

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
(Prof. Dr. med. K. Meissner)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Nichtinvasive Beatmung mit *neurally adjusted ventilatory assist* (NAVA) im Vergleich zur druckunterstützten Beatmung nach Extubation bei Patienten mit Indikation zur nichtinvasiven Beatmung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
für Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Jana Erler, geb. Mann**

aus

Oldenburg

Göttingen 2020

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent/in:	Prof. Dr. med. O. Mörer
Ko-Referent/in:	PD Dr. med. T. Perl

Datum der mündlichen Prüfung: 18.01.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Nichtinvasive Beatmung mit *neurally adjusted ventilatory assist* (NAVA) im Vergleich zur druckunterstützten Beatmung nach Extubation bei Patienten mit Indikation zur nichtinvasiven Beatmung" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....

(Unterschrift)

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Die nicht-invasive Beatmung (NIV) .....	4
1.1.1 Indikationen.....	4
1.1.2 Kontraindikationen.....	5
1.1.3 Formen der nicht-invasiven Beatmung .....	5
1.1.3.1 Kontrollierte Beatmung .....	5
1.1.3.2 Assistierende Beatmung .....	6
1.1.4 Erfolgs- und Misserfolgskriterien .....	7
1.2 Die Atemregulation .....	9
1.3 NAVA (neurally adjusted ventilatory assist) .....	11
1.3.1 Funktionsprinzip und Vorteile der NAVA-Beatmung .....	11
1.3.2 Grenzen der Beatmung unter NAVA .....	13
1.4 Zielsetzung .....	13
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>14</b>
2.1 Studiendesign .....	14
2.2 Patientenkollektiv .....	14
2.2.1 Einschlusskriterien .....	15
2.2.2 Ausschlusskriterien .....	15
2.2.3 Einverständniserklärung.....	15
2.3 Studienablauf.....	16
2.3.1 Versuchsaufbau und -durchführung .....	17
2.3.1.1 Platzierung des EAdi-Katheters.....	18
2.3.1.2 Einstellung der Beatmungsparameter am Beatmungsgerät .....	20
2.3.1.3 Beatmung des Patienten und Aufzeichnung der Daten .....	22
2.3.2 Erhobene Messparameter .....	24
2.4 Auswertung .....	25
2.4.1 Fragebögen und visuelle Analogskalen.....	25
2.4.2 Patienten-Ventilator-Interaktion.....	25
2.4.2.1 Gesetzte Cursor und berechnete Delays .....	25

---

2.4.2.2	Asynchronitäten.....	34
2.4.2.3	Asynchronisations- und NeuroSync-Index.....	37
2.4.3	BGA .....	37
2.4.4	Statistische Berechnungen.....	38
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
3.1	Patientenkollektiv .....	39
3.2	Einfluss auf die Beatmungs- und Kreislaufparameter .....	39
3.3	Einfluss auf den Patientenkomfort .....	40
3.4	Einfluss auf die Synchronität zwischen Patient und Beatmungsgerät ..	42
3.4.1	In- und Expirationszeiten.....	42
3.4.2	Dyssynchronitäten .....	44
3.4.3	Asynchronitäten .....	47
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>49</b>
4.1	Patienten-Respirator-Interaktion .....	49
4.1.1	Inspiratorisches Triggerdelay und Negative Pressure Swing .....	49
4.1.2	Umschaltung in die Expiration .....	55
4.1.3	Asynchronitäten .....	58
4.1.3.1	Autotrigger.....	58
4.1.3.2	Doppeltrigger.....	59
4.1.3.3	Ineffektive Atembemühungen .....	61
4.1.3.4	Asynchronisations- und NeuroSync-Index.....	63
4.2	Klinische Parameter und Patientenkomfort.....	66
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>74</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>85</b>

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm des Studienablaufes.....	16
Abbildung 2: Benötigte Geräte und Materialien.....	17
Abbildung 3: EAdi-Katheterpositionierungsfenster .....	19
Abbildung 4: Darstellung des Versuchsaufbaus .....	20
Abbildung 5: Bildschirmaufnahme der gesetzten Cursor.....	27
Abbildung 6: Gesetzte Cursor zum Inspirationsbeginn unter NAVA und PSV.....	28
Abbildung 7: EAdi-True unter NAVA-Beatmung .....	29
Abbildung 8: Inspiratorische Triggerdelays 1 und 2 .....	30
Abbildung 9: Gesetzte Cursor während der Umschaltung in die Expiration.....	31
Abbildung 10: NPS unter PSV .....	32
Abbildung 11: Aufgezeichneter Doppeltrigger .....	34
Abbildung 12: Aufgezeichnete ineffektive Atembemühung .....	35
Abbildung 13: Aufgezeichneter Autotrigger .....	36
Abbildung 14: Auswertung der Fragebögen in Form von Kreisdiagrammen .....	41
Abbildung 15: Boxplots NPS .....	43
Abbildung 16: Boxplots inspiratorisches Delay 1 .....	44
Abbildung 17: Boxplots expiratorisches Delay .....	45
Abbildung 18: Häufigkeiten der Asynchronitäten in Form eines Säulendiagrammes ...	48
Abbildung A.1: Tabelle zur Dokumentation der Patientendaten.....	74
Abbildung A.2: Patienten-Fragebogen .....	75
Abbildung A.3: Visuelle Analogskala .....	76
Abbildung A.4: Selbst angefertigte Bildschirmaufnahmen der Cursoreinstellungen.....	78
Abbildung A.5: Regelkreis der Atmung .....	79
Abbildung A.6: Verlauf der Beatmung unter NAVA und PSV .....	80

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beatmungsparameter am Beatmungsgerät .....	22
Tabelle 2: Patientenbefragung .....	23
Tabelle 3: Gesetzte Cursor und berechnete Delays .....	26
Tabelle 4: Formeln zur Berechnung der Atemzeiten und Delays.....	33
Tabelle 5: Blutanalyse .....	40
Tabelle 6: Mittelwerte der In- und Expirationszeiten .....	42
Tabelle A.1: Definition der verschiedenen Asynchronitäten.....	81
Tabelle A.2: Gegenüberstellung des Asynchronisationsindex und NeuroSync-Index ...	82
Tabelle A.3: Patientendaten und Respiratoreinstellungen .....	83
Tabelle A.4: McNemar-Test Fragebögenauswertung.....	84
Tabelle A.5: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalysen .....	84

---

## Abkürzungsverzeichnis

AI	Asynchronisationsindex
ANOVA	analysis of variance (einfaktorielle Varianzanalyse)
ARI	acute respiratory insufficiency (akute respiratorische Insuffizienz)
ASB	assisted spontaneous breathing (assistierende Spontanatmung)
AT	Autotrigger
cmH <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
CMV	continous mandatory ventilation (kontrollierte Beatmung)
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DRG	dorsale respiratorische Gruppe
DT	Doppeltrigger
DU	Druckunterstützung durch das Beatmungsgerät
EAdi	electrical activity of the diaphragm (elektrische Aktivität des Zwerchfells)
EKG	Elektrokardiogramm
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
ICIP	IntelliVue Clinical Information Portfolio (Patienten-Daten-Management-System)
IE	ineffective efforts (ineffektive Atembemühungen)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NAVA	neurally adjusted ventilatory assist (am Zwerchfell abgeleitete Beatmung)
NEX	nose ear xiphoid (mod. NEX-Formel zur Berechnung der Einföhrlänge des Katheters)
NIV	non-invasive ventilation (nicht-invasive Beatmung)
NPS	negative pressure swing (negative Druckkurve vor Inspiration)
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PBG	Prä-Bötzingen-Gruppe
PEEP	positive end-expiratory pressure (positiver endexpiratorischer Druck)



---

PEEP <sub>i</sub>	intrinsic positive end-expiratory pressure (intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck)
PRG	pontine respiratorische Gruppe
PSV	pressure support ventilation (druckunterstützte Beatmung)
S <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	standard deviation (Standardabweichung)
Td <sub>exp</sub>	expiratorisches Triggerdelay
Td <sub>insp</sub>	inspiratorisches Triggerdelay
TI	Inspirationszeit
TE	Expirationszeit
TTOT	gesamter Atemzyklus (Inspirations- und Expirationszeit)
UK	off-cycling (Umschaltkriterium in die Expiration)
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
USB	universal serial bus (Bussystem für Computer)
VIDD	ventilator induced diaphragmatic dysfunction (Respirator-assoziierte Schädigung der Zwerchfellmuskulatur)
VRG	ventrale respiratorische Gruppe
V <sub>t</sub>	Tidalvolumen

## 1 Einleitung

Die Anwendung der nichtinvasiven Beatmung (NIV) hat in den letzten Jahren stetig zugenommen und macht heutzutage neben der Heimbeatmung von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen einen wesentlichen Bestandteil der intensivmedizinischen Therapie akuter respiratorischer Insuffizienzen (ARI) und akuter Dekompensationen chronischer respiratorischer Erkrankungen aus (Demoule et al. 2006b; Windisch 2008; Yamauchi et al. 2015).

Ziel der nichtinvasiven Beatmung ist es, dem Patienten die Atemarbeit durch die maschinelle Atemunterstützung zu erleichtern, die Atemmuskulatur zu entlasten und durch die Anwendung eines externen positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) den Gasaustausch in den Alveolen zu verbessern (Sinderby et al. 1999; Epstein 2012). Im Vergleich zur invasiven Beatmung hat die NIV den Vorteil, dass sie mit einem entsprechenden Gerät nahezu überall anwendbar und ein intermittierender Einsatz möglich ist. Zudem können durch den Verzicht auf eine endotracheale Intubation das Risiko einer nosokomialen Pneumonie und die Verletzungsgefahr von Trachea, Larynx und Stimmbändern reduziert werden (Evans 2001; Dembinski und Rossaint 2008). Letztendlich lässt sich eine subjektive Verbesserung der Lebensqualität unter anderem durch eine erhaltene Kommunikationsfähigkeit und die Möglichkeit der oralen Nahrungsaufnahme der Patienten feststellen. In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass durch die Anwendung der NIV die ARI verbessert (Mas und Masip 2014), die Intubationsrate drastisch gesenkt und die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung (Weaning) vor allem bei Risikopatienten für ein Postextubationsversagen erleichtert werden kann (Nava et al. 2005).

Die assistierenden Formen der NIV stellen heutzutage in vielen Bereichen, unter anderem der exazerbierten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), die Beatmungstherapie der Wahl dar (Jung et al. 2018). Sie ermöglichen es dem Patienten die Atemunterstützungen des Beatmungsgerätes selbst zu regulieren und so die Aktivität ihrer Atemmuskulatur zu erhalten (Sinderby et al. 1999). In herkömmlichen Verfahren erfolgt die Steuerung des Beatmungsgerätes durch pneumatische Trigger- und Abschaltmechanismen. Ein bekanntes Verfahren ist die PSV-Beatmung (druckunterstützte Beatmung). Zunächst muss ein inspiratorischer Gasfluss bis zum Erreichen einer definierten Triggerschwelle vom Patienten erzeugt werden, damit das

Beatmungsgerät die voreingestellte Druckunterstützung liefert. Ziel ist es jeden Atemzug des Patienten in zeitlicher Übereinstimmung mit seinen In- und Expirationsbemühungen zu assistieren und die Höhe der Unterstützung proportional dem Bedarf anzupassen. Nur so kann die Atemmuskulatur effektiv entlastet und die Oxygenierung verbessert werden (Tobin 2001).

Eine gute Koordination zwischen Spontanatmung und maschineller Unterstützung ist allerdings nicht garantiert und differiert je nach Gerät. Oft ist das gelieferte Unterstützungslevel disproportional zum aktuellen Atembedarf des Patienten und tritt zeitlich asynchron zum elektromyographisch abgeleiteten Atemantrieb auf. So konnten Beck et al. (2004) zeigen, dass bei ihren Patienten unter invasiver Spontanatmung im Mittel jeder unterstützte Atemzug über 50% seiner Dauer infolge inspiratorischer und expiratorischer Delays asynchron verlief. Zudem legten Vignaux et al. (2009) dar, dass der Asynchronisationsindex (AI), der durch das Verhältnis aller auftretenden Asynchronitäten zur Atemfrequenz definiert ist, bei 43% ihrer Probanden unter NIV die 10%-Grenze überschritt, gleichbedeutend einer schweren Asynchronie ( $AI > 10\%$ ) (Thille et al. 2006).

Infolge einer schlechten Patienten-Respirator-Interaktion kann sich die Atemarbeit erhöhen, der Gasaustausch verschlechtern und längerfristig das Weaning verzögern (Chao et al. 1997). Oft nimmt die Dauer der mechanischen Beatmung zu und der Aufenthalt des Patienten auf der Intensivstation verlängert sich (Wit et al. 2009; Putensen et al. 2006). Darüber hinaus erhöht eine unzureichende Synchronität den Stresspegel des Patienten und kann erheblich zum Diskomfort mit einer verminderten Toleranz für die maschinelle Beatmung beitragen (Epstein 2012). Doch gerade die Toleranz der Beatmung durch den Patienten ist ein wichtiger Faktor für den Therapieerfolg der NIV. Carlucci et al. (2001) zufolge steht eine verminderte Toleranz unmittelbar mit einem erhöhten Risiko für einen Misserfolg der NIV in Zusammenhang. In diesen Fällen wird eine sekundäre endotracheale Intubation erforderlich, die wiederum die Prognose des Patienten drastisch herabsetzt. Möglicherweise ist sogar die Mortalität asynchron beatmeter Patienten erhöht; so konnten Blanch et al. (2015) zeigen, dass die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit einem  $AI > 10\%$  bis zu 67% beträgt.

Mit dem Ziel die Synchronität zwischen Patient und Beatmungsgerät in assistierenden Modi und damit die Prognose des Patienten zu verbessern, wurde ein neues Konzept zur Triggerung der Atemunterstützung entwickelt. Seit 2007 steht mit NAVA (*neurally adjusted ventilatory assist*) das erste Verfahren zur Verfügung, das durch Ableitung der

---

elektrischen Aktivität des Diaphragmas die Atemunterstützung durch das Beatmungsgerät steuern kann. Das so abgeleitete EAdi-Signal (*electrical activation of diaphragm*) unterliegt der direkten zentralen Regulierung des Atemzentrums und erreicht das Beatmungsgerät noch bevor mit Atemarbeit verbundene Druck- und Flussänderungen im System auftreten (Sinderby et al. 1999). Der beschriebene Triggerprozess läuft im Gegensatz zur pneumatischen Triggerung unabhängig von der neuromuskulären Kopplung ab. Vor allem für den NIV-Modus ergibt sich daraus potentiell der Vorteil, dass die Steuerung des Beatmungsgerätes weder von Atemwegsdrücken noch von Gasflüssen oder dem Auftreten eines intrinsischen PEEP oder Leckagen beeinflusst wird. Auf diese Weise könnten die Probleme herkömmlicher pneumatischer Trigger- und Abschaltmechanismen umgangen werden. Für den invasiven Beatmungsmodus konnte bereits in mehreren Studien eindrücklich gezeigt werden, dass NAVA die Synchronität zwischen Patient und Beatmungsgerät positiv beeinflusst (Piquilloud et al. 2011; Spahija et al. 2010). Da aber vor allem im NIV-Modus Leckagen die Interaktion zwischen Patient und Beatmungsgerät stark beeinträchtigen (Vignaux et al. 2009), verspricht man sich durch NAVA besonders für dieses Beatmungskonzept eine bessere Synchronität mit gleichzeitiger Reduktion der Atemarbeit und einer dem Bedarf des Patienten angepassten, lungenschonenden Beatmung (Jones et al. 2018). Diese Aspekte erhöhen zudem potentiell den Beatmungskomfort und die Toleranz für die maschinelle Beatmung und tragen zu einer verbesserten Prognose des Patienten bei.

## **1.1 Die nicht-invasive Beatmung (NIV)**

### **1.1.1 Indikationen**

Die akute respiratorische Insuffizienz (ARI) wird in zwei Formen eingeteilt, zum einen in die akuten pulmonalen Erkrankungen mit Oxygenierungsstörungen und dem Leitbild der Hypoxämie und zum anderen in die ventilatorische Insuffizienz mit vorrangiger Hyperkapnie (Köhnlein und Welte 2006). Vor allem für Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen, die im Rahmen einer Akutexazerbation vor allem hyperkapnisch respiratorisch insuffizient sind, konnte gezeigt werden, dass die NIV durch Abnahme der Atemarbeit erfolgreich eingesetzt werden kann. So stellt sie in der Behandlung von Exazerbationen bei COPD-Patienten mit einem evidenzbasierten Empfehlungsgrad A die Beatmungstherapie der Wahl dar (Burchardi et al. 2002; Westhoff et al. 2015).

Plant et al. (2000) zufolge konnte die Intubationsrate hier allein durch Anwendung der NIV um 42% gesenkt werden. Auch für Patienten mit einem kardial bedingten Lungenödem, für immunkompromittierte Patienten mit einem Lungeninfiltrat und das Weaning von extubierten COPD-Patienten wird die Anwendung der NIV empfohlen (Grad A gemäß den Kriterien der evidenzbasierten-Medizin) (Nava 2013).

Darüber hinaus kommt die NIV im regulären Weaning-Prozess präventiv zur Anwendung (Burchardi et al. 2002). Noch immer tritt das Postextubationsversagen bei 15% der Patienten auf (Nava 2013) und geht mit einem erhöhten Risiko für eine nosokomiale Pneumonie, einem längeren Krankenhausaufenthalt und erhöhter Mortalität einher (Carlucci et al. 2001; Demoule et al. 2006a). Laut Nava et al. (2004) liegt die Sterblichkeitsrate in diesen Fällen bei 30-40%. Eine unmittelbare präventive Anwendung der NIV nach Extubation bei Risikopatienten für ein Postextubationsversagen im Weaning-Prozess kann die Wahrscheinlichkeit für eines respiratorisches Versagen mindern (Nava et al. 2005).

Auch im Zustand nach Operationen, im Falle einer sich verschlechternden Dyspnoe, auftretenden Asthmaattacken und dem Obesitas-Hypoventilationssyndrom kommt die NIV zum Einsatz (Nava 2013). Darüber hinaus lässt sich die Schlafqualität beatmeter Patienten auf den Intensivstationen und in der Heimbeatmung verbessern (Delisle et al. 2011; Windisch 2008).

### 1.1.2 Kontraindikationen

Zu den absoluten Kontraindikationen zur Anwendung der NIV zählen gemäß der S3-Leitlinie „Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ eine fehlende Spontan- oder Schnappatmung, eine Verlegung der Atemwege, gastrointestinale Blutungen oder ein Ileus (Westhoff et al. 2015).

Relativ kontraindiziert ist die NIV bei einem nicht durch Hyperkapnie bedingtem Koma (Ozyilmaz et al. 2014), starker Agitation des Patienten, hämodynamischer Instabilität, im Zustand nach oberer gastrointestinaler Operation und massiver, durch Bronchoskopie nicht beherrschbarer, Sekretretention (Köhnlein und Welte 2006; Ozyilmaz et al. 2014).

### 1.1.3 Formen der nicht-invasiven Beatmung

#### 1.1.3.1 Kontrollierte Beatmung

Die kontrollierte Beatmung (CMV, *controlled mandatory ventilation*) stellt die einfachste Form der Beatmung dar, bei der kontinuierlich ein voreingestelltes Tidalvolumen oder ein vorgegebener Beatmungsdruck zu einer festgelegten Frequenz unabhängig des aktuellen Atembedarfs des Patienten verabreicht wird (Sinderby et al. 1999). Das Beatmungsgerät übernimmt die komplette Kontrolle über die Atemfunktion des Patienten. Um ein Ankämpfen gegen das Beatmungsgerät zu unterbinden, wird meist eine tiefe Sedierung oder Relaxierung des Patienten zur Unterdrückung der Spontanatmung erforderlich (Sassoon und Foster 2001). Infolge fehlender Feedback-Mechanismen des Patienten besteht die Gefahr dauerhaft zu hohe Atemwegsdrücke zu applizieren. Darüber hinaus ist durch Ausschaltung des Atemantriebes nach bereits 18 bis 69 Stunden eine beachtliche Inaktivitätsatrophie des Diaphragmas festzustellen, die zu Problemen bei der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung (Weaning) führen kann (Levine et al. 2008). Aufgrund der Inaktivität der Muskulatur können durch oxidativen Stress und einer erhöhten Proteaseaktivität die Myofibrillen zerstört und folglich eine Schädigung der Zwerchfellmuskulatur (VIDD, *ventilator induced diaphragmatic dysfunction*) verursacht werden (Sassoon et al. 2002; Vassilakopoulos 2008; Jaber et al. 2011).

### 1.1.3.2 Assistierende Beatmung

Bei den assistierenden Formen (ASB, *assisted spontaneous breathing*) der NIV kann der Patient die Atemunterstützung durch das Beatmungsgerät selbst steuern. In den herkömmlichen Verfahren werden die Inspirationsbemühungen des Patienten dabei durch pneumatische Triggermechanismen an das Beatmungsgerät weitergeleitet. Dies kann durch den Atemgasfluss (Flowtrigger), den Atemwegsdruck (Drucktrigger) oder das applizierte Volumen gesteuert werden. Ein bekanntes Verfahren ist die PSV-Beatmung, bei der nach Triggerung ein voreingestelltes Maß an Druckunterstützung geliefert wird (Rathgeber und Baum 2010). Die Höhe der Atemunterstützung bleibt jedoch konstant, es erfolgt keine Anpassung an den aktuellen Atembedarf des Patienten. Darüber hinaus muss von dem Patienten zunächst Atemarbeit aufgewendet werden, um den Inspirationsfluss bis zum Erreichen der eingestellten Triggerschwelle zu generieren. Erst nach dieser zeitlichen Verzögerung liefert das Beatmungsgerät die Atemunterstützung (Rossor et al. 2017).

Die pneumatische Triggerung ist zudem anfällig für Schwankungen im ventilatorischen Kreislauf, wie dem Auftreten von Leckagen (Vignaux et al. 2009). Entweicht Atemluft aus dem Beatmungssystem, so erreicht der vom Patienten generierte Inspirationsfluss die Triggerschwelle verspätet mit dem Resultat eines vergrößerten inspiratorischen bzw. expiratorischen Delays. Zudem kann das Auftreten eines intrinsischen PEEP ( $PEEP_i$ ) den Triggerprozess empfindlich beeinflussen. Ursächlich für die Bildung des  $PEEP_i$  können eine zu kurze Expirationszeit oder Atemwegsobstruktionen sein. Sie führen dazu, dass das zuvor eingeatmete Volumen vom Patienten nicht vollständig expiriert werden kann (Laghi und Goyal 2012). Auch ein exzessives Maß an DU kann zur Bildung eines  $PEEP_i$  beitragen. Aufgrund der genannten Faktoren verbleibt nach Ende der Expiration zusätzliches Volumen in den Alveolen, sodass sich zum voreingestellten extrinsischen PEEP ein  $PEEP_i$  bildet (Bellani et al. 2014). Die Höhe dieses  $PEEP_i$  muss im Triggerprozess zur Erzeugung eines inspiratorischen Gasflusses bis zum Erreichen der voreingestellten Schwelle zusätzlich überwunden werden. Dies erhöht den nötigen Kraftaufwand des Patienten und somit die erforderliche Atemarbeit drastisch (Jolliet und Tassaux 2006; Sassoön 2011). Infolge dessen können eine Dyspnoe und das Auftreten von Delays begünstigt werden. Im Extremfall reicht die Inspirationsbemühung nicht aus, den zusätzlichen  $PEEP_i$  zu überwinden, um eine DU zu triggern und ineffektive Atembemühungen sind die Folge (Laghi und Goyal 2012; Yonis et al. 2015).

Die genannten Faktoren können bei der NIV im Modus ASB zu einer erheblichen Asynchronität führen (Sinderby et al. 1999). Diese kann sich in einer zeitlichen Verzögerung zwischen dem Beginn der Atemunterstützung durch das Beatmungsgerät und dem neuralen Inspirationsbeginn des Patienten äußern (inspiratorisches Delay), aber auch in einer verspäteten Beendigung der Atemunterstützung zum Tragen kommen (Umschaltkriterium, *off-cycling*) (Moerer et al. 2016). Im Extremfall werden ganze Atemzyklen des Patienten nicht assistiert (ineffektive Atembemühungen) oder das Beatmungsgerät triggert eine Inspiration ohne Bemühung seitens des Patienten (Auto- bzw. Doppeltrigger) (Tobin et al. 2001; Thille et al. 2006). Durch optimales Einstellen der Beatmungsparameter kann eine Verbesserung der Synchronität erzielt werden. Sei es durch ein geringeres Maß an Druckunterstützung, durch Einstellen der inspiratorischen Triggersensibilität oder der Umschaltung in die Expiration (Umschaltkriterium), Adjustierung des PEEP oder einer Kombination aus allen Faktoren.

Trotz optimaler Einstellungen verbleiben oft Asynchronitäten, weshalb in den letzten Jahren neue Beatmungsmodi entwickelt wurden. Mit der NAVA-Beatmung steht erstmals ein Verfahren zur Verfügung, das die Atemunterstützung des Beatmungsgerätes durch Ableitung der elektrischen Aktivität des Diaphragmas steuern kann (Sinderby et al. 1999); dieses Signal unterliegt der direkten zentralen Regulation des Atemzentrums. Im Gegensatz zu der pneumatischen Triggerung wird die Steuerung des Beatmungsgerätes unter NAVA daher weder durch Leckagen, noch durch das Auftreten eines intrinsischen PEEP beeinflusst. So ergibt sich besonders für den nichtinvasiven Modus eine gute Anwendbarkeit mit einer potentiell verbesserten Patienten-Respirator-Interaktion. Eine ausführliche Darstellung des NAVA-Modus ist in Kapitel 1.3 zu finden.

#### **1.1.4 Erfolgs- und Misserfolgskriterien**

Ein Misserfolg der nichtinvasiven Beatmung lässt sich an verschiedenen Parametern, wie einer ausbleibenden Verbesserung der Blutgaswerte oder des Blut-pH-Wertes, messen und lässt gegebenenfalls eine endotracheale Intubation nötig werden (Westhoff et al. 2015). Unter Positivdruckbeatmung variiert die Misserfolgsrate heutzutage zwischen 5 und 40% (Nava und Ceriana 2004). Scheitert die Beatmung unter NIV und wird ein Wechsel zur invasiven Beatmung nötig, so verschlechtert sich die Prognose des Patienten und die Sterblichkeitsrate nimmt drastisch zu (Ozyilmaz et al. 2014).

Um eine erfolgreiche Anwendung der NIV sicherzustellen, sollte ein hochfrequentes Monitoring des Patienten mit Überwachung der Atemfrequenz und Kontrolle des Blutes



auf  $p_aO_2$ -Partialdrucksättigung, pH-Wert und  $p_aCO_2$ -Konzentration erfolgen (Mas und Masip 2014). Nur so kann ein Misserfolg rechtzeitig erkannt und eine notwendige endotracheale Intubation unverzüglich erfolgen. Die Senkung des  $p_aCO_2$ -Wertes (arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck) um mehr als 15-20% zeigt einen Erfolg durch eine verbesserte alveoläre Ventilation. Ebenso ein  $S_aO_2$ -Wert (arterieller Sauerstoffpartialdruck) von mind. 90% durch Zunahme der Oxygenierung und ein pH-Wert um 7,35. Durch die verminderte Atemarbeit wird die Atempumpe entlastet und in der Folge sinkt die Atem- und Herzfrequenz. Das subjektive Empfinden und der Komfort des Patienten verbessern sich. Anhand der aufgezählten klinischen Befunde lässt sich der Erfolg messen und eine Weiterbehandlung unter NIV rechtfertigen (Moretti et al. 2000; Westhoff et al. 2015).

Vor allem die ersten 48 Stunden unter NIV sind bedeutend, nahezu 65% aller Misserfolge treten bereits in diesem Zeitraum auf (Ozyilmaz et al. 2014). Tritt hier keine Besserung der oben genannten Kriterien ein, sollte unverzüglich intubiert werden, um den Patienten nicht vital zu gefährden. Jede Verzögerung der Intubation mindert die Prognose des Patienten und erhöht die Mortalität.

Auch nach anfänglich erfolgreicher Anwendung der NIV sollte weiterhin ein hochfrequentes Monitoring erfolgen, da ein erneutes respiratorisches Versagen auftreten kann. In einer Studie mit COPD-Patienten konnten Moretti et al. (2000) bei etwa 20% der Patienten einen Rückfall feststellen.

Daher ist es wünschenswert Kriterien zu ermitteln, die ein NIV-Versagen frühzeitig erkennen lassen und dem Arzt eine gezielte Behandlung mit rechtzeitiger Intubation ermöglichen (Demoule et al. 2006a). Ein Anstieg des  $p_aCO_2$ -Wertes um mehr als 15-20% über den Ausgangswert oder ein Absinken des  $S_aO_2$ -Wertes unter 85% trotz einer inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion ( $FiO_2$ ) größer 0,5 können einen Misserfolg der NIV andeuten. Auch ein Abfall des pH-Wertes unter 7,35 und eine progrediente Bewusstseinsbeeinträchtigung (bei Verdacht auf ein durch Hyperkapnie bedingtes Koma muss der Patient innerhalb einer Stunde eine verbesserte Vigilanz zeigen) zeigen keine erfolgreiche Anwendung der NIV. Ebenso sollte bei Dyspnoe, bei nicht beherrschbarer Aerophagie, bei schweren Aspirationen, Druckulzera und mangelnder Kooperation des Patienten die Anwendung der NIV beendet werden (Westhoff et al. 2015).

## 1.2 Die Atemregulation

Die Aufgabe der zentralen Atemregulation ist es, die Atemmechanik den wechselnden Bedürfnissen des Stoffwechsels anzupassen. Dabei wird die Atmung so gesteuert, dass gewisse Zielgrößen, wie der pH-Wert, der arterielle  $p_a\text{CO}_2$ - und der  $p_a\text{O}_2$ , in nachgeordneter Folge konstant gehalten werden. Dies geschieht durch die autonome zentrale Rhythmogenese in Form kontinuierlichen Anpassens der Atemfrequenz, der Dauer der In- und Expiration und der Atemtiefe an den aktuellen Sauerstoffbedarf. Dabei wird ein Netzwerk respiratorischer Neuronengruppen, das Atemzentrum, in der Medulla oblongata und dem Pons aktiv.

Für den primären Atemrhythmus sind Neurone der ventralen respiratorischen Gruppe (VRG) zuständig. Diese wird weiter unterteilt in einen rostral gelegenen Bötzingerkomplex, einem sich kaudal anschließenden Prä-Bötzingerkomplex (PBC) und einer kaudalen VRG. Die hier befindlichen, synaptisch miteinander verschalteten Neurone, steuern durch schwankende Membranpotentiale die sich abwechselnden Phasen der In- und Expiration. Dabei werden drei Phasen des neuronalen Zyklus unterschieden, zunächst die Inspirationsphase (I-Phase), anschließend die Postinspirationsphase (PI-Phase) und zuletzt die Expirationsphase (E2-Phase). Dementsprechend enthält die VRG drei Neuronenklassen. Dazu zählen die I-Neurone, die während der Inspiration aktiv sind. Die PI-Neurone leiten die zweite Phase, die passive Expiration, durch elastische Rückstellkräfte der Lunge ein. Man nimmt an, dass beide Neuronengruppen antagonistisch zueinander verschaltet sind und sich so gegen- und wechselseitig inhibieren (Klinke und Silbernagl 2001). Bei forcierter Atmung werden die sogenannten E2-Neurone aktiv. Ihre Erregung führt zur Kontraktion der Expirationmuskulatur und infolge dessen zur aktiven Expiration.

Eine weitere Neuronengruppe, die dorsale respiratorische Gruppe (DRG) im Nucleus tractus solitarius, ist nicht primär an der Rhythmogenese beteiligt. Sie enthält jedoch Interneurone für Afferenzen aus dem Respirationstrakt und dem Kreislaufsystem. Es resultiert eine reflektorische Anpassung der Atmung an veränderte Kreislaufsituationen. Die pontine respiratorische Gruppe (PRG) übt ebenfalls keinen Einfluss auf den Atemrhythmus aus, führt aber über vor allem hemmende Einflüsse zur Modulation der Signale aus der VRG.

