurde eine Teststärke von 80% veranschlagt um einen relevanten Unterschied von 10mmHg bei  $P_aO_2$  Werten unter den drei verschiedenen Applikatoren zu messen, bei einer Standardabweichung von 35 mmHg je Niveau und einer Niveauekorrelation von 0.8. Alle Analysen wurden mit JMP® Statistical Software durchgeführt (SAS Institute, Cary, NC) [68].

## 2.2 Methodik der retrospektiven Datenerfassung

### 2.2.1 Datenerfassung

Für die retrospektive Analyse des routinemäßigen Einsatzes der NHFO<sub>2</sub> wurden insgesamt die elektronischen Akten von 114 Patienten analysiert, die im Zeitraum vom 1.1.2008 bis 7.1.2010 auf der Internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen behandelt wurden. In der Regel konnten die



Daten aus den jeweiligen Beatmungsprotokollen entnommen werden. Zum Teil mussten Informationen auch aus den Arztnotizen digitalisierter Akten ergänzt werden. Bei 4 Patienten waren die Akten unvollständig und konnten nicht ausgewertet werden, somit wurden die Daten von 110 Patienten retrospektiv ausgewertet. Bei den Patienten, bei denen eine NHFO<sub>2</sub> zum Einsatz gekommen war, wurde primär untersucht, wann und wie lange im Therapieverlauf Sauerstoffapplikatoren oder andere Beatmungsverfahren verwendet worden waren. Die Einteilung erfolgte in folgenden Kategorien:

- Keine O<sub>2</sub>-Therapie
- Sauerstoffbrille
- Venturi-Maske
- NHFO<sub>2</sub>
- NIV
- Intubation mit maschineller Beatmung
- Tracheotomie mit maschineller Beatmung

Folgende Patientendaten wurden zusätzlich erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Aufnahmediagnose
- Therapiebegrenzung
- Atemwegssituation bei Aufnahme (spontan / intubiert)
- Dauer der gesamten Intensivtherapie in Stunden
- Anwendungsdauer der jeweiligen Sauerstoffapplikationsformen bzw. Beatmungstherapie in Stunden
- Maximale / minimale O<sub>2</sub> Gabe
- Maximale / minimale P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> sowie P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>
- Maximale / minimale Atemfrequenz
- Tracheotomie Ja / Nein
- Entlassung oder verstorben

### 2.2.2 Statistische Auswertung der retrospektiven Daten

Da es sich um rein deskriptive Daten handelt, wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ergebnisse Highox-Studie

#### 3.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 14 Patienten auf der Internistischen Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen in die Studie eingeschlossen werden (Tabelle 1). Drei Patienten brachen die Studie während der Behandlung mit der nicht invasiven Beatmung (NIV) aus Gründen der Intoleranz ab. In einem Fall konnte am Ende einer Behandlung mit der NIV-Maske auf Grund eines technischen Fehlers keine Blutgasanalyse durchgeführt werden.

Nr	Diagnose	Alter [Jahre]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	SAPS II	BaselineO <sub>2</sub> - Flow [L/min]	Messung nach Aufnahme ICU in Tagen	Mech. Ventilation während ICU (Nein/Nach Studie)	Krankenhaus- aufenthalt überlebt
1	Idiopathisches Pneumoniesyndrom	29	27	56	10l/min	0	1 Tag nach der Studie	Nein
2	RSV-Pneumonie	69	34	55	7l/min	6	Nein	Ja
3	Pneumonie (Strep. pneumoniae)	82	21	29	8l/min	10	Nein	Ja
4	Pneumonie	72	30	36	6l/min	1	Nein	Ja
5	Pneumonie (Staph. aureus)	78	30	48	12l/min	15	Nein	Ja
6	Pneumonie, Pleuramesotheliom	71	26	54	4l/min	1	Nein	Ja
7	Pneumonie	76	28	55	6l/min	0	Nein	Ja
8	Pneumonie	50	25	45	6l/min	1	Nein	Ja
9	Adenokarzinom der Lunge	59	19	29	7l/min	7	11 Tage nach der Studie	Nein
10	Interstitielle Lungenerkrankung bei MDS	68	30	43	5l/min	6	Nein	Ja
11	Pneumonie	38	29	15	6l/min	0	Nein	Ja
12	Pneumonie	28	29	32	5l/min	1	Nein	Ja
13	Pneumonie (Influenza H1N1)	45	22	37	4l/min	2	Nein	Ja
14	Alveoläre Hämorrhagie	18	24	43	5l/min	4	Nein	Ja

Tabelle 1: Diagnosen der 14 eingeschlossenen Patienten, Alter, BMI, SAPS II, Messung nach Aufnahme ICU in Tagen, mech. Beatmung nach Messung, Krankenhausaufenthalt überlebt [68].

### 3.1.2 Blutgasanalysen und Vitalparameter

Bei der Auswertung der Blutgasanalysen zeigte sich unter NIV ein höherer PaO<sub>2</sub> (129 ± 38mmHg) als unter NHFO<sub>2</sub> (101 ± 34mmHg, p < 0,01) und VM (85 ± 21mmHg, p < 0,001 vs. NIV, p < 0,01 vs. NHFO<sub>2</sub>, Abb.1). Die Atemfrequenz war unter NIV am geringsten (27 ± 11), gefolgt von NHFO<sub>2</sub> (29 ± 7) und VM (33 ± 8).

