

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

NASALER KONTINUIERLICHER POSITIVER
ATEMWEGSDRUCK BEI PATIENTEN NACH
GROSSEM THORAKALEM GEFÄSSEINGRIFF

Dissertation

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

vorgelegt von
Dennis Matthias Ritter
2016

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

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

Dekan

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Grabitz

Gewidmet meiner Ehefrau Karin Esther Maria Ritter für Ihren Langmut und Beharrlichkeit.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Detlef Kindgen-Milles, Eckhard Müller, Rolf Buhl, Hinrich Böhner, Dennis Ritter, Wilhelm Sandmann and Jörg Tarnow, Nasal-continuous positive airway pressure reduces pulmonary morbidity and length of hospital stay following thoracoabdominal aortic surgery.

Chest (2005) vol. 128 (2) pp. 821-8

I. Zusammenfassung:

In der postoperativen Phase nach chirurgischer Rekonstruktion eines thorako-abdominalen Aortenaneurysmas besteht ein hohes Risiko für schwere respiratorische Komplikationen, die zu einer erhöhten Morbidität und Letalität sowie zu einer Verlängerung des intensivmedizinischen Aufenthalts und der Krankenhausverweildauer insgesamt führen.

Im Rahmen dieser prospektiv-randomisierten klinischen Studie wurde untersucht, ob durch die prophylaktische nicht-invasive Applikation eines nasalen positiven Atemwegsdruckes (*nasal continuous airway pressure*, nCPAP) mittels Nasenmaske unmittelbar nach Extubation das Risiko pulmonaler Komplikationen reduziert und die stationäre Verweildauer reduziert werden kann. Dies wurde in Vergleich mit einer Standardbehandlung, bestehend aus Sauerstoffgabe mittels nicht-okklusiver Maske oder Nasensonde und intermittierendem nCPAP gesetzt.

Es wurden 56 Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich einem elektiven prothetischen Ersatz der thorako-abdominellen Aorta unterzogen. Sechs Patienten mussten auf Grund intraoperativer Komplikationen prolongiert beatmet werden und wurden daher ausgeschlossen, so dass die Daten von 50 Patienten auswertbar waren.

Im Anschluss an die Extubation auf der operativen Intensivstation erhielten die Patienten der Studiengruppe (n=25) für mindestens 12 bis längstens 24 Stunden nCPAP mit einem positiven end-expiratorischem Atemwegsdruck (PEEP) von 10 cm H₂O. Die Kontrollgruppe (n=25) erhielt eine Standardbehandlung, welche ein intermittierendes CPAP von 10 cm H₂O alle 4 Stunden für 10 Minuten beinhaltete.

In der Studiengruppe wurde nCPAP im Mittel für 23±3 Stunden mit einem PEEP von 10 cm H₂O appliziert. Nasales CPAP hatte keine negativen Auswirkungen auf die Hämodynamik, verbesserte aber im Vergleich zur Kontrollbehandlung den pulmonalen Gasaustausch signifikant (Anstieg der PaO₂/FiO₂ Ratio um 100, p<0,05). Die Applikation von nCPAP reduzierte signifikant pulmonale Komplikationsrate (PaO₂/FiO₂ <100, Atelektasen, Pneumonien, Reintubationsrate) verglichen mit der Kontrollgruppe (7 von 25 Patienten vs. 24 von 25 Patienten, p<0.05). Klinisch relevante Nebenwirkungen der nCPAP-Therapie traten nicht auf. Die mittlere Dauer der intensivmedizinischen Behandlung war in der Studiengruppe tendenziell kürzer als in der Kontrollgruppe (8±1 versus 12±2 Tage, n.s.). Die Gesamtverweildauer im Krankenhaus war in der Studiengruppe signifikant verkürzt (22±2 vs 35±5 Tage, p<0.05).

Schlussfolgerung:

Die prophylaktische Therapie mittels nCPAP mit einem mittleren PEEP von 10 cm H₂O reduziert im Vergleich zur Standardbehandlung signifikant die pulmonale Morbidität und die Dauer des stationären Aufenthalts nach operativer Versorgung eines thorako-abdominellen Aortenaneurysmas. Somit kann dieses Verfahren als Standardtherapie für diese Patientengruppe empfohlen werden.

II. Abkürzungsverzeichnis

cm H2O	Centimeter Wassersäule
CVP	Zentraler Venendruck
d	Tag
EK	Erythrozytenkonzentrat
FiO2	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FRC	Funktionelle Residualkapazität
g	Gramm
h	Stunde
Hosp	Krankenhaus
HR	Herzfrequenz
H2O	Wasser
iE	im Einzelnen
ICU	Intensivstation
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
L	Liter
LOS	Verweildauer des Patienten
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
min	Minuten
mm HG	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
nCPAP	Nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
PaO2	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCO2	Kohlendioxidpartialdruck
PO2	Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Atemwegsdruck
SaO2	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung

III Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

- 1.1 Allgemeine Risiken des thorako-abdominellen Aortenaneurysmas
- 1.2 Perioperative Komplikationen
- 1.3 Intensivmedizinische Besonderheiten
- 1.4 Ziele der Arbeit

2. Material und Methoden

- 2.1 Genehmigungsverfahren
- 2.2 Ausschlusskriterien
- 2.3 Studienablauf
- 2.4 Randomisierung
- 2.5 Ablaufplan Studiengruppe
- 2.5 Material
- 2.6 Abbruchkriterien
- 2.7 Ablaufplan Kontrollgruppe
- 2.8 Supportive Behandlung
- 2.9 Diagnostische Kriterien

3. Statistik

4. Ergebnisse

- 4.1 Demographische Daten
- 4.2 Hämodynamische Auswirkung von nCPAP
- 4.3 Pulmonale Auswirkung von nCPAP
- 4.4 Auswirkung auf die Behandlungsdauer

5. Diskussion

- 5.1 Pulmonale Komplikationen
- 5.2 Kardiale Komplikationen
- 5.3 Methodenkritik
- 5.4 Kostenkritik
- 5.5 Abschliessende Bewertung

1. Einleitung:

1.1 Allgemeine Risiken

Konservativ behandelte thorako-abdominale Aortenaneurysmen haben eine schlechte Prognose im Langzeitverlauf. Die häufigste Todesursache bei diesen Patienten ist eine Ruptur des Aneurysmas (1). Ein chirurgischer Ersatz der thorakoabdominellen Aorta galt lange Zeit als Standardtherapie, um die Ruptur zu vermeiden und die Operation unter elektiven Bedingungen durchführen zu können. Trotz der inzwischen erheblich verbesserten perioperativen Behandlungsmöglichkeiten gilt der Zweihöhleneingriff an der thorakoabdominellen Aorta weiter als Hochrisikoeingriff mit hoher perioperativer Morbidität. Bei vielen Patienten ist die operative Sanierung aber unvermeidbar (1-4).

1.2 Perioperative Komplikationen

Die häufigsten perioperativen Komplikationen betreffen die Lunge (5). Dies ist verständlich, da bei der thorako-abdominalen Aortenchirurgie Thorax und Abdomen eröffnet werden, wodurch eine direkte Traumatisierung der Lunge aber auch eine Schädigung des Zwerchfells als wichtigstem Atemmuskel verursacht werden kann. Respiratorische Komplikationen sind daher eine Hauptursache postoperativer Morbidität und Letalität. Sie erhöhen auch die Behandlungskosten, da die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung und die stationäre Verweildauer verlängert werden.