Insgesamt ergeben sich aus den ausgesendeten Potentialen durch räumliche und zeitliche Summation Membranpotentialschwankungen, die im Falle einer überschwellig

Depolarisation über retikulospinale Bahnen bis zu den respiratorischen Motoneuronen im Rückenmark weitergeleitet werden. Auf dieser Ebene erfolgt die synaptische Umschaltung auf ein zweites Motoneuron des peripheren Nervensystems, an deren neuromuskulären Endplatten die Innervation der Muskelfasern der Atemmuskulatur stattfindet. Daraufhin kontrahiert sich die Atemmuskulatur und führt durch Abflachung der Zwerchfellkuppel und Hebung der Rippen zur Erweiterung des Thoraxraumes. Der so erzeugte negative Alveolardruck sorgt für die nötige Druckdifferenz zum Einstrom des Atemgases.

Dabei wird die Tiefe der Inspiration durch die Intensität der Muskelkontraktion und damit von der Anzahl rekrutierter Motoneurone bestimmt. Diese wiederum ist abhängig von der Höhe und Frequenz der neuronalen Aktivität (Verbrugghe und Jorens 2011). Während die Musculi intercostales externi dabei von segmentalen Spinalnerven innerviert werden, versorgt der Nervus phrenicus den wichtigsten Inspirationsmuskel, das Diaphragma (Matthys 2008). Leitet man die Signale des Nervus phrenicus ab, so werden typische inspiratorische sowie postinspiratorische Anteile ersichtlich.

Die Neurone arbeiten zwar autonom, werden jedoch durch periphere und zentrale chemische und mechanische Einflüsse rückgekoppelt moduliert. Dies ermöglicht eine bedarfsadaptierte Atemregulation (s. Abbildung A.5). Den stärksten Atemantrieb stellt hierbei ein Anstieg des arteriellen  $p\text{CO}_2$ -Gehaltes im Blut dar. Über periphere Chemorezeptoren im Glomus caroticum und Glomus aorticum sowie zentrale Chemorezeptoren an der Ventralseite der Medulla oblongata wird ein erhöhter arterieller  $p\text{CO}_2$ -Gehalt detektiert und bewirkt gegenregulatorisch eine Steigerung der Ventilation um das 8- bis 10-fache (Klinke und Silbernagl 2001). Demgegenüber zeigt ein verminderter  $p_a\text{O}_2$ -Gehalt eine verhältnismäßig geringe Wirkung mit einer Steigerung des Atemantriebes um das 1,5- bis 1,7-fache (Rathgeber und Baum 2010).

Ebenso bewirkt ein Abfall des pH-Wertes unter den Normwert von etwa 7,4 eine Steigerung des Atemantriebes und ein Anstieg über 7,4 führt zu einer regulatorischen Abnahme der Ventilation. Darüber hinaus üben Lungendehnungsrezeptoren in Bronchien und Trachea bei zunehmender Lungendehnung eine hemmende Wirkung auf die Neurone der Medulla oblongata aus und bewirken so eine Hemmung der Inspiration zum Schutz vor einer Lungenüberdehnung (Hering-Breuer-Reflex) (Klinke und Silbernagl 2001).

## 1.3 NAVA (neurally adjusted ventilatory assist)

### 1.3.1 Funktionsprinzip und Vorteile der NAVA-Beatmung

Seit 2007 steht mit NAVA, vertrieben durch die Firma Maquet Critical Care AB, eine neue Form der assistierenden Beatmung zur Verfügung, bei der ein neuartiger Triggermechanismus zur Steuerung des Beatmungsgerätes genutzt wird. Über eine spezielle Sonde, den sog. EAdi-Katheter, werden neuronale Erregungen ausgehend vom Atemzentrum des Patienten direkt am Zwerchfell, dem Hauptinspirationsmuskel, abgeleitet. Am distalen Ende dieser Sonde befindet sich eine 12 cm lange Anordnung von acht bipolaren Mikroelektroden, die im Ösophagus auf Höhe der Zwerchfellschenkel platziert werden (Sinderby und Beck 2013). Die exakte Positionierung des Katheters ist in Kapitel 2.3.1.1 beschrieben. Die dort abgeleiteten Signale beinhalten die räumlich und zeitlich summierten neuronalen Impulse des Atemzentrums, die im Diaphragma in Muskelaktionspotentiale umgewandelt werden und somit die Tiefe der Inspiration bestimmen (Doorduyn et al. 2013). Um Störsignale wie die elektrische Aktivität des Herzens oder des Ösophagus zu eliminieren, kommt ein Subtraktionsverfahren und eine Bandpassfilterung zum Einsatz. Dabei werden die Informationen der Elektroden verglichen und Signale bestimmter Frequenzen herausgefiltert. Mittels eines A/D-Konverters erfolgt die Umwandlung in ein digitales Signal, das sog. EAdi-Signal (Sinderby und Beck 2013).

Nach Multiplikation mit einem benutzerkontrollierten Verstärkungsfaktor, dem NAVA-Pegel, bestimmt das EAdi-Signal die Höhe der gelieferten Druckunterstützung oberhalb des PEEP (Brander et al. 2009; Sinderby et al. 2007).

$$\text{effektive Druckunterstützung (cmH}_2\text{O)} = \text{Edi } (\mu\text{V}) \times \text{NAVA-Level (cmH}_2\text{O}/\mu\text{V)}$$

Der absolute Beatmungsdruck setzt sich folglich aus der effektiven Druckunterstützung und dem eingestellten PEEP zusammen (Oczenski et al. 2012). Aus der aufgeführten Gleichung wird ersichtlich, dass die Druckunterstützung direkt proportional zur Amplitude und Dauer des EAdi-Signals erfolgt. Mit einer Frequenz von 62,5 Hz wird sie stetig an die Signalstärke angepasst und entspricht damit dem aktuellen Atembedarf des Patienten (Sinderby und Beck 2013).

Durch eine Steigerung des NAVA-Pegels lässt sich eine unmittelbare Erhöhung der

Druckunterstützung mit gleichzeitig effektiver Entlastung der Atemmuskulatur herbeiführen (Sinderby et al. 2007). So konnten Brander et al. (2009) zeigen, dass eine systematische Erhöhung des NAVA-Pegels in 74% der Fälle zu einer Entlastung der inspiratorischen Muskulatur führt. Trotz Absinken des EAdi-Signals mit steigenden NAVA-Pegeln bleibt zu jeder Zeit eine sichere Steuerung des Beatmungsgerätes gewährleistet (Sinderby et al. 2007). Im Falle eines Signalausfalls oder zentraler Apnoe wird automatisch ein integrierter Back-Up-Modus gemäß eines *first-come-first-serve*-Algorithmus aktiviert, sodass die Beatmung des Patienten zu jeder Zeit sichergestellt ist. Werden zu hohe Atemunterstützungen geliefert, kann die Lunge massiv überdehnt und geschädigt werden. Periphere Dehnungsrezeptoren bewirken durch negative Rückkopplungsmechanismen eine Hemmung der respiratorischen Neurone im zentralen Atemzentrum und führen so zu einer Abnahme des EAdi-Signals (Leiter und Manning 2010). Folglich nimmt auch die Druckunterstützung durch das Beatmungsgerät wieder ab. Auf diese Weise wird der Spitzendruck begrenzt und eine lungenschonende Beatmung sichergestellt (Navalesi und Longhini 2015). Liegt hingegen eine insuffiziente Atemunterstützung vor, nimmt der zentrale Atemantrieb infolge der Gegenregulation zu und bewirkt einen Anstieg des EAdi-Signals mit einer Zunahme der Unterstützung durch das Beatmungsgerät. Durch diese Mechanismen gelingt eine Adaptation an die physiologische Atemmechanik des Patienten (Schmidt et al. 2010; Yonis et al. 2015). Beendet wird der Atemzyklus, wenn die Aktivierung des Diaphragmas zurückgeht. Sobald das EAdi-Signal auf einen voreingestellten Prozentwert des Spitzen-EAdi-Signals abgefallen ist, öffnet sich das expiratorische Ventil des Beatmungsgerätes und der Beatmungsdruck sinkt wieder auf den gewählten PEEP ab.

Das EAdi-Signal unterliegt der direkten zentralen Regulation des Atemzentrums und steuert das Beatmungsgerät unabhängig der neuromuskulären Kopplung (s. Abbildung A.5). Daraus ergibt sich vor allem für die NIV der Vorteil, dass die Triggerung des Beatmungsgerätes weder durch Leckagen, noch durch das Auftreten eines intrinsischen PEEP beeinflusst wird (Sinderby et al. 1999; Bellani et al. 2014).

### **1.3.2 Grenzen der Beatmung unter NAVA**

Für die Beatmung unter NAVA ist die Insertion eines EAdi-Katheters zur Ableitung der elektrischen Aktivität des Diaphragmas erforderlich. Besteht eine Kontraindikation zur Anlage einer Magensonde, wie eine vorangegangene Magen- bzw. Ösophagusoperation oder das Vorliegen von Ösophagus-Varizen, so ist eine Beatmung unter NAVA nicht möglich (Sinderby et al. 1999). Zudem sind eine intakte zentrale Atemregulation und die Integrität des N. phrenicus und eine funktionierende neuromuskuläre Kopplung Voraussetzung für ein stabiles EAdi-Signal und somit für die Beatmung mit NAVA (Sinderby et al. 1999). Daher ist die Anwendung dieses Beatmungsmodus bei zentralen Läsionen des Hirnstammes, Verletzungen der Schädelbasis oder peripheren Schädigungen des N. phrenicus nicht sinnvoll.

## **1.4 Zielsetzung**

Ziel dieser prospektiv-randomisierten klinischen Crossover-Studie ist es, einen Vergleich der beiden nichtinvasiven, assistierenden Beatmungsformen NAVA und PSV im Hinblick auf die Patienten-Respirator-Interaktion bei lungengesunden Patienten mit Indikation zur NIV nach Extubation zu erstellen. Es soll untersucht werden, ob durch den Triggermechanismus unter NAVA tatsächlich eine signifikante Verbesserung der Synchronität zwischen Patient und Beatmungsgerät im NIV-Modus erzielt werden kann und ob ein konsekutiver Einfluss auf die Beatmungs- und Kreislaufparameter besteht. Zudem wurden erst wenige klinische NIV-Studien erhoben, die den Beatmungskomfort des Patienten einbeziehen. Doch gerade die Toleranz des Patienten für die maschinelle Beatmung konnte als Schlüsselfaktor für eine gute Prognose herausgestellt werden. Daher nimmt die Analyse der subjektiven Empfindung des Patienten durch eine visuelle Analogskala und Fragebögen einen wichtigen Teil dieser Studie ein. Ziel ist es herauszufinden, ob die Beatmung unter NAVA im Vergleich zu PSV positive Auswirkungen auf den Beatmungskomfort des Patienten, sein Wohlbefinden und die Toleranz für die maschinelle Beatmung zeigt.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die vorliegende Crossover-Studie wurde prospektiv-randomisiert und einfach blind im Zeitraum von April 2012 bis Oktober 2013 durchgeführt. Im Februar 2016 wurden weitere Messungen vorgenommen, sodass insgesamt ein Patientenkollektiv von 22 auswertbaren Patientendatensätzen erzielt wurde. Eine Genehmigung der Ethikkommission der Universität Göttingen liegt unter der Antragsnummer 19/1/12 vor.

### **2.2 Patientenkollektiv**

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten beider Geschlechter auf den operativen Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie (Direktor Prof. Dr. med. K. Meissner), Station 0117 und 0118, der Universitätsmedizin Göttingen (UMG).

Das Kollektiv setzte sich aus Patienten zusammen, bei denen sich aus klinischen Gesichtspunkten und nach Erfahrungen der behandelnden Ärzte die Indikation zur postoperativen nichtinvasiven Beatmung ergab. Dieses Verfahren ist auf den genannten Stationen etabliert und wird im klinischen Alltag routinemäßig angewendet. Die Anlage der NAVA-Sonde erfolgte bei noch narkotisiertem Patienten intra- bzw. postoperativ. Die Auswahl zur Anlage einer NAVA-Sonde im Gegensatz zu einer herkömmlichen nasogastralen Sonde wurde von den beteiligten Prüfern (erfahrene Anästhesisten und Intensivmediziner) präoperativ aufgrund des während der Prämedikation erhobenen Status für diejenigen Patienten getroffen, bei denen aufgrund der Vorerkrankungen eine nichtinvasive Beatmung postoperativ hoch wahrscheinlich erschien. Die Platzierung einer Magensonde gehört dabei zum postoperativen Standard der anästhesiologischen Versorgung, eine Anlage lediglich aus Studienzwecken wurde vermieden. Zudem erfolgte kein Austausch einer konventionellen Sonde durch einen EAdi-Katheter allein zu Studienzwecken, um den Patienten keine unnötigen Stressfaktoren und Risiken auszusetzen.

### **2.2.1 Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Indikation zur NIV-Beatmung und bereits liegender NAVA-Sonde z. B. zur enteralen Ernährung oder vorheriger invasiver Beatmung unter NAVA. Vorausgesetzt war eine Studieneinwilligung des Patienten.

### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die unter 18 Jahre alt waren oder eine Studienteilnahme abgelehnt haben. Auch die klinische Notwendigkeit zur intervallfreien Beatmung und Kontraindikationen zur nichtinvasiven Beatmung oder zur Insertion einer Magensonde führten zum Ausschluss von Patienten.

### **2.2.3 Einverständniserklärung**

Die Patienten wurden vor Beginn der Untersuchung durch den Prüfarzt über die Studie informiert und über die Auswertung der Daten aufgeklärt. Da einige Patienten Schwierigkeiten hatten zu schreiben, wurde in diesen Fällen die Einwilligung im Auftrag der Patienten durch die nächsten Angehörigen eingeholt und dokumentiert.



### 2.3 Studienablauf

Die Randomisierung der Studie erfolgte mittels Losverfahren. Dem Patienten wurde die Form der Atemunterstützung (PSV vs. NAVA) nicht mitgeteilt (einfach blind).

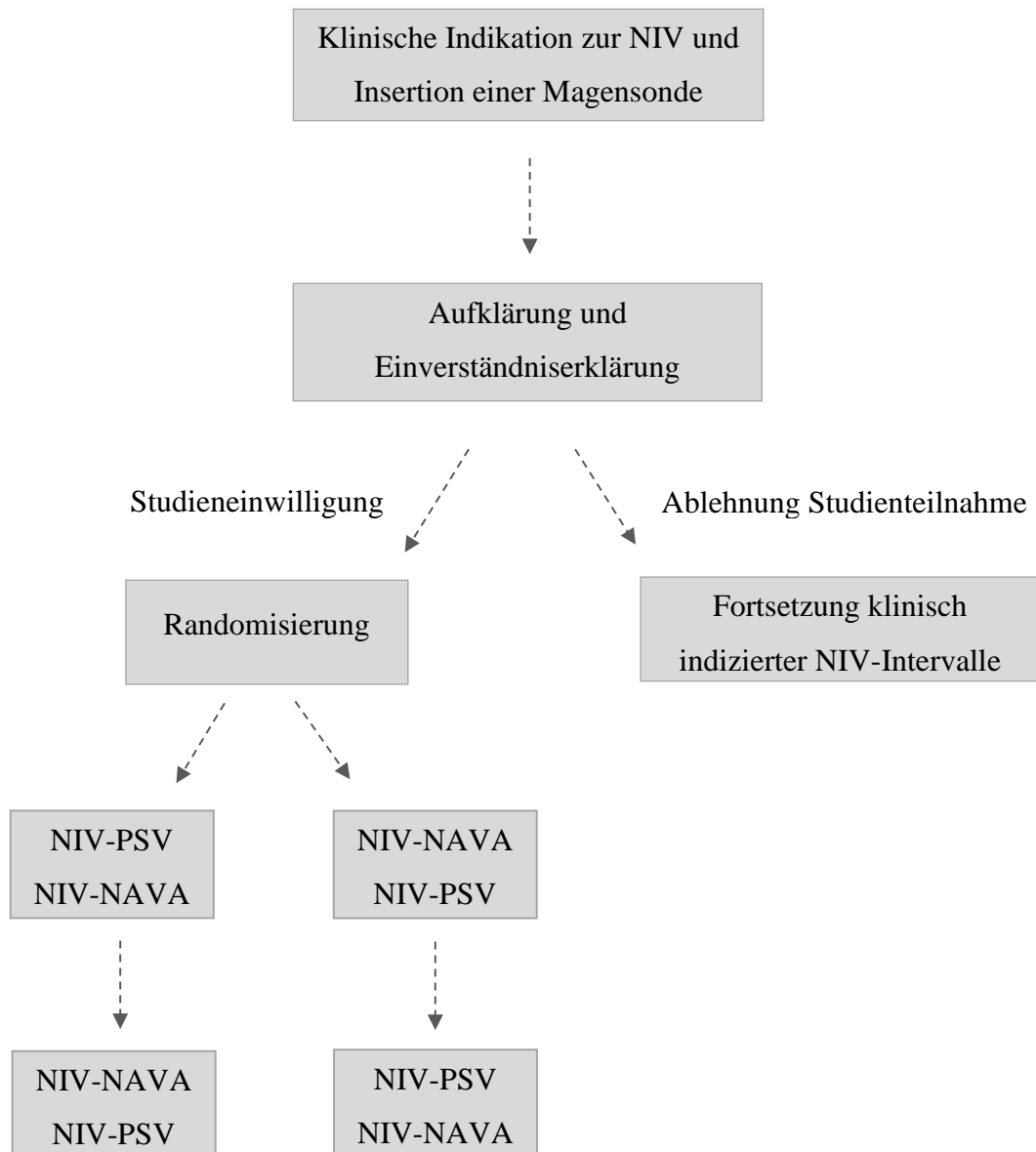


Abbildung 1: Flussdiagramm des Studienablaufes

### 2.3.1 Versuchsaufbau und -durchführung

Für die Durchführung der Versuche wurde ein NIV-NAVA-fähiges Beatmungsgerät (Servo-i, Maquet Critical Care, Solna, Sweden) mit Servo-i-Speicherkarte (ventilation record card) eingesetzt. Benötigt wurden ein EAdi-Katheter (Maquet), ein Eadi-Modul und -Kabel sowie ein USB-Modul und -Kabel. Zum Verbinden der ICIP-Schnittstelle mit dem Beatmungsgerät wurde ein RS232-Kabel eingesetzt. Darüber hinaus wurde ein Studienrechner der Firma Maquet (Windows XP-Betriebssystem), Mund-Nasen-Masken der Firma Resmed, Atemschläuche, Filter und ein Blutgasanalysegerät (GEM Premier 4000) verwendet. Zur Patientenbefragung wurden die vorbereiteten Fragebögen (s. Abbildung A.2) und visuellen Analogskalen (s. Abbildung A.3) herangezogen.



Abbildung 2: Benötigte Geräte und Materialien

Mund-Nasen-Maske (oben links), USB- und EAdi-Modul (unten links), EAdi-Katheter (oben rechts), EAdi-Kabel (unten rechts).

### 2.3.1.1 Platzierung des EAdi-Katheters

Die Voraussetzung für ein stabiles EAdi-Signal ist die korrekte Lage des EAdi-Katheters. Zur Platzierung der Sonde schlägt der Hersteller Maquet die Anwendung einer modifizierten NEX-Formel vor. NEX (*nose, ear, xiphoid*) gibt die abzumessende Distanz vor. Dieser Messwert wird in folgende Formel eingesetzt und damit die Einföhrlänge des Katheters (Y) berechnet:

$$Y = (\text{NEX} \times X) + Z$$

Da in unserer Studie der Katheter nasal appliziert wurde, nimmt der Korrekturfaktor X den Wert 0,9 an, bei oraler Applikation müsste er 0,8 betragen. Der Faktor Z ist abhängig von der gewählten Kathetergröße, bei einem Durchmesser von 6 French und einer Länge von 50 cm beträgt dieser 3,5 cm. Eine Übersicht über alle Kathetergrößen mit ihren korrespondierenden Werten ist dem Handbuch von Maquet zu entnehmen (*servo-i ventilator system, user's manual 1.13*).

Zur Kontrolle der korrekten Katheterpositionierung schlägt der Hersteller die zusätzliche Überprüfung der Sondenlage im Beatmungsgerät integrierten „NAVA-Positionierungsfenster“ vor (SERVO-i-Maquet). Abgebildet sind vier ungefilterte, an das EKG-Signal angelehnte Elektrodenpaarsignale und im unteren Bildbereich das EAdi-Summationssignal in  $\mu\text{V}$ . Die korrekte Platzierung ist dann erreicht, wenn eine stabile EAdi-Kurve vorliegt. Die zweite und dritte Ableitung sollte blau gefärbt sein, sodass sie in die Berechnung des EAdi-Signals hineinfließen. Die Amplitude der p-Welle sollte von der proximalen zur distalen Ableitung hin abnehmen (s. Abbildung 3).

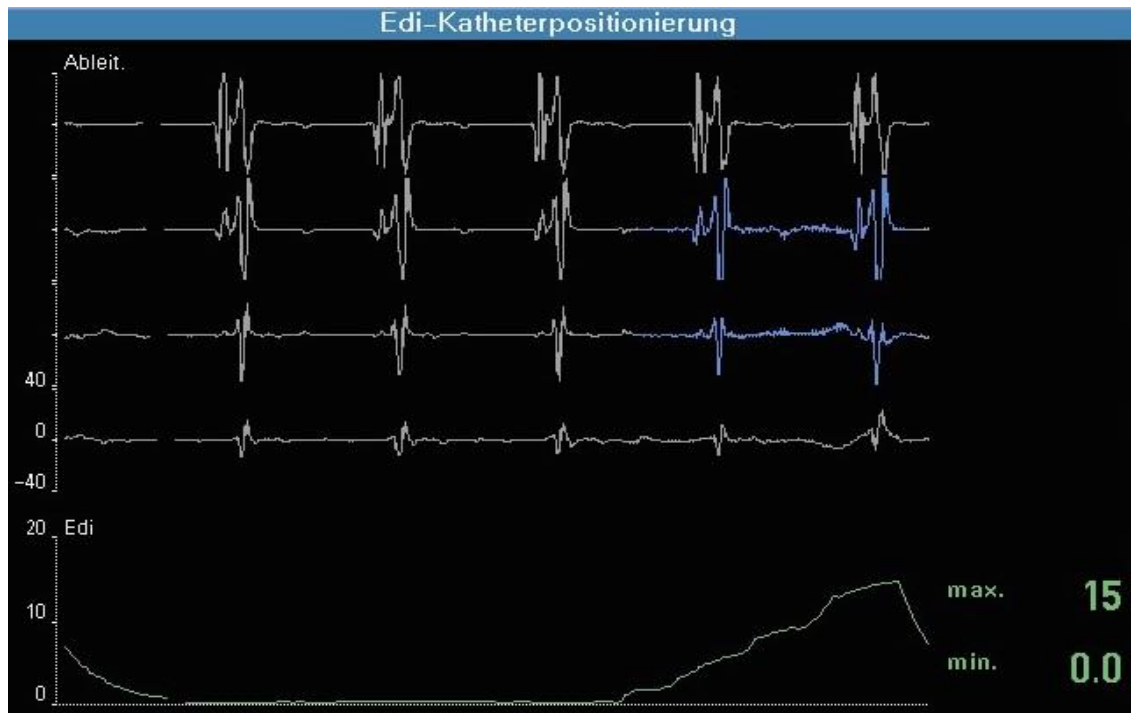


Abbildung 3: EAdi-Katheterpositionierungsfenster

Beispiel einer korrekten Sondenlage, überprüft im EAdi-Katheterpositionierungsfenster, bei der die Kurve im unteren Bildbereich ein stabiles EAdi-Signal anzeigt, die zweite und dritte Ableitung blau gefärbt sind und die p-Welle nach distal abnimmt (eigene Bildschirmaufnahme).

Barwing et al. (2009) konnten zeigen, dass bei alleiniger Anwendung der modifizierten NEX-Formel das EAdi-Signal zu 72% geeignet war, um mit NAVA zu beatmen. Bei zusätzlicher Überprüfung der Sondenlage im „EAdi-Katheterpositionierungsfenster“ und etwaiger Repositionierung konnte in 100% der Fälle eine Beatmung mit NAVA ermöglicht werden.

Der korrekt platzierte EAdi-Katheter wurde dann über ein spezielles Kabel an das EAdi-Steckmodul des Beatmungsgerätes angeschlossen.

Vor Messbeginn wurde eine Bildschirmaufnahme der korrekten Sondenlage angefertigt und im jeweiligen Patientenordner abgespeichert. Das installierte USB-Modul und die serielle Schnittstelle (RS232) am Beatmungsgerät wurden über ein USB bzw. ein RS232-Kabel an den Studienrechner von Maquet angeschlossen.



Abbildung 4: Darstellung des Versuchsaufbaus

### 2.3.1.2 Einstellung der Beatmungsparameter am Beatmungsgerät

Anschließend erfolgte die Festlegung der Beatmungsparameter am Beatmungsgerät für den jeweiligen Patienten. Nach Rücksprache mit dem bettseitig behandelnden Arzt wurden vom Prüfarzt das PEEP-Level in  $\text{cmH}_2\text{O}$ , der inspiratorische Sauerstoffanteil ( $\text{FiO}_2$ ) in %, der Inspirationstrigger in  $\mu\text{V}$  (NAVA), der Expirationstrigger als %-Wert des max. Spitzenflusses (PSV) oder des max. Peak-EAdi-Wertes (NAVA), die Druckanstiegsgeschwindigkeit in  $\text{ms}$  und das DU-Level in  $\text{cmH}_2\text{O}$  (PSV) und NAVA-Level in  $\text{cmH}_2\text{O}/\mu\text{V}$  (NAVA) eingestellt.

Wurde der Patient bereits zuvor auf der Station nichtinvasiv beatmet, so konnten die verwendeten und gespeicherten Beatmungsparameter aufgerufen und übernommen werden. Erfolgte erstmals eine Beatmung unter NIV, wurden oben genannte Werte neu ermittelt und eingestellt. Vor Beginn jeder Messung erfolgte eine Kontrolle der Einstellungen des Beatmungsgerätes durch den Prüfarzt.

Um ein vergleichbares Level an Atemunterstützung im NAVA- und PSV-Modus zu erhalten, sollte der maximale Atemwegsspitzenruck in beiden Modi ähnlich sein. Wie in Kapitel 1.3.1 beschrieben, wird unter NAVA die Höhe der Druckunterstützung durch den NAVA-Pegel als Verstärkungsfaktor bestimmt. In einem speziellen Hilfsprogramm am Beatmungsgerät (NAVA-Vorschau) wurde der Pegel ohne Beeinträchtigung der laufenden Beatmung unter NAVA variabel verstellt, bis die resultierende Druckkurve mit derjenigen des PSV-Modus deckungsgleich war.

Der inspiratorische Sauerstoffanteil ( $\text{FiO}_2$ ) wurde so eingestellt, dass sich eine gewünschte peripher spektrophotometrisch gemessene  $\text{O}_2$ -Sättigung von mehr als 95% ergab. Der PEEP wurde vom Prüfarzt für jeden Patienten individuell im PSV- und NAVA-Modus mit dem Ziel einer suffizienten Oxygenierung eingestellt. Die Schwelle zur Triggerung der Inspiration wurden für den NAVA-Modus auf  $0,5\mu\text{V}$  im EAdi-Signal festgelegt. Unter PSV ist die Triggersensitivität im NIV-Modus von Herstellerseite bei 50% Biasflow fixiert und nicht verstellbar (Bedienungsanleitung Maquet Servo-i).

In Studien mit COPD-Einstellungen konnte gezeigt werden, dass die individuelle Justierung des Umschaltkriteriums in die Expiration im PSV-Modus eine bessere Synchronisation zum Beatmungsgerät erreichen kann, als die herkömmliche Standardeinstellung von 25% des Inspirationsspitzenflusses (Moerer et al. 2016; Tassaux et al. 2005). Laut Moerer et al. (2016) führt die Anhebung des Umschaltkriteriums auf 30-70% zu einer verbesserten Synchronität zwischen Patient und Beatmungsgerät. Um auch in dieser Studie eine bestmögliche Synchronisation zu erzielen, wurde der Grenzwert zur Umschaltung in die Expiration unter PSV für jeden Patienten individuell eingestellt. Im Mittel lag dieser bei  $40\% \pm 7,32$  (SD) mit einer Spanne von 30-50% deutlich über der Standardeinstellung des verwendeten Beatmungsgerätes von 25%. Im NAVA-Modus hingegen betrug das Umschaltkriterium für alle Patienten die Standardeinstellung von 70% des Spitzen-EAdi-Signals.

Alle dokumentierten Beatmungsparameter am Beatmungsgerät sind in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1: Beatmungsparameter am Beatmungsgerät

Parameter (Einheit)	PSV-Modus	NAVA-Modus
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	6,18 ± 1,08	6,20 ± 1,07
FiO <sub>2</sub> (%)	40,45 ± 4,80	40,45 ± 4,80
Inspirationstrigger <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSV (nicht justierbar): % vom Biasfluss (<math>\cong</math> ca. 1 Liter pro Min)</li> <li>▪ NAVA: <math>\mu</math>V</li> </ul>	50	0,5 ± 0
Expirationstrigger <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSV: % vom max. Spitzenfluss</li> <li>▪ NAVA: % vom Spitzen-EAdi-Wert</li> </ul>	40 ± 7,32	70 ± 0
DU (cmH <sub>2</sub> O)	5,91 ± 1,76	-
NAVA-Level (cmH <sub>2</sub> O/ $\mu$ V)	-	0,78 ± 0,46

Einstellungen für den PSV- und den NAVA-Modus. Die Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SD (Standardabweichung) angegeben.

### 2.3.1.3 Beatmung des Patienten und Aufzeichnung der Daten

Die Mund-Nasen-Beatmungsmaske (Firma Resmed) wurde an den Patienten angepasst und genau auf ihre Dichtigkeit überprüft, um eine Leckage möglichst gering zu halten. Moderne Beatmungsgeräte verfügen heutzutage in den Einstellparametern über einen speziellen NIV-Algorithmus, der Leckagen einkalkuliert und über ein erhöhtes Basisflusslevel kompensieren kann (Sinderby und Beck 2013). Dieser Algorithmus führt zu einer verbesserten Synchronisation zwischen Patient und Beatmungsgerät (Vignaux et al. 2010; Carteaux et al. 2012). Vor allem Autotrigger (AT), ineffektive Atemanstrengungen (IE) und eine verspätete Umschaltung in die Expiration stehen mit dem Auftreten von Leckagen im Zusammenhang und könnten über dieses Verfahren minimiert werden (Vignaux et al. 2010). Auf diese Weise kann in unserer Studie der Vergleich von NAVA mit einem für PSV optimierten Setting erfolgen, um herauszufinden, ob NAVA der PSV-Beatmung trotz bestmöglicher Einstellungen überlegen ist.

Die Beatmung wurde in randomisierter Reihenfolge mit NIV-NAVA oder NIV-PSV, wie im Flussdiagramm veranschaulicht (s. Abbildung 1), gestartet und aufgezeichnet. Ab Messbeginn wurden alle fünf Minuten die in Abschnitt 2.3.2 erläuterten Messparameter

abgelesen und dokumentiert. Die Datenakquise erfolgte über die serielle Schnittstelle RS232 des Servo-I auf das Programm „Servo-I-Tracker“ des Studienrechners von Maquet. Zusätzlich wurden alle fünf Minuten Bildschirmaufnahmen des Beatmungsgerätes angefertigt und die von ihm aufgezeichneten Daten auf die Ventilation Record Card kopiert. Darüber hinaus wurden in denselben zeitlichen Abständen die Herzfrequenz, der systolische und diastolische Blutdruck, die Atemfrequenz, das Atemzugvolumen, der max. Atemwegsspitzenruck ( $P_{max}$ ) und die Höhe des EAdi-Signals in vorbereitete Excel-Patiententabellen übertragen (s. Abbildung A.1).