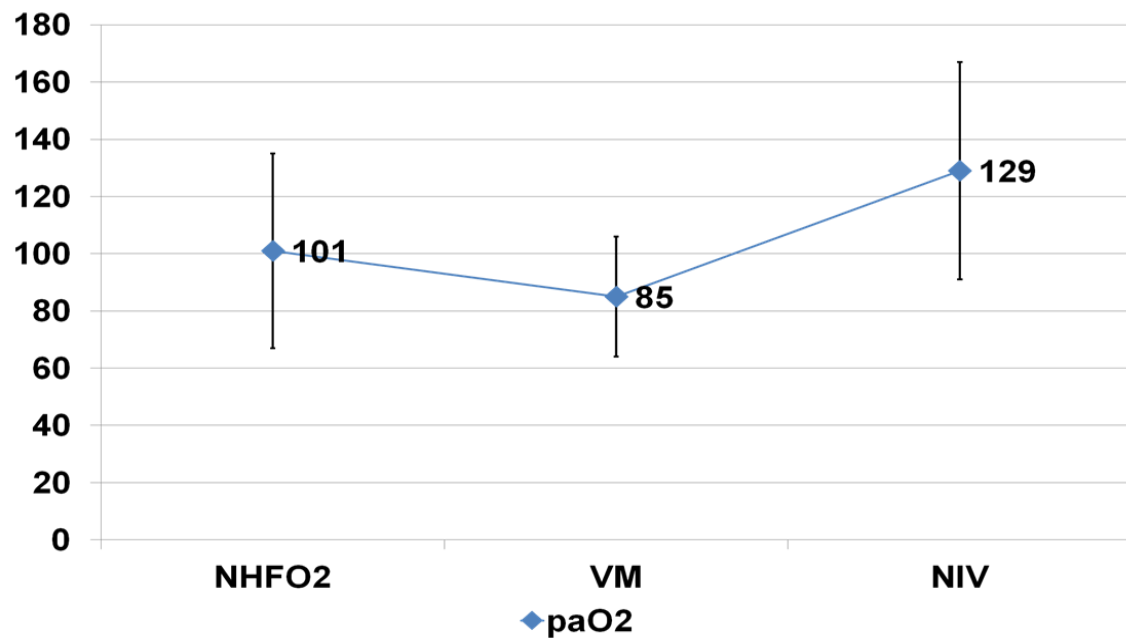


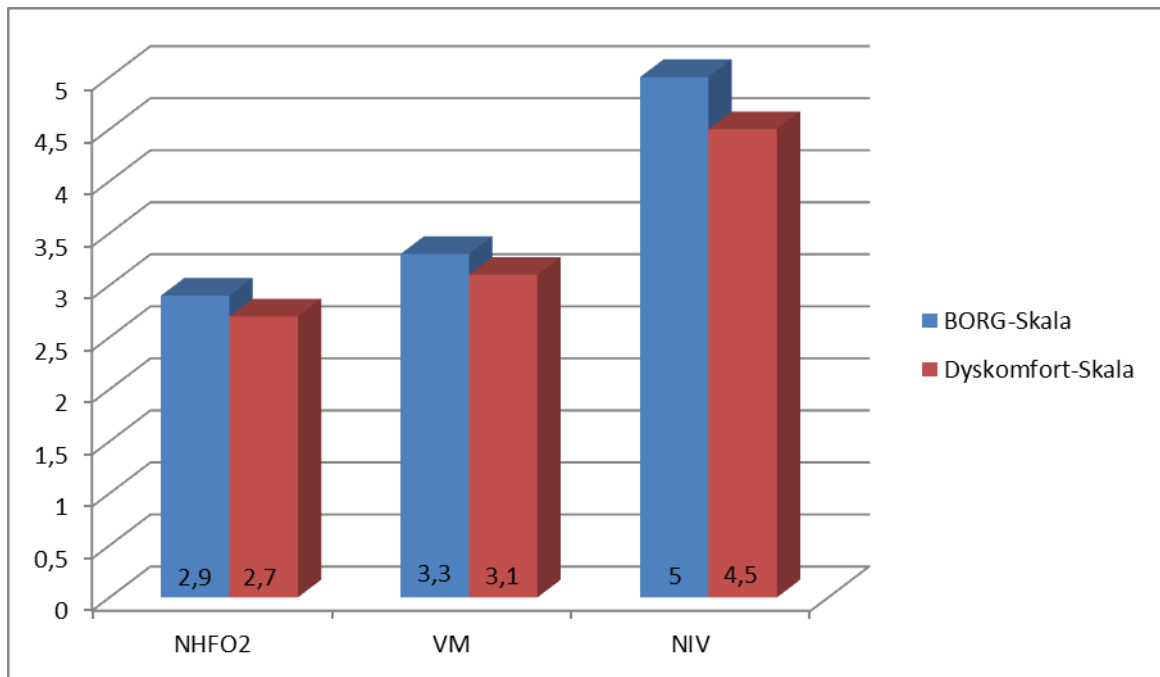
Abb 1 : Mittlerer PaO<sub>2</sub> unter verschiedener O<sub>2</sub>-Applikation

Bei allen anderen Vital- und Blutgasparametern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

	BI 1	BI 2	BI 3	VM	NHFO <sub>2</sub>	NIV	p-value
Hf [1/min]	90 ± 23	90 ± 23	89 ± 20	87 ± 21	89 ± 23	86 ± 21	ns
RR <sub>mittel</sub> [mmHg]	88 ± 16	90 ± 15	86 ± 18	88 ± 13	90 ± 16	91 ± 18	ns
Af [1/min]	28 ± 9	28 ± 9	26 ± 7	28 ± 8	26 ± 7	24 ± 9	VM-NIV p < 0,01
SpO <sub>2</sub> [%]	93 ± 3	92 ± 6	93 ± 3	95 ± 4	96 ± 3	98 ± 3	ns
pH	7.47 ± 00.6	7.46 ± 00.5	7.46 ± 0.07	7.46 ± 0.06	7.46 ± 0.07	7.44 ± 0.08	ns
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]	67 ± 15	64 ± 10	66 ± 10	85 ± 22	101 ± 34	129 ± 38	Vm-HFNC p < 0,01 HFNC-NIV p < 0,01 VM-NIV p < 0,001
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg]	36 ± 5	38 ± 5	37 ± 5	37 ± 6	37 ± 5	39 ± 7	ns
BORG Skala	3.6 ± 2.5	4.3 ± 3.2	3.9 ± 2.7	3.3 ± 2.3	2.9 ± 2.1	5.0 ± 3.3	HFNC-NIV p < 0,05
Dyskomfort	2.5 ± 1.6	4.0 ± 1.9	4.0 ± 2.3	3.1 ± 2.8	2.7 ± 1.8	4.5 ± 1.7	HFNC-NIV p < 0,05
Allg. Bewertung	ns	ns	ns	3.1 ± 1.7	2.3 ± 1.3	4.5 ± 1.7	VM-NIV p < 0,05 HFNC-NIV p < 0,01

Tabelle 2: Gemessene Parameter der Blutgasanalysen während Baselinephasen (BI) sowie Messungen, dargestellt als Mittelwert mit Standardabweichung. ns = nicht signifikant [68]

Die subjektive Einschätzung der Dyspnoe anhand der 10-stufigen BORG-Skala war unter NHFO<sub>2</sub> (2,9 ± 2,1) und VM (3,3 ± 2,3), nicht signifikant unterschiedlich, jedoch besser als unter der NIV (5,0 ± 3,3, p < 0,05). Auch bei der Dyskomfort-Skala zeigten NHFO<sub>2</sub> (2,7 ± 1,8) und VM (3,1 ± 2,8) keine signifikanten Unterschiede, allerdings wurde NIV (4,5 ± 1,7) signifikant schlechter als NHFO<sub>2</sub> beurteilt (p < 0,05).



Grafik 2: Subjektive Bewertung von Atemnot und Komfort auf einer 10-Punkte-Skala, wobei 1 für keine Atemnot und 10 für maximale Atemnot in der BORG Skala steht, in der Dyskomfort-Skala 1 für absolutes Wohlbefinden und 10 für absolutes Unwohlsein.

Bei der abschließenden Gesamtwertung wählten 10 der Patienten die NHFO<sub>2</sub>, 3 die VM und 1 Patient die NIV für die weitere Behandlung.

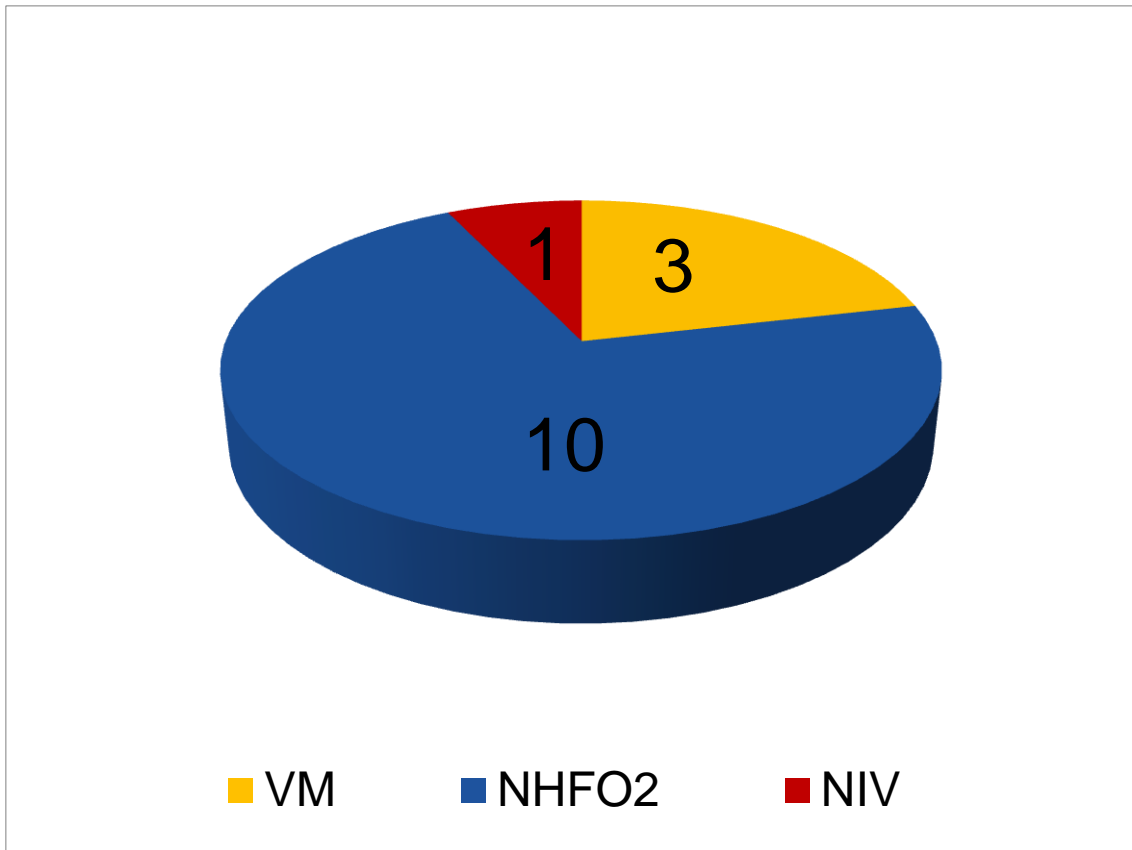


Abbildung 9 : Von den Patienten für die weitere Behandlung ausgewählter Sauerstoffapplikator  
In Schulnoten ausgedrückt wurde die NHFO<sub>2</sub> mit  $2,3 \pm 1,3$ , die VM mit  $3,1 \pm 1,7$  ( $p=ns$  vs. NHFO<sub>2</sub>) und die NIV mit  $4,5 \pm 1,7$  ( $p < 0,01$  vs. NHFO<sub>2</sub> und  $p < 0,05$  vs. VM) beurteilt [68].

