

Universitätskrankenhaus Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Anästhesie

Professor Schulte am Esch

Neurologische Klinik

Professor Weiller

Reduziert Cuffdruckregelung die Inzidenz nosokomialer Pneumonie?

Eine prospektive Studie

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Isabel Böge aus Hamburg

Hamburg, 2001

Angenommen von dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am: 17.Juni 2002

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg.

Dekan: Prof. Dr. med. C. Wagener

Referent: Prof. Dr. med. J. Schulte am Esch

Korreferent: -----

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 - Einleitung	4 - 6
2 - Material und Methoden	
2.1 Patientenkollektiv	7- 9
2.2 Cuffdruckregler	9-13
2.3 Daten-Aufnahme und Definitionen	13-14
2.4 Neurologische Intensivstation	
14-15	
2.5 Statistische Analyse	15
3 - Ergebnisse	16-25
4 - Diskussion	
Teil I: Pathomechanismus der Pneumonieentstehung	
4.1 Fortleitung per Kontinuitatem	26
4.2 Hämatogene Fortleitung	26
4.3 Inhalation kontaminierter Aerosole	26-27
4.4 Aspiration	27
4.4.1 Oropharyngeale Kolonisation	27-28
4.4.2 Kolonisation des Magen	28-29
4.4.3 Tracheale Kolonisation	29
4.4.4 Glykolax	29-30
Teil II : Diskussion	31-41
5 - Zusammenfassung	42-43
6 - Literaturverzeichnis	44-51
7 - Danksagung	52
8 - Lebenslauf	53

Einleitung

Die nosokomiale Pneumonie steht an zweiter Stelle der im Krankenhaus erworbenen Infektionen. Sie wird definiert als eine Infektion der tiefen Atemwege mit Entzündung des Lungenparenchyms, welche während oder aufgrund des Krankenhausaufenthalts erworben wird [22].

Auf Intensivstationen stellt die nosokomiale Pneumonie unter beatmungspflichtigen Patienten, mit einer Inzidenz von 10%-65%, die häufigste Ursache einer nosokomialen Infektion dar [22, 31, 55]. Darüber hinaus ist für die nosokomiale Pneumonie beatmeter Patienten mit 20-50% die höchste einer erworbenen Infektion zuschreibbaren Mortalität nachgewiesen worden [11, 54]. Von den beatmungspflichtigen Patienten mit nosokomialer Pneumonie versterben ca. 20%-55% [48], von denen wiederum ca. 33% nicht hauptsächlich aufgrund der ursprünglichen Grunderkrankung, sondern, wie man annimmt, infolge der nosokomialen Pneumonie versterben [25].

Unterteilt wird die Pneumonie beatmeter Patienten = "ventilator associated pneumonia" in eine "Early-Onset-Pneumonia" (EOP) sowie in eine "Late-Onset-Pneumonia" (LOP) [29]. Entwickelt sich eine nosokomiale Pneumonie innerhalb der ersten 48-72 Stunden nach Aufnahme wird diese als EOP bezeichnet. Zumeist liegt der Entstehung einer EOP Aspiration von pathogenen Keimen während oder vor der Intubation zu Grunde. Eine Inokulation pathogener Keime hat somit schon vor Aufnahme auf die Intensivstation stattgefunden [43]. Eine nosokomiale Pneumonie, welche sich erst nach dem dritten Tag des Intensivstationaufenthalts entwickelt, wird als LOP definiert [29]. Eine Inokulation pathogener Keime hat während des Aufenthalts auf der Intensivstation stattgefunden.

Unabhängig vom Entstehungsmechanismus einer nosokomialen Pneumonie wird beim beatmeten Patienten in der Mehrzahl der Fälle die nosokomiale Pneumonie von pathogenen Keimen aus dem gramnegativen Spektrum sowie einigen wenigen Erregern des grampositiven Spektrums (Staphylokokkus aureus, Enterokokken) hervorgerufen [33, 40].

