

Häufigkeit und prognostische Rolle einer organisierenden Pneumonie
bei Patienten mit prolongiertem Weaning (Entwöhnung)
von der mechanischen Beatmung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Petros Stathopoulos
aus Marousi, Griechenland

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich der Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Medizinisches Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Günther

Gutachter: Prof. Dr. med. Martin Brück

Tag der Disputation: 02.11.2021

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----|---|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| | 1.1 Das prolongierte Weaning | 1 |
| | 1.2 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung | 1 |
| | 1.3 Die kryptogen organisierende Pneumonie (COP) | 2 |
| | 1.3.1 Definition, Terminologie und Ätiologie | 2 |
| | 1.3.2 Diagnostik | 2 |
| | 1.3.3 Therapie und Prognose | 3 |
| | 1.4 Die OP als Komorbidität im Weaning | 5 |
| | 1.5 Fragestellung | 6 |
| 2 | Material und Methoden | 8 |
| | 2.1 Patientenkollektiv | 8 |
| | 2.2 HRCT-Auswertung | 10 |
| | 2.3 Datenerhebung | 10 |
| | 2.4 Statistische Auswertung | 10 |
| 3 | Ergebnisse | 12 |
| | 3.1 Klinische Charakteristika der Gesamtkohorte | 12 |
| | 3.2 Entwöhnungsverlauf | 15 |
| | 3.3 Outcome der Entwöhnung in der Gesamtkohorte | 17 |
| | 3.4 Prävalenz der kryptogen organisierenden Pneumonie | 19 |
| | 3.5 Radiologische und bronchoskopische Diagnostik | 20 |
| | 3.6 Klinische Charakteristika: Vergleich der Patientengruppen | 22 |
| | 3.7 Entwöhnungsverlauf: Vergleich der Patientengruppen | 26 |
| | 3.8 Outcome der Entwöhnung: Vergleich der Patientengruppen | 31 |
| 4 | Diskussion | 35 |
| | 4.1 Konzipierung der Arbeit, Prävalenz der COP | 35 |
| | 4.2 Radiologische und bronchoskopische Diagnostik | 36 |
| | 4.3 Patientenkollektiv, Weaningverlauf/-erfolg | 37 |
| | 4.4 Vergleich der Patientengruppen | 39 |
| | 4.5 Cortisontherapie und ihre Implikationen | 40 |
| 5 | Zusammenfassung | 43 |
| 6 | Summary | 44 |
| 7 | Abkürzungsverzeichnis | 45 |
| 8 | Abbildungs- und Tabellenverzeichnis | 48 |
| 9 | Literaturverzeichnis | 50 |
| 10 | Erklärung zur Dissertation | 53 |

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation des Weaning

Mit dem Begriff „Weaning“ wird in der Beatmungsmedizin der Prozess der Entwöhnung vom Respirator und vom endotrachealen Tubus gemeint. Gemäß der internationalen Konsensus-Konferenz aus dem Jahr 2005 in Budapest werden nach Schwierigkeit und Dauer der Respiratorentwöhnung drei Weaning-Gruppen definiert: einfach, schwierig und prolongiert. Als einfach wird das erfolgreiche Weaning nach dem ersten Spontanatmungsversuch bezeichnet. Patienten, die nach dem ersten, erfolglosen Spontanatmungsversuch, bis zu 3 Spontanatmungsversuchen bzw. bis zu 7 Tagen brauchen, um erfolgreich entwöhnt zu werden, bilden die Gruppe des „schwierigen Weaning“. In der Gruppe des „prolongierten Weaning“ werden Patienten eingeteilt, die erst nach mindestens drei erfolglosen Spontanatmungsversuchen erfolgreich vom Respirator entwöhnt werden können bzw. deren Beatmung länger als 7 Tage nach dem ersten erfolglosen Spontanatmungsversuch dauert [Boles JM et al., 2007].

1.2 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung

Patienten mit prolongiertem Weaning stellen eine zwar numerisch kleine, von der Prognose und der sozioökonomischen Bedeutung her aber sehr bedeutende Gruppe von Patienten dar, die seit über 10 Jahren in Deutschland deutlich zunimmt. 14% der beatmeten Patienten benötigen prolongiertes Weaning und die Entwöhnung bedingt 50% des gesamten intensivmedizinischen Behandlungszeitraums. Diese Patienten weisen eine deutlich erhöhte Letalität von 32% im Vergleich zu den Gruppen „einfach“ (13%) und „schwierig“ (9%) auf [Funk GC et al., 2010]. Nach einer epidemiologischen Studie des WeanNet (Netzwerk von Weaning-Einheiten der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin) aus dem Jahr 2016, in der 6899 Patienten mit prolongiertem Weaning aus 36 Weaningzentren (WZ) ausgewertet wurden, lag die Krankenhausmortalitätsrate dieser Patienten bei 14,9%. Eine zentrale Aussage dieser Studie war, dass Patienten mit prolongiertem Weaning in den zertifizierten WZ mit hoher Erfolgsrate vom Respirator entwöhnt werden. 62,2% der Patienten, die als nicht-entwöhnbar in die spezialisierten WZ verlegt wurden, konnten erfolgreich ohne invasive Beatmung entlassen werden [Schönhofer B et al., 2016]. Aus der hohen Entwöhnungsrate lässt sich ein erheblicher sozioökonomischer Nutzen von der Verlegung der Patienten mit prolongiertem Weaning in WZ durch die

Ressourchenschonung ableiten, obwohl es keine Kostenstudien dazu gibt. Deswegen suchen heutzutage Kostenträger und der medizinische Dienst der Krankenkassen zunehmend die Kooperation mit WZ.

1.3. Die kryptogen organisierende Pneumonie (COP)

1.3.1 Definition, Terminologie und Ätiologie

Die kryptogen organisierende Pneumonie („cryptogenic organizing pneumonia“, COP) gehört zu den akuten/ subakuten, diffus parenchymatösen Lungenerkrankungen und ist eine klinisch-pathologische Krankheitsentität unklarer Ätiologie. Kennzeichnend ist das histologische Muster einer fleckförmigen organisierenden Pneumonie im Sinne von Granulationgewebepolypen in den Alveolen, teilweise auch in den terminalen Bronchiolen. Histologisch findet sich noch im variablen Umfang eine interstitielle Entzündungsreaktion. Der Begriff „COP“ bezeichnet wie der Begriff „BOOP“ („bronchiolitis obliterans organizing pneumonia“) ein und dasselbe Krankheitsbild und ersetzte 2002 den letzteren Begriff aus zwei Gründen. Erstens, vom histologischen Aspekt, können die histologischen Veränderungen in den terminalen Bronchiolen bei der COP vorliegen, existieren jedoch nicht immer. Zweitens ist das spirometrische Muster der Patienten mit COP typischerweise restriktiv, im Gegenteil zu dem häufig obstruktiven Muster einer Bronchiolitis [ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias 2002; Travis WD et al., 2013].

Die COP, die idiopathische Form der organisierenden Pneumonie, scheint häufiger (56-66%) als die sekundären Formen der Erkrankung vorzukommen [Drakopanagiotakis F et al. 2011; Gudmundsson G et al. 2006]. Die vorbeschriebenen histopathologischen Veränderungen können bei einer Reihe pulmonaler oder extrapulmonaler Veränderungen sekundär beobachtet werden. Dazu gehören bakterielle und nichtbakterielle Infektionen, Medikamenteneinwirkung, die Aspirationspneumonie, Kollagenosen und Vaskulitiden, die exogen allergische Alveolitis, eosinophile Lungenerkrankungen, Inhalation toxischer Agentien, solide Tumore, hämatologische Neoplasien und chronisch entzündliche Darmerkrankungen. In diesen Fällen wird der Begriff „organisierende Pneumonie“ („OP“) angewandt [Cottin V, Cordier JF, 2012].

1.3.2 Diagnostik

Die Diagnosestellung der organisierenden Pneumonie basiert auf den oben aufgeführten histologischen Veränderungen durch eine meist heutzutage bronchoskopisch gewonnene transbronchiale Biopsie (alternativ mittels video-assistierter Thorakoskopie, VATS) in Kombination mit den folgend beschriebenen radiologischen Veränderungen. Die Diagnose einer kryptogen organisierenden Pneumonie (COP) setzt den Ausschluss bekannter Auslöser einer organisierenden Pneumonie (s. oben) voraus.

In der Computertomographie kann sich die organisierende Pneumonie durch eine Reihe von verschiedenen Veränderungen manifestieren. Am häufigsten finden sich multiple, bilaterale, fleckförmige, teils auch wandernde, alveoläre Infiltrate, meist als Konsolidierungen mit positivem Bronchopneumogramm, oder in geringerem Umfang als milchglasartige Trübungen. Besonders charakteristisch sind bandförmige Konsolidierungen, betont basal und subpleural, welche teilweise den Subpleuralraum aussparen und entlang der Bronchien Richtung Hilus ziehen. Weniger häufig sind solitäre pneumonie- oder tumorartige Herdbefunde. Noduläre Veränderung, wie das sogenannte „tree-in-bud“-Phänomen (Blütenbaum), können bei Beteiligung der terminalen Bronchiolen beobachtet werden. Das „reversed halo sign“ oder das „atoll sign“, nämlich ein zirkuläres Konsolidierungsmuster um einen Bereich mit milchglasartiger Trübung, wird als stark hinweisend auf die Diagnose angesehen.

Der charakteristische Befund in der BAL ist ein gemischtes Muster aus einer CD8-dominanten Lymphozytose (~40%), oft mit einem milden Anstieg der neutrophilen (~4-10%) und der eosinophilen Granulozyten (~1-5%). Die Alveolarmakrophagen sind oft schaumartig verändert [Cottin V, Cordier JF, 2012].

Die Diagnose einer COP ist ohne bioptische Sicherung nur in seltenen Fällen gerechtfertigt, beispielsweise bei kritisch kranken Patienten (wie in der aktuellen Arbeit erfolgt) oder wenn die klinische Diagnose durch einen Arzt mit entsprechender Expertise als sehr wahrscheinlich erachtet wird. Eine besondere Bedeutung kommt in diesen Fällen der Verlaufskontrolle zu. Bei fehlender Besserung oder Rezidiven trotz hoher Steroiddosierung (> 25 mg/d) sollte eine Re-Evaluation der Diagnose erfolgen [Cordier JF, 2000].

1.3.3. Therapie und Prognose

Die Kortikosteroide stellen die Therapie der Wahl der COP dar. Obwohl eine spontane Remission über 3 bis 6 Monate in einzelnen Fällen beschrieben wurde [Oymak FS et al, 2005], ist ein konservatives Procedere ohne Steroidtherapie nur in Ausnahmefällen

gerechtfertigt, beispielsweise bei symptomfreien Patienten oder bei milden radiologischen Veränderungen. Unter der Steroidtherapie kommt es in der Regel zu einer raschen klinischen Besserung innerhalb von Tagen. Die Konsolidierungen wandeln sich in Milchglas um und bilden sich vollständig oder zumindest weitgehend innerhalb der ersten Wochen zurück, zum Teil aber auch erst im Verlauf mehrerer Monate. Die COP hat eine sehr gute Prognose, wobei die Prognose weniger günstig bei der sekundären organisierenden Pneumonie (SOP) erscheint. Die Therapie der sekundären OP besteht aus der Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung oder Beendigung der verantwortlichen Medikation in Kombination mit einer meist kürzeren Steroidtherapie [Cottin V, Cordier JF, 2012].

Die Steroiddosierung und Dauer der Therapie sind nicht standardisiert und verschiedene Schemata werden in der Literatur empfohlen. Aufgrund der raschen klinischen und radiologischen Ansprache in den meisten Fällen besteht das aktuelle Therapieprinzip darin, die höheren Dosierungen und die prolongierte Steroidgabe zu vermeiden, um mögliche iatrogene Komplikationen zu vermeiden beziehungsweise zu minimieren. Die retrospektive Fallserie von Lazor et al. zeigte gute Ansprechraten mit einem niedrigeren Gesamtsteroidverbrauch nach einem standardisierten Protokoll (Prednisolon 0,75 mg/kg für 4 Wochen; 0,5 mg/kg über 4 Wochen; 20 mg täglich über 4 Wochen; 10 mg täglich für 6 Wochen; 5 mg täglich über 6 Wochen) und hat seitdem die Kortisontherapie in der Behandlung der COP signifikant beeinflusst. Dieses Schema wird in der Publikation von Cottin V und Cordier JF 2012 weiter empfohlen [Lazor R et al, 2000; Cottin V, Cordier JF, 2012]. Kontrolluntersuchungen sind in 2- bis 3-monatlichen Intervallen, aber auch im ersten Jahr nach Beendigung der Therapie erforderlich.

Die Rezidivrate ist während des Ausschleichens oder nach Beendigung der Therapie bekanntermaßen hoch (13-58%) [Lazor R et al, 2000]. Die Rezidive gehen jedoch nicht mit höherer Morbidität und Mortalität einher und lassen sich in der Regel mit relativ niedrigeren Steroiddosen gut behandeln. Bei jedem Rezidiv, vor allem während der Einnahme von mehr als 15-30 mg Prednison, sollte die Diagnose der COP erneut evaluiert werden beziehungsweise es sollte die Effektivität der Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung im Fall einer sekundären OP in Frage gestellt werden.

Bei fehlendem Ansprechen auf die initiale Steroidtherapie, bei wiederholtem Auftreten von Rezidiven im Dosisbereich $\geq 10-15$ mg/d Prednisolon oder Unverträglichkeit der Steroidtherapie stellt sich die Indikation zu einer kombinierten immunsuppressiven Therapie. Hier sind als Ergänzung zu einer niedrigen Steroiddosis (0,25 mg/kg KG/d Prednison-Äquivalent) Cyclophosphamid oder Azathioprin am besten etabliert [Cottin V,

Cordier JF, 2012]. Rituximab wurde auch in einer Fallserie mit 4 Patienten, die nicht auf Steroide angesprochen haben, erfolgreich eingesetzt [Shitenberg D et al, 2015] Eine weitere Alternative stellt Methotrexat dar, vor allem im Fall einer sekundären organisierenden Pneumonie im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis oder einer Polymyositis-Dermatomyositis [Douglas WW et al, 2001; Mori S et al, 2015]. Für eine empirische Gabe von Makroliden als Mono- oder Kombinationstherapie vor dem Hintergrund ihrer antiinflammatorischen Wirkung ist die Evidenzlage aktuell nicht ausreichend [Cottin V, Cordier JF, 2012].

1.4 Die OP als Komorbidität im Weaning

An dem DGP-zertifizierten WZ an der Pneumologischen Klinik Waldhof-Elgershausen in Greifenstein wurden vom November 2012 bis Juni 2017 199 Patienten, davon 96% Patienten mit schwierigem und prolongiertem Weaning behandelt und in vielen Fällen erfolgreich von der Beatmung entwöhnt. Uns fiel auf, dass etliche dieser Patienten persistierende oder zunehmende pulmonale Infiltrate aufweisen, die als Erklärungsansatz für den prolongierten Weaningprozess herangezogen werden könnten. Bei vorausgegangener Pneumonie wäre dies durchaus zu erwarten, vor allem dann, wenn die zu Grunde liegende Infektion noch nicht ausreichend kontrolliert wird. Allerdings sind natürlich andere Differentialdiagnosen zu berücksichtigen. Eine dieser Differentialdiagnosen ist die kryptogene organisierende Pneumonie (COP) oder eine sekundäre Form der organisierenden Pneumonie im Rahmen des klinischen Kontexts, wobei sich die sekundäre Form anhand der Bildgebung und der Histologie nicht von der idiopathischen Form (COP) unterscheiden lässt.

Die Prävalenz der organisierenden Pneumonie im Rahmen des prolongierten Weanings wurde unseres Wissens nach in der internationalen Literatur bisher nicht analysiert, sondern eher allgemein bei kritisch kranken intubierten Patienten. In einer kürzlich publizierten retrospektiven Analyse aller offenen Lungenbiopsien zur Abklärung unklarer pulmonaler Infiltrate bei kritisch kranken intubierten Patienten nach Ausschluss einer definitiven respiratorischen Infektion und einer manifesten Herzinsuffizienz zeigte sich das histopathologische Bild einer organisierenden Pneumonie in 11/45 Fällen (24,4%). Häufiger wurde in dieser Studie eine pulmonale Fibrose (n=18, 40%) und eine diffuse Alveolarschädigung (n=21, 46,7%) nachgewiesen; die Letztere trat entweder allein (n=5) oder als koexistierende Histologie (n=16) auf [Philipponnet C et al, 2018]. In einer Metaanalyse mehrerer Fallserien zum Thema Abklärung unklarer pulmonaler Infiltrate bei kritisch kranken intubierten Patienten mittels offener Lungenbiopsie wurde eine

organisierende Pneumonie in 33/530 Fällen (6,2%) histologisch gesichert. Die häufigsten Ursachen pulmonaler Infiltrate in dieser Metaanalyse waren Fibrose/Pneumonitis (25%), Infektion (20%) und diffuser Alveolarschaden (16%) [Wong AK, Walkey AJ, 2015].

Goldstandard der Therapie ist die hoch dosierte Therapie mit Steroiden, unter denen in der Regel eine Restitutio ad integrum zu erwarten ist. Da die bildgebenden Anzeichen vor allem auf alveolären Konsolidierungen oder einem „tree-in-bud“ Phänomen beruhen und die klinischen Anzeichen wie Fieber, verschlechterter Allgemeinzustand, ggf. auch Gewichtsverlust weitgehend denen der Pneumonie ähnlich sind, ist eine Differenzierung zwischen Pneumonie und COP rein auf der Basis der Klinik und der Bildgebung sehr schwierig. Andernfalls ist aber die Diagnose einer COP sehr klar und eindeutig, wenn in einer transbronchialen Biopsie die typischen intraalveolären oder auch intrabronchiolären Mesenchymknospen gesehen werden.

