

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Einfluss der intraoperativen Beatmung mit hohen und niedrigen
Tidalvolumina auf die postoperative Lungenfunktion

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Bea Yvonne Bastin
2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Beiderlinden

Korreferent: Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Ventilation with low tidal volumes during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function

T. A. Treschan; W. Kaisers; M. S. Schaefer; B. Bastin; U. Schmalz; V. Wania; C. F. Eisenberger; A. Saleh; M. Weiss; A. Schmitz; P. Kienbaum; D. I. Sessler; B. Pannen; M. Beiderlinden

British Journal of Anaesthesia 2012; 109 (2): 263-271

I. ZUSAMMENFASSUNG

Bei Patienten mit akutem Lungenversagen führt eine Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina zu einer signifikanten Abnahme der pulmonalen Komplikationen und der Sterblichkeit. Es ist unklar, ob die Vorteile der Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina auch auf primär lungengesunde Patienten übertragbar sind, wenn diese sich elektiv einem operativen Eingriff unterziehen, der ein hohes Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen beinhaltet, wie dies bei Oberbaucheingriffen der Fall ist.

In einer prospektiv randomisierten doppelblinden Studie wurden 101 Patienten während Oberbaucheingriffen entweder mit einem Tidalvolumen von 12 ml/kg oder 6 ml/kg Körpergewicht beatmet. Die Lungenfunktion wurde mittels Spirometrie präoperativ, am 1., 3. und 5. postoperativen Tag gemessen.

Die Lungenfunktion unterschied sich zu keinem Zeitpunkt zwischen den beiden Gruppen. Signifikante Unterschiede gab es nur im zeitlichen Verlauf zwischen prä- und postoperativen Werten innerhalb jeder Gruppe. So war die FVC mit $1,7 \pm 0,6$ l in der 6 ml-Gruppe und $1,6 \pm 0,6$ l in der 12 ml-Gruppe am ersten postoperativen Tag signifikant geringer, als präoperativ ($3,0 \pm 1,1$ l in der 6 ml-Gruppe und $3,0 \pm 0,9$ l in der 12 ml-Gruppe, p jeweils <0.01). Erst am fünften postoperativen Tag stiegen die Werte gegenüber denen des ersten postoperativen Tages wieder signifikant an. Die FEV_1 verhielt sich im Verlauf analog der FVC.

Unsere Untersuchung zeigt, dass eine intraoperative Beatmung mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg Körpergewicht keinen protektiven Einfluss auf die Lungenfunktion nach großen allgemein chirurgischen Oberbauchoperationen gegenüber einer Beatmung mit 12 ml/kg hat. Daher vermag eine Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina die postoperative Lungenfunktion nach großen Oberbaucheingriffen nicht günstig zu beeinflussen.

II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---------------------|---|
| ARDS | Acute Respiratory Distress Syndrome |
| ARISCAT | Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia |
| ASA | American Society of Anesthesiologists |
| cm | Zentimeter |
| cmH ₂ O | Zentimeter Wassersäule |
| CO ₂ | Kohlenstoffdioxid |
| dl | Deziliter |
| FEV ₁ | forcierte Einsekundenkapazität |
| FiO ₂ | Fraktion der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration |
| FRC | funktionelle Residualkapazität |
| FVC | forcierte Vitalkapazität |
| g | Gramm |
| h | Stunde |
| Hb | Hämoglobin |
| Hg | Quecksilber |
| kg | Kilogramm |
| KG | Körpergewicht |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| NYHA | New York Heart Association |
| P(a)CO ₂ | (arterieller) Kohlenstoffdioxidpartialdruck |
| P(a)O ₂ | (arterieller) Sauerstoffpartialdruck |
| PBW | Predicted body weight |
| PEEP | Positiver end-expiratorischer Druck |
| Pmean | mittlerer Beatmungsdruck |
| Ppeak | Beatmungsspitzenndruck |
| SpO ₂ | pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung |
| VAS | visuelle Analaogskala |
| V _T | Tidalvolumen |
| °C | Grad Celsius |

III. ABBILDUNGS- und TABELLENVERZEICHNIS

| | | |
|--------------|---|----|
| Abbildung 1: | Lungenvolumina..... | 3 |
| Abbildung 2: | Studienprofil mit der Anzahl an Spirometrien | 24 |
| Abbildung 3: | Lungenfunktionswerte beider Gruppen im zeitlichen Verlauf..... | 27 |
| | a) Forcierte Vitalkapazität..... | 27 |
| | b) Forcierte Einsekundenkapazität..... | 27 |
| Abbildung 4: | Aufenthaltort und Atemwegssituation der Patienten im zeitlichen Verlauf..... | 28 |
| Abbildung 5: | Sauerstoffpartialdruck unter Raumluft im zeitlichen Verlauf..... | 29 |
| Abbildung 6: | Horowitz-Quotient im zeitlichen Verlauf..... | 30 |
| | | |
| Tabelle 1: | Schweregrade des ARDS nach der Berlin Definition..... | 8 |
| Tabelle 2: | Berechnung des ARISCAT-Scores für postoperative pulmonale Komplikationen..... | 13 |
| Tabelle 3: | Präoperative demographische Daten..... | 25 |
| Tabelle 4: | Postoperative pulmonale Komplikationen..... | 31 |
| Tabelle 5: | Weitere klinische Endpunkte | 32 |

IV. INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Hat die intraoperative Beatmung mit unterschiedlichem Tidalvolumen einen Einfluss auf die postoperative Lungenfunktion nach großen Oberbaucheingriffen? | 1 |
| 1.2 | Erläuterung zum Gesamtprojekt, dessen Bestandteil diese Dissertation ist | 2 |
| 1.3 | Das Tidalvolumen, andere Lungenvolumina und die spirometrische Lungenfunktionsprüfung | 2 |
| 1.3.1 | Das Tidalvolumen | 2 |
| 1.3.2 | Andere Lungenvolumina | 3 |
| 1.3.3 | Spirometrische Lungenfunktionsprüfung | 4 |
| 1.4 | Historische Entwicklung der Tidalvolumina | 5 |
| 1.5 | Beatmungsassoziierte Lungenschäden und ihre Pathomechanismen | 6 |
| 1.6 | Acute Respiratory Distress Syndrom | 7 |
| 1.7 | Lungenprotektion durch niedrige Tidalvolumina? | 8 |
| 1.7.1 | Niedrige Tidalvolumina bei ARDS-Patienten | 8 |
| 1.7.2 | Niedrige Tidalvolumina bei lungengesunden Intensivpatienten | 8 |
| 1.7.3 | Niedrige Tidalvolumina bei intraoperativ beatmeten Patienten | 9 |
| 1.8 | Risikofaktoren für postoperative Lungenfunktionseinschränkungen und pulmonale Komplikationen | 10 |
| 1.8.1 | Patienteneigene Risikofaktoren für pulmonale Komplikationen | 10 |
| 1.8.2 | Beeinflussung der Lungenfunktion durch die Operation | 11 |
| 1.8.3 | Beeinflussung der Lungenfunktion durch die Allgemeinanästhesie | 11 |
| 1.8.4 | Beeinflussung der Lungenfunktion durch die Epiduralanästhesie | 12 |
| 1.8.5 | Der ARISCAT Score zur perioperativen Einschätzung des Risikos für postoperative pulmonale Komplikationen | 13 |
| 1.9 | Fragestellung dieser Arbeit | 14 |
| 2 | Methodik | 15 |
| 2.1 | Ein- und Ausschlusskriterien | 15 |
| 2.2 | Rekrutierung | 15 |
| 2.3 | Studieneinrichtung | 16 |
| 2.4 | Interventionen | 16 |
| 2.4.1 | Beatmungsmanagement | 16 |
| 2.4.2 | Adjustierung der Beatmungsstrategie | 16 |
| 2.4.3 | Entwöhnung vom Respirator | 17 |
| 2.4.4 | Anästhesiemanagement | 17 |
| 2.4.5 | Flüssigkeitsmanagement und Transfusionen | 18 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.5 | Mesdatenerhebung..... | 19 |
| 2.5.1 | Messung der Lungenfunktion..... | 19 |
| 2.5.2 | Atemwegssituation..... | 20 |
| 2.5.3 | Andere Messparameter zum Verlauf der Erholung des Patienten..... | 20 |
| 2.6 | Primäre und Sekundäre Endpunkte..... | 21 |
| 2.7 | Stichprobenumfang, Fallzahlkalkulation..... | 22 |
| 2.8 | Randomisierung und Verblindung..... | 22 |
| 2.9 | Statistische Methoden..... | 23 |
| 3 | Ergebnisse..... | 24 |
| 3.1 | Studienprofil..... | 24 |
| 3.2 | Charakterisierung der Patienten..... | 25 |
| 3.3 | Postoperative Lungenfunktion..... | 26 |
| 3.3.1 | Spirometrische Lungenfunktion..... | 26 |
| 3.3.2 | Andere Messparameter zum Verlauf der pulmonalen Funktion..... | 28 |
| 3.3.3 | Oxygenierung..... | 29 |
| 3.3.4 | Postoperative pulmonale Komplikationen..... | 31 |
| 3.4 | Weitere klinische Endpunkte..... | 32 |
| 4 | Diskussion..... | 33 |
| 4.1 | Interpretation..... | 33 |
| 4.2 | Einordnung unserer Befunde in den thematischen Kontext..... | 34 |
| 4.2.1 | Beatmungsinduzierte Lungenschäden an Intensivpatienten..... | 34 |
| 4.2.2 | Beatmungsinduzierte Lungenschäden nach intraoperativer Beatmung..... | 36 |
| 4.2.3 | Bedeutung des PEEP für den Vergleich verschiedener Tidalvolumina..... | 37 |
| 4.3 | Limitationen..... | 38 |
| 5 | Schlussfolgerung..... | 40 |
| 6 | Literaturverzeichnis/Referenzen..... | 41 |
| 7 | Eidesstattliche Versicherung | |

1 Einleitung

1.1 Hat die intraoperative Beatmung mit unterschiedlichem Tidalvolumen einen Einfluss auf die postoperative Lungenfunktion nach großen Oberbaucheingriffen?

Während Intubationsnarkosen bei Operationen atmen Patienten nicht selbst, sondern werden maschinell beatmet. Das Atemzugvolumen während der maschinellen Beatmung wird dabei Tidalvolumen genannt. Zurzeit ist es Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion, welches das ideale Tidalvolumen für die intraoperative kontrollierte Beatmung ist (1-8). Insbesondere große Oberbaucheingriffe beeinträchtigen die Lungenfunktion erheblich (9). Diese Lungenfunktionseinschränkung beruht auf Atelektasen und auf einer eingeschränkten Kraft der Atemmuskulatur. Dabei handelt es sich um eine restriktive Ventilationsstörung mit verminderter forcierter Vitalkapazität (FVC) und eingeschränkter Einsekundenkapazität (FEV_1), welche mit einer arteriellen Hypoxämie einhergeht (10-12). Patienten mit solchen Lungenfunktionseinschränkungen sind stark gefährdet weitere pulmonale Komplikationen zu entwickeln.

In neueren Untersuchungen an Intensivpatienten mit schwerem Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) konnte gezeigt werden, dass die Beatmung mit einem niedrigeren Tidalvolumen von 6 ml/kg Körpergewicht signifikant die Sterblichkeit senkt (13).

Im Gegensatz dazu wurden in der Anästhesiologie lange Zeit Tidalvolumina von 10 - 15 ml/kg Körpergewicht verwendet (14).

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es daher zu untersuchen, ob sich die Vorteile der Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen, wie sie bei Intensivpatienten gezeigt sind, auch auf intraoperativ beatmete lungengesunde Patienten übertragen lassen und zu einer verbesserten postoperativen Erholung der Lungenfunktion beitragen.

1.2 Erläuterung zum Gesamtprojekt, dessen Bestandteil diese Dissertation ist

Diese Arbeit ist ein Teilprojekt der klinischen Studie: „Einfluss des Tidalvolumens auf postoperative pulmonale Komplikationen“. Im Rahmen dieser Studie wurden intraoperative Messungen des Gasaustausches und der Lungenmechanik, sowie postoperative Messungen in Form von Blutgasuntersuchungen und Spirometrien durchgeführt. Die postoperativen Messungen wurden unmittelbar nach dem Eingriff sowie am 1., 3. und 5. postoperativen Tag durchgeführt. In der hier vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse ab dem ersten postoperativen Tag dargestellt. Die Resultate der intraoperativen und unmittelbar postoperativen Messungen sind Inhalt einer anderen Dissertation (Doktorandin Ursula Schmalz). Im Rahmen des klinischen Projektes wurde außerdem eine Pilotstudie zum intraoperativen Einsatz der Elektro-Impedanz-Tomographie gemacht, deren Ergebnisse Gegenstand der Dissertation von Frau Victoria Wania sein werden. Die Hauptergebnisse der Studie wurden kürzlich im British Journal of Anaesthesia publiziert (15).

1.3 Das Tidalvolumen, andere Lungenvolumina und die spirometrische Lungenfunktionsprüfung

1.3.1 Das Tidalvolumen

Das Atemzugvolumen während der maschinellen Beatmung, im Weiteren auch Tidalvolumen genannt; bezeichnet das Volumen, welches pro Atemhub vom Beatmungsgerät verabreicht wird. Demgegenüber ist das physiologische Atemzugvolumen das Volumen, welches ein spontan atmender Mensch pro Atemzug ein- oder ausatmet. Bei einem Erwachsenen mit normalem Körperbau kann das Atemzugvolumen im Ruhezustand zwischen 350 und 850 ml betragen. Bezogen auf das Körpergewicht ergibt sich aus diesen absoluten Werten im Mittel ein Atemzugvolumen von circa 7 ml/kg KG (16). Dabei beziehen sich die Angabe immer auf das Normalgewicht (PBW), da auch bei adipösen oder untergewichtigen Patienten die Lunge kein anderes Volumen aufweist, als bei gleich großen normalgewichtigen Personen. Allerdings ist das physiologische Atemzugvolumen abhängig vom Geschlecht und der Körpergröße (17;18). Das während der maschinellen Beatmung verabreichte Tidalvolumen sollte daher ebenfalls auf Basis des Geschlechts und des „Normalgewichtes“ für die jeweilige Körpergröße ermittelt werden. Dieses so genannte vorhergesagte Körpergewicht (Predicted body weight,

PBW) ist ein anerkanntes und in vielen Studien verwendetes Normalgewicht, das nach folgenden Formeln berechnet werden kann:

Für Frauen: Predicted Body Weight = $45.5 + 0.91 \cdot (\text{Körpergröße} - 152.4)$ [in kg]

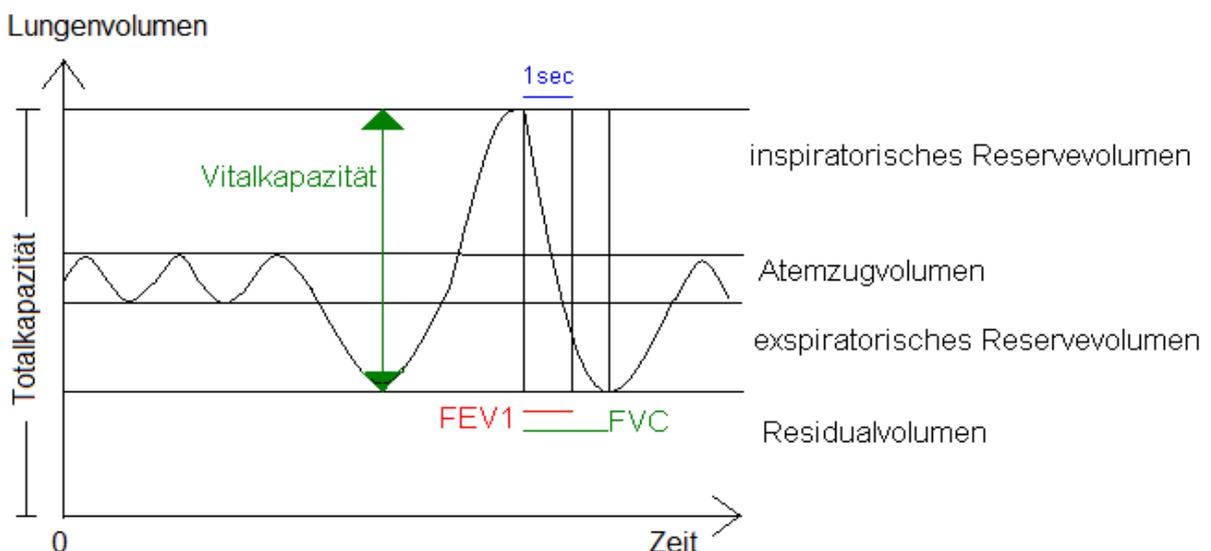
Für Männer: Predicted Body Weight = $50.0 + 0.91 \cdot (\text{Körpergröße} - 152.4)$ [in kg]

Das individuelle Tidalvolumen errechnet sich aus dem Predicted Body Weight multipliziert mit dem Atemzugvolumen in Milliliter pro Kilogramm.

