Aus der Klink für Neurochirurgie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Jan Frederick Cornelius

Der Einfluss der Beatmungstherapie bei unterschiedlicher Lungencompliance auf den Hirndruck und auf hämodynamische Parameter

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von

Constanze Kuberski, geb. Kückelhaus

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Kerim Beseoglu

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

„Es ist nicht genug zu wissen – man muss auch anwenden.

Es ist nicht genug zu wollen – man muss auch tun.“

(*Johann Wolfgang von Goethe, 1854*)

Zusammenfassung Deutsch

Die Auswirkungen von erhöhten Beatmungsdrücken auf invasiv beatmete neurointensiv Patient:innen und vor allem auf den intracraniellen Druck (ICP) wird viel diskutiert. Dabei ist unklar, welche Beatmungsparameter im Einzelnen Einfluss auf den ICP haben. Von Relevanz scheint die dynamische respiratorische Compliance (C_{dyn}) zu sein. Diese Arbeit untersucht den Einfluss der *C* auf den ICP unter Berücksichtigung verschiedener Beatmungsparameter in einer prospektiv klinischen Studie bei Patient:innen mit cerebralen Pathologien.

Alle in die Studie eingeschlossenen erwachsenen Patient:innen waren invasiv beatmet und analgosediert. Der ICP aller Patient:innen wurde mittels einer externen Ventrikeldrainage (EVD) überwacht. Der ICP musste bei Erhebung seit mindestens 72 Stunden kontrolliert unter 20 mmHg sein. Akute pulmonale Pathologien mussten ausgeschlossen sein.

Zu Beginn der Messung wurde für jeden Patient:innen die C_{dyn} am Beatmungsgerät in ml/bar dokumentiert. Schließlich folgte eine dichotome Aufteilung der Patientengruppen anhand des Medians von *C*: C_{low} (niedrige *C*) und C_{high} (hohe *C*). Die Messung beinhaltete die kontinuierliche Erhöhung des positiven endexspiratorischen Druckes (PEEP) bzw. des Inspirationsdruckes (P_{insp}) um jeweils 2 mbar, beginnend beim individuell voreingestellten Wert (Baseline = 0 mbar) bis zum Maximum von + 12 mbar. In der einen Messreihe blieb die *driving pressure* (Δp) konstant (parallele Erhöhung von PEEP und P_{insp}). In der anderen Messreihe stieg die Δp (PEEP konstant bei steigendem P_{insp}). Das endtidale Kohlenstoffdioxid ($etCO_2$) wurde über eine Anpassung der Ventilation konstant gehalten. Zusätzlich wurden über den gesamten Zeitraum der ICP und die Hämodynamik inklusive des zentralvenösen Drucks (ZVD) kontrolliert und dokumentiert.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die pulmonale Compliance *C* bei neurointensiv Patient:innen ohne begleitende Lungenerkrankungen die Auswirkung von steigendem PEEP und P_{insp} auf den ICP nicht beeinflusst. Weder C_{low} noch C_{high} zeigten signifikante Auswirkungen. Gleichzeitig hat eine lungenprotektive Beatmung (Δp konstant) eher negativere Auswirkungen auf den ICP als eine nicht lungenprotektive Beatmung.

Zusammenfassung Englisch

The effects of increased ventilation pressures on invasively ventilated neuro-intensive care patients and especially on intracranial pressure (ICP) dynamics are widely discussed. It is unclear which ventilation parameters have an individual influence on the ICP. Dynamic respiratory compliance (C_{dyn}) appears to be relevant in this context. This work examines the influence of *C* on the ICP considering various ventilation parameters in a prospective clinical study in cerebral pathologies.

All adult patients included in the study were invasively ventilated and sedated. The ICP of all patients was monitored using an external ventricular drainage (EVD). The ICP had been controlled below 20 mmHg for at least 72 hours upon assessment. Patients with acute pulmonary pathologies were excluded .

At the beginning of the measurement, the C_{dyn} on the ventilator was documented in ml/bar for each patient. Finally, the patient groups were divided dichotomously based on the median *C*: C_{low} (low *C*) and C_{high} (high *C*). The measurement included the continuous increase of the positive end-exspiratory pressure (PEEP) or the inspiratory pressure (P_{insp}) by 2 mbar each, starting from the individually preset value (baseline = 0 mbar) up to the maximum of + 12 mbar. In the one series of measurements, the driving pressure (Δp) remained constant (parallel increase in PEEP and P_{insp}). In the other series of measurements, Δp increased (PEEP constant with increasing P_{insp}). The end-tidal carbon dioxide ($etCO_2$) was kept constant by adjusting the ventilation. In addition, the ICP and hemodynamics including central venous pressure (CVP) were checked and documented over the entire period.

This study showed that pulmonary compliance *C* in neurointensive care patients without concomitant lung diseases does not influence the effect of increasing PEEP and P_{insp} on ICP. Neither C_{low} nor C_{high} showed any significant effects. At the same time, lung-protective ventilation (Δp constant) has more negative effects on the ICP than non-lung-protective ventilation.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABI	*acute brain injury*
ABP	Arterieller Blutdruck
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
ARDS	*acute respiratory distress syndrome*
BIPAP	*biphasic positive airway pressure*
C	Pulmonale Compliance
C_{dyn}	Dynamische pulmonale Compliance
C_{high}	Dynamische pulmonale hohe Compliance
C_{low}	Dynamische pulmonale niedrige Compliance
C_{RS}	Compliance des respiratorischen Systems
C_{stat}	Statische pulmonale Compliance
CBF	Cerebraler Blutfluss
CO_2	Kohlenstoffdioxid
CPP	Cerebraler Perfusionsdruck
CVR	Cerebraler Gefäßwiderstand
E_{CW}	Pulmonale Elastizität
EVD	Externe Ventrikeldrainage
EKG	Elektrokardiogramm
ET	Endotrachealer Tubus
$etCO_2$	Endtidales Kohlenstoffdioxid
FiO_2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
h	Stunden
HF	Herzfrequenz
ICB	Intracerebrale Blutung
ICP	Intracranieller Druck
IRV	*inverse ratio ventilation*
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
MAP	Mittlerer arterieller Druck
mbar	Millibar

min	Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MR 1	Messreihe 1
MR 3	Messreihe 3
ms	Millisekunde
O_2	Sauerstoff
p_aCO_2	Arterieller CO_2-Partialdruck
PEEP	Positiver endexspiratorischer Druck
P_{IC}Gap	Differenz zwischen ZVD und ICP
P_{insp}	Inspirationsdruck
P_{mean}	Mittlerer Atemwegsdruck
P_{Plat}	Plateaudruck
RASS	*Richmond Agitation Sedation Scale*
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
T_{insp}	Inspirationszeit
TK	Trachealkanüle
V_T	Tidalvolumen
VILI	Ventilatorassoziierte Lungenschädigung
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentraler Venenkatheter
Δp	*driving pressure*

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Hirndruck 1

1.1.1 Physiologie und Pathophysiologie 2

1.1.2 Intracranielle Pathologien 3

1.1.3 Hirndrucktherapie 4

1.2 Atmung und Atemmechanik 5

1.2.1 Physiologie 5

1.2.1.1 Kohlenstoffdioxid (CO_2) 6

1.2.1.2 Compliance *C* 6

1.2.1.3 Dynamische und statische Compliance 8

1.2.1.4 ARDS 9

1.2.2 Invasive Beatmung und Beatmungsparameter 9

1.2.2.1 Invasive Beatmung bei pulmonaler Pathologie 10

1.2.2.2 Inspirationsdruck 12

1.2.2.3 Positiver endexspiratorischer Druck 12

1.2.2.4 Driving Pressure 12

1.2.2.5 Mittlerer Atemwegsdruck 13

1.3 Hämodynamische Parameter 13

1.3.1 Mittlerer arterieller Blutdruck 13

1.3.2 Zentralvenöser Druck 13

1.4 Fragestellung 14

1.5 Ziele der Arbeit 15

2 Patient:innen, Daten und Methodik 16

2.1 Ethikvotum 16

2.2 Studienaufbau 16

2.3 Studiendurchführung und -ablauf 16

2.4 Patient:innenkollektiv 20

2.5 Ein- und Ausschlusskriterien 20

2.6 Parameter, Messverfahren und Materialien 21

2.6.1 Hirndruck 21
2.6.2 Zentralvenöser Druck 22
2.6.3 Mittlerer arterieller Druck 22
2.6.4 Herzfrequenz 22
2.6.5 Pulmonale Compliance 22
2.6.6 Endtidales Kohlenstoffdioxid ($etCO_2$) 23
2.6.7 Beatmungsparameter 24
2.7 Allgemeine Anmerkungen 24
2.7.1 Studienlimitierende Parameter 24
2.8 Statistik und Methodik 24
2.8.1 Statistical Package for Social Sciences 25
3 Ergebnisse 25
3.1 Patient:innenkollektiv 25
3.2 Messreihen 27
3.2.1 Vitalwerte 27
3.2.2 Endtidales Kohlenstoffdioxid ($etCO_2$) und Atemfrequenz 29
3.2.3 Intracranieller Druck 30
3.2.4 Pulmonale Compliance und intracranieller Druck unter verschiedenen Beatmungsmodalitäten 31
3.2.5 Vergleich der Messreihen 34
4 Diskussion 37
4.1 Schlussfolgerungen 43
5 Literatur- und Quellenverzeichnis 45
6 Anhang 48

1 Einleitung

Die Anforderungen an die intensivmedizinische Betreuung und Therapie von Patient:innen mit erhöhtem Hirndruck (ICP) im Rahmen eines Traumas oder einer Hirnblutung setzt ein hohes Maß an Expertise voraus. Zudem stellt sich das Problem, dass Patient:innen mit einem längeren Intensivaufenthalt auch ein erhöhtes Risiko tragen, an Sekundärerkrankungen wie z.B. einem *Acute Respiratory Distress Syndrom* (ARDS) zu erkranken [1].

Es ist unklar, wie sich invasive Beatmung bei neurointensivmedizinischen Patient:innen auf den ICP auswirkt.

Im Folgenden werden zunächst die Grundlagen des ICP und der Beatmung erläutert, um daraus resultierend die Fragestellung der vorliegenden Studie zu formulieren.

1.1 Hirndruck

Der ICP beschreibt den Druck im Schädelinneren und ist damit die Summe dreier Partialdrücke: dem Druck des Hirngewebes, des Blutes und des Liquor cerebrospinalis [2]. Dieses Konzept des ICP wird durch die Monro-Kellie-Doktrin beschrieben [3]. Zur Vereinfachung wird in der klinischen Umsetzung der ICP dem intracraniellen Liquordruck gleichgesetzt. Der Normwert beträgt bei erwachsenen Menschen im Liegen 5 – 15 mmHg [4]. Bei Lagerung, aber auch bei Aktivitäten wie z.B. Husten oder Pressen, kommt es zu Veränderungen des ICP.

Für den Zusammenhang zwischen cerebralem Perfusionsdruck (CPP) und ICP gilt folgende Gleichung:

$$CPP = MAP - ICP$$

Der Normwert des CPP liegt je nach Literatur bei ca. 80 mmHg. Er sollte 60 mmHg nicht unterschreiten.

Für die Regulation der Durchblutung des Gehirns ist der cerebrale Gefäßwiderstand (CVR) von großer Bedeutung. Der CVR beschreibt den Widerstand, der dem systemischen Blutdruck durch die Gehirngefäße entgegengesetzt wird.

1.1.1 Physiologie und Pathophysiologie

Der ICP wird nach Monro (1783) und Kellie (1824) anhand der Monro-Kellie-Doktrin erklärt [3]. Sie besagt, dass die Summe aus Liquor, Blut und Hirngewebe (drei Komponenten) für einen konstanten ICP stets gleichbleiben muss. Dadurch, dass diese Komponenten in einem knöchernen und nicht dehnbaren Schädel eingeschlossen sind, bieten sich nur begrenzte Ausweichmöglichkeiten. Kommt es zu einer Volumenzunahme einer dieser Kompartimente, muss es zu einer Verschiebung der flüssigen Kompartimente nach extrakraniell kommen. Dies kann die Reduktion des craniellen Blutvolumens durch Minderung der Perfusion oder die Verlagerung von Liquorvolumen in den Spinalkanal bedeuten. Sind auch diese Reserveräume ausgeschöpft, kommt es zu einer Verschiebung des Hirngewebes (festes Kompartiment), welches sich klinisch als Herniation von Hirngewebe darstellt.

Unter physiologischen Bedingungen, d.h. bei einem CPP zwischen 50 und 150 mmHg, konstantem Blutdruck und normalem ICP, kann der cerebrale Blutfluss (CBF) im nicht geschädigten Gehirn konstant gehalten werden. Dieser Mechanismus wird als cerebrale Autoregulation bezeichnet und erfolgt über die Anpassung des CVR. Der CVR wird maßgeblich durch den Kohlenstoffdioxid (CO_2)-Gehalt im arteriellen Blut beeinflusst. Kommt es bei konstantem Blutdruck zu einem Anstieg des arteriellen CO_2-Partialdrucks ($paCO_2$), hat dies eine Vasodilatation der Hirngefäße (hyperkapnische Vasodilatation) mit konsekutivem CBF- und ICP-Anstieg zur Folge. Umgekehrt kommt es bei einer Hypokapnie, z. B. bei Hyperventilation, zur Vasokonstriktion und damit Anstieg des CVR. Dies führt zu einer Abnahme des CBF. Die resultierende Reduktion der cerebralen Perfusion führt zu einem Abfall des ICP.

Anhand von dargestellten ICP-Kurvenprofilen ist es zudem möglich, cerebrale Compliancestörungen zu erkennen. Die cerebrale Autoregulation sorgt unter normalen Umständen durch Anpassung des CVR dafür, sowohl CPP als auch CBF möglichst konstant zu halten. Die drei Gipfel der ICP-Kurve entsprechen hierbei der invasiv gemessenen arteriellen Blutdruckkurve. Unter normalen, physiologischen Bedingungen ist der erste Gipfel der höchste, gefolgt vom zweiten und dritten Gipfel (P1 > P2 > P3). Unter pathophysiologischen Bedingungen, d.h. bei einer Compliancestörung, ist der zweite Gipfel der höchste (P2 > P1) als Folge einer unzureichenden oder fehlenden Vasokonstriktion.

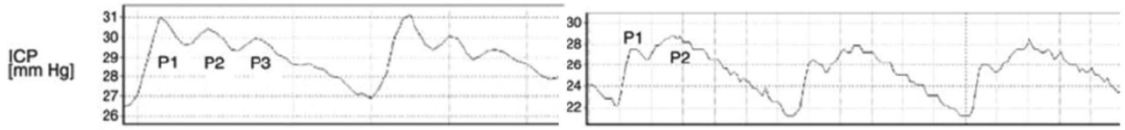

Abb. 1: ICP Kurvenprofile [5; 6]: ICP Kurve bei normaler Gehirn Compliance (linke Kurve, P1 > P2) versus geschädigte Gehirn Compliance (rechte Kurve, P2 > P1). Nicht nur der absolute ICP ist wichtig, sondern auch die Konfiguration der ICP Kurve. In der rechten Kurve ist der Anstieg des zweiten Gipfels (P2 = cerebrale venöser Rückfluss) als Warnsignal für eine schlechte Hirn Compliance zu werten. Dies sollte sofort mit einer ICP Therapie begegnet werden.

1.1.2 Intracranielle Pathologien

Zu den für die Studie relevanten Hirnverletzungen, die zu einem erhöhten ICP führen können, gehören die intracerebrale Blutung (ICB) und die subarachnoidale Blutung (SAB) sowie das Schädel-Hirn-Trauma (SHT).

Bei der ICB handelt es sich um eine arterielle intraparenchymatöse Blutung, bei der es zur Ruptur intracerebraler kleinkalibriger Arterien (Rhexisblutung) und infolgedessen, durch den Austritt von Blut ins Hirnparenchym, zur Raumforderung kommt. Die ICB gehört damit in die Gruppe der hämorrhagischen Schlaganfälle und macht ca. 15 % aller Schlaganfälle aus [7]. Neben der direkten Hirngewebsschädigung ist vor allem die lokale Raumforderung und das entstehende perifokale Ödem für einen erhöhten ICP verantwortlich.

Eine weitere primäre ICB ist die aneurysmatische SAB. Diese entsteht weit überwiegend durch Ruptur von Aneurysmen der Hirnbasisarterien. Sie zählt zu den hämorrhagischen Schlaganfällen und macht 3 % aller Schlaganfälle aus [8].

Als SHT wird eine Verletzung des Gehirns bezeichnet, die durch externe Krafteinwirkung gegen den Kopf entsteht. Bei einem SHT muss zwischen primärer und sekundärer Hirnschädigung unterschieden werden. Die primäre Hirnschädigung entsteht als direkte Folge einer Schädigung des Hirngewebes durch die physikalische Krafteinwirkung. Unter sekundärer Hirnschädigung versteht man die Schädigung des Hirngewebes, die durch Hirnödem, ICP-Anstieg und damit einhergehender Perfusionsminderung des Gehirns mit konsekutiver Ischämie entsteht.

1.1.3 Hirndrucktherapie

Die Therapie eines pathologisch erhöhten ICP ist komplex und stellt eine besondere Herausforderung an die intensivmedizinische Behandlung der Patient:innen dar [9].

Eine spezifische Therapie berücksichtig dabei neben lokalen Veränderungen auch systemische Einflüsse wie zum Beispiel Hypoxie, Hypo- bzw. Hypertension und unkontrollierte Hypo- und Hyperkapnie.