1.5 Fragestellung

Bezogen auf die Situation beim prolongierten Weaning wäre es sehr bedeutsam zu wissen, wie häufig eine COP unter solchen Bedingungen tatsächlich auftritt, da die zur Behandlung der COP angewandten Steroide aufgrund der myopathischen Wirkungen gerade in diesem Kontext ungerne angewandt werden. Ebenfalls als ungünstig in diesem Kontext wäre ein Einsatz von Steroiden bei einer infektiösen Grunderkrankung anzusehen. Andererseits wäre die Nicht-Behandlung einer COP mit Steroiden prognostisch ebenfalls als ungünstig zu bewerten.

Vor diesem Hintergrund haben wir diese retrospektive Analyse konzipiert, die alle im Zeitraum vom 11/2012 bis 06/2017 am WZ der Pneumologischen Klinik Waldhof-Elgershausen behandelten Patienten mit schwierigem und prolongiertem Weaning beinhaltet. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist Antworten auf folgende Fragen zu erhalten:

- Wie ist die Prävalenz und die prognostische Bedeutung der histologisch gesicherten COP bei Patienten in schwierigem/ prolongiertem Weaning?
- Wie wurden Steroide in dieser Situation angewandt und was ist ihr Einfluss auf den Therapieerfolg der Patienten?
- Wie oft überlappt eine pulmonale Infektion mit einer COP?

Goldstandard für die Diagnosestellung einer COP ist die bioptische Sicherung, meistens mittels transbronchialer Biopsie im Rahmen einer Bronchoskopie. Allerdings ist eine transbronchiale Biopsie in dem untersuchten Patientengut aufgrund seiner Invasivität ein nicht risikoarmer Eingriff, welcher in der klinischen Praxis aufgrund der negativ ausfallenden Nutzen-/Risiko-Abwägung oft unterlassen wird, so dass die Entscheidung zu einer Steroidtherapie anhand der Bildgebung getroffen wird. Vor diesem Hintergrund wird auf folgende Fragestellung eingegangen:

- Wie ist die Prävalenz der nicht histologisch gesicherten COP, beruhend auf den bildgebenden Verdacht bei Patienten in schwierigem/ prolongiertem Weaning, und wie ist deren Verlauf?
- Wie wurden Steroide in dieser Situation angewandt und was ist ihr Einfluss auf den Weaning-Verlauf?
- Wie oft überlappt eine pulmonale Infektion mit der COP in diesem Patientengut?

2 Material & Methoden

Im Rahmen der aktuellen retrospektiven Studie wurden Behandlungsdaten und Befunde von Patienten analysiert, die am Weaningzentrum der Pneumologischen Klinik Waldhof-Elgershausen (PWE) behandelt wurden. Da das Weaningzentrum der PWE ein von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) zertifiziertes Weaningzentrum ist, nehmen alle Patienten auch am WeanNet Register der DGP teil, wenn sie (oder ihre nächsten Verwandten oder ihre gesetzlichen Betreuer) ihre schriftliche Zustimmung geben. Die dem WeanNet gemeldeten Daten wurden durch weitere für die vorgenannten Fragestellungen relevanten Daten ergänzt und in anonymisierter Form in eine Datenbank übertragen und untersucht. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen bewilligt (Votum mit Aktenzeichen 124/18).

2.1 Patientenkollektiv

Am WZ der Klinik wurden im Zeitraum vom November 2012 bis Juni 2017 insgesamt 199 Weaning-Patienten behandelt. Es wurde versucht alle diese Patienten in die Datenbank aufzunehmen. Voraussetzung war das Einverständnis der Patienten beziehungsweise der betreuenden Personen. Das einzige Ausschlußkriterium der aktuellen Analyse war das einfache Weaning. Von diesem Patientengut erfüllten 191 Patienten die Definition eines schwierigen oder prolongierten Weanings und wurden in die Datenanalyse eingeschlossen.

Jeder Patient wurde in einen der folgenden Gruppen nach der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer kryptogen organisierenden Pneumonie (COP) klassifiziert:

1. **Histologisch nachgewiesene COP (n = 18):** Bei diesen Patienten wurde aufgrund des bildgebenden Verdachts (HRCT) auf eine COP eine transbronchiale Biopsie im Rahmen einer flexiblen Bronchoskopie durchgeführt mit Nachweis des typischen histopathologischen Befunds einer organisierenden Pneumonie.
2. **Klinisch-radiologisch wahrscheinliche COP (n = 36):** Patienten mit einer großen klinisch-radiologischen Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer COP. Bei einer kleinen Zahl dieser Patienten (n = 6) wurde eine transbronchiale Biopsie im Rahmen einer flexiblen Bronchoskopie durchgeführt, wobei das im CT auffällige Areal am ehesten nicht getroffen wurde. Bei den anderen 30 Patienten war eine Bronchoskopie aufgrund des lungenfunktionellen Status der Patienten und des

damit verbundenen hohen Risikos einer transbronchialen Biopsie nicht durchführbar. In dieser Gruppe von Patienten wurde aufgrund der vermuteten COP folgerichtig eine Steroidtherapie initiiert, in deren Folge die pulmonalen Infiltrate rückläufig waren.

3. Klinisch-radiologisch kein Hinweis auf das Vorliegen einer COP (n = 108): Patienten ohne klinisch-radiologischen Anhalt auf das Vorliegen einer COP.

4. Klinisch-radiologisch vermutete COP, jedoch nicht sicher beurteilbar bei fehlendem ausreichendem Verlauf (n = 29): Bei diesen Patienten ergab sich bei dem ersten HRCT der Verdacht auf eine COP. Eine Bronchoskopie zur Gewinnung einer Histologie war nicht möglich. Es wurde eine Steroidtherapie initiiert, es gab jedoch keinen ausreichenden Verlauf (Tod, frühzeitige Verlegung in andere Klinik, Verlaufstermine in unserer Klinik nicht wahrgenommen) zur Evaluation der Ansprache auf die Steroidtherapie und somit zur Untermauerung der Diagnose.

Flussdiagramm: klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer COP

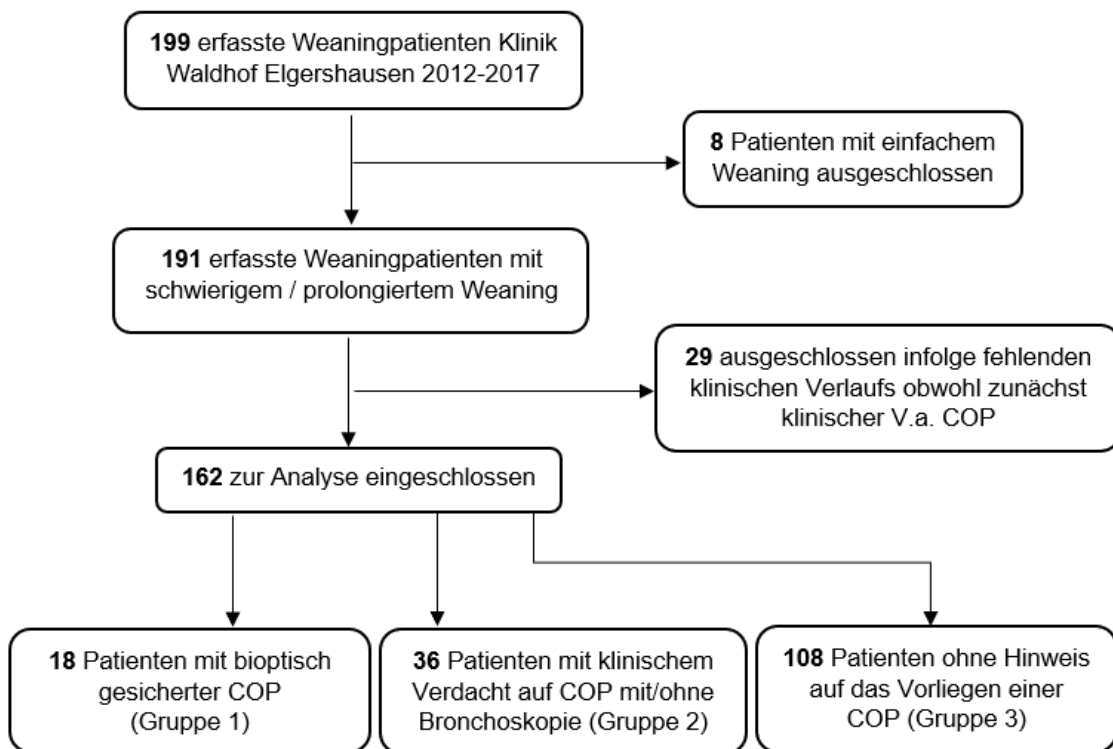


Abb. 1: Von den im Zeitraum 2012 bis 2017 in der Klinik Waldhof Elgershausen 199 behandelten Weaning-Patienten lag ein schwieriges oder prolongiertes Weaning bei 191. Ein ausreichender klinischer oder radiologischer Verlauf lag jedoch bei 162 Patienten vor, die zur Analyse eingeschlossen wurden.

Zwischen den Gruppen gab es keine Überschneidungen. Die klinisch-radiologische Diagnose einer COP in der vorliegenden Studie beruht auf dem bildgebenden Nachweis im HRCT typischer Veränderungen (meist Konsolidierungen), die unter der dann eingeleiteten Steroidtherapie eine rückbildende Tendenz in der weiteren radiologischen

Kontrolle (meist HRCT) aufwiesen. Die 4. Gruppe der Patienten wurde von der weiteren Analyse aufgrund der unsicheren Diagnose, wie im folgenden Flussdiagramm dargestellt, ausgeschlossen.

2.2 HRCT-Auswertung

Die HRCTs wurden während der Behandlung der Patienten angefertigt und über Teleradiologie durch Fachärzte für Radiologie befundet. Eine zusätzliche Beurteilung erfolgte durch einen in der Diagnostik der interstitiellen Lungenerkrankungen spezialisierten Pneumologen (Prof. Dr. med. A. Günther). Es wurden die vorgenannten Kriterien für das Vorliegen einer COP, auch unter Berücksichtigung des klinischen Kontexts, angewandt. Im Rahmen der retrospektiven Analyse wurden alle HRCTs erneut besichtigt und alle morphologischen Veränderungen (Konsolidierungen, Milchglasmuster, „tree-in-bud“-Phänomen, „reversed halo sign“/ „atoll sign“, Pleuraergüsse, retikuläres Muster, „Honeycombing“, tumorartige Herde) dokumentiert. Es wurden noch in jedem Patientenfall alle im Verlauf angefertigten Röntgen-Aufnahmen oder HRCTs zur Erhärtung beziehungsweise Ausschluss des klinischen-radiologischen Verdachts auf eine COP erneut befundet.

2.3 Datenerhebung

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden sämtliche Behandlungsdaten und Befunde aller eingeschlossenen Patienten erhoben. Berücksichtigt wurden die laborchemischen Befunde bei der Aufnahme und bei der Entlassung im Weaningzentrum, die Bronchoskopien und ihre möglichen Komplikationen, die Entnahme von Biopsien und die Gewinnung der bronchoalveolären Lavage, die relevanten mikrobiologischen Befunde (Sputum/Tracheal-/Bronchialsekret, Blutkulturen) inklusive der Resistenzen, der Höhe und Dauer der Steroidtherapie, der Verabreichung von Humanalbumin und der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

2.4 Statistische Auswertung

Zur Datenerfassung wurde eine Office-Excel-365 Datenbank (Microsoft, Redmont, Washington, USA) entwickelt, mit deren Hilfe Information zu den oben aufgeführten Parametern gesammelt werden konnte. Alle statistischen Analysen wurden mittels der Statistiksoftware SPSS Version 20 (IBM, Armonk, New York, USA) durchgeführt.

Es erfolgte vorrangig eine deskriptive Analyse. Die Daten von kontinuierlichen (quantitativen) Variablen werden als Mittelwert mit Standardfehler (SD) oder im 95%-Konfidenzintervall angegeben. Die Daten von kategorialen (qualitativen) Merkmalen werden als beobachtete Zahl mit prozentualen Anteilen angeführt.

Für quantitative Parameter wurde der ANOVA Test bzw. der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Kategoriale Datensätze wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Die Resultate wurden bei $p < 0,05$ als signifikant betrachtet; bei diesen wird der genaue p-Wert angegeben. Die Resultate mit $p > 0,05$ sind in der aktuellen Arbeit durch n. s. (= nicht signifikant) gekennzeichnet.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika der Gesamtkohorte

Insgesamt 162 Patienten wurden zur Datenanalyse eingeschlossen. Die **Tab. 1** zeigt die Basischarakteristika der Patientenkohorte. Das mittlere Alter lag bei 69,7 Jahren. Bei nur 13 (8%) Studienpatienten handelte es sich um ein schwieriges Weaning; Patienten mit prolongiertem Weaning stellten den größten Anteil dar (n=149, 92%). 42% (n=68) der Patienten waren weiblich; der mittlere BMI war 28,3 kg/m²; 94,4% der Patienten waren entweder aktive Raucher (n=37, 22,8%) oder hatten eine positive Raucheranamnese 116 (71,6%). Fast jeder fünfte Patient (n=33, 20,4%) hatte eine Sauerstoff-Langzeittherapie vor der akuten Erkrankung und 27 Patienten (16,7%) waren im Vorfeld auf eine nicht invasive Heimbeatmung eingestellt. Der überwiegende Anteil der Patienten (n=102, 77,9%) wohnte zu Hause vor der akuten Erkrankung selbstständig.

| Tab. 1 Klinische Charakteristika der Gesamtkohorte (n=162) | |
|---|---|
| Parameter | n (%) |
| Weaning | |
| schwierig | 13 (8) |
| prolongiert | 149 (92) |
| Alter, Mittelwert ± SD | 69,7 ± 8,5 |
| Geschlecht | |
| Männlich | 94 (58) |
| Weiblich | 68 (42) |
| Rauchen | |
| Raucher | 37 (22,8) |
| Ex-Raucher | 116 (71,6) |
| Nie-Raucher | 9 (5,6) |
| Pack-Years, Mittelwert ± SD (min-max) | 48,3 ± 20,1 (8-90) <i>(Daten aus 50/162 Patienten)</i> |
| Präexistente O2-Therapie | 33 (20,4) |
| Präexistente Heimbeatmung | 27 (16,7) |
| Frühere invasive Beatmung | <i>Daten aus 16/162 Patienten</i> |
| keine | 2 (12,5) |
| binnen 30 Tagen initiiert | 2 (12,5) |
| binnen 12 Monaten initiiert | 7 (43,8) |
| initiiert vor mehr als 1 Jahr | 5 (31,3) |
| BMI, kg/m ² , Mittelwert ± SD (min-max) | 28,3 ± 7,4 (14,7-54,4) |
| Wohnung vor akuter Erkrankung | <i>Daten aus 131/162 Patienten</i> |
| Heim/ Pflegeheim | 5 (3,8) |
| häusliches Umfeld, selbständig | 102 (77,9) |
| häusliches Umfeld, mit Hilfe | 19 (14,5) |
| häusliches Umfeld, mit Pflege | 4 (3) |
| Beatmungseinrichtung | 1 (0,6) |

Die führende Ursache für die primäre invasive Beatmungspflichtigkeit (**Tab. 2**) war die akut exazerbierte COPD (n=46, 28,4%), gefolgt von der Pneumonie (n=33, 20,4%) und der postoperativen respiratorischen Insuffizienz (n=30, 18,5%).

| Tab. 2 Führende Ursache der maschinellen Beatmung, n (%) | |
|---|-----------|
| akut exazerbierte COPD | 46 (28,4) |
| Pneumonie | 33 (20,4) |
| Postoperative ARI | 30 (18,5) |
| ALI / ARDS | 19 (11,7) |
| Sepsis | 5 (3,1) |
| Herzinsuffizienz | 1 (0,6) |
| OHS akut auf chronisch | 1 (0,6) |
| Trauma / Verbrennung | 1 (0,6) |
| Sonstige | 26 (16) |

Die drei häufigsten Komorbiditäten waren die arterielle Hypertonie (n=117, 72,2%), die COPD (n=110, 67,9%) und der Diabetes mellitus (n=73, 45,1%), wie in der **Tab. 3** dargestellt.

| Tab. 3 Häufigste Komorbiditäten, n (%) | |
|---|------------|
| Arterielle Hypertonie | 117 (72,2) |
| COPD | 110 (67,9) |
| Diabetes mellitus | 73 (45,1) |
| Pneumonie | 64 (39,5) |
| Koronare Herzerkrankung | 60 (37,0) |
| Niereninsuffizienz | 54 (33,3) |
| Adipositas | 50 (30,9) |
| Linksherzinsuffizienz | 33 (20,4) |
| Critical illness Polyneuropathie | 33 (20,4) |
| Hämatonkologische Erkrankung | 31 (19,1) |
| Interstitielle Lungenerkrankung | 26 (16) |
| Delir | 21 (13) |
| Pulmonale Hypertonie | 15 (9,3) |
| neuromuskuläre Erkrankung | 9 (5,6) |
| thorakorestriktive Erkrankung | 6 (3,7) |
| Bronchialkarzinom | 5 (3,1) |
| Vaskulitiden | 2 (1,2) |

Weitere Aufnahmedaten sind der **Tab. 4** zu entnehmen. Fast alle Studienpatienten (n=149, 96,8%) wurden aus externen Krankenhäusern zur Entwöhnung von der maschinellen Beatmung in unser WZ verlegt; davon die meisten von einer internistischen Intensivstation (n=53, 34,4%) und fast genauso viele von einer anästhesiologisch bzw. chirurgisch geleiteten Intensivstation (n=50, 32,5%). 38 Patienten (24,7%) kamen aus einer interdisziplinären Intensivstation.

Der größte Anteil der Patienten hatten bei Aufnahme in unser Weaningzentrum als Beatmungszugang eine Trachealkanüle (n=146, 90,1%) und nur 16 Patienten (9,9%) waren noch über einen orotrachealen Tubus beatmet. Die Mehrheit der Patienten (n=90, 56,2%) wurden im kontrollierten Modus beatmet. Bei 90,5% der Patienten war ein Spontanatmungsversuch bereits in der auswärtigen Klinik vor Verlegung durchgeführt worden.