1.3.2 Andere Lungenvolumina

Neben dem Atemzugvolumen sind weitere definierte Lungenvolumina wichtig (siehe Abbildung 1): Das gesamte Gasvolumen, welches sich in der Lunge befindet, wird als „Totalkapazität“ bezeichnet. Sie beträgt bei einem gesunden Erwachsenen durchschnittlich 6 Liter. Demgegenüber entspricht die „Vitalkapazität“ demjenigen Luftvolumen, das durch maximale Atemanstrengung ein- und ausgeatmet werden kann. Da jedoch auch bei maximaler Atemanstrengung ein gewisses Volumen nicht mobilisiert werden kann, verbleibt immer eine Gasmenge, das so genannte „Residualvolumen“ in der Lunge. Das „inspiratorische Reservevolumen“ beschreibt das Lungenvolumen, welches nach normaler Inspiration in Atemruhelage noch zusätzlich eingeatmet werden kann. Das „expiratorische Reservevolumen“ beschreibt das Lungenvolumen, welches nach normaler Expiration in Atemruhelage noch ausgeatmet werden kann.

Abb. 1: Lungenvolumina



FEV1 = forcierte Einsekundenkapazität, FVC = forcierte Vitalkapazität, 1sec = 1 Sekunde

1.3.3 Spirometrische Lungenfunktionsprüfung

Die Spirometrie ist ein Verfahren zur Messung der Lungenfunktion, bei dem die meisten der zuvor beschriebenen Lungenvolumina ermittelt werden können, nämlich das Atemzugvolumen, die Vitalkapazität, sowie das inspiratorische und expiratorische Reservevolumen. Die Vitalkapazität wird als „forcierte Vitalkapazität“ (FVC) gemessen und entspricht demjenigen Lungenvolumen, das nach maximaler Inspiration mit forcierter Kraft ausgeatmet werden kann. Die FVC ist abhängig vom Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körperposition und Trainingszustand (19). Für die Normwerte der FVC gilt folgende Gleichung:

$$VC = g^3/k \cdot [1,03 - (\text{Alter}/100 - 0,25) \cdot 0,75] \text{ (in Liter),}$$

Dabei wird g als Körpergröße in Metern und das Alter in Jahren angegeben. Die Variable k ist ein geschlechtsspezifischer Faktor (Männer = 1,0; Frauen = 1,1). So ergibt sich für einen normal gebauten 1,80 m großen 50 Jahre alten Mann ein Wert von etwa 4,9 Litern. Zusätzlich kann die „forcierte Einsekundenkapazität“ (FEV_1) ermittelt werden. Die FEV_1 ist dasjenige Volumen, das innerhalb der ersten Sekunde aus maximaler Inspirationslage forciert ausgeatmet werden kann. Die Sollmittelwerte können nach folgender Gleichung berechnet werden (20):

$$\text{Für Frauen: } FEV_1 = 3,95 \cdot g - 0,025 \cdot \text{Alter} - 2,60 \text{ [in Liter]}$$

$$\text{Für Männer: } FEV_1 = 4,30 \cdot g - 0,029 \cdot \text{Alter} - 2,49 \text{ [in Liter]}$$

Die relative Einsekundenkapazität entspricht dem prozentualen Anteil der FEV_1 an der FVC. Die relative Einsekundenkapazität beträgt bei Lungengesunden mindestens 80% (19).

Anhand der Abweichung von Normwerten werden obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen unterschieden. Obstruktive Lungenerkrankungen sind durch eine reduzierte relative FEV_1 charakterisiert, wie zum Beispiel bei Asthma bronchiale. Restriktive Erkrankungen sind durch eine reduzierte FVC gekennzeichnet, wie bei dem ARDS, einer Lungenfibrose, Atelektasen, oder einer Pneumonie. Ursächlich ist bei diesen Erkrankungen eine verminderte Dehnbarkeit der Lunge, welche als Compliance gemessen wird. Compliance beschreibt das Ausmaß der

Volumenänderung pro Einheit Druckänderung und wird in ml/cmH₂O angegeben. Eine verminderte Compliance führt zu einer Abnahme der Vitalkapazität und des Residualvolumens (21).

Die FEV₁ ist bei restriktiven Lungenerkrankungen anfänglich oft normwertig und nimmt häufig erst im fortgeschrittenen Stadium ab (21).

Verschiedene äußere Faktoren haben Einfluss auf das Ergebnis spirometrischer Messungen. Ein wichtiger Faktor ist die Mitarbeit des Patienten. Aber auch Schmerzen können zu einer flacheren Atmung führen (22), sodass die Lungenvolumina in der Spirometrie falsch zu niedrig gemessen werden (23).

1.4 Historische Entwicklung der Tidalvolumina

Wie in Abschnitt 1.3.1 erläutert, betragen physiologische Atemzugvolumina 6-8 ml/kg Körpergewicht, so dass es nahe liegt, diese Tidalvolumina auch für die mechanische Beatmung zu verwenden. Viele Patienten, die während der Polioepidemie in den fünfziger Jahren in der eisernen Lunge beatmet wurden, empfanden jedoch hohe Tidalvolumen von 10-15 ml/kg Körpergewicht subjektiv als angenehmer (14), weil Dehnungsrezeptoren der Lunge deutlich eine Ventilation signalisierten (24). Weiterhin zeigten klinische Studien aus den sechziger Jahren, dass eine Beatmung mit 15 ml/kg versus 5 ml/kg das Ausmaß der intraoperativen und postoperativen Atelektasenbildung verringert, die Oxygenierung verbessert und die Lungencompliance erhöht (25-28). Dadurch wurde der Einsatz eines hohen Tidalvolumens von 10-15 ml/kg Körpergewicht als „konventionelles Tidalvolumen“ zur intraoperativen Beatmung etabliert.

Seit Ende der 1980er Jahre wurde jedoch die Verwendung dieser konventionellen Tidalvolumina zunehmend in Frage gestellt. Unter dem Titel „Are low tidal volumes safe?“ wurde 1990 eine der ersten Arbeiten veröffentlicht, welche „physiologische“ Tidalvolumina von 6 ml/kg mit konventionell hohen Tidalvolumina von 12 ml/kg bei 103 chirurgischen Intensivpatienten verglich und schlussfolgerte, dass die Verwendung niedriger Tidalvolumina grundsätzlich sicher zu sein schien (29).

1.5 Beatmungsassoziierte Lungenschäden und ihre Pathomechanismen

Seit dem Beginn der ersten Versuche mechanischer Beatmung ist bekannt, dass hohe Beatmungsdrücke zu einem Lungenemphysem, Pneumothorax, -mediastinum oder -perikard führen können (30). Nicht alle beatmungsassoziierten Lungenschäden resultieren in Zerreißen des Lungenparenchyms, sondern meist entstehen Epithelschäden, Alveolarödeme, interstitielle Ödeme und Endothelzellveränderungen (31). Für diese weniger offensichtlichen Formen der beatmungsinduzierten Lungenschäden existieren vier Pathomechanismen, welche theoretisch separat betrachtet werden können, jedoch inhaltlich eng miteinander verwoben sind.

Das Barotrauma geht von einer schädigenden Wirkung hoher Beatmungsdrücke auf das Alveolarsystem aus (32). Dieser Ansatz wird unter anderem durch den postmortalen Nachweis diffuser Alveolarschäden nach Anwendung hoher Beatmungsdrücke an Intensivpatienten gestützt. Auch bei Ratten konnte schon nach wenigen Minuten einer Beatmung mit hohem Beatmungsdruck eine Zunahme der extravaskulären Flüssigkeit beobachtet werden, die mit der Dauer der Ventilation zunimmt und auf einen Endothelschaden hinweist (32). Allerdings ging in diesem Experiment ein hoher Beatmungsdruck mit einem hohen Tidalvolumen einher, sodass eine Unterscheidung zwischen Baro- und Volutrauma nicht möglich war.

Ein zweiter Erklärungsansatz geht deshalb von einer Schädigung durch hohe Tidalvolumina, dem so genannten Volutrauma aus. Tierexperimente zeigen, dass hohe Tidalvolumina eine Überdehnung der Alveolarwand verursachen können, die ebenfalls zu einer diffusen Alveolarschädigung mit Surfactant-Funktionsstörung führt (30;33;34). In einem Versuch an Ratten wurde belegt, dass hohe Tidalvolumina, unabhängig von der Höhe des Beatmungsdruckes, Lungenödeme induzieren können, wenn diese durch Unterdruckbeatmung mittels eiserner Lunge erzeugt wurden (31). Die Unterscheidung zwischen Baro- und Volutrauma ist in der klinischen Praxis allerdings insofern schwierig, als dass die Applikation hoher Tidalvolumina typischerweise mit höheren Beatmungsdrücken einhergeht.

Ein dritter Erklärungsansatz beschreibt das Atelektrauma. Es entsteht durch wiederholtes Öffnen und Schließen von Alveolen innerhalb (teil)kollabierter Lungenabschnitte. Alveolen, die während der Expiration kollabiert sind, können in der Inspirationsphase nur mit relativ hohen Scherkräften wiedereröffnet werden, wodurch das Alveolarepithel geschädigt wird (35). Die Anwendung einer Beatmung mit PEEP war in tierexperimentellen Studien lungenprotektiv und scheint dem

Atelektrauma entgegenzuwirken (36). Welchen Einfluss das Tidalvolumen auf die Entstehung eines Atelektraumas hat, ist noch nicht geklärt.

Der vierte Erklärungsansatz beschreibt unter dem Begriff „Biotrauma“ eine Stimulation mechanosensitiver zellulärer Reaktionswege durch die maschinelle Beatmung, welche eine lokal-pulmonale, sowie eine systemische Entzündungsreaktion mit einer erhöhten Freisetzung von Zytokinen induziert (37-41). Diese Entzündungsreaktionen können ohne initiale mechanische Gewebeschäden auftreten und die Lunge schädigen (42).

Um all diese unterschiedlichen Mechanismen zusammen zu fassen, die zu beatmungsassoziierten Lungenschäden beitragen können, werden aktuell die Begriffe „stress“ und „strain“ verwendet. Sie berücksichtigen, dass für die Beziehung zwischen Druck und Volumen die Dehnbarkeit des Lungengewebes, also die pulmonale Compliance, von Bedeutung ist. Der Begriff „Stress“ beschreibt den transpulmonalen Druck, also die Druckdifferenz zwischen Atemwegen und Pleuraspalt, als die Determinante für eine druckbedingte Lungenschädigung. „Strain“ bezeichnet dagegen die Belastung der Lunge durch volumenbedingte Dehnung. Dabei wird das Tidalvolumen-bedingte Ausmaß der Dehnung im Verhältnis zum endexpiratorischen Lungenvolumen bewertet (42;43). In vorgeschädigten Lungen wie bei ARDS Patienten scheint der „stress“ und „strain“ nicht nur die Lunge, sondern auch andere Organe zu schädigen (41;44). Dieses so genannte „remote organ failure“ könnte ein Erklärungsansatz für das Multiorganversagen bei ARDS Patienten sein.

1.6 Acute Respiratory Distress Syndrome

Das Krankheitsbild des „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) wurde seit 1994 definiert als eine akut einsetzende Oxygenierungsstörung ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) mit bipulmonalen Infiltraten ohne Anhalt für eine kardiogene Ursache (45).

Eine kürzlich erschienene Neubeschreibung des ARDS, die Berlin Definition, teilt das ARDS anhand des Ausmaßes der Oxygenierungsstörung in drei Schweregrade ein, die mit einer unterschiedlich hohen Mortalität assoziiert sind (siehe Tabelle 1). Prädisponierende Faktoren für die Entstehung eines ARDS sind Sepsis im Rahmen einer Pneumonie oder Peritonitis, Aspiration von Mageninhalt, Massivtransfusion, akute Pankreatitis und große Traumata. Das heißt, dass Patienten, die sich großen chirurgischen Eingriffen unterziehen, gefährdet sind, ein ARDS zu entwickeln.

Tabelle 1: Schweregrade des ARDS nach der Berlin Definition (46)

| ARDS | Oxygenierungsstörung | Mortalität |
|---------|--|------------|
| mild | $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ mit PEEP oder CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ | 20-27% |
| moderat | $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ mit PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ | 32-41% |
| schwer | $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ mit PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ | 45-52% |

ARDS = Acute respiratory distress syndrom; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; cmH₂O = Zentimeter Wassersäule; PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO₂ = inspiratorische Sauerstofffraktion; PEEP = positive end-expiratory pressure; CPAP = continuous positive airway pressure

1.7 Lungenprotektion durch niedrige Tidalvolumina?

Patienten mit ARDS haben durch Entzündung, Ödeme und Atelektasen veränderte Lungen. Diese Lungen könnten durch mechanische Beatmung weiter geschädigt werden. Daher wurde angestrebt, die genannten Effekte durch eine „lungenprotektive Beatmung“ zu vermindern. Dabei wird angenommen, dass durch niedrige Tidalvolumina die Überdehnung und durch höheren PEEP das zyklische Öffnen und Schließen der Alveolen und die Atelektasenbildung reduziert werden.

1.7.1 Niedrige Tidalvolumina bei ARDS-Patienten

In der ersten prospektiv randomisierten kontrollierten Studie konnte 1995 an 53 ARDS-Patienten gezeigt werden, dass die Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen von weniger als 6 ml/kg in Kombination mit einem hohem PEEP von 15-20 cmH₂O im Vergleich zu einem hohem Tidalvolumen von 12 ml/kg mit niedrigem PEEP von 6-8 cmH₂O die Mortalität in den ersten 28 Tagen reduzierte, zu einer höheren Entwöhnungsrate vom Respirator führte und weniger Barotraumen wie Pneumothorax, Pneumomediastinum oder subkutane Emphyseme verursachte (47). Seit eine Studie an 861 Patienten mit ARDS im Jahr 2000 zeigte, dass die Beatmung mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg PBW im Vergleich zu einer Beatmung mit einem konventionellen Tidalvolumen von 12 ml/kg PBW zu einer geringeren Mortalität (31% versus 39,8%), weniger Organversagen und mehr beatmungsfreien Tagen führt (13), gilt die Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen von 6 ml/kg PBW als lungenprotektiv für ARDS-Patienten (30;48).