1.3 Intensivmedizinische Besonderheiten

Es ist daher offensichtlich, dass ein wichtiges Ziel der postoperativen intensivmedizinischen Therapie die Vermeidung respiratorischer Komplikationen ist. Ein neuer Therapieansatz ist in diesem Kontext eine nicht-invasive Atmungsunterstützung, die mit technisch einfachen Apparaturen ohne relevante Belastung für den Patienten unmittelbar nach der Extubation anwendbar ist. Ein wesentliches Ziel dieser Therapie ist die Aufrechterhaltung der funktionellen Residualkapazität (FRC) nach der Extubation. Während der invasiven Beatmungstherapie wird die FRC durch die Etablierung eines PEEP aufrechterhalten. Nach Extubation mit Verlust des PEEP unter Spontanatmung erfolgt eine Derekrutierung offener Lungenanteile, d.h. die FRC nimmt ab und der pulmonale Sauerstofftransfer verschlechtert sich. Um die arterielle Oxygenierung aufrecht zu erhalten, bedarf es daher regelmäßig der Sauerstoffgabe durch nicht okklusive Masken oder Nasensonden. Durch die Gabe von Sauerstoff kann meist der arterielle Sauerstoffgehalt normalisiert werden. Eine Sauerstoffgabe ist jedoch ein rein symptomatischer Therapieversuch, der die zu Grunde

liegende Pathophysiologie, nämlich die Reduktion der FRC, nicht behandelt. Im Gegensatz hierzu kann durch nicht-invasive Applikation eines PEEP die FRC und die Vitalkapazität effektiv erhöht werden, vor allem auch nach großen Operationen (7). Die Wiedereröffnung von Atelektasen verbessert die Oxygenierung des Blutes (8) und reduziert die Atemarbeit (9, 10).

Unter Berücksichtigung dieser Effekte scheint die nicht-invasive Anwendung von PEEP eine geeignetes Verfahren zur Prophylaxe pulmonaler Komplikationen bei Hoch-Risikopatienten zu sein.

1.4 Ziele der Arbeit

Auf Basis dieser Überlegungen führten wir daher eine prospektiv-randomisierte Studie durch, um die Effekte einer prophylaktischen Applikation von nCPAP auf die Oxygenierung des Blutes, die pulmonal bedingte Morbidität und die Dauer des stationären Aufenthalts bei Patienten nach Ersatz der thorako-abdominellen Aorta zu evaluieren. Im Folgenden wird nachgewiesen werden, dass eine prophylaktische Gabe von nCPAP nicht nur die Oxygenierung des Blutes verbessert, sondern auch die Inzidenz pulmonaler Komplikationen reduziert und die Dauer des stationären Aufenthalts verkürzt.

2. Material und Methoden:

2.1 Genehmigungsverfahren

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität (Studiennummer 1166) genehmigt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Eingeschlossen wurden über einen Zeitraum von einem Jahr alle Patienten, die zur elektiven operativen Sanierung eines thorako-abdominalen Aortenaneurysmas der Typen I - III der Crawford-Klassifikation anstanden. Es erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung über die Studie spätestens am Tag vor dem Eingriff. Nach schriftlicher Einwilligung wurden die Patienten in die Studie aufgenommen.

2.2 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien waren definiert:

- Fehlende Einwilligung
- Alter < 18 Jahre
- bullöses Emphysem der Lunge
- Dauertherapie mit Glukokortikoiden
- Kontrollierte Beatmung für mehr als 48 Stunden nach dem Eingriff

2.3 Studienablauf

Alle Patienten wurden postoperativ maschinell beatmet aus dem Operationssaal übernommen. Die Beatmung erfolgte druck-kontrolliert mit einem Atemwegsspitzenruck von maximal 35 cm H₂O, einem angestrebten Tidalvolumen von höchstens 8 ml/kg Körpergewicht, einem initialen PEEP von 10 cm H₂O sowie einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO₂), die eine arterielle Sauerstoffsättigung von >95% sicherstellte.

Sobald die Patienten normotherm und hämodynamisch stabil waren und eine operative Revision nicht notwendig erschien, wurde mit dem *Weaning* vom Beatmungsgerät begonnen. Dazu wurde die Beatmungsfrequenz reduziert bis die Spontanatmung einsetzte. Im Anschluss erfolgte ein Wechsel auf einen druckunterstützten Spontanatmungsmodus. Die Druckunterstützung wurde dann schrittweise reduziert, bis die Patienten vollständig spontan atmeten. Zur Extubation mussten die Patienten vollkommen wach sein, sollten Anweisungen Folge leisten können und mussten suffiziente Atemwegsreflexe aufweisen.

Darüber hinaus mussten folgende Kriterien für den pulmonalen Gasaustausch erfüllt sein:

- PaO₂ > 70 mm Hg bei einer FiO₂ von 0,35
- PEEP von maximal 7 cm H₂O
- PaCO₂ < 46 mm Hg bei einem PEEP von < 8 cm H₂O.

Während der Beatmung wurde bei allen Patienten täglich durch ausgebildete Physiotherapeuten eine Atemtherapie durchgeführt. Diese standardisierte Behandlung beinhaltete eine manuelle Vibrationsbehandlung zur Sekretmobilisation. Alle Patienten wurden mit erhöhtem Oberkörper gelagert und möglichst frühzeitig mobilisiert.

Unmittelbar vor der Extubation erfolgte ein standardisiertes Rekrutierungsmanöver der Lunge durch Applikation eines Atemwegsdruckes von 40 cm H₂O für 15 Sekunden.

2.4 Randomisierung

Nach Aufnahme auf die Intensivstation wurden die Patienten anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste der Studien- oder Kontrollgruppe zugeteilt.

2.5 Ablaufplan Studiengruppe

In der Studiengruppe wurde unmittelbar nach der Extubation nCPAP mit einem Atemwegsdruck von 10 cm H₂O für mindestens 12 und maximal 24h appliziert. Dieses Intervall wurde bewusst vor dem Hintergrund einer bereits durchgeführten Studie zum therapeutischen Nutzen einer nCPAP-Therapie bei postoperativen Patienten mit schwerer Oxygenierungsstörung gewählt (11). In dieser Studie wurde eine Behandlungsdauer von 12-24 Stunden als effektiv und ausreichend zur Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs bei den eingeschlossenen Patienten nachgewiesen.

2.5 Material

Die Applikation des nCPAP erfolgte mittels des Luft-Sauerstoff Mischgeräts FDF3/AC Modell Düsseldorf (Fa. B+P Beatmungsprodukte). Das Gerät entnimmt über normierte Wandanschlüsse Druckluft und Sauerstoff aus den zuführenden Leitungen. Ein kalibrierter Mischer erlaubt die Einstellung einer Sauerstoffkonzentration zwischen 21% und 100%. Das Gasgemisch kann dann mit einem Flow von bis zu 80 L/min dem Patienten zugeführt werden. Vor Durchführung der Studie wurde die Genauigkeit des Mixers und der *Flowmeter* unter den erforderlichen Gasflüssen kontrolliert. Die Differenz zwischen eingestellter und tatsächlich applizierter Sauerstoffkonzentration sowie die Differenz der Gasflüsse lag stets unter der Toleranz von $\pm 3 \%$. Zur Durchführung der nCPAP-Therapie wurde ein Gasfluss von 65 L/min über einen Faltenschlauch mit 22 mm Innendurchmesser erwärmt und befeuchtet über ein T-Stück in eine Nasenmaske (Contour, Fa. Respirationics) geleitet. Ein zwischengeschalteter Reservoirbeutel mit einem Füllvolumen von 25 Litern stellte eine Gasreserve bereit, um bei starker Inspiration den positiven Druck aufrecht zu erhalten. Ein konventionelles PEEP-Ventil am distalen Ende des T-Stückes wurde so eingestellt, dass der gewünschte positive Atemwegsdruck erreicht wurde. Der Druck in der Maske wurde kontinuierlich elektronisch gemessen (Combitrans, Fa. Braun Melsungen) und an einem Monitor (Fa. Marquette-Hellige) dargestellt, wodurch bei Bedarf eine Adjustierung auf den gewünschten Druck erfolgen konnte.