### 3.2 Ergebnisse der retrospektiven Daten

Im Zeitraum vom 1.1.2008 bis 7.1.2010 wurden insgesamt 114 Patienten mit NHFO<sub>2</sub> behandelt. Bei 4 Patienten waren die digitalen Akten unvollständig, so dass insgesamt 110 Patienten auswertbar waren. Die führenden Aufnahme-  
diagnosen der Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Aufnahmediagnose	Anzahl der Fälle
Respiratorische Insuffizienz (partial / global)	42
Pneumonie (verschiedene Erreger)	20
Sepsis	9
Influenza H <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	7
Dyspnoe unklare Ursache	6
Z.n. Reanimation	5
Kardiogener Schock	4
Lungenödem	3
Multiorganversagen	3
ARDS	2
Lungenarterienembolie	2
Virale Superinfektion	1
Aplasie	1
Myokarditis	1
Myokardinfarkt	1
Schmerztherapie	1
Hämolytisches Urämisches Syndrom	1
Nierenversagen	1

Tabelle 3 : Führenden Diagnosen der Patienten für die Highox Studie

Unter den erfassten Patienten waren 70 Männer und 40 Frauen.

	Alter	Dauer des stationären Aufenthalts (Tage)	Dauer der O <sub>2</sub> -Therapie gesamt (Stunden)	Dauer der NHFO <sub>2</sub> -Therapie (Stunden)
Min.	17	1	5	1
Max.	87	43	1070	249
Mittelwert	61	6,7	179	35,5
Standardabweichung	18,4	7	183	37,9

Tabelle 4: Altersverteilung, Dauer des Stat. Aufenthalts, Dauer der O<sub>2</sub>- , sowie der NHFO<sub>2</sub>-Therapie des retrospektiven Patientenkollektivs.

Die NHFO<sub>2</sub>-Therapie wurde in verschiedener Reihenfolge zur Intubation eingesetzt. Es gab auch einige Fälle in denen die NHFO<sub>2</sub>-Therapie die letzte Sauerstoff-Applikationsform vor dem Versterben des jeweiligen Patienten war.



In Tabelle 4 ist der erste Einsatz einer NHFO<sub>2</sub>-Therapie in Bezug zu einer Intubation dargestellt. Bei 58 / 110 Patienten (53%) wurde die NHFO<sub>2</sub>-Therapie in Kombination mit einer invasiven Beatmung eingesetzt. Bei 43 der 58 invasiv beatmeten Patienten (74%) erfolgte der erste Einsatz vor der Intubation, bei 15 Patienten (36%) wurde die NHFO<sub>2</sub>-Therapie erstmals nach der Extubation eingesetzt (Tab.5). Von den 58 invasiv beatmeten Patienten wurden 6 im Verlauf tracheotomiert.

Reihenfolge	Anzahl
NHFO <sub>2</sub> -Therapie vor Intubation	43
NHFO <sub>2</sub> -Therapie nach Extubation	15
NHFO <sub>2</sub> -Therapie ohne Intubation	52

Tabelle 5: Reihenfolge des ersten Einsatzes der NHFO<sub>2</sub>-Therapie im Bezug zur endotrachealen Intubation

In Tabelle 6 ist dargestellt, welche Verfahren bei den verstorbenen Patienten eingesetzt wurden. Insgesamt sind von den 110 Patienten 38 (35%) verstorben.

Therapie Kombination Sauerstoff-Applikation	Anzahl der Patienten	Verstorbene Patienten	Best supportive care	Deeskalation	Therapie nicht erweitert	Max. Therapie
Ausschließlich NHFO <sub>2</sub>	3	2	2	0	0	0
Low-Flow O <sub>2</sub> Therapie + NHFO <sub>2</sub>	33	8	3	2	3	0
Low-Flow O <sub>2</sub> Therapie + NIV + NHFO <sub>2</sub>	18	5	1	1	3	0
Invasive Beatmung + NHFO <sub>2</sub>	32	11	0	4	3	4
Invasive Beatmung + NIV + NHFO <sub>2</sub>	24	12	3	4	4	1

Tabelle 6: Therapie Kombinationen der Sauerstoff-Applikationsformen sowie Behandlungsstrategien bei unter Therapie verstorbener Patienten

Bei 14 der 38 verstorbenen Patienten (37%) war die NHFO<sub>2</sub>-Therapie die letzte Sauerstoffapplikationsform, die bei der Therapie am Lebensende eingesetzt worden war (Tabelle 7).

O <sub>2</sub> -Therapie	Anzahl
Intubiert verstorben	14
Unter NHFO <sub>2</sub> -Therapie verstorben	14
Unter anderer Sauerstoffapplikationsform verstorben	10

Tabelle 7: Art der Sauerstoff- bzw. Beatmungstherapie die in der Endphase der Therapie am Lebensende zuletzt eingesetzt wurde.

## 4 Diskussion

### 4.1 Highox-Studie

In unserer Studie haben wir die Sauerstoffapplikation über NHFO<sub>2</sub>, Venturi-Maske und NIV bei leichtem bis mittelgradigem hypoxischen Lungenversagen miteinander verglichen [68]. Wichtigstes Einschlusskriterium war ein P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> unter Raumluft von < 55mmHg. Patienten mit kardialem Lungenödem oder einer ventilatorischen Insuffizienz wurden von der Studie ausgeschlossen, da in diesen Fällen eine CPAP- oder NIV-Therapie das Mittel der Wahl darstellt [19]. Alle Verfahren wurden für jeweils 30 min im Rahmen eines insgesamt 150 min dauernden experimentellen Protokolls mit einem F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> von 0.6 angewendet. Erhoben wurden objektive Daten wie Blutgase und Vitalparameter, sowie subjektiv messbare Daten in Form von einer Dyspnoe-Skala (BORG), einer Dyskomfort-Skala und einer subjektiven Gesamtbewertung durch den Patienten im Anschluss an die Messreihe. Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass bei einem F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> von 0.6 mit NHFO<sub>2</sub> ein höherer P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> erreicht werden konnte als mit einer Venturi-Maske mit gleicher F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> Einstellung. Die NIV-Therapie war in dieser Hinsicht der NHFO<sub>2</sub>-Therapie allerdings noch etwas überlegen. Unter NIV-Therapie führte der eingestellte PEEP von 5mmHg wahrscheinlich zu einem gewissen alveolären Recruitment und damit zu einer Reduktion des intrapulmonalen Shunts [21]. Auch die NHFO<sub>2</sub>-Therapie kann möglicherweise