1.7.2 Niedrige Tidalvolumina bei lungengesunden Intensivpatienten

Zahlreiche Arbeiten haben untersucht, ob das Konzept der lungenprotektiven Beatmung auch auf primär lungengesunde Intensivpatienten, also auf kritisch Kranke

ohne ARDS, übertragen werden kann (29;49;50). In einer prospektiv randomisierten - Studie an 150 Intensivpatienten ohne Lungenversagen, die entweder mit einem niedrigen Tidalvolumen von 6 ml/kg PBW (PEEP 7 cmH₂O) oder mit einem hohem Tidalvolumen von 10 ml/kg PBW (PEEP 7 cmH₂O) beatmet wurden, kam es unter der Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen zu einem signifikant geringeren Plasma-Interleukin-6 Spiegel (49). Daneben kam es in der Gruppe mit niedrigem Tidalvolumen seltener zum akuten Lungenversagen (2,6 % versus 13,5% p = 0,01) (49). Verschiedene Studien haben bei länger andauernder Beatmung mit hohen Tidalvolumina eine höhere Freisetzung von Zytokinen bei Intensivpatienten gemessen (49;51;52). Eine lungenprotektive Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen von 6 bis 8 ml/kg wird aufgrund dieser Datenlage auch bei Intensivpatienten ohne Lungenversagen empfohlen (53).

1.7.3 Niedrige Tidalvolumina bei intraoperativ beatmeten Patienten

Nachdem der protektive Nutzen einer Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina bei kritisch kranken Intensivpatienten ohne bestehenden Lungenschaden nachgewiesen zu sein scheint, stellt sich die Frage, ob niedrige Tidalvolumina auch für die intraoperative Beatmung lungengesunder Patienten vorteilhaft sein könnte. Hinsichtlich der Zytokinantwort im Plasma und in der bronchoalveolären Lavage haben prospektiv randomisierte Studien inkonsistente Ergebnisse erbracht (3;6-8;54). Dieses könnte unter anderem daran liegen, dass in einigen Studien niedrige Tidalvolumina mit einem PEEP von 10 cmH₂O den hohen Tidalvolumina ohne PEEP gegenüber gestellt wurden (6). Bislang ist unklar, ob die Zytokinantwort bei Lungengesunden unter intraoperativer Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina tatsächlich geringer ausfällt als unter hohen Tidalvolumina, wenn der PEEP in beiden Gruppen gleich ist. Bisher gibt es wenige Studien, welche die Frage beantworten, ob sich niedrige Tidalvolumina im Vergleich zu konventionell hohen Tidalvolumina auf klinisch relevante Endpunkte auswirken. In zwei Studien an herzchirurgischen Patienten gab es keinen Unterschied in der postoperativen Beatmungsdauer. In beiden Studien war jedoch unter der Beatmung mit hohem Tidalvolumen die Abnahme der Lungencompliance höher (1;3). In einer Studie wurde am siebten postoperativen Tag die FEV₁ und FVC spirometrisch gemessen. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (3). Auch in der 2011 erschienenen Studie von Sundar et al., in der 149 herzchirurgische Patienten, die mit einem Tidalvolumen von 6 oder 10 ml/kg PBW und einem PEEP von 5 cm H₂O in beiden

Gruppen beatmet wurden, gab es keinen Unterschied in der Dauer bis zur Extubation. Allerdings war die sechs Stunden nach der Operation die Anzahl an Patienten ohne Beatmung in der Gruppe mit niedrigem Tidalvolumen signifikant höher (37,3% versus 20,3% $p = 0,02$) und die Reintubationsrate in dieser Gruppe signifikant niedriger (1,3 versus 9,5% $p = 0,03$) (5).

Aufgrund der lungenprotektiven Wirkung eines niedrigen Tidalvolumens bei ARDS-Patienten und kritisch kranken Patienten und dem potentiell positiven Einfluss eines niedrigen Tidalvolumens bei großen Operationen wie Herz-Bypass-Operationen oder Ösophagusresektionen, wird die intraoperative Anwendung eines niedrigen Tidalvolumens von Experten bereits favorisiert (55-57).

1.8 Risikofaktoren für postoperative Lungenfunktionseinschränkungen und pulmonale Komplikationen

Die postoperative Lungenfunktion wird durch zahlreiche Einflüsse wie patienteneigene Risikofaktoren, die Art der Operation und die intraoperative Lagerung, aber auch durch die Narkoseform bestimmt. Postoperative Lungenfunktionseinschränkungen gehen häufig mit einer Abnahme des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes einher und zeigen sich in der Spirometrie typischerweise als eine restriktive Ventilationsstörung mit in einer reduzierten Vital- und Einsekundenkapazität. In Folge dessen können postoperative Lungenfunktionseinschränkungen zu weiteren postoperativen pulmonalen Komplikationen, wie respiratorische Insuffizienz, pulmonale Infektionen bis hin zum ARDS führen (58). Auch chronische Lungenerkrankungen können akut exazerbieren (59;60). Postoperative pulmonale Komplikationen führen zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und einer erhöhten Mortalität (59).

1.8.1 Patienteneigene Risikofaktoren für pulmonale Komplikationen

Folgende patienteneigene Risikofaktoren für pulmonale Komplikationen sind besonders gut untersucht, so dass ihr Einfluss auf das Risiko teilweise als odds ratio quantifiziert werden konnte:

- chronische Lungenerkrankung (odds ratio 1,79) (60),
- Raucheranamnese (odds ratio 1,26) (60),
- Pulmonale Hypertension (rechtsventrikularer systolischer Druck > 35 mmHg),
- Herzinsuffizienz \geq NYHA II (Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit) (odds ratio 2,93) (60),

- ASA \geq II (Patienten mit leichter Allgemeinerkrankung) (odds ratio 4,87) (60),
- Lebensalter > 60 Jahre (odds ratio 2,09 bis 3,04) (60),
- Adipositas (60)
- Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom.

Aufgrund der geringen Beeinflussbarkeit patienteneigener Risikofaktoren ist es umso wichtiger, andere Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer pulmonaler Komplikationen zu minimieren.

1.8.2 Beeinflussung der Lungenfunktion durch die Operation

Operationen am Abdomen begünstigen das Auftreten von postoperativen pulmonalen Komplikationen (59). Dabei steigt das Risiko für die Entwicklung einer postoperativen pulmonalen Komplikation in Abhängigkeit vom Operationsgebiet (59), von der Art des operativen Zugangs (offen chirurgisch versus laparoskopisch), von der Operationsdauer (59;60), sowie bei Notoperation an (59). Je näher das Operationsgebiet zum Zwerchfell liegt und je größer der operative Zugang ist, desto größer sind die Abnahme der Lungenvolumina und die postoperative Beeinträchtigung der Lungenfunktion. Dysfunktionen der Atemmuskulatur im besonderen des Zwerchfells treten nach Oberbauchoperationen in 20 bis 40% der Fälle auf und beruhen vermutlich auf einer reflexartigen Hemmung des Nervus phrenicus durch Manipulation im Splanchnikusgebiet (22;61-63). Oberbauchoperationen sind außerdem mit Schmerzen in der Zwerchfellregion assoziiert, die zu einer oberflächlichen Atmung führen (22) und eine arterielle Hypoxämie bedingen können (9;64).

1.8.3 Beeinflussung der Lungenfunktion durch die Allgemeinanästhesie

Während einer Allgemeinanästhesie mit kontrollierter mechanischer Beatmung entwickeln 90% aller Patienten Atelektasen (65;66). Dies hat mehrere Ursachen:

1) Zusammen mit der Einleitung der Allgemeinanästhesie führt die Veränderung der Körperposition vom Stehen zum Liegen zu einer Verschiebung des Zwerchfells nach kranial um etwa 4 cm (67). Dies liegt sowohl an dem Verlust des Muskeltonus durch die Anästhesie, der mit einer Abnahme der elastischen Rückstellkräfte einhergeht, als auch an dem nach kranial wirkenden intraabdominalen Druck (68). Lagerungsbedingte Atelektasen entstehen in Rückenlagerung vor allem in dorso-basalen Lungenabschnitten (69). Die funktionelle Residualkapazität wird dabei um durchschnittlich 20% verringert (66;70), sodass die Totalkapazität der Lunge

ebenfalls reduziert ist. Distale, kleine Atemwege werden weniger ventiliert und kollabieren, sobald ein kritisches Gasvolumen in der Lunge unterschritten wird (65;71). In solchen atelektatischen Lungenabschnitten entsteht ein erhöhter intrapulmonaler Shunt, der mit einem erniedrigten arteriellen Sauerstoffpartialdruck einhergeht und die Oxygenierung verschlechtert (66).

2) Die Entstehung von Atelektasen wird auch durch die Verwendung einer hohen inspiratorischen Sauerstoff-Fraktion gefördert (72;73). Bei einer Sauerstoff-Fraktion von 100% können kleine Alveolen durch vollständige Resorption des Sauerstoffes kollabieren, es kommt zu so genannten Resorptionsatelektasen (73).

3) Relativer Surfactantmangel kann ebenfalls zur Atelektasenbildung während der Narkose beitragen. Surfactant wird durch die Alveolarzellen Typ 2 generiert, um die Oberflächenspannung der Alveolen aufrecht zu erhalten und die Alveolen vor dem Kollabieren zu schützen. Während der Beatmung scheint allerdings aufgrund mangelnder intermittierender tiefer Atemhübe der aktive Anteil des Surfactant reduziert zu sein, sodass die Entstehung von Atelektasen begünstigt wird(73).

Atelektasen, die während der Anästhesie entstanden sind, können postoperativ weiter bestehen und zu einer Beeinträchtigung der postoperativen Oxygenierung und der Lungenvolumina in der Spirometrie führen (65;74). Abhängig von der Größe der atelektatischen Lungenbereiche kann sich klinisch das Bild einer Dyspnoe bis hin zu einer beatmungspflichtigen, respiratorischen Insuffizienz zeigen. Zur Prävention solcher Komplikationen können atelektatische Lungenabschnitte durch so genannte Rekrutierungsmanöver wiedereröffnet werden. Ein Rekrutierungsmanöver besteht in einer Blähung der Lunge zum Beispiel durch Applikation von Beatmungshüben mit einem hohen Beatmungsdruck von 30 bis 40 cmH₂O für eine Dauer von 15 Sekunden (75;76). Rekrutierungsmanöver scheinen die Oxygenierung (77) und die Lungenmechanik (78) zu verbessern und können während der Beatmung oder auch unmittelbar vor der Extubation durchgeführt werden.

1.8.4 Beeinflussung der Lungenfunktion durch die Epiduralanästhesie

Während der allgemeine Einfluss der Epiduralanästhesie auf das „Outcome“ von Patienten nach großen Operationen am Abdomen kontrovers diskutiert wird (79-82), konnte in allen Studien ein positiver Einfluss auf die Lungenfunktion nachgewiesen werden (80;81). So ist unter Epiduralanästhesie in der Regel eine frühere Extubation möglich und es sind weniger Reintubationen notwendig (80;81). Zudem konnte in einer Metaanalyse eine Reduktion der postoperativen pulmonalen Infekte

nachgewiesen werden (83). Obwohl die thorakale Epiduralanästhesie selbst die spirometrische Lungenfunktion geringfügig reduziert (84), gilt dieser Effekt als klinisch vernachlässigbar, da die positiven Effekten hinsichtlich der Schmerzreduktion und der damit bedingten verbesserten Spontanatmung zu überwiegen scheinen.

1.8.5 Der ARISCAT Score zur perioperativen Einschätzung des Risikos für postoperative pulmonale Komplikationen

Ein Risikoscore, welcher die oben genannten Faktoren zusammenbringt und so das individuelle Risikoprofil eines einzelnen Patienten vor einem bestimmten Eingriff abbildet ist der ARISCAT Risikoscore (ARISCAT = Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia) (siehe Tabelle 2) (85). Das Vorliegen einzelner Risikofaktoren wird mit unterschiedlich hoher Punktzahl bewertet und addiert. Ein Ergebnis unter 26 Punkten bedeutet, dass ein geringes Risiko von nur 0,7% besteht, eine postoperative pulmonale Komplikation zu erleiden. Ein Ergebnis von 26 bis 44 Punkten bedeutet ein mittleres Risiko, welches mit 6,3% quantifiziert wird. Mehr als 44 Punkte gehen mit einem hohen Risiko von bis zu 44,9% einher.

Die prognostische Aussagekraft dieses Scores ist von großer Bedeutung, bedenkt man, dass eine postoperative pulmonale Komplikation mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität einhergeht (85).

Tabelle 2: Berechnung des ARISCAT-Scores für postoperative pulmonale Komplikationen (85)

| Risikofaktor | Punkte | | |
|--|----------------|---------|------|
| Präoperativer SpO ₂ in % | 91 – 95 | 8 | |
| | ≤ 90 | 24 | |
| Infektion des Respirationstraktes im letzten Monat | 17 | | |
| Alter in Jahren | 51 – 80 | 3 | |
| | > 80 | 16 | |
| Präoperative Anämie Hb in g/dl | ≤ 10 | 11 | |
| Chirurgischer Hautschnitt | oberes Abdomen | 15 | |
| | intrathorakal | 24 | |
| Operationsdauer in Stunden | 2 – 3 | 16 | |
| | > 3 | 23 | |
| Gesamtpunktzahl | < 26 | 26 - 44 | > 44 |
| Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen | Gering | Mittel | Hoch |

SpO₂ = pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung; Hb = Hämoglobin; g/dl = Gramm pro Deziliter

1.9 Fragestellung dieser Arbeit

Wie aus dem in der Einleitung dargestellten Stand der Wissenschaft hervor geht, war bislang nicht bekannt, ob sich bei gleichem PEEP die intraoperative Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen anders auf die postoperativ spirometrisch gemessene Lungenfunktion auswirkt, als eine Beatmung mit hohem Tidalvolumen. Es war ebenfalls unbekannt, ob sich darüber hinaus andere Parameter der postoperativen Patientenerholung nach Anwendung verschiedener Tidalvolumina unterscheiden.

In dieser Arbeit wurde daher folgende Hauptfrage untersucht:

Ist die spirometrisch gemessene Lungenfunktion im postoperativen Verlauf nach einer intraoperativen Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen signifikant besser als nach einer intraoperativen Beatmung mit konventionell hohem Tidalvolumen?

Explorativ wurden auch die folgenden Aspekte untersucht: Wirkt sich die Beatmung mit niedrigen Atemzugvolumina günstig aus auf die Beatmungsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, die postoperative Oxygenierung, die Häufigkeit pulmonaler Komplikationen, die Schmerzintensität oder die Übelkeit, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, das Organversagen oder die Mortalität?