Als primäre Richtgröße ist der kontinuierlich gemessene ICP zu werten. Dabei wird der ICP in mmHg gemessen. Eine Erhöhung des ICP kann hinweisend auf eine Veränderung in den intracraniellen Kompartimenten, insbesondere des Hirnparenchyms, sein. Die zur Messung benötigte ICP-Sonde kann sowohl in das Hirngewebe eingelegt, als auch als sogenannte EVD in den Hirnventrikeln platziert werden. Mittels einer EVD kann der ICP gemessen und bei Bedarf Liquor therapeutisch abgelassen werden. Eine Parenchymsonde kann den ICP nur messen.

Folgende therapeutische Interventionsmöglichkeiten bestehen:

Als Grundmaßnahme ist eine Oberkörperhochlagerung von idealerweise 30 bis 45 ° und Neutralposition des Kopfes empfohlen. Diese soll den cerebralen venösen Abfluss verbessern und damit eine Reduktion des erhöhten ICP erzielen.

Des Weiteren ist ein ausreichendes Sauerstoffangebot für das Gehirn essentiell. Dies beinhaltet neben einem ausreichenden Herzzeitvolumen (HZV) und einem adäquaten Hämoglobinwert auch einen optimalen CPP und eine ausreichende pulmonale Sauerstoffaufnahme.

Ein wichtiger Aspekt der Therapie ist die Einstellung des $paCO_2$ als wesentliche Stellgröße des CVR. Vor allem in den ersten 24 h nach SHT vermindert Hyperventilation die cerebrale Perfusion am stärksten [9]. Eine Hyperventilation kann cerebrale Sekundärschäden durch Ischämie, intrapulmonale Shunts und koronare Vasokonstriktion induzieren und darf deshalb nur in Ausnahmefällen zur Behandlung von kritisch erhöhten Hirndrücken im Rahmen einer Einklemmung eingesetzt werden, wenn andere Maßnahmen ausgereizt sind.

Um eine kontrollierte Beatmung mit optimaler Oxygenierung und Decarboxylierung (Ziel $paCO_2$ ca. 35 mmHg) zu ermöglichen, ist eine Analgosedierung unerlässlich. Zudem lassen sich so vegetative Entgleisungen wie Husten oder Pressen und dadurch resultierendem erhöhtem ICP vermeiden.

Weitere Therapiestrategien sind eine Regulation der Körperkerntemperatur (Reduktion des cerebralen Sauerstoffverbrauches), medikamentöse Therapien (Osmotherapie mittels bspw. Mannitol) und als Ultima Ratio die chirurgische Dekompression durch Trepanation.

1.2 Atmung und Atemmechanik

1.2.1 Physiologie

Ziel der Atmung ist der Austausch von Luft in der Lunge. Dabei wird Sauerstoff (O_2) aufgenommen und CO_2 abgeatmet. Bei der Atemmechanik geht es um die Beziehung der verschiedenen Größen Druck, Volumen und Atemgasfluss im Atemzyklus zueinander. Physikalisch ist das Gesetz nach Boyle-Mariotte die Grundlage für die Atemmechanik. Dies besagt, dass das Produkt aus Druck (*P*) und Volumen (*V*) konstant ist:

$$P \times V = konstant$$

Der Ablauf der Ventilation lässt sich in drei Phasen einteilen: Inspiration, Ruhephase und Exspiration.

Die Atemruhelage befindet sich zeitlich zwischen Inspiration und Exspiration. Hier entspricht der Alveolardruck (= intrapulmonale Druck) dem Luftdruck der Umgebung (atmosphärischer Druck), die in- und exspiratorischen Kräfte befinden sich im Gleichgewicht.

Bei der Inspiration erfolgen durch die Atemmuskulatur und die Pleurae (Pleura parietalis und Pleura visceralis) eine Vergrößerung des Thoraxvolumens. Je größer das Lungenvolumen wird, desto mehr fällt der intrathorakale Druck ab, sodass ein Unterdruck in der Lunge entsteht und die Luft dem Druckgefälle entlang in die Lunge gelangt (atmosphärischer Druck > Alveoardruck). Zusätzlich kommt es neben einer intrathorakalen auch zu einer intrapleuralen Druckveränderung. Diese „ist bei ruhiger Spontanatmung kleiner

als der atmosphärische Druck“ [4] und sinkt proportional zur Tiefe des Atemzuges (je höher das Atemzugvolumen, desto negativer der intrapleurale Druck).

Bei der Exspiration kommt es über passive Rückstellkräfte der Lunge zur Verkleinerung des Thoraxvolumens. Entgegengesetzt zur Inspiration entsteht nun ein Überdruck und die Luft folgt dem Druckgefälle aus der Lunge hinaus (Alveolardruck > atmosphärischer Druck).

1.2.1.1 Kohlenstoffdioxid (CO_2)

CO_2 entsteht in der Zellatmung zusammen mit Wasser (H_2O) als Abbauprodukt und wird zum größten Teil in Form von Bicarbonat im Blut transportiert und schließlich in der Lunge wieder abgeatmet.

Normwerte des CO_2 im arteriellen Blut liegen bei 40 mmHg und im venösen Blut bei 46 mmHg.

Das CO_2 nimmt über die vasodilatative Wirkung auch Einfluss auf den ICP. Bei einer Zunahme des $paCO_2$ kommt es zu einer hyperkapnischen Vasodilatation der Gefäße mit Anstieg des CBF und ICP. Bei einer Hypokapnie kommt es zu einer Vasokonstriktion mit reduziertem CBF und ICP.

1.2.1.2 Compliance *C*

Die *C* der Lunge beschreibt, wie viel Volumen (*V*) bei einem bestimmten Druck (*P*) zugeführt werden kann und ist somit ein Maß für die Dehnbarkeit der Lunge.

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \; [ml/mbar]$$

Dabei ist sie zum einem durch das elastische Fasergerüst der Lunge als auch vom Surfactant abhängig. Surfactant (*Surface active agent*) ist eine von der Lunge - oder genauer den Pneumozyten Typ II - gebildete Substanz, die die Oberflächenspannung der Alveolen reduziert und somit die Entfaltung der Lunge vereinfacht. Bei guter *C* können große Volumina bei nur geringer Druckänderung eingeatmet werden, bei schlechter *C* wird für das gleiche Volumen mehr Druck benötigt.

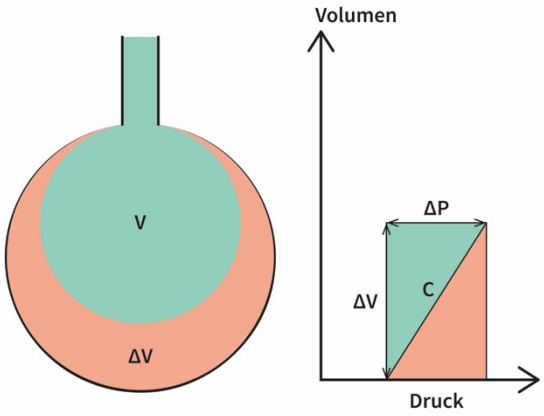

Abb. 2: Lungendehnbarkeit im Modell nach Oczenski [4]

Dies ist vor allem bei maschineller Beatmung von Bedeutung: Bei Patient:innen mit einer hohen *C* wird weniger Beatmungsdruck benötigt, um ein bestimmtes Atemvolumen zuzuführen als bei Patient:innen mit geringer *C*.

Für die Berechnung der Gesamtcompliance (= *C* des gesamten respiratorischen Systems, C_{RS}) findet das Kirchhoff-Gesetz Anwendung. C_{RS} setzt sich aus der *C* des Thorax und der *C* der Lunge zusammen und spiegelt so die elastischen Eigenschaften des Atemapparats wider. Die *C* der Lunge sowie die des Thorax beträgt bei gesunden Erwachsenen 200 ml/mbar [4]. Nach dem Kirchhoff-Gesetz errechnet sich daraus eine Gesamtcompliance von 100 ml/mbar:

$$Gesamtcompliance = \frac{1}{C_{RS}} = \frac{1}{C_{Lunge}} + \frac{1}{C_{Thorax}}$$

Als Normwerte für eine *C* beim gesunden Erwachsenen gelten 70 – 100 ml/mbar [10] oder 1,5 ml/mbar/kgKG [4].

Verschiedene Pathologien können zu einer Verringerung der *C* führen. Dabei unterscheidet man zwischen intra- und extrapulmonalen Ursachen:

Bei intrapulmonalen Ursachen ist vor allen Dingen die *C* betroffen. So ist bspw. bei Atelektasen oder Infiltraten die funktionelle Residualkapazität (FRC) reduziert. Über entzündlich bedingte Fibroproliferation wird die Dehnbarkeit des pulmonalen elastischen Fasergerüsts reduziert und über Transsudat und Exsudat erhöht sich der intrapulmonale

Flüssigkeitsgehalt. Aber auch der Surfactant kann durch Mangel oder Dysfunktion in seiner Aktivität erniedrigt sein.

Im Gegensatz dazu wird durch extrapulmonale Ursachen die Thoraxcompliance reduziert. Hier sind z.B. Pleuraergüsse zu nennen, die den intrapleuralen Druck erhöhen. Auch erhöhter intraabdomineller Druck, wie bspw. durch Adipositas oder Peritonitis, reduziert über den daraus resultierenden Zwerchfellhochstand die Thoraxcompliance.

Verschiedenste Krankheitsbilder können zu einer Reduktion der *C* führen. Bei den Erkrankungen des Lungenparenchyms sind vor allem das akute Lungenversagen (ARDS), die Pneumonie und die Aspiration, aber auch das Lungenödem zu erwähnen. Beim ARDS ist neben dem Lungenparenchym zusätzlich noch eine Surfactant-Funktionsstörung gegeben (s. 1.2.1.4 ARDS).

1.2.1.3 Dynamische und statische Compliance

Bei beatmeten Patient:innen kann zwischen statischer und dynamischer *C* unterschieden werden. In der Studie wurde die C_{dyn} erhoben, zur Erleichterung des Verständnisses wird im Folgenden der Arbeit über die *C* geschrieben.

Die C_{dyn} wird unter kontinuierlicher bzw. fortlaufender Beatmung berechnet. Dabei fließt die ganze Zeit Atemgas. Für volumen- und druckkontrollierte Beatmungen gibt es unterschiedliche Formeln.

$$C_{dyn} = \frac{Tidalvolumen\ V_T(ml)}{Inspirationsdruck\ P_{insp} - PEEP\ (mbar)}$$

Die statische Compliance C_{stat} wird unter sogenannten *No-Flow*-Bedingungen berechnet. Das heißt, dass während der Messung kein Atemgas fließt. Die C_{stat} kann nur unter volumenkontrollierter Beatmung berechnet werden, dabei ist der Plateaudruck P_{Plat} Maß für die C_{RS}.

Bei gesunden Erwachsenen sind C_{dyn} und C_{stat} durch geringe atemabhängige Widerstände und eine größtenteils homogene Atemgasverteilung annähernd gleich. Bei pulmonal erkrankten Patient:innen besteht allerdings durch eine Inhomogenität bei der Verteilung der Atemgase eine Diskrepanz zwischen C_{dyn} und C_{stat} [4].

1.2.1.4 ARDS

Das ARDS soll hier stellvertretend als pulmonale Pathologie erläutert werden. Dabei geht es vor allem um die Auswirkungen des ARDS auf die *C*, sodass der klinische Bezug zwischen Beatmungsdrücken, *C* und Patient:innen mit erhöhtem ICP verdeutlicht wird.

Das ARDS beschreibt eine massive Reaktion der Lunge auf diverse schädliche Faktoren und geht stets mit einer stark eingeschränkten Oxygenierung einher. 2012 wurde die Definition des ARDS überarbeitet und seitdem gilt die Berlin-Definition (s. Anhang A1), die 2023 (s. Anhang A2; A3) nochmals vereinfacht wurde, damit sie universeller anwendbar ist. Mittels Horowitz-Quotient (Quotient aus paO_2 und der inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2); s. Anhang A4) kann der Schweregrad der Oxygenierungsstörung berechnet und somit der Schweregrad des ARDS beurteilt werden.

Bei einem ARDS kommt es zu einer Kaskade verschiedener pathophysiologischer Reaktionen, die unabhängig von der auslösenden Noxe sind. Dabei können drei verschiedene Phasen beschrieben werden: die exsudative, die proliferative und die fibrotische Phase. Über Zytokinausschüttung [11; 12] kommt es letztlich zu vermehrter Flüssigkeit im Interstitium und zu einer verlängerten Diffusionsstrecke mit konsekutiv reduzierter Gasaustauschfläche. Folge sind dezimierte Ventilation und Hypoxämie. So kommt es sukzessive zu einem progredienten Alveoarkollaps mit Atelektasenbildung. Der bei Hypoxämie normalerweise greifende Euler-Liljestrand-Mechanismus (hypoxische pulmonale Vasokonstriktion) versagt, so dass es zu einem intrapulmonalen Rechts-links-Shunt kommt, durch den gemischt-venöses Blut dem Körperkreislauf zugeführt wird. Letztlich führen antiinflammatorische und proliferative Prozesse zu der „Entwicklung einer Fibrosierung der Lunge“ [12]. Dadurch kommt es zu einer dauerhaften Reduktion der Gesamtcompliance und somit auch zu einer irreversiblen Lungenfunktionsstörung mit eingeschränkter Lebensqualität. In der 2016 durchgeführten LUNG-SAFE-Studie [13] hatten 10 % aller Patient:innen ein ARDS, dennoch gibt Bellani auch an, dass die wahren Inzidenzwerte des ARDS vermutlich viel höher liegen als die Ermittelten.

1.2.2 Invasive Beatmung und Beatmungsparameter

Bei invasiver Beatmung liegen unphysiologische Druckverhältnisse vor, da während des gesamten Atemzyklus eine intrathorakale Druckerhöhung vorliegt.

So wird in den Atemwegen bei Inspiration ein Überdruck erzeugt. Durch die Überdruckbeatmung verschiebt sich der Druckgradient in Richtung der Alveolen. Die Folge ist, dass am Ende der Inspiration der intrathorakale Druck (= Pleuradruck) ansteigt und es konsekutiv zu einer Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen kommt.

Durch Einstellung eines PEEP lässt sich erreichen, dass Patient:innen nicht bis zum Druckausgleich "Null" ausatmen und somit die Atemmittellage angehoben wird. Durch PEEP wird zudem bei reduzierter *C* die funktionelle Residualkapazität (FRC) erhöht.

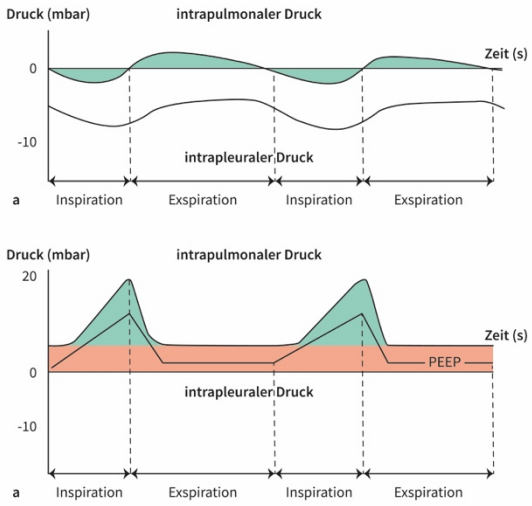

Abb. 3: Vergleich Spontanatmung und invasive Beatmung nach Oczenski [4]: a = Spontanatmung, b = invasive Beatmung

Die Exspiration ist auch bei der invasiven Beatmung ein passiver Vorgang, der durch die elastischen Rückstellkräfte von Thorax und Lunge hervorgerufen wird.

1.2.2.1 Invasive Beatmung bei pulmonaler Pathologie

Kommt es beispielsweise im Rahmen eines Intensivaufenthaltes durch eine zusätzliche pulmonale Pathologie (z.B. ARDS) zu einer verlängerten invasiven Beatmung, ist es wichtig, die Lunge vor Ventilator assoziierten Folgeschäden zu schützen. Durch eine lungenprotektive Beatmung soll das Entstehen einer VILI (Ventilatorassoziierte Lungenschädigung = *ventilator-induced lung injury*) verhindert werden. Folgende Punkte spielen eine Rolle: niedriges Tidalvolumen (V_T), Δp und PEEP, inspiratorische Druckbegrenzung, umgekehrtes Atemzeitverhältnis, permissive Hyperkapnie sowie druckkontrollierte oder -unterstützte Beatmung. Bei einer ARDS-Lunge mit reduzierter *C* verläuft die statische

Druck-Volumen-Kurve flach. Betrachtet man nun das V_T, wird dieses von zwei Umschlagpunkten auf der Kurve bestimmt: dem unteren und dem oberen Umschlagpunkt.

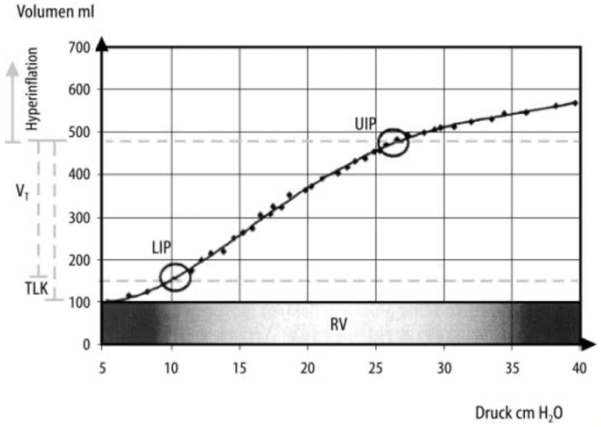

Abb. 4: statische Druck-Volumen-Kurve beim ARDS [14]: LIP = unterer Umschlagspunkt, UIP = oberer Umschlagspunkt

Der untere Punkt bestimmt den Punkt, an dem der Okklusionsdruck der Atemwege durch den steigenden P_{insp} überwunden wird, der obere Umschlagspunkt ist der Punkt, „an dem die Elastizität der Lunge sinkt und eine weitere inspiratorische Drucksteigerung zur Überdehnung des Interstitiums und der elastischen Fasern führen würde“ [15]. Seit mehreren Jahrzehnten gilt ein V_T von 6 ml/kgKG als optimal [16] und Volu- wie Barotraumata werden verhindert. Durch einen ausreichend hohen PEEP, der interindividuell festzulegen ist, kann es zur Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Quotienten kommen und die Rekrutierung weiterer Alveolen erfolgen [17]. Allerdings zeigen neuere Analysen, dass die Δp (P_{insp} – PEEP) der Parameter ist, der die stärkste Korrelation zum Outcome zeigt [18]. Aktuell wird eine Δp von 14 bis 18 cm H_2O als sicher angesehen [19; 20; 21]. Bei einem umgekehrten Atemzeitverhältnis (*inverse ratio ventilation*, IRV) wird das Verhältnis von Inspiration zu Exspiration (I:E) zugunsten der Inspiration verändert. Damit bleibt die Lunge über einen längeren Zeitraum im geblähten Zustand und die Atemgase können sich homogener verteilen.