über einen geringen intrinsischen PEEP ein alveoläres Recruitment fördern, Groves et al konnten einen intrinsischen PEEP von 2,7 mbar bei geöffnetem Mund sowie 7,4 mbar bei geschlossenem Mund messen [37]. Eine aktuelle Studie von Riera et al beschreibt unter NHFO<sub>2</sub>-Therapie eine Steigerung des end-expiratorischen Lungenvolumens. Die Messung wurde mit einer elektrischen Impedanztomographie an Lungengesunden durchgeführt. Dieser positive Effekt wurde sowohl in Bauch- als auch in Rückenlage beobachtet, wobei in Rückenlage vor allem die vorderen Lungenareale besser belüftet wurden [54]. Der bessere P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> unter NHFO<sub>2</sub>-Therapie gegenüber der Venturi-Maske lässt sich zudem dadurch erklären, dass die NHFO<sub>2</sub> mit Werten bis zu 60 L/min einen deutlich höheren Gasfluss erzeugen kann als die Venturi-Maske. Bei einer maximalen Flowmetereinstellung von 15L/min und einer F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> Einstellung von 0,6, liegt bei einem Sauerstoff/Raumluftverhältnis von 1:1 der maximale Gasfluss bei 30L/min. Bei Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz können inspiratorisch jedoch weitaus höhere Gasflüsse auftreten, was bei einer Venturi-Maske dazu führt, dass der F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> bei steigender Raumluftbeimischung dann abfällt [20]. Ein weiterer Störfaktor der Venturi-Maske ist die eingeschränkte Abdichtung am Gesicht des Patienten. Es ist kaum zu verhindern, dass vor allem bei hohen Gasflüssen ständig Luft an den Seiten der Maske eintritt und den F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> absenkt. Der geringe Unterschied der peripheren Sauerstoffsättigung bei den drei Verfahren ist dadurch erklärbar, dass mit allen Verfahren ein P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> im horizontalen oberen Bereich der Sauerstoffbindungskurve erreicht wurde (SpO<sub>2</sub> > 95%) und so auch eine deutliche Steigerung des P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> nur geringe Auswirkungen auf die arterielle Sauerstoffsättigung hatte. Dies ist vermutlich auch der Grund, warum innerhalb unserer 30-minütigen Messreihe keine weiteren relevanten Unterschiede bei den kardiopulmonalen Parametern wie Atem- oder Herzfrequenz auftraten. Einzig im Vergleich von VM und NIV war ein kleiner signifikanter Unterschied in der Atemfrequenz zu beobachten (28/min vs. 24/min, p<0,01).

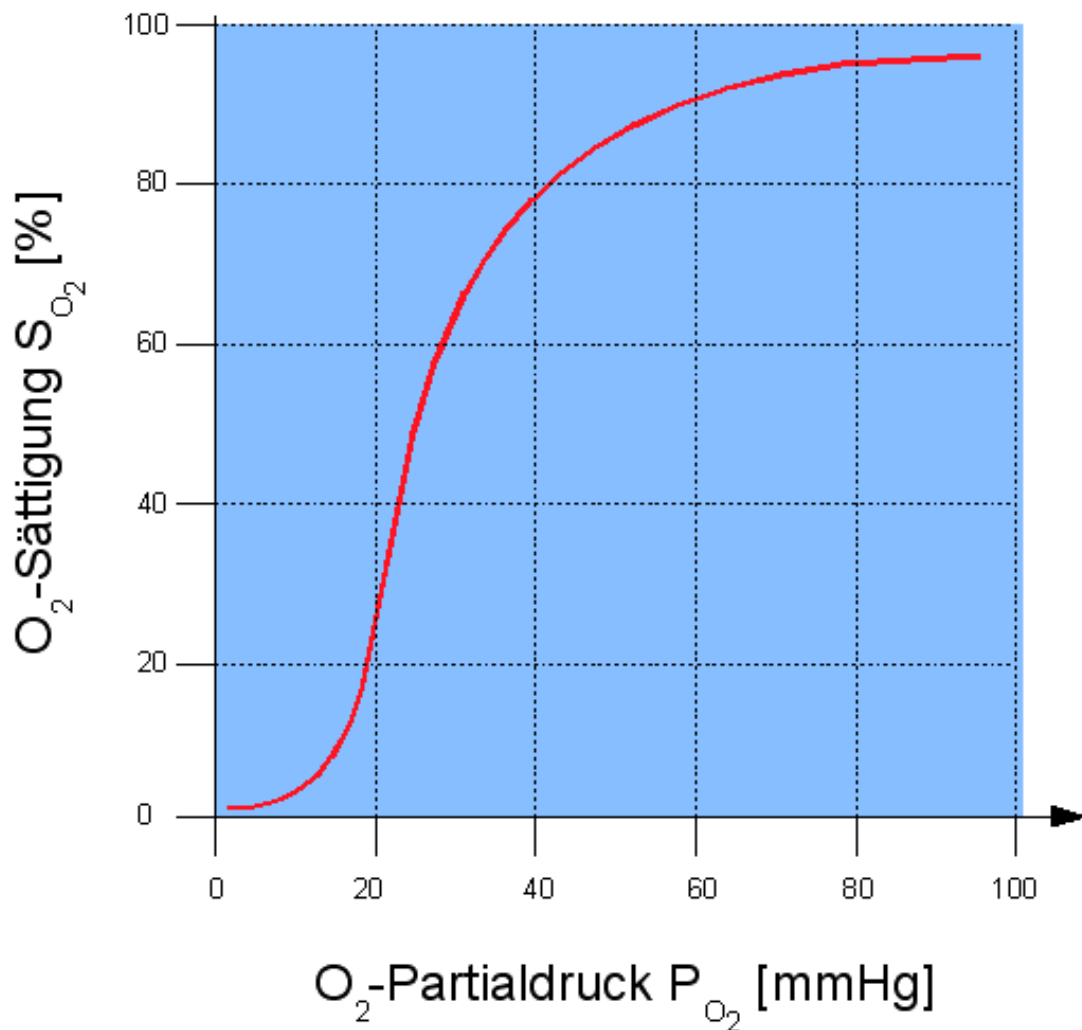


Abbildung 10 : Sauerstoffbindungskurve : Wikipedia.com

	VM	NHFO <sub>2</sub>	NIV
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]	85 ± 22	101 ± 34	129 ± 38
SpO <sub>2</sub> [%]	95 ± 4	96 ± 3	98 ± 3

Tabelle 8: p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> und SpO<sub>2</sub> Mittelwert bei VM, NIV und NHFO<sub>2</sub>

Auch die Studie von Roca et al konnten zeigen, dass mit einer NHFO<sub>2</sub>-Therapie im Vergleich zu einer herkömmlichen Gesichtsmaske eine bessere Oxygenierung erreichbar ist. In dieser Studie konnte auch durch eine NHFO<sub>2</sub>-Therapie die Atemfrequenz reduziert werden [38]. Auch Sztrymf et al konnte in einer Studie an Patienten mit akutem respiratorischen Lungenversagen zeigen, dass

die NHFO<sub>2</sub>-Therapie die Atemfrequenz vermindern und die Oxygenierung verbessern kann [40]. Lenglet et al untersuchten in einer Studie den Effekt der NHFO<sub>2</sub>-Therapie bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz in der Notaufnahme. Auch hier bessert sich unter NHFO<sub>2</sub>-Therapie die Dyspnoe, Atemfrequenz nahm ab und die SpO<sub>2</sub> stieg an [55]. In all diesen Studien wurden Patienten mit schwereren Formen des hypoxischen Lungenversagens untersucht, bei denen sich der SpO<sub>2</sub> bei Behandlungsbeginn zum Teil im steilen Bereich der O<sub>2</sub>-Bindungskurve befand, was am ehesten auch die Verbesserung anderer respiratorischen Parameter wie der Atemfrequenz erklärt. Patienten mit solchen schweren Formen des hypoxischen Lungenversagens wurden von unserer Studie ausgeschlossen, da zum einen die Messreihe zu anstrengend gewesen wäre und zum anderen die Möglichkeit zur aktiven Mitarbeit und differenzierten subjektiven Beurteilung der Verfahren im Rahmen unseres Studienprotokolls nicht sichergestellt gewesen wäre. In den von uns untersuchten Patienten war die Oxygenierung auch mit einer Sauerstoff-Nasenbrille während der Baseline-Phasen gut (SpO<sub>2</sub> >95%). Es lag somit keine schwere Hypoxie als Stimulus für die Ventilation vor.

Unsere Studie ist bislang die erste Studie die NHFO<sub>2</sub>-Therapie mit NIV-Therapie bei Patienten mit hypoxischem Lungenversagen vergleicht. Trotz guter Ergebnisse der gemessenen Parameter bekam die NIV in der subjektiven Beurteilung der Patienten die schlechtesten Benotungen im Vergleich mit den anderen Sauerstoff-Applikationsformen.