2 Methodik

Mit Erlaubnis der hiesigen Ethikkommission (Studennummer: 2974) und dem schriftlichen Einverständniserklärungen der Patienten wurde eine prospektiv randomisierte doppel-blind Studie durchgeführt. Die Studie wurde unter der Identifizierungsnummer NCT00795964 bei „clinical trials.gov“ registriert.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten mit einem hohen Risiko für postoperative Lungenfunktionseinschränkungen und pulmonale Komplikationen in die Studie eingeschlossen. Bekannte Präventionsmöglichkeiten wurden jedoch in vollem Umfang ausgeschöpft. Daraus ergaben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- schriftliche Einverständniserklärung
- elektive Oberbauchoperation von mindestens 3 Stunden Dauer
- Alter \geq 50 Jahre
- ASA-Klassifikation \geq II
- Intubationsnarkose mit geplanter thorakaler Epiduralanästhesie

Ausschlusskriterien:

- eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit
- neuromuskuläre Erkrankung
- erhöhter intrakranieller Druck
- ASA Klassifikation $>$ IV

2.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte von September 2008 bis August 2010. Das Aufklärungsgespräch über die Teilnahme an der Studie wurde von einem Anästhesisten des Universitätsklinikums Düsseldorf mindestens einen Tag vor der Operation durchgeführt und das Einverständnis schriftlich nieder gelegt.

2.3 Studieneinrichtung

Die Studie wurde monozentrisch an der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. med. Martin Beiderlinden und Dr. med. Tanja A. Meyer-Treschan durchgeführt.

2.4 Interventionen

2.4.1 Beatmungsmanagement

Alle Studienteilnehmer wurden mit einem PEEP von 5 cmH₂O beatmet. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert einer der beiden Beatmungsgruppen zugeteilt:

- 1) 12 ml-Gruppe: intraoperative mechanische Beatmung mit einem hohem Tidalvolumen von 12 ml/kg PBW

oder

- 2) 6 ml-Gruppe: intraoperative mechanische Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen von 6 ml/kg PBW.

Die Studienteilnehmer wurden bis zur Extubation bzw. bis zur Entwöhnung vom Beatmungsgerät volumenkontrolliert beatmet.

Initial betrug die Atemfrequenz in der 12 ml-Gruppe 7 Atemhübe pro Minute, in der 6 ml-Gruppe 14 Atemhübe pro Minute. Die übrigen Beatmungseinstellungen waren in beiden Gruppen gleich: Initialer Flow 10 l/min, FiO₂ 1,0, Inspirations- zu Expirationsverhältnis 1:2. Nach Ende der Anästhesieeinleitung wurde die FiO₂ auf 0,5 reduziert und der Autoflow Modus (ZEUS, Dräger, Lübeck, Germany) verwendet. Der PEEP und das Verhältnis von Inspiration zu Expiration blieben unverändert.

2.4.2 Adjustierung der Beatmungsstrategie

Die intraoperative Adjustierung der Beatmung erfolgte anhand folgender Kriterien:

- 1) Erhalt der Normokapnie: Die Atemfrequenz wurde so angepasst, dass das endtidale CO₂ zwischen 35 bis 40 mmHg lag. Falls die mit einer maximalen Atemfrequenz von 30 pro Minute nicht erreichbar war, durfte das Tidalvolumen erhöht werden.
- 2) Einhaltung der Druckgrenzen: Zur Druckbegrenzung wurde ein maximaler Atemwegsdruck von 45 cmH₂O gewählt. Bei einem Atemwegsdruck \geq 45 cmH₂O, konnte das eingestellte Tidalvolumen schrittweise um je 1 ml/kg PBW reduziert

werden, bis der Atemwegsdruck 45 cmH₂O entsprochen hätte. Ein Tidalvolumen von 4 ml/kg PBW sollte dabei nicht unterschritten werden.

3) Erhalt der Oxygenierung: Blutgasanalysen wurden nach der Intubation unter einer FiO₂ von 1,0, beim Eintreffen im Operationsraum unter einer FiO₂ von 0,5, danach stündlich oder bei klinischer Indikation abgenommen. Im Falle einer Reduktion des PaO₂ um $\geq 20\%$ im Vergleich zum präoperativen Wert oder einer SpO₂ $\leq 95\%$, konnte die FiO₂ erhöht werden. Zusätzlich durfte der PEEP im Bedarfsfall schrittweise auf 8 oder 10 cmH₂O erhöht werden.

2.4.3 Entwöhnung vom Respirator

Wenn möglich wurde eine Extubation am Ende der Operation angestrebt. Dazu wurde vor Ende der Anästhesie die FiO₂ auf 1,0 erhöht und circa 15 Minuten später eine Blutgasanalyse abgenommen. Danach wurde das Weaning begonnen. Mit Einsetzen der Spontanatmung wurde die Beatmung auf CPAP_{ASB} (Continuous Positive Airway Pressure_{Assisted spontaneous breathing}) umgestellt, wobei die Druckunterstützung so gewählt wurde, dass ein endtidales CO₂ von 35-40 mmHg messbar war. Vor Extubation wurde eine manuelle Blähung der Lunge bis zu einem Spitzendruck von 40 cmH₂O durchgeführt. Eine eventuell bestehende Rest-Relaxierung konnte antagonisiert werden. Patienten, die beatmet auf die Intensivstation verlegt wurden, wurden gemäß der Gruppenzugehörigkeit weiter beatmet.

2.4.4 Anästhesiemanagement

Alle Studienteilnehmer erhielten am Operationstag eine orale Prämedikation mit 0,1 mg/kg Midazolam, maximal 7,5 mg. Die Antibiotikaprophylaxe wurde den hausinternen Standards entsprechend mit 2 g Cefazolin und 500 mg Metronidazol durchgeführt. Vor der Narkoseeinleitung erhielten alle Patienten eine arterielle Blutdruckmessung zur kontinuierlichen Blutdrucküberwachung und zur Entnahme von Proben für arterielle Blutgasanalysen. Die Punktion erfolgte in Lokalanästhesie. Weiterhin wurde, ebenfalls in Lokalanästhesie der Haut mit 1% Lidocain, ein Epiduralkatheter auf Höhe des siebten bis zwölften thorakalen Wirbels gelegt. Nach einer Testdosis wurden 10 bis 15 ml Ropivacain 0,75% über den Katheter appliziert. Anschließend wurde eine Dauerinfusion mit 0,375%igen Ropivacain bei einer Laufrate von 6-8 ml/h während der Operation verabreicht. Postoperativ wurde der Epiduralkatheter mit 0,2%igen Ropivacain bestückt und durch den Schmerzdienst

betreut. Die Einleitung der Allgemeinanästhesie erfolgte mit 0,4 µg/kg Sufentanil und 4-5 mg/kg Thiopental oder 1-2 mg/kg Propofol. Zur endotrachealen Intubation erfolgte die Relaxation mit 0,1 mg/kg Cis-Atracurium oder 0,6 mg/kg Rocuronium. Eventuelle zusätzliche Dosen eines nicht depolarisierenden Muskelrelaxans konnten bei Bedarf appliziert werden. Die Relaxierung der Patienten wurde mit einem Relaxometer überwacht.

Ob im Einzelfall eine Schnelleinleitung mit Succinylcholin (1 mg/kg KG) notwendig war, entschied der zuständige Anästhesist.

Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde ein Gasgemisch aus Sevoflurane, Sauerstoff (mindestens 50%) und Luft verwendet. Bei Verdacht auf eine unzureichende Wirkung des aufgespritzten Epiduralkatheters, wurde zur Schmerzreduktion während der Operation zusätzlich Sufentanil intravenös verabreicht. Der Blutdruck und die Herzfrequenz wurden so gesteuert, dass die Werte maximal 20% vom präoperativen Ausgangswert abwichen. Eine Normothermie wurde mittels aktiver Wärmezufuhr angestrebt. Die distale Ösophagustemperatur sollte dabei mindestens 36 °C betragen. Bei allen Patienten wurde eine Magensonde gelegt.

2.4.5 Flüssigkeitsmanagement und Transfusionen

Vor der Narkoseeinleitung erhielten alle Patienten intravenös 500 ml einer kristalloiden Lösung. Anschließend erfolgte die parenterale Flüssigkeitszufuhr mit 2-4 ml/kg KG pro Stunde. Die Mengen an Blutverlusten wurden mit einer kristalloiden Lösung im Verhältnis 3:1, mit einer kolloidalen Lösung im Verhältnis 2:1 oder mit Erythrozytenkonzentraten im Verhältnis 1:1 ersetzt. Die Transfusionsindikation für Erythrozytenkonzentrate war gegeben, wenn bei Patienten unter 65 Jahren ohne signifikante kardiovaskuläre Risikofaktoren eine Hämoglobinkonzentration von < 8 g/dl messbar war. Bei Patienten über 65 Jahren oder Patienten mit signifikanten kardiovaskulären Risikofaktoren wurden ab einer Hämoglobinkonzentration von ≤ 9 g/dl Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Patienten, die sowohl über 65 Jahre alt waren, als auch kardiovaskuläre Risikofaktoren hatten, wurden ab einer Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl transfundiert. Signifikante kardiovaskuläre Risikofaktoren waren definiert als ein vorangegangener Myokardinfarkt, Angina pectoris Symptomatik, bekannte Herzinsuffizienz, Hypertonie, Kardiomyopathie oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Anamnese. Die Anwendung und Dosierung von Vasopressoren wurde dem zuständigen Anästhesisten überlassen.

Die Indikation zur Transfusion von Fresh Frozen Plasma oder Thrombozytenkonzentraten wurde ebenfalls vom zuständigen Anästhesisten gestellt.

In jedem Fall stand die Sicherheit und optimale Versorgung der Patienten an erster Stelle. Der zuständige Anästhesist konnte, wenn es nötig war jederzeit vom Protokoll abweichen.

2.5 Messdatenerhebung

Biometrische Daten der Patienten wurden elektronisch in pseudonymisierter Form erfasst. Dazu gehörten Größe, Gewicht, Alter, Vormedikation, die Art und Dauer des Eingriffes, die verabreichten Medikamente während der Operation, Blutverluste, Transfusionen, Urinausscheidung, sowie die Flüssigkeitsbilanz. Arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur und zentralvenöser Druck wurden alle 15 min während der Operation dokumentiert.

2.5.1 Messung der Lungenfunktion

Die Lungenfunktion wurde mittels wiederholter spirometrischer Messungen und anhand von Blutgasanalysen evaluiert.

Spirometrische Messungen wurden präoperativ, sowie 24 h, 72 h und 120 h nach OP-Ende mit ein und demselben Pneumotachographen (Jaeger, Würzburg, Germany) durchgeführt. Während der Untersuchung lag der Patient in 30° Oberkörperhochlage auf dem Rücken. Pro Messzeitpunkt wurde eine dreimalige spirometrische Messung angestrebt, von denen die jeweils beste Messung der FEV₁ und FVC für die weiteren Analysen verwendet wurde. Vor Beginn der Studie wurden die Patienten in die Technik der Atmung für die Spirometrie eingewiesen und die Durchführung der Tests vom Untersucher zunächst vorgemacht. Die Patienten wurden gebeten das Mundstück des Spirometers vollständig zu umschließen und einige Atemzüge normal ein- und auszuatmen, um die Atemruhelage festzulegen. Anschließend wurden die Patienten gebeten aus maximaler Inspiration möglichst schnell maximal auszuatmen.

Blutgasanalysen wurden präoperativ sowie 24, 72 und 120 Stunden postoperativ jeweils nach der Spirometrie abgenommen. Falls vorhanden, wurde das Blut für die Blutgasanalyse aus einem arteriellen Zugang entnommen. Andernfalls wurde eine kapillare Blutgasanalyse aus dem Ohrläppchen entnommen. Dazu wurde die

Durchblutung des Ohrläppchens zuvor mit Finalgonsalbe, welche 10 Minuten Einwirkzeit hatte, gefördert. Vor dem Nadelstich wurde das Ohrläppchen desinfiziert. Der erste Blutstropfen wurde abgewischt und das Blut in einer Kapillare möglichst luftblasenfrei gesammelt. Das Blut in der Kapillare wurde vor der Blutgasanalyse mit einem Magnetstab gemischt. Sollte der Patient Sauerstoff per Maske oder Nasenbrille erhalten haben, wurde dieser mindestens 10 Minuten vor der Abnahme einer Blutgasanalyse abgestellt, um die Blutgase unter Raumluft zu messen. Falls die peripher gemessene Sättigung innerhalb der 10 Minuten ohne Sauerstoffmaske unter 85% fiel, wurde die BGA sofort abgenommen und dem Patienten die Sauerstoffmaske wieder aufgesetzt.

2.5.2 Atemwegssituation

Am ersten, dritten und fünften postoperativen Tag wurde evaluiert, ob der Patient mechanisch beatmet war oder spontan atmete. Dabei wurde zwischen einer Spontanatmung mit oder ohne Sauerstoff-Insufflation, einer nicht invasiven Beatmung via Atemmaske oder einer kontrollierten Beatmung mittels Tubus unterschieden. Die inspiratorische Sauerstoff-Fraktion wurde zu den gleichen Zeitpunkten erfasst.

2.5.3 Andere Messparameter zum Verlauf der Erholung des Patienten

Das Ausmaß der Erholung eines Patienten wurde 24, 72 und 120 Stunden postoperativ mithilfe folgender Parameter evaluiert: Zeitpunkt der ersten Mobilisation aus dem Bett, des ersten postoperativer Stuhlgangs, Ausprägung von Übelkeit und Erbrechen, Schmerzstärke in Ruhe und bei tiefer Inspiration. Die Schmerzstärke wurde zu den genannten Zeitpunkten mittels einer numerischen Analogskala (0-10) eingeschätzt. Dabei entsprach „0“ keinem Schmerz und „10“ dem stärksten vorstellbaren Schmerz.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes oder ein eventuelles Todesdatum wurden dem elektronischen Datenmanagement-System des Krankenhaussystems entnommen.

2.6 Primäre und Sekundäre Endpunkte

Primäre Endpunkte waren die Werte, die während der Spirometrie gemessen wurden:

- forcierte Vitalkapazität (FVC)
- forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁)

Sekundäre Endpunkte waren:

- die Beatmungsdauer, gemessen in Stunden vom Intubations- bis zum Extubationszeitpunkt
- die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation
- die Oxygenierung
- die Inzidenz von Hypoxämien mit einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$
- postoperative pulmonale Komplikationen, definiert als:
 - Ateminsuffizienz: $\text{PaO}_2 \leq 50$ mmHg unter Raumluft oder $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mmHg unter Spontanatmung
 - Reintubation aufgrund einer respiratorischen Erschöpfung
 - Pneumonie mit neu aufgetretenen Infiltraten auf der Röntgen-Thorax-Aufnahme kombiniert mit zwei weiteren Kriterien binnen 24 Stunden:
 - Temperatur > 38.5 °C
 - Leukozytenzahl > 10.0000 / μl
 - Bakteriennachweis im Sputum oder Trachealsekret
 - Unerwartete mechanische Beatmung von mehr als 24 Stunden Dauer
 - Pneumothorax
- Übelkeit und Erbrechen
- erste Mobilisation aus dem Bett
- erster postoperativer Stuhlgang
- die Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Organversagen
- Krankenhausmortalität

2.7 Stichprobenumfang, Fallzahlkalkulation

Die Fallzahlkalkulation für den Stichprobenumfang basierte auf den zu erwartenden Unterschieden zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der primären Endpunkte, FEV₁ und der FVC. Wir nahmen 20% als eine klinisch relevante Differenz für die postoperativen FEV₁ oder FVC an. Die Fallzahlkalkulation ergab eine Studienteilnehmerzahl von 50 Patienten pro Gruppe. Damit hatten wir eine Wahrscheinlichkeit von 85%, um eine statistisch signifikante Reduktion der FVC um 20% zu finden und eine Wahrscheinlichkeit von 88%, um eine statistisch signifikante Reduktion der FEV₁ um 20% zu finden. Da es sich bei FEV₁ und FVC um zwei kombinierte Endpunkte handelte, korrigierten wir nach Bonferroni das Signifikanzniveau auf p-Werte < 0.025 an. Für die explorativen sekundären Endpunkte wurde ein p < 0.05 als statistisch signifikant angesehen.