15 Minuten nach Beginn der Aufzeichnung erfolgte die Patientenbefragung anhand der vorbereiteten Fragebögen zur Evaluation der subjektiven Empfindung und des Komforts bezogen auf den jeweiligen Beatmungsmodus.

Die Bögen bestanden aus fünf Fragen, die mit einer Ja- oder Nein-Entscheidung beantwortet werden sollten und durch den Behandler dokumentiert wurden (s. Tabelle 2 und Abbildung A.2).

Tabelle 2: Patientenbefragung

F1	Erleichtert Ihnen die Maskenbeatmung das Atmen?
F2	Haben Sie das Gefühl, dass Sie nicht gut ausatmen können?
F3	Reagiert das Gerät zu schnell/ zu langsam? (Passt sich der Beatmungsrhythmus Ihren Atemanstrengungen an?)
F4	Kommt zu viel/ zu wenig Luft?
F5	Haben Sie das Gefühl, dass die Maske leicht undicht wird/ dass zu viel Luft entweicht?

Anschließend erfolgte die Einstellung der visuellen Analogskala als repräsentativer Marker für den Patientenkomfort (s. Abbildung A.3). Falls der Patient dazu in der Lage war, konnte er die Skalierung selbst verschieben und somit seine Empfindung bezüglich der Beatmung zum Ausdruck bringen. War der Patient zu schwach, wurde die Skalierung langsam durch den Behandler verschoben und der Patient hat durch ein Handzeichen oder Wortlaut die Position bestimmt. Null (Spitze des Kegels) stand für die maximale Missempfindung und 100 (Maximum des Kegels) für den maximalen Komfort.



Es sei hier darauf hingewiesen, dass sich dieser Komfort ausschließlich auf die Beatmung bezieht, andere Aspekte wie der Allgemeinzustand oder eine suffiziente Analgesie sind bei der Befragung der Patienten explizit ausgeschlossen worden.

### **2.3.2 Erhobene Messparameter**

Bezogen auf die demographischen Daten des Patienten wurden das Alter (a), das Geschlecht, die Körpergröße (cm) und das Gewicht (kg) ermittelt.

Die Parameter bezüglich der Kreislauf- und Lungenfunktion sowie der Beatmung wurden über den aufgezeichneten Zeitraum von 20 Minuten alle 5 Minuten unter der gewählten Beatmungsform erfasst und dokumentiert.

Zunächst wurden die hämodynamischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz erfasst. Zudem erfolgte die Dokumentation des Beatmungsmodus, der Atemfrequenz, der Tidalvolumina, des inspiratorischen Sauerstoffanteils, des unteren Beatmungsdruckes (PEEP), des oberen Beatmungsdruckes ( $P_{\max}$ ), der Druckunterstützung (DU bzw. NAVA-Pegel) und des EAdi-Signals.

Zur Analyse der Blutgaswerte und der peripheren Sauerstoffsättigung wurde vor Messbeginn sowie nach 15 Minuten unter Beatmung arterielles Blut entnommen und mithilfe eines Blutgasanalysegerätes (GEM Premier 4000) ausgewertet. Die exakte Lage der NAVA-Sonde wurde abgelesen und in cm dokumentiert.

## **2.4 Auswertung**

### **2.4.1 Fragebögen und visuelle Analogskalen**

Die Antworten der Fragebögen wurden für alle Patienten und beide Messdurchläufe nach Abschluss der Datenakquise zum Zweck der statistischen Aufarbeitung wie folgt binär umcodiert: Die Antwort „Ja“ entspricht im Binärcode der Ziffer 1, die Antwort „Nein“ der Ziffer 0. Zur Auswertung der visuellen Analogskala wurde die Distanz des von dem Patienten je nach Empfindung eingestellten Reglers zur Spitze des Kegels (= Beginn visuelle Analogskala) gemessen, in cm angegeben und als Absolutwert dokumentiert.

### **2.4.2 Patienten-Ventilator-Interaktion**

Die mit dem Datenaufzeichnungsprogramm „Servo-Tracker (Servo-i)“ erhobenen Daten wurden mit der „neurovent analysis software“ (Research Inc., Toronto, ON, Canada) ausgewertet. Eine ausführliche Beschreibung der Konvertierung und Auswertung der aufgezeichneten Rohdaten finden sich im Anhang (Konvertierung der Rohdaten).

Von der insgesamt 20-minütigen Aufzeichnung wurden alle Atemzüge innerhalb von sechs Minuten in die Auswertung einbezogen. Überwiegend wurde der mittlere Zeitraum von der 360. bis zur 720. Sekunde gewählt, da nach einer ausreichenden Eingewöhnungsphase zu Beginn der Beatmung in diesem Zeitraum meist stabile Kurven verzeichnet werden konnten. Die Endphase erwies sich oft als unregelmäßig, da zu diesem Zeitpunkt der Fragebogen und die visuelle Analogskala beantwortet wurden. Traten von der 360. bis zur 720. Sekunde ungewöhnliche Ereignisse wie Husten, Singultus oder Erbrechen und folglich Artefakte in den Atemkurven auf, wurde auf alternative Zeiten mit stabileren Kurven ausgewichen. Dabei wurden die Messzeiten nicht fragmentiert, sondern der Zeitraum insgesamt verschoben.

#### **2.4.2.1 Gesetzte Cursor und berechnete Delays**

Für jeden Atemzug in dem gewählten Zeitfenster wurden die Cursor zu definierten Punkten in der EAdi-, der Flow-, der Druck- und der Respirator-Kurve gesetzt (s. Tabelle 3). In der Abbildung 5 sind die gesetzten Cursor für einen Atemzug veranschaulichend dargestellt.

Tabelle 3: Gesetzte Cursor und berechnete Delays

Signalkurve	Cursor	Definition
EAdi-Signal	BegIEAdi	Beginn der Inspiration (hellgrün gepunktet): Anstieg der Kurve, die Triggerschwelle wurde auf 0,5 $\mu$ V eingestellt
	PeakIEAdi	Maximum der Kurve (hellblau gepunktet)
	EndIEAdi	Ende der Inspiration (rot gepunktet): Abfall der Kurve auf fest eingestellte 70% des Spitzen-EAdi-Wertes
	EndEEAdi	Ende der Exspiration (hellgrün gepunktet): erneuter Anstieg der EAdi-Kurve
	EAdi-True	neuraler Inspirationsbeginn im Falle artifizierlicher Überlagerung des EAdi-Signals mit dem EKG-Signal (gelb): Orientierung am Abfall der Druckkurve unter PEEP-Niveau
Flow-Signal	BegIFlow	Beginn der Inspiration (hellgrün gestrichelt): Kurvenanstieg
	EndIFlow	Ende der Inspiration (rot gestrichelt): Abfall der Kurve
	EndEFlow	Ende der Exspiration (hellgrün gestrichelt): erneuter Anstieg der Kurve
Druck-Signal	Press0Neg	Beginn der Atembemühung des Patienten (hellgrau): Beginn des Druckabfalls unter das PEEP-Niveau
	Press0Pos	Beginn des assistierten Atemzuges (olivgrün): Kurvenanstieg wieder auf das PEEP-Niveau (in der NAVA-Beatmung liegen die Cursor „Press0Neg“ und „Press0Pos“ im Idealfall übereinander)
	EndIPress	Ende der Inspiration (violett): Abfall der Kurve
	EndEPress	Ende der Exspiration (blaugrau): erneuter Druckabfall unter das PEEP-Niveau bzw. unter NAVA im Idealfall ein direkter Druckanstieg
Respirator-Signal	BegIVent	Beginn der Atemunterstützung (pink): Respirator On, Anstieg der Kurve
	EndIVent	Ende der Atemunterstützung (schwarz): Respirator Off, Abfall der Kurve

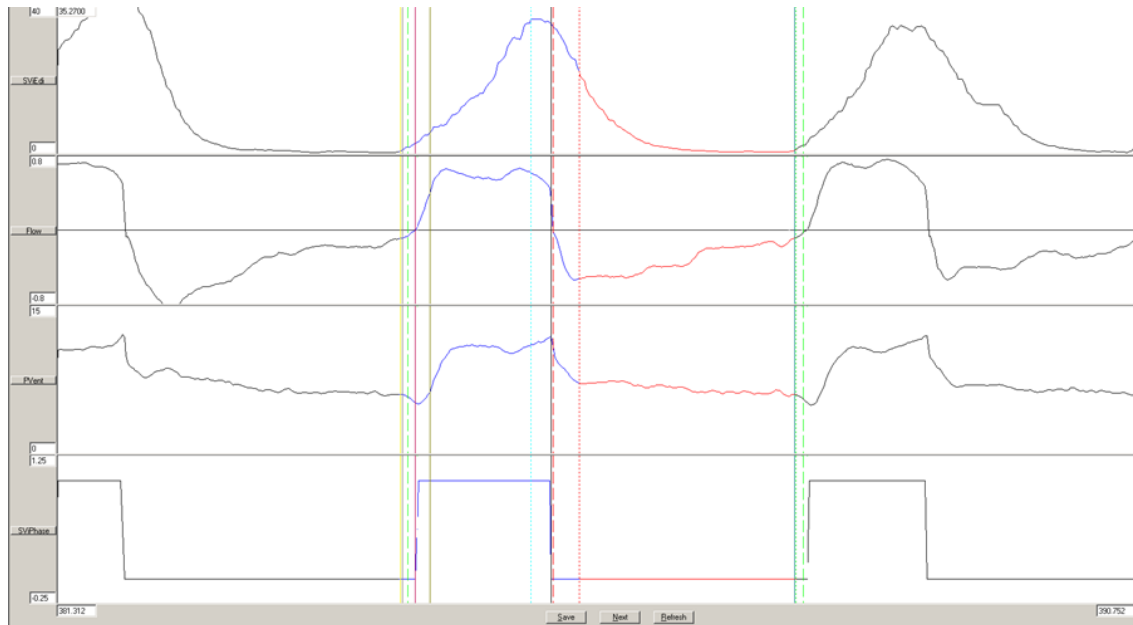


Abbildung 5: Bildschirmaufnahme der gesetzten Cursor

Beispiel der gesetzten Cursor in einer PSV-Kurve. Eigene Bildschirmaufnahme.

Aus der Differenz von Beginn und Ende des inspiratorischen EAdi-Signals wurde die Dauer der Inspiration ( $TI(EAdi)$ ) ermittelt. Die Dauer der Expiration ( $TE(EAdi)$ ) wurde als Differenz aus Beginn und Ende des expiratorischen EAdi-Signals berechnet, wobei das Ende der Inspiration ( $EndIEAdi$ ) dabei für den Beginn der Expiration steht und das Ende der Expirationsphase durch den Cursor  $EndEEAdi$  definiert ist.

Die verspätete Triggerung der Inspiration wurde festgelegt als Zeitunterschied zwischen dem Beginn des Druckanstiegs über das PEEP-Niveau ( $Press0Pos$ ) und dem initialen Anstieg des EAdi-Signals ( $Td_{insp1}$ ) (s. Abbildung 6).

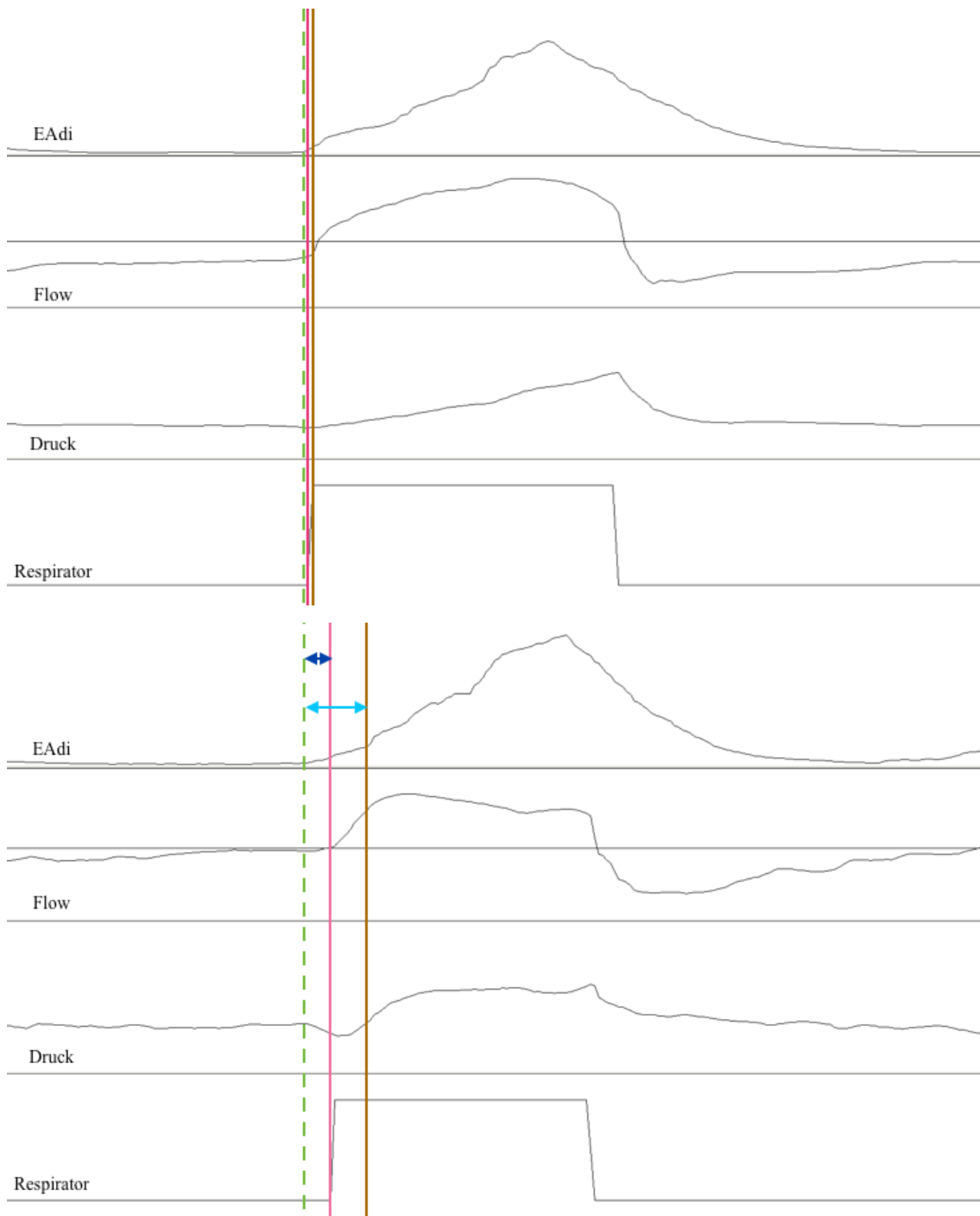


Abbildung 6: Gesetzte Cursor zum Inspirationsbeginn unter NAVA und PSV

Dargestellt sind der neurale Inspirationsbeginn (grün gestrichelt), der Beginn der Atemunterstützung durch den Respirator (pinke Linie) und der Anstieg der Druckkurve über das PEEP-Niveau (braune Linie) in der oberen Bildhälfte unter NAVA, in der unteren Hälfte unter PSV (die Cursor sind aus Anschauungsgründen unter NAVA nebeneinander dargestellt, in der Auswertung wurden sie bei zeitlich gleichem Auftreten übereinander platziert). Der blaue Pfeil verdeutlicht das Triggerdelay unter PSV, wenn es sich auf das Respiratorsignal bezieht (DelayResp1), der türkisarber Pfeil hingegen steht für das Delay im Bezug zum Anstieg über das PEEP-Niveau (Td<sub>insp1</sub>). Unter NAVA verläuft dieser Atemzug sehr synchron. Eigene bearbeitete Bildschirmaufnahme.

Trotz korrekter Platzierung des EAdi-Katheters können Überlagerungen mit dem EKG-Signal auftreten, die zu artifiziellen Plateau-Phasen im EAdi-Signal führen (s. Abbildung 7).

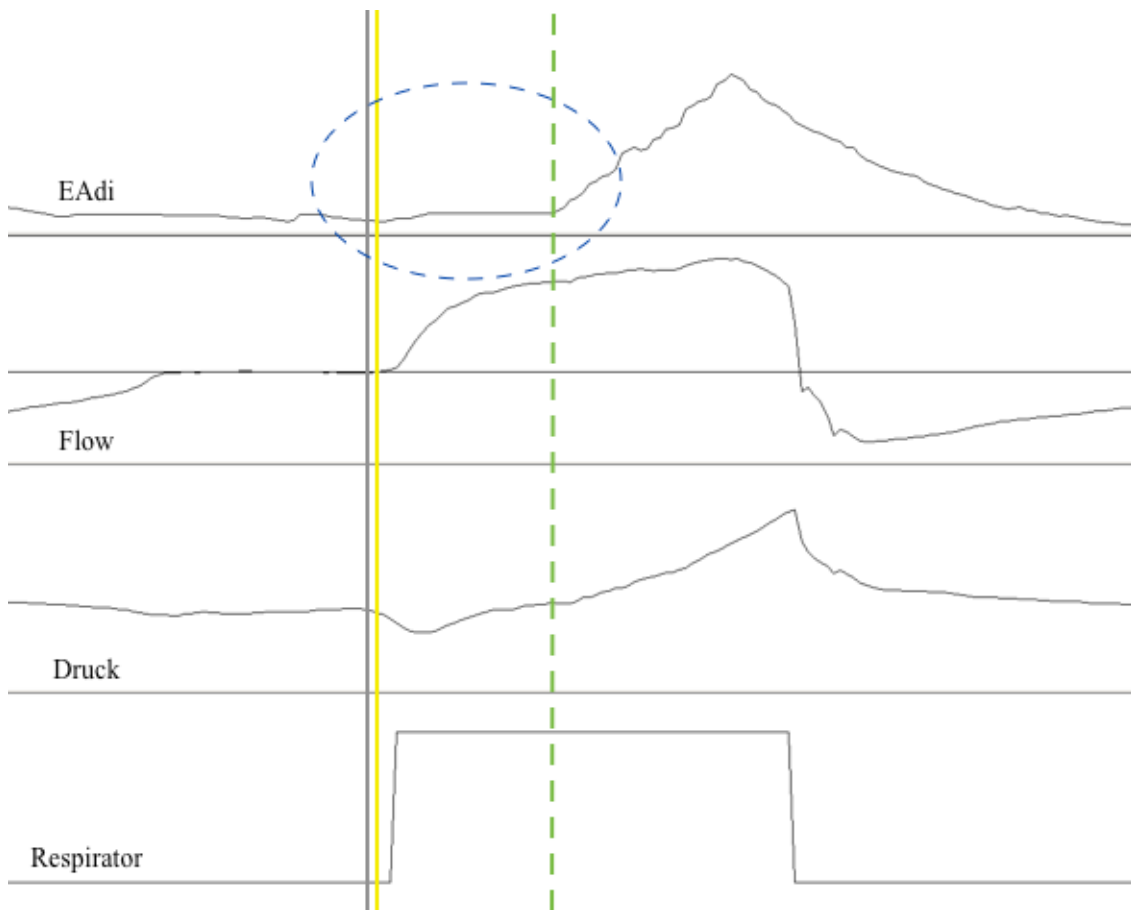


Abbildung 7: EAdi-True unter NAVA-Beatmung

Dargestellt ist das EAdi-True unter NAVA. Durch Überlagerungen mit dem EKG-Signal ist eine Plateau-Phase im EAdi-Signal sichtbar (blau umkreist). Der Anstieg im EAdi (grün gestrichelt) tritt verzögert auf. Der EAdi-True-Cursor (gelbe Linie) orientiert sich daher am Abfall in der Druckkurve unter das PEEP-Niveau (graue Linie), der in diesem Fall den eigentlichen Inspirationsbeginn des Patienten anzeigt. Eigene bearbeitete Bildschirmaufnahme.

In diesen signalüberlagerten Atemzügen kann durch den ausbleibenden Anstieg im EAdi-Signal keine Triggerung des Beatmungsgerätes erfolgen. Aus diesem Grund beginnt der Patient mit einer aktiven Inspirationsbemühung, ersichtlich an einem Druckabfall unter das PEEP-Niveau unmittelbar vor Beginn der Atemunterstützung. Daher wurde in allen Kurven ein weiterer Cursor, der EAdi-True-Cursor, platziert, der sich an diesem Druckabfall orientiert und somit den wahren Inspirationsbeginn in den signalüberlagerten Atemzügen anzeigt. Durch den integrierten Sicherheits-Back-Up-Modus erfolgt in diesen Fällen eine pneumatische Triggerung der DU. Die verspätete Triggerung der Inspiration

wird als Zeitunterschied zwischen dem Beginn des Druckanstiegs über das PEEP-Niveau (Press0Pos) und dem initialen Anstieg des EAdi-True ( $T_{d_{insp}2}$ ) ermittelt (s. Abbildung 8).

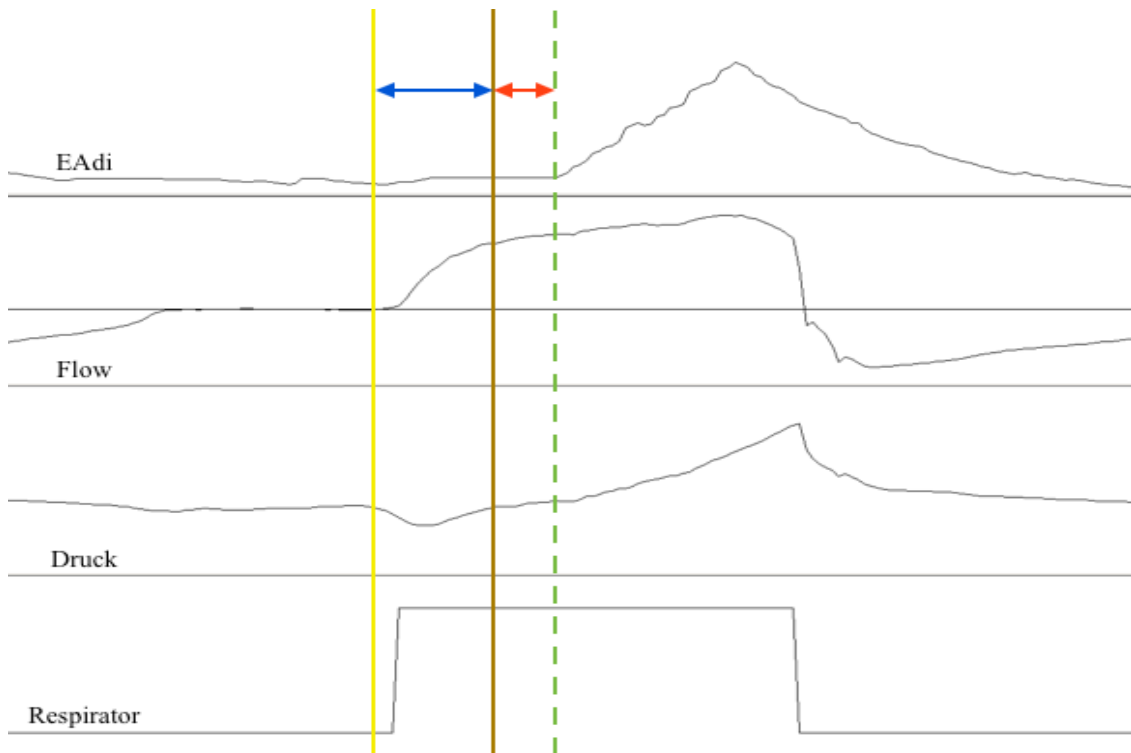


Abbildung 8: Inspiratorische Triggerdelays 1 und 2

Dargestellt sind die Cursor „EAdi-True“ (gelbe Linie, eigentlicher Inspirationsbeginn im EAdi), „Pressure0Pos“ (braune Linie, Druckanstieg über PEEP-Niveau) und „BegIEAdi“ (grün gestrichelt, Anstieg im EAdi-Signal). Das  $T_{d_{insp}1}$  (roter Pfeil) nimmt in der Berechnung einen negativen Wert an, da der Druckanstieg über das PEEP-Niveau zeitlich vor dem Anstieg im EAdi-Signal auftritt. Das  $T_{d_{insp}2}$  (blauer Pfeil) hingegen nimmt einen positiven Wert an, da der wahre neurale Inspirationsbeginn zeitlich vor dem Druckabfall stattfindet. Eigene bearbeitete Bildschirmaufnahme.

Das expiratorische Delay ( $T_{d_{exp}}$ ) steht für die verspätete bzw. verfrühte Umschaltung von der In- zur Expiration und umfasst die Zeitdifferenz zwischen dem Ende des inspiratorischen EAdi-Signals und dem Beginn des Druckabfalls nach der Inspiration (s. Abbildung 9).

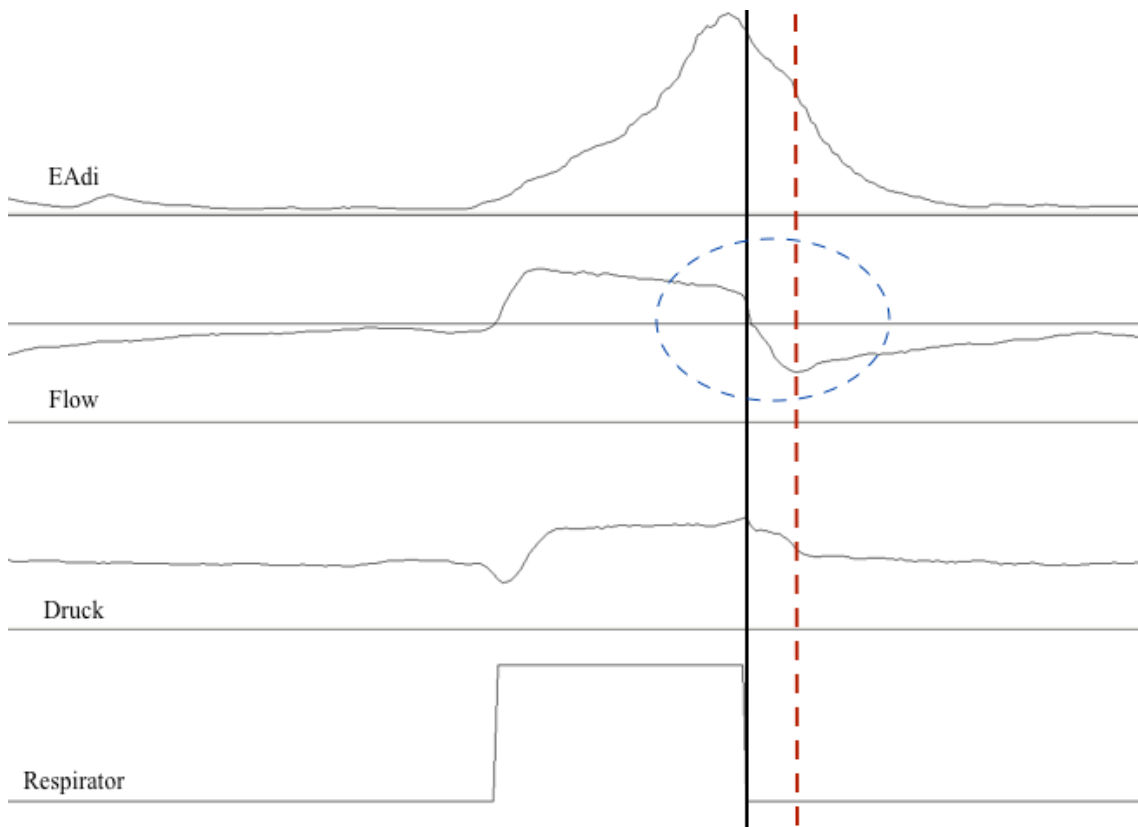


Abbildung 9: Gesetzte Cursor während der Umschaltung in die Expiration

Beispiel für die Cursorsetzung während einer verfrühten Umschaltung in die Expiration unter PSV. Bei Erreichen des eingestellten Umschaltkriteriums schaltet das Beatmungsgerät in die Expiration um (schwarze Linie). Anhand des EAdi-Signals wird ersichtlich, dass die Umschaltung zu früh im Vergleich zum neuralen Atembedarf des Patienten erfolgt (rot gestrichelt). Frühzeitiger Flussabfall (blau umkreist). Eigene bearbeitete Bildschirmaufnahme.



Darüber hinaus wurde der NPS als Differenz vom Zeitpunkt des Druckabfalls unter das PEEP-Niveau (Press0Neg) und dem Zeitpunkt des Anstiegs über das PEEP-Niveau (Press0Pos) ermittelt (s. Abbildung 10).

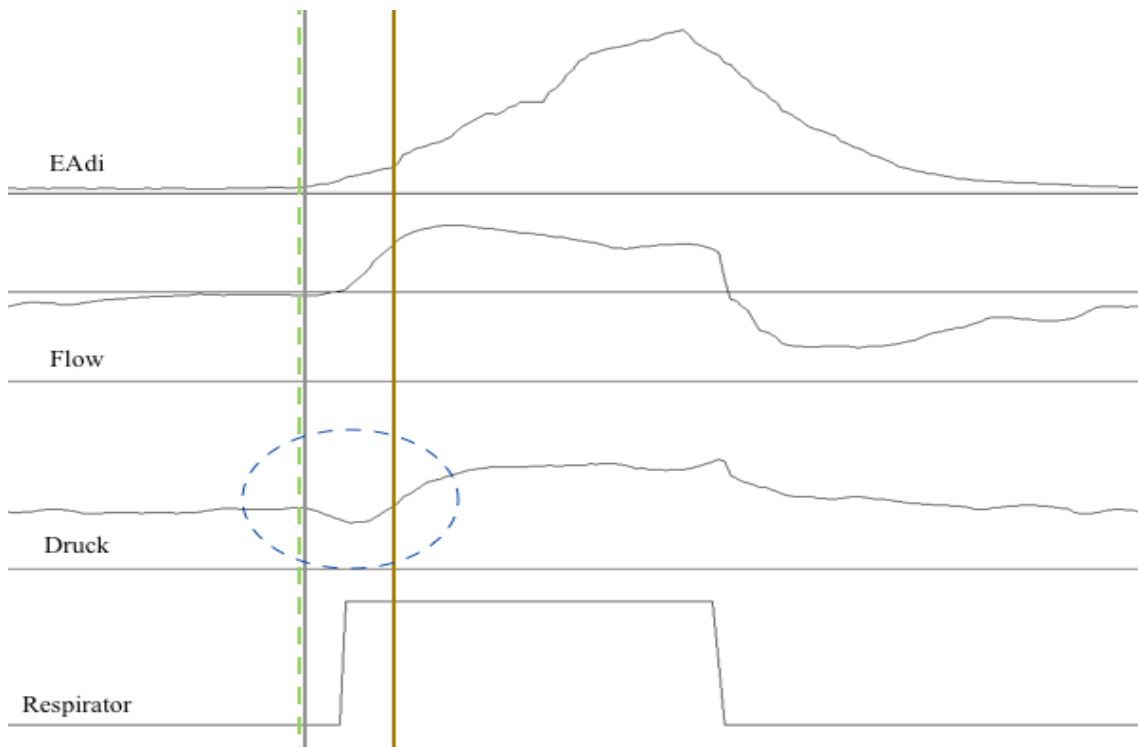


Abbildung 10: NPS unter PSV

Dargestellt ist ein NPS (blau umkreist) unter PSV-Beatmung. Beginn der Inspiration (Anstieg im EAdi-Signal, grün gestrichelt), Druckabfall unter PEEP-Niveau (graue Linie), Druckanstieg wieder auf PEEP-Niveau (braune Linie). Eigene bearbeitete Bildschirmaufnahme.

Die Respiatordelays 1 und 2 beziehen sich auf die Verzögerung zwischen dem Beginn der Inspiration des Patienten und dem Beginn der Atemunterstützung durch das Beatmungsgerät (BegIVent), einmal bezogen auf das inspiratorische EAdi-Signal (DelayResp1) (s. Abbildung 6) und einmal auf das EAdi-True-Signal (DelayResp2). Das Respiatordelay 3 zeigt die Verzögerung zwischen dem Ende der Expiration des Patienten (EndIEAdi) und dem Ende der Beatmung durch das Beatmungsgerät (EndIVent) an.