1.2.2.2 Inspirationsdruck

Der P_{insp} ist der Druck, der bei der Inspiration benötigt wird, um das Atemgas in die Lunge zu transportieren. Bei der druckkontrollierten Beatmung (*biphasic positive airway pressure* kurz BIPAP bei EVITA®) ist er direkt einzustellen und beträgt bei Lungengesunden ca. 10 - 15 mbar über dem PEEP.

1.2.2.3 Positiver endexspiratorischer Druck

Der PEEP ist der positive Druck (gemessen in mbar), der am Ende einer Ausatmung noch in der Lunge herrscht.

Durch den PEEP lässt sich vor allem Einfluss auf das Ventilations-Perfusionsverhältnis nehmen, der pulmonale Rechts-Links-Shunt nimmt ab und es kommt zu einer optimierten Oxygenierung. Gleichzeitig sorgt ein ausreichender PEEP dafür, dass die durch den P_{insp} rekrutierten Alveolen geöffnet bleiben.

Dadurch das der Druck in der Lunge stets im positiven Bereich bleibt erhöht sich der intrathorakale Druck. Über den erhöhten Druck kommt es zu einer vermehrten Vorlast vor dem rechten Herzen, sodass auch der ZVD ansteigen kann. Verfolgt man diesen Weg weiter, so ist es verständlich, dass der cerebral-venöse Abfluss genauso erschwert ist, der mittlere arterielle Druck (MAP) erhöht und damit auch der CPP steigt.

1.2.2.4 Driving Pressure

Die Δp berechnet sich aus der Differenz zwischen PEEP und dem Spitzendruck (P_{Peak}). Dabei setzt sich die Δp aus zwei internen Drücken zusammen: zum einen aus dem transpulmonalen Druck (ΔP_L) und aus dem Druck, der auf die Thoraxwand wirkt (ΔP_{CW}) [22]. Der Quotient aus V_T und der *C* entspricht der Δp:

$$\Delta p = P_{Plat} - PEEP = \Delta P_L + \Delta P_{CW} = V_T / C$$

Als P_{Peak} wird der Druck (gemessen in mbar) angegeben, bei dem der Respirator das voreingestellte V_T appliziert hat.

1.2.2.5 Mittlerer Atemwegsdruck

Der mittlere Atemwegsdruck (P_{mean}) beschreibt den mittleren Druck über den gesamten Atemzyklus. Für den P_{mean} gilt:

$$P_{mean} = \frac{AF \times T_{insp}}{60 \times \left(P_{insp} - PEEP\right) + PEEP}$$

Ausgehend von der Formel wird deutlich, dass der P_{mean} über fünf Parameter verändert werden kann: PEEP, P_{insp}, Flow, Inspirationszeit (T_{insp}) und Atemfrequenz (AF).

1.3 Hämodynamische Parameter

1.3.1 Mittlerer arterieller Blutdruck

Der MAP lässt sich über folgende Formel berechnen:

$$MAP = Diastolischer\ Druck + \frac{1}{2}(systolischer\ Druck - diastolischer\ Druck)$$

Unter maschineller Beatmung von Patient:innen mit PEEP kann es zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens (HZV) kommen und damit auch zu einem Abfall des MAP. Durch Erhöhung des PEEP kommt es zu einer Erhöhung des intrathorakalen Druckes und damit zur Kompression von Herzen und Lungenkapillaren. Dadurch reduziert sich der venöse Rückfluss zum Herzen, was eine Abnahme des HZV bewirkt und somit auch den MAP senkt.

1.3.2 Zentralvenöser Druck

„Der zentralvenöse Druck (ZVD) entspricht weitgehend dem Druck im rechten Vorhof“ [23] und somit dem Druck vor dem rechten Herzen.

Der ZVD ist durch mehrere Faktoren beeinflussbar. So wird er durch den intrathorakalen Druck und damit von Atmung und Beatmung beeinflusst. Zum anderen haben auch die Körperlage, der Füllungszustand des venösen Gefäßsystems und die Vorlast des rechten Herzens Einfluss auf den ZVD [23]. Steigender PEEP kann eine Erhöhung des ZVDs bewirken.

1.4 Fragestellung

Die Studie soll aufzeigen, welche Auswirkungen auf den ICP, unter Beatmung mit variablem PEEP und variablem P_{insp} bei cerebral geschädigten, Lungen-gesunden Patient:innen darstellbar sind. Dazu wurde besonderes Augenmerk auf die *C* gelegt, um gegebenenfalls darin einen prognostischen Marker für relevante ICP-Anstiege bei invasiver Beatmung finden zu können.

Ethisch ist es nur vertretbar, diese Studie an Patient:innen mit normalem und nicht erhöhten ICP zu erheben, um eventuell eine Vorhersage für Patient:innen mit kritisch erhöhtem ICP treffen zu können.

Über eine maschinelle Beatmung kommt es zur Erhöhung des intrathorakalen Drucks. Gleichzeitig bedeutet das eine Abnahme des venösen Rückstroms aus den Jugularvenen und damit auch eine Abnahme des CPP. Unter physiologischen Bedingungen hat eine maschinelle Beatmung kaum negative Auswirkungen auf den CPP, da dies durch die cerebrale Autoregulation kompensiert wird.

Durch den PEEP wird der mittlere Alveolardruck nach oben hin beeinflusst. Die transmurale Druckübertragung des mittleren Alveolardrucks auf den intrathorakalen Druck bleibt konstant. Allerdings wird durch die Höhe des intrathorakalen Drucks der Rückstrom aus den Jugularvenen reduziert. Auch die *C* hat als pulmonaler Faktor Auswirkungen auf den ICP: eine niedrige *C* führt zu einer geringeren transmuralen Druckübertragung und hat damit auch geringere Auswirkungen auf den ICP [4].

Bei den cerebralen Faktoren spielen vor allem die Höhe des ICP und die intracraniellen Druck-Volumen-Verhältnisse eine Rolle: „Je höher der ICP, umso geringer die Auswirkungen des intrathorakalen Drucks (Höhe des PEEP) auf den venösen Rückstrom aus den Jugularvenen“ [4]. Die Höhe des PEEP beeinflusst maßgeblich den intrathorakalen Druck und hat, je höher PEEP und damit auch intrathorakaler Druck sind, geringere Auswirkungen auf den venösen Rückstrom zum Herzen, je höher der ICP ist. Dies lässt sich durch den steigenden Druckgradienten zwischen intracraniellen und intrathorakalen Venen erklären: Aufgrund des erhöhten Druckgradienten kommt es zu einem gesteigerten venösen Rückstrom aus den Jugularvenen.

Die intracraniellen Druck-Volumen-Verhältnisse lassen sich dabei über die cerebrale Elastancekurve darstellen:

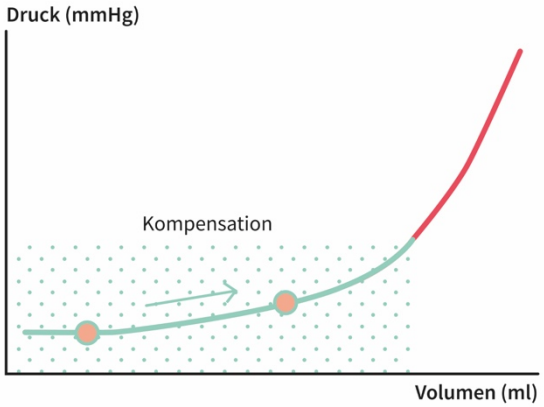

Abb. 5: Cerebrale Elastancekurve: Biphasischer Verlauf mit flachen Anfangs- und steilem Endteil. Druck = ICP (mmHg), Volumen = z.B. Blut, Ödem (ml) nach Oczenski [4]

Jede Veränderung von intracraniellem Volumen führt zu einer Veränderung des ICP. Dabei sind die Auswirkungen zum einen von individuellen Patient:innenfaktoren abhängig, zum anderen aber auch von den Ausgangswerten auf dieser Kurve. Je geringer Druck und bzw. oder Volumen am Anfang sind, umso größer sind die Kompensationsmöglichkeiten und desto geringer die Veränderungen des ICP bei steigendem intracraniellen Volumen.

1.5 Ziele der Arbeit

Bei der intensivmedizinischen Versorgung von Patient:innen mit ICP, die aufgrund einer pulmonalen Pathophysiologie bspw. ARDS eine invasive Beatmung benötigen, können sich aus den oben genannten Gründen einige Problemfelder ergeben:

Beim ARDS kommt es häufig zur permissiven Hyperkapnie, die den ICP steigen lässt. Gleichzeitig kann ein hoher PEEP für einen reduzierten cerebral-venösen Blutabfluss und damit zu einem erhöhten CPP und ICP führen. Auch die *prone-position* (Bauchlage, Lagerungsmöglichkeit von Intensivpatient:innen zur Verbesserung der dorsalen Lungenareale z.B. im Rahmen eines ARDS) kann über eine Erhöhung des intraabdominellen Druckes zu einer Erhöhung des ZVD und damit zu einem reduzierten Abfluss des cerebral-venösen Blutes führen.

Aktuell gibt es nur retrospektive Daten [24] oder den Versuch an Tieren [25], die darüber eine Aussage treffen, ob und wie man Patient:innen mit kritisch erhöhtem ICP bei der Entwicklung eines ARDS therapieren und vor allem beatmen kann. Eine 2020 veröffentliche prospektive Studie von Li et al. [26] befasst sich mit der Frage, ob die Lücke zwischen ICP und ZVD eine Aussage über die Auswirkung von PEEP auf den ICP bei Patient:innen mit SHT treffen kann. 2023 versuchten Barea-Mendoza et al. [27] in einer observatorischen prospektiven Multicenter-Studie eine Aussage über den Effekt von PEEP auf den ICP herauszufinden.

Die vorliegende Arbeit soll eine Aussage darüber treffen, ob invasive Beatmungstherapien und insbesondere die Höhe der Δp Auswirkungen auf den ICP haben. Des Weiteren soll die Arbeit dabei helfen, die Frage nach prognostischen Markern, die eine Auswirkung der Beatmung auf den ICP begünstigen, weiter zu beantworten. Als prognostischer Marker wurde in dieser Arbeit die *C* genauer untersucht.

Somit ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die Beantwortung zweier Fragen: Gibt es Auswirkungen von invasiven Beatmungsparametern auf den ICP und kann die *C* als prognostischer Faktor für die Auswirkungen auf den ICP herangezogen werden?

2 Patient:innen, Daten und Methodik

2.1 Ethikvotum

Die zuständige Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität hat die Durchführung der Studie genehmigt (Registrierungs – ID 2015063899, Studiennummer 5162R).

2.2 Studienaufbau

Die Studie ist klinisch experimentell prospektiv aufgebaut und durchgeführt worden.

2.3 Studiendurchführung und -ablauf

Alle Patient:innen durchliefen drei aufeinander folgende Messreihen an einem Tag.

Vor Beginn der Messung wurden alle Patient:innen in Rückenlage mit um 30° erhöhtem Oberkörper und gerader Kopfposition gelagert. Die Tiefe der Analgosedierung wurde mittels RASS-Skala (*Richmond-Agitation-Sedation-Scale*; s. Anhang A5) festgehalten. Die

Überwachung der Hämodynamik sowie des ICP erfolgte über Monitoranlagen der Firma GE Healthcare Modell Solar* 8000i/m mit der Software 5.0. Als Respirator kamen ausschließlich Modelle der Firma Dräger zum Einsatz: EVITA® XL, Infinity und V600. Die *C* wurde über die verwendeten Respiratoren ermittelt. Das $etCO_2$ wurde ebenfalls von den verwendeten Respiratoren ermittelt. Eine detaillierte Beschreibung wie die Respiratoren *C* und CO_2 ermitteln, findet sich unter den jeweiligen Abschnittskapiteln.

Die Beatmungsparameter der individuellen Beatmungseinstellungen der jeweiligen Patient:innen wurden als Ausgangswert für die nachfolgenden Messungen definiert und dokumentiert. Auch die Hämodynamik sowie der aktuelle ICP wurde in Echtzeit vor Beginn der Messungsreihen festgehalten und dokumentiert.

Der detaillierte Ablauf ist in Abb. 7 „zeitlicher Ablauf und Maßnahmen einer Messreihe“ dargestellt, die Original-Messprotokolle befinden sich im Anhang (s. Anhang A6). Nach Veränderung der jeweiligen Werte (PEEP und/oder P_{insp}) wurde 5 min gewartet, bis sich das $etCO_2$ stabilisiert hatte (Schwankungen von $\pm$5 mmHg des Ausgangs-$etCO_2$ wurden toleriert; ggf. über Kompensation der AF). Dabei wurde jede:r Patient:in per o.g. Monitor überwacht und die Werte (ICP, arterieller Blutdruck (ABP), MAP, ZVD, Herzfrequenz (HF), $etCO_2$) am Ende der 5 min dokumentiert.

In der ersten Messreihe wurden PEEP und P_{insp} parallel erhöht, sodass die Δp konstant blieb.

In der zweiten Messreihe wurde der PEEP bei gleichbleibendem P_{insp} erhöht, sodass die Δp kleiner wurde. Dies hatte zur Folge, dass die Patient:innen im Verlauf hypoventiliert wurden und eine Kompensation des steigenden $etCO_2$ über eine Erhöhung der AF erfolgte.

In der dritten Messreihe wurde der P_{insp} erhöht bei gleichbleibendem PEEP, sodass die Δp größer wurde. Dies führte im Verlauf der Messreihe zu einer Hyperventilation der Patient:innen und die AF wurde zur Kompensation des $etCO_2$ reduziert.

1. Messreihe	$PEEP\ parallel \uparrow + P_{insp}\ parallel \uparrow = \ \Delta p$ konstant
2. Messreihe	$PEEP \uparrow + P_{insp}\ konstant = \ \Delta p \downarrow$
3. Messreihe	$PEEP\ konstant + P_{insp} \uparrow = \ \Delta p \uparrow$

Tabelle 1: Unterschiede der einzelnen Messreihen: 1.Messreihe: PEEP + P_{insp} parallel erhöht = Δp konstant, 2. Messreihe: PEEP steigend + P_{insp} konstant = Δp kleiner werdend, 3. Messreihe: PEEP konstant + P_{insp} größer werden = Δp größer werdend

In allen drei Messreihen wurden alle 5 min die jeweiligen Beatmungsparameter (ausgehend vom Ausgangswert) um + 2 mbar bis + 12 mbar erhöht und dokumentiert.

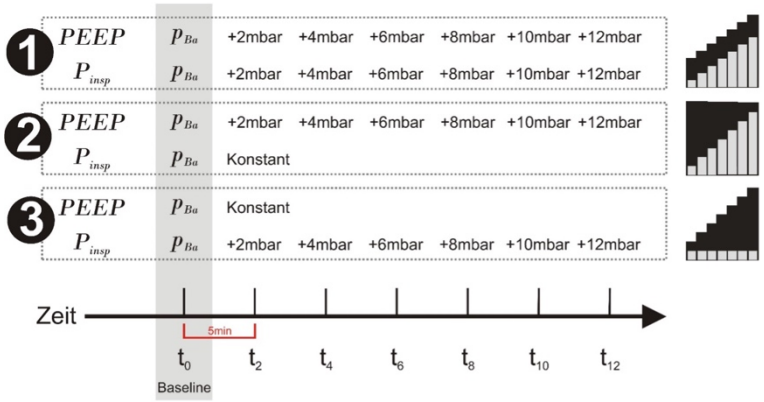

Abb. 6: Übersicht der Messreihen mit Veränderung der entsprechenden Beatmungsparameter: in den Grafiken rechts oben PEEP und P_{insp} parallel steigend, mittig steigender PEEP bei konstant hohem P_{insp}, unten konstanter PEEP bei steigendem P_{insp}

Am Ende jeder Messreihe (Beatmungsparameter + 12 mbar oder vorzeitiges Abbrechen der Messreihe aus medizinischen Gründen) wurden die Beatmungsparameter sowie die AF wieder auf den Ausgangswert zurückgestellt und die Werte über weitere 5 min in der ersten Messreihe und über weitere 10 min in der zweiten und dritten Messreihe beobachtet und dokumentiert. An die erste Messreihe anschließend wurde nach 5 min Wartezeit die zweite Messreihe begonnen. Am Ende der zweiten Messreihe wurde nach 10 min warten die dritte Messreihe begonnen.