2.6 Abbruchkriterien

Als Abbruchkriterien für die nCPAP-Therapie vor Erreichen der Mindestbehandlungsdauer wurden folgende Kriterien definiert:

- Ablehnung durch den Patienten / Widerruf der Einwilligung
- Verlegung auf eine andere Station
- Notwendigkeit der Intubation

2.7 Ablaufplan Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe erhielt bei Bedarf über das gleiche System eine Sauerstoffgabe unter Umgebungsdruck über eine nicht-okklusive Gesichtsmaske. Zusätzlich wurde intermittierend Masken CPAP mit einem Druck von 10 cm H₂O für 10 Minuten alle 4 Stunden appliziert.

In beiden Gruppen wurde die FiO₂ so eingestellt, dass die Sauerstoffsättigung > 95 % lag. Alle Patienten waren zur Überwachung mit einem arteriellen Zugang und einem zentralen Venenkatheter versehen. Die Sauerstoffsättigung wurde mittels Pulsoxymeter kontinuierlich überwacht. Die Herzfrequenz und der Blutdruck wurden kontinuierlich auf einem Monitor dargestellt (Fa. Marquette-Hellige). Alle 4 Stunden wurden arterielle Blutgasanalysen durchgeführt, um den arteriellen PO₂ und PCO₂ zu messen. Die Analyse erfolgte sofort nach Abnahme (ABL750, Fa. Radiometer, Kopenhagen). PaO₂/FiO₂ Berechnungen erfolgten für jeden Patienten während der ersten 24 Stunden sowie nach Beendigung der nCPAP-Therapie. Grundlage der Berechnung war der arterielle PO₂ und die am Sauerstoffmischer eingestellte Sauerstoffkonzentration. Eine schwere Beeinträchtigung des pulmonalen Sauerstofftransfers wurde definiert als PaO₂/FiO₂ Quotient < 100.

2.8 Supportive Behandlung

Die medikamentöse Behandlung bestand aus der intravenösen (i.v.) Gabe von Ambroxol (45 mg/d) und i.v. Acetylcystein (900 mg/d) zur mukolytischen Therapie, einer Stressulcusprophylaxe mittels i.v. Ranitidin (150 mg/d) und einer perioperativen antibiotischen Prophylaxe mit i.v. Ampicillin/Sulbactam (3 x 3 g/d für 3 Tage). Die Analgesie wurde durch die Gabe von Morphinhydrochlorid über einen thorakalen Epiduralkatheter und die zusätzliche systemische Gabe von Metamizol sichergestellt.

Als Abbruchkriterien für die nCPAP Therapie vor Ablauf von 24 Stunden wurden definiert die Ablehnung seitens des Patienten und die Verlegung auf eine andere Station, da dort keine nCPAP Therapie möglich war.

2.9 Diagnostische Kriterien

Die Röntgenaufnahmen des Thorax wurden durch Radiologen hinsichtlich des Auftretens von Atelektasen beurteilt. Pneumonien wurden analog den Kriterien des Centers for Disease Control and Prevention definiert (12).

Die Entscheidung zur Verlegung von Patienten auf die Normalstation erfolgte im Rahmen der morgendlichen Visite durch den behandelnden Intensivmediziner und den verantwortlichen Chirurgen, welche nicht zum Studienteam gehörten und die über die Gruppenzugehörigkeit des Patienten nicht informiert waren. Um eine bestmögliche Verblindung zu erreichen wurden hierzu alle Apparaturen, welche in direktem Zusammenhang mit der nCPAP Therapie standen, vor der morgendlichen Visite aus den Patientenzimmern entfernt.

Die Indikation zur Re-Intubation wurde durch den diensthabenden Intensivmediziner anhand der dort gültigen Kriterien gestellt.

Dokumentiert wurden ferner die demographischen Daten, die Dauer der Operation, die Zahl der transfundierten Fremdbluteinheiten sowie eine perioperative Katecholamintherapie. Während der intensivmedizinischen Versorgung wurden die relevanten Kreislaufparameter (Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, zentraler Venendruck), die Gabe von Sauerstoff (FiO_2) und der Atemwegsdruck unter der nCPAP Therapie kontinuierlich gemessen.

Es wurde die Anzahl der Patienten mit einem PaO_2/FiO_2 Quotienten < 100 , Atelektasen und Pneumonien sowie Re-Intubation erfasst. Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und die Gesamtverweildauer im Krankenhaus wurden ebenfalls erfasst.

3. Statistik

Die statistische Analyse erfolgte auf *intention-to-treat* Basis. Die Daten sind als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Bei repetitiven Messungen wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Bei signifikanten Unterschieden zwischen der Studien- und Kontrollgruppe erfolgte eine post hoc Testung mittels des Scheffe Tests. Um nominale Variablen zu vergleichen wurde der χ^2 Test benutzt. Es erfolgte eine Bonferroni Korrektur für multiples Testen. Ein zweiseitiger p Wert < 0.05 wurde als signifikant erachtet.

4. Ergebnisse:

4.1 Demographische Daten

Es wurden 56 Patienten in die Studie aufgenommen, die sich einer elektiven Rekonstruktion der thorako-abdominellen Aorta unterzogen. Sechs Patienten wurden auf Grund einer prolongierten Beatmungszeit von > 48 Stunden ausgeschlossen.

Somit konnten 50 Patienten randomisiert werden (25 Patienten in der Kontrollgruppe, 25 Patienten in der Studiengruppe). Die Subkategorien der Klassifizierung nach Crawford der thorako-abdominellen Aortenaneurysmata waren in beiden Gruppen gleich verteilt (Typ I, 5 vs. 3 Patienten; Typ II, 9 vs. 9 Patienten; Typ III 11 vs. 13 Patienten; kein signifikanten Unterschiede). Die demographischen Daten und die chirurgischen Prozeduren sind in Tabelle 1 dargestellt.

	nCPAP-Gruppe (n = 25)	Kontrollgruppe (n = 25)	p-Wert
Geschlecht:			
männlich	15	14	NS
weiblich	10	11	NS
Alter in Jahren:	66 ± 3	67 ± 4	NS
Größe in cm	171 ± 6	169 ± 5	NS
Gewicht in kg:	75 ± 4	72 ± 3	NS
OP-Dauer in min:	275 ± 10	268 ± 11	NS
Blutverlust in ml:	4.334 ± 60	4.024 ± 51	NS
Transfusionen in EK	16 ± 5	12 ± 3	NS
Retransfusion in ml:	2.842 ± 42	2.041 ± 35	NS

Tabelle 1: Demografische Daten und Daten der chirurgischen Prozeduren in der Studien- und Kontrollgruppe
Retransfusion: Menge des über den *Cell-Saver* aufbereiteten und retransfundierten Blutes

NS = Nicht Signifikant, EK = Erythrozytenkonzentrat

In beiden Gruppen war die Zahl der aktiven Raucher identisch (je 7 von 25 Patienten). Die Inzidenz chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung war nicht unterschiedlich (Kontrollgruppe: 12 von 25 Patienten; Studiengruppe 13 von 25 Patienten, n.s.). Ein Patient der

Studiengruppe war auf Grund eines prolongierten *Weanings* bei Pneumonie vor Jahren tracheotomiert worden. Das Tracheostoma war bereits damals wieder verschlossen worden.