Tabelle 4: Formeln zur Berechnung der Atemzeiten und Delays

	Formel
Inspirationszeit	$TI (EAdi) = EndIEAdi - BegIEAdi$
Expirationszeit	$TE (EAdi) = EndEEAdi - EndIEAdi$
In- und Expirationszeit	$TTOT (EAdi) = EndEEAdi - BegIEAdi$
inspiratorisches Delay 1	$Td_{insp1} = Press0Pos - BegIEAdi$
inspiratorisches Delay 2	$Td_{insp2} = Press0Pos - EAdiTrue$
negative pressure swing	$NPS = Press0Pos - Press0Neg$
expiratorisches Delay	$Td_{exp} = EndIPress - EndIEAdi$
Respiratordelay 1	$DelayResp1 = BegIVent - BegIEAdi$
Respiratordelay 2	$DelayResp2 = BegIVent - EadiTrue$
Respiratordelay 3	$DelayResp3 = EndIVent - EndIEAdi$

Die oben aufgeführten Delays wurden für alle Atemzüge der Patienten in beiden Modi und beiden Messdurchläufen berechnet. Folglich resultierten vier Messwerte pro Delay: NAVA\_AB, NAVA\_BA, PSV\_AB und PSV\_BA (AB = Reihenfolge 1. Messung NAVA, 2. Messung PSV; BA = 1. Messung PSV, 2. Messung NAVA).

### 2.4.2.2 Asynchronitäten

Ereignisse, bei denen das EAdi-Signal und die Druckkurve nicht verzögert, sondern getrennt voneinander verlaufen, werden als asynchron bezeichnet (Doorduyn et al. 2014). Dabei werden drei verschiedene Typen unterschieden: Doppeltrigger, ineffektive Atembemühungen und Autotrigger (Thille et al. 2006) (s. Tabelle A.1)

Doppeltrigger sind definiert als zwei unmittelbar aufeinander folgende Atemunterstützungen getrennt durch eine sehr kurze Expirationszeit (s. Abbildung 11).

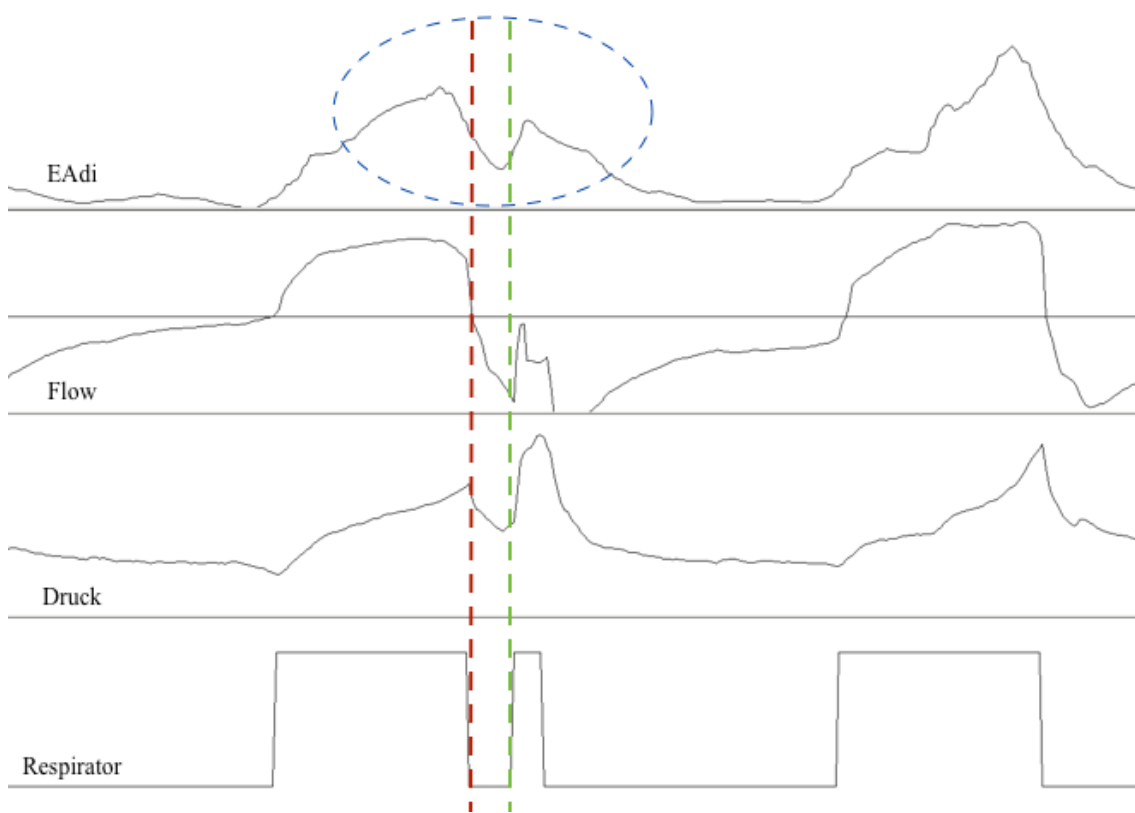


Abbildung 11: Aufgezeichneter Doppeltrigger

Dargestellt ist ein Doppeltrigger unter NAVA-Beatmung: auf den ersten Ausschlag im EAdi-Signal folgt kurz darauf ein zweiter Peak mit unmittelbar weiterer Triggerung des Beatmungsgerätes. Zweiphasiges EAdi-Signal (Blau umkreist), Ende der Expiration (rot gestrichelt), Beginn zweite Triggerung (grün gestrichelt). Eigene bearbeitete Bildschirmaufnahme.

Ineffektive Atembemühungen bestehen in einer Atembemühung des Patienten ohne Druckunterstützung durch das Beatmungsgerät (s. Abbildung 12).

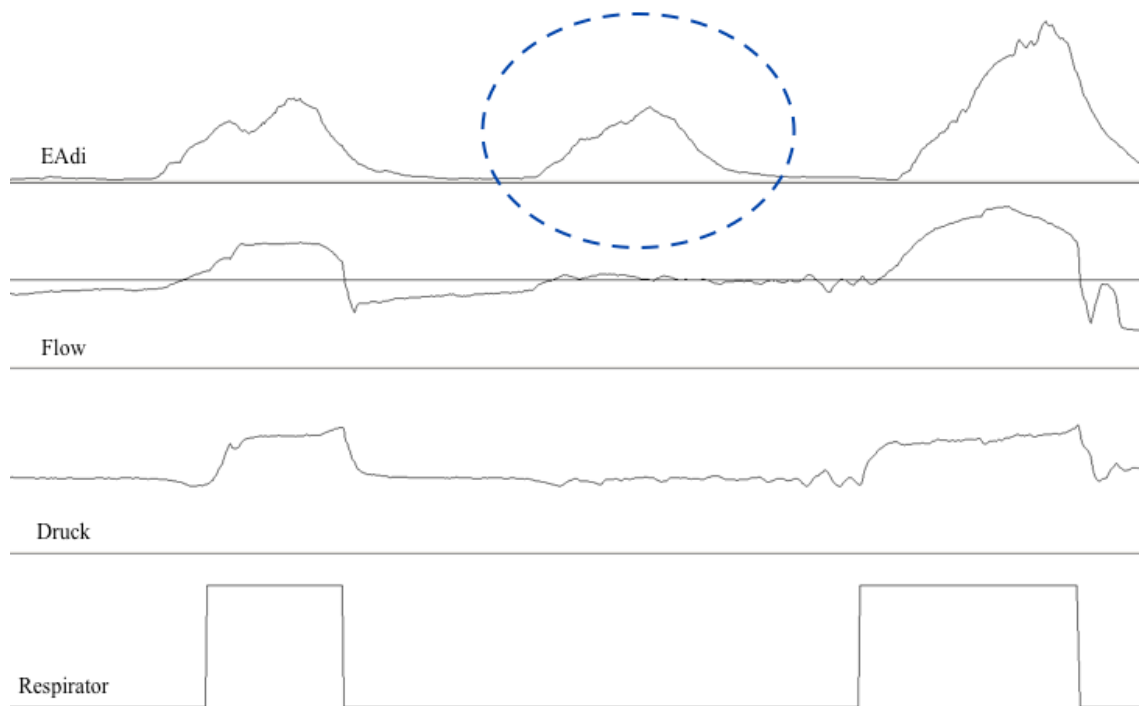


Abbildung 12: Aufgezeichnete ineffektive Atembemühung

Dargestellt ist eine ineffektive Atembemühung unter PSV: auf den ersten Atemzug folgt ein Ausschlag im EAdi-Signal ohne Atemunterstützung. Ineffektive Atembemühung (blau umkreist). Eigene bearbeitete Bildschirmaufnahme.

Autotrigger sind gekennzeichnet als Druckunterstützung durch das Beatmungsgerät ohne Atembemühung des Patienten (s. Abbildung 13).

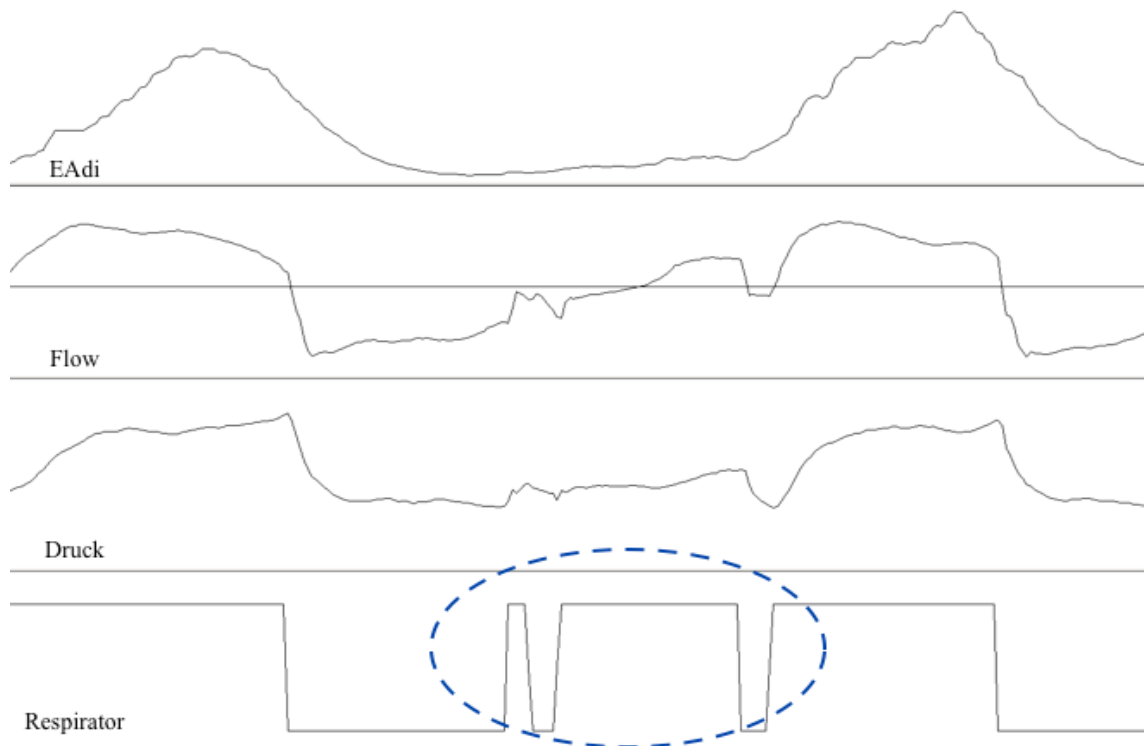


Abbildung 13: Aufgezeichneter Autotrigger

Dargestellt ist ein Autotrigger unter NAVA: während der Expirationszeit des vorherigen Atemzuges erfolgt ein Ausschlag in der Respirometrikurve mit Anstieg in der Flowkurve ohne Inspirationsbemühung des Patienten (kein Ausschlag im EAdi-Signal). Autotrigger (blau umkreist). Eigene bearbeitete Bildschirmaufnahme.

### 2.4.2.3 Asynchronisations- und NeuroSync-Index

Verschiedene Indizes stehen zur Analyse und Darstellung der Patienten-Ventilator-Interaktion zur Verfügung. Wir haben aus den erhobenen Daten den von Thille et al. (2006) vorgestellten Asynchronisationsindex berechnet. Die Detektion von Asynchronitäten zwischen Patient und Beatmungsgerät basiert auf der Analyse der Druck- und Flowkurven, ungeachtet des EAdi-Signals als Referenz. Fünf verschiedene Typen von Asynchronität wurden von Thille et al. (2006) beschrieben, sie sind in Tabelle A.1 zusammenfassend dargestellt.

Darüber hinaus haben wir den von Sinderby et al. (2013) entwickelten „NeuroSync-Index“ herangezogen. Die Detektion von asynchronen Events beruht dabei auf der Analyse des EAdi-Signals und der Druckkurve des Beatmungsgerätes und ist somit unabhängig von Druck- oder Flussänderungen in den Atemwegen. Laut Sinderby können nicht nur offensichtliche Asynchronitäten wie Auto-, Doppel- und ineffektive Trigger festgestellt werden, sondern darüber hinaus mit herkömmlichen Indizes schwierig zu detektierende Dyssynchronitäten wie eine verspätete Triggerung der Inspiration oder Umschaltung in die Expiration mit resultierenden verkürzten oder verlängerten Atemzyklen erkannt werden.

Eine Übersicht über den NeuroSync-Index und der Vergleich mit dem Asynchronisationsindex von Thille et al. (2006) ist in Tabelle A.2 zusammenfassend dargestellt.

Die Trigger- und Cycle-Off-Delays wurden als Prozentwerte von der Inspirations- bzw. Expirationszeit berechnet und für beide Modi jeweils über die Anzahl von ausgewerteten Atemzügen gemittelt. Bei den oben genannten Asynchronitäten, bei denen das EAdi-Signal und die Druckkurve des Beatmungsgerätes getrennt voneinander verlaufen, wurde der Fehler auf 100% gesetzt (Sinderby et al. 2013). Aus allen Dys- und Asynchronitäten wurde durch Mittelung aller absoluten Prozentwerte über die Anzahl der Atemzüge der Neuro-Sync-Index ermittelt.

### 2.4.3 BGA

Für die Blutgasanalyse wurden der pH-Wert, der Kohlendioxidpartialdruck ( $p_a\text{CO}_2$  in mmHg) und der Sauerstoffpartialdruck ( $p_a\text{O}_2$  in mmHg) erhoben und ausgewertet. Die Messungen erfolgten jeweils vor Messbeginn und nach 15 Minuten unter der Beatmung im NAVA- oder PSV-Modus.

#### 2.4.4 Statistische Berechnungen

Die erhobenen Daten wurden mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS statistics in der Version 24.0.0.0. ausgewertet.

Zunächst wurden die Daten über studentisierte Residuen auf Ausreißer kontrolliert. Die Überprüfung der Normalverteilung der aufgezeichneten Kurven erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test. Unter Annahme normalverteilter Daten wurden die Beatmungsmodi NAVA und PSV durch Anwendung zweifaktorieller Varianzanalysen mit Messwiederholung, der *two-way repeated measures ANOVA*, verglichen. Dies zielte darauf ab, sowohl den Einfluss der Beatmungsmodi als auch deren angewandte Reihenfolge auf die erhobenen Messdaten, somit die Interaktion zwischen Modus und Reihenfolge auszuwerten. Mauchly's Test auf Sphärizität konnte dabei vernachlässigt werden, da es sich um ein 2x2-Design handelt. Sowohl der Modus, als auch die Reihenfolge bestehen lediglich aus zwei Faktoren. Darüber hinaus wurde jeweils der Haupteffekt „Modus“ auf den untersuchten Innersubjektfaktor mittels Bonferroni-Post-Hoc-Test dargestellt und im Falle eines signifikanten Ergebnisses durch paarweise Vergleiche definiert. Im Falle einer nicht-parametrischen Werteverteilung erfolgte die Datenanalyse mittels des Wilcoxon-signed-rank-Tests für verbundene Stichproben. Da die Auswertung keinen signifikanten Einfluss der Reihenfolge auf die Messergebnisse zeigte, konnten die Variablen aus den zwei Messzeitpunkten zu einem Mittelwert zusammengefasst werden, sodass je ein Wert für den NAVA- sowie einer für den PSV-Modus resultierte. Die Auswertung der kategorialen Fragebögen wurde mittels McNemar-Tests für dichotome Variablen durchgeführt, da hier eine Ja- oder Nein-Entscheidung seitens des Patienten getroffen werden sollte. Für alle angewendeten statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau auf  $p < 0.05$  festgelegt. Die Ergebnisse sind, soweit nicht anders vermerkt, als Mittelwerte mit einem 95%-Intervall angegeben.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden die Daten von 32 Patienten erhoben. Von ihnen lehnten zwei die Studienteilnahme im Nachhinein ab. Bei drei Patienten scheiterte die Beatmung unter NIV und ein Wechsel in den invasiven Beatmungsmodus war nötig. Bei zwei Patienten war nur ein Messdurchlauf und bei einem Patienten zustandsbedingt keine Befragung möglich. Nach Abschluss der Aufzeichnung wurden zwei Patienten durch ein fehlendes oder zu geringes EAdi-Signal bzw. eine unruhige Atmung von der Auswertung ausgeschlossen. Somit resultierte ein gültiges Patientenkollektiv von 22 auswertbaren Fällen.

Im Mittel waren die Patienten 66 Jahre alt, mit einer Spanne von 41 bis 84 Jahren und einer Geschlechterverteilung von 77,3% Männern und 22,7% Frauen (17 Männer und fünf Frauen).

Die Parameter Körpergröße, Gewicht, SAPS-II-Score, Blutdruck und Herzfrequenz wurden erhoben, aber nicht als relevant zur Prüfung unserer Hypothese angesehen und daher nicht weiterverwendet. Eine ausführliche tabellarische Übersicht über alle Patientendaten ist dem Anhang angefügt (s. Tabelle A.3).

### 3.2 Einfluss auf die Beatmungs- und Kreislaufparameter

Die Auswertung der Beatmungs- und Kreislaufparameter mittels zweifaktorieller Varianzanalysen mit Messwiederholung ergab weder eine signifikante Interaktion zwischen Modus und Reihenfolge für den jeweiligen Innersubjektfaktor, noch zeigte der Vergleich des Haupteffekts Modus, unter Vernachlässigung der angewandten Reihenfolge, einen signifikanten Unterschied (ausführliche Darstellung im Anhang, s. Tabelle A.5).

Der mittlere pH-Wert war mit 7,44 (7,43 bis 7,47) für beide Modi gleich ( $F(1,21) = 2,321$ ,  $p = 0,143$ , partielles  $\eta^2 = 0,100$ ).

Die Sauerstoffsättigung ( $P_{aO_2}$ ) des Blutes liegt bei einer  $FiO_2$  für beide Modi von 40,45% unter NAVA mit 96,52 mmHg (81,26 bis 111,79) geringfügig, jedoch statistisch nicht signifikant, höher als unter PSV mit 93,50 mmHg (80,37 bis 106,63) ( $F(1,21) = 1,258$ ,  $p = 0,275$ , partielles  $\eta^2 = 0,057$ ).



Der  $P_aCO_2$ -Wert ist im NAVA-Modus mit 41,30 mmHg (38,75 bis 43,85 im Vergleich zum PSV-Modus mit 41,77 mmHg (39,40 bis 44,15) nur geringfügig niedriger ( $F(1,21) = 2,865$ ,  $p = 0,105$ , partielles  $\eta^2 = 0,120$ ).

Alle Mittelwerte sind in Tabelle 5 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 5: Blutanalyse

	<b>NIV-PSV</b>	<b>NIV-NAVA</b>	<b>Vergleich PSV/ NAVA</b>
pH	7,44 ± 0,046	7,44 ± 0,047	$F(1,21) = 2,321$ , $p = 0,143$ , partielles $\eta^2 = 0,100$
$P_aCO_2$ (mmHg)	41,77 ± 5,36	41,30 ± 5,75	$F(1,21) = 2,865$ , $p = 0,105$ , partielles $\eta^2 = 0,120$
$P_aO_2$ (mmHg)	93,50 ± 29,60	96,52 ± 34,42	$F(1,21) = 1,258$ , $p = 0,275$ , partielles $\eta^2 = 0,057$

Dargestellt sind die Mittelwerte ( $\pm$  SD) nach Beatmung unter PSV- und NAVA für pH-,  $P_aCO_2$ - und  $P_aO_2$ -Wert. Die Berechnung erfolgte aus den gemittelten Werten der zwei Messzeitpunkte für PSV und NAVA.

### 3.3 Einfluss auf den Patientenkomfort

Die Auswertung der Fragebögen ist in Abbildung 14 graphisch dargestellt. Auf die Frage, ob die Maskenbeatmung ihnen das Atmen erleichtere (F1), antworteten die Patienten unter PSV (68%) und NAVA (70%) überwiegend mit „Ja“. Eine erschwerte Ausatmung (F2) verneinten 53% der Patienten sowohl für NAVA als auch für PSV. Auf die Frage, ob das Beatmungsgerät zu schnell oder zu langsam reagiere (F3), antworteten 73% unter PSV und 57% unter NAVA mit „Nein“. Ob zu viel oder zu wenig Luft käme (F4) verneinten 71% der Patienten im PSV-Modus, im NAVA-Modus waren es 61%. Durch Anwendung des McNemar-Tests für dichotome Variablen kann dargestellt werden, dass für die Beantwortung der Fragen für keinen der Fälle ein signifikanter Unterschied zwischen NAVA und PSV besteht (F1  $p = 1,000$  (Reihenfolge 1, BA),  $p = 0,688$  (Reihenfolge 2, AB), F2  $p = 1,000$  (BA),  $p = 1,000$  (AB), F3  $p = 0,344$  (BA),  $p = 0,508$  (AB), F4  $p = 1,000$  (BA),  $0,453$  (AB), s. Tabelle A.4).

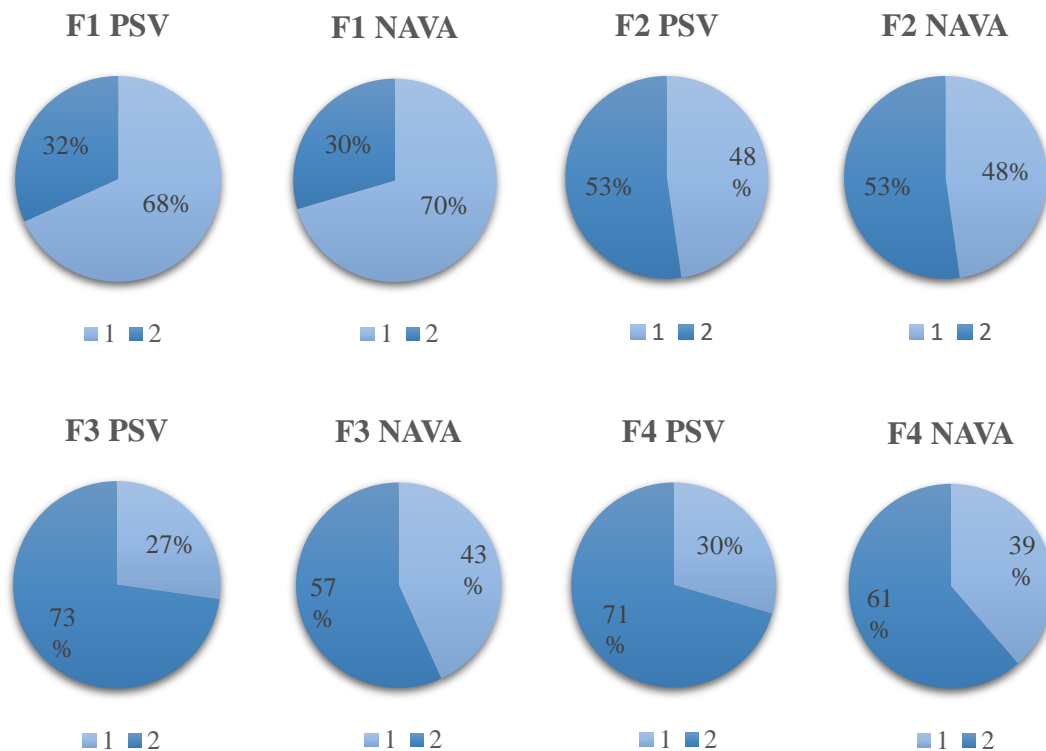


Abbildung 14: Auswertung der Fragebögen in Form von Kreisdiagrammen

Graphische Darstellung der Auswertung der Fragebögen, gezeigt ist die prozentuale Beantwortung mit „Ja“ (1) und „Nein“ (2) der Fragen F1-F4 (s. Kapitel 2.3.1.3) für NAVA und PSV.

Die Ergebnisse der Auswertung der visuellen Analogskala zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede für PSV ( $5,32 \text{ cm} \pm 2,15 \text{ SD}$ ) und NAVA ( $5,41 \text{ cm} \pm 2,09 \text{ SD}$ ) ( $z = 0,131$ ,  $p = 0,896$ ).

### 3.4 Einfluss auf die Synchronität zwischen Patient und Beatmungsgerät

#### 3.4.1 In- und Expirationszeiten

Tabelle 6: Mittelwerte der In- und Expirationszeiten

	<b>NIV-PSV</b>	<b>NIV-NAVA</b>	<b>Vergleich NAVA/ PSV</b>
Inspirationszeit (TI) (ms)	1171,3 ± 313,63	1137,7 ± 383,24	F (1,21) = 0,344, p = 0,564, $\eta^2 = 0,016$
Expirationszeit (TE) (ms)	2267,7 ± 800,25	2073,54 ± 769,63	F (1,21) = 2,483, p = 0,130, $\eta^2 = 0,106$
In- und Expirationszeit (TTOT) (ms)	3429,37 ± 1076,35	3221,68 ± 1094,18	F (1,21) = 1,406, p = 0,249, $\eta^2 = 0,063$
negative Druckkurve (NPS) (ms)*	252,71 ± 55,492	108,34 ± 57,89	F (1,21) = 89,041, p < 0,001*, $\eta^2 = 0,809$

Dargestellt sind die Mittelwerte der Atemzeiten in ms für NIV-NAVA und -PSV, ± SD (Standardabweichung), signifikante Werte sind mit einem \* gekennzeichnet.

Im PSV- ist im Vergleich zum NAVA-Modus sowohl die Inspirationszeit um mittlere 34 ms (-86 bis 153) (F (1,21) = 0,344, p = 0,564, partielles  $\eta^2 = 0,016$ ), als auch die Expirationszeit um mittlere 194 ms (-62 bis 450) (F (1,21) = 2,483, p = 0,130, partielles  $\eta^2 = 0,106$ ) verlängert.

Aus In- und Expirationszeit ergibt sich für PSV ein um durchschnittlich 208 ms (-157 bis 572) verlängerter Atemzug im Vergleich zu NAVA, ebenso ohne Erreichen der statistischen Signifikanz, jedoch mit einem Trend zur Signifikanz (F (1,21) = 1,406, p = 0,249, partielles  $\eta^2 = 0,063$ ).

Der NPS hingegen, ein Druckabfall unter das PEEP-Niveau unmittelbar von Beginn der Atemunterstützung, fällt mit einem mittleren Unterschied von 144 ms (113 bis 176) unter PSV signifikant länger aus als unter NAVA (F (1,21) = 89,041, p < 0,001, partielles  $\eta^2 = 0,809$ ). Im PSV-Modus beträgt er im Mittel 253 ms (228 bis 277), im NAVA-Modus lediglich 108 ms (83 bis 134).

Die Mittelwerte aller oben genannten Faktoren sind in Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt. Für keinen Faktor ist die Interaktion von Modus und Reihenfolge signifikant (s. Tabelle A.5).

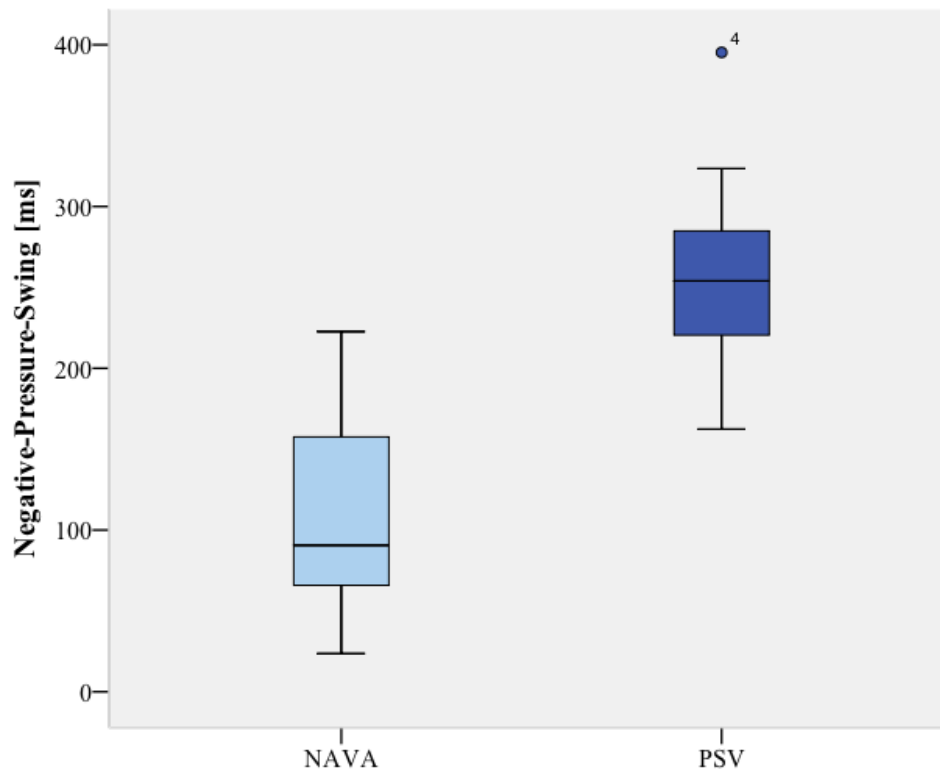


Abbildung 15: Boxplots NPS

Dargestellt ist der signifikant unterschiedliche NPS in Form von Boxplots für den jeweiligen Mittelwert aus den zwei Messzeitpunkten für NAVA (hellblau) und PSV (dunkelblau), angegeben in ms ( $p < 0,001$ ) (° = Ausreißer).

### 3.4.2 Dyssynchronitäten

Die Auswertung der zweifaktoriellen Varianzanalysen mit Messwiederholung (ANOVA) ergab für keinen der abhängigen Faktoren eine signifikante Interaktion zwischen den Modi und ihrer angewandten Reihenfolge. Es konnten aber durch Anwendung von Post-Hoc-Tests mit Bonferroni-Adjustierung für einzelne Innersubjektfaktoren signifikante Unterschiede zwischen NAVA und PSV aufgezeigt werden.

So weist die Beatmung unter NAVA mit im Mittel 50 ms (34 bis 65) ein signifikant kürzeres inspiratorisches Delay 1 ( $T_{d_{\text{insp}1}}$ ) auf als die Beatmung unter PSV mit mittleren 186 ms (150 bis 222) ( $F(1, 21) = 48,710$ ,  $p < 0,0005$ , partielles  $\eta^2 = 0,699$ ). Dies entspricht einem mittleren Unterschied von 137 ms (96 bis 178).