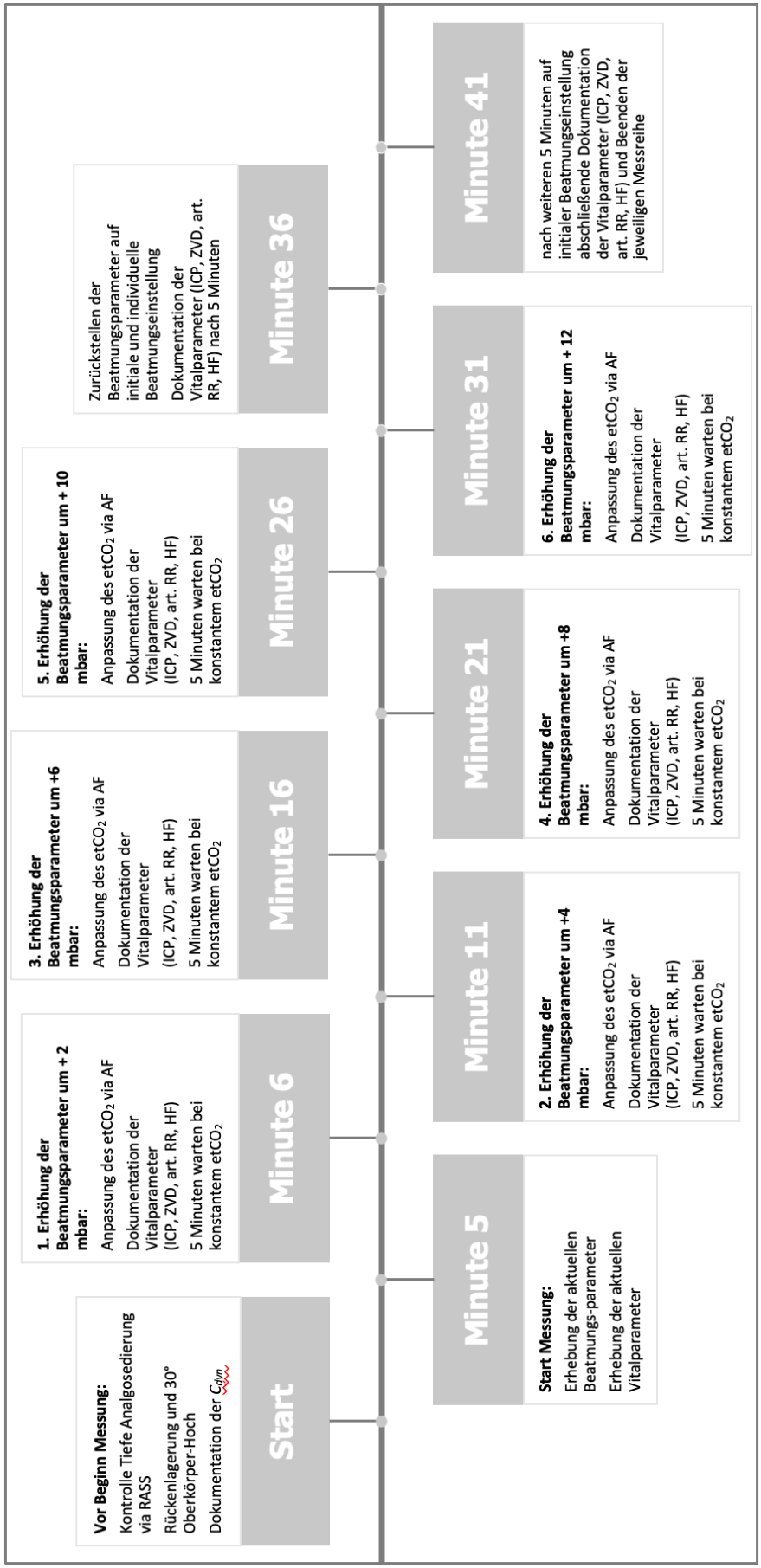

Abb. 7: Zeitlicher Ablauf und Maßnahmen einer Messreihe

2.4 Patient:innenkollektiv

In die Studie konnten 22 erwachsene Patient:innen (n = 22) eingeschlossen werden. Eine Patientin musste im Nachhinein bei pulmonaler Pathologie (Pneumothorax) ausgeschlossen werden. Die Pathologie hatte bereits unerkannt vor der Messung bestanden.

Von den 22 Patient:innen waren 66 % männlich (14 Patienten) und 33 % weiblich (7 Patientinnen), das Durchschnittsalter zum Messzeitpunkt betrug 61 Jahre (Standardabweichung SD 14,52).

Das Kollektiv umfasste folgende neurochirurgische Krankheitsbilder: ICB inkl. Kleinhirnblutungen (in der folgenden Tabelle separat aufgeführt), SAB und SHT.

2.5 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren die invasive Beatmung über einen Endotrachealtubus (ET) oder eine Trachealkanüle (TK), die Patient:innen mussten tief analgosediert sein (RASS - 5) und es mussten eine invasive arterielle Blutdruckmessung (ABP - Messung), supratentorielle EVD sowie ein zentraler Venenkatheter (ZVK) über die Vena jugularis oder Vena subclavia einliegen. Zu den Ausschlusskriterien gehörten ein therapiebedürftiger kritisch erhöhter ICP (ICP > 20 mmHg) sowie pulmonale Pathologien wie zum Beispiel: Pneumonien, Thorax-Drainagen und Pleura-Katheter.

Von besonderer Herausforderung war es, den richtigen Zeitpunkt für die Messungen der Patient:innen herauszufinden: Zum einen war eine Analgosedierung mit invasiver Beatmung via Tubus oder TK notwendig, zum anderen durfte der ICP aber auch nicht erhöht sein und musste seit mindestens 24 h im Normalbereich sein.

Die meisten Patient:innen wurden also untersucht, als sie wegen eines Eingriffes (bspw. einer Tracheotomie) eine tiefe Analgosedierung erhielten. Es wurde keine erneute Analgosedierung für die Studie bei den Patient:innen durchgeführt, ebenso wurden keine Patient:innen in die Studie aufgenommen, die eine therapeutische Analgosedierung erhielten.

2.6 Parameter, Messverfahren und Materialien

Die Patient:innen wurden während der gesamten Untersuchung intensivmedizinisch überwacht. Dabei wurden folgende Parameter erhoben: ICP und CPP, ZVD, ABP, HF sowie die exspiratorische CO_2 Konzentration.

2.6.1 Hirndruck

Die physio- und pathophysiologischen Aspekte des ICP wurden bereits in der Einleitung besprochen.

Der ICP wurde via EVD und dem VentrEX®-Drainage System der Firma NeuroMedex gemessen. Sowohl ICP als auch CPP inklusive Kurvenprofil wurden am Monitor dargestellt und überwacht. Parenchymsonden und Lumbaldrainagen wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

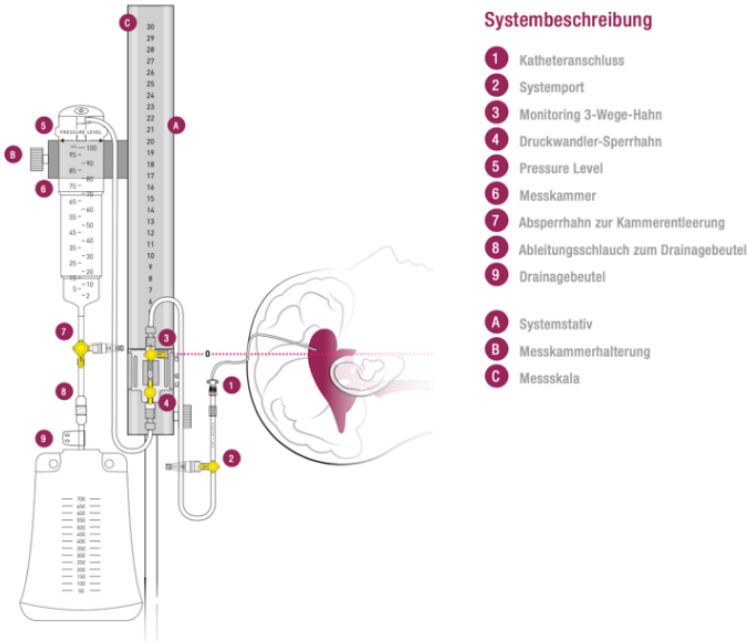

Abb. 8: Aufbau des EVD Systems VentrEx der Firma NeuroMedex: Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Firma NeuroMedex

Dabei wird der ICP über den Liquor im Drainagesystem am Druckwandler registriert und in mmHg am bereits erwähnten Monitor angezeigt.

2.6.2 Zentralvenöser Druck

Die Definition des ZVD wurde bereits in Kapitel 1.3 erläutert.

Für die Studie wurde der ZVD mittels zentral einliegendem ZVK über die Vena jugularis interna oder Vena subclavia und angeschlossenem ZVD-System mittels Druckaufnehmer gemessen und an den Überwachsungsmonitor der Firma GE Healthcare (s. 2.6) in mmHg projiziert. Der Druckaufnehmer wurde auf Herzhöhe montiert. Es erfolgte ein Nullabgleich vor Beginn der Messung zusammen mit dem arteriellen Druck.

2.6.3 Mittlerer arterieller Druck

Die Definition des MAP wurde bereits in Kapitel 1.3 erläutert.

Der ABP wurde über eine Kanüle mit angeschlossenem Drucksystem und Druckaufnehmer gemessen und an den Monitor der Firma GE Healthcare (s. 2.6) in mmHg übermittelt. Als Punktionsstellen für die arterielle Kanüle wurden die Arteria radialis sowie in einigen Fällen die Arteria femoralis verwendet. Es erfolgte zusammen mit dem ZVD ein Nullabgleich vor Beginn der Messung und der Druckaufnehmer befand sich zusammen mit dem des ZVD auf Herzhöhe.

2.6.4 Herzfrequenz

Die HF (Schläge pro min) wurde über ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet, aufgezeichnet und an den Überwachungsmonitor der Firma GE Healthcare (s. 2.6) übertragen.

2.6.5 Pulmonale Compliance

Die genaueren physiologischen Aspekte der *C* wurden unter 1.2.1.1 erläutert.

Die *C* der Patient:innen wurde über die jeweiligen Respiratoren (EVITA® XL, Infinity oder V600 der Firma Dräger) vor Beginn der Messungen erhoben und dokumentiert.

Die verschiedenen EVITA® Modelle der Firma Dräger ermitteln die *C* nach folgender Formel:

$$C = V_T/\Delta P$$

Die *C* kann am Ende jeder Inspirations- und Exspirationsphase berechnet werden, sofern die Bedingung erfüllt ist, dass der *Flow* (Gasfluss) = Null gegeben ist. Dadurch, dass am

Ende der Inspirations- bzw. Exspirationsphase der Druck in der Lunge und im Atemsystem gleich sind findet kein *Flow* mehr statt. Nur wenn kein *Flow* mehr vorhanden ist, kann über die gemessene V_T auch bei druckorientierten Beatmungsformen die *C* ermittelt werden.

2.6.6 Endtidales Kohlenstoffdioxid ($etCO_2$)

Die Definition des CO_2 wurde bereits unter Kapitel 1.2 erläutert.

In den Messungen wurde eine Schwankung des $etCO_2$ von ± 5 mmHg toleriert. Die Veränderungen des $etCO_2$ sind durch die veränderten Einstellungen von P_{insp} und PEEP und damit einer veränderten Δp sowie V_T zu erklären.

Durch den steigenden P_{insp} bei gleichbleibendem PEEP kommt es zu einer erhöhten Δp und damit zu einem erhöhten V_T. Das $etCO_2$ sinkt infolge vermehrter Ventilation. Sank das $etCO_2$ um mehr als die tolerierten 5 mmHg, wurde die AF reduziert. Über eine Reduktion der AF gelingt es, weniger CO_2 abzuatmen und somit das CO_2 wieder ansteigen zu lassen sowie das Atemminutenvolumen (AMV) konstant zu halten.

Durch den steigenden PEEP bei gleichbleibendem P_{insp} kommt es folglich zu einem erniedrigtem Δp und ebenso erniedrigtem V_T. Durch die geringere Ventilationsfläche steigt das $etCO_2$ an. Ein Abweichen des $etCO_2$ um mehr als 5 mmHg wurde mit einer Erhöhung der AF ausgeglichen. Durch die Erhöhung der AF kann vermehrt CO_2 abgeatmet und das AMV konstant gehalten werden, gleichzeitig wird aber auch der physiologische Totraum (entspricht ca. 2 ml/kgKG) vermehrt belüftet. Damit ist die Fähigkeit, über steigende AF effektiv CO_2 abzuatmen, limitiert, da pro zusätzlicher AF auch gleichzeitig immer entsprechend mehr Totraum mit ventiliert wird und weniger CO_2 abgeatmet werden kann.

Die Messung des $etCO_2$ erfolgt an den Dräger Respiratoren der EVITA® Modelle über eine CO_2-Küvette mit passendem Hauptstrom-CO_2-Sensor. Laut Hersteller ist eine Genauigkeit von $\pm$ 3 mmHg gegeben unter folgenden Messbedingungen: AF 6 – 100 pro min, einer Inspirations- und Exspirationszeit von jeweils > 250 ms.

2.6.7 Beatmungsparameter

Die jeweiligen Veränderungen von P_{insp} und PEEP wurden an dem jeweiligen Beatmungsgerät eingestellt, dokumentiert und über mindestens 5 min gehalten.

2.7 Allgemeine Anmerkungen

2.7.1 Studienlimitierende Parameter

Die Studie war in der Durchführung vor allem durch den ICP, den systolischen Druck und die verabreichten V_T limitiert.

Die regulären Grenzen für den ICP in der Intensivtherapie wurden eingehalten. So wurde die Messreihe bei Überschreitung des ICP von 20 mmHg beendet, bei Erkrankungsbildern in der hinteren Schädelgrube wurde die Grenze des ICP-Anstiegs auf 12 mmHg gesetzt.

Des Weiteren war es für die Therapie einiger Patient:innen erforderlich, einen festgelegten systolischen Druck nicht zu unterschreiten, um das Gehirn ausreichend zu perfundieren. Bei diesen Patient:innen wurde der Blutdruck während der Messungen, wenn nötig mit Noradrenalin angepasst. Therapeutische Grenzen wurden vor jeder Messung mit dem ärztlichen Personal besprochen und definiert. Als Abbruchkriterien für eine Messreihe galten dabei ein Anstieg des ICP in den kritischen Bereich > 20 mmHg und ein nicht mehr über die AF kompensierbarer Anstieg des $etCO_2$ auf > 5 mmHg des Ausgangs-$etCO_2$. Des Weiteren wurden die Messungen abgebrochen, wenn die V_T < 300 ml betrugen und somit keine ausreichende Ventilation mehr sichergestellt werden konnte oder die V_T > 1000 ml erreichten um ein Volutrauma zu verhindern.

2.8 Statistik und Methodik

Die Einstellungen der Beatmungsparameter wurden in Zweierschritten zusammenfasst (bspw. wurden ein PEEP 10 mmHg und 11 mmHg zusammen aufgeführt unter „PEEP 10“), um bei verhältnismäßig kleiner Kohortengröße die Daten zu konsolidieren und aussagestärkere Ergebnisse zu erreichen.

Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0{,}05$ definiert.

Aufgrund der kleinen Gruppengröße wurden die Daten mittels nichtparametrischer bzw. mittelwertvergleichender Tests ausgewertet. Der Mann-Whitney-U-Test erlaubt es durch explorative Datenanalyse zwei unabhängige Größen miteinander zu vergleichen. Die verwendeten Daten beinhalten intervallskalierte Variablen, aus denen sich auch Mittelwerte berechnen lassen. Zudem wurden die Mediane mit Standardabweichungen ausgerechnet.

2.8.1 Statistical Package for Social Sciences

Die erhobenen Patient:innendaten wurden in die SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Software IBM SPSS Statistics Version 29.0.0.0 (241) ©IBM Corporation 2022 übertragen.

3 Ergebnisse

3.1 Patient:innenkollektiv

Insgesamt wurden die Daten von 22 erwachsenen Patient:innen in der Studie erhoben. Nachträglich wurde ein Datensatz ausgeschlossen, da bei Erhebung der Messreihen ein Ausschlusskriterium vorlag, welches zu Messzeitpunkt nicht bekannt war (Pneumothorax).

Eine Übersicht über das Patient:innenkollektiv gibt Tabelle 2, eine Übersicht der Basis Beatmungseinstellungen zeigt Tabelle 3.

Patientenanzahl n =		22	
Alter in Jahren		M = 61	SD = 14,52
Geschlecht		**männlich**	**weiblich**
		14	7
Diagnosen	Intracerebrale Blutung	7	5
	Kleinhirnblutung	1	1
	Subarachnoidalblutung	4	2
	Schädel-Hirn-Trauma	2	0

Tabelle 2: Übersicht Patientenkollektiv: Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patient:innen, Patient:innenalter im Median (M) und mit Standardabweichung (SD), Geschlechterverteilung sowie Verteilung der Pathologien auf die Geschlechter

Patient:in	**Compliance**	**PEEP** **mbar**	**P_{insp}** **mbar**	**P_{mean}** **mbar**	***Driving Pressure*** **mbar**
1	73,0	8	21	14	13
2	40,4	5	17	11	12
3	43,0	8	20	14	12
4	71,0	6	14	10	8
5	44,0	10	20	15	10
6	65,0	9	20	15	11
7	61,0	10	26	17	16
8	62,0	10	22	15	12
9	54,0	5	15	10	10
10	79,0	7	15	11	8
11	71,0	5	15	10	10
12	53,0	5	16	11	11
13	68,0	5	14	10	9
14	62,0	8	18	13	10
15	38,0	5	17	11	12
16	85,0	9	19	14	10
17	48,0	6	20	13	14
18	45,6	5	15	10	10
19	35,6	5	17	10	12
20	34,0	5	18	11	13
21	79,0	5	14	9	9
22	77,0	8	20	14	12

Tabelle 3: Basis Beatmungseinstellungen jede:s Patient:in vor Messbeginn

3.2 Messreihen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Messreihen und schließlich im Vergleich zueinander dargestellt.