Vier Mechanismen werden für die Entstehung einer nosokomialen Pneumonie diskutiert:

- 1) Direkte Ausbreitung der Infektion aus einem angrenzenden Herd per continuitatem [18].
- 2) Hämatogene Streuung von Erregern eines extrapulmonalen Focus [19, 39, 49].
- 3) Inhalation kontaminierter Aerosole aufgrund von
 - a) Kontamination von Beatmungsgeräten, Absaugkatheter, Tubus etc. oder

- b) Inhalation von sich vom Tubus loslösenden Glykolax-Partikeln [9,14,50].
- 4) Aspiration pathogener Sekrete, welche sich über der Manschette (=Cuff) des Tubus sammeln. Mikroaspirationen dieses Sekrets können kontinuierlich entlang der Fältchen des nie ganz entfalteten Cuffs stattfinden. Zu Makroaspirationen pathogenen Sekret kommt es eher punktuell, bei Änderung des Trachealdurchmessers z.B. im Rahmen von tiefer Inspiration und dadurch subsequenter mangelhafter trachealer Cuff-Abdichtung [18, 20, 39, 57].

Der Pathomechanismus der Aspiration wird zur Zeit als Hauptursache der nosokomialen Beatmungspneumonie angesehen [18, 20, 29, 39, 47, 48]. Versuche die Inzidenz nosokomialer Pneumonie zu verringern konzentrieren sich deshalb auf Verminderung bakterieller Kolonisation des respiratorischen und gastrointestinalen Traktes sowie auf Reduktion von Aspirationen [29].

Zur Verringerung der Inzidenz von Aspirationen trägt unter anderem der Cuff des Endotrachealtubus bei. Dieser hat zwei Hauptfunktionen. Einerseits sollen die Atemwege verschlossen und Aspiration von Sekreten aus dem Pharynx verhindert werden, andererseits soll der Cuff sicherstellen, dass, bei Überdruckbeatmung, kein Atemvolumen durch eine Leckage entweichen kann. Dabei darf der Cuffdruck nicht so hoch liegen, dass die kapilläre Zirkulation der Trachealschleimhaut beeinträchtigt wird.

Mit einem low volume, high pressure Cuff, welcher kugelig konstruiert ist, können Aspirationen und Undichtigkeiten nahezu ausgeschlossen werden. Allerdings ist diese vollständige Abdichtung der Trachea durch einen runden Cuff [51] lediglich bei hohen Drücken zu gewährleisten, da sich bei niedrigem Cuffdruck nur eine relativ kleine Kontaktfläche zwischen dem Cuff und der Trachealwand ergibt. Bei dem erforderlichen hohen Cuffdruck (ca. 100 cmH₂O) aber kommt es bei längerfristiger Beatmung schnell zu Läsionen der Trachealschleimhaut und der Trachealwand.

Um diese Schädigung der Trachealwand zu vermeiden wurde in den siebziger Jahren bei Langzeitbeatmung von den standard low volume, high pressure Cuffs zu high volume, low pressure Cuffs übergegangen.

Für den high volume, low pressure Cuff, welcher eine zylindrische Form besitzt, wurde nachgewiesen, dass der notwendige Cuffdruck, um die Atemwege gasdicht zu verschließen, lediglich bei 20-30 cm H₂O liegt. Das Risiko einer Schleimhautverletzung der Trachea ist somit gering [2]. Aspiration von Sekreten wird aber nur im wesentlichen verhindert: das überschüssige Material des bei diesem niedrigen Druck nie ganz entfalteten Cuffs bildet in

der Trachea Falten, Kniffe und Furchen, entlang derer pathogene Sekrete in die tieferen Atemwege gelangen können. Diese Falten und Furchen, und damit auch das Ausmaß der Aspiration, sind umso größer je dicker und steifer das Material des Cuffs ist.

Als Konsequenz dieser Erkenntnis besteht der heute verwandte zylindrische high volume, low pressure Cuff aus einem sehr dünnen und elastischen Material. Hierbei wird eine bestmögliche Abdichtung im Querschnitt der Trachea bereits bei niedrigen Drücken, ohne Verformung der Trachea und mit weniger Schleimhautschäden erreicht.

Da aber das Tracheallumen sowohl dem intrathorakalen und intratrachealen Druck folgt, als auch aktiv den Querschnitt ändert (z.B. Zusammenziehen der Trachea bei Husten, Weitstellung bei tiefer Inspiration) wechselt der tracheale Durchmesser ständig. Bei plötzlich verändertem Trachealdurchmesser erfolgt eine Cuffanpassung erst langsam, so dass allein schon bei z.B. einer tiefen Inspiration der Cuffdruck von 25-30 cmH₂O deutlich abfallen kann, evtl. sogar bis auf 0 cmH₂O [41]. In diesem Moment verliert der Cuff seine Fähigkeit zur Abdichtung der Trachea, Sekret kann aspiriert werden, Bakterieninokulation erfolgt. Diese Mikroaspirationen stellen ebenso wie Makroaspirationen, z.B. nach Erbrechen, ein schwerwiegendes Problem intubierter Patienten dar.