Es gab ansonsten keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Studiengruppe. Bei allen Patienten war eine intraoperative Katecholamintherapie erforderlich. Der durchschnittliche Blutverlust war hoch und lag bei etwa vier Litern (siehe Tabelle 1).

Die durchschnittliche postoperative Beatmungsdauer unterschied sich zwischen Kontroll- und Studiengruppe nicht (Kontrollgruppe $26,9 \pm 3,4$ h, Studiengruppe $26,6 \pm 3,5$ h). In der Studiengruppe wurde mit der nCPAP Therapie binnen 30 Minuten nach Extubation begonnen. Die mittlere Dauer der nCPAP Therapie betrug dann $22,8 \pm 2,8$ h bei einem mittleren Atemwegsdruck von 10 ± 1 cm H₂O.

4.2 Häodynamische Auswirkung des nCPAP

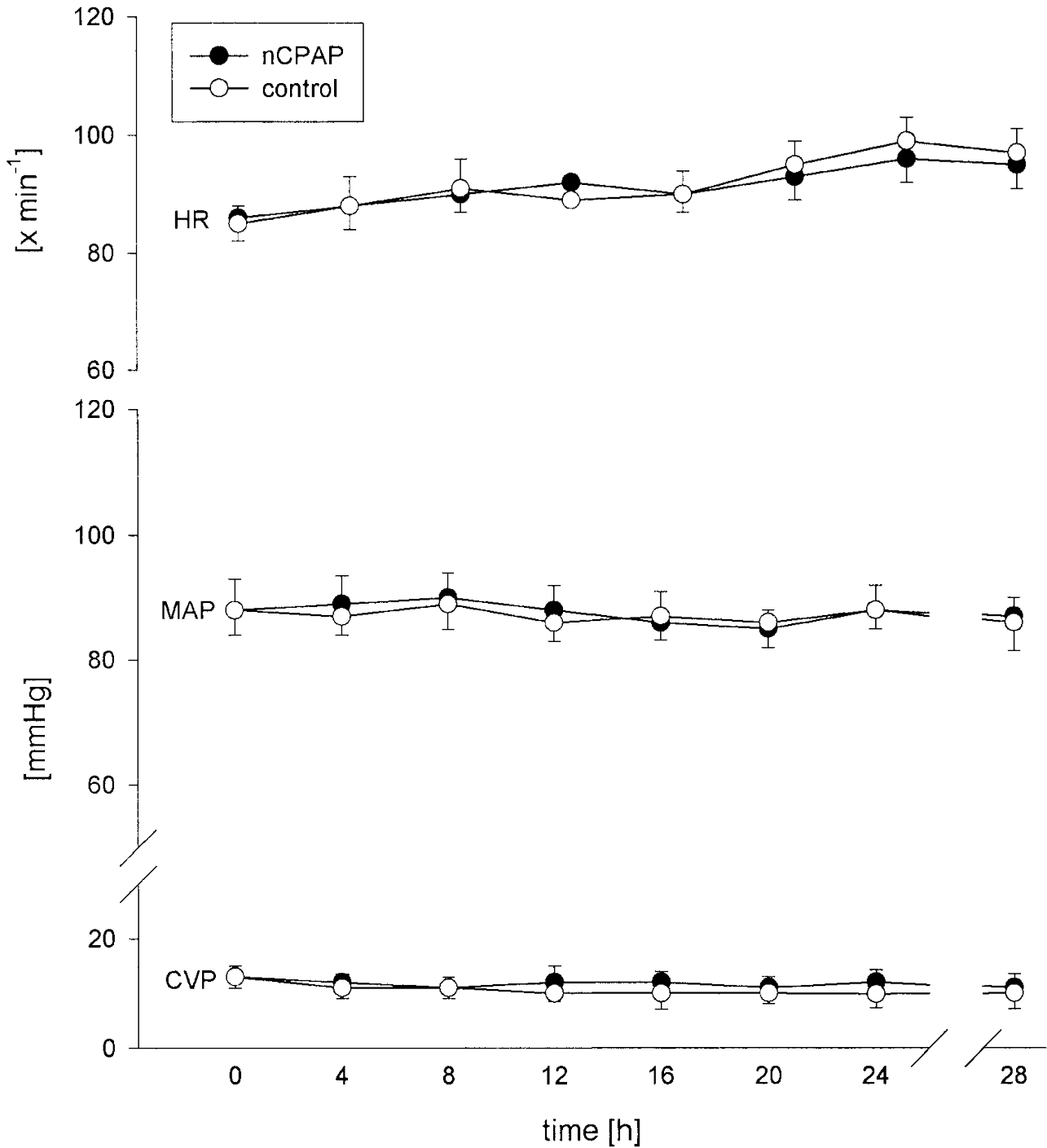


Abbildung 1: Häodynamische Parameter vor, während und nach Beendigung der nCPAP Therapie in Studien- und Kontrollgruppe

Zwischen der Studien- und Kontrollgruppe zeigten sich keine Unterschiede in den Kreislaufvariablen. Ein geringer Anstieg der Herzfrequenz ist in beiden Gruppen gleich stark nachweisbar und nicht durch das nasale CPAP erklärbar.

HR=Herzfrequenz, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, CVP = zentraler Venendruck;
Daten von 50 Patienten, MW \pm SD

In Abbildung 1 sind die Herzfrequenz, der mittlere arterielle Blutdruck und der zentrale Venendruck während der ersten 28 h nach Extubation aufgezeichnet. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Studien- und Kontrollgruppe. Ein leichter Anstieg der Herzfrequenz tritt in beiden Gruppen auf und ist nicht durch das nCPAP bedingt.