Das Aufnahmelabor (siehe **Tab. 4**) ergab eine signifikante Anämie (Hb $9,9 \pm 1,6$ g/dl) sowie einen Albuminmangel ($25,6 \pm 7,8$ g/l). Der deutlich erhöhte BNP-Wert bezieht sich nicht auf die gesamte Patientenkohorte und ist daher nur eingeschränkt beurteilbar.

| Tab. 4 Aufnahmedaten, n (%) | |
|---|------------------------------------|
| Art der Aufnahme | <i>Daten aus 154/162 Patienten</i> |
| aus externem KH | 149 (96,8) |
| aus Beatmungseinrichtung | 1 (0,6) |
| hausinterne Verlegung | 4 (2,6) |
| Überleitende Intensivstation | <i>Daten aus 154/162 Patienten</i> |
| anästhesiologisch | 24 (15,6) |
| chirurgisch | 26 (16,9) |
| interdisziplinär | 38 (24,7) |
| internistisch | 53 (34,4) |
| neurologisch | 5 (3,2) |
| sonstige o. keine | 8 (5,2) |
| Beatmungszugang | |
| Endotrachealtubus | 16 (9,9) |
| Trachealkanüle | 146 (90,1) |
| Beatmungsmodus | <i>Daten aus 160/162 Patienten</i> |
| assistiert (S o. ST) | 70 (43,8) |
| kontrolliert (T) | 90 (56,2) |
| SBT in der auswärtigen Klinik | <i>Daten aus 105/162 Patienten</i> |
| Ja | 95 (90,5) |
| Nein | 10 (9,5) |
| Labor bei Aufnahme, Mittelwert \pm SD (mediane Werte) | |
| Hämoglobin, g/dl | $9,9 \pm 1,6$ (9,7) |
| Erythrozyten, $\times 10^3/\mu\text{l}$ | $3,4 \pm 0,6$ (3,2) |
| Leukozyten, $\times 10^3/\mu\text{l}$ | $10,8 \pm 4,4$ (10,2) |
| Thrombozyten, $\times 10^3/\mu\text{l}$ | $288,7 \pm 137$ (265,5) |
| Kreatinin, mg/dl | $1 \pm 0,6$ (0,87) |
| Harnstoff, mg/dl | $71,9 \pm 53,5$ (56) |
| AST, IU/l | $45,4 \pm 55,4$ (29) |
| ALT, IU/l | $51,9 \pm 56,8$ (37) |
| AP, IU/l | $157,4 \pm 147,5$ (112) |
| gGT, IU/l | $183,4 \pm 216,3$ (117,5) |
| LDH, IU/l | $261,1 \pm 109,4$ (241) |
| Creatin-Kinase, IU/l | $63,2 \pm 101,1$ (31,5) |
| Gesamt Eiweiß, g/dl | $6,1 \pm 0,8$ (6,05) |
| Albumin, g/l | $25,6 \pm 7,8$ (26,3) |

| | |
|----------------------|-------------------|
| CRP, mg/dl | 6,6 ± 5,7 (4,9) |
| Procalcitonin, ng/ml | 0,4 ± 0,3 (0,24) |
| BNP, pg/ml | 3549 ± 9419 (786) |

3.2 Entwöhnungsverlauf

Mit der Entwöhnung wurde erst begonnen, wenn unter anderem die Voraussetzung einer ausreichenden Oxygenierung und einer ausreichenden Ventilation erfüllt war. Der **Tab. 5** sind die Beatmungsparameter beim ersten Spontanatmungsversuch (spontaneous breathing trial, SBT) sowie die Blutgasanalysen vor und nach dem ersten SBT zu entnehmen. Der mittlere PEEP (positiver endexpiratorischer Druck) lag bei $6,9 \pm 1,3$ cmH₂O (MW ± SD); Bei einer mittleren Sauerstoffkonzentration (FiO₂) von $34 \pm 7,7$ % (MW ± SD) betrug die Sauerstoffsättigung (SaO₂) $94,8 \pm 2,7$ % (MW ± SD) und der Sauerstoffpartialdruck (paO₂) 76 ± 17 mmHg (MW ± SD). Bei einer mittleren spontanen Atemfrequenz von $19,5 \pm 5,2$ /Min (MW ± SD), einem mittleren Tidalvolumen von 507 ± 154 ml (MW ± SD) und einem Atemzeitverhältnis (I:E) von $1:2,1 (\pm 0,4)$ betrug der mittlere pH $7,4 \pm 0,3$ (MW ± SD) und der mittlere Kohlendioxid-Partialdruck (paCO₂) $42,4 \pm 8,7$ mmHg (MW ± SD). Der Beatmungsmodus war vor dem ersten SBT im Schnitt in 58,6% kontrolliert.

Die mediane Dauer des ersten SBT betrug im Median 10 Minuten (Quartile 7,25-20). Der mittlere Hämoglobin-Wert betrug $10,1 \pm 1,4$ g/dl (MW ± SD). Bei fast allen Patienten (n=153=94,4%) erfolgte der erste SBT über eine Trachealkanüle, welche bei den meisten (n=148=91,4%) geblockt war. 119 Patienten (73,5%) atmeten dabei spontan über ein T-Stück (feuchte Nase) und 21 Patienten (13%) über einen Sprechaufsatz. Bei 22 Patienten (13,6%) wurde eine druckunterstützte Spontanatmung angewandt. Von den Letzteren wurde bei einem Patienten eine automatische Tubuskompensation eingesetzt, um die Atemarbeit zu vermindern.

Tab. 5 Beatmungsparameter bei dem 1. Spontanatmungsversuch und Blutgasanalyse vor und nach dem 1. Spontanatmungsversuch

| Beatmungsparameter vor 1. SBT | |
|---|------------|
| IPAP in cmH ₂ O (MW ± SD) | 15,2 ± 3,5 |
| PEEP in cmH ₂ O (MW ± SD) | 6,9 ± 1,3 |
| Tidalvolumen in ml (MW ± SD) | 507 ± 154 |
| Minutenvolumen in l/min (MW ± SD) | 9,7 ± 5,7 |
| Inspirationszeit in Sek (MW ± SD) | 1,4 ± 0,4 |
| I:E (= 1:x);x (MW ± SD) | 2,1 ± 0,4 |
| Atemfrequenz spontan x/Min (MW ± SD) | 19,5 ± 5,2 |
| Atemfrequenz mechanisch x/Min (MW ± SD) | 14,9 ± 2,9 |

| | | | |
|---|------------|--|-------------|
| Modus, n (%) | | | |
| Assistiert | | 63 (41,4) | |
| Kontrolliert | | 89 (58,6) | |
| Parameter beim 1. SBT | | | |
| Dauer in Min median (Quartil) | | 10 (7,25-20) | |
| Hämoglobin in g/dl (MW ± SD) | | 10,1 ± 1,4 | |
| mit Tubus / Trachealkanüle, n (%) | | 9 (5,6) / 153 (94,4) | |
| geblockt / ungeblockt, n (%) | | 148 (91,4) / 14 (8,6) | |
| über Beatmungsgerät, n (%) | | 22 (13,6) | |
| Modus CPAP | | 1 (4,5) | |
| Modus CPAP/ASB | | 20 (90,9) | |
| Modus Tubuskompensation | | 1 (4,5) | |
| über feuchte Nase, n (%) | | 119 (73,5) | |
| über Sprechaufsatz, n (%) | | 21 (13) | |
| PEEP in cmH ₂ O (MW ± SD) | | 7,1 ± 1,4 | |
| BGA vor 1. SBT (MW ± SD) | | BGA nach 1.SBT (MW ± SD) <i>(Daten aus 96/162 Patienten)</i> | |
| pH | 7,4 ± 0,3 | pH | 7,4 ± 0,1 |
| paO ₂ in mmHg | 76 ± 17 | paO ₂ in mmHg | 80,5 ± 26,6 |
| paCO ₂ in mmHg | 42,4 ± 8,7 | paCO ₂ in mmHg | 44,7 ± 10,3 |
| SaO ₂ in % | 94,8 ± 2,7 | SaO ₂ in % | 94,3 ± 3,8 |
| | | O ₂ -Gabe, n (%) | 92 (95,8) |
| FiO ₂ in % | 34 ± 7,7 | O ₂ in l/min | 3,1 ± 1,4 |
| HCO ₃ in mmol/l | 29,9 ± 5,3 | HCO ₃ in mmol/l | 29,6 ± 4,7 |
| SBT: spontaneous breathing trial (=Spontanatmungsversuch) | | | |

Eine Tracheotomie erfolgte in unserem Weaning-Zentrum bei 9 Patienten (5,6%) im Sinne einer Dilatationstracheotomie. Bei den anderen Patienten (n=153, 94,4%) war entweder eine Tracheotomie in der überweisenden Klinik erfolgt oder es erfolgte keine Tracheotomie. Es erfolgte keine chirurgische Tracheotomie. Sehr häufig (n=88, 54,3%) wurde eine nicht invasive Beatmung (NIV) eingesetzt, um ein Weaningversagen zu verhindern. 114 Patienten (70,4%) bekamen passager einen Platzhalter, der das Tracheostoma noch offenhielt, falls rekanüliert werden musste. Dieser Platzhalter wurde im Durchschnitt über 2,1 ± 1,8 Tage (MW ± SD, median 2) eingesetzt, und zwar unabhängig von der Tatsache, ob die Patienten danach direkt entwöhnt waren oder ob noch eine nicht-invasive Beatmung durchgeführt werden musste.

Die drei häufigsten Komplikationen während der Entwöhnungsphase waren der Dekubitus (n=81, 50%), das Delirium (n=39, 24,1%) und die Sepsis (n=27, 16,7%), wie in der **Tab. 6** dargestellt.

Eine bronchoskopische Abschlusskontrolle wurde bei 46 Patienten (28,4%) durchgeführt, diese ergab eine Trachealstenose in 3 Fällen (6,5% bezogen auf 46 Patienten).

| Tab. 6 Parameter im Weaningsverlauf, n (%) | |
|---|----------------------|
| Tracheotomie in Weaning-Einheit | |
| chirurgisch | 0 |
| perkutane Dilatationstracheotomie | 9 (5,6) |
| keine/ auswärtig erfolgt | 153 (94,4) |
| Einsatz von NIV im Weaning | 88 (54,3) |
| Platzhalter eingesetzt | 114 (70,4) |
| Platzhalter eingesetzt (Tage) | 2,1 ± 1,8 (median 2) |
| BGA vor Weaning-Ende (MW ± SD) | |
| pH | 7,4 ± 0,1 |
| paO ₂ in mmHg | 70,2 ± 14,1 |
| paCO ₂ in mmHg | 44,8 ± 12,6 |
| SaO ₂ in % | 93,1 ± 4,9 |
| O ₂ -Gabe, n (%) | 150 (92,6) |
| O ₂ in l/min | 2,7 ± 1,4 |
| FiO ₂ in % | 31,9 ± 11,6 |
| HCO ₃ in mmol/l | 30 ± 5,3 |
| Komplikationen im Weaning, n (%) | |
| Dekubitus | 81 (50) |
| Delirium | 39 (24,1) |
| Sepsis | 27 (16,7) |
| Akutes Nierenversagen | 9 (5,6) |
| Gastrointestinale Blutung | 7 (4,3) |
| ALI/ARDS | 5 (3,1) |
| Aspirationspneumonie | 4 (2,5) |
| Ventilator-assoziierte Pneumonie | 3 (1,9) |
| myokardiale Ischämie | 3 (1,9) |
| Ileus | 1 (0,6) |
| Bronchoskopische Abschlußkontrolle | 46 (28,4) |
| Trachealstenose | 3 (6,5) |
| <i>(Daten aus 46/162 Patienten)</i> | |
| subglottisch | 1 (2,2) |
| subglottisch/ proximale Trachea | 1 (2,2) |
| Bereich Tracheostoma | 1 (2,2) |

3.3. Outcome der Entwöhnung in der Gesamtkohorte

132 Patienten (81,5%) konnten extubiert werden; dennoch verstarben 10 von diesen Patienten noch im Weaningzentrum (WZ), 2 bis 18 Tage nach der Extubation (median 7 Tage). Drei Viertel der Patienten (n=123, 75,9%) mit schwierigem und prolongiertem Weaning verließen das WZ lebend und ohne invasive Beatmung. Die Krankenhausmortalitätsrate lag bei 11,7% (n=19). 55 Patienten (34%) wurden mit einer nichtinvasiven Beatmung entlassen, 107 Patienten (79,3%) wurden mit einer Sauerstoff-Langzeittherapie versorgt. Meistens (n=64, 39,5%) wurden die Patienten nach dem Ende des Weaning-Prozesses in eine andere Abteilung unserer Klinik verlegt und von

dort aus entlassen. 32 Patienten (19,8%) wurden in ein anderes Akutkrankenhaus verlegt. Direkt in das häusliche Umfeld konnten 9,3% (n=15) der Patienten, teils mit Intensivpflege entlassen werden. Ein großer Teil (n=24, 14,8%) wurde jedoch zunächst in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt. 2 Patienten (1,2%) wurden in ein Beatmungspflegeheim entlassen.

| Tab. 7 Outcome der entwöhnten Patienten, n (%) | |
|---|------------------------------------|
| Extubation | |
| ja / nein | 132 (81,5) / 30 (18,5) |
| Status am Behandlungsende | |
| mit invasiver Beatmung | 20 (12,3) |
| mit nichtinvasiver Beatmung | 55 (34) |
| ohne Beatmung | 68 (42) |
| verstorben im Weaningzentrum | 19 (11,7) |
| Sauerstoff-Langzeittherapie (Daten aus 135/162 Patienten) | 107 (79,3) |
| Versorgung des Tracheostoma bei Entlassung aus der Weaning-Einheit | <i>Daten aus 153/162 Patienten</i> |
| Kanüle | 30 (19,6) |
| Offen | 72 (47,1) |
| Platzhalter | 20 (13,1) |
| Verschlossen | 31 (20,3) |
| Ziel der Verlegung/ Entlassung | |
| andere Abteilung gleicher Klinik | 64 (39,5) |
| Akutklinik | 32 (19,8) |
| Reha-Klinik | 24 (14,8) |
| verstorben im Weaningzentrum | 19 (11,7) |
| häusliche Umgebung | 12 (7,4) |
| Heim/Pflegeheim ohne Beatmungspflege | 5 (3,1) |
| häusliche Umgebung mit Intensivpflege | 3 (1,9) |
| Langzeitbeatmungspflege | 2 (1,2) |
| Früh-Rehabilitationseinrichtung | 1 (0,6) |

Insgesamt dauerte die invasive Beatmung im Median 36,5 Tage, mit einer Spanne von 5-123 Tagen. Die Respiratorentwöhnung im WZ dauerte im Median 13 Tage, mit einer Spanne von 1-60 Tagen, der Aufenthalt im WZ insgesamt im Median 20 Tage (3-70).

| Tab. 8 Dauer der Respiratorentwöhnung, Tage in median (Quartile) | |
|---|----------------|
| Dauer invasiver Beatmung | 36,5 (25,5-50) |
| Beatmung im Vorkrankenhaus | 20 (12-32,8) |
| Aufenthalt im Weaning-Zentrum bis zur Extubation | 13 (7-21) |
| Aufenthalt im Weaning-Zentrum bis Ende Weaning-Prozesses | 14 (8-23) |
| Aufenthalt in der Weaning-Einheit | 20 (14-32) |

Beobachtungsdaten nach der Entlassung aus dem WZ liegen bei 57,4% unserer Patienten (n=93). Diese werden in der **Tab. 9** aufgeführt. Die Mortalitätsrate in den 30 Tagen nach Entlassung betrug 4,3% und vom zweiten Monat bis einem Jahr nach Entlassung 11,8%. Von den Patienten, die nachverfolgt werden konnten (79 von 162), mussten 44,3% (n=35) weiterhin eine nichtinvasive Beatmung anwenden und 2,5% (n=2) waren noch invasiv beatmet. Dazu muss erwähnt werden, dass vorwiegend Patienten in Nachbeobachtung im WZ blieben, die auf eine nichtinvasive Beatmung im Rahmen der Respiratorentwöhnung eingestellt worden waren, entsprechend einem Selektionsbias. Die Nutzung der Heimbeatmung betrug im Median 11 Stunden (3-24). Letztlich waren 83,6 % der Patienten (n=46) im häuslichen Umfeld (entweder selbständig (32,7%) oder mit Hilfe (25,5%) oder mit Pflege (25,5%)) und 14,5% (n=8) in einer Pflegeeinrichtung untergebracht.

| Tab. 9 Nachbeobachtung (Daten aus 93 Patienten, 57,4%), n (%) | |
|--|-----------------------------------|
| verstorben binnen 30 Tage | 4 (4,3) |
| verstorben binnen 1 bis 12 Monate | 11 (11,8) |
| Häusliche Beatmung | <i>Daten aus 79/162 Patienten</i> |
| Nein | 42 (53,2) |
| nichtinvasive Beatmung | 35 (44,3) |
| invasive Beatmung | 2 (2,5) |
| Nutzung der Heimbeatmung in Stunden (MW ± SD); <i>Daten aus 23/162 Patienten</i> | 10,6 ± 4 (median 11) |
| Wohnung nach der akuten Erkrankung | <i>Daten aus 55/162 Patienten</i> |
| Heim/ Pflegeheim | 8 (14,5) |
| häusliches Umfeld, selbständig | 18 (32,7) |
| häusliches Umfeld, mit Hilfe | 14 (25,5) |
| häusliches Umfeld, mit Pflege | 14 (25,5) |
| Beatmungseinrichtung | 1 (1,8) |

3.4. Prävalenz der kryptogen organisierenden Pneumonie

Bei den 162 untersuchten Patienten (**Abb. 2**) wurde anhand einer hochauflösenden Computertomographie des Thorax die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer COP erfasst. Die wichtigste radiologische Veränderung, die zur klinischen Verdachtsdiagnose in einem Drittel der Patienten (n=54, 33,3%) führte, waren Konsolidierungen (bilateral, fleckförmig, teils auch wandernd), die unter der dann eingeleiteten Steroidtherapie eine rückbildende Tendenz in der weiteren radiologischen Kontrolle (meist HRCT) aufwiesen. Konsolidierungen in jeglicher Form waren in allen diesen Patienten vorhanden (n=54, 100%). Weitere radiologische Veränderungen wurden ebenfalls erfasst, wie in der **Tab. 10** präsentiert.