2.8 Randomisierung und Verblindung

Die Randomisierung erfolgte mittels computergenerierter Randomisierungscodes, die in Blöcken für jeweils zehn Teilnehmer generiert wurden. Die Randomisierungscodes wurden in blickdichten Briefumschlägen verschlossen aufbewahrt. Der jeweilige Briefumschlag wurde erst mit Eintreffen des Patienten im Narkoseeinleitungsraum geöffnet. Durch den im Briefumschlag befindlichen Randomisierungscode wurde der Patient einer der beiden Beatmungsgruppen zugeteilt.

Patienten und postoperative Untersucher waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit und damit gegenüber der Studienintervention verblindet. Dies bedeutet, dass weder der Patient, noch der postoperative Untersucher wussten, welcher Beatmungsgruppe der Patient intraoperativ zugeteilt gewesen war. Auch auf Nachfragen von Patienten wurden vor Studienabschluss keine Informationen dazu erteilt. Diejenigen Untersucher, welche einen Patienten intraoperativ betreut hatten, durften die Patienten postoperativ nicht visitieren.

2.9 Statistische Methoden

Für den primären Endpunkt nahmen wir als Nullhypothese an, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Spirometrie (FEV₁ und FVC) zwischen der Gruppe mit hohem Tidalvolumen und der Gruppe mit niedrigem Tidalvolumen gibt. Um die FEV₁ und die FVC zwischen beiden Interventionsgruppen zu vergleichen, wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat oder dem Fishers Exakt Test überprüft. Wiederholte Messungen wurden mit einem T-Test für verbundene Stichproben mit Bonferoni Korrektur oder einer repeated measures ANOVA verglichen.

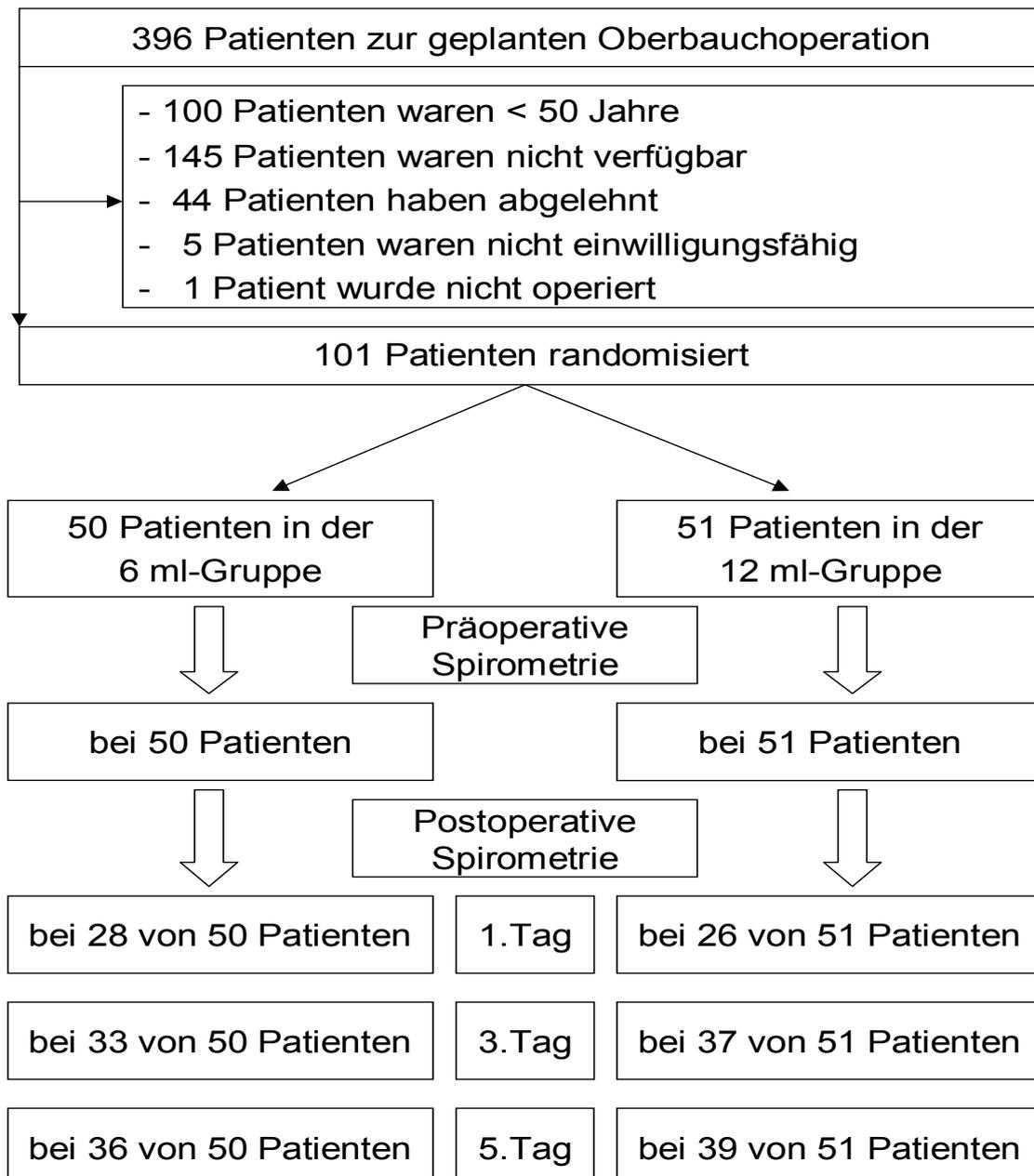
3 Ergebnisse

In dieser Studie wurden insgesamt 101 Patienten untersucht.

3.1 Studienprofil

Die Patienten rekrutierten wir aus der im Studienprofil dargestellten Grundgesamtheit (siehe Abbildung 2).

Abb. 2: Studienprofil mit der Anzahl an Spirometrien modifiziert nach (15)



Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

3.2 Charakterisierung der Patienten

Die präoperativ erhobenen demographischen Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Präoperative demographische Daten modifiziert nach (15)

| | | 6 ml-Gruppe | 12 ml-Gruppe |
|--|---------------------------|-------------|--------------|
| Patientenanzahl (n) | | 50 | 51 |
| Patientenalter (Jahre) | | 68 ± 8 | 68 ± 9 |
| Männer (n) | | 36 (72%) | 39 (76%) |
| Größe (cm) | | 173 ± 8 | 175 ± 10 |
| Gewicht (kg) | | 79 ± 16 | 77 ± 22 |
| Raucher (n) | | 15 (30%) | 12 (24%) |
| ASA - Klassifikation | II | 15 | 14 |
| | III | 34 | 35 |
| | IV | 1 | 2 |
| Herzinsuffizienz (n) | | 4 (8%) | 3 (6%) |
| Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (n) | | 4 (8%) | 2 (4%) |
| Asthma bronchiale (n) | | 2 (4%) | 2 (4%) |
| Medikation: | β-Blocker (n) | 12 (24%) | 11 (22%) |
| | Aspirin (n) | 9 (18%) | 11 (22%) |
| | langwirksame Nitrate (n) | 1 (2%) | 3 (6%) |
| | ACE-Hemmer (n) | 11 (22%) | 17 (33%) |
| | Diuretika (n) | 10 (20%) | 11 (22%) |
| | Calcium-Kanal-Blocker (n) | 3 (6%) | 6 (12%) |
| | Insulin (n) | 6 (12%) | 7 (14%) |
| | Digoxin (n) | 2 (4%) | 0 |
| | Lungenfunktion: | FVC (l) | 3,04 ± 1,0 |
| FEV ₁ (l) | | 2,30 ± 0,8 | 2,37 ± 0,6 |
| Blutgasanalyse: | Hämoglobin (g/dl) | 10,8 ± 1,9 | 10,8 ± 2,6 |
| | Hämatokrit (%) | 34 ± 6 | 33 ± 6 |
| | PaO ₂ (mmHg) | 82 ± 14 | 83 ± 13 |
| | PaCO ₂ (mmHg) | 37 ± 4 | 37 ± 4 |
| | Base Excess | 1,49 ± 1,9 | 1,26 ± 2,6 |
| | Bikarbonat (mmol/l) | 26 ± 1,6 | 21 ± 2,1 |
| | pH | 7,45 ± 0,03 | 7,44 ± 0,03 |

Die Daten sind dargestellt als Absolutwerte und Prozentangaben in Klammern oder als Mittelwerte ± Standardabweichung. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. n = Anzahl Patienten pro Gruppe; FVC = forcierte Vitalkapazität; FEV₁ = forcierte Einsekundenkapazität; PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO₂ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck; ASA = American Society of Anesthesiologists

3.3 Postoperative Lungenfunktion

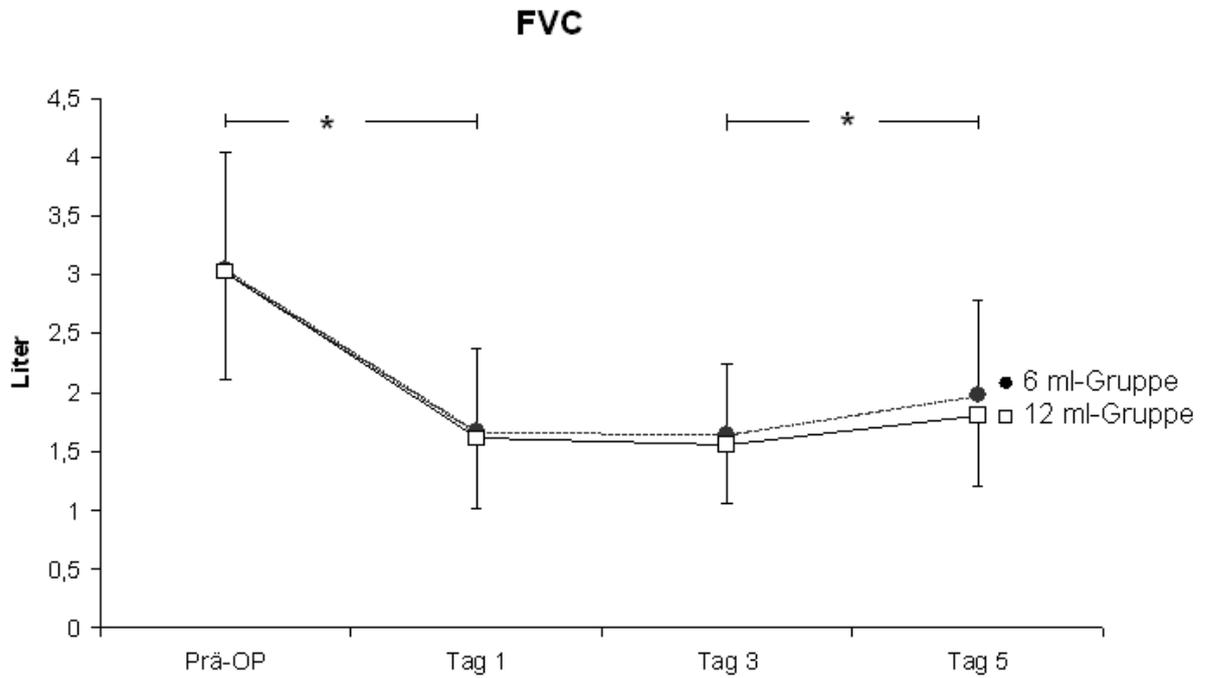
Es gab keine klinisch relevanten oder statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Parameter der postoperativen Lungenfunktion:

3.3.1 Spirometrische Lungenfunktion

Die am ersten, dritten und fünften postoperativen Tag gemessenen FVC- und FEV₁-Werte unterschieden sich zwischen der 6 ml- und der 12 ml-Gruppe nicht signifikant voneinander (siehe Abbildung 3). In beiden Gruppen fielen die FVC und FEV₁ postoperativ im Vergleich zum präoperativen Wert signifikant ab (jeweils $p < 0,01$). Erst am fünften postoperativen Tag kam es im Vergleich zum dritten postoperativen Tag in beiden Gruppen gleichermaßen zu einem signifikanten Anstieg der FVC und FEV₁ (jeweils $p < 0,01$) (siehe Abbildung 3). Die Anzahl an durchgeführten Spirometriemessungen war zu keinem Messzeitpunkt zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 2).

Abb. 3: Lungenfunktionswerte beider Gruppen im zeitlichen Verlauf

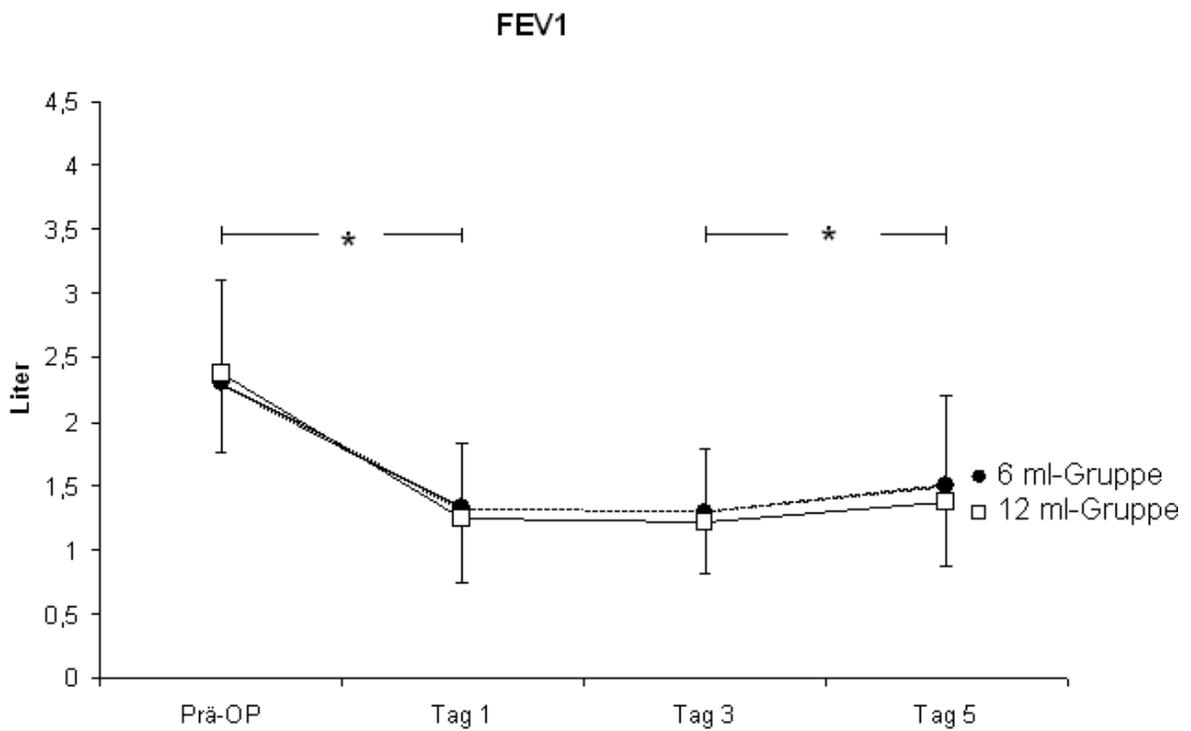
3 a)



* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten ($p < 0,01$).