4.3 Pulmonale Auswirkungen von nCPAP

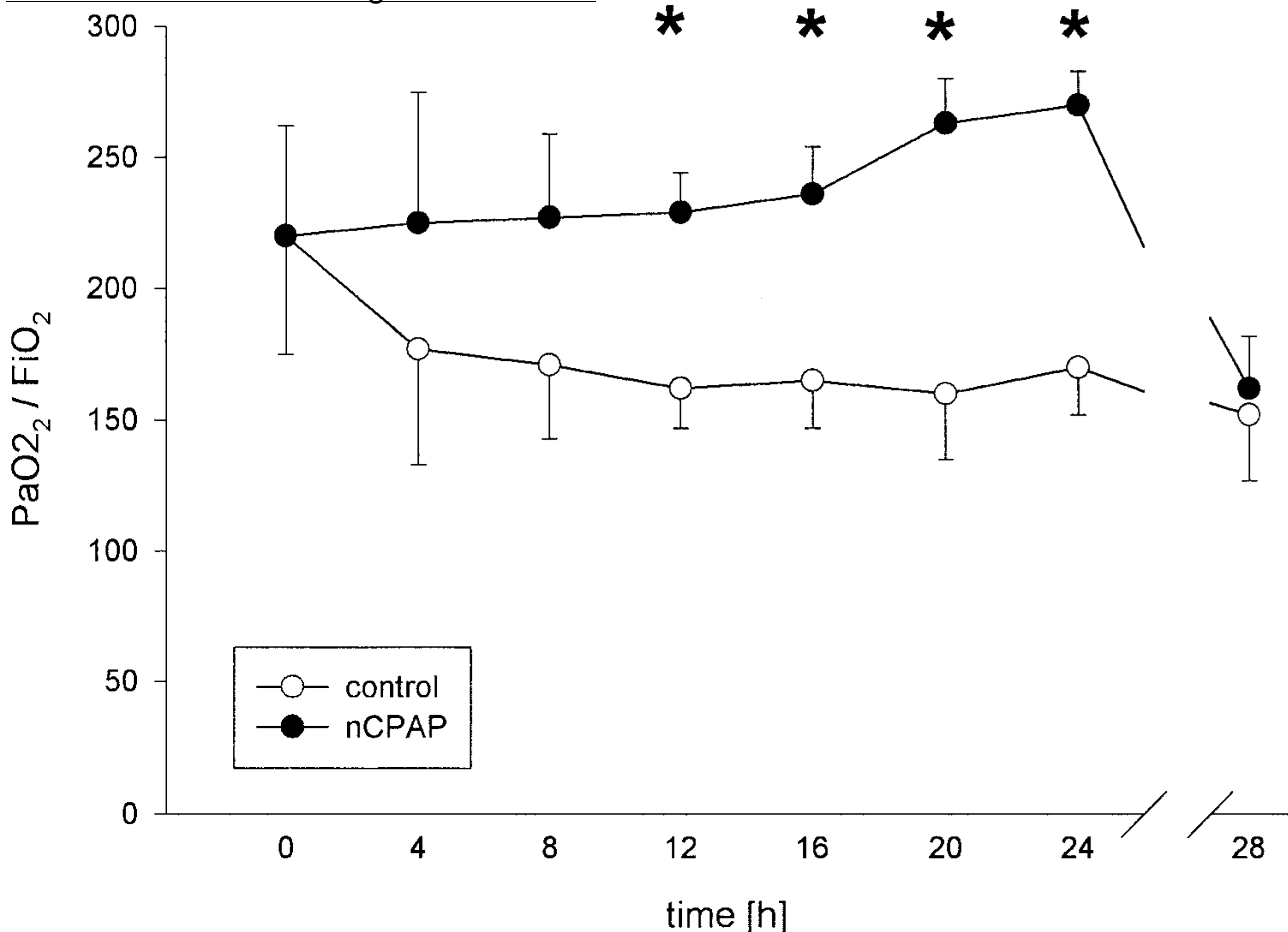


Abbildung 2: PaO₂/FiO₂ Quotient vor, während und nach Beendigung der nCPAP Therapie in Studien- und Kontrollgruppe

Zwischen der Studien- und Kontrollgruppe zeigte sich ab der Stunde 12 ein signifikanter Unterschied. Der PaO₂/FiO₂ Quotient war unter nCPAP signifikant höher und zeigt einen verbesserten pulmonalen Sauerstofftransfer. Dieser Effekt ist nach Beendigung der nCPAP-Therapie nicht mehr nachweisbar.

Daten von 50 Patienten, MW±SD

Die Abbildung 2 zeigt den PaO₂/FiO₂ Quotient als Maß für den pulmonalen Sauerstofftransfer. In beiden Gruppen ist eine Beeinträchtigung dieses Quotienten nach Extubation erkennbar. In der Studiengruppe konnte unter nCPAP ein signifikant verbesserter pulmonaler Sauerstoffaustausch im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht werden.

Nach Beendigung der nCPAP Therapie verschlechterte sich dieser Parameter jedoch wieder und zum Zeitpunkt 28 Stunden bestanden keine Unterschiede mehr zwischen beiden

Gruppen. Trotz des nicht anhaltenden Effekts auf die Oxygenierung waren pulmonale Komplikationen in der Studiengruppe signifikant reduziert

Komplikationen:	nCPAP Gruppe (n = 25)	Kontrollgruppe (n = 25)	p-Wert
Gesamthäufigkeit pulmonaler Komplikationen	7	24	0.019
Pneumonie	0	3	
Atelektase	2	5	
PaO ₂ /FiO ₂ < 100	4	12	
Reintubation	1	4	
Gesamthäufigkeit kardialer Komplikationen	4	8	NS
Myokardinfarkt	0	1	
Arrhythmien	4	7	
Akutes Nierenversagen	1	3	NS
Postoperatives Delirium	5	4	NS

Tab. 2: Rate pulmonaler, kardialer und sonstiger Komplikationen in der Studien- und Kontrollgruppe: Zwischen der Studien- und Kontrollgruppe gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit pulmonaler Komplikationen ($p < 0,05$) mit einer deutlich geringeren Pneumonie-, Atelektasen- und Reintubationshäufigkeit bei besserer Oxygenierung in der Studiengruppe. Kein signifikanter Unterschied besteht bei kardialen oder sonstigen Komplikationen. n = Anzahl, NS= nicht signifikant

Wenngleich sich die Verbesserung des pulmonalen Sauerstoffaustausches nur während der nCPAP Therapie nachweisen liess und somit von begrenzter Dauer war, konnten pulmonale Komplikationen in der Studiengruppe signifikant reduziert werden. Es ist bemerkenswert, dass auch die Inzidenz kardialer Nebenwirkungen und Komplikationen (iE: Myokardinfarkte und Arrhythmien) in der Studiengruppe tendenziell niedriger war, wenngleich nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich weiterer unerwünschter postoperativer Komplikationen, unter anderem akuten Nierenversagen oder postoperativen Deliriums wurde kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet.