Aufgrund des lungenfunktionellen Status der Patienten und des damit verbundenen hohen Risikos einer transbronchialen Biopsie war eine Bronchoskopie nur bei 24 Patienten durchführbar (**Tab. 11**). Von diesen zeigten 18 Patienten das typische histologische Bild einer organisierenden Pneumonie und bildeten daher die Gruppe 1, im Folgenden „gesicherte COP“. Die anderen 30 Patienten mit dem klinisch-radiologischen Verdacht einer COP sowie die 6 Patienten, bei denen die Histologie nicht das Muster einer organisierenden Pneumonie ergab, bildeten die Gruppe 2, im Folgenden „vermutete COP“. Letztlich bildete der größte Teil der Patienten (n=108, 66,6%) ohne Anhalt für das Vorliegen einer COP die Gruppe 3, im Folgenden „Gruppe ohne COP“.

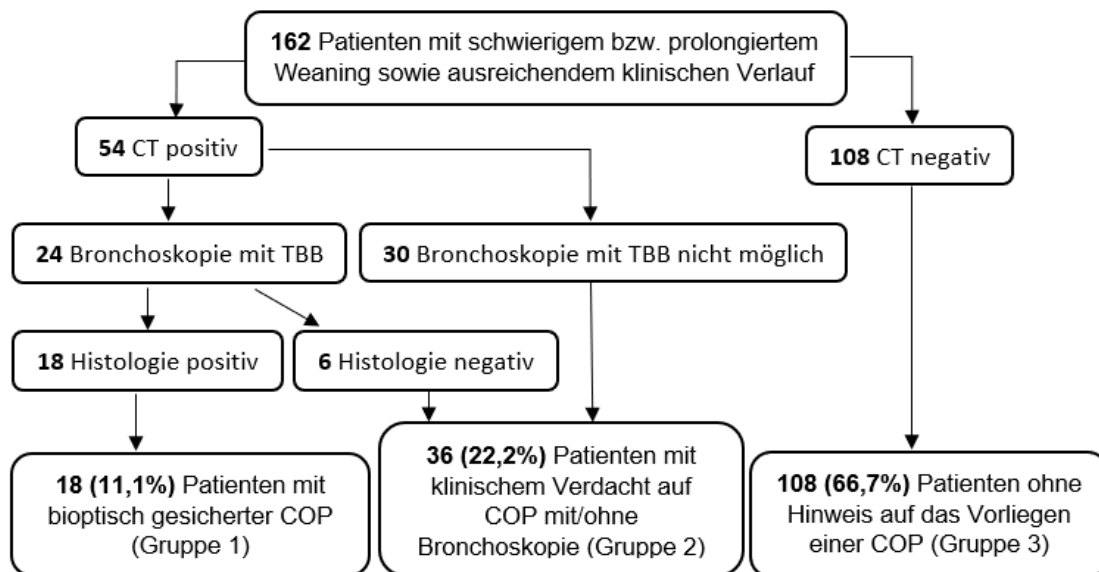


Abb. 2: **Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer COP** anhand der Histologie oder des klinischen-radiologischen Verdachts, erhärtet durch die radiologische Verlaufskontrolle. (TBB: transbronchiale Biopsie)

3.5. Radiologische und bronchoskopische Diagnostik

Die **Tab. 10** präsentiert die radiologischen Veränderungen in der hochauflösenden Computertomographie (HRCT) des Thorax, und zwar als Vergleich zwischen der gesicherten COP und der vermuteten COP. Konsolidierungen in jeglicher Form waren in allen diesen Patienten vorhanden (n=54, 100%). Diese waren in 55,6% der Fälle (n=10) der gesicherten COP und in 69,4% der Fälle (n=25) der vermuteten COP bilateral. Diese Differenz war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei etwa einem Viertel der Patienten (27,8% der gesicherten COP vs. 25% der vermuteten COP) wurde ein Milchglasmuster detektiert. Mehr als die Hälfte der Patienten (50% der gesicherten COP vs. 61,1% der vermuteten COP) hatten Pleuraergüsse. Diesbezüglich sollte in Betracht gezogen

werden, dass es sich um Intensivpatienten mit vielen Nebendiagnosen und langer invasiver Beatmung handelte und dass die Pleuraergüsse nicht zwangsläufig mit der organisierenden Pneumonie zusammenhingen. Ein „reversed halo sign“ (RHS) wurde bei einem Patienten (n=1, 5,6%) mit histologisch nachgewiesener OP identifiziert. Ein retikuläres Muster war in der gesicherten COP relativ häufiger (n=4, 22,2%) als in der vermuteten COP (n=2, 5,6%). Eine Tumor-ähnliche Läsion (engl.: masslike lesion) wurde bei zwei Patienten der vermuteten COP (5,6%) erkannt.

| Tab. 10 CT-Veränderungen bei Patienten mit histologisch gesichertem (Gruppe 1) und klinisch vermutetem COP (Gruppe 2), n=54 (100%) | | | |
|---|------------------------|------------------------|---------------|
| | Gruppe 1 (n=18) | Gruppe 2 (n=36) | p-Wert |
| Konsolidierung | 18 (100) | 36 (100) | n. s. |
| Beidseits | 10 (55,6) | 25 (69,4) | n. s. |
| Einseitig | 8 (44,4) | 11 (30,6) | n. s. |
| Milchglasmuster | 5 (27,8) | 9 (25) | n. s. |
| Beidseits | 3 (16,7) | 7 (19,4) | n. s. |
| Einseitig | 2 (11,1) | 2 (5,6) | n. s. |
| Tree-in-bud Phänomen | 0 | 2 (5,6) | n. s. |
| Beidseits | 0 | 1 (2,8) | n. s. |
| Einseitig | 0 | 1 (2,8) | n. s. |
| RHS / atoll sign | 1 (5,6) | 0 | n. s. |
| Beidseits | 0 | 0 | n. s. |
| Einseitig | 1 (5,6) | 0 | n. s. |
| Pleuraerguss | 9 (50) | 22 (61,1) | n. s. |
| Beidseits | 6 (33,3) | 17 (47,2) | n. s. |
| Einseitig | 3 (16,7) | 5 (13,8) | n. s. |
| Retikuläres Muster | 4 (22,2) | 2 (5,6) | n. s. |
| Beidseits | 2 (11,1) | 2 (5,6) | n. s. |
| Einseitig | 2 (11,1) | 0 | n. s. |
| Honeycombing | 1 (5,6) | 1 (2,8) | n. s. |
| Beidseits | 1 (5,6) | 1 (2,8) | n. s. |
| Einseitig | 0 | 0 | n. s. |
| Tumor-ähnliche Läsion | 0 | 2 (5,6) | n. s. |
| Beidseits | 0 | 0 | n. s. |
| Einseitig | 0 | 2 (5,6) | n. s. |

Erfreulicherweise wurde bei keiner der durchgeführten transbronchialen Biopsien im Rahmen der flexiblen Bronchoskopie eine Komplikation dokumentiert. Histologisch ergab sich das typische histologische Muster der organisierenden Pneumonie in 18 Patienten (11,1% der Gesamtkohorte).

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) wurde bei 4 Patienten der gesicherten COP und bei 3 Patienten der vermuteten COP durchgeführt und ausgewertet. Vergleichsweise war die Gesamtzellzahl bei der gesicherten COP höher als bei der vermuteten COP. Es zeigte sich eine leichte Neutrophilenreaktion in der gesicherten COP (5,5%) und eine

starke Erhöhung der Neutrophile in der vermuteten COP (35%). Eine Erhöhung der Lymphozyten in der BAL zeigten nur 2 von 4 Patienten der gesicherten COP, hierbei war die mittlere CD4/CD8-Ratio 0,45, was als vereinbar mit einer COP erachtet wird. In der vermuteten COP war eine Erhöhung der Lymphozyten in nur einem der drei entnommenen BALs zu dokumentierten, wobei sich die CD4/CD8-Ratio untypischerweise auf 2,2 erhöht zeigte. Eine statistische Signifikanz konnte aufgrund der niedrigen Untersuchungszahl nicht dokumentiert werden.

| Tab. 11 Bronchoskopie ohne / mit transbronchialer Biopsie | | | |
|--|--------------------|-------------------|---------------|
| | Gruppe 1 | Gruppe 2 | p-Wert |
| Patienten | 18 (100) | 36 (100) | |
| Bronchoskopie | 18 (100) | 13 (36,1) | |
| transbronchiale Biopsie | 18 (100) | 6 (16,7) | |
| histologische Bestätigung | 18 (100) | 0 | |
| BAL | 4 (22,2) | 3 (8,3) | |
| Komplikationen | 0 | 0 | |
| BAL Analyse | | | |
| Gesamtzellzahl (x10 ⁶) | 5,35 (0,08-44) | 2,6 (0,9-4) | n. s. |
| Makrophagen (%) | 81,5 (65-95) | 62 (6-87) | n. s. |
| Neutrophile (%) | 5,5 (2-31) | 35 (4-70) | n. s. |
| Eosinophile (%) | 0 (0-2) | 1 (0-23) | n. s. |
| Lymphozyten (%) | 7 (0-17) | 2 (1-8) | n. s. |
| CD4/CD8 | 0,45 ^{*1} | 2,2 ^{*2} | n. s. |
| ^{*1} Daten aus 2/4 entnommen BAL | | | |
| ^{*2} Daten aus 1/3 entnommen BAL | | | |
| Werte angegeben als n (%) oder median (min-max) | | | |

3.6. Klinische Charakteristika: Vergleich der Patientengruppen

Bei der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Patienten (> 90%) handelte es sich um ein prolongiertes Weaning. Bei der gesicherten COP war das prolongierte Weaning etwas weniger häufig vertreten (77,8%), dies war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen COP waren statistisch signifikant jünger (p 0,014) als die Patienten mit vermuteter COP und die Patienten ohne COP (mittleres Alter 64,3 vs. 70,1 vs. 70,5 entsprechend). Bei dem Geschlecht, der Raucheranamnese und der präexistenten Heimbeatmung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die präexistente Sauerstoff-Langzeittherapie war prozentuell betrachtet weniger häufig in der gesicherten COP, dies war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Patienten mit COP (gesichert und vermutet) hatten einen höheren BMI (body mass index) im Vergleich zu den Patienten ohne COP. Hier ergab sich eine statistische Signifikanz zwischen der vermuteten COP und der Gruppe ohne

COP (p 0,001). Bezüglich der Unterbringung vor der akuten Erkrankung gab es keine Unterschiede.

| Tab. 12 Klinische Charakteristika: Vergleich der Patientengruppen, n (%) | | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------|
| Parameter | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | p-Wert |
| Weaning | 18 (100) | 36 (100) | 108 (100) | |
| Schwierig | 4 (22,2) | 1 (2,8) | 8 (7,4) | n. s. |
| Prolongiert | 14 (77,8) | 35 (97,2) | 100 (92,6) | n. s. |
| Alter \pm SD | 64,3 \pm 9,8 | 70,1 \pm 8,6 | 70,5 \pm 8,1 | 0,014 ^{*1} |
| Geschlecht | | | | |
| Männlich | 8 (44,4) | 19 (52,8) | 67 (62) | n. s. |
| Weiblich | 10 (55,6) | 17 (47,2) | 41 (38) | n. s. |
| Rauchen | | | | |
| Raucher | 5 (27,8) | 10 (27,8) | 22 (20,4) | n. s. |
| Ex-Raucher | 11 (61,1) | 22 (61,1) | 83 (76,9) | n. s. |
| Nie-Raucher | 2 (11,1) | 4 (11,1) | 3 (2,8) | n. s. |
| Pack-Years \pm SD | 48,4 \pm 12,8 | 40,4 \pm 18,8 | 50,9 \pm 21,1 | n. s. |
| Präexistente O2-Therapie | 1 (5,6) | 10 (27,8) | 22 (20,4) | n. s. |
| Präexistente Heimbeatmung | 2 (11,1) | 5 (13,9) | 20 (18,5) | n. s. |
| BMI (kg/m ²) \pm SD | 30 \pm 6,6 | 31,9 \pm 9 | 26,8 \pm 6,5 | 0,001 ^{*2} |
| Wohnung vor der akuten Erkrankung | | | | |
| Heim/ Pflegeheim | 1 (5,6) | 1 (2,8) | 3 (2,8) | n. s. |
| häusliches Umfeld, selbständig | 10 (55,6) | 21 (58,3) | 71 (65,7) | n. s. |
| häusliches Umfeld, mit Hilfe | 1 (5,6) | 8 (22,2) | 10 (9,3) | n. s. |
| häusliches Umfeld, mit Pflege | 1 (5,6) | 0 | 3 (2,8) | n. s. |
| Beatmungseinrichtung | 0 | 0 | 1 (0,9) | n. s. |
| Unbekannt | 5 (27,8) | 6 (16,7) | 20 (18,5) | n. s. |
| *1 Signifikanz zwischen Gruppe 1 und 3 | | | | |
| *2 Signifikanz zwischen Gruppe 2 und 3 | | | | |

Die drei führenden Ursachen für die primäre invasive Beatmungspflichtigkeit (**Tab. 13**) waren in allen Patientengruppen die akut exazerbierte COPD, die Pneumonie und die postoperative respiratorische Insuffizienz. Die Pneumonie war die häufigste Ursache in der gesicherten COP und in der vermuteten COP, hier zusammen mit der akut exazerbierten COPD, wobei in der Gruppe ohne COP die exazerbierte COPD weit häufiger war. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

| Tab. 13 Ursache der maschinellen Beatmung, Vergleich der Gruppen, n (%) | | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Parameter | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| | 18 (100) | 36 (100) | 108 (100) |
| Akute exazerbierte COPD | 3 (16,7) | 11 (30,6) | 32 (29,6) |
| Pneumonie | 5 (27,8) | 11 (30,6) | 17(15,7) |
| Postoperative ARI | 4 (22,2) | 7 (19,4) | 19 (17,6) |
| ALI / ARDS | 3 (16,7) | 2 (5,6) | 14 (13) |
| Sepsis | 1 (5,6) | 1 (2,8) | 3 (2,8) |
| Herzinsuffizienz | 0 | 0 | 1 (0,9) |
| OHS akut auf chronisch | 0 | 0 | 1 (0,9) |

| | | | |
|--|----------|----------|-----------|
| Trauma / Verbrennung | 0 | 0 | 1 (0,9) |
| Sonstige | 2 (11,1) | 4 (11,1) | 20 (18,5) |
| Der p-Wert war für keinen Parameter signifikant. | | | |

Die zwei häufigsten Komorbiditäten (**Tab. 14**) waren in allen Patientengruppen die arterielle Hypertonie (> 70%) und die COPD (55,6-70,4%), gefolgt von dem Diabetes mellitus in der Gruppe der vermuteten COP und in der Gruppe ohne COP (55,6% und 42,6% entsprechend) und von der Adipositas in der gesicherten COP (50%). Die Adipositas war statistisch signifikant häufiger (p 0,001) in der gesicherten COP und in der vermuteten COP im Vergleich zu der Gruppe ohne COP. Bezüglich der anderen Komorbiditäten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

| Tab. 14 Häufigste Komorbiditäten, Vergleich der Gruppen, n (%) | | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Parameter | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | p-Wert |
| Arterielle Hypertonie | 14 (77,8) | 26 (72,2) | 77 (71,3) | n. s. |
| COPD | 10 (55,6) | 24 (66,7) | 76 (70,4) | n. s. |
| Diabetes mellitus | 7 (38,9) | 20 (55,6) | 46 (42,6) | n. s. |
| Pneumonie | 8 (44,4) | 18 (50) | 38 (35,2) | n. s. |
| Koronare Herzerkrankung | 4 (22,2) | 13 (36,1) | 43 (39,8) | n. s. |
| Niereninsuffizienz | 5 (27,8) | 10 (27,8) | 39 (36,1) | n. s. |
| Adipositas | 9 (50) | 18 (50) | 23 (21,3) | 0,001* |
| Linksherzinsuffizienz | 4 (22,2) | 9 (25) | 20 (18,5) | n. s. |
| Critical illness Polyneuropathie | 3 (16,7) | 8 (22,2) | 22 (20,4) | n. s. |
| Hämatookologische Erkrankung | 3 (16,7) | 7 (19,4) | 21 (19,4) | n. s. |
| Delir | 0 | 5 (13,9) | 16 (14,8) | n. s. |
| Pulmonale Hypertonie | 1 (5,6) | 2 (5,6) | 12 (11,1) | n. s. |
| Neuromuskuläre Erkrankung | 2 (11,1) | 2 (5,6) | 5 (4,6) | n. s. |
| Thorakorestriktive Erkrankung | 1 (5,6) | 2 (5,6) | 3 (2,8) | n. s. |
| Bronchialkarzinom | 1 (5,6) | 0 | 4 (3,7) | n. s. |
| Immunsuppression / AIDS | 0 | 0 | 0 | n. s. |
| * Signifikanz zwischen Gruppe 1 und 3 sowie zwischen Gruppe 2 und 3 | | | | |