Im Interview nach Beendigung der Untersuchungsreihe wurde häufig als störender Faktor angegeben, dass unter der NIV-Maske eine stärkere Atemnot und ein Engegefühl empfunden wurde. Drei der 14 Patienten brachen die 30-minütige NIV-Phase aufgrund von Intoleranz ab. Nur ein Patient äußerte sich im abschließenden Interview sehr positiv über die NIV-Maske und wählte sie auch für die weitere Behandlung aus. Dieser Patient war bereits mit dem NIV-System vertraut. Man muss sicher kritisch anmerken, dass die Adaptionsphase an die NIV-Maske und das NIV-System sehr kurz war, auch wenn es von erfahrener Intensivpflegepersonal angewendet wurde. Hätte man die Adaptionsphase verlängert, hätten möglicherweise bessere Ergebnisse bezüglich Dyskomfort

und subjektiv empfundener Atemnot erreicht werden können [68]. Insgesamt waren die einzelnen Behandlungsphasen mit 30 Minuten pro Sauerstoffapplikationssystem relativ kurz. Allerdings hätte eine längere Behandlungsphase die Vergleichbarkeit der einzelnen Sauerstoff-Applikationsformen untereinander erschwert. Außerdem hatten wir bei der Ausarbeitung des Versuchsprotokolls starke Bedenken, dass Patienten mit hypoxischem Lungenversagen bei einem längeren Versuchsprotokoll in der Lage gewesen wären, über die gesamte Beobachtungsdauer ausreichend zu kooperieren. Diese Bedenken wurden in Gesprächen mit den Studienteilnehmern auch prinzipiell bestätigt.

Bezüglich Dyskomfort und subjektiv empfundener Atemnot schnitt die NHFO<sub>2</sub>-Therapie signifikant besser im Vergleich zur Venturi-Maske ab. Eine mögliche Erklärung ist die bessere Anfeuchtung und Erwärmung der Atemluft durch einen Aktivbefeuchter bei NHFO<sub>2</sub>-Therapie im Vergleich zu einer Standardbefeuchtung mittels Sprudler bei der Venturi-Maske. Auch Chanques et al beschreiben den positiven Effekt eines Aktivbefeuchters, der den Patientenkomfort vor allem durch eine geringere Austrocknung des oberen Respirationstraktes verbessert [42]. Cumquemelle et al zeigten ebenfalls einen deutlich besseren Patientenkomfort bei der Therapie mit einer NHFO<sub>2</sub>-Therapie mit Aktivbefeuchter im Vergleich zu einer herkömmlichen nasalen Sauerstofftherapie ohne Aktivbefeuchtung [56]. Der bessere Patientenkomfort durch die Aktivbefeuchtung ist somit neben der etwas besseren Oxygenierungsleistung ein Hauptvorteil der NHFO<sub>2</sub>-Therapie gegenüber der VM. Negativ bezüglich des Patientenkomforts zu werten ist jedoch vor allem bei älteren NHFO<sub>2</sub>-Modellen die Lautstärke des am O<sub>2</sub>-Mischer entstehenden Geräusches. Dies wurde in unserer Studie während des Interviews im Anschluss an die Messreihe als größter störender Faktor der NHFO<sub>2</sub>-Therapie beschrieben. Bei der neuesten Generation der NHFO<sub>2</sub>-Geräte konnte durch Verbesserung des O<sub>2</sub>-Mischers eine deutliche Geräuschreduktion erreicht werden.

Verschiedene Studie haben gezeigt, dass vor allem bei immunsupprimierten Patienten der Einsatz einer NIV und die Vermeidung einer invasiven Beatmung

prognostisch vorteilhaft sein kann. Auch Bello et al konnten in einer Studie zeigen, dass die NIV-Therapie bei immunsupprimierten Patienten mit mildem bis moderaten akuten respiratorischen Lungenversagen eine endotracheale Intubation verhindern kann [58]. Hilbert et al konnten in 2 verschiedenen Studien zeigen, dass eine intermittierende Behandlung mit NIV die Notwendigkeit zur invasiven Beatmung sowie die Mortalitätsrate bei immunsupprimierten Patienten reduzieren kann [64,65]. In der Studie von Razlaf et al, in der 120 immunsupprimierte Patienten mit akutem hypoxischen Lungenversagen untersucht wurden, mussten allerdings fast 50% der mit NIV behandelten Patienten im Verlauf invasiv beatmet werden, unabhängig von der Ätiologie des akuten Lungenversagens [57].

Nava et al untersuchten 2013 den Effekt einer NIV-Therapie bei Patienten im Endstadium einer Tumorerkrankung, um im Rahmen einer Palliativtherapie die Atemnot zu lindern. Sie fanden heraus, dass die NIV-Therapie im Vergleich zur Standard-Sauerstofftherapie die Atemnot effektiver behandeln kann, bei gleichzeitiger Reduktion von Opiaten [59]. In all diesen Studien wurde die NIV-Therapie nicht mit der NHFO<sub>2</sub>-Therapie verglichen. Nach unserer Erfahrung kann eine über Tage andauernde NIV-Therapie bei akutem hypoxischem Lungenversagen für die Patienten sehr belastend und auch mit potenziellen Komplikationen behaftet sein. So können als Folge der Maskenbeatmung sehr schmerzhafte Drucknekrosen an den Auflagestellen der Haut entstehen. Zudem können Patienten während der Maskenbeatmung nur eingeschränkt sprechen, husten, essen und trinken. Im klinischen Alltag auf der internistischen Intensivstation werden daher bei Patienten mit leichtem oder moderaten hypoxischem Lungenversagen Phasen mit NHFO<sub>2</sub>-Therapie und NIV-Therapie häufig miteinander kombiniert, um so ggf. eine invasive Beatmung zu vermeiden und die Belastung durch die NIV zu vermindern.

Aus unserer Studie lassen sich keine Rückschlüsse für die optimale Indikation einer NHFO<sub>2</sub>-Therapie sowie ihre Langzeiteffekte ziehen. Rello et al untersuchten 2009 die Effektivität einer NHFO<sub>2</sub>-Therapie bei Patienten mit schwerer respiratorischer Infektion in Folge einer H1N1 Infektion. Es zeigte sich, dass die NHFO<sub>2</sub>-Therapie in der frühen Phase der Behandlung einer schweren respirato-

rischen Infektion sehr effektiv ist [60]. Patienten mit schwerem respiratorischem Lungenversagen benötigen eventuell trotzdem eine invasive Beatmung. In einer experimentellen Studie von Yoshida et al konnte gezeigt werden, dass bei milden Lungenerkrankungen eine Spontanatmung zu einer Verbesserung der Lungenfunktion führt. Allerdings zeigte sich, dass bei schweren Lungenerkrankungen eine akzellerierte Spontanatmung die Lunge stärker schädigen kann als eine kontrollierte lungenprotektive Beatmung mit Muskelrelaxation. Hohe Tidalvolumen können auch bei spontaner Atmung zu einem erhöhten transpulmonalem Druck und somit zu einem starken Zug auf die Lungenfasern („stress“) und einer starken Verformung der Lunge („strain“) führen [61]. Der fehlende oder niedrige PEEP bei Spontanatmung begünstigt zudem bei schwer erkrankten Lungen den zyklischen Wechsel zwischen Kollaps und Wiedereröffnung von Alveolen, der zur Lungenschädigung i.S. eines „Atelectraumas“ beitragen kann [67]. Zum anderen kann die protrahierte Applikation eines hohen  $F_iO_2$  zu einer weiteren Verschlechterung der Lungenerkrankung führen. Somit ist bei einem hypoxischen Lungenversagen je nach Art und Schweregrad der Erkrankung sowie den Begleiterkrankungen immer individuell zu hinterfragen, ob eine  $NHFO_2$ , eine NIV oder eine invasive Beatmung in der jeweiligen Situation angemessen ist.

## 4.2 Retrospektive Daten

Da es für die Anwendung der  $NHFO_2$  bislang keine klaren Richtlinien gibt, versuchten wir in einer retrospektiven Auswertung darzustellen, bei welchen Patienten und welchen Kombinationen mit anderen Sauerstoffapplikatoren bzw. Beatmungsverfahren die  $NHFO_2$  in der klinischen Routine zum Einsatz kam. Hierzu werteten wir die Daten von 110 Patienten aus, bei denen im Zeitraum vom 31.12.2007 bis zum 16.01.2010 auf der Internistischen Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen eine  $NHFO_2$  im Rahmen einer respiratorischen Insuffizienz angewendet wurde. Wir erfassten als Basisparameter Aufnahmegrund, führende Diagnose, Therapiedauer, Begleiterkrankungen und Alter der Patienten sowie die Dauer der Behandlung, den Einsatz anderer Sauerstoff-Applikationsformen und die  $F_iO_2$  Einstellungen. Ausgewertet wurden die elekt-



ronisch dokumentierten Beatmungsprotokolle, die Arztnotizen und die Blutgasanalysen.