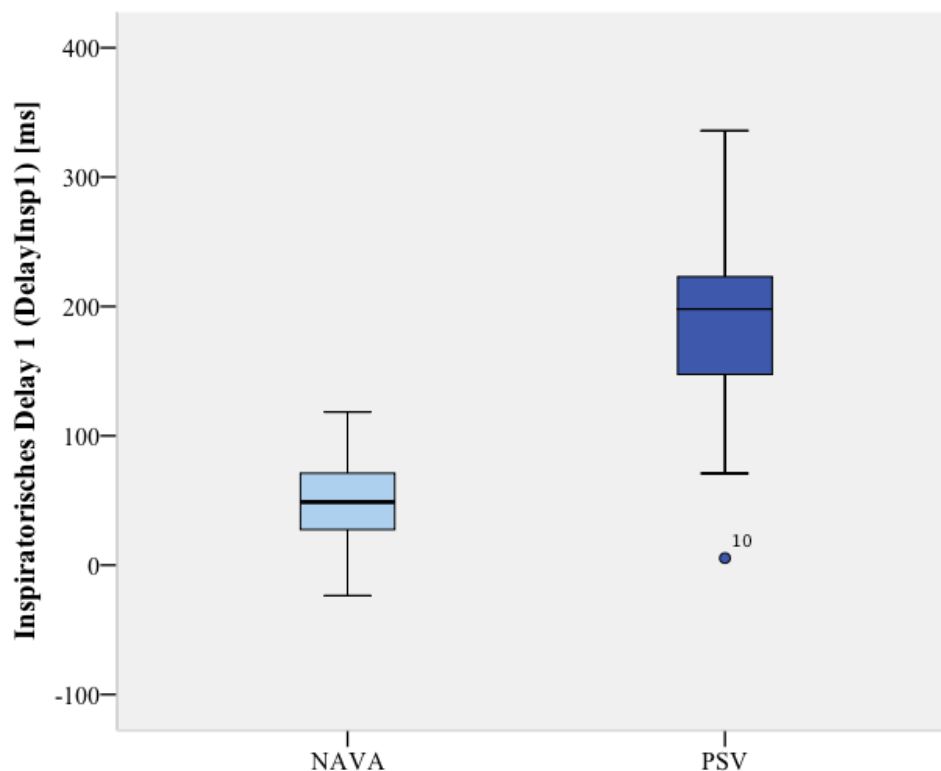


Abbildung 16: Boxplots inspiratorisches Delay 1

Dargestellt ist das inspiratorische Delay 1 in Form von Boxplots für den jeweiligen Mittelwert aus den zwei Messzeitpunkten für NAVA (hellblau) und PSV (dunkelblau), angegeben in ms (° = Ausreißer).

Ebenso fällt das inspiratorische Delay 2 ( $T_{d_{insp2}}$ ) unter NAVA mit 111 ms (85 bis 137) signifikant kürzer aus als unter PSV mit mittleren 266 ms (241 bis 291) ( $F(1,21) = 85,456$ ,  $p < 0,0005$ , partielles  $\eta^2 = 0,803$ ). Der mittlere Unterschied beträgt 155 ms (120 bis 190).

Das expiratorische Delay ( $T_{d_{exp}}$ ) liegt unter PSV mit im Mittel -48 ms (-0,086 bis -0,011) im negativen Bereich, was einen vorzeitigen Wechsel von der In- zur Expiration anzeigt. Unter NAVA hingegen findet sich eine Verzögerung von im Mittel 10 ms (0,004 bis 0,017). Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Beatmungsmodi von im Mittel 59 ms (23 bis 95) ( $F(1,21) = 11,399$ ,  $p = 0,003$ , partielles  $\eta^2 = 0,352$ ).

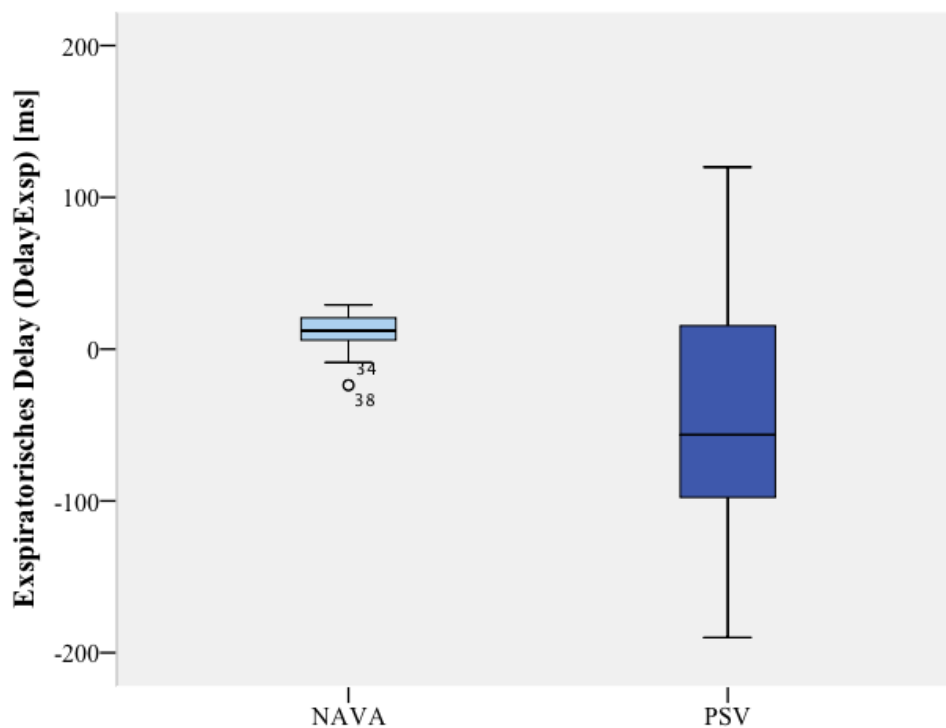


Abbildung 17: Boxplots expiratorisches Delay

Dargestellt ist das expiratorische Delay in Form von Boxplots für den jeweiligen Mittelwert aus den zwei Messzeitpunkten für NAVA (hellblau) und PSV (dunkelblau), angegeben in ms ( $^{\circ}$  = Ausreißer).

Auch die Respirator delays, DelayResp1 und DelayResp2, fallen im NAVA-Modus statistisch signifikant kürzer aus als in der PSV-Beatmung. So beträgt das DelayResp1 unter NAVA durchschnittlich lediglich 7 ms (-9 bis 23), unter PSV dagegen 66 ms (31 bis 100) ( $F(1,21) = 15,808$ ,  $p = 0,001$ , partielles  $\eta^2 = 0,429$ ), ein mittlerer Unterschied von 59 ms (28 bis 90).

Mit im Mittel 68 ms (51 bis 86) unter NAVA ist das DelayResp2 ebenso signifikant kürzer als unter PSV mit mittleren 145 ms (119 bis 172) ( $F(1,21) = 46,999$ ,  $p < 0,001$ , partielles  $\eta^2 = 0,691$ ), dies ergibt einen Unterschied von im Mittel 77 ms (54 bis 100).

Das DelayResp3 fällt im NAVA-Modus mit im Mittel 10ms (4 bis 17) signifikant kürzer aus als im PSV-Modus mit mittleren -52ms (-88 bis -16) ( $F(1,21) = 13,546$ ,  $p = 0,001$ , partielles  $\eta^2 = 0,392$ ). Auch hier findet im PSV-Modus eine im Vergleich zum neuronalen Atemantrieb vorzeitige Umschaltung des Beatmungsgerätes statt.

In Relation zu der neuronalen In- bzw. Expirationszeit ergeben sich, unabhängig von der Dauer des Atemzyklus und der Atemfrequenz des Patienten, die Trigger- sowie Cycle-Off-Delays. Durch Anwendung des T-Tests für verbundene Stichproben lässt sich feststellen, dass das Triggerdelay unter NAVA mit im Mittel 0,74% deutlich geringer ausfällt als unter PSV mit mittleren 5,47%, dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied von mittleren 4,73% ( $t(21) = 3,90$ ,  $p = 0,001$ ).

Darüber hinaus ist das Cycle-Off-Delay unter NAVA verkürzt. Unter PSV ist im Mittel ein negativer Cycle-Off-Fehler zu beobachten, was einen vorzeitigen Wechsel des Beatmungsgerätes im Vergleich zum neuronalen Atembedarf des Patienten von der In- zur Expiration anzeigt. Das Beatmungsgerät schaltet im Mittel um -4,33% zu früh in die Expiration. Unter NAVA hingegen lässt sich ein positives Cycle-Off-Delay von im Mittel 0,53% feststellen. Es ist im Vergleich zum PSV-Modus statistisch signifikant um mittlere 4,85% verkürzt ( $t(21) = -2,734$ ,  $p = 0,012$ ).

Abzüglich der Trigger- und Cycle-Off-Delays von der neuronalen Inspirationszeit ergibt sich für PSV eine effektive Unterstützungszeit des Beatmungsgerätes von 90,20%, die unter NAVA auf 98,73% erhöht werden konnte.

### 3.4.3 Asynchronitäten

Von den 22 untersuchten Patienten traten Doppeltrigger (DT) bei 11 Personen häufiger im NAVA, bei fünf Patienten häufiger im PSV-Modus und bei sechs Personen in keinem der beiden Modi auf. Ein Wilcoxon-signed-rank-Test bestätigte einen statistisch signifikanten, aber geringen Anstieg der Doppeltrigger-Rate von im Mittel 0,06 DT pro Minute unter PSV auf 0,16 DT pro Minute unter NAVA ( $z = 2,259$ ,  $p = 0,024$ ).

Autotrigger (AT) hingegen sind mit mittleren 0,13 Ereignissen pro Minute unter NAVA etwas geringer festzustellen als unter PSV mit mittleren 0,14 Ereignissen, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen ( $z = 0,592$ ,  $p = 0,554$ ).

Hervorzuheben ist ein statistisch signifikant geringeres Auftreten von multiplen EAdi-Anstiegen während einer Atemunterstützung unter NAVA mit im Mittel 0,03 Ereignissen pro Minute im Vergleich zu PSV mit 0,14 Ereignissen pro Minute ( $z = -2,155$ ,  $p = 0,031$ ). Auch das Auftreten ineffektiver Atembemühungen (IE) kann unter NAVA drastisch gesenkt werden, bei keinem der Patienten wurde diese Art der Asynchronität im NAVA-Modus festgestellt, unter PSV hingegen zeigte die Hälfte der Patienten (11 Personen) Atemanstrengungen, die nicht durch das Beatmungsgerät unterstützt wurden ( $z = -2,938$ ,  $p = 0,003$ ). Im Mittel waren es 0,26 Ereignisse pro Minute.

Der Asynchronisationsindex nach Thille (AI) fällt unter NAVA tendenziell geringer aus, bei 10 Personen war der Index mit mittleren 1,58% geringer als unter PSV mit mittleren 2,43%, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen ( $Z = -1,167$ ,  $p = 0,243$ ). Zudem liegt der Index sowohl unter NAVA als auch unter PSV mit den von uns gewählten Einstellungen deutlich unter der von Thille et al. (2006) definierten Grenze zur schweren Asynchronität von  $>10\%$ .

Der NeuroSync-Index unter Einbeziehung der Trigger- und Cycle-Off-Delays neben allen Asynchronitätsformen fällt unter NAVA mit mittleren 6,46% statistisch signifikant geringer aus als unter PSV mit mittleren 17,08%. Mittels eines Wilcoxon-signed-rank-Tests konnte gezeigt werden, dass der Index unter NAVA bei allen 22 Personen niedriger ausfällt als unter PSV ( $Z = -4,107$ ,  $p < 0,001$ ). Zudem liegt auch der NeuroSync-Index in unserer Studie für beide Modi deutlich unterhalb der definierten Grenze von  $>33\%$  zur schweren Asynchronität (Sinderby et al. 2013).



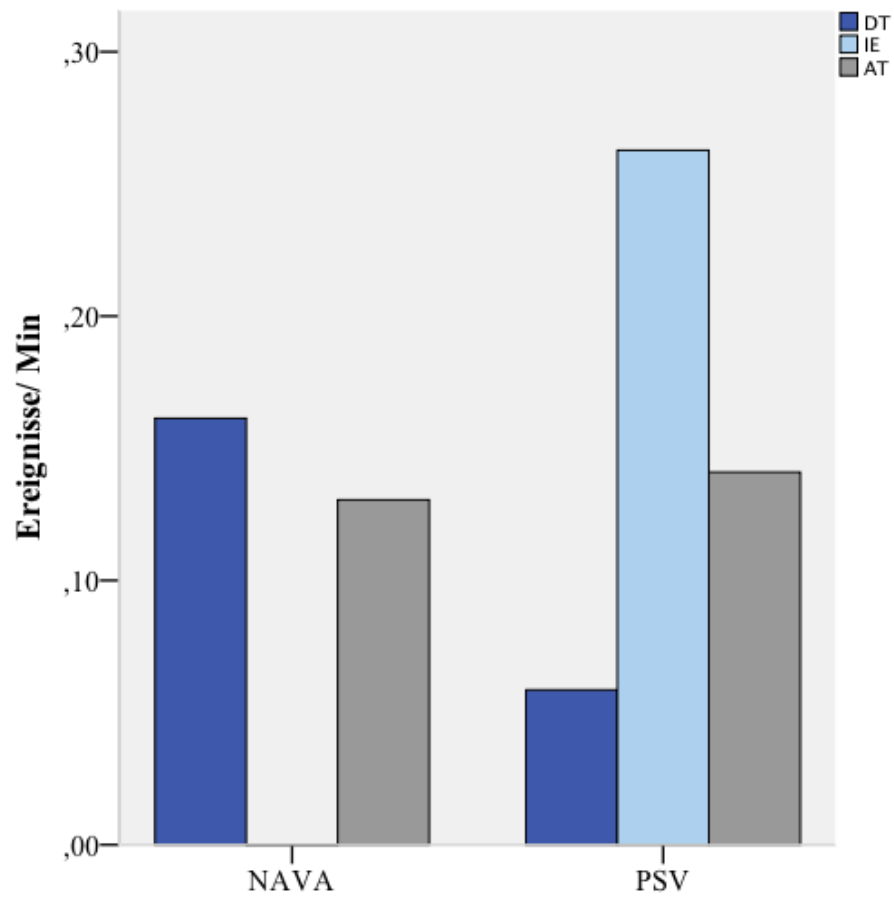


Abbildung 18: Häufigkeiten der Asynchronitäten in Form eines Säulendiagrammes

Vergleichend dargestellt sind die Häufigkeiten von DT, AT und IE für NAVA (1) und PSV (2) in Ereignissen pro Minute.

## 4 Diskussion

### 4.1 Patienten-Respirator-Interaktion

#### 4.1.1 Inspiratorisches Triggerdelay und Negative Pressure Swing

Eines der Ziele bei der assistierenden Spontanatmung ist es, die Atemunterstützung ideal an den Patienten anzupassen. Dazu gehört unter anderem, dass die Zeit zwischen dem Inspirationsimpuls (inspiratorische Neurone im Atemzentrum, s. Kapitel 1.2) und der durch das Beatmungsgerät gelieferten Druckunterstützung (DU) möglichst kurz ist. Eine signifikante Reduktion des inspiratorischen Triggerdelays ( $T_{d_{insp}}$ ) unter NAVA im Vergleich zu PSV konnte bereits in mehreren Studien ermittelt werden. Piquilloud et al. (2012) fanden in einer NIV-Studie ein mittleres  $T_{d_{insp}}$  von 181 ms unter PSV, das unter NAVA signifikant auf 35 ms gesenkt werden konnte. Darüber hinaus wurden in pädiatrischen NIV-Studien Reduktionen des  $T_{d_{insp}}$  von 146 ms unter PSV auf 61 ms unter NAVA (Vignaux et al. 2013) und von 164 ms (PSV) auf 71 ms (NAVA) festgestellt (Ducharme-Crevier et al. 2015). Auch in unserer Studie bestätigt sich dieser positive Effekt von NAVA auf das inspiratorische Triggerdelay durch eine signifikante Reduktion um mehr als die Hälfte von 266 ms unter PSV auf 111 ms unter NAVA ( $p < 0,0005$ ).

Diese Studienergebnisse stützen die aufgrund physiologischer Überlegungen logisch erscheinende Hypothese, dass die DU durch Ableitung der elektrischen Aktivität des Diaphragmas signifikant früher auf den neuralen Inspirationsbeginn des Patienten erfolgt als durch die pneumatische Triggerung. Das Delay unter PSV setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen. Zunächst muss eine neuromuskuläre Kopplung erfolgen, die die Zeit zwischen dem Beginn der elektrischen Aktivierung des Diaphragmas bis zur Kontraktion der Atemmuskulatur mit Erweiterung des Thoraxraumes und Generierung eines negativen alveolären Drucks beinhaltet (Beck et al. 2004). Aufgrund dieses Druckgradienten strömt die Inspirationsluft in die Lunge (Klinke und Silbernagl 2001). Erst wenn die definierte Flusstriggerschwelle zur Auslösung der DU erreicht wird, setzt die Atemunterstützung durch das Beatmungsgerät ein (Beck et al. 2004). Aufgrund dessen entsteht eine unvermeidbare Verzögerung zum neuralen Inspirationsbeginn des Patienten. Darüber hinaus wird die pneumatische Triggerung durch Leckagen empfindlich beeinflusst (Vignaux et al. 2009). Entweicht Atemluft im Beatmungssystem,

so erreicht der vom Patienten generierte Inspirationsfluss die Triggerschwelle verspätet (vergrößertes  $T_{d_{insp}}$ ) oder reicht im Extremfall nicht aus eine DU zu triggern, sodass ineffektive Atembemühungen (IE) auftreten. Auch können Leckagen unter Flowtriggerung durch entstehende Flussbewegungen dazu führen, dass die Triggerschwelle ohne Atemanstrengung des Patienten passiert und Autotrigger (AT) ausgelöst werden (Sassoon 2011). Die Entwicklung eines im Beatmungsgerät integrierten NIV-Algorithmus mit erhöhtem Basisflusslevel kann die Auswirkungen der Leckagen zwar minimieren, aber nicht vollständig kompensieren (Doorduyn et al. 2014). Zudem kann das Auftreten eines intrinsischen PEEPs ( $PEEP_i$ ) zu Verzögerungen im Triggerprozess der Inspiration unter pneumatischer Triggerung führen (s. Kapitel 1.1.3.2 zur Definition und den Ursachen der Bildung eines  $PEEP_i$ ). Endexpiratorisch verbleibendes Volumen in der Lunge führt zu einem erhöhten Druck in den Alveolen, dem intrinsischen PEEP. Die Höhe dieses  $PEEP_i$  muss im Triggerprozess zusätzlich überwunden werden, bevor ein inspiratorischer Fluss generiert werden kann (Chao et al. 1997, Laghi und Goyal 2012). Auf diese Weise erhöht ein  $PEEP_i$  unter pneumatischer Triggerung die für den Patienten erforderliche Atemarbeit, führt zu längeren inspiratorischen Delays und begünstigt das Auftreten ineffektiver Atembemühungen (Sassoon 2011, Jolliet und Tassaux 2006).

Unter NAVA hingegen wird das pneumatisch unabhängige EAdi-Signal zur Triggerung des Beatmungsgerätes herangezogen, sodass weder Leckagen noch das Auftreten eines  $PEEP_i$  den Triggerprozess wesentlich beeinträchtigen (Beck et al. 2007, Bellani et al. 2014). Die Druckunterstützung erfolgt im Idealfall unmittelbar mit dem neuralen Inspirationsbeginn. Das minimal verbleibende  $T_{d_{insp}}$  setzt sich lediglich aus der Zeit bis zum Anstieg des EAdi-Signals, der Signalverarbeitungszeit, die jedoch nur wenige Millisekunden beträgt und damit im Wesentlichen vernachlässigbar ist und dem Öffnen des Inspirationsventils zusammen (Doorduyn et al. 2014). In der Theorie könnte das  $T_{d_{insp}}$  durch direktes Ableiten der Signale aus dem respiratorischen Atemzentrum des Patienten weiter verkürzt werden (Sinderby et al. 1999). Dies ist jedoch zum heutigen Zeitpunkt aufgrund einer fehlenden Ableitungsmethode technisch nicht umsetzbar.

Das von uns erhobene verbleibende mittlere  $T_{d_{insp}}$  von 111 ms unter NAVA erscheint relativ hoch, wenn es sich lediglich aus den oben beschriebenen Faktoren zusammensetzt. Ein Grund hierfür könnte sein, dass infolge des integrierten pneumatischen Back-Up-Modus nicht jeder Atemzug durch das EAdi-Signal initiiert wurde (Breatnach et al. 2010). Dieser Sicherheitsmodus gewährleistet im Falle eines Signalausfalls unter NAVA,

z. B. durch Verrutschen des EAdi-Katheters, eine suffiziente Atemunterstützung. Jedoch sind auch Atemzyklen mit stabilem EAdi-Signal erkennbar, die scheinbar pneumatisch getriggert wurden. Dies ist an einem Druckabfall unter das PEEP-Niveau unmittelbar vor Beginn der Atemunterstützung erkenntlich (NPS). Die Ursache liegt darin, dass der Back-Up-Modus nach dem *first-come-first-serve*-Prinzip arbeitet und somit der zeitlich zuerst eintretende Mechanismus, Druckabfall im System oder EAdi-Signal, die Triggerung auslöst (Breatnach et al. 2010). Piquilloud et al. (2011) konnten in ihrer Studie feststellen, dass im Mittel 20% der Respiratorzyklen aufgrund des Sicherheitsalgorithmus pneumatisch getriggert wurden. In einer Studie von Heulitt et al. (2012) waren es sogar 37% der Atemzüge.

Generell müsste das EAdi-Signal immer der aktiven Inspirationsanstrengung des Patienten vorausgehen. Möglicherweise führen jedoch sehr langsame oder flache Signalanstiege bei einigen Patienten dazu, dass Kontraktionen des Diaphragmas bereits vor Erreichen der eingestellten neuralen Triggerschwelle von  $0,5 \mu\text{V}$  zu einem Druckabfall mit pneumatischer Triggerung führen. Auch die Aktivität der akzessorischen Atemmuskulatur oder ein nicht optimal platzierter EAdi-Katheter mit verminderter Signalstärke können dazu beitragen.

Ein zusätzlicher Aspekt ist, dass in einigen Atemzügen artifizielle Plateau-Phasen im EAdi-Signal erkennbar werden, die trotz korrekter Platzierung des EAdi-Katheters aus Überlagerungen mit dem EKG-Signal resultieren. In diesen signalüberlagerten Atemzügen kann durch den ausbleibenden Anstieg im EAdi-Signal keine Triggerung des Beatmungsgerätes erfolgen, sodass der Patient mit einer aktiven Inspirationsbemühung beginnt. In diesen Fällen tritt auch unter NAVA ein Druckabfall unter das PEEP-Niveau unmittelbar vor Beginn der Atemunterstützung auf und die DU wird durch den integrierten Sicherheits-Back-Up-Modus pneumatisch getriggert.

Um die Auswirkungen dieser Signalüberlagerungen unter NAVA auf die Synchronität im Triggerprozess zu untersuchen, wurde in dieser Studie im Vergleich zu vorherigen Studien erstmals ein sogenannter „EAdi-True-Cursor“ gesetzt (s. Kapitel 2.4.2.1). Dieser Cursor wurde zum Zeitpunkt des oben beschriebenen Druckabfalls unter das PEEP-Niveau unmittelbar vor Beginn der Atemunterstützung platziert. Er zeigt somit den Zeitpunkt des wahren neuralen Inspirationsbeginnes an, bei dem es ohne die artifiziellen Überlagerungen mit dem EKG-Signal bereits zu einem Anstieg im EAdi-Signal käme.

Zur Berechnung des  $T_{d_{\text{insp}}1}$  wurde der Zeitpunkt des EAdi-Anstiegs vom Zeitpunkt des Druckanstiegs oberhalb des PEEP subtrahiert. Im Regelfall würde man ein positives

Delay erwarten, bei dem die DU durch eine Verzögerung im Triggerprozess im Vergleich zum neuronalen Inspirationsbeginn etwas später einsetzt. In den signalüberlagerten Fällen hingegen resultiert ein negatives Delay, da die DU aufgrund der Plateau-Phase im EAdi bereits pneumatisch vor dem Signalanstieg initiiert wird. Diese erhobenen negativen Werte führen in der Berechnung des Mittelwertes aller Atemzüge zu einer Reduktion des  $T_{d_{insp1}}$ , das unter NAVA im Mittel 50 ms und unter PSV 186 ms beträgt. Da es sich bei den Plateau-Phasen im EAdi-Signal jedoch um Artefakte handelt, entspricht diese Reduktion des  $T_{d_{insp1}}$  nicht der wahren Verzögerung im Triggerprozess. Um die Auswirkungen der signalüberlagerten Atemzüge also korrekt in die Berechnung einfließen zu lassen, wurde in dieser Studie das zweite inspiratorische Triggerdelay ( $T_{d_{insp2}}$ ) berechnet. Dabei wurde der Zeitpunkt des EAdi-True-Cursors vom Zeitpunkt des Druckabfalls unter das PEEP-Niveau subtrahiert. Dieser Cursor zeigt den eigentlichen neuronalen Inspirationsbeginn an und tritt daher zeitlich vor dem Abfall in der Druckkurve auf (s. Abbildung 7). Folglich resultiert ein positives Delay, das in der Berechnung des Mittelwertes aller Atemzüge nicht wie oben beschrieben zu einer Reduktion, sondern korrekterweise zu einem weiteren Anstieg des Delays führt. Für PSV wurde ein mittleres  $T_{d_{insp2}}$  von 266 ms festgestellt, das unter NAVA um mehr als die Hälfte, auf 111 ms, reduziert werden konnte. Es wird ersichtlich, dass das  $T_{d_{insp2}}$  mit dem korrigierten EAdi-Cursor unter NAVA mehr als doppelt so lang ausfällt im Vergleich zum  $T_{d_{insp1}}$  (111 ms zu 50 ms), sodass die Signalüberlagerungen einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf den Triggerprozess haben. Für die Zukunft wäre es daher sinnvoll weitere Studien über die artifiziellen Plateau-Phasen im EAdi-Signal durch Signalüberlagerungen zu erheben und Methoden zu entwickeln, die ihr Auftreten reduzieren könnten. Weiterhin sollte der EAdi-True für alle weiteren Vergleichsmessungen zwischen NAVA und PSV erhoben und berichtet werden.

Darüber hinaus wird ersichtlich, dass das Einspringen des integrierten Back-Up-Modus in diesen Fällen von Vorteil ist. Käme es nicht zur pneumatischen Triggerung ( $T_{d_{insp2}}$ ), würde das Delay bis zum Erreichen der neuronalen Triggerschwelle im verzögerten EAdi-Anstieg noch viel größer ausfallen.

Ein Vorteil dieser Studie liegt darin, dass das Setzen der Cursor durch eine einzelne Person erfolgte, nachdem die Methodik und Auslesung der Kurven im Detail besprochen und die exakte Platzierung der Cursor genauestens definiert wurde. Die gesetzten Cursor wurden von einem weiteren, erfahrenen Mitglied des Studienteams stichprobenartig kontrolliert. Im Falle zweifelhafter Kurven wurden diese im Studienteam diskutiert. Dies

macht die Ergebnisse maximal valide und untereinander vergleichbar. Darüber hinaus erfolgte die Platzierung der Cursor nicht automatisiert nach einem Algorithmus zu definierten Punkten in den Kurven, sondern manuell nach logischem Verständnis des Kurvenverlaufs. Auf diese Weise können Artefakte wie Signalüberlagerungen, Husten oder Singultus besser erkannt werden und nicht zu einer Verfälschung in der Berechnung der Delays führen.

Im Vergleich zu einigen anderen Studien fällt das Delay mit 111 ms relativ hoch aus. Piquilloud et al. (2012) z. B. konnten mit 35 ms ein dreifach kürzeres inspiratorisches Triggerdelay ermitteln. Zum einen liegt es womöglich daran, dass die oben beschriebenen Verzögerungen durch Signalüberlagerungen in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Zum anderen wurde das inspiratorische Delay anders definiert. Es umfasst die Verzögerung vom Anstieg des EAdi-Signals über die Triggerschwelle bis zum Beginn des Druckanstiegs im Respiratorsignal. In unserer Studie hingegen wurde die Verzögerung bis zum Anstieg der Druckkurve zurück auf das PEEP-Niveau gewählt, da dem Patienten unserer Ansicht nach erst dann effektiv eine DU geliefert wird. Bei den EAdi getriggerten Atemzügen unter NAVA erfolgt die DU schließlich ebenso unmittelbar über das PEEP-Niveau hinaus. Im Idealfall tritt hier vorher gar kein Druckabfall auf, der ausgeglichen werden muss.

Wie in Abbildung 6 dargestellt, fällt das Delay in Bezug auf den Druckanstieg über das PEEP-Niveau (türkisfarbener Pfeil) im Vergleich zum Beginn des Respiratorsignals (blauer Pfeil) deutlich länger aus. Unter NAVA hingegen erfolgen sowohl das Respiratorsignal als auch der Druckanstieg über das PEEP-Niveau zeitlich synchron zum neuralen Inspirationsbeginn, sofern die DU durch das EAdi-Signal und nicht pneumatisch initiiert wurde.

Eine Reduktion der Atemarbeit wird nicht nur durch dieses verkürzte inspiratorische Delay ersichtlich, sondern ebenso durch eine um mehr als die Hälfte verkürzte negative Druckkurve (NPS) unmittelbar vor Einsetzen der DU von im Mittel 253 ms unter PSV auf 108 ms unter NAVA. Je länger der NPS ausfällt, desto mehr Arbeit muss von dem Patienten zur Generierung des negativen Druckgradienten und Triggerung des Beatmungsgerätes verrichtet werden (s. Abbildung 10). Somit hat auch die Höhe der eingestellten Triggerschwelle einen Einfluss auf die Atemarbeit (Jolliet und Tassaux 2006). Einerseits sollte sie möglichst sensitiv eingestellt werden, damit ein geringerer Inspirationsfluss vom Patienten zur Triggerung der DU ausreicht. Andererseits darf die

Triggerschwelle nicht zu sensitiv gewählt werden, da sonst das Auftreten von Autotriggern (AT) begünstigt wird (Hill und Pearl 2000).

Unter NAVA hingegen kann der NPS durch die EAdi-basierte Triggerung signifikant verkürzt werden, da ein Abfall in der Druckkurve nur in pneumatisch getriggerten Zyklen auftritt (Piquilloud et al. 2011). Die zu leistende Atemarbeit fällt aus diesem Grund unter NAVA um diesen Teil geringer aus.

Darüber hinaus konnte der Anteil des inspiratorischen Delays an der neuralen Gesamtinspirationszeit von 5,47% unter PSV signifikant auf 0,74% unter NAVA gesenkt werden ( $p = 0,001$ ). Ebenso reduzierte sich die verfrühte Umschaltung des Beatmungsgerätes in die Expiration von -4,33% der Gesamtexpirationszeit unter PSV signifikant auf ein minimales Delay von 0,53% unter NAVA ( $p = 0,012$ ). Aufgrund dessen ergibt sich für PSV eine effektive Unterstützungszeit des Beatmungsgerätes von 90,20% der Inspirationszeit. Durch die verbesserte Synchronität im Triggerprozess mit einem verminderten inspiratorischen Delay und einer zum neuralen Atemmuster synchronen Umschaltung in die Expiration konnte die effektive Unterstützungszeit unter NAVA auf 98,73% erhöht werden (Vignaux et al. 2013). Aus diesem Grund wird unter NAVA durch frühzeitigeres Einsetzen der Druckunterstützung und ein optimiertes Umschaltkriterium die erforderliche Atemarbeit reduziert und die Atemmuskulatur effektiver entlastet (Heulitt et al. 2012; Moerer et al. 2016).

Die verbesserte Synchronität im Triggerprozess wirkt sich darüber hinaus potentiell positiv auf den Komfort und die Toleranz des Patienten für die maschinelle Beatmung aus, da das  $Td_{\text{insp}2}$  unter NAVA mit 111 ms im Gegensatz zu PSV mit 266 ms unter der bewussten Wahrnehmungsgrenze des Patienten von 150 ms liegt (s. Kapitel 4.2) (Whitelaw et al. 1975). Auch das Weaning von der maschinellen Beatmung wird begünstigt. Dies kann zu einer insgesamt besseren Prognose für den Patienten führen (Chao et al. 1997).

#### 4.1.2 Umschaltung in die Expiration

Der Wechsel des Beatmungsgerätes in die Expiration erfolgt, sobald der inspiratorische Fluss (PSV) bzw. das EAdi-Signal (NAVA) auf einen zuvor eingestellten prozentualen Anteil vom Spitzenfluss bzw. Spitzen-EAdi-Signal (UK, Umschaltkriterium, „off-cycling“) abgefallen ist. Dabei sollte der Wechsel mit dem neuralen Atembedarf des Patienten synchronisiert und die DU exakt mit dem Ende der Inspirationsbemühung beendet werden (Gentile 2011).