Fast alle untersuchten Patienten aller drei Gruppen (jeweils > 94%) wurden aus externen Krankenhäusern zur Entwöhnung von der maschinellen Beatmung in unserem WZ verlegt (**Tab. 15**). Bezüglich der überleitenden Intensivstation gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Der größte Anteil der Patienten hatte bei Aufnahme in unserem WZ als Beatmungszugang eine Trachealkanüle, hierzu gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (100% vs. 83,3% vs. 90,7%). Die meisten Patienten mit histologisch nachgewiesener COP (76,5 % der Gruppe1) wurden jedoch zum Zeitpunkt der Verlegung im assistierten Modus beatmet, wobei die Patienten mit vermuteter COP und die Patienten ohne COP zumeist (63,9% und 57,9% entsprechend)

im kontrollierten Modus beatmet wurden. Dieser Unterschied war auch statistisch signifikant ($p < 0,01$). Ein Zustand nach einem Spontanatmungsversuch in der auswärtigen Klinik vor Verlegung lag bei den meisten Patienten (83,3-92 %) vor, unabhängig von der Gruppeneinteilung.

| Tab. 15 Aufnahmearten, Vergleich der Gruppen, n (%) | | | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Parameter | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | p-Wert |
| Art der Aufnahme | | | | |
| Überweisung aus externem KH | 17 (94,4) | 33 (94,3) | 99 (98) | n. s. |
| aus Beatmungseinrichtung | 1 (5,6) | 0 | 0 | n. s. |
| hausinterne Verlegung | 0 | 2 (5,7) | 2 (2) | n. s. |
| keine Daten | - | 1 | 7 | n. s. |
| Überleitende Intensivstation | | | | |
| anästhesiologisch | 3 (16,7) | 5 (14,3) | 16 (15,8) | n. s. |
| Chirurgisch | 3 (16,7) | 2 (5,7) | 21 (20,8) | n. s. |
| interdisziplinär | 5 (27,8) | 8 (22,9) | 25 (24,8) | n. s. |
| Internistisch | 4 (22,2) | 15 (42,9) | 34 (33,7) | n. s. |
| Neurologisch | 2 (11,1) | 1 (2,9) | 2 (2) | n. s. |
| sonstige o. keine | 1 (5,6) | 4 (11,4) | 3 (3) | n. s. |
| keine Daten | - | 1 | 7 | |
| Beatmungszugang bei Aufnahme | | | | |
| Endotrachealtubus | 0 | 6 (16,7) | 10 (9,3) | n. s. |
| Trachealkanüle | 18 (100) | 30 (83,3) | 98 (90,7) | n. s. |
| Beatmungsmodus | | | | |
| assistiert (S o. ST) | 13 (76,5) | 13 (36,1) | 45 (42,1) | 0,01* |
| kontrolliert (T) | 4 (23,5) | 23 (63,9) | 62 (57,9) | 0,01* |
| keine Daten | 1 | - | 1 | n. s. |
| SBT in der auswärtigen Klinik | | | | |
| Ja | 11 (91,7) | 15 (83,3) | 69 (92) | n. s. |
| Nein | 1 (8,3) | 3 (16,7) | 6 (8) | n. s. |
| keine Daten | 6 | 18 | 33 | n. s. |
| *Signifikanz zwischen Gruppe 1 und 2 sowie zwischen Gruppe 1 und 3 | | | | |

Die laborchemischen Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme im WZ unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (**Tab. 16**). Auffällig war eine signifikante Anämie in allen Gruppen ($Hb \leq 10$ g/dl) sowie ein Albuminmangel (median ~ 26 g/dl). Der in allen Gruppen deutlich erhöhte BNP-Wert wurde in einem kleinen Anteil der Patienten aller Gruppen bestimmt (44,4% der gesicherten COP, 36,1% der vermuteten COP und 27,8% der Gruppe ohne COP).

| Tab. 16 Laborchemische Daten bei Aufnahme, Vergleich der Gruppen | | | |
|---|-----------------|-------------------|-------------------|
| Parameter | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| Hämoglobin, g/dl | 9,7 (8-14,4) | 9,8 (7,5-16,2) | 9,6 (7,3-15,8) |

| | | | |
|---|-----------------------|---------------------|---------------------|
| Erythrozyten, x10 ³ /µl | 3,2 (2,5-4,7) | 3,4 (2,4-5,2) | 3,2 (2,5-5,5) |
| Leukozyten, x10 ³ /µl | 10,8 (6,1-27,2) | 9,9 (6-19,1) | 10 (3,5-41,7) |
| Thrombozyten, x10 ³ /µl | 263,5 (137-1009) | 289,5 (66-658) | 256,5 (29-700) |
| Kreatinin, mg/dl | 0,9 (0,3-2) | 0,8 (0,3-2,5) | 0,9 (0,3-3,4) |
| Harnstoff, mg/dl | 45 (10-259) | 57,5 (21-311) | 56,5 (10-260) |
| GOT, IU/l | 30 (14-87) | 29,5 (11-265) | 29 (11-425) |
| GPT, IU/l | 31 (7-130) | 40,5 (6-207) | 34,5 (7-427) |
| AP, IU/l | 140 (49-967) | 106,5 (47-496) | 113 (43-953) |
| gGT, IU/l | 141,5 (24-519) | 119,5 (19-456) | 117 (18-1639) |
| LDH, IU/l | 233,5 (112-482) | 261,5 (137-737) | 237 (102-744) |
| Creatin-Kinase, IU/l | 25 (9-298) | 32,5 (6-824) | 29 (7-371) |
| Gesamt Eiweiß, g/dl | 6,4 (5,1-8,4) | 6 (4,7-9,7) | 6 (4,5-8,4) |
| Albumin, g/dl | keine Werte | 25,9 (22,5-29,2) | 26,3 (15,4-36,7) |
| CRP, mg/dl | 3,8 (0,8-27,1) | 4,9 (0,3-20,6) | 4,9 (0,3-25) |
| Procalcitonin, ng/ml | 0,2 | 0,1 (0,1-0,8) | 0,4 (0,1-1,2) |
| BNP, pg/ml | 1405,5 (173-18544) | 767 (109-64188) | 745,5 (23-13621) |
| Werte angegeben als Median (min-max). Der p-Wert war für keinen Parameter signifikant. | | | |

3.7. Entwöhnungsverlauf: Vergleich der Patientengruppen

Der **Tab. 17** sind die Beatmungsparameter beim ersten Spontanatmungsversuch (engl.: spontaneous breathing trial, SBT) sowie die Blutgasanalysen vor und nach dem ersten SBT der drei Patientengruppen im Vergleich zu entnehmen. Bevor mit der Entwöhnung begonnen wurde, lag bei allen Studienpatienten unabhängig von der Gruppe eine ausreichende Oxygenierung und eine ausreichende Ventilation vor. Bei einer mittleren Sauerstoffkonzentration von - je nach Gruppe - zwischen 33,3% und 36% und einem mittleren PEEP (positiver endexpiratorischer Druck) zwischen 6,7 und 7,3 cmH₂O betrug die Sauerstoffsättigung (SaO₂) zwischen 94,2% und 94,9% und der Sauerstoffpartialdruck (paO₂) zwischen 72,4 und 76,6 mmHg. Der PEEP war bei den

Patienten mit einer COP jedoch höher, und zwar statistisch signifikant ($p=0,021$) zwischen den Patienten mit einer vermuteten COP (Gruppe 2) und den Patienten ohne COP (Gruppe 3). Bei einer mittleren spontanen Atemfrequenz von - je nach Gruppe - zwischen 18,4 und 21/Min, einem mittleren Tidalvolumen von zwischen 485,9 und 521 ml und einem Atemzeitverhältnis (I:E) von 1:2,1 bis 1:2,2 betrug der mittlere pH 7,4 bis 7,5 und der mittlere Kohlendioxid-Partialdruck (p_aCO_2) zwischen 41,4 und 43,1 mmHg. Der Beatmungsmodus war vor dem ersten SBT in der gesicherten COP statistisch signifikant häufiger assistiert ($n=13$, 76,5%, $p=0,006$), wobei er in der vermuteten COP und in der Gruppe ohne COP signifikant häufiger (67,6% und 61,4% entsprechend) kontrolliert war.

Bei der mittleren Dauer des ersten SBT und dem mittleren Hämoglobin-Wert gab es keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Der erste SBT erfolgte in allen Patientengruppe zu > 91% über eine Trachealkanüle, welche bei den meisten (>75%) geblockt war. Dabei atmeten die meisten Patienten (>55%) in allen Gruppen spontan über ein T-Stück (feuchte Nase). Bei den wenigsten Patienten (<17%) in allen Gruppen wurde eine druckunterstützte Spontanatmung angewandt. Eine automatische Tubuskompensation wurde nur bei einem Patienten mit vermuteter COP eingesetzt.

Tab. 17 Beatmungsparameter beim 1. SBP und BGA vor und nach dem 1. SBP, Vergleich der Gruppen

| Beatmungsparameter vor 1. SBT | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | p-Wert |
|---|-------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| IPAP in cmH_2O (MW \pm SD) | 16,3 \pm 3,1 | 15,3 \pm 2,9 | 14,9 \pm 3,7 | n. s. |
| PEEP in cmH_2O (MW \pm SD) | 7,2 \pm 1,3 | 7,3 \pm 1,4 | 6,7 \pm 1,3 | 0,021*1 |
| Tidalvolumen in ml (MW \pm SD) | 485,9 \pm 114,2 | 521 \pm 169,8 | 505,2 \pm 155,1 | n. s. |
| Minutenvolumen in l/min (MW \pm SD) | 9,9 \pm 4,1 | 8,9 \pm 2,4 | 9,9 \pm 6,7 | n. s. |
| Inspirationszeit in Sek (MW \pm SD) | 1,4 \pm 0,3 | 1,4 \pm 0,4 | 1,4 \pm 0,4 | n. s. |
| I:E (= 1: x); x (MW \pm SD) | 2,2 \pm 0,4 | 2,2 \pm 0,5 | 2,1 \pm 0,4 | n. s. |
| Atemfrequenz spontan x/Min (MW \pm SD) | 21 \pm 6,4 | 18,4 \pm 4,3 | 19,7 \pm 5,3 | n. s. |
| Atemfrequenz mechanisch x/Min (MW \pm SD) | 15,2 \pm 3 | 14,6 \pm 2,5 | 14,9 \pm 3 | n. s. |
| Modus, n (%) | | | | |
| Assistiert | 13 (76,5) | 11 (32,4) | 39 (38,6) | 0,006*2 |
| Kontrolliert | 4 (23,5) | 23 (67,6) | 62 (61,4) | 0,006*2 |
| Parameter beim 1. SBT | | | | |
| Dauer in Min (MW \pm SD) | 17,4 \pm 21,7 | 18,8 \pm 22,2 | 15,4 \pm 13,6 | n. s. |
| Hämoglobin in g/dl (MW \pm SD) | 10,4 \pm 1,3 | 9,9 \pm 1,5 | 10,1 \pm 1,4 | n. s. |
| mit Tubus, n (%) | 0 | 3 (8,3) | 6 (5,6) | n. s. |
| mit Trachealkanüle, n (%) | 18 (100) | 33 (91,7) | 102 (94,4) | n. s. |
| geblockt, n (%) | 14 (77,8) | 34 (94,4) | 100 (92,6) | n. s. |

| | | | | |
|--|-------------|------------|-------------|-------|
| ungeblockt, n (%) | 4 (22,2) | 2 (5,6) | 8 (7,4) | n. s. |
| über feuchte Nase, n (%) | 10 (55,6) | 27 (75) | 82 (75,9) | n. s. |
| über Sprechaufsatz, n (%) | 5 (27,8) | 4 (11,1) | 12 (11,1) | n. s. |
| über Beatmungsgerät, n (%) | 3 (16,7) | 5 (13,9) | 14 (13) | n. s. |
| Modus CPAP | 0 | 0 | 1 (0,9) | n. s. |
| Modus CPAP/ASB | 3 (16,7) | 4 (11,1) | 13 (12) | n. s. |
| Modus Tubuskompensation | 0 | 1 (2,8) | 0 | n. s. |
| keine Daten | 15 (83,3) | 31 (86,1) | 94 (87) | n. s. |
| PEEP in cmH ₂ O (MW ± SD) | 6,7 ± 1,2 | 7 ± 1,2 | 7,1 ± 1,5 | n. s. |
| BGA vor 1. SBT (MW ± SD) | | | | |
| pH | 7,5 ± 0,1 | 7,4 ± 0,1 | 7,4 ± 0,1 | n. s. |
| paO ₂ in mmHg | 72,4 ± 14,9 | 75,9 ± 13 | 76,6 ± 18,5 | n. s. |
| paCO ₂ in mmHg | 41,4 ± 6,9 | 43,1 ± 7,9 | 42,4 ± 9,2 | n. s. |
| SaO ₂ in % | 94,2 ± 2,7 | 94,8 ± 2,5 | 94,9 ± 2,7 | n. s. |
| FiO ₂ in % | 33,9 ± 6,3 | 36 ± 6,7 | 33,3 ± 7,7 | n. s. |
| HCO ₃ in mmol/l | 29,7 ± 3,8 | 30,3 ± 4 | 30,1 ± 6 | n. s. |
| BGA nach 1.SBT (MW ± SD) (Daten aus 96/162 Patienten) | | | | |
| pH | 7,4 | 7,4 ± 0,1 | 7,4 ± 0,2 | n. s. |
| paO ₂ in mmHg | 77,4 ± 13,8 | 79,1 ± 40 | 81,8 ± 20,4 | n. s. |
| paCO ₂ in mmHg | 44,2 ± 7,5 | 45,7 ± 8,3 | 44,3 ± 11,6 | n. s. |
| SaO ₂ in % | 94,6 ± 2,5 | 92,8 ± 4,3 | 94,9 ± 3,6 | n. s. |
| O ₂ -Gabe, n (%) | 11 (100) | 27 (100) | 54 (93,1) | n. s. |
| O ₂ in l/min | 2,4 ± 1,5 | 3,5 ± 1,4 | 3 ± 1,4 | n. s. |
| HCO ₃ in mmol/l | 29 ± 4 | 30,7 ± 4,1 | 29,2 ± 5 | n. s. |
| *1 Signifikanz zwischen Gruppe 2 und 3 | | | | |
| *2 Signifikanz zwischen Gruppe 1 und 2 sowie zwischen Gruppe 1 und 3 | | | | |
| SBT: spontaneous breathing trial (=Spontanatmungsversuch) | | | | |

Eine Tracheotomie erfolgte in unserem Weaning-Zentrum bei einzelnen Patienten im Sinne einer Dilatationstracheotomie (**Tab. 18**). In über 90% der Fälle wurde bei den Patienten aller Gruppen eine Tracheotomie in der überweisenden Klinik durchgeführt oder die Patienten wurden nie tracheotomiert. Eine nicht invasive Beatmung (NIV) wurde zur Verhinderung eines Weaningversagens in allen Patientengruppen sehr häufig (49,1-66,7%) eingesetzt. Ebenfalls häufig (66,7-71,3%) kam in allen Gruppen ein Platzhalter passager (im Durchschnitt über 2-2,2 Tage) zum Einsatz, der das Tracheostoma noch offenhielt, falls rekanüliert werden musste. Eine bronchoskopische Abschlusskontrolle wurde etwas häufiger in der gesicherten COP im Vergleich zur vermuteten COP und zur Gruppe ohne COP durchgeführt (44,4% vs. 27,8 und 25,9%), diese ergab eine Trachealstenose in 2 Patienten mit vermuteter COP (20%) und einem Patienten ohne COP (3,6%). Die vorgenannten Differenzen zeigten sich statistisch nicht signifikant.

| Tab. 18 Parameter im Weaningsverlauf, Vergleich der Gruppen, n (%) | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| Parameter | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| perkutane Dilatationstracheotomie | 0 | 3 (8,3) | 6 (5,6) |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| keine Tracheotomie bzw. auswärtig erfolgt | 18 (100) | 33 (91,7) | 102 (94,4) |
| Einsatz von NIV im Weaning | 12 (66,7) | 23 (63,9) | 53 (49,1) |
| Platzhalter eingesetzt | 12 (66,7) | 25 (69,4) | 77 (71,3) |
| Platzhalter eingesetzt in Tagen (MW ± SD) | 2 ± 1,5 | 2 ± 1,1 | 2,2 ± 2,1 |
| BGA vor Weaning-Ende (MW ± SD) | | | |
| pH | 7,5 ± 0,1 | 7,4 ± 0,1 | 7,4 ± 0,1 |
| paO ₂ in mmHg | 64,9 ± 8 | 70,6 ± 11,5 | 71 ± 15,5 |
| paCO ₂ in mmHg | 44,7 ± 13,7 | 42,8 ± 7,3 | 45,4 ± 13,8 |
| SaO ₂ in % | 92,4 ± 3,7 | 93,8 ± 2,8 | 92,9 ± 5,5 |
| O ₂ -Gabe, n (%) | 16 (88,9) | 31 (86,1) | 103 (95,4) |
| O ₂ in l/min | 3,2 ± 1,8 | 3 ± 1,4 | 2,5 ± 1,3 |
| FiO ₂ in % | 38,6 ± 27,3 | 34 ± 7,4 | 30,6 ± 9,5 |
| HCO ₃ in mmol/l | 30,9 ± 3,8 | 29,7 ± 4,6 | 30 ± 5,7 |
| Bronchoskopische Abschlußkontrolle, n (%) | 8 (44,4) | 10 (27,8) | 28 (25,9) |
| Trachealstenose, n(%) (% bezogen auf 46/162 Patienten) | 0 | 2 (20) | 1 (3,6) |
| Subglottisch | 0 | 1 (10) | 0 |
| subglottisch/ prox. Trachea | 0 | 1 (10) | 0 |
| Bereich Tracheostoma | 0 | 0 | 1 (3,6) |
| Der p-Wert war für keinen Parameter signifikant. | | | |