Insgesamt wurde die NHFO<sub>2</sub> bei hypoxischem Lungenversagen unterschiedlichster Ursache eingesetzt. Insgesamt war bei dieser retrospektiven Datenerhebung nur eine deskriptive Auswertung möglich.

Die F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> Einstellungen der NHFO<sub>2</sub>-Therapie und der anderen Sauerstoff-Applikationsformen variierten von 0,21 bis 1,0, was eine aussagekräftige vergleichende Auswertung der unterschiedlichen Blutgaswerte unmöglich machte.

Die NHFO<sub>2</sub>-Therapie fand in verschiedenen Kombinationen Anwendung. Bei 43 der 110 Patienten (39%) wurde die NHFO<sub>2</sub>-Therapie vor einer Intubation angewendet. 52 der 110 Patienten (47%) wurden bei respiratorischer Insuffizienz nur mit NHFO<sub>2</sub>-Therapie in Kombination mit O<sub>2</sub>-Brille, Venturi-Maske und NIV behandelt und nicht intubiert.

Auch im Weaningprozess wurde die NHFO<sub>2</sub>-Therapie eingesetzt. Bei 15 Patienten (13%) wurde erst nach Extubation eine Therapie mit der NHFO<sub>2</sub>-Therapie begonnen. Im Verlauf konnte bei den meisten dieser Patienten die Sauerstoffgabe weiter reduziert werden und die Patienten zum Teil ganz ohne Sauerstofftherapie verlegt werden.

Allerdings wurde auch bei 14 der 38 verstorbenen Patienten als letzte Sauerstoff-Applikationsform die NHFO<sub>2</sub>-Therapie angewendet. In einer Studie von Peters et al von 2013 wurden 50 Patienten mit einer do-not-intubate (DNI) Situation und hypoxischem Lungenversagen mit NHFO<sub>2</sub> behandelt. Bei 9 der 50 Patienten wurde die Therapie zur NIV eskaliert, 41 Patienten wurden mit NHFO<sub>2</sub> behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass die NHFO<sub>2</sub>-Therapie eine Alternative zur NIV in der DNI Situation sein kann, bei einer guten Oxygenierungsleistung [66]. Auch wenn eine Sauerstofftherapie in Palliativsituationen nicht immer grundsätzlich indiziert ist, ist bei Patienten mit schwerer Luftnot die NHFO<sub>2</sub> eine mögliche Option, zumal ein Großteil der Probanden der Highox-Studie die NHFO<sub>2</sub>-Therapie in Bezug auf den Patientenkomfort am besten bewerteten.

Ob die NHFO<sub>2</sub> bei uns in allen Fällen korrekt eingesetzt wurde und ob sie zu einer funktionellen oder prognostischen Verbesserung bei der respiratorischen Insuffizienz beitrug, lies sich leider auf der Basis dieser retrospektiven und unkontrollierten Daten nicht eruieren. Grundsätzlich ist natürlich auch nicht auszuschließen, dass besonders bei schweren Formen des hypoxischen Lungenversagens eine zu lange und intensive NHFO<sub>2</sub>-Therapie, wie am Ende des letzten Abschnittes diskutiert, Lungenschäden verstärkt hat. Die Entscheidung zur Intubation sollte zudem nicht erst getroffen werden, wenn unter maximaler O<sub>2</sub>-Konzentration und maximalem Flow bereits alle Oxygenierungsreserven ausgeschöpft sind. Beim Auftreten von Intubationshindernissen kann es unter solchen Bedingungen zu raschen lebensbedrohlichen Desoxygenierungen kommen.

### 4.3 Fazit

Die NHFO<sub>2</sub>-Therapie ist ein einfaches und gut anwendbares Verfahren zur Sauerstoffapplikation. Es ist schnell verfügbar und benötigt wenig Vorbereitungszeit. Dadurch, dass der Patient während der Sauerstofftherapie nur wenig eingeschränkt ist und trotzdem eine hohe Sauerstoffzufuhr bekommt, nebenher sprechen und gegebenenfalls essen und trinken kann, ist die Akzeptanz bei den Patienten sehr gut. Die NHFO<sub>2</sub>-Therapie wird auf der hier betrachteten internistischen Intensivstation regelhaft bei respiratorischer Insuffizienz eingesetzt und ist ein sehr gutes Bindeglied zwischen Low-Flow Sauerstofftherapie, NIV und invasiver Beatmung. Bezüglich der NHFO<sub>2</sub>-Therapie sind sicher weitere Studien nötig um den Stellenwert der NHFO<sub>2</sub>-Therapie in der Behandlung des hypoxischen Lungenversagens besser einschätzen zu können [68]. Auch Grenzen und potentielle Gefahren der NHFO<sub>2</sub>-Therapie müssen in weiteren Studien untersucht werden.

## 5 Zusammenfassung

Die Applikation von Sauerstoff ist bei Patienten mit einem respiratorischen Lungenversagen eine der ersten und wichtigsten Therapieoptionen. Es stehen

verschiedenste Sauerstoffapplikationsformen im Low-Flow und High-Flow Bereich zur Verfügung. Die Applikationsformen unterscheiden sich hinsichtlich Aufbau, möglichem O<sub>2</sub>-Flow, Effektivität und Invasivität. In unserer Studie haben wir die nasale High-Flow Sauerstoff- (NHFO<sub>2</sub>-)Therapie mit der Venturi Maske (VM) und der nicht-invasiven Beatmung (NIV) bezüglich Oxygenierungsleistung, Vitalparametern, Dyskomfort, subjektiv empfundener Atemnot und allgemeinem Befinden verglichen. Zusätzlich haben wir retrospektiv Daten von 110 Patienten ausgewertet die im Zeitraum von 2 Jahren auf der Internistischen Intensivstation im Rahmen einer respiratorischen Insuffizienz mit der NHFO<sub>2</sub>-Therapie behandelt wurden. Die primäre Fragestellung war welche Kombinationen an Sauerstoffapplikationsformen mit der NHFO<sub>2</sub> angewendet wurden und welche Patienten mit der NHFO<sub>2</sub> behandelt wurden.

Methoden: Für die Highox-Studie konnten 14 Patienten mit nachgewiesenem hypoxischem Lungenversagen ( $p_{aO_2} < 55\text{mmHg}$ ) auf der Internistischen Intensivstation Tübingen in die Studie eingeschlossen werden. Alle Patienten wurden in randomisierter Reihenfolge für jeweils 30 Minuten mit NHFO<sub>2</sub>, VM und NIV behandelt, wobei die  $F_iO_2$  jeweils 0.6 betrug. Vor Beginn jeder Behandlungsphase wurden die Patienten in einer Baseline-Phase mit einer gewöhnlichen Nasenbrille und einem Ziel  $SpO_2 \geq 88\%$  behandelt. Im Anschluss an jede Behandlungsphase wurden Vitalparameter, Oxygenierungsparameter in Form von Blutgasanalysen sowie subjektiv empfundener Atemnot und Dyskomfort dokumentiert. Nach Beendigung der gesamten Messreihe wurde ein Interview geführt mit der Frage nach allgemeinen Anmerkungen, Benotung der einzelnen Sauerstoffapplikationsformen mit Schulnoten und dem weiteren Behandlungswunsch.

Für die Analyse der retrospektiven Daten wurden die digitalisierten Akten von 110 Patienten die vom 1.1.2008 bis zum 7.1.2010 auf der Internistischen Intensivstation Tübingen mit der NHFO<sub>2</sub> behandelt wurden ausgewertet. Untersucht wurde wann und wie lange die jeweiligen Sauerstoffapplikationsformen bei den Patienten angewendet wurden. Applikatoren waren Sauerstoffbrille, VM, NIV, NHFO<sub>2</sub>, Intubation und Tracheotomie mit maschineller Beatmung. Erfasst wurden zusätzlich Alter, Geschlecht, Aufnahmediagnose, Atemwegssi-

tuation bei Aufnahme, Dauer der gesamten Intensivtherapie, Dauer der Therapie mit den einzelnen Sauerstoffapplikationsformen, Vitalparameter, Oxygenierungsparameter, Tracheotomie Ja/Nein, Entlassung oder Tod.