Bei der herkömmlichen pneumatischen Triggerung im PSV-Modus ist jedoch das Auftreten von Verzögerungen im Wechsel zur Expiration aufgrund der unvermeidbaren Präsenz von Leckagen im NIV-Modus ein bekanntes Problem. Durch den Verlust von Atemluft aus dem Beatmungssystem wird der voreingestellte Prozentwert vom Spitzenfluss verspätet zum neuralen Expirationsbeginn erreicht (Calderini et al. 1999). Oft sind extreme Verzögerungen in der Beendigung der DU unter PSV von mehr als 200 ms zum neuralen Inspirationsende zu beobachten (Piquilloud et al. 2011). Ein derart verspäteter Wechsel in die Expiration ist mit schwerwiegenden Folgen für den Patienten verbunden. Aus der verlängerten und in die neurale Expirationszeit andauernde maschinelle Beatmung kann eine dynamische Hyperinflation resultieren (Tassaux et al. 2005). Auf diese Weise entstehende exzessive Tidalvolumina können durch Erweiterung des Thoraxraumes zu einer Verkürzung der inspiratorischen Muskulatur führen. Durch die horizontalere Position des Diaphragmas wird seine Kraft herabgesetzt und eine Verzögerung bei der pneumatischen Triggerung des nächsten Atemzuges unter PSV provoziert (Verbrugghe und Jorens 2011). Zudem kann die anhaltende DU in die aktive Expiration des Patienten zu einer gastralen Insufflation führen, indem die Atemluft durch die während der Expiration geöffnete Glottis und oberen Atemwege in den Magen gedrückt wird (Beck et al. 2007).

Darüber hinaus begünstigt eine verlängerte DU das Auftreten eines intrinsischen PEEP ( $PEEP_i$ ). Aufgrund des expiratorischen Delays wird die Expirationszeit verkürzt, sodass dem Patienten dann nicht ausreichend Zeit verbleibt das eingeatmete Volumen vollständig zu expirieren. Infolge des in der Lunge verbleibenden Volumens erhöht sich der Druck in den Alveolen ( $PEEP_i$ ). Die Höhe dieses  $PEEP_i$  muss von der Atemmuskulatur zur Erzeugung eines inspiratorischen Gasflusses zusätzlich überwunden werden (Laghi und Goyal 2012). Aus diesem Grund nimmt der nötige Kraftaufwand für den Patienten zur Triggerung des nächsten Atemzuges zu und das Auftreten von



ineffektiven Atembemühungen wird begünstigt (Parthasarathy et al. 1998; Jolliet und Tassaux 2006; Sassoön 2011). Außerdem wird in einigen Fällen eine Beendigung der Inspiration gegen die DU des Beatmungsgerätes von der Muskulatur aktiv forciert, um der Asynchronität im Wechsel zur Expiration entgegenzuwirken (Tokioka et al. 2001; MacIntyre 2013). Dies ist in den Atemkurven an einem zusätzlichen Druckanstieg zum Ende der Inspiration erkenntlich, da der Druckausgleich erst mit Öffnung des Expirationsventils erfolgen kann (Murias et al. 2016). Aufgrund der aufgeführten Aspekte ist die Präsenz eines expiratorischen Delays unmittelbar mit einer erhöhten Atemarbeit für den Patienten verbunden und kann erheblich zu seinem Diskomfort beitragen (Parthasarathy et al. 1998; Calderini et al. 1999).

Das Ergebnis dieser Studie mit den von uns gewählten Einstellungen zeigt für die Beatmung unter NAVA lediglich eine minimale Verzögerung in der Beendigung der DU von 10 ms. Unter PSV hingegen ist ein leicht verfrühter Wechsel des Beatmungsgerätes in die Expiration von -110 ms festzustellen. Dies bedeutet, dass das eingestellte UK kurz vor dem neuralen Inspirationsende erreicht wurde und eine vorzeitige Öffnung des Expirationsventils stattgefunden hat (s. Abbildung 9).

Die Erklärung für die verfrühte Umschaltung unter PSV könnte sein, dass das UK in dieser Studie für jeden Patienten individuell auf im Mittel  $40\% \pm 7,32$  (SD) eingestellt wurde. Je höher der Prozentwert gewählt wird, desto eher erfolgt die Öffnung des Expirationsventils. Moerer et al. (2016) konnten nachweisen, dass diese individuelle Anhebung des UKs auf Werte von 30-70% vom Spitzenfluss das Auftreten expiratorischer Delays vermindern kann und somit eine längere Expirationszeit ermöglicht. Vor allem bei COPD-Patienten führt dies zu einer deutlich verbesserten Synchronität (Moerer et al. 2016). So konnte auch in dieser Studie eine Verzögerung in der Beendigung der DU vermieden werden, was jedoch womöglich zu einer leicht verfrühten Umschaltung geführt hat.

Eine weitere Ursache für die vorzeitige Beendigung der DU könnte wie im Triggerprozess der Inspiration in der Aktivierung des NIV-Algorithmus am Servo-i liegen, da der eingestellte Prozentwert vom Spitzenfluss durch das erhöhte Basisflusslevel früher erreicht wird (Vignaux et al. 2007). Bei Anwendung des NIV-Algorithmus unter PSV könnte daher in Zukunft getestet werden, ob die Einstellung von UK etwas unter 40% zu einer verbesserten Synchronität in der Beendigung der DU führt. Die vorzeitige Öffnung des Expirationsventils hat ebenso wie eine verspätete Umschaltung negative Auswirkungen für den Patienten. Aufgrund der verfrühten

Beendigung der DU wird der neurale Atembedarf nur unvollständig gedeckt und eine insuffiziente Beatmung ist die Folge. Der Patient versucht diesen Mangel durch eine aktive Inspirationsbemühung mit deutlich erhöhter Muskelbelastung auszugleichen, sodass sich die Atemarbeit erhöht (Tokioka et al. 2001; Gentile 2011). Auch das Auftreten von Doppeltriggern (DT) wird begünstigt, da der Inspirationsimpuls nach Beendigung der DU persistiert und eine unmittelbar zweite Triggerung des Beatmungsgerätes auslösen kann (MacIntyre 2013; Tokioka et al. 2001).

Im NAVA-Modus hingegen konnte mit dem von uns gewählten UK von 70% vom Spitzen-EAdi-Signal und einem  $T_{d_{exp}}$  von 10 ms bereits eine zum neuronalen Inspirationsende sehr synchrone Beendigung der DU erreicht werden. Im Vergleich dazu ist das von Piquilloud et al. (2011) ermittelte Delay unter NAVA mit 126 ms mehr als zwölfmal so lang. Auch im Verhältnis zur Gesamtexpirationszeit ergibt sich für NAVA mit lediglich 0,74% der Expirationszeit ein verminderter vorzeitiger Wechsel im Vergleich zu PSV mit -4,32% der Expirationszeit ( $p = 0,002$ ). Im Zusammenspiel mit einem synchronen Triggerprozess der Inspiration kann unter NAVA mit 98,73% bereits eine gute effektive Unterstützungszeit des Beatmungsgerätes im Verhältnis zum neuronalen Atembedarf erreicht werden (90,20% unter PSV). Darüber hinaus wirkt sich die verbesserte Synchronität in der Beendigung der DU potentiell positiv auf den Beatmungskomfort aus, da das  $T_{d_{exp}}$  mit 10 ms 15 Mal kürzer ausfällt, als die bewusste Wahrnehmungsgrenze des Patienten von 150 ms (Whitelaw et al. 1975).

### 4.1.3 Asynchronitäten

#### 4.1.3.1 Autotrigger

Autotrigger (AT) zählen zu den asynchronen Events, bei denen das EAdi-Signal und die Druckkurve getrennt voneinander verlaufen und werden als gelieferte Druckunterstützung (DU) durch das Beatmungsgerät ohne Atembemühung des Patienten definiert. Erkennlich ist dies an einem Anstieg in der Druckkurve mit ausbleibenden Anstieg im EAdi-Signal (s. Abbildung 13) (Thille et al. 2006).

Das Ergebnis dieser Studie zeigt mit den von uns gewählten Einstellungen am Beatmungsgerät in beiden Modi ein insgesamt geringes Auftreten von AT. Mit 0,13 Events pro Minute lässt sich zudem eine leicht geringere Tendenz für NAVA im Vergleich zu PSV mit 0,14 Events pro Minute verzeichnen. Auch die Ergebnisse anderer Studien belegen diese Tendenz. So konnten Piquilloud et al. (2011) im Mittel 0,12 AT/Min unter PSV und 0,09 AT/Min unter NAVA feststellen. Yonis et al. (2015) beobachteten 0,18 AT/Min unter PSV und 0,04 AT/Min unter NAVA.

Der Grund für das Auftreten von AT unter pneumatischer Triggerung liegt darin, dass der Triggerprozess durch Rauschen, Leckagen oder Wasser im Schlauchsystem beeinflussbar ist. Verzerrungen in der Flow- oder Druckkurve und kardiogene Oszillationen können dazu führen, dass die Triggerschwelle passiert und eine DU des Beatmungsgerätes ohne Inspirationsbemühung des Patienten ausgelöst wird (Hill und Pearl 2000; Thille et al. 2006; Sassoön 2011). Vor allem Patienten mit geringem Atemantrieb, niedriger Atemfrequenz, relativ hohem Tidalvolumen und einer verlängerten Expirationszeit mit ausbleibendem PEEP<sub>i</sub> sind anfällig für das Auftreten von AT (Kondili et al. 2007; Sassoön 2011). Die genannten Faktoren können dazu führen, dass kein positiver endexpiratorischer Druck aufrechterhalten werden kann und bereits geringe atemunabhängige Schwankungen im Flow ausreichen, die Triggerschwelle zu überschreiten (Georgopoulos et al. 2005).

Ein weiterer Grund für das Auftreten von AT unter PSV kann eine zu sensitiv eingestellte Triggergrenze sein. Je niedriger die Schwelle, desto sensibler reagiert das System auf artifizielle Schwankungen im Flow, ausgelöst z. B. durch Husten oder Singultus. Folglich könnte das Auftreten von Autotriggern unter pneumatischer Triggerung durch Anheben der Triggerschwelle reduziert werden. Auch eine Erhöhung des Atemantriebs durch ein geringeres Sedierungslevel oder einen erhöhten CO<sub>2</sub>-Partialdruck und die Reduzierung von Leckagen können AT unter PSV minimieren (Kondili et al. 2007).

Im NAVA-Modus hingegen haben die oben genannten Faktoren keinen Einfluss auf das Auftreten von AT, da die DU durch das EAdi-Signal pneumatisch unabhängig getriggert wird. Jedoch können auch hier sogenannte Pseudotrigger beobachtet werden, die durch artifizielle Signalanstiege im EAdi verursacht werden (Piquilloud et al. 2012). Verschiedene Arten von Diaphragmaaktivität, die nicht auf die Atmung zurückzuführen sind, wie Singultus, Husten oder die elektrische Aktivität des Herzens (Inata und Takeuchi 2018) können dazu führen, dass die eingestellte Triggerschwelle von  $0,5 \mu\text{V}$  überschritten und eine DU ausgelöst wird.

Laut Piquilloud et al. (2012) erzeugen AT aber unter NAVA wesentlich geringere Atemdruckschwankungen als unter PSV. Dies könnte daran liegen, dass die Höhe der DU proportional zum EAdi-Signal erfolgt und demzufolge geringe Signalausschläge Atemunterstützungen mit geringer Amplitude triggern. Im Gegensatz zu ineffektiven Atemunterstützungen (IE) führen AT weder unter PSV noch unter NAVA zu einer insuffizienten Deckung des respiratorischen Bedarfs oder einem beklemmenden Gefühl der Dyspnoe.

Dennoch könnte das Einsetzen der DU durch das Beatmungsgerät ohne neuralen Bedarf durch den Patienten unmittelbar zu seinem Diskomfort beitragen und somit einen negativen Einfluss auf die Toleranz der Beatmung unter NIV und die allgemeine Prognose des Patienten haben. Daher sollte das Auftreten von Autotriggern engmaschig überwacht und gegebenenfalls eine Anpassung der Triggerschwelle sowohl unter PSV als auch unter NAVA erfolgen.

#### **4.1.3.2 Doppeltrigger**

Auch Doppeltrigger (DT) zählen zu den asynchronen Ereignissen in der Patienten-Respirator-Interaktion und werden definiert als zwei unmittelbar aufeinanderfolgende Atemzyklen, die von einer sehr kurzen Expirationszeit getrennt werden (s. Abbildung 11) (Thille et al. 2006).

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass DT mit im Mittel  $0,16$  Events pro Minute häufiger unter NAVA als unter PSV mit mittleren  $0,06$  Events pro Minute auftreten. Auch andere Studien belegen einen Anstieg der DT-Rate unter NAVA, so konnten Yonis et al. (2015) zeigen, dass DT unter invasiver Beatmung mit im Mittel  $0,2$  DT/ Min unter NAVA signifikant häufiger auftraten als unter PSV mit  $0,1$  DT/ Min. Auch Vignaux et al. (2013) ermittelten einen Anstieg der DT-Rate von  $0,1$ / Min unter PSV auf  $0,7$ / Min unter NAVA.

Ein möglicher Grund für das Auftreten von DT könnte sein, dass der Atembedarf des Patienten durch die Druckunterstützung des Beatmungsgerätes nicht ausreichend gedeckt worden ist. Infolgedessen wird noch während der Expirationszeit des vorangegangenen Zyklus unmittelbar ein zweiter Atemzug ausgelöst (Thille et al. 2006; Sassoön 2011; Epstein 2012). Unter PSV kann ein zu geringes Tidalvolumen ursächlich für eine insuffiziente Atemunterstützung sein, da dem Patienten unabhängig vom aktuellen Atembedarf kontinuierlich ein voreingestellter Beatmungsdruck zu einer festgelegten Frequenz verabreicht wird (Sinderby et al. 1999; Epstein 2012). Unter NAVA hingegen erfolgt die DU proportional zum EAdi-Signal und entspricht daher dem aktuellen neuralen Atembedarf des Patienten. Aus diesem Grund können zu geringe Tidalvolumina zwar das Auftreten von DT unter PSV begünstigen, jedoch nicht der Grund für den Anstieg der DT-Rate unter NAVA sein.

Darüber hinaus kann eine vorzeitige Beendigung der DU durch das Beatmungsgerät im Vergleich zum neuralen Inspirationsende des Patienten eine insuffiziente Deckung des respiratorischen Bedarfs zur Folge haben (Thille et al. 2006; Sassoön 2011; Moerer et al. 2016). Im PSV-Modus konnte jedoch in unserer Studie durch die individuelle Anpassung des Umschaltkriteriums von der Standardeinstellung von 25% vom Spitzenfluss auf im Mittel  $40\% \pm 7,32$  (SD) die Synchronität im Wechsel zur Expiration verbessert werden. Im Zusammenspiel mit einem synchronen Triggerprozess der Inspiration wurde eine suffiziente Unterstützungszeit des Beatmungsgerätes ermöglicht und somit das Auftreten von DT im Vergleich zu vorherigen Studien reduziert (Thille et al. 2006; Kacmarek et al. 2015). Das Ergebnis dieser Studie belegt, dass die DT-Rate von 0,06 Events/ Min unter PSV mit den von uns gewählten Einstellungen extrem gering ausfällt. Es wird deutlich, dass der Vergleich von NAVA mit einem für PSV optimierten Setting erfolgt ist, um herauszufinden, ob NAVA der PSV-Beatmung trotz bestmöglicher Einstellungen überlegen ist.

Auch im NAVA-Modus konnte die DT-Rate auf 0,16 Events/ Min gesenkt werden. Im Vergleich dazu fällt sie in vorherigen Studien mit 0,2 DT/ Min und 0,7 DT/ Min höher aus (Yonis et al. 2015; Vignaux et al. 2013). Der Grund hierfür könnte sein, dass der Wechsel von der Inspiration zur Expiration in unserer Studie mit einem mittleren expiratorischen Delay von lediglich 10 ms deutlich synchroner ausfällt als beispielsweise in der Studie von Vignaux et al. (2013) mit einem mittleren Delay von 103 ms. Die synchrone Beendigung der Atemunterstützung zum neuralen Atembedarf führt zu einer längeren effektiven Unterstützungszeit des Beatmungsgerätes mit einer

optimierten Anpassung an den Atembedarf des Patienten. Das Auftreten von Doppeltriggern könnte so reduziert werden.

Dennoch fällt die DT-Rate unter NAVA in unserer Studie geringfügig höher aus als unter PSV. Der Grund für das vermehrte Auftreten von DT auf EAdi-basierter Triggerung liegt womöglich darin, dass EAdi-Signale mit einem zweiphasigen Anstieg auftreten (Yonis et al. 2015). Dabei wird der erste leichte Signalabfall als Atembeendigung interpretiert und durch den zweiten Signalanstieg unmittelbar eine weitere Triggerung des Beatmungsgerätes ausgelöst (Piquilloud et al. 2011). Auch in den von uns ausgewerteten Atemkurven sind EAdi-Signale mit einem zweiphasigen Anstieg erkennbar, die zu einer doppelten Triggerung des Beatmungsgerätes geführt haben. Sie sind wahrscheinlich die Erklärung dafür, dass trotz synchronem UK und einer bedarfsadaptierten DU mehr DT im Vergleich zur Beatmung unter PSV aufgetreten sind. Sowohl unter PSV als auch unter NAVA konnten jedoch mit den von uns gewählten Einstellungen insgesamt sehr geringe DT-Raten erzielt werden. So können negative Auswirkungen wie eine Lungenüberdehnung und eine exzessive Gewebeschädigung weitgehend vermieden werden. Ebenso führt ein geringes Auftreten von DT potentiell zu einer verbesserten Toleranz des Patienten für die maschinelle Beatmung, da DT maßgeblich zum Diskomfort des Patienten beitragen können (Piquilloud et al. 2011).

#### **4.1.3.3 Ineffektive Atembemühungen**

Ineffektive Atembemühungen (IE) zählen zu den Asynchronitäten in der Patienten-Respirator-Interaktion und werden definiert als Atembemühung des Patienten mit ausbleibender DU durch das Beatmungsgerät (s. Abbildung 12). Unter pneumatischer Triggerung sind sie die am häufigsten auftretende Asynchronitätsform (Blanch et al. 2015; Murias et al. 2016; Thille et al. 2006).

Auch das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass IE unter PSV bei der Hälfte aller Patienten auftraten, im Mittel waren es 0,26 Events/ Min. Unter NAVA hingegen wurden bei keinem einzigen Patienten ineffektive Atembemühungen festgestellt. Damit entspricht unser Ergebnis dem vorheriger Studien, so verzeichneten Piquilloud et al. (2012) in einer NIV-Studie ebenfalls keine IE unter NAVA, aber im Mittel 0,5 Events/ Min unter PSV. Auch Ducharme-Crevier et al. (2015) konnten in einer pädiatrischen NIV-Studie zeigen, dass IE unter NAVA gänzlich vermieden werden konnten.

Im PSV-Modus treten ineffektive Atembemühungen auf, wenn der generierte Inspirationsfluss des Patienten nicht ausreicht die pneumatische Flusstriggerschwelle zu überschreiten. Ursächlich hierfür kann sowohl eine Schwäche der Respirationsmuskeln als auch ein verminderter Atemantrieb infolge einer hohen Sedierung oder einer respiratorischen oder metabolischen Alkalose sein. Auch Leckagen können aufgrund des Verlustes von Atemluft aus dem Beatmungssystem der Grund für einen insuffizient generierten Inspirationsfluss sein (Sassoon und Foster 2001; Thille et al. 2006; Sassoon 2011).

Zudem kann das Auftreten eines PEEP<sub>i</sub> infolge eines exzessiven Maßes an DU oder expiratorischen Delays unter PSV das Auftreten von ineffektiven Atembemühungen begünstigen (Thille et al. 2008; Yonis et al. 2015). Die Höhe dieses PEEP<sub>i</sub> muss von der Atemmuskulatur zur Erzeugung des inspiratorischen Gasflusses zusätzlich überwunden werden, sodass sich der nötige Kraftaufwand für den Patienten erhöht (Laghi und Goyal 2012; Murias et al. 2016; Yonis et al. 2015). Die Wahrscheinlichkeit nimmt zu, dass der generierte Inspirationsfluss unerschwellig bleibt und die Atembemühung des Patienten nicht ausreicht das Beatmungsgerät zu triggern (Parthasarathy et al. 1998; Jolliet und Tassaux 2006; Sassoon 2011).

Weiterhin kann eine insuffiziente Triggersensibilität der Grund für das Auftreten von IE sein (Epstein 2012; Sassoon 2011). Einerseits sollte die Triggerschwelle so sensitiv wie möglich eingestellt werden, um die Atemarbeit für den Patienten zu reduzieren. Je höher die Triggerschwelle gewählt wird, desto höher ist der benötigte Inspirationsfluss zur Triggerung des Beatmungsgerätes. Andererseits darf die Triggerschwelle nicht zu sensitiv eingestellt werden, da sonst das Auftreten von AT begünstigt wird (Epstein 2012).

Unter NAVA hingegen konnten ineffektive Atembemühungen trotz maximaler Entlastung des Diaphragmas konsequent vermieden werden, da das EAdi-Signal in allen Atemzügen geeignet war das Beatmungsgerät zu triggern. Sinderby et al. (2007) konnten zeigen, dass selbst bei hoch eingestellten NAVA-Pegeln das EAdi-Signal stets präsent und fähig blieb das Beatmungsgerät zu steuern. Steigende NAVA-Pegel führen über negative Rückkopplungsmechanismen zu einer Abnahme der EAdi-Signalstärke, sodass auch die Aktivität des Diaphragmas sinkt. Die effektive DU bleibt jedoch konstant, da sie sich aus dem Produkt von NAVA-Pegel und EAdi-Signal zusammensetzt (s. Kapitel 1.3.1). Auf diese Weise wird unter NAVA das maximale Inspirationsvolumen begrenzt, eine Lungenüberdehnung vermieden und eine maximale Entlastung des

Diaphragmas erreicht. Zu jeder Zeit bleibt jedoch eine sichere Steuerung des Beatmungsgerätes durch das EAdi-Signal erhalten (Sinderby et al. 2007).

Die Vermeidung ineffektiver Atembemühungen unter NAVA stellt einen enormen Vorteil für diesen Beatmungsmodus dar, da sie als die schwerste Form aller Asynchronitäten anzusehen ist. Der neurale Atembedarf des Patienten wird durch die fehlende Atemunterstützung des Beatmungsgerätes nicht gedeckt, sodass eine insuffiziente Beatmung mit einer erhöhten Atemarbeit für den Patienten resultiert (Kondili et al. 2003). Die Folge einer erhöhten Atemarbeit und einer insuffizient entlasteten Muskulatur wiederum kann eine Intubation des Patienten nötig werden lassen und damit ein Versagen der NIV bedeuten (Moretti et al. 2000). Auch die Beatmungsdauer sowie der Aufenthalt auf der Intensivstation korrelieren unmittelbar mit dem Auftreten von IE. So konnten Wit et al. (2009) zeigen, dass sich die Beatmungsdauer mit dem Auftreten ineffektiver Atembemühungen um im Mittel sechs Tage (10 statt 4 Tage) und der gesamte Aufenthalt auf der Intensivstation um mittlere vier Tage (8 statt 4 Tage) verlängert. Darüber hinaus können nicht unterstützte Atembemühungen ein erdrückendes Gefühl der Dyspnoe im Patienten hervorrufen, was gravierende Auswirkungen auf dessen Beatmungskomfort und seine Toleranz für die maschinelle Beatmung haben kann (s. Kapitel 4.2).

#### **4.1.3.4 Asynchronisations- und NeuroSync-Index**

Einer asynchronen Patienten-Respirator-Interaktion liegt ein Missverhältnis zwischen dem neuronalen Atemmuster des Patienten und der maschinellen Atemunterstützung durch das Beatmungsgerät zugrunde (Sassoon und Foster 2001). Dies kann sich in einer zeitlichen Verzögerung der Druckunterstützung (DU) zum neuronalen Atemzyklus und in einem zum aktuellen Atembedarf des Patienten dysproportional gelieferten Unterstützungslevel äußern.

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass der Asynchronisationsindex (AI) mit 2,43% unter PSV und 1,58% unter NAVA für beide Beatmungsmodi sehr gering ausfällt und deutlich unter der definierten 10%-Grenze zur schweren Asynchronität liegt. Im Vergleich dazu ermittelten Piquilloud et al. (2012) einen AI von 15,8% unter PSV und 4,9% unter NAVA.

Der NeuroSync-Index, der neben allen Asynchronitätsformen auch die Trigger- und Cycle-Off-Delays einbezieht, fällt unter NAVA mit 6,46% signifikant geringer aus als



unter PSV mit 17,08% und liegt ebenfalls für beide Modi deutlich unterhalb der definierten Grenze zur schweren Asynchronität von >33% (Sinderby et al. 2013).

Ein Grund für die synchrone Patienten-Respirator-Interaktion beider Beatmungsmodi im Vergleich zu vorherigen Studien könnte sein, dass in unserer Studie im Gegensatz zu der von Piquilloud et al. (2012) ausschließlich Probanden ohne respiratorische Vorerkrankung mit Indikation zur NIV nach Extubation einbezogen wurden. Patienten mit einer schweren ARDS oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (z. B. COPD) erfordern aufgrund der veränderten Lungenmechanik andere Beatmungseinstellungen und weisen andere Idealwerte bezüglich der Delays, der Asynchronitäten oder der klinischen Parameter wie des Blut-pH-Wertes oder der Blutgaswerte auf. Bei COPD-Patienten beispielsweise kommt es infolge der ventilatorischen Insuffizienz mit verkürzter Expirationszeit zu einer Adaptation des Atemantriebes an höhere  $P_aCO_2$ -Werte (Rathgeber und Baum 2010). Um eine homogene Probandengruppe zu untersuchen, erscheint uns ein direkter Vergleich von Patienten mit respiratorischen Grunderkrankungen und lungengesunden Patienten daher nicht sinnvoll. Zudem wurden im Gegensatz zu anderen Studien wie der von Yonis et al. (2015) nicht alle Atemzüge in den ausgewählten Analysebereichen in die Auswertung einbezogen. Einige Atemkurven erwiesen sich aufgrund von Artefakten ausgelöst durch kardiogene Oszillationen, Husten, Singultus oder Erbrechen als nicht auswertbar, da eine Platzierung der Cursor nach den definierten Regeln nicht möglich war. Die ausgeschlossenen Atemzüge machten in unserer Studie allerdings lediglich 1,22% der gesamten Analysezeit aus, sodass sich in unseren Augen aufgrund der geringen Quantität keine relevante Änderung der Ergebnisse unserer Untersuchung ergibt.

Weiterhin wurde diese Studie mit optimalen Beatmungseinstellungen nicht nur für NAVA, sondern ebenso für die Kontrolldurchläufe unter PSV durchgeführt. Ziel war es herauszufinden, ob NAVA trotz optimalem PSV-Setting zu einer verbesserten Synchronität mit höherem Komfort führt. So wurde für jeden Patienten unter PSV der optimale Grad an Atemunterstützung ermittelt und im Gegensatz zu vorherigen Studien das Umschaltkriterium in die Expiration individuell eingestellt. In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die richtige Einstellung des Beatmungsgerätes und die Erfahrung der behandelnden Ärzte signifikant mit einer besseren Synchronität zusammenhängen (Epstein 2012; Sassoon 2011).

Trotz der optimierten Einstellungen unter PSV zeichnet sich eine verbesserte Synchronität unter NAVA ab, erkenntlich an einer Reduktion des AI und einer

signifikanten Minderung des NeuroSync-Index unter NAVA. Der Grund hierfür könnte sein, dass sich die Präsenz von Leckagen unter NIV als einer der Hauptfaktoren für eine zunehmende Asynchronität zwischen Patient und Beatmungsgerät herausgestellt hat (Vignaux et al. 2010). Unter PSV werden die pneumatischen Trigger- und Umschaltmechanismen durch ein hohes Maß an Leckagen negativ beeinflusst, sodass das Auftreten von inspiratorischen und expiratorischen Delays und aller Asynchronitäten begünstigt wird. Unter NAVA hingegen erfolgt die Steuerung des Beatmungsgerätes durch das am Diaphragma abgeleitete EAdi-Signal. Da es direkt dem zentralen Regelkreis des Atemzentrums entstammt, ist dieses Signal pneumatisch unabhängig und die Steuerung des Beatmungsgerätes somit nicht durch Leckagen beeinflussbar (Sinderby et al. 1999). So konnten Beck et al. (2007) in einer Studie nachweisen, dass NAVA trotz eines Interfaces mit hoher Leckage die Atemmuskulatur entlasten und die Synchronität aufrechterhalten kann. Daraus ergibt sich der Vorteil, dass die Vermeidung von Leckagen unter NAVA nicht so entscheidend ist wie unter PSV und die Maske mit geringerem Anpressdruck an den Patienten angepasst werden kann. Auf diese Weise kann das Auftreten von Hautulzerationen vermindert und der Beatmungskomfort erhöht werden (Sinderby und Beck 2013).

Darüber hinaus hat die verbesserte Patienten-Respirator-Interaktion unter NAVA einen positiven Einfluss auf die Prognose des Patienten. So nimmt die benötigte Dosis an Sedativa bei synchron beatmeten Patienten deutlich ab und auch der Krankheitsverlauf ist im Vergleich zu schwer asynchron beatmeten Patienten entscheidend verbessert (Sinderby et al. 2013; Chao et al. 1997). Ein AI >10% steht mit einer verlängerten Beatmungsdauer (25 Tage im Vergleich zu 7 Tage bei einem AI <10%) und einem höheren Risiko für eine Tracheotomie (33% im Vergleich zu 2% bei einem AI <10%) in Zusammenhang (Thille et al. 2006). Blanch et al. (2015) konnten sogar feststellen, dass die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit einem AI >10% bis zu 67% beträgt. Durch die dargestellte verbesserte Synchronität unter NAVA ergibt sich für diesen Beatmungsmodus zudem eine gute Indikation für Patienten mit schwierigem Weaning (Yonis et al. 2015).

## 4.2 Klinische Parameter und Patientenkomfort

Aufgrund der verbesserten Synchronität von NAVA im Vergleich zu PSV mit einer effektiveren Unterstützung durch das Beatmungsgerät, könnte konsekutiv auf einen effektiveren Gasaustausch mit Verbesserung der Blutgaswerte und des Blut-pH-Wertes geschlossen werden (Colombo et al. 2008; Schmidt et al. 2010). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen jedoch wie andere zuvor erhobene Kurzzeitstudien keine signifikanten Veränderungen der genannten Parameter.

Der Grund hierfür könnte sein, dass in dieser Studie mit den von uns gewählten Respiratoreinstellungen auch für die Beatmung unter PSV mit einem AI von im Mittel 2,43% eine sehr gute Synchronität erzielt werden konnte und somit der Vergleich mit einer optimierten Kontrollgruppe erfolgte. Aufgrund dessen zeigen die Ergebnisse für beide Modi bereits eine nahezu optimale Einstellung der Blutgaswerte und des Blut-pH-Wertes. Letzterer liegt mit 7,44 sowohl unter NAVA als auch unter PSV im Normbereich von 7,35-7,45.

Auch der arterielle  $\text{CO}_2$ -Partialdruck ist nicht nur unter NAVA mit im Mittel 40 mmHg, sondern ebenso unter PSV mit 41 mmHg ideal eingestellt. Dies ist von besonderer Bedeutung, da der  $\text{P}_a\text{CO}_2$ -Wert die führende Regelgröße innerhalb der Atemregulation einnimmt und den stärksten Atemantrieb darstellt (s. Kapitel 1.2). Erhöht sich der arterielle  $\text{CO}_2$ -Wert beispielsweise infolge einer insuffizienten Expiration durch eine verkürzte Expirationszeit, so kann subjektiv ein stark beklemmendes Gefühl des Erstickens mit maßgeblich reduziertem Komfort des Patienten hervorgerufen werden (Klinke und Silbernagl 2001).