Die erste Messreihe (MR 1) mit konstanter Δp wird als statische Messreihe bezeichnet, da die Δp über alle Einstellungen unverändert bleibt.

Die zweite Messreihe zeichnete sich durch eine kleiner werdende Δp aus. Dabei fiel schon während der Datenerhebung auf, dass diese im Vergleich zur ersten und dritten Messreihe öfter frühzeitig aufgrund von Abbruchkriterien (V_T < 300 ml und damit nicht mehr kompensierbarer CO_2-Anstieg) beendet werden musste. Dies zeigte sich auch in der Auswertung: Die Menge der erhobenen Daten war zu gering für eine Ergebnisberechnung, sodass diese Messreihe rückwirkend ausgeschlossen wurde.

Die dritte Messreihe (MR 3) wird aufgrund der größer werdenden Δp als dynamische Messreihe bezeichnet.

3.2.1 Vitalwerte

Im Folgenden werden zunächst die erhobenen Vitalwerte HF, MAP und ZVD dargestellt und dann zwischen MR 1 und MR 3 verglichen (Abb. 9).

Für die HF zeigte sich im Vergleich der Messreihen MR 1 gegen MR 3 zu keinem Zeitpunkt t_0 bis t_{12} ein signifikanter Unterschied in den Werten. Innerhalb der MR 1 zeigte sich allerdings eine signifikante Zunahme (p < 0,001) der HF zwischen t_0 (71,6 $\pm$ 13,1) und t_{12} (77,1 $\pm$ 15,2), wobei die Werte aber innerhalb enger physiologischer Grenzen verblieben. Für die MR 3 ließ sich innerhalb der Messreihe kein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten zeigen.

Für den MAP zeigte sich zwischen MR 1 und MR 3 nur zu den Zeitpunkten t_8 (76,8 $\pm$ 10,3 mmHg vs. 81,1 $\pm$ 11,2 mmHg) und t_{10} (74,4 $\pm$ 12,2 mmHg vs. 80,5 $\pm$ 9,1 mmHg) ein signifikanter Unterschied (p = 0,010 und p = 0,045). In der MR 1 fand sich eine signifikante Abnahme (p < 0,001) des MAP von 82,2 $\pm$ 12,2 mmHg auf 73,4 $\pm$ 13,9 mmHg. Auch hier blieben die Werte innerhalb enger physiologischer Grenzen. In der MR 3 zeigte sich keine signifikante Änderung des MAP über den zeitlichen Verlauf.

Der ZVD zeigte zwischen beiden Messreihen keine signifikanten Unterschiede zu allen Messzeitpunkten. Innerhalb der MR 1 findet sich eine signifikante ($p < 0{,}001$) Zunahme des ZVD von $9{,}1 \pm 4{,}3$ mmHg zu t_0 auf $12{,}9 \pm 4{,}5$ mmHg zu t_{12}. Gleichermaßen steigt der ZVD in MR 3 signifikant ($p < 0{,}001$) von $9{,}1 \pm 4{,}5$ mmHg zu t_0 auf $10{,}8 \pm 4{,}3$ mmHg zu t_{12}.

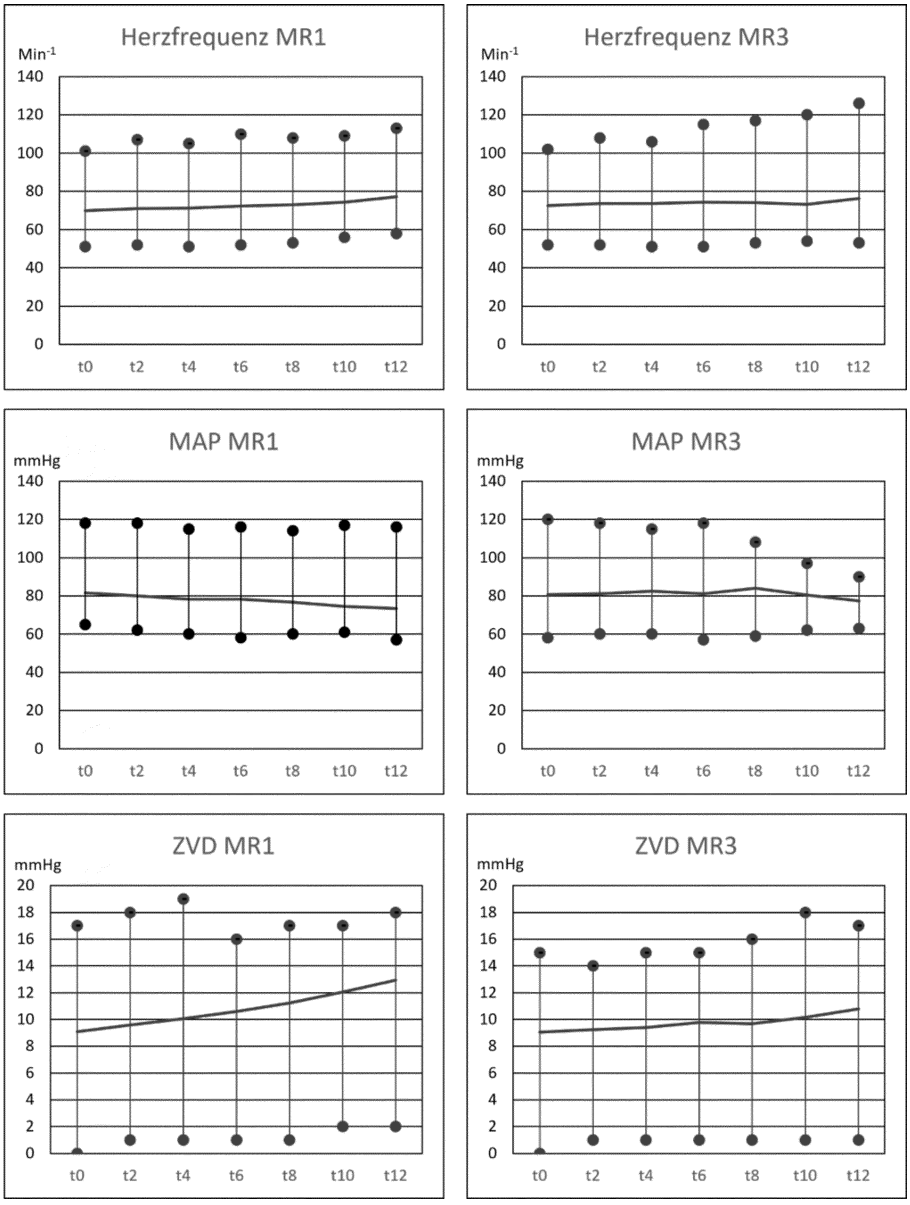

Abb. 9: Hämodynamische Parameter: Dargestellt sind Herzfrequenz pro Minute, mittlerer arterieller Druck (MAP) in mmHg und zentralvenöser Druck (ZVD) in mmHg als Minimum, Maximum und Median der Messreihen 1 (MR 1) und 3 (MR 3) für alle Messzeitpunkte t_0 bis t_{12} für n = 22 Patienten.

3.2.2 Endtidales Kohlenstoffdioxid ($etCO_2$) und Atemfrequenz

$EtCO_2$ und AF wurden für alle Patienten gemessen. Hier zeigt sich für das $etCO_2$ ein signifikanter Unterschied von zunehmender Stärke ab t_4 zwischen MR1 und MR3 (Tabelle 4).

Messzeit-punkte	**T_0**	**T_2**	**T_4**	**T_6**	**T_8**	**T_{10}**	**T_{12}**
MR 1	24,3	25,9	27,1	26,3	25,5	21,8	18,2
MR 3	20,7	19,1	17,9	17,4	14,4	12,3	8,9
n =	44	44	44	43	40	35	29
***p* =**	0,359	0,076	**0,017**	**0,020**	**0,003**	**0,007**	**0,005**

Tabelle 4: Mittlere Rangsummen im nicht-parametrischen Vergleich des endtidalen CO_2 ($etCO_2$) zwischen Messreihe 1 (MR 1) und Messreihe 3 (MR 3): Angabe des Signifikanzniveaus *p* und der Probandenzahl n zu den Messzeitpunkten t_0 bis t_{12}. Signifikante Unterschiede sind fett markiert**.**

Innerhalb der MR 1 steigt das $etCO_2$ von 34,3 $\pm$ 6,4 mmHg zu t_0 auf 36,3 $\pm$ 6,6 mmHg zu t_{12} ($p < 0{,}001$). Im Gegensatz dazu fällt das $etCO_2$ in MR 3 von 32,7 $\pm$ 6,1 mmHg (t_0) auf 28,2 $\pm$ 6,1 mmHg (t_{12}) ($p = 0{,}005$).

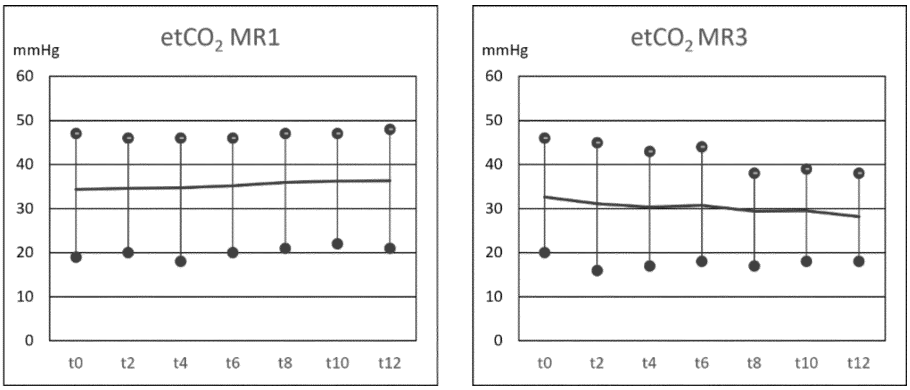

Abb. 10: Endtidales CO_2: Dargestellt sind endtidales CO_2 ($etCO_2$) in mmHg als Minimum, Maximum und Median der Messreihen 1 (MR 1) und 3 (MR 3) für alle Messzeitpunkte t_0 bis t_{12}.

Die AF unterschied sich zwischen beiden Messreihen ab dem Zeitpunkt der Veränderung der Beatmungsparameter (t_2) (Tabelle 5).

Messzeit-punkte	**T_0**	**T_2**	**T_4**	**T_6**	**T_8**	**T_{10}**	**T_{12}**
MR 1	22,5	27,7	32,6	32,5	29,4	24,9	20,0
MR 3	22,5	17,3	12,4	11,1	9,6	7,6	5,5
n =	44	44	44	43	40	35	29
***p* =**	1,000	**0,007**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**

Tabelle 5: Mittlere Rangsummen im nicht-parametrischen Vergleich der Atemfrequenz (AF) zwischen Messreihe 1 (MR 1) und Messreihe 3 (MR 3): Angabe des Signifikanzniveaus *p* und der Probandenzahl n zu den Messzeitpunkten t_0 bis t_{12}. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

Dies ist erwartungsgemäß und ergibt sich aus den Protokoll-gemäßen Veränderungen der Beatmungseinstellungen. Daraus ergibt sich auch die gegenläufige AF zwischen den Messreihen (Abb. 11), die für MR 1 einen signifikanten Anstieg (p = 0,002) von 15,9 $\pm$ 3,4 AF auf 22,6 $\pm$ 6,9 AF und für MR 3 eine signifikante Abnahme (p = 0,005) von 15,9 $\pm$ 3,4 AF auf 6,4 $\pm$ 1,2 AF pro Minute.

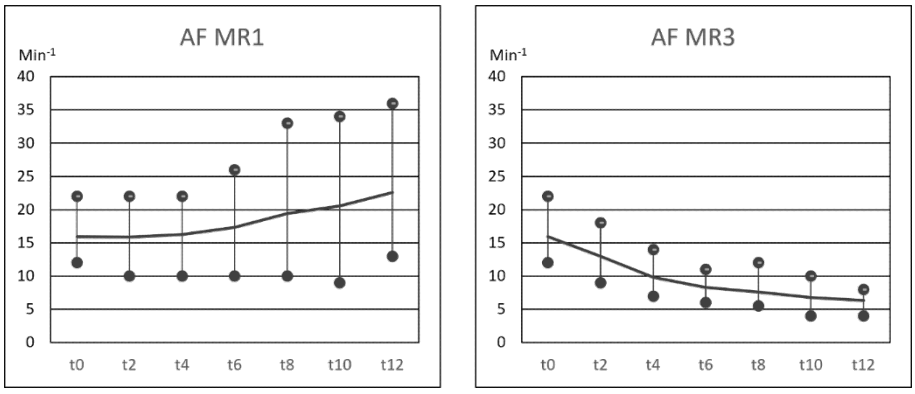

Abb. 11: Atemfrequenzen: Dargestellt sind die Atemfrequenz (AF) pro Minute (Min^{-1}) als Minimum, Maximum und Median der Messreihen 1 (MR 1) und 3 (MR 3) für alle Messzeitpunkte t_0 bis t_{12}.

3.2.3 Intracranieller Druck

In der Auswertung des ICP zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Messreihen MR 1 und MR 3 ab Zeitpunkt t_4 (Tabelle 6). Innerhalb der MR 1 kommt es zu einem signifikanten und kontinuierlichen Anstieg des ICP von 5,2 $\pm$ 4,2 mmHg auf

10,2 ± 6,3 mmHg ($p < 0{,}001$). In MR 3 bleibt der ICP auf gleichem Niveau zwischen t_0 (4,5 ± 3,8 mmHg) und t_{12} (4,3 ± 2,3 mmHg) ($p = 0{,}581$) (Abb. 12).

Messzeit-punkte	**T_0**	**T_2**	**T_4**	**T_6**	**T_8**	**T_{10}**	**T_{12}**
MR 1	23,5	25,3	26,8	26,2	25,4	22,2	17,9
MR 3	21,5	19,7	18,2	17,6	14,5	11,7	8,5
n =	44	44	44	43	40	35	28
***p* =**	0,611	0,149	**0,026**	**0,024**	**0,003**	**0,003**	**0,004**

Tabelle 6: Mittlere Rangsummen im nicht-parametrischen Vergleich des Intracraniellen Drucks zwischen Messreihe 1 (MR 1) und Messreihe 3 (MR 3): Angabe des Signifikanzniveaus *p* und der Probandenzahl n zu den Messzeitpunkten t_0 bis t_{12}. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

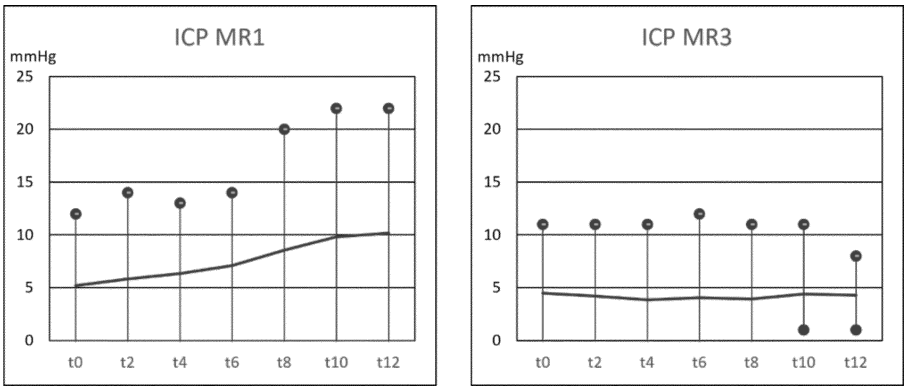

Abb. 12: Intracranieller Druck: Dargestellt sind intracranieller Druck (ICP) in mmHg als Minimum, Maximum und Median der Messreihen 1 (MR 1) und 3 (MR 3) für alle Messzeitpunkte t_0 bis t_{12}.

3.2.4 Pulmonale Compliance und intracranieller Druck unter verschiedenen Beatmungsmodalitäten

Die *C* wurde für 22 Patienten dokumentiert, wie durch den Respirator errechnet (siehe 2.6.5).

Orientierend wurde das gesamte Kollektiv (n = 22) der ersten Messreihe hinsichtlich einer Korrelation zwischen *C* und ICP untersucht. Ein signifikanter Zusammenhang ließ sich nicht darstellen (Tabelle 7).

Messzeitpunkt	**T_0**	**T_2**	**T_4**	**T_6**	**T_8**	**T_{10}**	**T_{12}**
Korrelation	0,083	-0,030	0,023	-0,041	-0,081	-0,183	-0,263
***p* =**	0,714	0,893	0,918	0,857	0,720	0,428	0,277
n =	22	22	22	22	22	21	19

Tabelle 7: Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Signifikanz *p*: Zu den Messzeitpunkten für den Zusammenhang zwischen pulmonaler Compliance und intracraniellem Druck in Messreihe 1.

Als mediane Compliance und damit als Merkmal für die Einteilung in hohe und niedrige *C* ergab sich 61,5 (IQR 43,8 – 71,6) ml/mbar mit einem Minimum von 34,0 ml/mbar und einem Maximum von 85,0 ml/mbar, so dass 11 Patient:innen mit C_{low} (34,0 bis 61,0 ml/mbar) und 11 Patient:innen mit C_{high} (62,0 bis 85,0 ml/mbar) entsprechend eingeteilt und untersucht werden konnten.

Zunächst wurden beide Gruppen in MR 1 mit konstanter Δp hinsichtlich der Auswirkungen auf den ICP untersucht. Über den Messverlauf zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen (Abb. 13 und Tabelle 8).