Ergebnisse: Von den 14 Patienten der Highox-Studie brachen 3 die Behandlungsphase mit der NIV auf Grund von Intoleranz ab. Bei der Auswertung der Blutgasanalysen zeigte sich unter NIV ein höherer  $P_aO_2$  ( $129 \pm 38\text{mmHg}$ ) als unter  $NHFO_2$  ( $101 \pm 34\text{mmHg}$ ,  $p < 0,01$ ) und VM ( $85 \pm 21\text{mmHg}$ ,  $p < 0,001$  vs. NIV,  $p < 0,01$  vs.  $NHFO_2$ ). Die Atemfrequenz war unter NIV am geringsten ( $27 \pm 11$ ), gefolgt von  $NHFO_2$  ( $29 \pm 7$ ) und VM ( $33 \pm 8$ ). Bei allen anderen Vital- und Blutgasparametern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die subjektive Einschätzung der Dyspnoe anhand der 10-stufigen BORG-Skala war unter  $NHFO_2$  ( $2,9 \pm 2,1$ ) und VM ( $3,3 \pm 2,3$ ), nicht signifikant unterschiedlich, jedoch besser als unter der NIV ( $5,0 \pm 3,3$ ,  $p < 0,05$ ). Auch bei der Dyskomfort-Skala zeigten  $NHFO_2$  ( $2,7 \pm 1,8$ ) und VM ( $3,1 \pm 2,8$ ) keine signifikanten Unterschiede, allerdings wurde NIV ( $4,5 \pm 1,7$ ) signifikant schlechter als  $NHFO_2$  beurteilt ( $p < 0,05$ ). Bei der abschließenden Gesamtbewertung wählten 10 der Patienten die  $NHFO_2$ , 3 die VM und 1 Patient die NIV für die weitere Behandlung. In Schulnoten ausgedrückt wurde die  $NHFO_2$  mit  $2,3 \pm 1,3$ , die VM mit  $3,1 \pm 1,7$  ( $p = \text{ns}$  vs.  $NHFO_2$ ) und die NIV mit  $4,5 \pm 1,7$  ( $p < 0,01$  vs.  $NHFO_2$  und  $p < 0,05$  vs. VM) beurteilt.

Ergebnisse der retrospektiven Daten: 110 Patienten konnten ausgewertet werden. Darunter 70 Männer und 40 Frauen im Alter von 17 – 87 Jahren (Mittelwert 61 Jahre). Dauer des stationären Aufenthalts lag zwischen 1 und 43 Tagen ( $6,7 \pm 7$ ), Dauer der Sauerstofftherapie zwischen 5 und 1070 Stunden ( $179 \pm 183$ ), die Therapiedauer mit  $NHFO_2$  zwischen 1 und 249 Stunden ( $35,6 \pm 37,9$ ). Bei 53% der Patienten wurde die  $NHFO_2$  in Kombination mit einer invasiven Beatmung eingesetzt. 74% der invasiv beatmeten Patienten wurden vor der Intubation mit  $NHFO_2$  behandelt, 10% der invasiv beatmeten Patienten wurden im Verlauf tracheotomiert. 35% aller 110 Patienten sind verstorben, bei 37% der verstorbenen Patienten war die  $NHFO_2$ -Therapie die letzte Sauerstoffapplikationsform, die bei der Therapie am Lebensende eingesetzt wurde.

Schlussfolgerung: Die NHFO<sub>2</sub>-Therapie ist ein einfaches, schnell verfügbares und von Patienten gut toleriertes Verfahren für die Behandlung des respiratorischen Lungenversagens. Vor allem die hohe Oxygenierungsleistung bei gutem Patientenkomfort birgt einen Vorteil gegenüber anderen High-Flow Sauerstoffapplikationsformen. In der Praxis wird die NHFO<sub>2</sub>-Therapie häufig in Kombination mit anderen nicht-invasiven und invasiven Beatmungsverfahren eingesetzt.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. Klöss T, (2004) Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie, 333-338, Urban&Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
2. Striebel HW, (2007) Die operative Intensivmedizin: Sicherheit in der klinischen Praxis. 41-42, Schattauer Verlag.
3. Burchardi H, Larsen R, Schuster HP, Suter PM, (2004) Die Intensivmedizin 9. Auflage, 105-106, Springer Verlag.
4. Burt CC, Arrowsmith JE (2009) Respiratory failure. *Surgery (Oxford)* 27: 475–479.
5. Schönhofer B, Kuhlen R, Neumann P, Westhoff M, Berndt C, Sitter H (2008) S3-Leitlinie: Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie* 68: 449-479.
6. Geiseler J, Karg O (2008) Devices for oxygen administration in patients with hypoxaemia during spontaneous breathing. *The buyers guide to respiratory care products*: 75-83.
7. American Association for Respiratory Care (2002) AARC Clinical Practice Guideline: Oxygen therapy for adults in the acute care facility – 2002 revision update. *Respir Care* 47: 717–720.
8. Tobin MJ (1990) Respiratory monitoring during mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 6: 679–709.
9. Ashbaugh D, Bigelow D, Petty T, Levine B (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 7511:319-323.
10. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA (2005) Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 171:995–1001.
11. Leuwer M, Trappe H, Schprmeier T, Zuzan O (2004) Checkliste Interdisziplinäre Intensivmedizin, 168-170, 2. Aufl., Thieme-Verlag.
12. Herold G (2012) Innere Medizin, 333-335, Herold G.
13. Marino P (2002) Das ICU-Buch: Praktische Intensivmedizin, 3. Auflage, 321-334; Urban & Fischer Verlag/ Elsevier GmbH.
14. Striebel HW, (2009), Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, 7. Auflage, 352-354, Schattauer Verlag.
15. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338(6): 347-354.
16. Hess DR, PhD RRT FAARC (2011) Approaches to conventional mechanical ventilation of the patient with acute respiratory distress syndrome. *respiratory care* Vol 56 No10: 1555-1568.
17. Brower RG, Lanken PN, Mac Intyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M et al. (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressure

- in patients with acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351(4): 327-336.
18. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adult with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6): 646-655.
  19. Schönhofer B, et al. (2008) Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. S3-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 62: 449–479.
  20. Sim MAB, et al. (2008) Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated. *Anaesthesia* 63(9): 938-940.
  21. Dysart K, et al. (2009) Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med.* 103(10): 1400-1405.
  22. Groves N, Tobin A (2007) High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care* 20(4): 126-131.
  23. Gebrauchsinformation Sauerstoff medicAL (2006) [www.airliquid.de/inc/dokument.php/standard/1194/gebrauchsinformation-sauerstoff\\_medical.pdf](http://www.airliquid.de/inc/dokument.php/standard/1194/gebrauchsinformation-sauerstoff_medical.pdf) [Zugriff 15.10.2011].
  24. Melder J, Habler O (2011) Rationaler Einsatz von Sauerstoff in Anästhesie und Intensivmedizin; *Anaesthesist* 60: 292–302.
  25. Oczenski W (2012) *Atmen-Atemhilfen*, 9. Überarbeitete und erweiterte Auflage, 454-455, Georg Thime Verlag KG.
  26. Kunert MP, Roman RJ, Alonso-Galicia M et al. (2001) Cytochrome p-450 omega-hydroxylase: a potential O<sub>2</sub> sensor in rat arterioles and skeletal muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: 1840–1845.
  27. Wijesinghe M, Perrin K, Ranchord A et al (2009) Routine use of oxygen in the treatment of myocardial infarction: systematic review. *Heart* 95: 198–202.
  28. Arntz H, Bossaert LL, Danchin N, Nikolaou NI (2010) European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010. Section 5. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation* 81:1353–1363.
  29. Deakin CD, Nolan JP, Soar J et al (2010) European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 81: 1305–1352.
  30. Koehler N et al. (2011) Die Geschichte des Sauerstoffs. *Pneumologie* 65: 736-741
  31. Carratalà Perales JM et al. (2011) High-Flow therapy via nasal cannula in acute heart failure. *Rev. Esp. Cardiol.* 64(8): 723-725.
  32. Dewan NA, Bell CW (1994) Effect of low flow and high flow oxygen delivery on exercise tolerance and sensation of dyspnea. A study comparing the transtracheal catheter and nasal prongs. *Chest* 105:1061-1065.
  33. Groves N, Tobin A (2007) High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Australian Critical Care* 20: 126-131.
  34. Chanques G, Constantin JM et al. (2009) Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 35: 996-1003.

35. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR (2010) High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respiratory Care* 55(4): 408-412.
36. Cuquemelle E et al. (2012) Heated and humidified High-Flow oxygen therapy reduces discomfort during hypoxemic respiratory failure. *Respiratory Care* 57(10): 1571-1577.
37. Groves N et al. (2007) High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care* 20(4): 126-31.
38. Roca et al (2010) High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care* 55(4): 408–413.
39. Sztrymf B et al. (2012) Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: A prospective observational study. *J Crit Care* 27: 324e9-324e13.
40. Sztrymf B et al. (2011) Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med.* 37(11): 1780-1786.
41. Nilius G et al. (2012) Atemphysiologische Messungen in der Trachea unter einer nasalen High Flow Therapie. *Pneumologie* 66: 693-769.
42. Chanques G et al. (2009) Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 35: 996–1003.
43. The ARDS Definition Task Force (2012) Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. *JAMA* 307: 2526-2533.
44. Parke RL, MCGuinness SP, Eccleston ML (2011) A Preliminary Randomized Controlled Trial to Assess Effectiveness of Nasal High-Flow Oxygen in Intensive Care Patients. *Respiratory Care* 56(3): 265-270.
45. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG (2008) BTS Guideline for Emergency Oxygen Use in Adult Patients. *Thorax* 63(6): vi1–vi68.
46. Nava S, Schreiber A, Domenighetti G (2011) Noninvasive Ventilation for Patients with Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respiratory Care* 56(10): 1583–88.
47. Schönhofer B, Kuhlen R, Neumann P, Westhoff M, Berndt C, Sitter H (2008) Clinical Practice Guideline: Non-Invasive Mechanical Ventilation as Treatment of Acute Respiratory Failure. *Deutsches Ärzteblatt International* 105(24): 424–433.
48. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, et al. (2010) Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 363(12): 1107–1116.
49. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, Meade MO (2013) Neuromuscular Blocking Agents in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Critical Care* 17(2): R43.
50. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, Devlin A, Loring SH, Talmor D, Malhotra A (2014) Prone Positioning Reduces Mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome in the Low Tidal Volume Era: A Meta-Analysis. *Intensive Care Medicine* 40(3): 332–341.
51. Oczenski W (2012) Atmen-Atemhilfen, 9. Überarbeitete und erweiterte Auflage: 620-621. Georg Thime Verlag KG.



52. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y (2013) The Comparison of Spontaneous Breathing and Muscle Paralysis in Two Different Severities of Experimental Lung Injury. *Critical Care Medicine* 41(2): 536–545.
53. Parke R, McGuinness S, Eccleston M (2009) Nasal High-Flow Therapy Delivers Low Level Positive Airway Pressure. *British Journal of Anaesthesia* 103(6): 886–890.
54. Riera J, Pérez P, Cortés J, Roca O, Masclans JM, Rello J (2013) Effect of High-Flow Nasal Cannula and Body Position on End-Expiratory Lung Volume: A Cohort Study Using Electrical Impedance Tomography. *Respiratory Care* 58(4): 589–596.
55. Lenglet H, Sztrymf B, Leroy C, Brun P, Dreyfuss D, Ricard JD (2012) Humidified High Flow Nasal Oxygen during Respiratory Failure in the Emergency Department: Feasibility and Efficacy. *Respiratory Care* 57(11): 1873–1878.
56. Cuquemelle E, Pham T, Papon JF, Louis B, Danin PE, Brochard L (2012) Heated and Humidified High-Flow Oxygen Therapy Reduces Discomfort during Hypoxemic Respiratory Failure. *Respiratory Care* 57(10): 1571–1577.
57. Razlaf P, Pabst D, Mohr M, Kessler T, Wiewrodt R, Stelljes M, Reinecke H, Waltenberger J, Berdel WE, Lebiedz P (2012) Non-Invasive Ventilation in Immunosuppressed Patients with Pneumonia and Extrapulmonary Sepsis. *Respiratory Medicine* 106(11): 1509–1516.
58. Bello G, De Pascale G, Antonelli M (2012) Noninvasive Ventilation for the Immunocompromised Patient: Always Appropriate? *Current Opinion in Critical Care* 18(1): 54–60.
59. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, Scala R, Groff P, Cosentini R, Guido D, Lin CH, Cuomo AM, Grassi M (2013) Palliative Use of Non-Invasive Ventilation in End-of-Life Patients with Solid Tumours: A Randomised Feasibility Trial. *The Lancet Oncology* 14(3): 219–227.
60. Rello J, Pérez M, Roca O, Poulakou G, Souto J, Laborda C, Balcells J, Serra J, Masclans JM (2012) High-Flow Nasal Therapy in Adults with Severe Acute Respiratory Infection: A Cohort Study in Patients with 2009 Influenza A/H1N1v. *Journal of Critical Care* 27(5): 434–439.
61. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y (2013) The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. *Crit Care Med.* 41(2): 536-45.
62. Dräger – die Geschichte des Unternehmens - [http://www.draeger.de/sites/assets/PublishingImages/Segments/Company/draeger\\_die\\_geschichte\\_des\\_unternehmens.pdf](http://www.draeger.de/sites/assets/PublishingImages/Segments/Company/draeger_die_geschichte_des_unternehmens.pdf) [Zugriff: 29.3.2014].
63. Dewan NA, Bell CW (1994) Effect of Low Flow and High Flow Oxygen Delivery on Exercise Tolerance and Sensation of Dyspnea. A Study Comparing the Transtracheal Catheter and Nasal Prongs. *Chest* 105(4): 1061–1065.
64. Hilbert G, Gruson D, Vargas F et al. (2000) Noninvasive Continuous Positive Airway Pressure in Neutropenic Patients With Acute Respiratory Failure Requiring Intensive Care Unit Admission. *Crit Care Med* 28: 3185-3190.

65. Hilbert G, Gruson D, Vargas F et al. (2001) Noninvasive Ventilation in Immunosuppressed Patients With Pulmonary Infiltrates, Fever, and Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med* 344: 481-487.
66. Peters SG, Holets SR, Gay PC (2013) High-Flow Nasal Cannula Therapy in Do-Not-Intubate Patients With Hypoxemic Respiratory Distress. *Respiratory Care* April 58 (4): 597-600.
67. Oczensk W (2012) *Atmen-Atemhilfen*, 9. Überarbeitete und erweiterte Auflage: 33. Georg Thime Verlag KG.
68. Schwabbauer N, Berg B, Blumenstock G, Haap M, Hetzel J, Riessen R (2014) Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV). *BMC Anesthesiology* 14: 66

## 7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Reimer Riessen, Leitender Oberarzt der Internistischen Intensivstation, PD Dr. Michael Haap sowie PD Dr. Jürgen Hetzel, Leiter Bereich Pneumologie der Universität Tübingen.

Die Versuche wurden nach Einarbeitung durch Norbert Schwabbauer, Beatmungstherapeut auf der Internistischen Intensivstation der Universität Tübingen, sowie durch Prof. Dr. med. Reimer Riessen, von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie, insbesondere durch Dr. Gunnar Blumenstock, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig, unter Betreuung und Korrektur durch Prof. Dr. med. Reimer Riessen, verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir genannten Quellen verwendet zu haben.

## 8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Schwabbauer N, Berg B, Blumenstock G, Haap M, Hetzel J, Riessen R (2014) Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV). BMC Anesthesiology 14: 66

### Danksagung

Ich möchte mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. med. Reimer Riessen, Leiter der Internistischen Intensivstation der Universität Tübingen, bedanken, der mir nicht nur die Möglichkeit gegeben hat diese Studie durchzuführen, sondern mich auch mit herausragendem Engagement betreut und unterstützt hat.

Besonderer Dank auch an Herrn Norbert Schwabbauer, Atmungstherapeut im Bereich Pulmologie an der Universitätsklinik Tübingen. Mit hoher Fachkompetenz und außerordentlich guter und freundlicher Unterstützung im Bereich der klinischen Behandlungsphasen hat er wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Natürlich möchte ich mich auch bei dem restlichen Team der Internistischen Intensivstation der Universität Tübingen für die tolle Zusammenarbeit bedanken.

Herrn PD Dr. med. Michael Haap und Herrn PD Dr. med. Jürgen Hetzel gilt besonderer Dank für die großartige Unterstützung bei fachlichen Fragen jeglicher Art.

Natürlich möchte ich auch meinen Eltern, meiner Schwester und besonders meiner Frau für die liebevolle Unterstützung während der gesamten Zeit danken.