4.4 Auswirkung auf die Behandlungsdauer

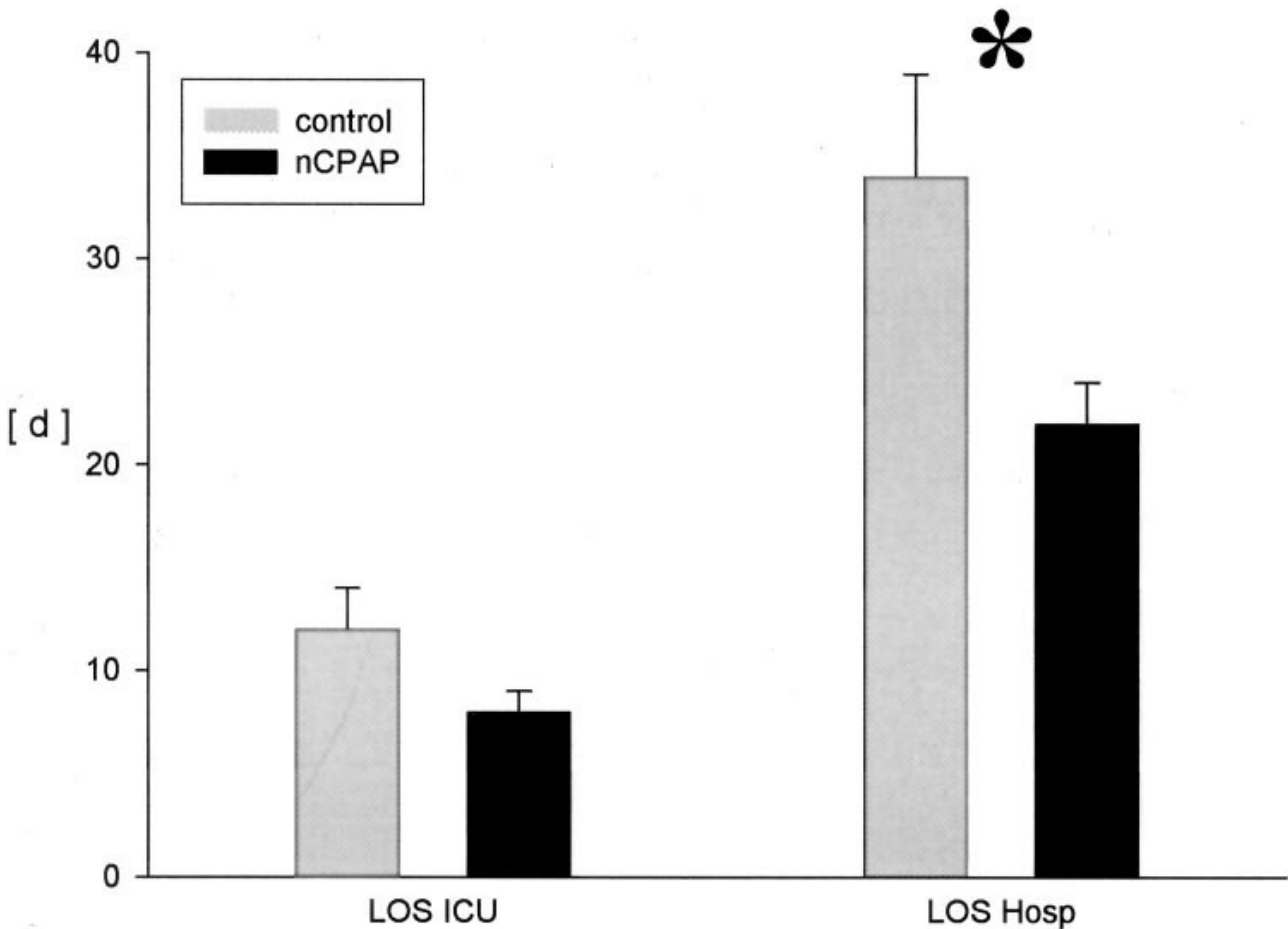


Abbildung 3: Behandlungstage auf der Intensivstation und Gesamtverweildauer im Vergleich zwischen Studien- und Kontrollgruppe: Während die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung nur tendenziell kürzer war, konnte die Verweildauer im Krankenhaus statistisch signifikant gesenkt werden. LOS ICU = *Length of stay*, Verweildauer auf der Intensivstation, LOS Hosp: Verweildauer im Krankenhaus

Die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung war tendenziell aber statistisch nicht signifikant kürzer in der Studiengruppe. Die Verweildauer im Krankenhaus konnte aber signifikant um etwa 30 % reduziert werden.

Als Nebenwirkungen der nCPAP Therapie konnten lediglich leichte bis mittlere Ulzerationen des Nasenrückens bei zwei Patienten verzeichnet werden. Ein Patient brach die nCPAP Therapie nach vier Stunden auf Grund von Dyskomfort ab. Weitere Nebenwirkungen wie Klaustrophobie, Übelkeit, Erbrechen oder Aspiration traten nicht auf.

In der Kontrollgruppe verstarb ein Patient durch einen akuten Myokardinfarkt zwei Wochen nach Verlegung auf Normalstation. Es gab keine Todesfälle in der Studiengruppe.

5. Diskussion:

5.1 Pulmonale Komplikationen

Das wichtigste Ergebnis dieser prospektiv-randomisierten Studie ist, dass durch die nicht-invasive Applikation eines positiven Atemwegsdrucks über eine Nasenmaske bei Patienten mit operativer Sanierung eines thorakao-abdominellen Aortenaneurysmas die Inzidenz schwerer pulmonaler Komplikationen signifikant reduziert und die Dauer der stationären Behandlung signifikant verkürzt werden kann.

Grundsätzlich haben Patienten mit einem thorako-abdominalen Aortenaneurysma eine schlechte Prognose. In vier großen Studien (3, 13-15) konnte nachgewiesen werden, dass die Rupturrate nach der Diagnosestellung 42 - 73% beträgt. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 13 bis 39% und die Ruptur ist häufigste Todesursache (3, 13-15). Einige Studien (3) zeigen, dass prädiktive Faktoren für eine Ruptur die Länge des Aneurysmas, die Größe, bestimmt durch den maximalen Durchmesser der Aorta, sowie die Wachstumsgeschwindigkeit sind. Somit ergibt sich bei Patienten mit großen Aneurysmen oder solchen mit rascher Größenzunahme nach der initialen Diagnosestellung die Indikation zur elektiven operativen Sanierung, um eine Ruptur zu vermeiden und so die Überlebenswahrscheinlichkeit zu erhöhen (2). Unter Berücksichtigung der aktuellen chirurgischen Verfahren und dem Fortschritt in der perioperativen Versorgung beträgt die Mortalität bei elektiver Versorgung des thorako-abdominellen Aneurysmas etwa 7 - 12%. Nichts desto trotz haben Patienten ein hohes Risiko, postoperativ pulmonale Komplikationen nach dem kombinierten Zweihöhleneingriff zu erleiden. Die Durchtrennung des Zwerchfells und die Spreizung der Rippen während der Operation, der hohe Blutverlust verbunden mit dem Transfusionsbedarf und die hämodynamische Instabilität machen diese Patienten postoperativ anfällig für respiratorische Komplikationen.

Als Folge sind postoperative respiratorische Probleme eine Hauptursache für Morbidität und Letalität. In einer großen Studie mit 1.414 Patienten, die nach einer operativen Versorgung der thorako-abdominellen Aorta nachuntersucht wurden, traten in 60% der Fälle respiratorische Störungen auf. Die wichtigsten Komplikationen waren Atelektasen (37%), Pleuraergüsse (21%) und Pneumonien (8%), welche zu verlängerter Beatmungsdauer und in 8% aller Fälle zur Tracheotomie der Patienten führten. Als prädiktive Faktoren für postoperative respiratorische Komplikationen konnten eine bereits bestehende Niereninsuffizienz und die Größe des Aneurysmas ausgemacht werden (25).

Schwere Atelektasen reduzieren die FRC und können eine Hypoxämie bedingen. Darüber hinaus ist der Hustenstoss abgeschwächt, so dass die fehlende Möglichkeit des produktiven Abhustens die Pneumoniewahrscheinlichkeit erhöht.

Zusätzlich zu diesen Einschränkungen erhöht die vermehrte Atemarbeit den Sauerstoffverbrauch. Somit entsteht ein *Circulus vitiosus*, an dessen Ende eine schwere Oxygenierungsstörung über eine respiratorische Insuffizienz zur der Notwendigkeit der Reintubation führen kann. In diesen Fällen ist das Risiko einer nosokomialen Infektion, insbesondere einer Pneumonie, erheblich erhöht. Die postoperative respiratorische Insuffizienz in Kombination mit einer Pneumonie verdreifacht nahezu die Mortalität (16). Wenn eine Reintubation notwendig werden sollte, wird die Mortalität nahezu vervierfacht und sowohl die intensivmedizinische Versorgung als auch die gesamte Krankenhausverweildauer erhöhen sich im Schnitt um 15 Tage (18), was zu einer deutlichen Erhöhung der Gesamtkosten für das Gesundheitssystem führt.