Im Rahmen der retrospektiven Analyse des Entwöhnungsverlaufs der eingeschlossenen Patienten wurden die mikrobiologischen Ergebnisse aus der Kultur von Bronchial-/Trachealsekreten bzw. Sputum als auch die Ergebnisse aus Blutkulturen erfasst, wie in der **Tab. 19** dargestellt. Am häufigsten wurde aus respiratorischen Sekreten in allen Patientengruppen *P. aeruginosa* kulturell nachgewiesen (22,2-23,1%). Relativ häufig und in leicht unterschiedlicher Ausprägung zwischen den Gruppen war der Nachweis von Enterobacteriaceae (Enterobakterien) wie Klebsiellen (5,6-11,1%), *E. coli* (5,6-11,1%) und *Enterobacter* (0-5,6%) als auch von Enterokokken (5,6-11,1%). Es ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Die Blutkulturen blieben in den allermeisten Fällen steril und ohne Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Staphylokokken wurden etwas vermehrt in der Gruppe der vermuteten COP und in der Gruppe ohne COP nachgewiesen, dabei handelte es sich meistens um *S. epidermitis* und dies ist als Kontamination zu werten. Nur 1 Patient mit vermuteter COP zeigte eine MRSA-Bakteriämie.

| Tab. 19 Mikrobiologische Ergebnisse, n (%) | | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Parameter | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | p-Wert |
| Bronchialsekret/Trachealsekret/ Sputum | 18 (100) | 36 (100) | 108 (100) | n. s. |
| <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> | 1 (5,6) | 4 (11,1) | 6 (5,6) | n. s. |

| | | | | |
|-------------------------|----------|----------|-----------|-------|
| S. pneumoniae | 0 | 0 | 0 | - |
| andere Kokken | 0 | 3 (8,3) | 11 (10,2) | n. s. |
| E. coli | 1 (5,6) | 4 (11,1) | 6 (5,6) | n. s. |
| P. aeruginosa | 4 (22,2) | 8 (22,2) | 25 (23,1) | n. s. |
| Klebsiellen | 2 (11,1) | 2 (5,6) | 9 (8,3) | n. s. |
| H. influenza | 0 | 0 | 0 | - |
| Acinetobacter | 0 | 0 | 1 (0,9) | n. s. |
| Enterobacter | 0 | 1 (2,8) | 6 (5,6) | n. s. |
| Sonstige | 6 (33,3) | 8 (22,2) | 27 (25) | n. s. |
| Blutkulturen | | | | |
| E. faecalis, E. faecium | 0 | 2 (5,6) | 2 (1,9) | n. s. |
| S. pneumoniae | 0 | 0 | 0 | - |
| andere Kokken | 0 | 7 (19,4) | 16 (14,8) | n. s. |
| E. coli | 0 | 0 | 0 | - |
| P. aeruginosa | 0 | 1 (2,8) | 1 (0,9) | n. s. |
| Klebsiellen | 0 | 0 | 0 | - |
| H. influenza | 0 | 0 | 0 | - |
| Acinetobacter | 0 | 0 | 0 | - |
| Enterobacter | 0 | 0 | 1 | n. s. |
| Sonstige | 0 | 2 (5,6) | 4 (3,7) | n. s. |

Hochdosierte Glukokortikoide stellen die Standardtherapie einer kryptogen organisierenden Pneumonie (COP) dar. Bei der histologisch gesicherten COP (Gruppe 1) als auch der klinisch vermuteten COP (Gruppe 2) initiierten wir eine Therapie mit Prednisolon. Wir errechneten die applizierte Kumulativdosis von Prednisolon gemittelt auf die Anzahl der Tage von der Aufnahme im Weaningzentrum bis zum Ende des Entwöhnungsprozesses (**Tab. 20**). Es ergab sich eine gemittelte tägliche Prednisolon Dosis von median 30 mg für beide Patientengruppen während der Entwöhnungsphase.

| Tab. 20 Cortison-Kumulativdosis gemittelt auf die Anzahl der Tage seit Aufnahme im Weaningzentrum bis Ende des Weaning-Prozesses | | | |
|---|-----------------|-----------------|---------------|
| | Gruppe 1 | Gruppe 2 | p-Wert |
| Prednisolon (mg/Tag ± SD) | 28,73 ± 13,66 | 29,82 ± 12,37 | n. s. |
| median (min-max) | 30 (0-50) | 30 (8,3-50) | |

Es wurde noch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und die Substitution von Humanalbumin (Lösung 20 g/ 100 ml) bei allen Studienpatienten erfasst (**Tab.21**). Bezüglich der transfundierten Erythrozytenkonzentrate gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen (median 2 Konserven). Bezüglich der Albumin-Substitution ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen, wobei sich ein medianer Wert von 0 ergeben hat, da mehr als die Hälfte der Patienten jeder Gruppe kein Albumin erhielt.

| Tab. 21 Sonstige Therapie, mediane Werte (Quartil) | | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|
| | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | p-Wert |
| Erythrozytenkonzentrate | 2 (0-2) | 2 (0-4) | 2 (0-4) | n. s. |
| Humanalbumin, g | 0 (0-0) | 0 (0-10) | 0 (0-10) | n. s. |

3.8. Outcome der Entwöhnung: Vergleich der Patientengruppen

Fast vier Fünftel aller Patientengruppen konnten extubiert werden, dennoch verstarben 10 von diesen Patienten (1 Patient mit gesicherter COP und 9 Patienten ohne COP) noch im Weaningzentrum (WZ) 2 bis 18 Tage nach der Extubation (median 7 Tage). Etwa drei Viertel der Patienten mit gesicherter COP (n=13, 72,2%) und der Patienten ohne COP (n=79, 73,1%) verließen das WZ lebend und ohne invasive Beatmung, dies erreichten die Patienten mit vermuteter COP noch häufiger (n=31, 86,1%), jedoch nicht statistisch signifikant. Mit einer nichtinvasiven Beatmung mussten etwas häufiger Patienten mit gesicherter COP (n=8, 44,4%) im Vergleich zu den anderen zwei Gruppen (36,1% und 31,5%) entlassen werden. 77-85,7% der Patienten in allen Gruppen mussten mit einer Sauerstoff-Langzeittherapie versorgt werden.

Bezüglich des Verlegungsortes gab es keine signifikanten Unterschiede. Meistens wurden die Patienten aller Gruppen nach dem Ende des Weaning-Prozesses in eine andere Abteilung unserer Klinik verlegt. Zwei Patienten der Gruppe 3 (1,9%) mussten in ein Beatmungspflegeheim entlassen werden.

| Tab. 22 Outcome der Entwöhnung: Vergleich der Gruppen, n (%) | | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Parameter | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | p-Wert |
| Extubation | 14 (77,8) | 31 (86,1) | 87 (80,6) | n. s. |
| Status am Behandlungsende | | | | |
| mit invasiver Beatmung | 3 (16,7) | 5 (13,9) | 12 (11,1) | n. s. |
| mit nichtinvasiver Beatmung | 8 (44,4) | 13 (36,1) | 34 (31,5) | n. s. |
| ohne maschinelle Beatmung | 5 (27,8) | 18 (50) | 45 (41,7) | n. s. |
| Verstorben | 2 (11,1) | 0 | 17 (15,7) | 0,017* |
| Sauerstoff-Langzeittherapie (Daten aus 135/162 Patienten) | 12 (85,7) | 28 (82,4) | 67 (77) | n. s. |
| Spontanatmungsphasen bei Entlassung | 13,3 ± 9,1 | 16,4 ± 8,6 | 16,1 ± 8,8 | n. s. |
| Ziel der Verlegung/ Entlassung | | | | |
| Akutklinik | 3 (16,7) | 6 (16,7) | 23 (21,3) | n. s. |
| andere Abteilung gleicher Klinik | 6 (33,3) | 13 (36,1) | 45 (41,7) | n. s. |
| Früh-Rehabilitationseinrichtung | 0 | 0 | 1 (0,9) | n. s. |
| Heim/Pflegeheim ohne Beatmungspflege | 0 | 2 (5,6) | 3 (2,8) | n. s. |
| häusliche Umgebung | 1 (5,6) | 2 (5,6) | 9 (8,3) | n. s. |
| häusliche Umgebung mit Intensivpflege | 1 (5,6) | 1 (2,8) | 1 (0,9) | n. s. |
| Langzeitbeatmungspflege | 0 | 0 | 2 (1,9) | n. s. |

| | | | | |
|---------------------------------------|----------|-----------|-----------|---------------|
| Reha-Klinik | 5 (27,8) | 12 (33,3) | 7 (6,5) | n. s. |
| verstorben im Weaningzentrum | 2 (11,1) | 0 | 17 (15,7) | 0,017* |
| * Signifikanz zwischen Gruppe 2 und 3 | | | | |

Die Krankenhausmortalitätsrate (**Tab. 22 und Tab 23**) war bei Patienten mit COP niedriger (n=2, 3,7%, Gruppe 1 und 2 gemeinsam) als bei Patienten ohne COP (n=17, 15,7%). Dieser Unterschied war zwischen der Gruppe der vermuteten COP und der Gruppe ohne COP statistisch signifikant (p=0,017). Ebenfalls statistisch signifikant ergab sich der Unterschied, wenn man die Patienten mit COP (Gruppe 1 und 2 gemeinsam) den Patienten ohne COP gegenüberstellte (**Tab 23**). In der Gruppe der vermuteten COP gab es keinen Todesfall. Die 30-Tagesmortalität und im ersten Jahr unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patientengruppen.

| Tab. 23 Mortalitätsrate: Vergleich der Patienten mit/ohne COP, n (%) | | | |
|---|--------------|-----------|--------------|
| Parameter | Gruppe 1 & 2 | Gruppe 3 | p-Wert |
| Am WZ verstorben | 2 (3,7) | 17 (15,7) | 0,036 |
| verstorben in den ersten 30 Tagen | 1 (1,9) | 3 (2,8) | n. s. |
| verstorben nach > 1 Mon & < 12 Mon | 3 (5,6) | 8 (7,4) | n. s. |

Bei Entlassung persistierte eine leichte Anämie in allen Patientengruppen (**Tab. 24**). Der CRP-Wert lag bei den Patienten mit COP (Gruppe 1 & 2) niedriger als bei Patienten ohne COP (Gruppe 3), dies war zwischen der Gruppe der vermuteten COP und der Gruppe ohne COP statistisch signifikant (p=0,012). Die in der **Tab. 24** angegebenen Procalcitonin- und BNP-Werte sind bei einer geringen Patientenzahl erfasst und daher nicht auswertbar. Im übrigen Labor gab es zwischen den Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede.

| Tab. 24 Laborchemische Daten bei Entlassung: Vergleich der Gruppen | | | | |
|---|------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Parameter | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | p-Wert |
| Hämoglobin, g/dl | 11,3 (8,5-13) | 10,9 (8,8-15,3) | 10,9 (8,1-17,4) | n. s. |
| Erythrozyten, x10 ³ /µl | 3,7 (2,6-4,7) | 3,7 (3-5,4) | 3,6 (2,7-6) | n. s. |
| Leukozyten, x10 ³ /µl | 10,4 (4,5-15) | 10,5 (4,8-28,1) | 9,6 (4,2-36) | n. s. |
| Thrombozyten, x10 ³ /µl | 227 (82-677) | 228 (47-503) | 233 (108-673) | n. s. |
| Kreatinin, mg/dl | 0,9 (0,4-2,1) | 0,8 (0,4-2,3) | 0,9 (0,3-4,3) | n. s. |
| Harnstoff, mg/dl | 41 (18-294) | 48 (17-456) | 58 (21-462) | n. s. |
| GOT, IU/l | 27,5 (17-103) | 22,5 (12-79) | 21 (11-127) | n. s. |

| | | | | |
|--|--------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| GPT, IU/l | 36,5 (26-118) | 38,5 (15-315) | 27,5 (11-250) | n. s. |
| AP, IU/l | 90,5 (42-480) | 71,5 (57-779) | 74,5 (45-710) | n. s. |
| gamma-GT, IU/l | 103,5 (55-559) | 74,5 (27-706) | 81 (16-1267) | n. s. |
| LDH, IU/l | 156,5 (118-543) | 162 (130-828) | 156,5 (104-583) | n. s. |
| CK, IU/l | 19 (12-65) | 23,5 (13-54) | 24 (8-102) | n. s. |
| Gesamt Eiweiß, g/dl | 6,4 (5,4-8) | 5,9 (5,1-7,7) | 6,3 (5-8,6) | n. s. |
| CRP, mg/dl | 0,8 (0,1-5,6) | 0,7 (0,1-8) | 1,7 (0,1-25,3) | 0,012^{*1} |
| Procalcitonin, ng/ml | keine Werte | 9,2 ^{*2} | 0,6 ^{*3} (0,5-0,8) | n. s. |
| BNP, pg/ml | 74 ^{*2} | 9120 ^{*3} (190-18050) | 191 (60-956) | n. s. |
| ^{*1} Signifikanz zwischen Gruppe 2 und 3 ^{*2} Daten aus jeweils einem Patienten ^{*3} Daten aus jeweils zwei Patienten Werte angegeben als Median (min-max) | | | | |

Insgesamt dauerte die invasive Beatmung etwas länger in der Gruppe der vermuteten COP (39 Tage) als in der Gruppe der gesicherten COP und in der Gruppe ohne COP (34 und 35 Tage entsprechend). Die mediane Dauer der Respiratorentwöhnung im WZ war in der Gruppe der vermuteten COP etwas länger (15 Tage), in der Gruppe der histologisch gesicherten COP dagegen war sie am kürzesten (11 Tage). Der Aufenthalt im WZ war etwas länger für die Patienten der Gruppe der vermuteten COP (26 Tage). Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Tab. 25 Dauer der Respiratorentwöhnung: Vergleich der Gruppen

| Parameter | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
|---|-------------|------------|------------|
| Dauer invasiver Beatmung | 34 (15-123) | 39 (6-96) | 35 (5-121) |
| Aufenthalt im Weaning-Zentrum bis zur Extubation | 11 (4-40) | 15 (3-49) | 12 (1-60) |
| Aufenthalt im Weaning-Zentrum bis Ende Weaning-Prozesses | 13,5 (4-41) | 18 (4-51) | 14 (1-66) |
| Aufenthalt in der Weaning-Einheit | 19,5 (7-62) | 26 (10-67) | 19 (3-70) |
| Werte angegeben als mediane Anzahl an Tagen (min-max) Der p-Wert war für keinen Parameter signifikant. | | | |

Beobachtungsdaten nach der Entlassung aus dem WZ liegen bei 57,4% der untersuchten Patienten (n=93). Diese werden in der **Tab. 26** aufgeführt. Die Mortalitätsrate in den ersten 30 Tagen nach Entlassung und im ersten Jahr nach

Entlassung unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patientengruppen. Von den Patienten, die verfolgt werden konnten (79 von 162), musste etwa die Hälfte weiterhin eine nichtinvasive Beatmung anwenden, in der Gruppe der gesicherten COP vergleichsweise etwas mehr (54,5% vs. 42,9% und 42,5%). Dazu muss erwähnt werden, dass vorwiegend Patienten in Nachbeobachtung im WZ blieben, die auf eine nichtinvasive Beatmung im Rahmen der Respiratorentwöhnung eingestellt worden waren. Die Nutzung der Heimbeatmung unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patientengruppen.

Die meisten Patienten aller Gruppen waren im häuslichen Umfeld entweder selbständig oder mit Hilfe oder mit Pflege untergebracht, in der Gruppe der gesicherten COP sogar alle verfolgten Patienten (n=9, 100%). Ein Patient ohne COP (3%) lebte in einer Beatmungseinrichtung.

Tab. 26 Nachbeobachtung, Vergleich der Gruppen

(Daten aus 93 Patienten, 57,4%), n (%)

| Parameter | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | p-Wert |
|--|-----------|------------|-----------|--------|
| verstorben in den ersten 30 Tagen | 0 | 1 (2,8) | 3 (2,8) | n. s. |
| verstorben nach > 1 Mon & < 12 Mon | 1 (5,6) | 2 (5,6) | 8 (7,4) | n. s. |
| Häusliche Beatmung (Daten aus:) | 11/18 | 28/36 | 40/108 | |
| Nein | 5 (45,5) | 15 (53,6) | 22 (55) | n. s. |
| nichtinvasive Beatmung | 6 (54,5) | 12 (42,9) | 17 (42,5) | n. s. |
| invasive Beatmung | 0 | 1 (3,6) | 1 (2,5) | n. s. |
| Nutzung der Heimbeatmung, St. median (min-max) | 10 (8-11) | 12 (10-13) | 9 (3-24) | n. s. |
| Wohnung nach der akuten Erkrankung (Daten aus 55/162 Patienten) | | | | |
| Heim/ Pflegeheim | 0 | 2 (15,4) | 6 (18,2) | n. s. |
| häusliches Umfeld, selbständig | 6 (66,7) | 4 (30,8) | 12 (36,4) | n. s. |
| häusliches Umfeld, mit Hilfe | 1 (11,1) | 3 (23,1) | 10 (30,3) | n. s. |
| häusliches Umfeld, mit Pflege | 2 (22,2) | 4 (30,8) | 8 (24,2) | n. s. |
| Beatmungseinrichtung | 0 | 0 | 1 (3) | n. s. |
| keine Daten | 9 | 23 | 75 | n. s. |

4. Diskussion

4.1 Konzipierung der Arbeit, Prävalenz der COP

Anstoß für diese Arbeit war die klinische Beobachtung, dass viele von den zur Entwöhnung vom Respirator in unserem Weaningzentrum (WZ) behandelten Patienten persistierende oder zunehmende pulmonale Infiltrate aufwiesen, wodurch sich das schwierige oder das prolongierte Weaning teilweise erklären ließ. Da sich diese Infiltrate meist unter oder nach Verabreichung multipler Antibiotika-Regime dokumentieren ließen, wurden neben einer vorausgegangenen bzw. nicht ausreichend kontrollierten Pneumonie andere Differentialdiagnosen, wie die kryptogen organisierende Pneumonie (COP), in Erwägung herangezogen. Unterstützend dazu war auch die empirische klinische Beobachtung, dass die probatorische Gabe einer moderaten Steroid-Dosis oft einen eher positiven Einfluss auf die Rückbildung solcher Infiltrate und den klinischen Verlauf hatte.