Bezüglich des  $\text{P}_a\text{O}_2$ -Wertes, dessen Normwert bei etwa 95 mmHg liegt, zeichnet sich unter NAVA im Vergleich zu PSV bei gleicher  $\text{FiO}_2$  von 40,45% die Tendenz zu einer leicht verbesserten Oxygenierung ab. Während unter PSV im Mittel 93,5 mmHg gemessen wurden, ist unter NAVA ein leichter Anstieg auf im Mittel 96,5 mmHg zu verzeichnen. Im Vergleich dazu fallen die  $\text{P}_a\text{O}_2$ -Werte einer NIV-Studie von Piquilloud et al. (2012) mit 77 mmHg unter NAVA und 78 mmHg unter PSV deutlich geringer aus. Zudem sind dort die  $\text{P}_a\text{CO}_2$ -Werte von 54 mmHg unter NAVA und 53 mmHg unter PSV bei jedoch normalem pH-Wert von 7,37 in beiden Modi im Verhältnis zu unseren Werten erhöht. Der Grund hierfür könnte sein, dass der AI mit 4,9% unter NAVA und 15,8% unter PSV deutlich höher ausfällt als in unserer Studie (1,6% NAVA, 2,4% PSV) (Piquilloud et al. 2012). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine höhere Synchronität

durchaus zu einer Verbesserung des Gasaustausches mit dem gewünschten Resultat einer besseren arteriellen Oxygenierung führt und der ausbleibende positive Effekt von NAVA im Vergleich zu PSV in unserer Studie darauf zurückzuführen ist, dass die Parameter bereits für beide Modi nahezu optimal eingestellt wurden.

Zudem erfolgte die Aufzeichnung der Studie nach anfänglicher Stabilisation der Beatmung unter NIV. Womöglich besteht ein positiver Einfluss von NAVA vor allem in der initialen Phase der Beatmung, sodass sich die Blutgaswerte und der Blut-pH-Wert bis zu dem Zeitpunkt des Aufzeichnungsbeginnes bereits verbessert haben könnten.

Auch die klinische Toleranz des Patienten für die NIV ist ein wichtiger Vorhersagewert für den Therapieerfolg. So konnten Carlucci et al. (2001) zeigen, dass eine geringe Toleranz signifikant mit einem höheren Risiko einer sekundär notwendigen Intubation verbunden ist und damit einen Misserfolg der NIV darstellt. Einer der Schlüsselfaktoren für einen guten Patientenkomfort ist die optimale Synchronität zwischen Patient und Beatmungsgerät (Carlucci et al. 2001; Mas und Masip 2014). Laut Carlucci et al. (2013) weisen Patienten mit ineffektiven Atembemühungen eine niedrigere Toleranz der NIV als synchron beatmete Patienten auf. Oliva et al. (2012) fanden zudem heraus, dass eine höhere Synchronität zu geringerem psychologischem Stress führt und somit die Dauer der mechanischen Beatmung und der Krankenhausaufenthalt verkürzt werden können.

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass das mittlere inspiratorische Triggerdelay mit 266 ms unter PSV signifikant länger ausfällt als unter NAVA mit 111 ms. Im Vergleich zu diesen Werten beträgt die natürliche Verzögerung zwischen dem neuralen Inspirationsimpuls und dem Beginn der Inspiration bei gesunden Patienten ohne Atemunterstützung lediglich 20 ms (Verbrugge und Jorens 2011).

Darüber hinaus liegt das Triggerdelay unter PSV oberhalb der bewussten Wahrnehmungsgrenze des Patienten von etwa 150 ms, sodass die Verzögerung zwischen dem neuralen Inspirationsbeginn und dem Einsetzen der DU durch das Beatmungsgerät vom Patienten bewusst wahrgenommen werden kann (Whitelaw et al. 1975). Dies kann zu einem beklemmenden Gefühl der Dyspnoe führen und den Beatmungskomfort drastisch senken. NAVA hingegen beeinflusst die Beatmungstoleranz potentiell positiv, da das Delay durch den EAdi-basierten Triggermechanismus auf 111 ms gesenkt werden konnte und damit unterhalb der bewussten Wahrnehmungsgrenze des Patienten liegt. Auch eine verspätete Beendigung der DU durch das Beatmungsgerät kann ursächlich für einen verminderten Beatmungskomfort sein, da der Patient durch aktive Expirationsbemühungen versucht die in die neurale Expirationszeit andauernde DU zu

beenden (Mehta und Hill 2001). Dieses Ankämpfen gegen das Beatmungsgerät verursacht eine erhöhte Atemarbeit mit vermindertem Komfort (Calderini et al. 1999). Trotz signifikant verkürzten inspiratorischen und expiratorischen Delays und dem Ausbleiben ineffektiver Atembemühungen unter NAVA, zeigen die Ergebnisse der Fragebögen und der VAS für beide Beatmungsmodi eine gute Toleranz der Patienten. So wird die Beatmung in etwa 70% der Fälle sowohl unter NAVA als auch unter PSV als Atemerleichterung angesehen. Der Grund hierfür könnte sein, dass in dieser Studie für beide Modi eine sehr synchrone Patienten-Respirator-Interaktion erzielt werden konnte. Vignaux et al. (2009) konnten feststellen, dass Patienten mit einem AI <10% einen signifikant höheren Komfort anhand der VAS zeigen als schwer asynchron beatmete Patienten mit einem AI >10%. Die Auswertung der VAS dieser Studie hingegen zeigt keinen Unterschied für PSV und NAVA. Der Grund könnte sein, dass der AI bei uns für beide Beatmungsmodi weit unter der 10%-Grenze liegt. Darüber hinaus konnten die maßgeblich zum Diskomfort beitragenden IE in unserer Studie unter NAVA zwar gänzlich vermieden, aber auch unter PSV mit 0,26 Events/ Min im Vergleich zu vorherigen Studien fast halbiert werden (0,5 IE/ Min in der Studie von Piquilloud et al. 2012). Aus den genannten Gründen fällt der Unterschied zwischen NAVA und PSV womöglich zu gering für ein subjektiv unterschiedliches Empfinden bei den Patienten aus.

Zudem haben die Probanden dieser Studie keine längerfristige Erfahrung mit maschineller Beatmung, sodass sie womöglich nicht in der Lage waren die subtilen Unterschiede zwischen PSV und NAVA subjektiv wahrzunehmen. Chronisch beatmungspflichtige Patienten, wie z. B. Patienten mit COPD, sind hingegen oft an die Maskenbeatmung gewöhnt und wären vermutlich sensitiver in der Lage den Beatmungskomfort differenziert zu beurteilen.

Darüber hinaus haben neben der Synchronität in der Patienten-Respirator-Interaktion weitere Faktoren einen Einfluss auf den Patientenkomfort, die im Zusammenspiel das Wohlbefinden der Probanden auf der Intensivstation beeinflussen. So trägt auch das gewählte Interface zur Toleranz und Dauer der NIV-Beatmung bei (Navalesi et al. 2000; Nava et al. 2012). Am häufigsten kommen Mund-Nasen-Masken zum Einsatz, die jedoch aufgrund von Leckagen, Augenirritationen oder Auslösen von Klaustrophobie oft den Beatmungskomfort des Patienten beeinträchtigen können (Chacur et al. 2011; Nava et al. 2012). Zudem verursacht ein starker Anpressdruck der Maske zur Minimierung der Leckagen das Auftreten von Druckulzera der Haut (Olivieri et al. 2016). Mehta und Hill

(2001) zufolge sind derartige Hautläsionen bei 20-34% der Patienten und ein masken-assoziiertes Diskomfort bei 30-50% der Patienten festzustellen.

Leckagen beeinflussen vor allem die pneumatische Steuerung unter PSV negativ. Im NAVA-Modus hingegen wird das Beatmungsgerät durch das EAdi-Signal gesteuert, sodass die Entlastung der Atemmuskulatur und Aufrechterhaltung der Synchronität unter NAVA auch mit einem Interface mit hoher Leckage gewährleistet bleibt (Beck et al. 2007). Daraus ergibt sich der Vorteil, dass der Anpressdruck der Maske reduziert und somit potentiell das Auftreten von Druckulzera der Haut, Klaustrophobie oder Diskomfort gemindert werden könnte.

Ebenso könnten unter NAVA andere Interfaces mit höherer Leckage, wie der Beatmungshelm, die totale Gesichtsmaske oder die Nasenmaske zum Einsatz kommen, mit deren Anwendung Hautulzera vermieden und die Kommunikationsfähigkeit und das Sichtfeld uneingeschränkt erhalten bleiben können. Somit besteht potentiell ein höherer Komfort als unter der Mund-Nasen-Maske, was auch die Toleranz für die NIV-Beatmung steigern könnte (Criner et al. 1994). So konnten Antonelli et al. (2002) zeigen, dass bei der Anwendung von Beatmungshelmen die NIV bei keinem Patienten aufgrund von Diskomfort scheiterte. Bei der Beatmung mit einer Mund-Nasen-Maske hingegen musste bei 38% der Patienten zur invasiven Beatmung gewechselt werden. Im herkömmlichen pneumatisch regulierten PSV-Modus konnte sich die Anwendung dieser Interfaces jedoch aufgrund einer beeinträchtigten Patienten-Respirator-Interaktion durch die hohen Leckagen bisher nicht durchsetzen.

Zudem hat sich herausgestellt, dass Beatmungshelme in der Reduktion der Atemarbeit im Vergleich zu Masken weniger effektiv sind (Navalesi et al. 2007). Aufgrund des höheren Volumens ergibt sich bei dem Helm ein größerer Totraum mit einer Beeinträchtigung der Druckerzeugung, da die Dauer bis zum Erreichen des eingestellten Zieldrucks zunimmt (Nava et al. 2012). Im herkömmlichen PSV-Modus resultieren daher vergrößerte inspiratorische Delays und eine höhere Rate an Asynchronitäten (Cammarota et al. 2016). Auch die Nasenmasken werden zwar sehr gut von den Patienten toleriert, wiesen jedoch bisher unter PSV durch hohe Leckagen bei Mundatmung eine beeinträchtigte Synchronität in der Patienten-Respirator-Interaktion auf (Navalesi et al. 2000; Gregoretti et al. 2002). Aufgrund der pneumatischen Unabhängigkeit der EAdi-basierten Steuerung sind diese Aspekte im NAVA-Modus jedoch vernachlässigbar. So wiesen Moerer et al. (2008) in einer Studie bereits nach, dass der Einsatz von

Beatmungshelmen unter NAVA eine signifikant bessere Synchronität im Vergleich zum pneumatischen PSV-Modus aufweist.

Inhalt zukünftiger Studien könnte es daher sein, die Synchronität in der Patienten-Respirator-Interaktion mit den gut tolerierten neuartigen Interfaces wie dem Beatmungshelm, der totalen Gesichtsmaske oder der Nasenmaske unter NAVA im Vergleich zu PSV zu testen und die Auswirkungen auf den Komfort und die Toleranz im Vergleich zur herkömmlichen Mund-Nasen-Maske zu untersuchen.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der Beatmungskomfort mit der gelieferten Höhe der DU zusammenhängt (Vaschetto et al. 2014). Laut Chonan et al. (1990) nimmt die Intensität an Diskomfort auch zu, wenn das gelieferte Beatmungsmuster von der Spontanatmung des Patienten abweicht. Vitacca et al. (2004) konnten zeigen, dass das subjektiv vom Patienten empfundene Gefühl der Dyspnoe sowohl mit sehr geringen als auch sehr hohen Leveln an DU korreliert. Auch Moerer et al. (2008) zufolge nimmt der Beatmungskomfort mit steigender DU bei gleichbleibender Atemfrequenz ab. Im Gegensatz zu PSV, bei der die gelieferte DU auf dem eingestellten Level konstant bleibt, erfolgt bei der EAdi-basierter Steuerung im NAVA-Modus eine stetige Anpassung der Höhe der DU an die aktuelle EAdi-Signalstärke und entspricht daher eher dem aktuellen Atembedarf des Patienten. Auf diese Weise gelingt eine Adaptation an die physiologische Atemmechanik des Patienten, was potentiell einen positiven Einfluss auf den Beatmungskomfort des Patienten hat.

Unter NAVA ist jedoch im Gegensatz zu PSV die Anlage des nasogastralen EAdi-Katheters eine Voraussetzung für die Beatmungssteuerung und kann potentiell den Diskomfort des Patienten erhöhen (Moerer et al. 2008). Dieser Aspekt kann aber vernachlässigt werden, da eine Magensonde zum postoperativen und pflegerischen Standard auf einer Intensivstation gehört und damit auch unter PSV Anwendung findet. Da die Sonde die Abdichtfähigkeit der Maske beeinträchtigt, kann sie bei der pneumatischen Triggerung zudem das Auftreten von Leckagen begünstigen und somit einen negativen Einfluss auf die Synchronität zwischen Patient und Beatmungsgerät haben. Unter NAVA sind Leckagen vernachlässigbar, da sie keinen Einfluss auf die Steuerung des Beatmungsgerätes haben.

Auch die Befeuchtung der gelieferten Atemgase spielt eine Rolle bezüglich des Beatmungskomforts des Patienten. So konnten Lellouche et al. (2009) zeigen, dass Atemgase mit einer Feuchtigkeit von 15 oder 30 mgH<sub>2</sub>O/l signifikant besser toleriert werden als mit einem Gehalt von 5 mgH<sub>2</sub>O/l, da die induzierte Mundtrockenheit und die

---

Austrocknung der Mukosa der oberen Atemwege den Komfort drastisch herabsetzen. Zudem haben der Allgemeinzustand des Patienten, die zugrundeliegende Erkrankung oder eine suffiziente Schmerzausschaltung einen Einfluss auf den Patientenkomfort. Ein multimorbider Patient mit insuffizienter Analgesie beispielsweise würde auch eine optimal synchrone Maskenbeatmung womöglich als unangenehm bewerten.



## 5 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es zu testen, ob die Beatmung unter NAVA die Patienten-Respirator-Interaktion im NIV-Modus im Vergleich zur herkömmlichen, pneumatisch getriggerten druckunterstützten Beatmung (Modus PSV) verbessern kann. Darüber hinaus interessierte es uns, ob NAVA den subjektiven Beatmungskomfort des Patienten erhöht und somit einen positiven Einfluss auf die Toleranz der maschinellen Beatmung und damit die Prognose des Patienten hat.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen eine signifikant verbesserte Synchronität zwischen Patient und Beatmungsgerät unter NAVA im Vergleich zu PSV, was die Ergebnisse vorheriger Studien stützt. Das inspiratorische Delay fällt im NAVA-Modus signifikant geringer aus, da die EAdi-basierte Triggerung der Druckunterstützung früher auf den Inspirationsbeginn des Patienten erfolgt als bei der pneumatischen Triggerung. Durch Überlagerungen des EKG-Signals mit der elektromyographisch abgeleiteten Zwerchfellaktivität ist ein EAdi-Signal jedoch nicht immer aus dem Rohsignal generierbar. Dies betrifft insbesondere die Triggerphase, während der ein Ausfall des Rohsignals nicht mathematisch korrigiert werden kann. Aufgrund dieser Tatsache, ist auch unter NAVA in einigen Atemzügen eine Verzögerung im Triggerprozess der Inspiration festzustellen. In diesen signalüberlagerten Atemzügen wird das Beatmungsgerät gemäß des „*first-come-first-serve*“-Algorithmus pneumatisch durch den integrierten Back-Up-Modus gesteuert.

Bezogen auf die Beendigung der DU wird unter NAVA eine zum neuralen Inspirationsende signifikant synchronere Atemunterstützung als unter PSV festgestellt, was im Zusammenspiel mit dem optimierten Triggerprozess der Inspiration zu einer effektiveren Druckunterstützung und somit Reduktion der erforderlichen Atemarbeit führt. Sowohl der Asynchronisations- als auch der NeuroSync-Index reduzieren sich unter NAVA im Vergleich zu PSV. Ineffektive Atembemühungen, die schwerste Form aller Asynchronitäten, können in unserer Untersuchung unter NAVA sogar gänzlich vermieden werden. Aber auch für den PSV-Modus zeigt das Ergebnis dieser Studie mit den von uns gewählten Einstellungen im Vergleich zu vorherigen Studien eine gute Synchronität in der Patienten-Respirator-Interaktion, sodass der Beatmungskomfort für beide Modi überwiegend positiv bewertet wird.

Aufgrund der verbesserten Synchronität in der Patienten-Respirator-Interaktion verspricht man sich in der klinischen Anwendung durch NAVA vor allem für Patienten mit respiratorischen Vorerkrankungen wie einer schweren COPD oder einem akuten Lungenschaden (ARDS) eine effiziente und lungenschonende Beatmung. Aufgrund der veränderten Lungenmechanik führt die pneumatische Triggerung gerade bei diesen Patienten häufig zu schweren Asynchronitäten mit einer verminderten Prognose. Auch im Weaning-Prozess von Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Postextubationsversagen verspricht man sich durch die Anwendung von NAVA aufgrund der aufgeführten Vorteile einen höheren Behandlungserfolg.

Für die Zukunft wäre es sinnvoll, weitere Studien über die artifiziellen Plateau-Phasen im EAdi-Signal durch Signalüberlagerungen zu erheben und Methoden zu entwickeln, die ihr Auftreten reduzieren könnten. Es ist zu empfehlen den EAdi-True-Wert für alle Vergleichsmessungen zwischen NAVA und PSV zu ermitteln und zu berichten. Darüber hinaus wäre es interessant weitere Vergleichswerte zu erheben, wie beispielsweise die elektrische Aktivität des Atemzentrums oder des N. Phrenicus abzuleiten.

Weiterhin könnte es Inhalt zukünftiger NIV-Studien sein, die Anwendung von NAVA in einer reinen COPD-Patientengruppe oder bei Patienten mit schwerer ARDS zu testen oder einen Vergleich einer COPD- bzw. ARDS-Gruppe mit einer Kontrollgruppe durchzuführen. Zudem könnten weitere Studien erhoben werden, die den Einsatz von NIV-NAVA im Weaning von Patienten mit einem hohen Risiko für ein Postextubationsversagen testen.

## 6 Anhang

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1 Patient X												
2												
3 Datum	TT.MM.											
4 Uhrzeit	18:20	18:25	18:30	18:35	18:40			19:10	19:15	19:20	19:25	19:30
5 Alter [a]	83											
6 Geschlecht	2											
7 Körpergröße [cm]	178											
8 Gewicht [kg]	60											
9 Lage der Navasonde [cm]	65											
10												
11 Blutdruck syst. [mmHg]	122	120	124	123	115			114	116	124	121	120
12 Blutdruck diast. [mmHg]	59	59	60	60	55			55	54	59	57	58
13 Herzfrequenz [1/min]	63	71	80	66	80			68	68	70	77	77
14 Beatmungsmodus	1	1	1	1	1			2	2	2	2	2
15 Atemfrequenz [1/min]	24	12	18	19	11			11	11	13	14	11
16 Atemzugvolumen [ml]	659	759	286	860	726			723	753	308	791	736
17 FiO <sub>2</sub> [%]	40	40	40	40	40			40	40	40	40	40
18 PEEP [mmHg]	6	6	6	6	6			6	6	6	6	6
19 Δ ASB [mmHg]								6	6	6	6	6
20 P <sub>max</sub> [mmHg]	16	16	11	16	16			13	12	13	12	12
21 Nava-Pegel [μV/cmH <sub>2</sub> O]	1	1	1	1	1							
22 EAdi-Signal [μV]	7,2	8,9	7,6	8,8	7,9			11	11	14	11	12
23 BGA												
24 pH	7,47					7,47		7,48				7,49
25 pCO <sub>2</sub> [mmHg]	32					33		34				31
26 pO <sub>2</sub> [mmHg]	78					86		115				70
27 Hb [mg/dl]	9,2					9		9,1				9
28 MetHb [%]	0,6					1		0,7				0,9
29 COHb [%]	2,8					2,6		2,7				2,8
30 SaO <sub>2</sub> [%]	98,4					98,7		99,8				97,3
31 Kalium [mmol/l]	3,8					3,8		3,8				4
32 Natrium [mmol/l]	152					153		154				153
33 Calcium [mmol/l]	1,11					1,09		1,12				1,13
34 Glukose [mg/dl]	110					112		113				108
35 Lactat [mg/dl]	0,9					0,7		0,7				0,8
36 BE [mmol/l]	-0,4					1,1		1,8				0,3
37 HCO <sub>3</sub> aktuell	23,3					24,6		25,3				23,6
38 SAPS II - Score												
39 Alter [a]	83											
40 Herzfrequenz [1/min]	119											
41 RR syst. [mmHg]	77											
42 Temperatur [°C]	37,30											
43 maschinelle Beatmung	1											
44 PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg]	179											
45 Urinmenge [l/d]	60											
46 Harnstoff N [mg/dl]	22											
47 Leukozyten [x 1000/μl]	9,9											
48 Kalium [mmol/l]	4,3											
49 Natrium [mmol/l]	135											
50 Bicarbonat [mmol/l]	21											
51 Bilirubin [mg/dl]	2,1											

Abbildung A.1: Tabelle zur Dokumentation der Patientendaten

Vorbereitete Excel-Tabelle zur Dokumentation der Beatmungs- und Kreislaufparameter während der Messdurchläufe, exemplarisch ausgefüllt für je eine Messung im NAVA- (1) bzw. PSV-Modus (2).

Nichtinvasive Beatmung mit „Neurally adjusted ventilatory assist“ (NAVA) im Vergleich zur druckassistierten Beatmung nach Extubation bei Patienten mit Indikation zur nichtinvasiven Beatmung

Studien-Patient Nr.:

Datum:

## Patienten-Fragebogen

### Modus 1

Erleichtert Ihnen die Maskenbeatmung das Atmen?  ja  nein

Haben Sie das Gefühl, dass Sie nicht gut ausatmen können?  ja  nein

Reagiert das Gerät zu schnell/ zu langsam?  
(Passt sich der Beatmungsrhythmus Ihren Atemanstrengungen an)  ja  nein

Kommt zu viel/ zu wenig Luft?  ja  nein

Haben Sie das Gefühl, dass die Maske leicht undicht wird/  
dass zu viel Luft entweicht?  ja  nein

Abbildung A.2: Patienten-Fragebogen

Vorbereiteter Patienten-Fragebogen für beide Beatmungsmodi (Modus 1 und 2)

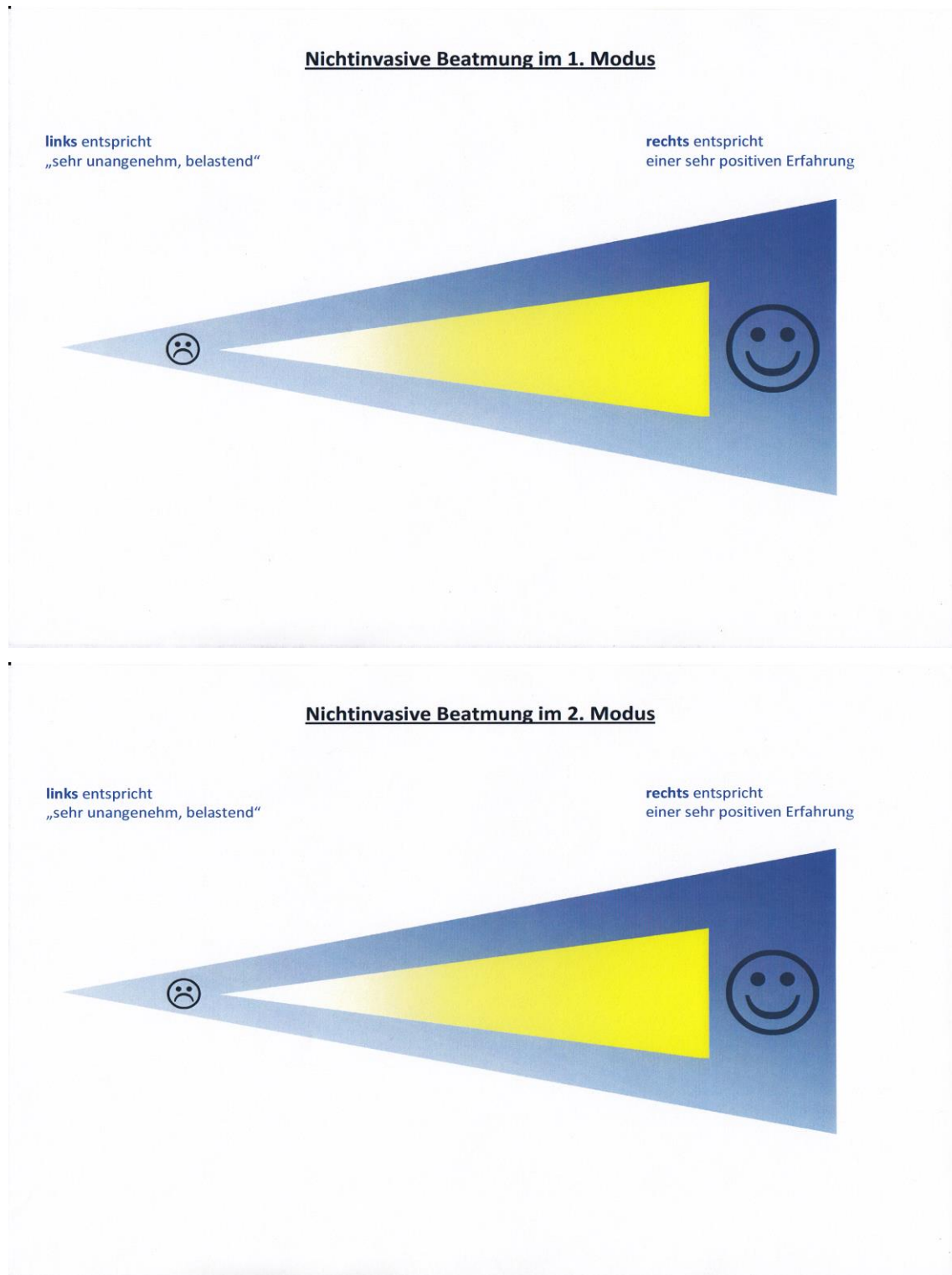


Abbildung A.3: Visuelle Analogskala

## Konvertierung der Rohdaten

Die aufgezeichneten Rohdaten (binarys) wurden mit Hilfe des Programmes „ServoTracker 4.1“ in Excel-Dateien (nta-Dateien) konvertiert. Über die Applikation „Offline“ und „Split All Files“ wurden die zuletzt gemessenen Rohdaten ausgewählt und konvertiert. Für die weitere Auswertung konnte nach Starten der Software „NeuroVent Analysis“ über die Applikation „File“ die Option „Open ServoTracker File“ gewählt werden. Die auszuwertende Datei erschien im \*.nta Format und wurde anschließend als \*.ST1-Datei umbenannt und abgespeichert. Dann wurde die konvertierte Datei in der gleichen Software über die Applikation „File“ und „Open“ im \*.ST1-Format ausgewählt. Anschließend wurde im Menü über die Leiste „Analysis“ die Auswahl „Select Times“ getroffen und im Bereich „Analysis Settings“ der auszuwertende Zeitraum festgelegt. Über die Applikation „Advanced“ wurde dann der Punkt „Auto Detect Breath using Flow“ ausgewählt und der Prozentwert „% of Peak Flow“ auf 30 eingestellt. Ebenso wurde der Punkt „Auto Detect Breath using EAdi“ gewählt, der Grenzwert der Inspiration auf 0.5 gesetzt sowie der Punkt „Use EAdi as Primary Signal (For „Time Select“ only)“ bestimmt.

Anschließend wurde der Bereich „Auto Detect Cursors“ geöffnet und der Aspekt „%MaxFlow“ aus der Auswahl herausgenommen. Unter dem Bereich „Additional Cursors“ wurden folgende Cursor ergänzt: EAdiTrue, Press0Neg, Press0Pos, EndIPress, EndEPress, BegIVent sowie EndIVent.

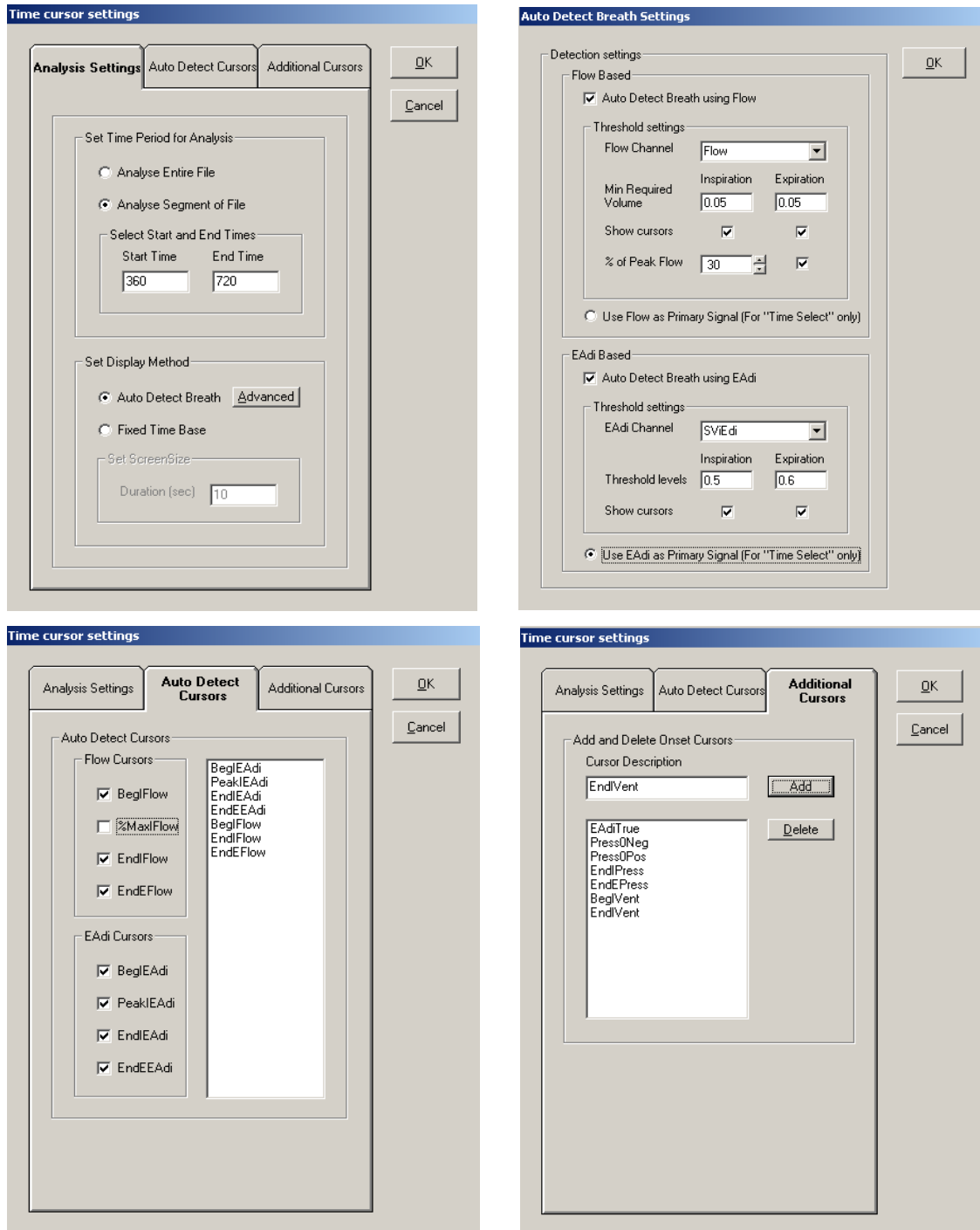


Abbildung A.4: Selbst angefertigte Bildschirmaufnahmen der Cursoreinstellungen

Gewählter Zeitraum (oben links), Triggereinstellungen (oben rechts), Cursoreinstellungen (unten links) und hinzugefügte Cursor (unten rechts).