Aus diesen Gründen ist die Prävention solcher Komplikationen von größter Wichtigkeit, um das einerseits das *Outcome* solcher Hochrisikopatienten zu verbessern und andererseits die Ressourcen der Intensivstationen und des Krankenhauses ökonomischer zu nutzen.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist die Anwendung von nCPAP sofort nach der Extubation ein effektives Mittel, um diese Ziele zu erreichen. Wir konnten zeigen, dass durch nCPAP der pulmonale Sauerstofftransfer verbessert werden kann. Atelektasen können vermieden oder im Ausmaß verringert werden und die Zahl von Re-Intubationen wurde reduziert. Diese positiven Ergebnisse sind durch die mittels nCPAP erreichten physiologischen Effekte erklärbar und wurden in anderen Untersuchungen ebenfalls gezeigt (11). Atelektasen und Hypoxämie werden so vermieden (19). Zusätzlich führt der erhöhte intrathorakale Druck durch die nCPAP Therapie zu einer Verschiebung der Druck-Volumen Kurve der Lunge nach rechts, so dass neben dem verbesserten Gasaustausch ebenfalls die Atemarbeit verringert und somit der Sauerstoffverbrauch reduziert wird (10).

Auf Grund dieser erwiesenen positiven Effekte und der reduzierten Rate an Komplikationen konnte in dieser Studie auch die stationäre Verweildauer erheblich und statistisch signifikant verkürzt werden. Die positiven Effekte für den Patienten gehen somit einher mit reduzierten Behandlungskosten, wodurch die vorhandenen Ressourcen im Krankenhaus sowie im Gesundheitswesen geschont bzw. effektiver genutzt werden.

Interessanterweise traten diese positiven Effekte auf, obwohl die Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs auf die Behandlungsphase beschränkt war. Offenbar reicht bereits eine zeitlich begrenzte Verbesserung aus, um Komplikationen zu vermeiden. Tatsächlich wird die FRC bereits unmittelbar nach der Extubation mit dem Wegfall des positiven Atemwegsdrucks reduziert. Eine respiratorische Insuffizienz kann daher schnell auftreten und zur Reintubation führen.

In unserer Hochrisikogruppe entschieden wir uns daher, das nCPAP sehr frühzeitig, d.h. direkt nach Extubation auf der Intensivstation anzuwenden, um die Reduktion der FRC und die damit verbundene zunehmende Verschlechterung pulmonaler Funktionen zu verhindern (6). Wie schnell diese Verschlechterung tatsächlich auftritt, zeigte sich anschaulich in unserer Kontrollgruppe. Die Verschlechterung konnte dort auch nicht durch Physiotherapie oder kurze intermittierende CPAP Therapie alle 4 Stunden verhindert werden.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit klinischen Studien, in denen sich die nCPAP Therapie als effektiv in der Vermeidung von Hypoxämien bei Patienten nach kleineren operativen Eingriffen an der abdominellen Aorta sowie an peripheren Gefäßen zeigte (21). Die Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches und die Verbesserung der FRC waren auch dort von begrenzter Dauer und limitiert auf die Dauer des erhöhten Atemwegsdruckes mit einem schnellen Verlust der Effekte nach Beendigung des nCPAP Therapie (7). Somit ist nicht nur die frühzeitige, prophylaktische Anwendung einer nCPAP Therapie wichtig, sondern auch deren kontinuierliche Anwendung. Dies konnte durch Daten bestätigt werden, die bei Patienten mit bereits manifestem respiratorischen Versagen erhoben wurden. Dort verbesserte sich die Oxygenierung signifikant unter nCPAP Therapie, solange diese ohne wesentliche Unterbrechung zur Anwendung kam (11).

Neben der kontinuierlichen Therapie ist es auch erforderlich, einen effektiven Atemwegsdruck aufzubauen. Studien bei Patienten, die sich einem großen thoraxchirurgischen Eingriff unterzogen hatten, zeigten, dass Atemwegsdrücke um 10 cm H₂O mit nCPAP Maske erforderlich waren, um den intrathorakalen Atemwegsdruck positiv während des gesamten Atemzyklus zu halten. Dies ist eine unabdingbare Voraussetzung für eine Verbesserung der Lungenfunktion und die Vermeidung einer Derekrutierung von Lungenarealen (9). Auch in dieser Studie wurde ein positiver Atemwegsdruck in dieser Höhe gut seitens der Patienten toleriert und hatte keine wesentlichen Nebenwirkungen auf die Hämodynamik oder andere Komplikationen zur Folge.

Inzwischen liegen zusätzliche umfangreiche Daten zur Anwendung von nichtinvasiven Atemunterstützungsverfahren vor. In einer Meta-Analyse von Chiumello zeigte sich anhand der Daten von 2279 Patienten aus 29 Studien, dass eine prophylaktische bzw. therapeutische nicht-invasive Beatmung bei postoperativen Patienten den Gasaustausch postoperativ signifikant verbessert (24).

5.2 Kardiale Komplikationen

Schließlich ist bemerkenswert, dass unter nCPAP tendenziell weniger kardiale Komplikationen in der nCPAP Gruppe zu beobachten waren, obwohl keine statistische Signifikanz vorlag.

In vorangegangenen Studien konnte unter nCPAP Therapie nachgewiesen werden, dass die Senkung von Vor- und Nachlast des linken Ventrikels den transmuralen Druck senken konnte (22).

Bei Patienten mit eingeschränkter links-ventrikulärer Pumpfunktion konnte nCPAP so die links-ventrikuläre Arbeitslast reduzieren und somit die Auswurfleistung erhöhen (23). Durch nCPAP kann daher auch eine Verbesserung der kardialen Funktion realisiert werden und die Angst vor verfahrensassoziierten kardialen Nebenwirkungen ist unbegründet.

5.3 Methodenkritik

Zur Methodenkritik ist wichtig zu erwähnen, dass als Voraussetzung für eine exakte Berechnung des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Quotienten die inspiratorische Sauerstoffkonzentration bekannt sein muss. In Voruntersuchungen wurde bestätigt, dass die am Sauerstoffmischer eingestellte Sauerstoffkonzentration der tatsächlich abgegebenen Konzentration entsprach. Denkbar wäre aber, dass durch den für nCPAP erforderlichen hohen Atemgasfluss von etwa 65 L/min im Vergleich zu den niedrigeren Flüssen unter der normalen Sauerstoffmaske im Endeffekt auch eine höhere inspiratorische Sauerstoffkonzentration resultieren könnte. Dadurch würde der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Quotient dieser Quotient zu hoch (falsch positiv) berechnet werden. Diese Möglichkeit konnten wir jedoch ausschließen. In vorausgegangenen Arbeiten wurden intratracheale Gasproben von spontanatmenden Patienten analysiert, die entweder nCPAP oder eine Sauerstoffgabe über eine nicht dicht sitzende Gesichtsmaske erhielten. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass bei einem Gasfluss von ≥ 25 L/min und unabhängig vom Atemwegsdruck der eingestellte FiO_2 Wert am Gasregler nahezu identisch mit dem in der Trachea gemessenen FiO_2 Wert war (9). Somit sind die berechneten $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Quotienten in unserer Studie zuverlässig und wurden durch die nCPAP Therapie in der Studiengruppe tatsächlich verbessert.