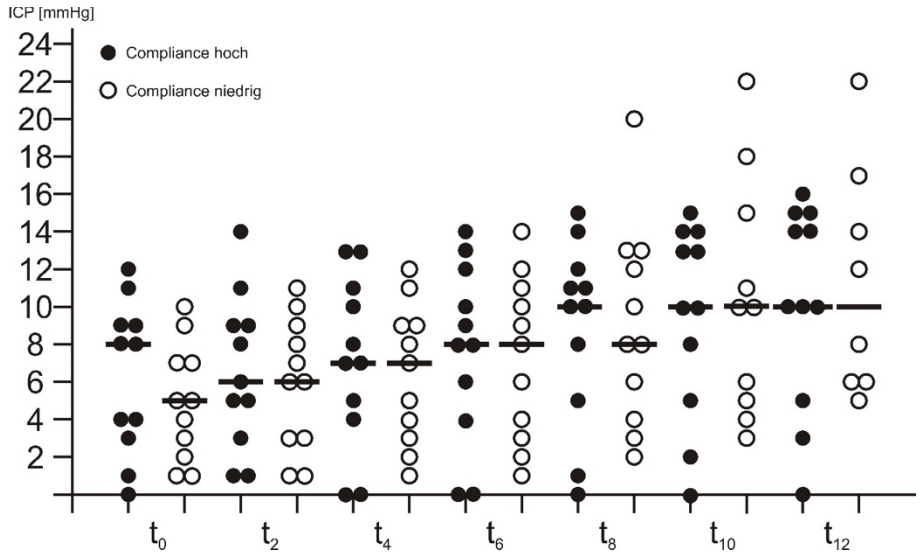

Abb. 13: Intracranieller Druck im Vergleich der pulmonalen Compliances in Messreihe 1: Aufgetragen sind die einzelnen Messwerte in jedem Messschritt t_0 bis t_{12} der Messreihe 1 für Patienten mit hoher Compliance (C_{high}; gefüllte Kreise) und niedriger Compliance (C_{low}; ungefüllte Kreise). Schwarze Balken markieren Mediane.

Messzeitpunkte	**T_0**	**T_2**	**T_4**	**T_6**	**T_8**	**T_{10}**	**T_{12}**
RS C_{high}	12,6	11,6	11,0	11,3	11,3	11,3	10,3
RS C_{low}	10,4	11,4	12,0	11,7	11,7	10,7	9,8
***p* =**	0,438	0,949	0,748	0,898	0,898	0,863	0,840
n =	22	22	22	22	22	21	19

Tabelle 8: Mittlere Rangsumme (RS) im nicht-parametrischen Gruppenvergleich für hohe (C_{high}) und niedrige (C_{low}) Compliance mit Signifikanzen *p* für jeden Messzeitpunkt aus Messreihe 1.

Die MR 3 wurde ebenfalls zunächst auf einen Zusammenhang zwischen *C* und ICP untersucht. Ein signifikanter Zusammenhang ließ sich nicht darstellen (Tabelle 9).

Messzeitpunkt	**T_0**	**T_2**	**T_4**	**T_6**	**T_8**	**T_{10}**	**T_{12}**
Korrelation	0,207	0,209	0,285	0,230	0,161	0,229	0,093
***p* =**	0,355	0,352	0,198	0,316	0,523	0,430	0,799
n =	22	22	22	21	18	14	10

Tabelle 9: Angabe der Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Signifikanz *p*: Zu den Messzeitpunkten für den Zusammenhang zwischen pulmonaler Compliance und intracraniellem Druck in Messreihe 3.

Im Weiteren wurden beide Compliance-Gruppen in der dritten Messreihe bei steigender Δp verglichen. Es zeigte sich ebenfalls zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied im ICP zwischen den Gruppen (Abb. 14 und Tabelle 10).

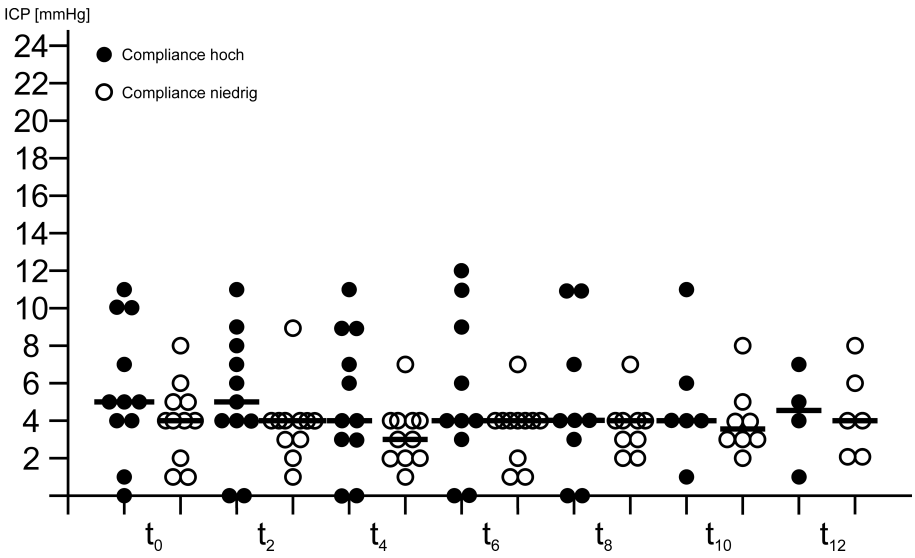

Abb. 14: Intracranieller Druck im Vergleich der pulmonalen Compliances in Messreihe 3: Aufgetragen sind die einzelnen Messwerte in jedem Messschritt t_0 bis t_{12} der Messreihe 3 für Patienten mit hoher Compliance (C_{high}; gefüllte Kreise) und niedriger Compliance (C_{low}; ungefüllte Kreise). Schwarze Balken markieren Mediane.

Messzeitpunkte	**T_0**	**T_2**	**T_4**	**T_6**	**T_8**	**T_{10}**	**T_{12}**
RS C_{high}	13,1	13,5	13,2	12,1	10,3	8,5	5,5
RS C_{low}	9,9	9,5	9,8	10,1	8,7	6,8	5,5
***p* =**	0,270	0,151	0,217	0,468	0,546	0,491	1,000
n =	22	22	22	21	18	14	10

Tabelle 10: Mittlere Rangsumme (RS) im nicht-parametrischen Gruppenvergleich für hohe (C_{high}) und niedrige (C_{low}) Compliance mit Signifikanzen *p* für jeden Messzeitpunkt aus Messreihe 3.

3.2.5 Vergleich der Messreihen

In der vorhergehenden Untersuchung zeigt sich kein Zusammenhang zwischen *C* und ICP und kein Unterschied im ICP hinsichtlich Probanden mit C_{high} oder C_{low}. Es ergab sich aber ein deutlich unterschiedliches Bild der ICP abhängig von der jeweiligen Beatmungseinstellung entsprechend MR 1 gegenüber MR 3 (siehe 3.2.3). Dies soll in diesem Abschnitt detailliert dargestellt werden.

Beim Vergleich der MR 1 mit konstanter Δp und MR 3 mit größer werdender Δp ergeben sich bei späteren Messzeitpunkten ab t_4 signifikante Unterschiede im nicht-parametrischen Test (Abb. 15 und Tabelle 11).

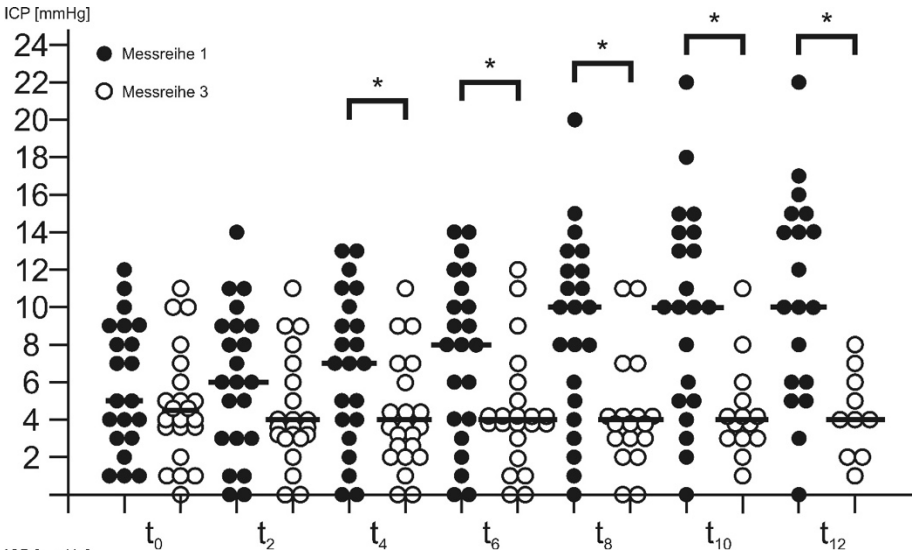

Abb. 15: Vergleich der Hirndrücke zur Messzeit in Messreihe 1 und Messreihe 3: Darstellung der intrakraniellen Drücke (ICP) aus Messreihe 1 (*Δp* konstant; gefüllte Kreise) und der Messreihe 3 (*Δp* größer werdend; ungefüllte Kreise) zu den Messzeitpunkten t_0 bis t_{12}. Signifikante Gruppenunterschiede sind markiert (*), schwarze Balken zeigen Mediane.

Messzeit-punkte	**T0**	**T2**	**T4**	**T6**	**T8**	**T10**	**T12**
MR 1	23,6	25,3	26,8	26,2	25,4	22,19	18,5
MR 3	21,4	19,7	18,2	17,6	14,5	11,7	8,5
***p* =**	0,570	0,149	**0,025**	**0,024**	**0,003**	**0,003**	**0,003**
n =	44	44	44	43	40	35	29

Tabelle 11: Mittlere Rangsummen im nicht-parametrischen Vergleich der Hirndruck - Werte zwischen Messreihe 1 (MR 1) und Messreihe 3 (MR 3) mit Angabe des Signifikanzniveaus *p* und der Probandenzahl n zu den Messzeitpunkten t_0 bis t_{12}. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

Da innerhalb der Messreihen die Ausgangswerte der Beatmung zum Zeitpunkt t_0 nicht standardisiert wurden, erfolgte die Veränderung der Beatmungsparameter für jeden Patienten ausgehend von seiner individuellen Beatmungseinstellung. In der obigen Darstellung mit alleiniger Darstellung der Messzeitpunkte werden daher auch Patient:innen hinsichtlich des ICPs verglichen, die zum jeweiligen Messzeitpunkt unterschiedlich hohe Beatmungsdrücke aufweisen. Um dieser Verzerrung gerecht zu werden, erfolgte eine weitere Auswertung nach Stratifizierung auf den mittleren Beatmungsdruck P_{mean}. Um

bei geringer Kohortengröße eine sinnvolle Auswertung zu ermöglichen wurden dabei benachbarte Beatmungsdrücke jeweils zu einer Gruppe zusammengefasst.

Hierbei zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede in der Höhe des ICP bei höherem P_{mean} oberhalb von 13 - 14mbar zwischen Patient:innen mit konstanter Δp (MR 1) und größer werdender Δp (MR 3) (Abb. 16 und Tabelle 12). Aufgrund einer abnehmenden Gruppengröße in der Gruppe mit statischem PEEP oberhalb von 18 mbar lässt sich bei hohen P_{mean} keine statistische Signifikanz mehr zeigen. Oberhalb von P_{mean} 22mbar gibt es in der Gruppe des statischen PEEP keine Werte mehr, so dass eine Darstellung hier entfällt.

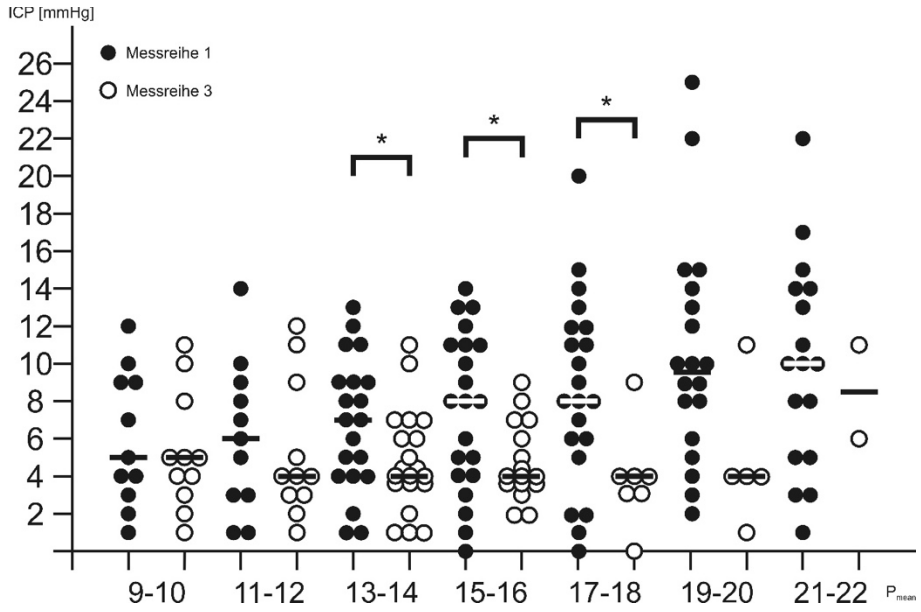

Abb. 16: Vergleich der Hirndrücke zum mittleren Beatmungsdruck in Messreihe 1 und Messreihe 3: Darstellung der intrakraniellen Drücke (IC) in Messreihe 1 (Δp konstant; gefüllte Kreise) und der Messreihe 3 (Δp größer werdend; ungefüllte Kreise) zu den Messzeitpunkten t_0 bis t_{12} stratifiziert nach mittlerem Beatmungsdruck P_{mean}. Signifikante Gruppenunterschiede sind markiert (*), schwarze Balken zeigen Mediane.

P_{mean}	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20	21-22
MR 1	11,1	11,8	16,9	15,0	8,3	7,9	9,3
MR 3	11,9	14,1	24,1	23,1	16,6	14,3	10,1
***p* =**	0,797	0,437	**0,050**	**0,024**	**0,021**	0,082	0,841
n =	22	25	40	38	28	25	19

Tabelle 12: Mittlere Rangsummen im nicht-parametrischen Vergleich der Hirndruck - Werte zwischen Messreihe 1 (MR 1) und Messreihe 3 (MR 3) mit Angabe des Signifikanzniveaus *p* und der Probandenzahl n zu ansteigenden Beatmungsdrücken P_{mean}. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

4 Diskussion

Ziel der Studie ist es, das Verständnis für die Auswirkungen von invasiver Beatmung auf die Hämodynamik und den ICP zu vertiefen und liefert erste Ergebnisse für Patient:innen mit normalem ICP unter Berücksichtigung von *C* und Δp als Implikatoren.

Die Auswirkungen von PEEP auf den ICP wird seit Jahrzehnten und auch gerade aktuell in zahlreichen Studien diskutiert [28; 29; 30]. Die Interaktion zwischen PEEP und ICP scheint multifaktoriell beeinflusst zu sein. Bereits 1977 veröffentliche Frost [30] eine Arbeit mit kleiner Patient:innen-Kohorte, in der er keine Auswirkungen des PEEP auf den ICP darstellen konnte. Im Laufe der letzten Jahre ist die physiologische Interaktion zwischen Lunge und Gehirn (*brain-cross-talk*) [31; 32; 33; 34; 35] immer mehr in den Vordergrund gerückt. Stand heute gibt es immer noch keine eindeutigen Aussagen dazu, da es immer wieder zu kontroversen Ergebnissen kommt. So kommt es bei Burchiel [36] und Shapiro et al. [37] zu einem Anstieg des ICP, bei Frost [30] hingegen nicht. Dabei spielte auch die *C* eine wichtige Rolle**.** Burchiel beschreibt die *C* als wichtigsten Faktor für einen PEEP induzierten ICP-Anstieg. Cooper et al. [29] konnten bei erniedrigter *C* einen drastischen ICP-Anstieg feststellen. Der genaue Einfluss der *C* auf die Auswirkung von Beatmung auf den ICP ist dabei noch nicht endgültig erklärt.

Der grundsätzliche physiologische Grundgedanke ist dabei Folgender: Über die Erhöhung des PEEP erhöhen sich simultan der intrathorakale Druck. Dies führt einerseits zu einem geringeren *cardiac output* (Herzleistung) und andererseits zu einer Erhöhung des ZVD, was wiederrum zu einem reduzierten venösen Rückfluss aus den cerebralen Gefäßen führt. Es resultiert eine Erhöhung des ICP bei gleichzeitig reduzierter CPP. Dabei ist

der CPP bei erhöhtem ICP vor allen Dingen durch den Frank-Starling- Mechanismus zu erklären. Dieser beschreibt bei Druck– und Volumenschwankungen einen kurzfristigen autoregulatorischen Kompensationsmechanismus mit dem Ziel, die Schlagvolumina beider Ventrikel des Herzens bei veränderter Vor– oder Nachlast konstant zu halten. Ein durch den PEEP erhöhter ZVD würde die Vorlast steigern, sodass sich das ausgeworfene Schlagvolumen des Herzens vergrößert und der ABP steigt. Durch den Frank-Starling-Mechanismus wird dies durch Autoregulation verhindert, sodass ABP und damit auch MAP weitestgehend konstant bleiben. In der Berechnung des CPP würde damit bei pathologischem ICP nur dieser als Faktor erhöht sein, mit der Konsequenz, dass bei weitestgehend konstantem MAP der CPP kleiner wird. Die *C* ist ein Maß für die Dehnbarkeit der Lunge. Eine erniedrigte *C* könnte bei Erhöhung von PEEP den intrathorakalen Druck weniger (schnell) ansteigen lassen und somit die Auswirkungen auf den ICP reduzieren.