Es stellte sich also die Frage, wie häufig tatsächlich eine COP bei Patienten mit schwierigem oder prolongiertem Weaning auftritt, und ob die Steroidtherapie einen positiven oder negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf dieser Patienten hat, v.a. vor dem Hintergrund der myopathischen Nebenwirkungen und der häufig überlappenden infektiösen Grunderkrankung in diesem Patientenkollektiv.

Im Rahmen der aktuellen retrospektiven Arbeit wurden alle im Zeitraum vom 11/2012 bis 06/2017 in unserem WZ behandelten Patienten analysiert, die die Definition eines schwierigen oder prolongierten Weanings erfüllten (n=191). Die Patienten wurden in Gruppen anhand der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer COP eingeteilt. Die Gruppe 1 (n=18) bildeten Patienten mit einer histologisch gesicherten COP, während Patienten ohne klinischen oder radiologischen Anhalt für eine COP die Gruppe 3 (n=108) bildeten. Problematisch aus wissenschaftlicher Sicht waren die restlichen Patienten, wobei der klinische und radiologische Verdacht auf eine COP geäußert wurde und eine probatorische Cortisontherapie appliziert wurde; dieser Verdacht konnte jedoch aufgrund des Allgemeinzustandes der Patienten und des damit verbundenen hohen Risikos einer transbronchialen Biopsie aus der Sicht der Behandler nicht mit einer Bronchoskopie und Biopsie bestätigt werden. Da anhand der Klinik (Fieber, humorale Entzündungsaktivität) und der Bildgebung (alveoläre Konsolidierungen, „tree-in-bud“ Phänomen) eine Differenzierung zwischen Pneumonie und COP allein sehr schwierig ist, wurden zwei Kriterien für eine „wahrscheinliche COP“ definiert: erstens ein aus der Gesamtheit aller klinischen Daten geäußerter Verdacht von zwei hinreichend spezialisierten Pneumologen (Prof. Dr. med. A. Günther, Dr. med.

Klaus Nehmer), gepaart zweitens mit einem ausreichenden bildgebenden Verlauf mit einer dokumentierten Rückbildung dieser Infiltrate unter Gabe von Steroiden (Therapie-Goldstandard für diese Indikation). In dieser Gruppe wurden 29 Patienten ohne ausreichenden bildgebenden Verlauf von der weiteren Analyse ausgeschlossen, so dass letztlich 36 Patienten mit klinisch vermuteter COP die Gruppe 2 bildeten.

Die genaue Epidemiologie der COP ist weitgehend unbekannt. Eine Bevölkerungsstudie aus Island zeigte eine jährliche Inzidenz von 1,97/100.000 für beide Formen der organisierenden Pneumonie (kryptogen und sekundär) [Gudmundsson G et al. 2006]. Anhand dieser Studie erscheint die COP etwas häufiger als früher gedacht vorzukommen, bleibt in der Allgemeinbevölkerung jedoch eine seltene Erkrankung. Im Rahmen der aktuellen retrospektiven Analyse ergab sich bezogen auf die Gesamtkohorte (n=162) eine beachtliche Anzahl von Patienten mit histologisch gesicherter COP (n=18, 11,1%) und einer klinisch vermuteten COP (n=36, 22,2%). Unseres Wissens nach gibt es keine Daten in der Literatur zu der Prävalenz der COP bei Intensivpatienten oder bei Patienten in schwierigem oder prolongiertem Weaning, so dass diese Arbeit erstmalig auf eine offensichtlich relativ häufige Inzidenz einer COP bei Weaning Patienten hinweist.

4.2 Radiologische und bronchoskopische Diagnostik

Konsolidierungen sind der häufigste radiologische Befund bei der COP [Lee JW et al, 2010, Cottin V, Cordier JF, 2012]. In dieser Arbeit hatten alle Studienpatienten Konsolidierungen in jeglicher Form, denn v.a. dieser Befund provozierte in allen Fällen den Verdacht auf das Vorliegen einer COP und war Anlass zur weiteren Diagnostik. Die Konsolidierungen waren in den meisten Fällen bilateral (gesicherte COP 55,6%, vermutete COP 69,4%), wie in anderen Studien dokumentiert [Drakopanagiotakis F et al. 2011]. Pleuraergüsse wurden ebenfalls sehr häufig beobachtet (gesicherte COP 50%, vermutete COP 61,1%), obwohl diese keinen typischen COP-Befund darstellen. Die beobachteten Pleuraergüsse waren in den meisten Fällen nicht klinisch relevant und es ist stark davon auszugehen, dass diese nicht mit der organisierenden Pneumonie zusammenhängen, sondern mit dem langen Intensivaufenthalt und den zahlreichen Nebendiagnosen dieser Patienten, wie z.B. dem initial häufig beobachteten Eiweißmangel. Eine Tumor-ähnliche Läsion (engl.: mass-like lesion), ein weiterer typischer Befund einer COP (im Sinne einer fokalen COP), wurde uns bei zwei Patienten mit vermuteter COP (5,6%) erkannt [Cottin V, Cordier JF, 2012]. Als stark hinweisend,

aber nicht pathognomonisch, wird das „reversed halo sign“ oder „atoll sign“ betrachtet, bestehend aus einer zirkulären Konsolidierung, die ein Areal mit Milchglas ummauert. Dieses Zeichen wurde bei einem Patienten (n=1, 5,6%) mit histologisch gesicherter OP identifiziert.

Alle durchgeführten Bronchoskopien (n=24) mit transbronchialer Biopsie (**Abb. 2, Tab. 11**) verliefen erfreulicherweise komplikationslos, was darauf hindeutet, dass die transbronchiale Biopsie bei gut selektionierten, invasiv beatmeten Patienten eine sichere Methode ist. Bei allen Patienten mit gesicherter COP (n=18) zeigte sich histologisch das typische Muster der organisierenden Pneumonie. Bei 6 der bronchoskopierten Patienten konnte histologisch keine organisierende Pneumonie bewiesen werden, dies schloss aus unserer Sicht eine COP nicht aus, sondern gingen wir davon aus, dass das Zielareal im Rahmen der transbronchialen Biopsie nicht getroffen wurde. Diese 6 Patienten wurden folgerichtig in die Gruppe 2 als wahrscheinliche COP bei typischen radiologischen Befunden und Dokumentation der Rückbildung unter Steroidtherapie eingruppiert.

Leider wurde bei sehr wenigen Patienten (4/18 mit gesicherter COP, 3/36 mit vermuteter COP) eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) entnommen und ausgewertet, so dass ein Vergleich zwischen den Gruppen weniger sinnvoll erschien. Eine Neutrophilenreaktion (leicht mit 5,5% in der gesicherten COP, stark mit 35% in der vermuteten COP) sowie eine leichte CD8-dominante Lymphozytose in der gesicherten COP (Lymphozyten median 7%, CD4/CD8-Ratio 0,45) könnten mit einer COP vereinbar sein. Eine Eosinophilie lag nicht vor. Der charakteristische Befund einer COP in der BAL, nämlich eine CD8-dominante Lymphozytose (~40%) mit einem milden Anstieg der neutrophilen (~4-10%) und der eosinophilen Granulozyten (~1-5%) sowie schaumartig veränderten Alveolarmakrophagen, wurde nicht dokumentiert.

4.3 Patientenkollektiv, Weaningverlauf/-erfolg

Die klinischen Charakteristika unserer Studienpatienten sowie die Weaning-Daten decken sich mit anderen publizierten nationalen und internationalen Serien, wie in der **Tab. 27** dargestellt [Barchfeld T et al, 2014, Béduneau G et al, 2017, Magnet FS et al, 2018]. In der aktuellen Arbeit wurden nicht nur Patienten mit prolongiertem Weaning analysiert, sondern auch Patienten mit schwierigem Weaning. Die Letzteren stellen jedoch den kleinsten Anteil des Gesamtkollektivs dar (8%) und beeinflussen nur dezent die Ergebnisse der aktuellen Arbeit. Die Patienten waren, wie bei anderen Studien,

überwiegend Männer (58%) mit einem mittleren Alter von 69,7 Jahren. Die führende Ursache für die primäre Beatmungspflichtigkeit war die akut exazerbierte COPD (28,4%), gefolgt von der Pneumonie (20,4%). Eine medizinische Aufnahmeindikation lag wie bei den anderen Serien bei den meisten Patienten vor (81,5%).

| Tab. 27 Vergleich der Daten der aktuellen Arbeit mit anderen publizierten Serien | | | | |
|---|---------------------|--------------------|--|-----------------------|
| Parameter | Greifenstein | Grafschaft* | Merheim** | WIND Studie*** |
| Patientenzahl, n | 162 | 867 | 124 | 235 |
| Weaning schwierig/prolongiert, % | 8/92 | 0/100 | 0/100 | 0/100 |
| Alter, J in MW±SD o. median (Quartil) | 69,7 ± 8,5 | 70 (63-76) | 71 (62-78) | 65 ± 13 |
| Geschlecht, m/w (%) | 58/42 | 62/38 | 59/41 | 66/34 |
| BMI, kg/m ² in MW±SD o. median (Quartil) | 28,3 ± 7,4 | n. a. | 25,7 (21,6-33,1) | n. a. |
| präexistente O ₂ -Therapie, % | 20,4 | n. a. | 15,3 | n. a. |
| Präexistente NIV | 16,7 | n. a. | 8,9 | n. a. |
| Rauchen, aktiv/ früher/ nie, % | 22,8/71,6/5,6 | n. a. | aktiv 49,5/ früher o. nie 50,5 | n. a. |
| Aufnahmeindikation, % | | | | |
| Medizinisch | 81,5 | 70,7 | n. a. | 78,7 |
| AECOPD | 28 | 49 | 42 | n. a. |
| Invasive Beatmung, d median (Quartil) | 36,5 (25,5-50) | n. a. | n. a. | 19 (15-31) |
| Beatmungszeit vor Verlegung, d median (Quartil) | 20 (12-32,8) | 41 (27-61,3) | n. a. | n. a. |
| Dauer Intubation bis zum 1. SBT, d median (Quartil) | 25 (16-35) | n. a. | 31 (18-54) | 6 (3-10) |
| Dauer Verlegung bis zum 1. SBT, d median (Quartil) | 1 (0-4) | 1,11 ± 0,8 | n. a. | n. a. |
| Zeitdauer des 1. SBT, Min, median (Quartil) | 10 (7,25-20) | 120 (45-405) | entwöhnt: 60 (30-120); nicht entwöhnt: 43 (20-120) | n. a. |
| Status am Behandlungsende, % | | | | |
| Verstorben | 11,7 | 16,6 | 20,2 | 29,8 |
| mit invasiver Beatmung | 12,3 | 12,3 | 35,5 | 10,6 |
| mit nichtinvasiver Beatmung | 34 | 29,9 | 22,6 | 4,3 |
| ohne maschinelle Beatmung | 42 | 41,2 | 21,8 | 55,4 |

* Barchfeld T et al, 2014, ** Magnet FS et al, 2018, *** Béduneau G et al, 2017
n. a.: nicht angegeben

Unsere Patienten waren vor Verlegung in unser Weaningzentrum im Median 20 Tage invasiv beatmet, in der Serie aus Grafschaft 41 Tage [Barchfeld T et al, 2014]. Dies unterstreicht den Bedarf an spezialisierten Weaningzentren. Nach der Verlegung in unser Zentrum fand im Median nach einem Tag ein Spontanatmungsversuch statt. Dieser dauerte im Median 10 Minuten, deutlich kürzer als in anderen Studien [Barchfeld T et al, 2014, Magnet FS et al, 2018]. Eine kürzere Dauer des ersten Spontanatmungsversuches wurde in den vorgenannten Arbeiten als prädiktiver Parameter eines schlechten Weaningergebnisses interpretiert. Die Betrachtung der Ergebnisse der aktuellen Arbeit bestätigt jedoch nicht diese Hypothese. Die Krankenhausmortalität betrug in unserem Weaningzentrum nur 11,7%. 42% der Patienten wurden lebend und ohne maschinelle Beatmung aus dem WZ entlassen (in den anderen Serien 21,8-55,4%). Mit invasiver Beatmung haben 12,3% der Patienten unser WZ verlassen, was sich mit den publizierten Daten deckt. Einen breiteren Ansatz fand in unserem WZ die nicht invasive Beatmungstherapie (NIV), entsprechend wurden 34% unserer Patienten mit einer Maskenbeatmung entlassen. Dies unterstreicht die Tatsache, dass das Hauptproblem der absoluten Mehrheit der Patienten im prolongierten Weaning die Hyperkapnie im Rahmen der erschöpften Atempumpe ist und dass die NIV einen wichtigen Stellenwert bei der Entwöhnung dieser Patienten hat.

4.4 Vergleich der Patientengruppen

Betrachtet man die vergleichenden Daten bezüglich der klinischen Charakteristika zwischen den Patientengruppen (**Tab. 12 & 28**), zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei Alter und bei Körpermassindex (BMI). Die Patienten mit einer histologisch gesicherten COP (Gruppe 1) waren statistisch signifikant jünger als die Patienten mit vermuteter COP und die Patienten ohne COP. Die Patienten mit COP (Gr. 1 und 2) hatten einen höheren BMI im Vergleich zu den Patienten ohne COP. Die Adipositas war die einzige Komorbidität, die statistisch signifikant häufiger bei den Patienten mit COP (Gr. 1 und 2) vorkam (**Tab. 14 & 28**). Bezüglich der Aufnahmedaten waren die meisten Patienten mit gesicherter COP zum Zeitpunkt der Verlegung im assistierten Modus beatmet, wobei die Patienten mit vermuteter COP und die Patienten ohne COP zumeist im kontrollierten Modus beatmet wurden (**Tab. 15 & 28**). Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass die Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen COP eigentlich nicht so schwer krank wie die anderen Patienten waren und dass sich bei diesen Patienten die

prolongierte Beatmung vor allem aus der COP erklärt. Ein signifikanter Unterschied ergab sich noch bei den Beatmungsparametern vor dem ersten Spontanatmungsversuch (**Tab. 17 & 28**), und zwar war der mittlere PEEP (positiver endexpiratorischer Druck) bei den Patienten mit COP (Gr. 1 und 2) höher gewählt als bei Patienten ohne COP (Gr. 3). Das kann sich dadurch interpretieren lassen, dass Patienten mit COP und pneumonischen Infiltraten vermehrt eine Oxygenierungsstörung aufwiesen und deshalb ein höherer PEEP gewählt wurde.

| Tab. 28 Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen | | | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------|
| Parameter | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | p-Wert |
| Klinische Charakteristika | | | | |
| Alter in Jahren (MW ± SD) | 64,3 ± 9,8 | 70,1 ± 8,6 | 70,5 ± 8,1 | 0,014 ^{*1} |
| BMI in kg/m ² (MW ± SD) | 30 ± 6,6 | 31,9 ± 9 | 26,8 ± 6,5 | 0,001 ^{*2} |
| Häufigste Komorbiditäten | | | | |
| Adipositas, n (%) | 9 (50) | 18 (50) | 23 (21,3) | 0,001 ^{*3} |
| Aufnahmedaten | | | | |
| Beatmungsmodus, n (%) | | | | |
| assistiert (S o. ST) | 13 (76,5) | 13 (36,1) | 45 (42,1) | 0,01 ^{*4} |
| kontrolliert (T) | 4 (23,5) | 23 (63,9) | 62 (57,9) | 0,01 ^{*4} |
| keine Daten | 1 | - | 1 | - |
| Beatmungsparameter vor dem 1. SBT | | | | |
| PEEP in cmH ₂ O (MW ± SD) | 7,2 ± 1,3 | 7,3 ± 1,4 | 6,7 ± 1,3 | 0,021 ^{*2} |
| Beatmungsmodus, n (%) | | | | |
| Assistiert | 13 (76,5) | 11 (32,4) | 39 (38,6) | 0,006 ^{*4} |
| Kontrolliert | 4 (23,5) | 23 (67,6) | 62 (61,4) | 0,006 ^{*4} |
| *1 Signifikanz zwischen Gruppe 1 und 3 | | | | |
| *2 Signifikanz zwischen Gruppe 2 und 3 | | | | |
| *3 Signifikanz zwischen Gruppe 1 und 3 sowie zwischen Gruppe 2 und 3 | | | | |
| *4 Signifikanz zwischen Gruppe 1 und 2 sowie zwischen Gruppe 1 und 3 | | | | |

Hinsichtlich der erhobenen mikrobiologischen Daten aus respiratorischen Sekreten und Blutkulturen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen (**Tab. 19**). Es gibt aber zu berücksichtigen, dass Trachealaspiration oder bronchiale Spülung nicht zwangsläufig zum Keimwachstum führen müssen; insofern ist die Aussagekraft dieser Beobachtung eingeschränkt. Analysiert wurde noch im Rahmen der Behandlung der Patienten eine begleitende Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und die Substitution von Humanalbumin (Lösung 20 g/ 100 ml) (**Tab.21**). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen, so dass diese Therapien ebenfalls keinen Einfluss auf die vergleichenden Ergebnisse der Entwöhnung zwischen den Patientengruppen haben.