Schließlich ist die Studiengruppe mit 2 x 25 Patienten vergleichsweise gering. Die hier untersuchte Hochrisikoperoperation wird jedoch insgesamt nur in geringer Zahl und an wenigen Zentren durchgeführt. Das Universitätsklinikum Düsseldorf ist eines der Zentren mit der weltweit größten Erfahrung bei diesem Eingriff. Größere Fallzahlen sind in einem vertretbaren Zeitraum nicht zu generieren. Auf Grund der außerordentlich hohen Inzidenz der

pulmonalen Komplikationen konnten jedoch hier auch bei den kleinen Patientenzahlen positive Effekte nachgewiesen werden.

5.4 Kostenkritik

Abschließend sollte in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass die prophylaktische Anwendung einer nCPAP Therapie eine technisch einfache und kostengünstige Maßnahme darstellt, die von den Patienten prinzipiell gut toleriert wird.

Es bedarf keines Beatmungsgerätes, da der erhöhte Atemwegsdruck über eine *High-flow* Gasquelle und ein einfaches PEEP-Ventil generiert wird (11). Im Vergleich zur Vollmaske wird nCPAP besser toleriert, da nur unter der Nasenmaske Flüssigkeiten oral aufgenommen werden können. Ein produktives Abhusten ist im Gegensatz zur Vollmaskenbehandlung deutlich leichter. Aus diesen Gründen ist eine dauerhafte, d.h. stundenlange Behandlungsdauer möglich, welche die Grundlage für eine erfolgreiche Therapie darstellt. Klinisch relevante Nebenwirkungen der nCPAP Therapie wurden nicht beobachtet. Diese Beobachtung ist erwähnenswert, weil insbesondere in der frühen Phase der klinischen Etablierung von nCPAP befürchtet wurde, dass speziell bei operativen Patienten eine Nahtdehizens, Übelkeit, Erbrechen oder sogar Aspirationen auftreten würden (24). Wir konnten solche Nebenwirkungen nicht beobachten, so dass die Anwendung auch bei großen Zwerchhölleingriffen als sicher angesehen werden kann.

5.5 Abschließende Bewertung

Zusammengefasst ist eine nCPAP Therapie eine technisch einfache, kostengünstige und gut verträgliche Methode, um die pulmonalen Funktionen bei Patienten nach thorakoabdomineller Gefäßchirurgie zu verbessern. Sie verringert die Inzidenz schwerwiegender postoperativer pulmonaler Komplikationen und führt zu einer Verkürzung der Krankenhausverweildauer. Somit kann die prophylaktische Anwendung der nCPAP Therapie für Patienten nach einem solchen Eingriff als postoperative Standardmaßnahme empfohlen werden.

Literaturverzeichnis:

- 1 Kouchoukos NT, Dougenis D.
Surgery of the thoracic aorta.
N Engl J Med 1997; 336:1876-1888
- 2 Sandmann W, Grabitz K, Torsello G, et al.
Surgical treatment of thoraco-abdominal aneurysm. Indications and results.
Chirurg 1995; 66:845-856
- 3 Griep RB, Ergin MA, Galla JD, et al.
Natural history of descending thoracic and horacoabdominal aneurysms.
Ann Thorac Surg 1999; 67: 1927-1930
- 4 Cambria RP, Clouse WD, Davison JK, et al.
Thoracoabdominal aneurysm repair: results with 337 operations performed over a
15-year interval.
Ann Surg 2002; 236:471-479
- 5 Svensson LG, Hess KR, Coselli JS, et al.
A prospective study of respiratory failure after high-risk surgery on the thoraco-
abdominal aorta.
J Vasc Surg 1991; 14:271-282
- 6 Lindberg P, GunnarssonL, Tokics L, et al.
Atelectasis and lung function in the postoperative period.
Acta Anaesthesiol Scand 1992; 36:546-553
- 7 Lindner KH, Lotz P, Ahnefeld FW.
Continuous positive airway pressure effects on functional residual capacity, vital
capaticity and its subdivisions.
Chest 1987; 92:66-70
- 8 Duncan SR, Negrin RS, Mihm FG, et al.
Nasal continuous positive airway pressure in atelectasis.
Chest 1987; 92:621-624
- 9 Kindgen-Milles D, Buhl R, Loer SA, et al.
Nasal CPAP therapy: effects of different CPAP levels on pressure transmission into
the trachea and pulmonary oxygen transfer.
Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46:860-865

- 10 Lenique F, Habis M, Lofaso F, et al.
Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure.
Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:500-505
- 11 Kindgen-Milles D, Buhl R, Gabriel A, et al.
Nasal continuous positive airway pressure: a method to avoid endotracheal reintubation in postoperative high-risk patients with severe nonhypercapnic oxygenation failure.
Chest 2000; 117:1106-1111
- 12 Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al.
CDC definitions for nosocomial infections 1988.
Am J Infect Control 1988; 16:128-140
- 13 Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al.
Thoracic aortic aneurysms: a population-based study.
Surgery 1982; 92:1103-1108
- 14 Pressler V, McNamara JJ.
Thoracic aortic aneurysm: natural history and treatment.
J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 79:489-498
- 15 Perko MJ, Norgaard M, Herzog TM, et al.
Unoperated aortic aneurysm: a survey of 170 patients.
Ann Thorac Surg 1995; 59:1204-1209
- 16 Wallace WC, Cinat ME, Nastanski F, et al.
New epidemiology for postoperative nosocomial infections.
Am Surg 2000; 66:874-878
- 17 Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB,
Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation.
Chest 1997; 112:186-192
- 18 Jarvis WR.
Selected aspects of socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost , and prevention.
Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17:552-557
- 19 Putensen C, Hormann C, Baum M, et al.
Comparison of mask and nasal continuous positive airway pressure after extubation and mechanical ventilation.
Crit Care Med 1993; 21:357-362

- 20 Kindgen-Milles D.
Prophylaxe und Behandlung pulmonaler Funktionsstörungen in der Intensivmedizin: Grundlagen und klinische Effektivität von nasal appliziertem kontinuierlich positivem Atemwegsdruck. Herdecke, Germany: GCA-Verlag, 2004
- 21 Bohner H, Kindgen-Milles D, Grust A, et al.
Prophylactic nasal continuous positive airway pressure after major vascular surgery: results of a prospective randomized trial.
Langenbecks Arch Surg 2002; 387:21-26
- 22 Naughton MT, Rahman MA, Hara K, et al.
Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure.
Circulation 1995; 91:1725-1731
- 23 Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, et al.
Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure.
Am Rev Respir Dis 1992; 145:377-382
- 24 Chiumello D., Chevillard G., Gregoretto C., et al.
Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review
Intensive Care Med (2011) 37:918-929
- 25 Etz, C.D., Di Luozzo G., Plestis A. et al
Pulmonary Complications After Descending Thoracic and Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair: Predictors, Prevention, and Treatment
Ann Thorac Surg 2007;83:S870-6
- 26 Lee, J.H., Rehder K.J., Williford L. et al
Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: a critical review of the literature
Intensive Care Med (2013) 39:247-257
- 27 Parke, R.L., Eccleston RN., McGuinness S.P.
The Effects of Flow on Airway Pressure During Nasal High-Flow Oxygen Therapy
Respiratory Care 2011, Vol 56 No 8, 1151-1155

Eidesstattliche Versicherung

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

Unterschrift