Die Daten sind dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichung.

3 b)



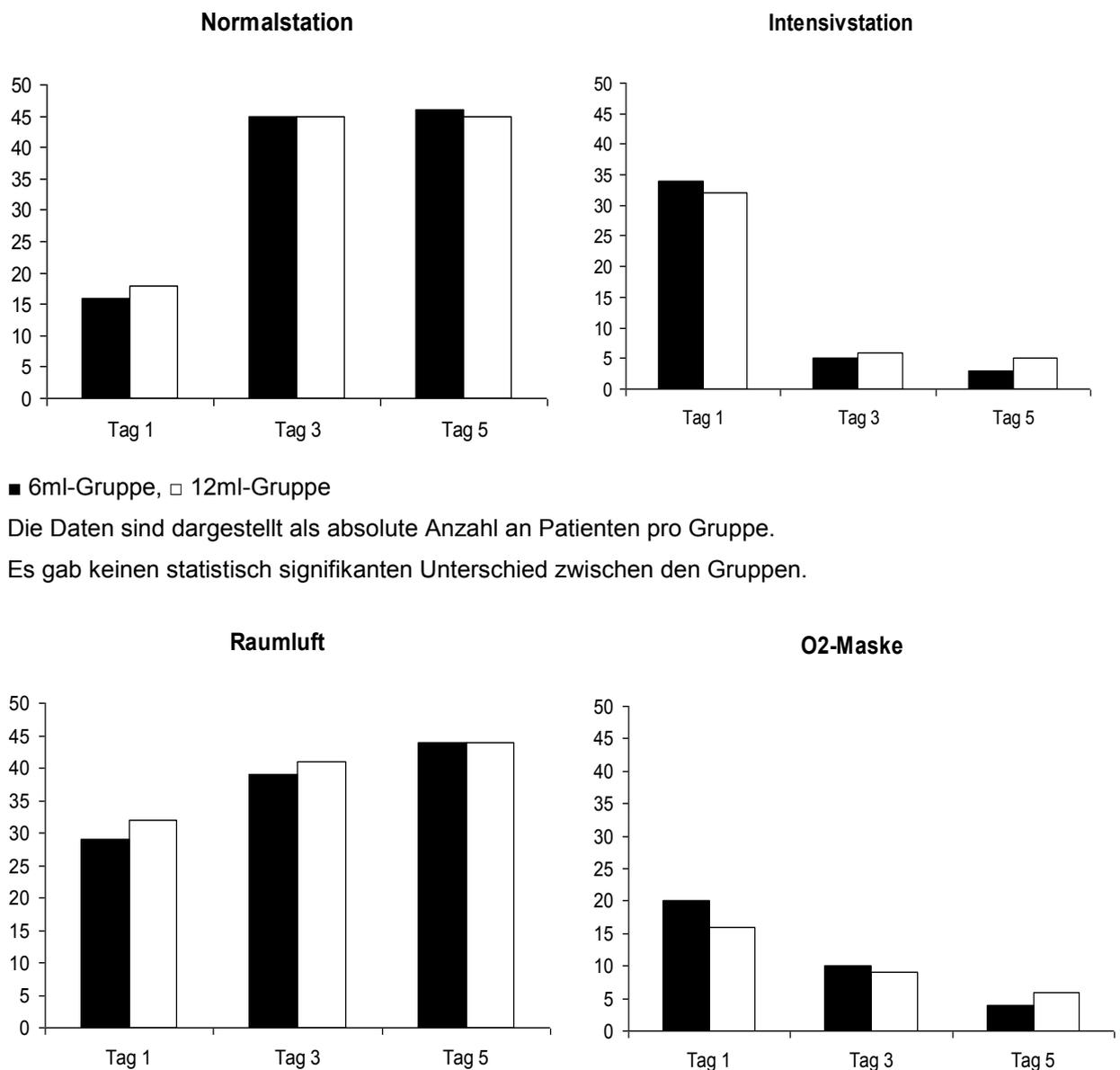
* signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten ($p < 0,01$).

Die Daten sind dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichung.

3.3.2 Andere Messparameter zum Verlauf der pulmonalen Funktion

Der postoperative Aufenthaltsort, also die Anzahl an Patienten, welche auf der Intensivstation oder der Normalstation lagen und der Sauerstoffbedarf, gemessen als Anzahl von spontan atmenden Patienten pro Gruppe, welche Raumluft atmeten oder eine Sauerstoff-Gabe via Maske erhielten, zeigte am ersten, dritten und fünften Tag keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Abbildung 4).

Abb. 4: Aufenthaltsort und Sauerstoffbedarf bei spontan atmenden Patienten im zeitlichen Verlauf

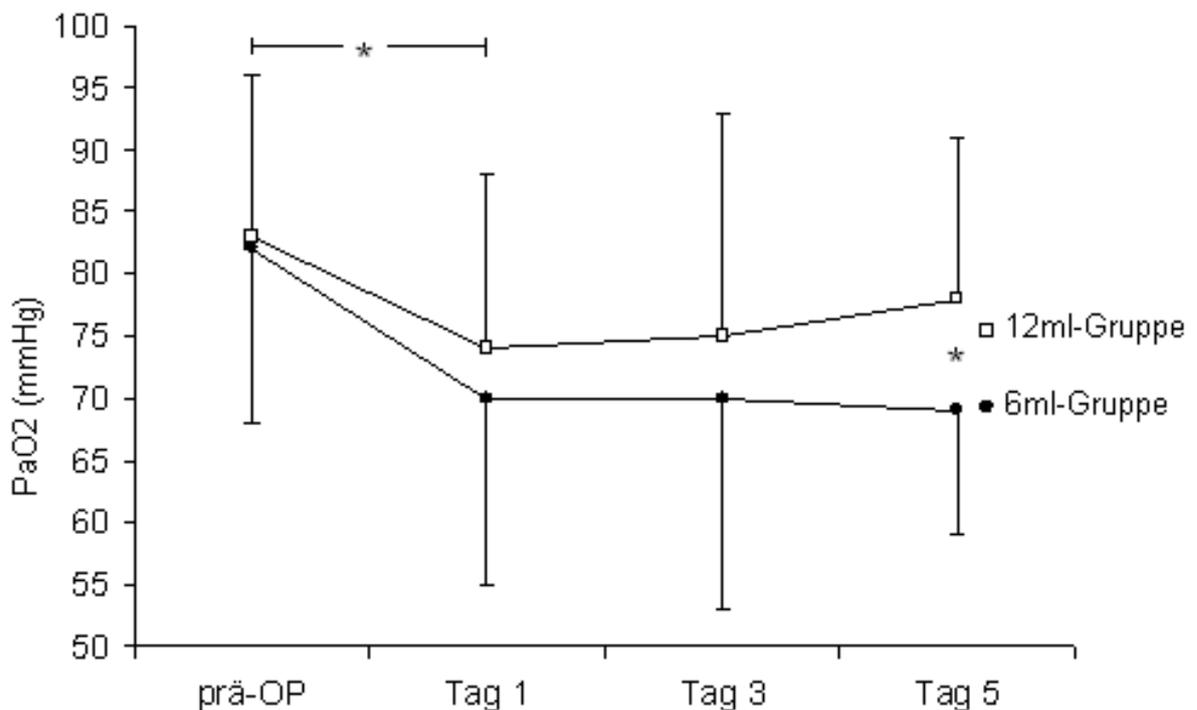


Am ersten postoperativen Tag waren in der 12 ml-Gruppe noch zwei Patienten und in der 6 ml-Gruppe ein Patient intubiert ($p = 0,56$). Am dritten und fünften postoperativen Tag war je Gruppe noch ein Patient intubiert ($p = 0,98$). Damit war die Anzahl an intubierten Patienten zu keinem Messzeitpunkt zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich.

3.3.3 Oxygenierung

Der Sauerstoffpartialdruck unter Raumluft im arteriellen oder arterialisierten Blut ist in Abbildung 5 dargestellt. Am ersten postoperativen Tag waren die Werte im Vergleich zum präoperativen Wert signifikant ($p < 0,01$) vermindert. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen am ersten und dritten postoperativen Tag. Am fünften postoperativen Tag war der Sauerstoffpartialdruck unter Raumluft in der 12 ml-Gruppe signifikant höher als in der 6 ml-Gruppe ($p < 0,01$).

Abb. 5: Sauerstoffpartialdruck unter Raumluft im zeitlichen Verlauf



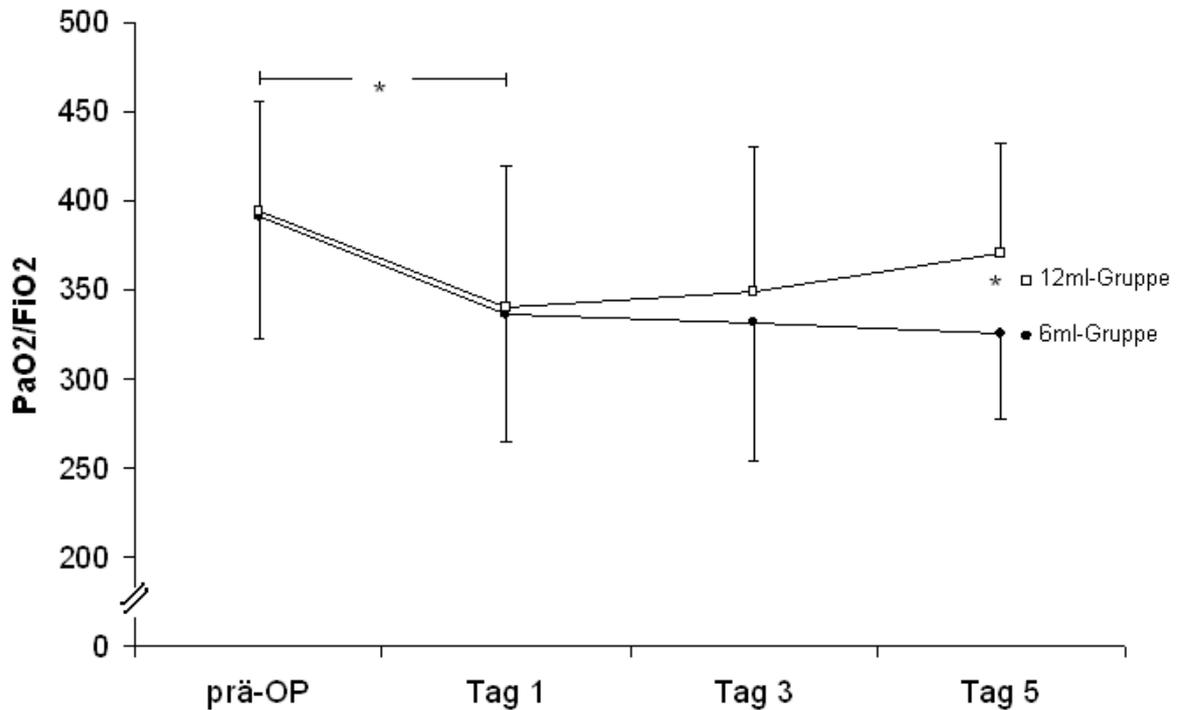
* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,01$)

Die Daten sind dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichung.

Die Relation von Sauerstoffpartialdruck zur inspiratorischen Sauerstoff-Fraktion ist in Abbildung 6 dargestellt. Der Quotient von PaO_2/FiO_2 fiel am ersten postoperativen Tag im Vergleich zum präoperativen Wert in beiden Gruppen signifikant ab. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen am ersten und dritten

postoperativen Tag. Am fünften postoperativen Tag war der unter Raumluft gemessene Sauerstoffpartialdruck in der 12 ml Gruppe signifikant höher als in der 6 ml Gruppe ($p < 0,01$).

Abb. 6: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ im zeitlichen Verlauf



* statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,01$)

Die Daten sind dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichung.

3.3.4 Postoperative pulmonale Komplikationen

Postoperative pulmonale Komplikationen traten in beiden Gruppen selten auf. Die Häufigkeiten waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich voneinander (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Postoperative pulmonale Komplikationen modifiziert nach (15)

| | 6 ml-Gruppe (n=50) | 12 ml-Gruppe (n=51) |
|---|-----------------------|------------------------|
| Ateminsuffizienz | 7 | 3 |
| Unerwartete mechanische Beatmung > 24 Stunden | 0 | 0 |
| Reintubation aufgrund einer Ateminsuffizienz | 0 | 1 |
| Pneumonie | 5 | 6 |
| Pneumothorax | 2 | 1 |
| Gesamtanzahl der Patienten | 13 | 11 |

Die Daten sind dargestellt als absolute Anzahl an Patienten pro Gruppe.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Bei einem Patienten aus der 6 ml-Gruppe traten zwei unterschiedliche postoperative pulmonale Komplikationen auf. Daraus ergibt sich eine Gesamtanzahl von 14 postoperativen pulmonalen Komplikationen bei 13 Patienten in der 6 ml-Gruppe.

3.4 Weitere klinische Endpunkte

Weitere klinische Endpunkte sind in Tabelle 5 dargestellt. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 5: Weitere klinische Endpunkte modifiziert nach (15)

| | 6 ml-Gruppe (n=50) | 12 ml-Gruppe (n=51) |
|--|-----------------------|------------------------|
| Unmittelbar postoperative Aufnahme auf die Intensivstation (n) | 31 | 30 |
| Dauer des ersten Intensivaufenthaltes (d) | 4 ± 10 | 3 ± 4 |
| Wiederaufnahme auf die Intensivstation (n) | 7 | 7 |
| Sekundäre Aufnahme auf die Intensivstation (n) | 3 | 0 |
| Gesamtdauer des Intensivaufenthaltes (d) | 9 ± 17 | 5 ± 8 |
| Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes (d) | 30 ± 15 | 25 ± 15 |
| Intensivstation-freie Krankenhaustage (d) | 23 ± 17 | 18 ± 12 |
| Neu aufgetretene Herzinsuffizienz (n) | 2 | 2 |
| Herzrhythmusstörungen (n) | 7 | 6 |
| Akute Myokardinfarkte (n) | 0 | 2 |
| Kardiopulmonale Reanimation (n) | 2 | 1 |
| Ateminsuffizienz (n) | 10 | 6 |
| Acute respiratory distress syndrome (n) | 1 | 0 |
| Niereninsuffizienz (n) | 5 | 3 |
| Venöse Embolisation/Thrombose (n) | 4 | 1 |
| Wundheilungsstörung/Wundinfektion (n) | 12 | 17 |
| Krankenhausmortalität (n) | 3 | 5 |

Die Daten sind dargestellt als Absolutwerte oder Mittelwerte ± Standardabweichung.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

n = Anzahl an Patienten pro Gruppe; d = Tage

4 Diskussion

4.1 Interpretation

Unsere Untersuchung zeigt, dass eine intraoperative Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen von 6 ml/kg PBW im Vergleich zu 12 ml/kg PBW die postoperative Lungenfunktion nach großen allgemeinchirurgischen Oberbauchoperationen nicht verbessert. Unabhängig vom gewählten intraoperativen Tidalvolumen war die Lungenfunktion der Patienten während der ersten fünf postoperativen Tage deutlich beeinträchtigt. Diese Beeinträchtigung konnte auch durch die intraoperative Beatmung mit 6 ml/kg nicht positiv beeinflusst werden.