Die aktuelle Forschungsschwerpunkte liegen auf der Suche nach Prädiktoren, die eine Aussage über die Auswirkung von Beatmungsdrücken auf den ICP erlauben. 2017 schrieben Boone et al. [24], dass die lungenprotektive Beatmung bei Patient:innen mit akuter Hirnverletzung (*acute brain injury*, ABI) noch nicht evaluiert sei. Unter ABI werden alle intracraniellen akuten Pathologien zusammengefasst, unabhängig von der Genese. In der retrospektiv durchgeführten Datenanalyse von über 300 Patient:innen konnte gezeigt werden, dass PEEP bei Patient:innen mit ABI sicher angewendet werden kann, ohne dass es zu einem klinisch signifikanten Effekt auf den ICP oder CPP kommt. Da in unserer Studie die Δp statt PEEP im Einzelnen genauer betrachtet wurde lassen sich die Ergebnisse nur schwer miteinander vergleichen. Allerdings steigt in unserer Studie bei konstanter Δp (MR1; PEEP und P_{insp} werden parallel erhöht) der ICP signifikant an, sodass dies unter Umständen entgegengesetzt zu Boone et al. zu diskutieren wäre. Boone fordert auch, dass es noch weiterführende Studien bezüglich der sicheren Anwendung von lungenprotektiver Beatmung bei Patient:innen mit ABI geben sollte. Chen et al. [38] diskutierten 2018 über die Auswirkungen der pulmonalen Elastizität (E_{CW}). Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass Patient:innen mit höherer E_{CW} bei erhöhtem PEEP mit einem verstärken ICP-Anstieg reagierten. Allerdings wurde die Aussagekraft der Studie dadurch limitiert, dass bei cerebralen Verletzungen durch intracerebrale Hypertension und Beeinträchtigung der cerebralen Compliance noch weitere Studien, aus ethischen Gründen

zunächst an Tieren, erforderlich seien, um den Einfluss der cerebralen Compliance auf die Beziehung zwischen PEEP und ICP zu untersuchen. Eine entsprechende Untersuchung [25] führten sie anschließend im Tiermodell an Schweinen durch. Unter Berücksichtigung erheblicher Limitationen (keine Kontrolle des CO_2 während der Studie) kamen Chen et al. zum Ergebnis, dass im Tiermodell bei intracerebraler Hypertension die Auswirkungen von PEEP auf den ICP unabhängig von der Beatmungsparametern sind, wohingegen in der Gruppe mit normalem ICP die Auswirkungen von PEEP bei steigender E_{CW} auf den ICP stärker sind.

Einen anderen Ansatzpunkt verfolgten Li et al. 2020 [26], indem sie in einer prospektiven Kohortenstudie die Differenz zwischen ICP und ZVD als Prädiktor für den ICP-Anstieg unter Verwendung von PEEP untersuchten. Sie beschrieben als neuen potenziellen Indikator die Differenz zwischen dem Ausgangs-ZVD und -ICP (P_{IC}Gap). Je näher ICP und ZVD zusammenlagen, desto wahrscheinlicher war es, dass der ICP unter Erhöhung von PEEP anstieg. Li et al. erwähnten in der Arbeit auch, dass die Empfänglichkeit des ICP zu PEEP eventuell durch die *C* beeinflusst wird.

Die aktuellste Studie, die zu diesem Thema zu finden ist, ist die 2023 von Barea-Mendoza et al. [27] veröffentlichte *PEEP-PIC study*. In diese prospektive multicenter Beobachtungsstudie konnten 109 Patient:innen eingeschlossen werden. Dabei kam es zu moderaten ICP-Anstiegen bei ebenfalls moderaten PEEP-Erhöhungen. Allerdings wurde der PEEP in der Studie nicht stark erhöht (im Durchschnitt von 6 mbar auf 9 mbar), was auch als Limitation aufgeführt wurde und somit auch unterhalb von PEEP-Einstellungen, die im Rahmen einer Lungenfunktionsstörung bspw. ARDS notwendig sind, liegen. Es zeigte sich, dass Patient:innen mit einem niedrigen Grund-ICP auf eine PEEP-Erhöhung stärker mit einem ICP-Anstieg reagieren als Patient:innen mit einem höheren ICP vor Messbeginn, genauso wie es McGuire et al. [39] schon beschrieben haben. In unserer vorliegenden Studie wurden zwar die Auswirkungen auf den ICP ausgewertet, allerdings ausgehend von der Δp statt nur vom PEEP und bezogen auf den ICP generell. Es erfolgte keine Auswertung auf einen eher niedrigen bzw. erhöhten Grund-ICP. Dennoch lässt sich diskutieren, ob die moderaten ICP-Anstiege in den Ergebnissen von Barea-Mendoza et al. mit den signifikanten ICP-Anstiegen der MR1 (Δp konstant bei steigendem PEEP und P_{insp}) vergleichbar sind. Weiter beschreiben Barea-Mendoza et al., dass der Anstieg des

ICP nach Erhöhung des PEEP im Wesentlichen mit der Veränderung des PEEP, der Δp sowie der veränderten *C* korreliert. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Δp eine größere Auswirkung auf den ICP hatte, wenn diese konstant blieb. Bei steigender Δp zeigte sich in unseren Ergebnissen ein nahezu konstanter mittlerer ICP für mehrere Beatmungseinstellungen (vgl. Abb. 16 und Tabelle 12).

Bezogen auf die *C* hat Caricato [28] mit seiner Arbeit bereits 2005 einen umfangreichen Überblick geschaffen. Auch er stellte sich aufgrund vorheriger Studien [29; 30; 36; 40] mit kontroversen Ergebnissen die Frage, welche Rolle *C* letztlich auf die Auswirkungen von PEEP und auf den ICP im *brain-cross-talk* spielt. Als normale *C* definierte er in seiner Arbeit eine *C* > 45 ml/cm H2O, als niedrige eine *C* < 45 ml/cm H_2O [41]. Dabei zeigten die Patient:innen mit einer normalen *C* einen signifikanten Anstieg des ZVD unter PEEP-Erhöhung, jedoch keinen signifikanten ICP-Anstieg. Bei der Gruppe von Patient:innen mit erniedrigter *C* stiegen weder ZVD noch ICP signifikant an. Es zeigte sich, dass die *C* einer der Hauptfaktoren ist, wenn es um die Übertragung von PEEP auf das cerebrale System geht. Allerdings nicht ausschließlich, sodass Caricato empfiehlt, die *C* als Indikator heranzuziehen, um Patient:innen mit einem Risiko für einen ICP-Anstieg unter erhöhtem PEEP zu identifizieren. Auch wir konnten zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede im ICP-Anstieg bei einer hohen bzw. erniedrigten *C* gibt.

Anhand des langen Zeitraums der Rekrutierung von Patient:innen für unsere Studie mit einer letztlich doch eher kleinen Kohorte ist deutlich zu sehen, welche Limitationen wir in den Untersuchungen am (kritisch kranken) Menschen unterliegen. Die Einschlusskriterien für diese Studie waren aus ethischen Gründen sehr eng gefasst. So ist es selbstverständlich, dass man an Patient:innen mit kritisch erhöhtem ICP keine Studie durchführen darf, die ggf. eine weitere Erhöhung des ohnehin schon pathologischen ICP provozieren kann. Gleiches gilt für Patient:innen mit einer pathologisch reduzierten *C* durch bspw. Ein ARDS. Auch hier ist es ethisch kaum vertretbar, die oftmals notwendige, aber nicht mehr lungenprotektive Beatmung noch weiter zu eskalieren und einen ggf. größeren Folgeschaden an der Lunge zu tolerieren. In unserer Studie konnten dennoch sehr unterschiedliche *C* eingeschlossen werden, ohne dass eine akute pulmonale Pathologie vorliegend war.

Anhand der in unserer Studie dargestellten Ergebnissen muss in weiteren Studien genauer untersucht werden, wie sich invasive Beatmungsparameter auf Patient:innen auswirken, die vielleicht einen leicht erhöhten ICP haben oder aber eine grenzwertig niedrig normale *C* durch eine Lungenerkrankung. Im Gegensatz zu anderen Studien, die sich mit dem Thema befassen, wurde der CPP hier zwar berücksichtigt, aber nicht explizit mit in die Ergebnisberechnung einbezogen. Allerdings könnte er retrospektiv aus den vorhandenen Daten berechnet werden. Eine klinisch prospektive Studie ist bei kritisch erhöhtem ICP oder aber bei deutlich erhöhten vorab eingestellten Beatmungsparametern aufgrund von pulmonalen Pathologien nicht möglich. Sicherlich können auch retrospektive Untersuchungen hier relevante Ergebnisse liefern.

Zu diskutieren ist auch die Dauer der Messung und vor allem der einzelnen Beatmungseinstellungen. In dieser Studie wurden die einzelnen Beatmungsveränderungen jeweils für ca. 5 min gehalten, bis sich das CO_2 stabilisiert hatte. Selbst bei maximal erhöhten Beatmungsparametern wurde nach 5 min die Beatmung wieder verändert. Letztlich lässt sich so nur eine Schlussfolgerung für eine kurzzeitige Erhöhung der Beatmungsparameter treffen. Sollten Patient:innen aber über längere Zeiträume mit stark erhöhten Beatmungsparametern beatmet werden müssen, könnten die Auswirkungen auf die Hämodynamik und den ICP anders sein. In den Studien von Chen et al. [25; 38] und Barea-Mendoza et al. [27] wurden die Patient:innen über 30 min mit veränderten Beatmungseinstellungen beatmet, bevor die Werte dokumentiert worden sind. Insofern berichten wir hier ausschließlich von kurzzeitigen Veränderungen.

Was in den Ergebnissen auch nicht in vollem Ausmaß berücksichtigt wurde, ist der Einfluss der Vasopressortherapie mit Noradrenalin. Bei einigen Patient:innen gab es durch die intracranielle Pathologie therapeutische Blutdruckgrenzen. Zwangsläufig führt ein erhöhter PEEP zu einem erhöhten venösen Rückfluss und damit zu einem erniedrigten Blutdruck mit konsekutiv negativer Auswirkung auf die cerebrale Perfusion. Da es auch hier ethisch nicht vertretbar gewesen wäre, einen niedrigeren Blutdruck für die Durchführung der Studie zu tolerieren, wurden die Dosierungen des Vasopressors im Verlauf der Messreihe angepasst, um den vorgegebenen MAD und damit auch therapeutisch relevanten CPP aufrecht erhalten zu können. Zusätzlich gingen wir bei allen untersuchten Patient:innen von einer global intakten cerebralen Autoregulation aus.

Bei der Auswertung der einzelnen Messreihen zeigte sich leider, dass die zweite Messreihe (Δp kleiner werdend) nicht ausreichend Daten lieferte, da die Patient:innen nicht ausreichend ventiliert werden konnten. Gründe hierfür waren zum einen, dass Patient:innen am Ende der Messreihe mit sehr hohen AF ventiliert werden mussten, um das CO_2, wie vorher festgelegt, weitestgehend konstant halten zu können. Damit wurde aber ab einem gewissen Punkt meistens nur noch Totraumventilation erzielt, sodass das CO_2 nicht mehr stabil gehalten werden konnte. Dies galt als limitierender Punkt, sodass in diesen Fällen die Messreihe beendet wurde.

Aufgrund der kleinen Kohortengröße wurden in den Ergebnissen die Daten von zwei aufeinanderfolgenden PEEP-Niveaus zusammengenommen. Dies sieht man in den Ergebnissen, wo zwei Beatmungsniveaus zusammengeführt wurden (bspw. die Ergebnisse von PEEP 9 mbar und 10 mbar sind unter “PEEP 10“ zusammengefasst). Dies liefert auf der einen Seite sicherlich aussagekräftigere Ergebnisse, auf der anderen Seite werden dadurch aber eventuell Ergebnisse und damit auch Auswirkungen auf den ICP negativ beeinflusst.

Im direkten Vergleich der Messreihen MR1 und MR3 in Bezug auf den ICP ist zu sehen, dass es einen scheinbar linearen Anstieg des ICP in der protektiven Gruppe gibt (MR1). Ebenso gibt es in der dritten Messreihe (MR3) für P_{mean}19-20 keine signifikanten Ergebnisse, allerdings ist hier die Anzahl der eingeschlossenen Patient:innen auch sehr gering. Nach unserer Einschätzung wäre bei einer größeren Kohorte eventuell eine Signifikanz zu erwarten. Auch für das $etCO_2$ ließen sich signifikante Ergebnisse feststellen. So kommt es trotz der Anpassung der Beatmungsparameter in MR1 zu einem leichten Anstieg des $etCO_2$, wohingegen in MR3 das $etCO_2$ leicht abfällt. Die Veränderungen sind zwar sehr gering, jedoch statistisch signifikant. Nach unserer Einschätzung sind sie klinisch nicht relevant, so dass sie auf die Veränderungen des ICP allenfalls einen geringen Einfluss haben könnten.

Für HF, MAP und ZVD ließen sich ebenfalls physiologisch erklärbare signifikante Ergebnisse erzielen: In MR1 kommt es über die größer werdende Δp zu einem erhöhten venösen Rückfluss bei gleichzeitig reduziertem *cardiac output*. Darüber kommt es zu einem Anstieg des ZVD, der HF und Abfall des MAP.

Wo liegt denn der Cut-off zwischen einer guten bzw. einer schlechten *C*? So gibt es zahlreiche Literatur über die verschiedenen Arten der *C*, man findet aber keine Cut-off Werte für eine normale oder herabgesetzte *C*. Caricato [28] orientierte sich an der Arbeit von D'Angelo [41]. In unserer Studie wurde zur Einteilung der *C* aus allen dokumentierten C_{dyn} der Median gebildet und dieser als Cut-off Wert für eine hohe bzw. niedrige *C* definiert. Zhuang et al. [42] versuchte 2022 in seiner Arbeit die Auswirkungen von Rekrutiermanövern bei Atelektasen auf Neuro-Intensivstationen darzustellen. Die durchschnittliche *C* lag vor dem Rekrutiermanöver bei 60 {39 - 80} ml/cmH_2O. Eine genaue Aussage zur klinischen Einschätzung der *C* findet man auch hier nicht. Zwar gibt seine Arbeit eine gute Übersicht über die positiven Auswirkungen eines Rekrutiermanövers, die in diesem Fall nicht über die Erhöhung von PEEP, sondern über die Erhöhung des P_{Plat} erfolgte. Leider wurde in dieser Arbeit aber keine Aussage zu den Auswirkungen auf den ICP während des Rekrutiermanövers getroffen.

In Hinblick auf die Dehnungskurve der Lunge wäre es für die Studie und die Interpretation der Ergebnisse einfacher gewesen, wenn alle Patient:innen die Messreihen mit den gleichen Beatmungseinstellungen begonnen hätten. Die Frage nach einer universellen bzw. Basis-Beatmungseinstellung, am besten passend für jede:n Patient:in ohne negative Auswirkungen auf den ICP, ist vermutlich nicht pauschal zu beantworten. Da eine universelle Beatmungseinstellung für einige Patient:innen sicherlich ungeeignet gewesen wäre und damit auch den Verlauf der Messreihen und die Ergebnisse (vermutlich negativ) beeinflusst hätte, wurde diese Überlegung verworfen. Invasive Beatmung bleibt individuell und die Gründe, die zur jeweils gewählten Beatmungseinstellung führen sind multifaktoriell. Die studienunabhängig festgelegten therapeutischen Beatmungseinstellung stellen somit einen sinnvollen Ausgangspunkt der Messungen dar.

4.1 Schlussfolgerungen

Es existieren unterschiedliche Faktoren, die die Auswirkungen von PEEP auf den ICP beeinflussen. Die *C* kann und sollte als prognostischer Marker für einen eventuellen ICP Anstieg unter erhöhtem PEEP ermittelt und diskutiert werden, jedoch sollten auch der Ausgangs-ICP sowie die Δp mit in Betracht gezogen werden. Bei intensivem Neuromonitoring kann eine Beatmung unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren auch

mit einem erhöhten PEEP in dem untersuchten Patient:innenklientel sicher durchgeführt werden. Dabei sollte eine lungenprotektive Beatmung stets angestrebt werden, unsere Arbeit gibt jedoch Hinweise darauf, dass hier der Einfluss auf den ICP besonders ausgeprägt ist. Das hat wichtige Implikationen für die Beatmungstherapie von neurointensiv Patient:innen mit bspw. einem ARDS.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Thompson, B.T., R.C. Chambers, and K.D. Liu, *Acute Respiratory Distress Syndrome.* N Engl J Med, 2017. **377**(6): p. 562-572.
2. Jantzen, J.-P.A.H., et al., *Die Intensivmedizin*. Die Intensivtherapie nach neurochirurgischen Eingriffen - intrakranielle Blutung, Schädel-Hirn-Trauma, Rückenmarkverletzung. Vol. 10. 2007, Springer.
3. Brandt, L., et al., *Die Monro-Kellie-Doktrin: Historische und orthografische Anmerkungen.* Anästhesie Intensivmedizin, 2023. **64**: p. 174-179.
4. Oczenski, W., *Atem - Atemhilfen.* Vol. 8. Auflage. 2017: Georg Thieme Verlag.
5. Hemphill III, J.C., A.A. Rabinstein, and O.B. Samuels, *The Practice of Neurocritical Care.* 2015, Neurocritical Care Society.
6. Ratcliff, J.J., et al., *Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation.* Neurocritical Care, 2019.
7. Diener, H.C. and N. Putzki, *Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Vol. 4. Auflage. 2008: Georg Thieme Verlag.
8. Go, A.S., et al., *Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association.* Circulation, 2014. **129**(3): p. e28-e292.
9. Neumann, J.-O., et al., *Neurointensivmedizin - kompakt 2014*. 2014. 208-223.
10. Silbernagel, S., H.C. Pape, and A. Kurtz, *Physiologie*. Vol. 7. Auflage. 2014.
11. Castillo, R.L., R. Carrasco Loza, and C. Romero-Dapueto, *Pathophysiological Approaches of Acute Respiratory Distress syndrome: Novel Bases for Study of Lung Injury.* The Open Respiratory Medicine Journal, 2015. **9**.
12. Dembinski, R. and F. Mielck, *ARDS - Ein Update - Teil 1: Epidemiologie, Pathophysiologie und Diagnostik.* AINS, 2018. **53(02)**.
13. Bellani, G., et al., *The LUNG SAFE study: a presentation of the prevalence of ARDS according to the Berlin Definition!* Crit Care, 2016. **20**: p. 268.
14. Weber-Carstens, S., H. Lohbrunner, and U. Kaisers, *Lungenprotektive Strategien zur Therapie des ARDS.* Intensivmedizin, 1999. **36**.
15. Engelmann, *das Open-Lung-Konzept.* Anästhesist, 2000. **49**: p. 1046-1053.
16. Network, A., *ventilation with lower tidal volume as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.* New England Journal of Medicine, 2000. **342**.
17. Gattinoni, L., et al., *Pressure-Volume Curve of Total Respiratory System in Acute Respiratory Failure.* 1987.
18. Mancebo, J., et al., *A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(11): p. 1233-9.