4.5 Cortisontherapie und ihre Implikationen

Glukokortikoide stellen die Standardtherapie einer kryptogen organisierenden Pneumonie (COP) dar und wurden (im Sinne einer Prednisolon-Therapie) sowohl bei der histologisch nachgewiesenen COP (Gruppe 1) als auch bei der klinisch vermuteten COP (Gruppe 2) initiiert. Im klinischen Alltag würde man eventuell dazu tendieren, bei der gesicherten COP die in der Literatur angegebene höhere Prednisolon-Dosis zu applizieren (40-50 mg/die), im Gegensatz dazu in der vermuteten COP mit einer eher niedrigeren Dosis (25-30 mg/die) zu beginnen; dies vor allem vor dem Hintergrund der myopathischen Nebenwirkungen, der häufig begleitenden Infektion und des daraus resultierenden, befürchteten negativen Einfluss des Cortisons auf die Entwöhnung. Die errechnete applizierte Kumulativdosis des Prednisolon, gemittelt auf die Anzahl der Tage von der Aufnahme im Weaningzentrum bis zum Ende des Entwöhnungsprozesses (**Tab. 20**), betrug in dieser Studie jedoch für beide Patientengruppen im Median 30 mg/die während der Entwöhnungsphase. Das unterstützt unsere Überzeugung, dass zwischen den Gruppen der gesicherten und der vermuteten COP in der Praxis keine signifikante Heterogenität bezüglich der Behandlung bestand, so dass bezüglich der vergleichenden Analyse in der aktuellen Arbeit, zwischen der histologisch gesicherten und der klinisch vermuteten COP keine Beeinflussung im Sinne eines Selektionsbias durch die Prednisolon-Therapie ergab. Ergänzend muss erwähnt werden, dass Patienten ohne COP, die zu 70,4% begleitend an einer COPD litten, ebenfalls während der Entwöhnungsphase eine moderate Prednisolon-Dosis als antiobstruktive Therapie erhielten. Obwohl die Prednisolon-Dosis in der Gruppe ohne COP nicht systematisch erfasst wurde und somit keine sicheren statistischen Daten vorliegen, dürfte diese Dosis in der Regel bei bestenfalls 15 mg pro Tag gelegen haben.

Bezüglich des Status der Patienten am Behandlungsende wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei dem Anteil der Patienten beobachtet, die lebend mit oder ohne maschinelle Beatmung das Weaningzentrum verließen. (**Tab. 22 & 23**). Ein bedeutender Unterschied zeigte sich jedoch hinsichtlich der Krankenhausmortalität. Nur 3,7% der Patienten mit COP (Gruppe 1 und 2) verstarben im Gegensatz zu den Patienten ohne COP (15,7%). Daraus lässt sich ableiten, dass Patienten mit COP einen eher günstigeren Verlauf aufwiesen und dass das verabreichte Cortison zumindest keinen negativen Einfluss auf das Ergebnis der Entwöhnung hatte, soweit diese Schlussfolgerung bei einer retrospektiven Analyse sicher ist. Die 30-Tage und 1 Jahres Mortalität unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit COP (Gruppe 1 und 2) und ohne COP (Gruppe 3). Die gesamte Dauer der invasiven Beatmung als auch die Dauer von der Übernahme der Patienten in unserem Zentrum bis zur Extubation unterschied sich ebenfalls nicht signifikant (**Tab. 25**).

Die aktuelle Arbeit weist aus unserer Sicht drei besondere Einschränkungen auf. Das sind erstens die aus nur einem Zentrum extrahierten Daten, zweitens die retrospektive Analyse der Daten und drittens die fehlende histologische Sicherung der COP in der Gruppe 2, nämlich die Patienten mit klinisch vermuteter COP, die als solche behandelt wurden. Auf der anderen Seite konnten statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen der gesicherten und der vermuteten COP nachgewiesen werden. Ähnlich in beiden Gruppen war dagegen der günstige Verlauf im Gegensatz zu den Patienten ohne COP.

In der Summe wird in dieser Arbeit erstmals gezeigt, dass die organisierende Pneumonie mit 11,1% (histologisch gesichert) bzw. 22,2% (auf Basis Bildgebung und Verlauf unter Steroiden vermutet) ein eher häufiges Krankheitsbild bei Patienten mit prolongiertem Weaning ist. In der Gruppe der Patienten mit organisierender Pneumonie scheint diese Erkrankung auch für die verlängerte Beatmung verantwortlich zu sein.

5. Zusammenfassung

Patienten mit prolongiertem Weaning (Entwöhnung) von der invasiven Beatmung stellen eine zwar numerisch kleine, von der Prognose und der sozioökonomischen Bedeutung her aber sehr bedeutende Gruppe von Patienten dar. Bei den, im WZ der Pneumologischen Klinik Waldhof Elgershausen behandelten Patienten mit schwierigem oder prolongiertem Weaning fiel auf, dass etliche dieser Patienten persistierende oder zunehmende alveoläre Konsolidationen aufwiesen, die als Erklärungsansatz für den prolongierten Weaningprozess herangezogen werden konnten. Eine der Differentialdiagnosen dieser Infiltrate ist die kryptogen organisierende Pneumonie (cryptogenic organizing pneumonia, COP), eine Unterform der idiopathischen interstitiellen Pneumonie, gekennzeichnet durch eine unkontrollierte mesenchymale Proliferation, als auch eine sekundäre organisierende Pneumonie, im Rahmen von Infekten, Medikamenteeinwirkung, Tumoren und Autoimmunerkrankungen, die sich von der idiopathischen Form radiologisch und histologisch nicht unterscheiden lässt. Bezogen auf die Situation beim prolongiertem Weaning sollte daher in dieser Arbeit gezeigt werden, wie häufig und wie wichtig prognostisch eine organisierende Pneumonie ist sowie welchen Einfluss eine Steroidtherapie (Goldstandard der Therapie) auf das Weaningergebnis hat, da Steroide aufgrund der myopathischen Wirkungen oder der begleitenden Infektion gerade in diesem Kontext ungerne angewandt werden.

Die klinischen Charakteristika unserer Kohorte (162 Patienten) sowie der Verlauf und die Ergebnisse der Entwöhnung in unserem Zentrum decken sich mit den Daten veröffentlichter nationaler und internationaler Arbeiten. Eine organisierende Pneumonie wurde bei 11,1% der Patienten histologisch nachgewiesen und bei 22,2% klinisch-radiologisch als sehr wahrscheinlich angesehen. Bei diesen Patienten wurde eine Prednisolon-Therapie appliziert (im Median 30 mg/die), die in allen Fällen einen therapeutischen Erfolg aufwies. Patienten mit COP wiesen in unserer Analyse mit 3,7% eine niedrigere Krankenhausmortalität auf. Im Gegensatz dazu verstarben Patienten ohne COP zu 15,7%. Unter Berücksichtigung der Einschränkungen einer retrospektiven Analyse von nur einem WZ ließ sich daraus ableiten, dass Patienten mit COP einen eher günstigeren Verlauf aufwiesen und dass das verabreichte Cortison zumindest keinen negativen Einfluss auf das Ergebnis der Entwöhnung hatte. Die 30-Tagesmortalität und im ersten Jahr unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit COP und ohne COP. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich ebenfalls hinsichtlich der gesamten Dauer der invasiven Beatmung als auch der Dauer von der Übernahme der Patienten in unserem Zentrum bis zur Extubation.

6. Summary

Patients with prolonged weaning from mechanical ventilation may represent a numerically small group of patients, but they are of great prognostic and socioeconomic significance. We noticed that many of our patients with difficult or prolonged weaning, who were treated in the Weaning Center of the Lung Clinic Waldhof Elgershausen, showed persistent or growing alveolar consolidations, which could be considered as an explanation for the prolonged weaning process. One of the differential diagnoses of these infiltrates is cryptogenic organizing pneumonia (COP), a clinical pathological entity, classified as either idiopathic interstitial pneumonia and characterized by intra-alveolar buds of granulation tissue, or as secondary organizing pneumonia, which occurs in association with infections, drugs, cancer and autoimmune diseases. The radiological presentation and the pathological pattern of both the idiopathic (COP) and the secondary form (SOP) cannot be differentiated. Drawn against the background of prolonged weaning, we therefore aimed in this retrospective study to assess frequency and prognostic impact of organizing pneumonia as well as the effect of steroid therapy (the gold standard of therapy) on weaning outcome, since steroids should be avoided in this context because of their myopathic side effects or the risk of secondary infections.

The clinical characteristics of our cohort (162 patients), as well as course and outcome of weaning in our Center, are consistent with data published in national and international studies. Organizing pneumonia was histologically proven in 11.1% of patients and was clinically-radiologically considered to be very likely in 22.2% of the patients. In all these patients, a prednisolone therapy was administered (median 30 mg / die), with a proven radiographic response in all cases. Patients with COP showed a lower hospital mortality rate of 3.7% in our analysis. On the contrary, 15,7% of patients without COP died. Considering the limitations of a retrospective analysis of data coming from only one weaning center, it could be demonstrated that patients with COP had a more favourable course and that the administered cortisone had at least no negative influence on the outcome of the weaning. The 30-day mortality and the first-year mortality did not differ significantly between patients with COP and without COP. No significant differences were found with regard to the total duration of invasive ventilation as well as the duration from the transfer of patients to our center until extubation.

7. Abkürzungsverzeichnis

ALI: akute Lungenschädigung (engl. acute lung injury)

ALT: Alanin-Aminotransferase

ANOVA: Varianzanalyse (engl.: Analysis of variance)

AP: Alkalische Phosphatase

ARDS: akutes Lungenversagen (engl. acute respiratory distress syndrome)

ARI: akute respiratorische Insuffizienz (engl. acute respiratory insufficiency)

AST: Aspartat-Aminotransferase

ATS: (engl.) American Thoracic Society

BAL: bronchoalveoläre Lavage

BGA: Blutgasanalyse

BMI: Körpermassindex (engl.: body-mass-index)

BNP: natriuretisches Peptid Typ B (engl. brain natriuretic peptide)

cmH₂O: Zentimeter Wassersäule

COP: kryptogen organisierende Pneumonie (engl.: cryptogenic organizing pneumonia)

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl.: chronic obstructive pulmonary disease)

CRP: C-reaktives Protein

CT: Computertomographie

DGP: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

dl: Deziliter

engl.: englisch

ERS: (engl.) European Respiratory Society

FiO₂: Sauerstoffkonzentration

g: Gramm

gGT: Gammaglutamyltransferase

HCO₃: Bicarbonate

HRCT: hochauflösende Computertomographie (engl.: high-resolution computerised tomography)

IPAP: positiver inspiratorischer Atemwegsdruck (engl.: Inspiratory Positive Airway Pressure)

IU: internationale Einheit (engl. international unit)

l: Liter

LDH: Laktatdehydrogenase

µl: Mikroliter

mg: Milligramm

min: Minute

ml: Milliliter

mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule

NIV: nicht-invasive Ventilation/Beatmung

n. s.: nicht signifikant

OHS: Obesitas-Hypoventilations-Syndrom

OP: organisierende Pneumonie

paO₂: Sauerstoffpartialdruck

paCO₂: Kohlendioxid-Partialdruck

PEEP: positiver endexpiratorischer Druck (engl.: positive end-expiratory pressure)

PWE: Agaplesion Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen

RHS: engl. reversed halo sign

SaO₂: Sauerstoffsättigung

SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation)

SBT: Spontanatmungsversuch (engl. spontaneous breathing trial)

SOP: sekundäre organisierende Pneumonie

TBB: transbronchiale Biopsie

VATS: videoassistierte Thorakoskopie (engl.: Video-Assisted Thoracoscopic Surgery)

WZ: Weaningzentrum

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Flussdiagramm, klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer COP | 9 |
| Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Gesamtkohorte | 12 |
| Tabelle 2: Führende Ursache der maschinellen Beatmung | 13 |
| Tabelle 3: Häufigste Komorbiditäten | 13 |
| Tabelle 4: Aufnahmedaten | 14 |
| Tabelle 5: Beatmungsparameter bei dem 1. Spontanatmungsversuch und Blutgasanalyse vor und nach dem 1. Spontanatmungsversuch | 15 |
| Tabelle 6: Parameter im Weaningsverlauf | 17 |
| Tabelle 7: Outcome der Entwöhnung in der Gesamtkohorte | 18 |
| Tabelle 8: Dauer der Respiratorentwöhnung | 18 |
| Tabelle 9: Nachbeobachtung | 19 |
| Abbildung 2: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer COP | 20 |
| Tabelle 10: CT-Veränderungen bei Patienten mit histologisch gesichertem (Gruppe 1) und klinisch vermutetem COP (Gruppe 2) | 21 |
| Tabelle 11: Bronchoskopie ohne/mit transbronchialer Biopsie | 22 |
| Tabelle 12: Klinische Charakteristika: Vergleich der Patientengruppen | 23 |
| Tabelle 13: Ursache der maschinellen Beatmung, Vergleich der Gruppen | 23 |
| Tabelle 14: Häufigste Komorbiditäten, Vergleich der Gruppen | 24 |
| Tabelle 15: Aufnahmedaten, Vergleich der Gruppen | 25 |
| Tabelle 16: Laborchemische Daten bei Aufnahme, Vergleich der Gruppen | 25 |
| Tabelle 17: Beatmungsparameter beim 1. SBT und BGA vor und nach dem 1. SBP, Vergleich der Gruppen | 27 |
| Tabelle 18: Parameter im Weaningsverlauf, Vergleich der Gruppen | 28 |
| Tabelle 19: Mikrobiologische Ergebnisse | 29 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 20: Cortison-Kumulativdosis | 30 |
| Tabelle 21: Sonstige Therapie | 31 |
| Tabelle 22: Outcome der Entwöhnung: Vergleich der Gruppen | 31 |
| Tabelle 23: Mortalitätsrate: Vergleich der Patienten mit/ohne COP | 32 |
| Tabelle 24: Laborchemische Daten bei Entlassung: Vergleich der Gruppen | 32 |
| Tabelle 25: Dauer der Respiratorentwöhnung: Vergleich der Gruppen | 33 |
| Tabelle 26: Nachbeobachtung, Vergleich der Gruppen | 34 |
| Tabelle 27: Vergleich der Daten der aktuellen Arbeit mit anderen publizierten Serien | 38 |
| Tabelle 28: Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen | 40 |

9. Literaturverzeichnis

American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jan 15; 165(2): 277-304.

Barchfeld T, Dellweg D, Böckling S, Conze S, Kloske K, Schürholz G, Figge M, Köhler D. Entwöhnung von der Langzeitbeatmung: Daten eines Weaningzentrums von 2007 bis 2011. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014 Mar;139(11):527-33.

Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, Grelon F, Runge I, Nicolas Terzi, Grangé S, Barberet G, Guitard PG, Frat JP, Constan A, Chretien JM, Mancebo J, Mercat A, Richard JM, Brochard L; WIND (Weaning according to a New Definition) Study Group and the REVA (Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle) Network. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Mar 15;195(6):772-783

Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2007 May; 29(5): 1033-56.

Cordier JF. Organizing pneumonia. *Thorax.* 2000 Apr; 55(4): 318-28

Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012 Oct; 33(5): 462-75.

Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, Ryu JH. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Oct 1;164(7):1182-5.

Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, Braman SS, Polychronopoulos V. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest.* 2011 Apr; 139(4): 893-900.

Funk GC, Anders S, Breyer MK, Burghuber OC, Edelmann G, Heindl W, Hinterholzer G, Kohansal R, Schuster R, Schwarzmaier-D'Assie A, Valentin A, Hartl S. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J.* 2010 Jan; 35(1): 88-94.

Gudmundsson G, Sveinsson O, Isaksson HJ, Jonsson S, Frodadottir H, Aspelund T. Epidemiology of organising pneumonia in Iceland. *Thorax*. 2006 Sep; 61(9): 805-8.

Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Leclerc P, Court-Fortune I, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies „Orphelines“ Pulmonaires (GERM „O“P). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(2 Pt 1): 571-577.

Lee JW, Lee KS, Lee HY, Chung MP, Yi CA, Kim TS, Chung MJ. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Oct;195(4):916-22.

Magnet FS, Bleichroth H, Huttmann SE, Callegari J, Schwarz SB, Schmoor C, Windisch W, Storre JH. Clinical evidence for respiratory insufficiency type II predicts weaning failure in long-term ventilated, tracheotomised patients: a retrospective analysis. *J Intensive Care*. 2018 Oct 16;6:67.

Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Organizing Pneumonia in Rheumatoid Arthritis Patients: A Case-Based Review. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015 Oct 27;9(Suppl 1):69-80.

Oymak FS, Demirbaş HM, Mavili E, Akgun H, Gulmez I, Demir R, Ozesmi M. Bronchiolitis obliterans Organizing Pneumonia. *Respiration*. 2005 May-Jun; 72: 254-262.

Philipponnet C, Cassagnes L, Pereira B, Kemeny JL, Devouassoux-Shisheboran M, Lautrette A, Guerin C, Souweine B. Diagnostic yield and therapeutic impact of open lung biopsy in the critically ill patient. *PLoS One*. 2018 May 25;13(5):e0196795.

Schönhofer B, Geiseler J, Herth F, Jany B, Pfeifer M, Westhoff M. WeanNet: The network of weaning units of the DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin) - results to epidemiology and outcome in patients with prolonged weaning. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016 Sep; 141(18): e166-72.

Shitenberg D, Fruchter O, Fridel L, Kramer MR. Successful Rituximab Therapy in Steroid-Resistant, Cryptogenic Organizing Pneumonia: A Case Series. *Respiration*. 2015;90(2):155-9.

Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S,

Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15; 188(6): 733-48.

Wong AK, Walkey AJ. Open Lung Biopsy Among Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients. A Metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Aug;12(8):1226-30.

10. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

11. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer und Doktorvater Professor Dr. med. Andreas Günther für die Konzipierung und freundliche Überlassung des Dissertationsthemas bedanken. Seine wissenschaftliche Kompetenz und Zugänglichkeit waren mir eine große Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ein großes Dankeschön geht an Herrn Dr. Fotios Drakopanagiotakis. Seine Ratschläge und seine freundliche Hilfestellung, vor allem bei der statistischen Analyse, waren entscheidend für das Verfassen dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Pneumologischen Klinik Waldhof Elgershausen, die mir bei meiner Promotionsarbeit geholfen haben, bedanken.

Einen besonderen Dank schulde ich nicht zuletzt auch meinen Eltern, die mir mein Studium, den Beginn meines beruflichen Werdegangs und somit die Realisierung dieser Dissertation ermöglicht haben sowie meiner Frau und meiner Tochter, die geduldig die Fertigstellung abgewartet und auf viel Zeit mit mir verzichtet haben.