Trotz Anwendung eines manuellen Rekrutierungsmanövers vor Extubation war die postoperative Abnahme der FVC und der FEV₁ bei allen Patienten beider Behandlungsarme deutlich ausgeprägter als erwartet (9;86). Die in dieser Arbeit gemessene Beeinträchtigung der Lungenfunktion ist vergleichbar mit denen von Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen (87;88). Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen einer Multicenterstudie, wonach Oberbauchoperationen und Thoraxeingriffe beide maßgeblich die postoperative Lungenfunktion beeinflussen (89). Beide Arten von Operationen wurden in einen neuen individuellen Risikoscore, den ARISCAT-Score, für postoperative pulmonale Komplikationen einbezogen (89). Lungenfunktionseinschränkungen nach Eingriffen am Oberbauch sind daher weiterhin ein klinisch relevantes Problem, welches durch die Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen nicht verringert werden kann. Mögliche Gründe für diese postoperative Beeinträchtigung der Lungenfunktion sind eine geringere Aktivität der Atemmuskulatur, eine Funktionsstörung des Diaphragmas, eine geringere Lungencompliance und eine schmerzbedingte flachere Atmung (61). Eine Differenzierung der spirometrisch gemessenen Lungenfunktionseinschränkung in eine pulmonal bedingte und eine schmerzbedingte Reduktion der FEV₁ und FVC ist nicht möglich.

Die Ergebnisse dieser vorliegenden Studie zeigen, dass die intraoperative Beatmung mit einem kleinen Tidalvolumen im Vergleich zu einem konventionell hohen Tidalvolumen nicht als „Prophylaxe“ für postoperative pulmonale Komplikationen geeignet ist.

Wichtige potentielle Störfaktoren hinsichtlich der postoperativen Lungenfunktion, wie das Ausmaß von Schmerzen oder Übelkeit und der Zeitpunkt der ersten Mobilisation

waren in unserer Studie zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Lagerung des Patienten in dreißig Grad Oberkörperhochlage konnte in beiden Gruppen gleichermaßen problemlos durchgeführt werden. Eine gruppenspezifische Beeinflussung der postoperativen Lungenfunktion und speziell der spirometrischen Messwerte durch diese Faktoren ist daher nicht anzunehmen.

Diese Studie war darauf ausgelegt, einen 20%igen Unterschied in der Lungenfunktion zwischen den Gruppen aufzudecken. Wir nahmen an, dass ein 20%iger Unterschied klinisch relevant sei, da ähnliche Unterschiede hinsichtlich der Lungenfunktion bereits nach anderen Interventionen in der Anästhesie- oder Operationstechnik gezeigt werden konnten (9;90). Aufgrund postoperativer Schmerzen, Ablehnung der Spirometrie durch den Patienten, im Falle von Re-Intubationen oder Re-Operationen konnten zu jedem postoperativen Zeitpunkt weniger Patienten als geplant mittels Spirometrie untersucht werden. Dies betraf insbesondere die erste postoperative Spirometrie. Obwohl die Fallzahl damit unter der angestrebten Anzahl liegt, geben unsere Daten keinen Anhalt für einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen. Unsere Posthoc Analyse hat gezeigt, dass wir mit der tatsächlich beobachteten Varianz eine 80%ige Power hatten, um einen 25%igen Unterschied zwischen den Gruppen zu zeigen. Kleinere Unterschiede zwischen den Gruppen können wir daher nicht sicher ausschließen.

4.2 Einordnung unserer Befunde in den thematischen Kontext

4.2.1 Beatmungsinduzierte Lungenschäden an Intensivpatienten

Unsere Beobachtungen stehen im Gegensatz zu Untersuchungen an Intensivpatienten, bei denen der schädigende Einfluss eines hohen Tidalvolumens auf die Lungenfunktion gezeigt werden konnte (29;49;50). Hierbei kam es beim niedrigen Tidalvolumen seltener zum akuten Lungenversagen (13,5% versus 2,6%, $p = 0,01$) und einer geringeren Freisetzung von Entzündungsfaktoren (49). Wie auch in unserer Studie war der PEEP mit etwa 7 cmH₂O in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (49). Als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lungenversagens konnte neben den hohen Tidalvolumina in einer retrospektive Analyse außerdem ein PEEP von mehr als 5 cmH₂O und ein Beatmungsspitzenruck von mehr als 30 cmH₂O identifiziert werden (50). Insbesondere bei schwer vorgeschädigten Lungen, wie denen von ARDS-Patienten, gilt die Wirkung eines kleinen Tidalvolumens als lungenprotektiv (13;47). Die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen unserer Studie und Studien an ARDS-Patienten ist unter anderem durch

die unterschiedliche Studienpopulation erklärbar. ARDS-Patienten haben große unbelüftete Lungenareale, aber nur kleine Bereiche der Lunge werden normal ventiliert – die so genannte „Babylunge“ (91). Das Tidalvolumen muss deshalb bei ARDS-Patienten dieser „Babylunge“ angepasst werden, woraus ein adäquates Tidalvolumen von ≤ 6 ml/kg PBW resultiert (92). So konnte bereits gezeigt werden, dass bei schwer vorgeschädigten Lungen sogar niedrige Tidalvolumina von nur 6 ml/kg PBW einen beatmungsassoziierten Lungenschaden induzieren können. Wird ein niedriges Tidalvolumen in das sehr kleine Areal normalen Lungengewebes appliziert, ist es möglich, auch damit die „Babylunge“ zu überdehnen. Die mögliche schädigende Wirkung eines kleinen Tidalvolumens bei Patienten mit großen unbelüfteten Lungenarealen wird deshalb oft unterschätzt (92). Verglichen mit ARDS-Patienten oder anderen kritisch kranken Patienten, war unsere Studienpopulation jedoch relativ gesund, sodass ein niedriges Tidalvolumen möglicherweise bei dieser speziellen Population keine Vorteile bietet. Nach Berechnungen von Gattinoni et al. ist bei Lungengesunden eine schädigende Wirkung erst ab einem Tidalvolumen von mehr als 17 ml/kg zu erwarten (43).

Ein weiterer wesentlicher Unterschied unserer Studie im Vergleich zu bereits publizierten Ergebnissen liegt in der Höhe der Beatmungsdrücke. Metanalysen der ARDS-Studien haben ergeben, dass die Verwendung eines niedrigen Tidalvolumens nur dann der Verwendung hoher Tidalvolumina überlegen ist, wenn der endinspiratorische Plateaudruck einen Wert von 30 cmH₂O übersteigt (93). In unserer Studie gab es im Atemwegsdruck nur geringe Unterschiede von 1 bis 2 cmH₂O zwischen den Gruppen. Ein Plateaudruck von 30 cmH₂O wurde in beiden Gruppen nicht überschritten. Neuere Untersuchungen an Intensivpatienten haben festgestellt, dass sich der transpulmonale Druck als Surrogatparameter für eine Lungenschädigung besser eignet als der Plateaudruck (53). In unserer Studie wurde der transpulmonale Druck nicht gemessen. Allerdings ist bei einem Unterschied im Atemwegsmitteldruck von nur einem mbar kein signifikanter Unterschied im transpulmonalen Druck als Erklärung zu erwarten. Vielmehr muss dem Faktor Zeit eine größere Bedeutung beigemessen werden.

ARDS-Patienten werden über Tage mit lungengefährdenden Beatmungsdrücken, -volumina und –zeitkonstanten beatmet. Offensichtlich reicht bei Lungengesunden die intraoperative Beatmungszeit mit hohen Beatmungsdrücken nicht aus, um signifikante, messbare und womöglich klinisch relevante Schäden zu induzieren. Die intraoperative Beatmungsdauer von durchschnittlich 8,5 Stunden könnte deshalb

potenziell noch zu kurz gewesen sein, um differenzierte Effekte niedriger Tidalvolumina nachweisen zu können. In einer Studie an Intensivpatienten traten nach einer Beatmungszeit von $1,9 \pm 1,1$ Tagen unter hohem Tidalvolumen signifikant häufiger akute Lungenversagen auf (49). Während bei einer intraoperativen Beatmungsstudie an herzchirurgischen Patienten bereits nach einer mittleren Beatmungszeit von 7,5 bis 10,7 Stunden in der Folge signifikant mehr Reintubationen bei hohem Tidalvolumen auftraten (5). In beiden Studien war das PEEP-Niveau, wie auch in unserer Studie, zwischen den Tidalvolumina nicht signifikant unterschiedlich (5;49). Ab welcher minimalen Beatmungszeit ein potenzieller Nutzen eines niedrigen Tidalvolumens erstmals auftritt, ist noch nicht geklärt. Selbst in tierexperimentellen Studien war die Dauer bis zum beatmungsassoziierten Lungenschaden sehr variabel (18 – 2,784 min) (94).

4.2.2 Beatmungsinduzierte Lungenschäden nach intraoperativer Beatmung

Studien zum Einfluss der intraoperativen Beatmung mit unterschiedlichem Tidalvolumen auf die Lunge liefern kontroverse Ergebnisse (1-8;51;52;54;95;96).

In einer groß angelegten observationellen Studie an 3434 herzchirurgischen Patienten konnte ein intraoperatives Tidalvolumen von über 10 ml/kg PBW als ein Risikofaktor für eine verlängerte Beatmungsdauer, eine erhöhte hämodynamische Instabilität, eine erhöhte Anzahl an Nierenversagen sowie eine verlängerte Intensivaufenthaltsdauer identifiziert werden (96). In dieser Studie wurden die Patienten anhand des zum Zeitpunkt der Ankunft auf der Intensivstation applizierten Tidalvolumens in eine von drei Gruppen eingeteilt: 1) niedriges Tidalvolumen von weniger als 10 ml/kg PBW, 2) konventionelles Tidalvolumen von 10 bis 12 ml/kg PBW und 3) hohes Tidalvolumen von über 12 ml/kg PBW. Hier ist kritisch anzumerken, dass bei dieser Studie keine intraoperativen Daten dokumentiert wurden. Eine Differenz zwischen dem intraoperativ verwendeten Tidalvolumen und dem Tidalvolumen, das bei Ankunft auf der Intensivstation appliziert wurde, kann demnach nicht ausgeschlossen werden, sodass das Auftreten von postoperativen Komplikationen nicht sicher auf das intraoperativ eingestellte Tidalvolumen zurückgeführt werden kann. Zudem wurden die PEEP-Werte in den entsprechenden Gruppen zu keinem Zeitpunkt erfasst, sodass die Vergleichbarkeit der Gruppen in dieser Studie stark eingeschränkt ist.

Es sind bisher erst zwei Studien publiziert, welche ein Studiendesign ähnlich dem unseres Projektes verwendet und klinisch relevante Endpunkte untersucht haben. Sundar et al. haben an 149 herzchirurgischen Patienten, die intraoperativ mit einem Tidalvolumen von 6 oder 10 ml/kg PBW und einem PEEP von 5 cmH₂O in beiden Gruppen beatmet wurden, untersucht, ob sich die Zeit bis zur Extubation signifikant unterscheidet. Für diesen primären Endpunkt gab es keinen signifikanten Unterschied. Nur hinsichtlich eines sekundären Endpunktes wurde ein signifikanter Unterschied gezeigt (5). So war die Anzahl an intubierten und reintubierten Patienten nach sechs bis acht Stunden postoperativ in der Gruppe mit niedrigem Tidalvolumen signifikant geringer (5). Im Hinblick auf diese Arbeit ist kritisch anzumerken, dass es kein standardisiertes Weaning-Protokoll gab, obwohl die Dauer bis zur Extubation als primärer Endpunkt diente. Offensichtlich wird hier die Bedeutung eines sekundären Endpunktes in der Beurteilung der Studienergebnisse sehr hervorgehoben (56). In unserer Studie gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der postoperativen Anzahl an intubierten und reintubierten Patienten. Eine weitere Studie an 44 Patienten mit koronarer Bypass-Operation zeigte ein ähnliches Resultat wie unsere Untersuchung. Die Beatmung mit einem Tidalvolumen von 6 oder 10 ml/kg erbrachte bei gleichem PEEP von 5 cmH₂O keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der am siebten postoperativen Tag gemessenen FEV₁ und FVC. Die Intubationsdauer, die Reintubationsrate, die Krankenhausaufenthaltsdauer, sowie die Mortalitätsrate waren zwischen den Gruppen gleich (3).

Bis jetzt bleibt unklar, mit welchen Tidalvolumina Anästhesisten „routinemäßig“ intraoperativ beatmen. Es scheint, dass im klinischen Alltag nur noch selten ein Tidalvolumen über 10 ml/kg angewendet wird. Um den potenziellen Effekt zwischen den Gruppen zu vergrößern, haben wir ein Tidalvolumen von 12 ml/kg PBW gewählt. In unserer Studie konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick auf die postoperative Lungenfunktion gezeigt werden. Ein Vergleich zwischen einem Tidalvolumen von nur 10 ml/kg und einem Tidalvolumen von 6 ml/kg würde demnach wahrscheinlich auch keine Unterschiede ergeben.

4.2.3 Bedeutung des PEEP für den Vergleich verschiedener Tidalvolumina

Andere Studien zur intraoperativen Beatmung konnten zwar bei niedrigem Tidalvolumen signifikant niedrigere Zytokinlevel (4), weniger Lungenepithelschäden (2), oder eine erhöhte Aktivität der pulmonalen Koagulation messen (95). In diesen

Studien wurde jedoch zwischen den Beatmungsgruppen nicht nur ein unterschiedliches Tidalvolumen, sondern auch immer ein unterschiedlicher PEEP verwendet (2;4;95). Typischerweise wird dabei die Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen mit einem hohen PEEP, die Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen mit geringem oder gar keinem PEEP kombiniert. Da der PEEP die Lungenfunktion jedoch maßgeblich beeinflusst (50), können die Ergebnisse in den vorher genannten Studien nicht allein auf den Unterschied des Tidalvolumens zurückgeführt werden. Klinisch gebräuchliche PEEP liegen typischerweise zwischen 3 bis 10 cmH₂O.

Eine wichtige Arbeit in diesem Zusammenhang ist die Studie von Chu et al., bei der die Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen **ohne** PEEP durch das zyklische Kollabieren und Wiedereröffnen der Alveolen eine signifikante pulmonale Inflammation generiert hat (97). Alle Patienten in unserer Studie wurden mit einem PEEP von 5 cmH₂O beatmet, um den Einfluss unterschiedlich hoher PEEP-Werte auf die Lungenfunktion zu vermeiden. Welchen Einfluss unterschiedliche intraoperativ verwendete PEEP-Werte auf die Lungenfunktion haben, wird aktuell in einer Multicenterstudie untersucht (98).

4.3 Limitationen

Die Patientenpopulation unserer Studie wurde so ausgewählt, dass sie aufgrund des hohen Alters, des ASA-Status \geq II, der Operationsdauer von mindestens drei Stunden und der Art des Eingriffes (Oberbauchoperation) ein hohes Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen aufwies (60;99;100).