19. Amato, M.B., et al., *Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med, 2015. **372**(8): p. 747-55.

20. Ladha, K., et al., *Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of post-operative respiratory complications: hospital based registry study.* BMJ, 2015. **351**: p. h3646.

21. Neto, A.S., et al., *Association between driving pressure and development of post-operative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data.* The Lancet Respiratory Medicine, 2016. **4**(4): p. 272-280.

22. Williams, E.C., G.C. Motta-Ribeiro, and M.F. Vidal Melo, *Driving Pressure and Transpulmonary Pressure: How Do We Guide Safe Mechanical Ventilation?* Anesthesiology, 2019. **131**(1): p. 155-163.

23. Striebel, H.W., *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin*. Vol. 7. 2008, Schattauer.

24. Boone, M.D., et al., *The Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamics.* Neurocrit Care, 2017. **26**(2): p. 174-181.

25. Chen, H., et al., *Intracranial pressure responsiveness to positive end-expiratory pressure in different respiratory mechanics: a preliminary experimental study in pigs.* BMC Neurol, 2018. **18**(1): p. 183.

26. Li, H.P., et al., *Intracranial-to-central venous pressure gap predicts the responsiveness of intracranial pressure to PEEP in patients with traumatic brain injury: a prospective cohort study.* BMC Neurol, 2020. **20**(1): p. 234.

27. Barea-Mendoza, J.A., et al., *Effects of PEEP in intracranial pressure in patients with acute brain injury: An observational, prospective and multicenter study.* 2023.

28. Caricato, A., et al., *Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance.* J Trauma, 2005. **58**(3): p. 571-6.

29. Cooper, K., P. Boswell, and S. Choi, *Safe use of PEEP in patients with severe head injury.* Neurosurgery, 1985. **63**: p. 552-555.

30. Frost, E., *Effects of positive end-exspiratory pressure on intracranial pressure and compliance in brain-injured patients.* Neurosurgery, 1977. **47**: p. 195-200.

31. Battaglini, D., et al., *Mechanical ventilation in neurocritical care setting: A clinical approach.* Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2021. **35**(2): p. 207-220.

32. Battaglini, D., S. De Rosa, and D.A. Godoy, *Crosstalk Between the Nervous System and Systemic Organs in Acute Brain Injury.* Neurocritical Care, 2024. **40**(1): p. 337-348.

33. Frisvold, S., et al., *Respiratory challenges and ventilatory management in different types of acute brain-injured patients.* Crit Care, 2023. **27**(1): p. 247.

34. Taran, S., S. Wahlster, and C. Robba, *Ventilatory targets following brain injury.* Current Opinion in Critical Care, 2023. **29**(2): p. 41-49.

35. Taran, S., S.M. Cho, and R.D. Stevens, *Mechanical Ventilation in Patients with Traumatic Brain Injury: Is it so Different?* Neurocrit Care, 2023. **38**(1): p. 178-191.

36. Burchiel, K., T. Steege, and A. Wyler, *Intracranial Pressure Changes in Brain-injured Patients Requiring Positive End-Expiratory Pressure Ventilation.* Neurosurgery, 1981. **8**: p. 443-449.

37. Shapiro, H.M. and L.F. Marshall, *Intracranial pressure responses to PEEP in head-injured patients.* J Trauma, 1978. **18**(4): p. 254-6.

38. Chen, H., et al., *Intracranial pressure responsiveness to positive end-expiratory pressure is influenced by chest wall elastance: a physiological study in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* BMC Neurol, 2018. **18**(1): p. 124.

39. McGuire, G., et al., *Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure.* Critical Care Medicine, 1997. **25**(6): p. 1059-1062.

40. Aidinis, Sydney J., J. Lafferty, and Harvey M. Shapiro, *Intracranial Responses to PEEP.* Anesthesiology, 1976. **45**(3): p. 275-285.

41. D'Angelo, E., *Pulmonary and chest wall mechanics in anaesthetized paralyzed humans.* 1991.

42. Zhuang, S., et al., *Efficacy analysis of the lung recruitment maneuver in correcting pulmonary atelectasis in neurological intensive care unit-a retrospective study.* Ann Transl Med, 2022. **10**(6): p. 315.

43. Guerin, C., M. Moss, and D. Talmor, *A glossary of ARDS for beginners.* Intensive Care Med, 2016. **42**(5): p. 659-662.

44. Matthay MA, et al., *A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome.* Am J Respir Crit Care Med. 2024 Jan 1;**209**(1):37-47.

6 Anhang

A1: Berlin Definition [43]

Die Berlin-Definition des ARDS berücksichtigt vier Befunde:

1. Ein ARDS tritt akut innerhalb einer Woche nach einem Ereignis auf oder wenn sich respiratorische Symptome verschlechtern.
2. Im Röntgen-Thorax sind neu auftretende bilaterale diffuse Infiltrate zu sehen, die nicht anderweitig durch Atelektasen, Pleuraergüsse oder zu erklären sind.
3. Die respiratorische Insuffizienz kann nicht durch kardiale Dekompensation oder Volumenüberlagerung erklärt werden. Dies sollte durch objektive Evaluierung (z.B. Kardioechographie) validiert werden.
4. Hypoxämie: Der Schweregrad der Hypoxämie wird anhand des Horovitz-Quotienten in drei Stufen eingeteilt.

A2: Diagnostische Kriterien der neuen ARDS Definition [44]

	Criteria That Apply to All ARDS Categories		
Risk factors and origin of edema	Precipitated by an acute predisposing risk factor, such as pneumonia, nonpulmonary infection, trauma, transfusion, aspiration, or shock. Pulmonary edema is not *exclusively or primarily* attributable to cardiogenic pulmonary edema/fluid overload, and hypoxemia/gas exchange abnormalities are not primarily attributable to atelectasis. However, ARDS can be diagnosed in the presence of these conditions if a predisposing risk factor for ARDS is also present.		
Timing	Acute onset or worsening of hypoxemic respiratory failure within 1 week of the estimated onset of the predisposing risk factor or new or worsening respiratory symptoms.		
Chest imaging	Bilateral opacities on chest radiography and computed tomography or bilateral B lines and/or consolidations on ultrasound* not fully explained by effusions, atelectasis, or nodules/masses.		
	Criteria That Apply to Specific ARDS Categories		
	Nonintubated ARDS†	**Intubated ARDS**	**Modified Definition for Resource-Limited Settings‡**
Oxygenation§‖	$Pa_{O_2}:Fi_{O_2} \leq 300$ mm Hg or $Sp_{O_2}:Fi_{O_2} \leq 315$ (if $Sp_{O_2} \leq 97\%$) on HFNO with flow of ⩾30 L/min or NIV/CPAP with at least 5 cm H_2O end-expiratory pressure	Mild¶: $200 < Pa_{O_2}:Fi_{O_2} \leq 300$ mm Hg or $235 < Sp_{O_2}:Fi_{O_2} \leq 315$ (if $Sp_{O_2} \leq 97\%$) Moderate: $100 < Pa_{O_2}:Fi_{O_2} \leq 200$ mm Hg or $148 < Sp_{O_2}:Fi_{O_2} \leq 235$ (if $Sp_{O_2} \leq 97\%$) Severe: $Pa_{O_2}:Fi_{O_2} \leq 100$ mm Hg or $Sp_{O_2}:Fi_{O_2} \leq 148$ (if $Sp_{O_2} \leq 97\%$)	$Sp_{O_2}:Fi_{O_2} \leq 315$ (if $Sp_{O_2} \leq 97\%$)†. Neither positive end-expiratory pressure nor a minimum flow rate of oxygen is required for diagnosis in resource-limited settings.

Definition of abbreviations: ARDS = acute respiratory distress syndrome; CPAP = continuous positive airway pressure; HFNO = high-flow nasal oxygen; NIV = noninvasive ventilation; PEEP = positive end-expiratory pressure; Sp_{O_2} = oxygen saturation as measured by pulse oximetry.
*The ultrasound operator should be well trained in the use of ultrasound for identifying bilateral loss of lung aeration (e.g., multiple B lines and/or consolidations) and other ultrasound findings suggestive of noncardiogenic pulmonary edema (e.g., pleural line abnormalities).
†Estimated Fi_{O_2} = ambient Fi_{O_2} (e.g., 0.21) + 0.03 × O_2 flow rate (L/min).
‡Modified oxygenation criteria can be applied in settings in which arterial blood gas and/or HFNO, NIV, and mechanical ventilation are not routinely available.
§Blood gas and oximetry measurements should be made when the patient is comfortably at rest and at least 30 minutes after changes in position, Fi_{O_2}, or flow rate. For pulse oximetry, ensure an adequate waveform and oximeter placement. $Sp_{O_2}:Fi_{O_2}$ is not valid above saturation values of 97%. Pulse oximetry is not recommended for diagnosis if a hemoglobin abnormality is suspected (e.g., methemoglobinemia or carboxyhemoglobinemia).
‖If altitude is >1,000 m, apply the following correction factor: (Pa_{O_2} or Sp_{O_2})/Fi_{O_2} × (barometric pressure/760).
¶For all severity categories of intubated ARDS, a minimum PEEP of 5 cm H_2O is required. Patients may move from one category to another throughout their disease course.

A3: Vergleich Berlin Definition und globaler ARDS Definition [44]

Berlin Definition	Rationale for Updating Criteria	How This is Addressed in the Global Definition
Acute onset within 1 week of known insult or new or worsening respiratory symptoms	Onset may be more indolent for some insults, such as COVID-19	The inclusion of patients with HFNO will capture patients with more indolent courses, and therefore the timing criterion has not been changed
Bilateral opacities on chest radiography or computed tomography not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules	Chest radiography and computed tomography not available in some clinical settings	Ultrasound can be used to identify bilateral loss of lung aeration (multiple B lines and/or consolidations) as long as operator is well trained in the use of ultrasound
Three severity categories defined by Pa_{O_2}:F_{IO_2}	Pulse oximetric measurement of Sp_{O_2}:F_{IO_2} is widely used and validated as a surrogate for Pa_{O_2}:F_{IO_2}	Sp_{O_2}:F_{IO_2} can be used for diagnosis and assessment of severity if Sp_{O_2} is ⩽97%
Requirement for invasive or noninvasive mechanical ventilation such that PEEP ⩾ 5 cm H_2O is required for all categories of oxygenation severity except mild, which can also be met with CPAP ⩾ 5 cm H_2O	HFNO increasingly being used in patients with severe hypoxemia who otherwise meet ARDS criteria Invasive and noninvasive mechanical ventilation not available in resource-limited settings	New category of nonintubated ARDS created for patients on HFNO at ⩾30 L/min who otherwise meet ARDS criteria Modified definition of ARDS for resource-limited settings does not require Pa_{O_2}:F_{IO_2}, PEEP, or HFNO

Definition of abbreviations: ARDS = acute respiratory distress syndrome; COVID-19 = coronavirus disease; CPAP = continuous positive airway pressure; HFNO = high-flow nasal oxygen; PEEP = positive end-expiratory pressure; Sp_{O_2} = oxygen saturation as measured by pulse oximetry.

A4: Horovitz-Quotient

Horovitz-Quotient	ARDS
201 – 300 mmHg	Mildes ARDS
101 – 200 mmHg	Moderates ARDS
≤ 100 mmHg	Schweres ARDS

Horowitz-Quotient berechnet: paO_2/FiO_2 bei PEEP ≥ 5 mmHg

A5: Richmond – Aggitation – Sedation - Scale

Wert	Bezeichnung	Beschreibung
+4	streitlustig	Aggressiv, gewalttätig, direkte Gefahr für das Personal
+3	sehr agitiert	Zieht/entfernt aggressive Drainagen oder Katheter
+2	agitiert	häufige ungezielte Bewegungen
+1	ruhelos	aufgeregt ohne aggressives Verhalten
0	wach und ruhig	
-1	schläfrig	Erwacht auf Ansprache, Blickkontakt >10 Sekunden
-2	leichte Sedierung	Kurzes Erwachen mit Blickkontakt auf Ansprache (<10 Sekunden)
-3	moderate Sedierung	Bewegung und Augen öffnen auf Ansprache ohne Blickkontakt
-4	tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, Augenöffnen auf physische Stimulation
-5	nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder physische Stimulation

Messprotokoll

Datum: _____

Patienten Nr.: _____

RASS -5 : _____

Lagerung 30° Oberkörper hoch: _____

Lungencompliance: _____

Patienten ID

1. Messreihe

a. Veränderung PEEP um 2/4/6/8/10 mbar, Inspirationsdruck entsprechend mitverändern (mindestens 3 Min. nach Einstellung warten)

b. Driving Pressure bleibt gleich (P_{insp} – PEEP); Kompensation des CO_2 über die Atemfrequenz unter Beibehaltung des I:E (Abweichungen $CO_2 \pm 5$ toleriert)

c. Pmean, ZVD, ICP und $etCO_2$ erfassen:

	Aktueller Status	+2	+4	+6	+8	+10	+12	Ursprüngl. Status
PEEP								
pInsp								
Pinsp - PEEP		----------						
Pmean								
I:E		----------						
Atemfrequenz								
etCO2								
ICP[mmHg]								
ZVD [mm Hg								
AP sys								
MAP								
AP dia								
Herzfrequenz								
Zeit								

Bemerkungen:

2. Messreihe

a. Veränderung des PEEP um 2/4/6/8/10/12 mbar ohne Veränderung des Inspirationsdruckes (5 Min. warten nach Einstellung)

b. Kompensation des CO_2 über die Atemfrequenz unter Beibehaltung des I:E (Abweichungen $CO_2 \pm 5$ toleriert)

c. Pmean, ZVD, ICP, und $etCO_2$ erfassen:

	Aktueller Status	PEEP +2	PEEP +4	PEEP +6	PEEP +8	PEEP +10	PEEP +12	Ursprüngl. Status	Ursprüngl. Status
PEEP									
pInsp		----------							
Pinsp - PEEP									
Pmean									
I:E		----------							
Atemfrequenz									
etCO2									
ICP[mmHg]									
ZVD [mm Hg									
AP sys									
MAP									
AP dia									
Herzfrequenz									
Zeit									

Bemerkungen:

3. Messreihe

a. Veränderung des Inspirationsdruckes um 2/4/6/8/10/12 mbar ohne Veränderung des PEEP

b. Kompensation CO_2 über die Atemfrequenz unter Beibehaltung des I:E (Abweichungen $CO_2 \pm 5$ toleriert)

c. Pmean, ZVD, ICP, und $etCO_2$ erfassen:

	Aktueller Status	P_{insp} + 2mbar	P_{insp} + 4mbar	P_{insp} + 6mbar	P_{insp} + 8mbar	P_{insp} +10mbar	P_{insp} +12mbar	Ursprüngl. Status	Ursprüngl. Status
PEEP		----------							
pInsp									
pInsp - PEEP									
Pmean									
I:E		----------							
Atemfrequenz									
etCO2									
ICP[mmHg]									
ZVD [mm Hg									
AP sys									
MAP									
AP dia									
Herzfrequenz									
Zeit									

Bemerkungen:

Danksagung

An erster Stelle gilt mein persönlicher Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Kerim Beseoglu und meinem Betreuer Herrn Dr. med. Rainer Kram, die mir in den ganzen Jahren mit Rat und Tat zu Seite standen. Sie haben mich sowohl während der klinischen Phase als auch während des Schreibprozesses unterstützt und begleitet. Ich hätte mir keine bessere Betreuung vorstellen können. Ich bedanke mich außerdem bei Herrn Prof. Dr. med. Jan Frederick Cornelius für die Möglichkeit in der Klinik für Neurochirurgie zu promovieren.

Bedanken möchte ich mich auch bei dem Pflegepersonal der neurochirurgischen Intensivstation ZI 13 des Universitätsklinikums Düsseldorf. Durch die mehrstündige Messung an den Patient:innen während des normalen Tagesgeschäfts musste das Pflegepersonal oftmals ihre Tätigkeiten an meine Datenerhebung anpassen. Danke, dass Ihr so entgegenkommend und verständnisvoll wart.

Mein größter Dank gilt den Patient:innen und deren Angehörigen. Ohne sie wäre meine Promotionsarbeit nicht zu Stande gekommen. Sie haben sich trotz einer jeweils einzelnen sehr schwierigen Lebenssituation für die Unterstützung der wissenschaftlichen Forschung entschieden. Dies ist sicherlich nicht selbstverständlich und verdient an dieser Stelle noch einmal besonders erwähnt zu werden.

Am Ende gilt mein großer Dank meiner Familie und meinen Freunden. Ihr wart nicht nur während des Studiums immer unterstützend für mich da, sondern auch während der Erstellung der Promotionsarbeit und auch wenn es mal schwierig wurde. Ohne Eure Motivation und Unterstützung wäre all dies nicht möglich gewesen. Ohne Euch würde ich jetzt nicht hier an dieser Stelle stehen.

Ich danke Ihnen und Euch von Herzen.