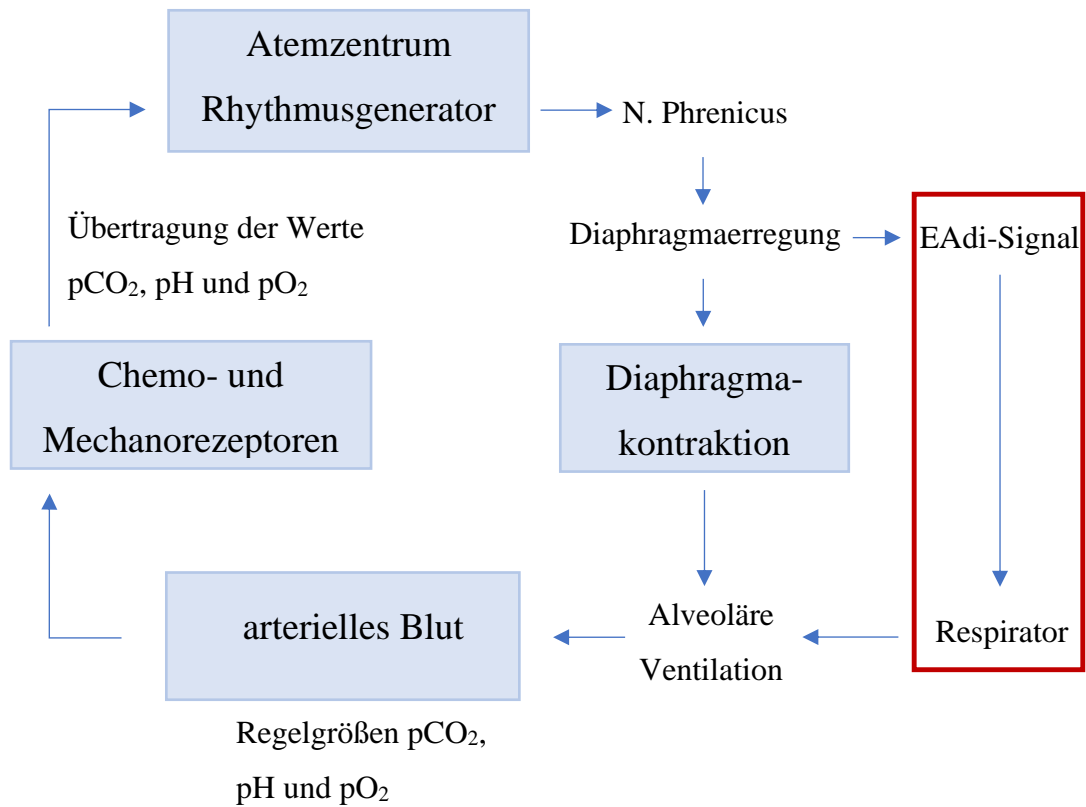


Abbildung A.5: Regelkreis der Atmung

Dargestellt ist der Regelkreis der Atmung mit den Regelgrößen  $p\text{CO}_2$ , pH und  $p\text{O}_2$ . Das EAdi-Signal unterliegt der direkten zentralen Steuerung des Atemzentrums, sodass eine Integration der Respiratorsteuerung (rot umrandet) in diesen Regelkreis gelingt. Auf diese Weise wird eine bedarfsadaptierte Beatmung ermöglicht.



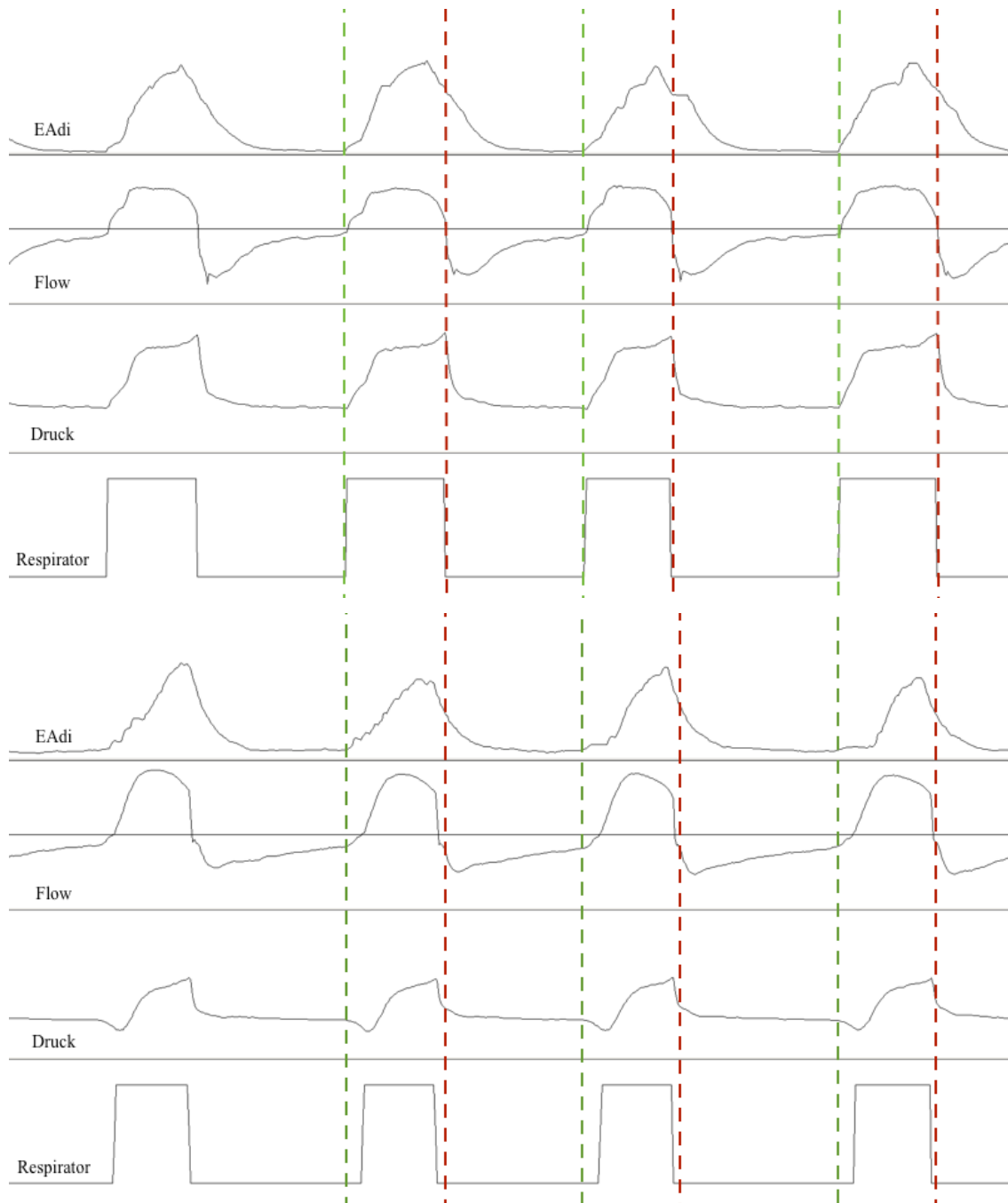


Abbildung A.6: Verlauf der Beatmung unter NAVA und PSV

Die Cursor zeigen den neuralen Inspirationsbeginn (grün gestrichelt) und den neuralen Expirationsbeginn (rot gestrichelt) unter NAVA (oben) und PSV (unten) an. Anhand dieser Übersicht wird die synchrone Beatmung unter NAVA deutlich mit verminderten inspiratorischen und expiratorischen Delays, eigene bearbeitete Bildschirmaufnahmen.

Tabelle A.1: Definition der verschiedenen Asynchronitäten

Art der Asynchronität	Definition
Ineffektive Trigger	Abrupter Druckabfall ( $\geq 0,5$ cmH <sub>2</sub> O) bei gleichzeitigem Flowabfall während der Expirationszeit (Absolutwert) ohne folgende Atemunterstützung durch das Beatmungsgerät zeigt an, dass die Einatembemühung des Patienten nicht erkannt wurde
Doppeltrigger	Zwei aufeinanderfolgende Atemzyklen, die durch eine Expirationszeit kürzer als die Hälfte der mittleren Inspirationszeit getrennt werden, zeigen an, dass der Atembedarf des Patienten nicht gedeckt wurde
Autotrigger	Eine Atemunterstützung durch das Beatmungsgerät ohne vorherigen Druckabfall in den Atemwegen zeigt an, dass der Atemzug nicht von dem Patienten getriggert wurde
Verkürzter Atemzug	Die Inspirationszeit ist kürzer als die Hälfte der mittleren Inspirationszeit
Verlängerter Atemzug	Die Inspirationszeit ist länger als die doppelte mittlere Inspirationszeit

Der Vergleich der Asynchronitäten zwischen Patient und Beatmungsgerät basiert auf der Analyse der gemessenen Druck- und Flowkurven nach Thille et al. (2006).

Tabelle A.2: Gegenüberstellung des Asynchronisationsindex und NeuroSync-Index

	<b>Asynchronisationsindex von Thille 2006</b>	<b>NeuroSync-Index von Sinderby 2013</b>
Verfahren	Asynchronitäten visuell ermittelt, auf Basis von Druck- und Flussignalen	Kurven automatisch und manuell ausgewertet, basierend auf dem EAdi-Signal und dem Respiratordruck
Korrespondierende Definitionen	Ineffektive Trigger	„EAdi-without-assist“: EAdi-Signal ohne Respiratorunterstützung
	Doppeltrigger	„Multiple-assist-during-EAdi“: klassifiziert als Dynssynchronität mit wiederholten Trigger- und Cycle-off-Fehlern
	Autotrigger	„Assist-without-EAdi“: Respiratorunterstützung ohne Patientenbedarf
	Kein Vergleichswert, da ohne EAdi-Signal ein Detektieren nicht möglich ist	„Multiple-EAdi-during-assist“: das Beatmungsgerät liefert eine Atemunterstützung für mehrere Atembemühungen
	Verkürzter Atemzug	Verspätete Triggerung und/ oder verfrühtes Cycling-Off
	Verlängerter Atemzug	Verfrühte Triggerung und/ oder verspätetes Cycling-Off
Indexberechnung	Anzahl aller Asynchronitäten dividiert durch die Atemfrequenz (Respiratorzyklen (getriggert oder nicht) + IE) x 100 >10% = schwere Asynchronität	Mittelwert aus allen auftretenden Asynchronitäten und Dyssynchronitäten für alle Events >33% = Dyssynchronität 100% = Asynchronität

Dargestellt ist der Vergleich des Asynchronisationsindex von Thille et al. (2006) mit dem NeuroSync-Index von Sinderby et al. (2013), IE= Ineffektive Atemanstrengungen.

Tabelle A.3: Patientendaten und Respiratoreinstellungen

<b>Pat. ID</b>	<b>Alter (a)</b>	<b>Geschlecht (m/w)</b>	<b>Sonde (cm)</b>	<b>PEEP (mmHg)</b>	<b>FiO<sub>2</sub> (%)</b>	<b>Rando- misierung</b>	<b>Körper- größe (cm)</b>	<b>Gewicht (kg)</b>
3	75	m	65	6	35	BA	182	115
5	69	w	63	5	35	BA	165	71
6	83	m	65	6	40	AB	178	60
7	60	m	69	8	40	BA	180	110
8	71	w	64	6	40	BA	160	62
10	74	m	64	5	40	BA	170	70
12	76	m	74	6	40	BA	175	85
13	74	m	63	6	40	AB	165	86
16	41	m	65	8	40	BA	183	75
17	67	m	65	5	40	AB	174	72
18	68	m	65	6	50	AB	168	94
19	55	m	63	6	40	AB	180	85
20	51	m	60	7	45	AB	175	105
21	44	m	66	6	35	AB	172	70
22	57	w	57	5	40	BA	170	75
23	74	w	69	6	40	AB	164	90
26	75	w	58	7	40	AB	158	87
28	46	m	68	7	50	BA	175	115
29	65	m	63	8	50	AB	180	108
30	71	m	75	5	40	AB	179	100
31	84	m	43	5	40	BA	168	80
32	73	m	64	8	40	BA	162	90

Detaillierte Darstellung aller Patientendaten und Respiratoreinstellungen, Randomisierung AB = 1. Messung Beginn NAVA, BA = 1. Messung Beginn PSV

Tabelle A.4: McNemar-Test Fragebögenauswertung

<b>Reihenfolge</b>	<b>F1_PSV &amp; F1_NAVA</b>	<b>F2_PSV &amp; F2_NAVA</b>	<b>F3_PSV &amp; F3_NAVA</b>	<b>F4_PSV &amp; F4_NAVA</b>
AB	p = 0,688 <sup>b</sup>	p = 1,000 <sup>b</sup>	p = 0,508 <sup>b</sup>	p = 0,453 <sup>b</sup>
BA	p = 1,000 <sup>b</sup>	p = 1,000 <sup>b</sup>	p = 0,344 <sup>b</sup>	p = 1,000 <sup>b</sup>

Vergleich der Beantwortung der dichotomen Variablen F1-F4 zwischen NAVA und PSV.  
<sup>b</sup> = verwendete Binomialverteilung, angegeben ist der p-Wert als exakte Signifikanz (2-seitig).  
 (AB = Beginn mit NAVA, BA = Beginn mit PSV), F1 = erleichtert Maskenbeatmung das Atmen?  
 F2 = schlechte Ausatmung? F3 = Gerät zu schnell/ zu langsam? F4 = zu viel/zu wenig Luft? F5 = Maske undicht?

Tabelle A.5: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalysen

	<b>Haupteffekt Modus</b>	<b>Interaktion Modus und Reihenfolge</b>
pH	F (1,21) = 2,321, p = 0,143, $\eta^2 = 0,100$	F (1,21) = 0,389, p = 0,540, $\eta^2 = 0,018$
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	F (1,21) = 2,865, p = 0,105, $\eta^2 = 0,120$	F (1,21) = 0,355, p = 0,558, $\eta^2 = 0,017$
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	F (1,21) = 1,258, p = 0,275, $\eta^2 = 0,057$	F (1,21) = 0,248, p = 0,623, $\eta^2 = 0,012$
TI	F (1,21) = 0,344, p = 0,564, $\eta^2 = 0,016$	F (1,21) = 1,603, p = 0,219, $\eta^2 = 0,071$
TE	F (1,21) = 2,483, p = 0,130, $\eta^2 = 0,106$	F (1,21) = 1,067, p = 0,313, $\eta^2 = 0,048$
TTOT	F (1,21) = 1,406, p = 0,249, $\eta^2 = 0,063$	F (1,21) = 2,408, p = 0,136, $\eta^2 = 0,103$
NPS	F (1,21) = 89,041, p < 0,001, $\eta^2 = 0,809^*$	F (1,21) = 0,729, p = 0,403, $\eta^2 = 0,034$
Td <sub>insp1</sub>	F (1,21) = 48,710, p < 0,001, $\eta^2 = 0,699^*$	F (1,21) = 1,916, p = 0,181, $\eta^2 = 0,084$
Td <sub>insp2</sub>	F (1,21) = 85,456, p < 0,001, $\eta^2 = 0,803^*$	F (1,21) = 0,986, p = 0,332, $\eta^2 = 0,045$
Td <sub>exp</sub>	F (1,21) = 11,399, p = 0,003, $\eta^2 = 0,352^*$	F (1,21) = 0,515, p = 0,481, $\eta^2 = 0,024$
Delay- Resp1	F (1,21) = 15,808, p = 0,001, $\eta^2 = 0,429^*$	F (1,21) = 0,906, p = 0,352, $\eta^2 = 0,041$
Delay- Resp2	F (1,21) = 46,999, p < 0,001, $\eta^2 = 0,691^*$	F (1,21) = 0,005, p = 0,944, $\eta^2 = 0,000$
Delay- Resp3	F (1,21) = 13,546, p = 0,001, $\eta^2 = 0,392^*$	F (1,21) = 0,879, p = 0,359, $\eta^2 = 0,040$

Dargestellt sind die Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalysen mit Messwiederholung für den Haupteffekt Modus und die Interaktion zwischen Modus und Reihenfolge. Signifikante Ergebnisse sind mit \* gekennzeichnet.

## 7 Literaturverzeichnis

Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Gregoretti C, Pennisi MA, Costa R, Severgnini P, Chiaranda M, Proietti R (2002): New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet, a pilot controlled trial. *Crit Care Med* 30, 602–608

Barwing J, Ambold M, Linden N, Quintel M, Moerer O (2009): Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med* 35, 1809-1814

Beck J, Tucci M, Emeriaud G, Lacroix J, Sinderby C (2004): Prolonged neural expiratory time induced by mechanical ventilation in infants. *Pediatr Res* 55, 747–754

Beck J, Brander L, Slutsky AS, Reilly MC, Dunn MS, Sinderby C (2007): Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in rabbits with acute lung injury. *Intensive Care Med* 34, 316–323

Bellani G, Coppadoro A, Patroniti N, Turella M, Arrigoni Marocco S, Grasselli G, Mauri T, Pesenti A (2014): Clinical assessment of auto-positive end-expiratory pressure by diaphragmatic electrical activity during pressure support and neurally adjusted ventilatory assist. *Anesthesiology* 121, 563–571

Blanch L, Villagra A, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, Lujan M (2015): Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med* 41, 633-641

Brander L, Leong-Poi H, Beck J, Brunet F, Hutchison SJ, Slutsky AS (2009): Titration and implementation of neurally adjusted ventilatory assist in critically ill patients. *Chest* 135, 695-703

Breatnach C, Conlon NP, Stack M, Healy M, O’Hare BP (2010): A prospective crossover comparison of neurally adjusted ventilatory assist and pressure-support ventilation in a pediatric and neonatal intensive care unit population. *Pediatr Crit Care Med* 11, 7–11

Burchardi H, Kuhlen R, Schönhofer B, Müller E, Criée C, Welte T (2002): Nicht-invasive Beatmung Konsensus-Statement zu Indikation, Möglichkeiten und Durchführung bei der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Anaesthesist* 51, 33–41

Calderini E, Confalonieri M, Puccio PG, Francavilla N, Stella L, Gregoretti C (1999): Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger. *Intensive Care Med* 25, 662–667

Cammarota G, Longhini F, Perucca R, Ronco C, Colombo D, Messina A, Vaschetto R, Navalesi P (2016): New setting of neurally adjusted ventilatory assist during noninvasive ventilation through a helmet: *Anesthesiology* 125, 1181–1189

Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L (2001): Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 874–880

Carlucci A, Pisani L, Ceriana P, Malovini A, Nava S (2013): Patient-ventilator asynchronies: may the respiratory mechanics play a role? *Crit Care* 17, R54

Carteaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, Vignaux L, Jolliet P, Thille AW, Richard JCM, Brochard L (2012): Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation. *Chest* 142, 367–376

Chacur FH, Vilella Felipe LM, Fernandes CG, Lazzarini LCO (2011): The total face mask is more comfortable than the oronasal mask in noninvasive ventilation but is not associated with improved outcome. *Respiration* 82, 426–430

Chao DC, Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M (1997): Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest* 112, 1592–1599

Chonan T, Mulholland MB, Altose MD, Cherniack NS (1990): Effects of changes in level and pattern of breathing on the sensation of dyspnea. *J Appl Physiol* 69, 1290–1295

Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, Lucia M, Corte FD, Navalesi P (2008): Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 34, 1010-1018

Criner GJ, Travaline JM, Brennan KJ, Kreimer DT (1994): Efficacy of a new full face mask for noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 106, 1109–1115

Delisle S, Ouellet P, Bellemare P, Tétrault JP, Arsenault P (2011): Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison between NAVA and PSV modes. *Ann Intensive Care* 1, 42

Dembinski R, Rossaint R (2008): Ventilatorassozierte Pneumonie. *Anaesthesist* 57, 825-839

Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L (2006a): Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 32, 1756–1765

Demoule A, Girou E, Richard JC, Taillé S, Brochard L (2006b): Increased use of noninvasive ventilation in french intensive care units. *Intensive Care Med* 32, 1747–1755

Doorduyn J, Hees HW, Hoeven JG, Heunks LM (2013): Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 187, 20-27

Doorduyn J, Sinderby CA, Beck J, van der Hoeven JG, Heunks LM (2014): Automated patient-ventilator interaction analysis during neurally adjusted non-invasive ventilation and pressure support ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care* 18, 550

Ducharme-Crevier L, Beck J, Essouri S, Jouvét P, Emeriaud G (2015): Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) allows patient-ventilator synchrony during pediatric noninvasive ventilation: a crossover physiological study. *Crit Care* 19, 44



Epstein SK (2012): How often does patient-ventilator asynchrony occur and what are the consequences? *Respir Care* 56, 25-38

Evans TW (2001): International consensus conferences in intensive care medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 27, 166–178

Gentile MA (2011): Cycling of the mechanical ventilator breath. *Respir Care* 56, 52–60

Georgopoulos D, Prinianakis G, Kondili E (2005): Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. *Intensive Care Med* 32, 34–47

Gregoretti C, Confalonieri M, Navalesi P, Squadrone V, Frigerio P, Beltrame F, Carbone G, Conti G, Gamna F, Nava S, et al. (2002): Evaluation of patient skin breakdown and comfort with a new face mask for non-invasive ventilation: a multi-center study. *Intensive Care Med* 28, 278–284

Heulitt MJ, Clement KC, Holt SJ, Thurman TL, Jo C-H (2012): Neurally triggered breaths have reduced response time, work of breathing, and asynchrony compared with pneumatically triggered breaths in a recovering animal model of lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 13, e195–203

Hill LL, Pearl RG (2000): Flow triggering, pressure triggering and auto triggering during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 28, 579-581

Inata Y, Takeuchi M (2018): Ventilator auto-triggering by cardiac electrical activity during noninvasive ventilation with neurally adjusted ventilatory assist. *Clin Case Rep* 6, 1379–1380

Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C, Bouyabrine H, Courouble P, Koechlin-Ramonatxo C, Sebbane M et al. (2011): Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 183, 364–371

Jolliet P, Tassaux D (2006): Clinical review: patient-ventilator interaction in chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care* 10, 236

Jones ML, Bai S, Thurman TL, Holt SJ, Heulitt MJ, Courtney SE (2018): Comparison of work of breathing between noninvasive ventilation and neurally adjusted ventilatory assist in a healthy and a lung-injured piglet model. *Respir Care* 63, 1478–1484

Jung JH, Lim YH, Lee JW, Choi WA, Suh MR, Kang SW (2018): Remarkable improvement in a very severe chronic obstructive pulmonary disorder patient after use of noninvasive intermittent positive pressure ventilator: A case report. *Medicine (Baltimore)* 97, e12877

Kacmarek RM, Pirrone M, Berra L (2015): Assisted mechanical ventilation: the future is now! *BMC Anesthesiol* 15, 1–3

Klinke R, Silbernagl S: *Lehrbuch der Physiologie*. 3. Auflage; Thieme, Stuttgart 2001

Köhnlein T, Welte T (2006): Nichtinvasive Beatmung. *Internist* 47, 917–928

Kondili E, Prinianakis G, Georgopoulos D (2003): Patient-ventilator interaction. *Br J Anaesth* 91, 106–119

Kondili E, Xirouchaki N, Georgopoulos D (2007): Modulation and treatment of patient-ventilator dyssynchrony. *Curr Opin Crit Care* 13, 84–89

Laghi F, Goyal A (2012): Auto-PEEP in respiratory failure. *Minerva Anesthesiol* 78, 201–221

Leiter JC, Manning HL (2010): The hering-breuer reflex, feedback control, and mechanical ventilation: the promise of neurally adjusted ventilatory assist: *Crit Care Med* 38, 1915–1916

Lellouche F, Maggiore SM, Lyazidi A, Deye N, Taillé S, Brochard L (2009): Water content of delivered gases during non-invasive ventilation in healthy subjects. *Intensive Care Med* 35, 987–995

Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P (2008): Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 358, 1327-1335

MacIntyre N (2013): Patient-ventilator trigger dys-synchrony: a common phenomenon with important implications. *Crit Care* 17, 157

Mas A, Masip J (2014): Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9, 837–852

Matthys H (Hrsg.): *Klinische Pneumologie mit 175 Tabellen*. 4. Auflage; Springer-Medizin, Heidelberg 2008

Mehta S, Hill NS (2001): Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 540–577

Moerer O, Beck J, Brander L, Costa R, Quintel M, Slutsky AS, Brunet F, Sinderby C (2008): Subject-ventilator synchrony during neural versus pneumatically triggered non-invasive helmet ventilation. *Intensive Care Med* 34, 1615–1623

Moerer O, Harnisch LO, Herrmann P, Zippel C, Quintel M (2016): Patient-ventilator interaction during noninvasive ventilation in simulated COPD. *Respir Care* 61, 15–22

Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S (2000): Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 55, 819-825

Murias G, Lucangelo U, Blanch L (2016): Patient-ventilator asynchrony. *Curr Opin Crit Care* 22, 53–59

Navalesi P, Longhini F (2015): Neurally adjusted ventilatory assist. *Curr Opin Crit Care* 21, 58–64

Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretti C, Nava S (2000): Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 28, 1785–1790

Navalesi P, Costa R, Ceriana P, Carlucci A, Prinianakis G, Antonelli M, Conti G, Nava S (2007): Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients: helmet versus facial mask. *Intensive Care Med* 33, 74–81

Nava S (2013): Behind a mask: tricks, pitfalls, and prejudices for noninvasive ventilation. *Respir Care* 58, 1367-1376

Nava S, Ceriana P (2004): Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care* 49, 295–303

Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, Beltrame F, Navalesi P (2005): Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients: *Crit Care Med* 33, 2465–2470

Nava S, Navalesi P, Gregoretti C (2012): Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care* 54, 71-84

Oczenski W, Andel H, Werba A (Hrsg.): *Atmen, Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. 9. Auflage; Thieme, Stuttgart 2012

Oliva P, Schuffelmann C, Gomez-Zamora A, Villar J, Kacmarek RM (2012): Asynchrony, neural drive, ventilatory variability and comfort: NAVA versus pressure support in pediatric patients. A non-randomized crossover trial. *Intensive Care Med* 38, 838-846

Olivieri C, Longhini F, Cena T, Cammarota G, Vaschetto R, Messina A, Berni P, Magnani C, Della Corte F, Navalesi P (2016): New versus conventional helmet for delivering noninvasive ventilation: A physiologic, crossover randomized study in critically ill patients. *Anesthesiology* 124, 101–108

Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S (2014): Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulm Med* 14, 19

Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ (1998): Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 158, 1471-1478

Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, Roeseler J, Sottiaux T, Laterre PF, Jolliet P, Tassaux D (2011): Neurally adjusted ventilatory assist improves patient–ventilator interaction. *Intensive Care Med* 37, 263–271

Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E, Lambermont B, Sottiaux T, Roeseler J (2012): Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. *Intensive Care Med* 38, 1624-1631

Plant P, Owen J, Elliott M (2000): Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 355, 1931–1935

Putensen C, Muders T, Varelmann D, Wrigge H (2006): The impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 12, 13-18

Rathgeber J, Baum J: Grundlagen der maschinellen Beatmung: Einführung in die Beatmung für Ärzte und Pflegekräfte; 47 Tabellen. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2010

Rossor TE, Hunt KA, Shetty S, Greenough A (2017): Neurally adjusted ventilatory assist compared to other forms of triggered ventilation for neonatal respiratory support. *Cochrane Database Syst Rev* 10, 1465-1858

Sassoon CS (2011): Triggering of the ventilator in patient-ventilator interactions. *Respir Care* 56, 39–51

Sassoon CS, Foster GT (2001): Patient-ventilator asynchrony. *Curr Opin Crit Care* 7, 28–33

Sassoon CSH, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC (2002): Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 92, 2585-2595

Schmidt M, Demoule A, Cracco C, Gharbi A, Fiamma MN, Straus C, Duguet A, Gottfried SB, Similowski T (2010): Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 112, 670–681

Sinderby C, Beck J (2013): Neurally adjusted ventilatory assist in non-invasive ventilation. *Minerva Anestesiol* 79, 915–925

Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S (1999): Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 5, 1433-1436

Sinderby C, Beck J, Spahija J, de Marchie M, Lacroix J, Navalesi P, Slutsky AS (2007): Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. *Chest* 131, 711–717

Sinderby C, Liu S, Colombo D, Camarotta G, Slutsky AS, Navalesi P, Beck J (2013): An automated and standardized neural index to quantify patient-ventilator interaction. *Crit Care* 17, R239

Spahija J, de Marchie M, Albert M, Bellemare P, Delisle S, Beck J, Sinderby C (2010): Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med* 38, 518-526

Tassaux D, Gainnier M, Battisti A, Jolliet P (2005): Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload. *Am J Respir Crit Care Med* 172, 1283–1289

Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L (2006): Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 32, 1515-1522

Thille AW, Cabello B, Galia F, Lyazidi A, Brochard L (2008): Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. *Intensive Care Med* 34, 1477–1486

Tobin MJ (2001): Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med* 344, 1986-1996

Tobin MJ, Jubran A, Laghi F (2001): Patient-ventilator interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 1059-1063

Tokioka H, Tanaka T, Ishizu T, Fukushima T, Iwaki T, Nakamura Y, Kosogabe Y (2001): The effect of breath termination criterion on breathing patterns and the work of breathing during pressure support ventilation. *Anesth Analg* 92, 161–165

Vaschetto R, De Jong A, Conseil M, Galia F, Mahul M, Coisel Y, Prades A, Navalesi P, Jaber S (2014): Comparative evaluation of three interfaces for non-invasive ventilation: a randomized cross-over design physiologic study on healthy volunteers. *Crit Care* 18, R2

Vassilakopoulos T (2008): Ventilator-induced diaphragm dysfunction: the clinical relevance of animal models. *Intensive Care Med* 34, 7–16

Verbrugghe W, Jorens PG (2011): Neurally adjusted ventilatory assist: a ventilation tool or a ventilation toy? *Respir Care* 56, 327–335

Vignaux L, Tassaux D, Jolliet P (2007): Performance of noninvasive ventilation modes on ICU ventilators during pressure support: a bench model study. *Intensive Care Med* 33, 1444–1451

Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, Brochard L, Jolliet P (2009): Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med* 35, 840-846

Vignaux L, Tassaux D, Carreaux G, Roeseler J, Piquilloud L, Brochard L, Jolliet P (2010): Performance of noninvasive ventilation algorithms on ICU ventilators during pressure support: a clinical study. *Intensive Care Med* 36, 2053–2059

Vignaux L, Grazioli S, Piquilloud L, Bochaton N, Karam O, Levy-Jamet Y, Jaecklin T, Tourneux P, Jolliet P, Rimensberger PC (2013): Patient-ventilator asynchrony during noninvasive pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist in infants and children: *Pediatr Crit Care Med* 14, e357–364

Vitacca M, Bianchi L, Zanotti E, Vianello A, Barbano L, Porta R, Clini E (2004): Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure support ventilation. *Chest* 126, 851–859

Westhoff M, Schönhofer B, Neumann P, Bickenbach J, Barchfeld T, Becker H, Dubb R, Fuchs H, Heppner H, Janssens U et al. (2015): Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie* 69, 719–756

Whitelaw WA, Derenne JP, Milic-Emili J (1975): Occlusion pressure as a measure of respiratory center output cm conscious man. *Respir Physiol* 23, 181–199

Windisch W (2008): Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur Respir J* 32, 1328-1336

Wit M, Miller KB, Green DA, Ostman HE, Gennings C, Epstein SK (2009): Ineffective triggering predicts increased duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 37, 2740-2745

Yamauchi LY, Figueiroa M, da Silveira LTY, Travaglia TCF, Bernardes S, Fu C (2015): Noninvasive positive pressure ventilation after extubation: features and outcomes in clinical practice. *Rev Bras Ter Intensiva* 27, 252–259

Yonis H, Crognier L, Conil JM, Serres I, Rouget A, Virtos M (2015): Patient-ventilator synchrony in neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) and pressure support ventilation (PSV): a prospective observational study. *BMC Anesth.* 15, 117



## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Mörer für die Überlassung des Themas und die kompetente Betreuung, die wertvollen Anregungen und die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Sehr herzlich danke ich Dr. Lars Harnisch für die ausgezeichnete Betreuung und seine große Hilfsbereitschaft bei der Beantwortung fachlicher und methodischer Fragestellungen. Einen besseren Betreuer kann man sich nicht wünschen.

Ich möchte mich ebenfalls ganz herzlich bei Dr. Ulrike Olgemöller bedanken, die mir besonders in der Anfangszeit zur Seite stand und mich bei der Durchführung der klinischen Studien bestens unterstützt hat.