In unserer Studie wurden beide Gruppen mit einem PEEP von 5 cmH₂O beatmet. Die Wahl eines höheren PEEP in beiden Gruppen oder gruppenunterschiedliche PEEP-Werte könnten einen potenziell vorhandenen Effekt vergrößern. Allerdings wäre bei unterschiedlichem PEEP eine Differenz zwischen den Gruppen nicht eindeutig auf das Tidalvolumen zurückzuführen. Die Verwendung eines PEEP von über 10 cmH₂O in beiden Gruppen hätte möglicherweise zu Interferenzen mit dem chirurgischen Vorgehen geführt. Ob ein höherer PEEP von 12 cmH₂O gepaart mit Rekrutierungsmanövern im Vergleich zu einem konventionellem PEEP von 2 cmH₂O ohne Rekrutierungsmanöver lungenprotektiv wirkt, wird zurzeit in einer Multicenterstudie untersucht (98).

Es könnte sein, dass Atelektasen, die unter der Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen möglicherweise entstanden sind, durch das Rekrutierungsmanöver vor Extubation wiedereröffnet wurden. Den lungenprotektiven Effekt eines

Rekrutementmanövers vor Extubation wollten wir unserer Studienpopulation jedoch nicht vorenthalten.

Die Motivation der Patienten während der postoperativen Lungenfunktionsprüfung könnte trotz standardisierter Vorgehensweise unterschiedlich ausgeprägt gewesen sein. Eine Beeinflussung der spirometrischen Messwerte durch mangelnde Bereitschaft der Patienten zur Mitarbeit ist deshalb nicht auszuschließen, obgleich der Sauerstoffpartialdruck, als objektiver Parameter der Lungenfunktion, postoperativ ebenfalls in beiden Gruppen deutlich erniedrigt war.

Unterschiede zwischen den Gruppen könnten möglicherweise auch erst nach dem Ende unserer Lungenfunktionsmessungen am fünften postoperativen Tag aufgetreten sein. Unser prospektiv definierter Untersuchungszeitraum endete jedoch am fünften Tag, so dass wir keine über diesen Zeitraum hinaus gehenden Daten vorliegen haben.

Die Power unserer Studie war nicht groß genug, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen im Hinblick auf sekundäre Endpunkte aufzudecken. Falls Unterschiede, auch im Sinne von Trends zu einem Effekt, in sekundären Endpunkten aufgetreten wären, wären diese für die weitere Hypothesenbildung verwendet worden.

Die Ergebnisse der Studie beziehen sich dabei auf lungengesunde ältere Patienten, die am Oberbauch operiert wurden. Sie können daher ohne weiteres nicht auf andere Patientengruppen übertragen werden.

5 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen keinen signifikanten Einfluss verschiedener intraoperativ verwendeter Tidalvolumina auf den postoperativen Verlauf der Lungenfunktion. Die Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen reduziert nicht die Einschränkung der postoperativen Lungenfunktion nach großen Oberbaucheingriffen.

6 Literaturverzeichnis/Referenzen

- (1) Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Protective ventilation attenuates postoperative pulmonary dysfunction in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **2000**; 14(5):514-518.
- (2) Determann RM, Wolthuis EK, Choi G et al. Lung epithelial injury markers are not influenced by use of lower tidal volumes during elective surgery in patients without preexisting lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2008**; 294(2):L344-L350.
- (3) Koner O, Celebi S, Balci H, Cetin G, Karaoglu K, Cakar N. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* **2004**; 30(4):620-626.
- (4) Michelet P, D'Journo XB, Roch A et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology* **2006**; 105(5):911-919.
- (5) Sundar S, Novack V, Jervis K et al. Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* **2011**; 114(5):1102-1110.
- (6) Wolthuis EK, Choi G, Dessing MC et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury. *Anesthesiology* **2008**; 108(1):46-54.
- (7) Wrigge H, Zinserling J, Stuber F et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology* **2000**; 93(6):1413-1417.
- (8) Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg* **2004**; 98(3):775-81, table.
- (9) Putensen-Himmer G, Putensen C, Lammer H, Lingnau W, Aigner F, Benzer H. Comparison of postoperative respiratory function after laparoscopy or open laparotomy for cholecystectomy. *Anesthesiology* **1992**; 77(4):675-680.
- (10) Barisione G, Rovida S, Gazzaniga GM, Fontana L. Upper abdominal surgery: does a lung function test exist to predict early severe postoperative respiratory complications? *Eur Respir J* **1997**; 10(6):1301-1308.
- (11) Chumillas MS, Ponce JL, Delgado F, Viciano V. Pulmonary function and complications after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Surg* **1998**; 164(6):433-437.
- (12) Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Postoperative pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Br J Anaesth* **1996**; 77(4):448-452.

- (13) Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* **2000**; 342(18):1301-1308.
- (14) Hoo GW. Off label, on target? *Chest* **2004**; 126(4):1022-1025.
- (15) Treschan TA, Kaisers W, Schaefer MS et al. Ventilation with low tidal volumes during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function. *Br J Anaesth* **2012**.
- (16) Larsen R. Atemzugvolumen. *Anästhesie*. München: Elsevier, Urban & Fischer, **2010**: 231.
- (17) Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir* **1982**; 18(3):419-425.
- (18) Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* **1981**; 123(6):659-664.
- (19) Klinke R, Pape HC, Silbernagel S. Lungenvolumina und Atemvolumina. *Physiologie*. Stuttgart: Thieme, **2005**: 261-263.
- (20) Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* **1993**; 16:5-40.
- (21) Herold G. *Pneumologie - Messmethoden und Lungenfunktionsparameter*. Innere Medizin. Köln: G. Herold, **2008**: 301-305.
- (22) Siafakas NM, Mitrouska I, Bouros D, Georgopoulos D. Surgery and the respiratory muscles. *Thorax* **1999**; 54(5):458-465.
- (23) Kimball WR, Carwood CM, Chang Y, McKenna JM, Peters LE, Ballantyne JC. Effect of effort pain after upper abdominal surgery on two independent measures of respiratory function. *J Clin Anesth* **2008**; 20(3):200-205.
- (24) Hubmayr RD. Setting the ventilator. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*. **1994**: 191-206.
- (25) Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis. *N Engl J Med* **1963**; 269:991-996.
- (26) Sykes MK, Young WE, Robinson BE. Oxygenation during anaesthesia with controlled ventilation. *Br J Anaesth* **1965**; 37:314-325.
- (27) Visick WD, Fairley HB, Hickey RF. The effects of tidal volume and end-expiratory pressure on pulmonary gas exchange during anesthesia. *Anesthesiology* **1973**; 39(3):285-290.

- (28) Hedley-Whyte J, Pontoppidan H, Laver MB, Bendixen HH, Hallowell P. Arterial oxygenation during hypothermia. *Anesthesiology* **1965**; 26:595-602.
- (29) Lee PC, Helmsmoortel CM, Cohn SM, Fink MP. Are low tidal volumes safe? *Chest* **1990**; 97(2):430-434.
- (30) Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med* **2006**; 32(1):24-33.
- (31) Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* **1988**; 137(5):1159-1164.
- (32) Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* **1985**; 132(4):880-884.
- (33) Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* **1998**; 157(1):294-323.
- (34) Greenfield LJ, Ebert PA, Benson DW. Effect of positive pressure ventilation on surface tension properties of lung extracts. *Anesthesiology* **1964**; 25:312-316.
- (35) Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* **1999**; 116(1 Suppl):9S-15S.
- (36) Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* **1974**; 110(5):556-565.
- (37) Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med* **2004**; 32(1):250-255.
- (38) Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* **1997**; 99(5):944-952.
- (39) Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* **1998**; 110(6):482-488.
- (40) Uhlig S. Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2002**; 282(5):L892-L896.
- (41) Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* **1999**; 282(1):54-61.
- (42) Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl* **2003**; 47:15s-25s.

- (43) Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* **2010**; 38(10 Suppl):S539-S548.
- (44) Imai Y, Parodo J, Kajikawa O et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* **2003**; 289(16):2104-2112.
- (45) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* **1994**; 149(3 Pt 1):818-824.
- (46) The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. *JAMA online* **2012**; 307.
- (47) Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **1998**; 338(6):347-354.
- (48) Hickling KG. Ventilatory management of ARDS: can it affect the outcome? *Intensive Care Med* **1990**; 16(4):219-226.
- (49) Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care* **2010**; 14(1):R1.
- (50) Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* **2005**; 31(7):922-926.
- (51) Wrigge H, Uhlig U, Baumgarten G et al. Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med* **2005**; 31(10):1379-1387.
- (52) Zupancich E, Paparella D, Turani F et al. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2005**; 130(2):378-383.
- (53) Lipes J, Bojmehrani A, Lellouche F. Low Tidal Volume Ventilation in Patients without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Paradigm Shift in Mechanical Ventilation. *Crit Care Res Pract* **2012**; 2012:416862.
- (54) Weingarten TN, Whalen FX, Warner DO et al. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* **2010**; 104(1):16-22.
- (55) Schultz MJ, Haitsma JJ, Slutsky AS, Gajic O. What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury? *Anesthesiology* **2007**; 106(6):1226-1231.

- (56) Wrigge H, Pelosi P. Tidal volume in patients with normal lungs during general anesthesia: lower the better? *Anesthesiology* **2011**; 114(5):1011-1013.
- (57) Hubmayr RD. Point: Is low tidal volume mechanical ventilation preferred for all patients on ventilation? Yes. *Chest* **2011**; 140(1):9-11.
- (58) Oczeni W. Definition und Klinik der respiratorischen Insuffizienz. *Atmen - Atemhilfen Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. **2008**: 135-141.
- (59) Bapoje SR, Whitaker JF, Schulz T, Chu ES, Albert RK. Preoperative evaluation of the patient with pulmonary disease. *Chest* **2007**; 132(5):1637-1645.
- (60) Qaseem A, Snow V, Fitterman N et al. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* **2006**; 144(8):575-580.
- (61) Dureuil B, Viires N, Cantineau JP, Aubier M, Desmots JM. Diaphragmatic contractility after upper abdominal surgery. *J Appl Physiol* **1986**; 61(5):1775-1780.
- (62) Rovina N, Bouros D, Tzanakis N et al. Effects of laparoscopic cholecystectomy on global respiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med* **1996**; 153(1):458-461.
- (63) Simonneau G, Vivien A, Sartene R et al. Diaphragm dysfunction induced by upper abdominal surgery. Role of postoperative pain. *Am Rev Respir Dis* **1983**; 128(5):899-903.
- (64) Alexander JI, Spence AA, Parikh RK, Stuart B. The role of airway closure in postoperative hypoxaemia. *Br J Anaesth* **1973**; 45(1):34-40.
- (65) Hedenstierna G. Airway closure, atelectasis and gas exchange during anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* **2002**; 68(5):332-336.
- (66) Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, Hedenstierna G. Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia. *Br J Anaesth* **1991**; 66(4):423-432.
- (67) Larsen R. Atemfunktion während der Narkose. *Anästhesie*. München: Elsevier, Urban & Fischer, **2010**: 479-480.
- (68) Rossaint R, Werner C, Zwißler B. Lungenphysiologie und Beatmung in Narkose. *Die Anästhesiologie; allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. Heidelberg: Springer, **2008**: 580-582.
- (69) Rehder K, Sessler AD, Rodarte JR. Regional intrapulmonary gas distribution in awake and anesthetized-paralyzed man. *J Appl Physiol* **1977**; 42(3):391-402.
- (70) Wahba RW. Perioperative functional residual capacity. *Can J Anaesth* **1991**; 38(3):384-400.

- (71) Hedenstierna G, Edmark L. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. *Intensive Care Med* **2005**; 31(10):1327-1335.
- (72) Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet* **1995**; 345(8962):1387-1391.
- (73) Hedenstierna G, Edmark L. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* **2010**; 24(2):157-169.
- (74) Lindberg P, Gunnarsson L, Tokics L et al. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* **1992**; 36(6):546-553.
- (75) Almarakbi WA, Fawzi HM, Alhashemi JA. Effects of four intraoperative ventilatory strategies on respiratory compliance and gas exchange during laparoscopic gastric banding in obese patients. *Br J Anaesth* **2009**; 102(6):862-868.
- (76) Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study. *Br J Anaesth* **1993**; 71(6):788-795.
- (77) Tusman G, Bohm SH, Vazquez de Anda GF, do Campo JL, Lachmann B. 'Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth* **1999**; 82(1):8-13.
- (78) Lapinsky SE, Mehta S. Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers. *Crit Care* **2005**; 9(1):60-65.
- (79) Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* **1995**; 82(6):1474-1506.
- (80) Peyton PJ, Myles PS, Silbert BS, Rigg JA, Jamrozik K, Parsons R. Perioperative epidural analgesia and outcome after major abdominal surgery in high-risk patients. *Anesth Analg* **2003**; 96(2):548-table.
- (81) Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* **2002**; 359(9314):1276-1282.
- (82) Rodgers A, Walker N, Schug S et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* **2000**; 321(7275):1493.
- (83) Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* **1998**; 86(3):598-612.
- (84) Groeben H. Epidural anesthesia and pulmonary function. *J Anesth* **2006**; 20(4):290-299.
- (85) Canet J, Gallart L, Gomar C et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* **2010**; 113(6):1338-1350.

- (86) Fagevik OM, Hahn I, Nordgren S, Lonroth H, Lundholm K. Randomized controlled trial of prophylactic chest physiotherapy in major abdominal surgery. *Br J Surg* **1997**; 84(11):1535-1538.
- (87) Hansdottir V, Philip J, Olsen MF, Eduard C, Houltz E, Ricksten SE. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. *Anesthesiology* **2006**; 104(1):142-151.
- (88) Tenling A, Joachimsson PO, Tyden H, Wegenius G, Hedenstierna G. Thoracic epidural anesthesia as an adjunct to general anesthesia for cardiac surgery: effects on ventilation-perfusion relationships. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **1999**; 13(3):258-264.
- (89) Canet J, Hardman J, Sabate S et al. PERISCOPE study: predicting post-operative pulmonary complications in Europe. *Eur J Anaesthesiol* **2011**; 28(6):459-461.
- (90) von Ungern-Sternberg BS, Regli A, Reber A, Schneider MC. Effect of obesity and thoracic epidural analgesia on perioperative spirometry. *Br J Anaesth* **2005**; 94(1):121-127.
- (91) Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* **2005**; 31(6):776-784.
- (92) Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**; 175(2):160-166.
- (93) Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* **2009**; 151(8):566-576.
- (94) Caironi P, Langer T, Carlesso E, Protti A, Gattinoni L. Time to generate ventilator-induced lung injury among mammals with healthy lungs: a unifying hypothesis. *Intensive Care Med* **2011**; 37(12):1913-1920.
- (95) Choi G, Wolthuis EK, Bresser P et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. *Anesthesiology* **2006**; 105(4):689-695.
- (96) Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussieres J, Dagenais F. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology* **2012**; 116(5):1072-1082.
- (97) Chu EK, Whitehead T, Slutsky AS. Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. *Crit Care Med* **2004**; 32(1):168-174.
- (98) Hemmes SN, Severgnini P, Jaber S et al. Rationale and study design of PROVH. *Trials* **2011**; 12:111.
- (99) Lawrence VA, Cornell JE, Smetana GW. Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systematic review

for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* **2006**; 144(8):596-608.

- (100) Canet J, Hardman J, Sabate S et al. PERISCOPE study: predicting post-operative pulmonary complications in Europe. *Eur J Anaesthesiol* **2011**; 28(6):459-461.

7 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum _____, Bea Yvonne Bastin

Unterschrift