In der hier vorliegenden prospektiven Studie wird untersucht, inwiefern eine kontinuierliche Messung des Cuffdrucks mit, bei Abweichung von einem vorher definierten Nominalwert, subsequenter sofortiger Regelung des Cuffdrucks, die Inzidenz nosokomialer Pneumonie verringert, indem eine möglichst ununterbrochene Abdichtung der Trachea gewährleistet wird.

Material und Methoden

Patientenkollektiv

In der vorliegende Studie sind in einem vorher festgesetzten Zeitraum von knapp zwei Jahren (vom 12.05.1994 bis zum 22.02.1996) 618 Patienten auf der Intensivstation der neurologischen Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf behandelt worden.

Von diesen 618 Patienten wurden primär 503 Patienten, welche die Eingangskriterien dieser Studie nicht erfüllten, von der Studie ausgeschlossen. Eingangskriterien zur Aufnahme in die Studie waren:

- (1) Beatmungspflicht von drei Tagen oder länger
- (2) Neuaufnahme in das Krankenhaus bei Aufnahme auf die Intensivstation, wobei Patienten, welche von einer anderen Intensivstation, peripheren Station in dieses Krankenhaus transferiert wurden, keinen Eingang in die Studie fanden,
- (3) Intubation innerhalb der ersten 24 Stunden.

Es blieben 115 Patienten übrig, von denen 15 weitere Patienten sekundär ausgeschlossen wurden, da a) während des Behandlungszeitraums ein Wechsel zwischen geregelter/ungeregelter Patientengruppe stattfand (8 Patienten), b) nach Extubation innerhalb von 24 Stunden eine Reintubation stattfand (5 Patienten), c) der Cuffdruckregler eines geregelten Patienten über einen längeren Zeitraum ausgeschaltet war (2 Patienten). So verblieben nach Abschluß der Studie 100 Patienten deren Daten ausgewertet werden konnten.

Die Datenaufnahme der einzelnen Patienten erfolgte täglich. Beendet wurde die Datenregistrierung zwei Tage nach Extubation (Dekanülierung), bei Spontanatmung von tracheotomierten Patienten durch das Tracheostoma, bei entblockter Trachealkanüle, bei Tod eines Patienten, oder aber bei Verlegung auf eine periphere Station. Patienten, welche mit Trachealkanüle auf eine periphere Station verlegt wurden, sind noch zwei Tage infektiologisch überwacht worden.

Bei Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation der neurologischen Klinik wurden die Patienten von dem Pflegepersonal abwechselnd in zwei Gruppen eingeteilt: (1) Patienten welche einen Cuffdruckregler erhielten und (2) Patienten ohne Cuffdruckregler als Kontrollgruppe. Eine wissenschaftliche Randomisierung der Patienten wurde, in dem vorgestellten möglichen Rahmen, von der Ethikkommission nicht genehmigt. Zur Randomisierung hätte das Einverständnis des Patienten oder des Vormunds innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme auf die Intensivstation vorliegen müssen, um die erhobenen Werte im Rahmen der prospektiven Beobachtungsstudie beurteilen zu können. Dieses wäre zumeist nicht durchführbar gewesen.

Alle Patienten waren bei Aufnahme in die Studie zunächst oral oder nasal mit Hi-Lo Evac Mallinckrod Endotracheal Tuben (Mallinckrodt Laboratories, Athlone, Irland) intubiert, welche ein extra Lumen zur Absaugung von subglottischen, supracuff Sekreten besitzen. Bei klinischer Indikation erfolgte ein Wechsel von oraler/nasaler Intubation zu einer Trachealkanüle (Tracheoflex: Firma Rüschi). Die Größe des Endotracheal Tubus oder der Trachealkanüle wurde von dem jeweils intubierenden Arzt bestimmt; die korrekte Lage nach Intubation per Röntgenthoraxkontrolle bestätigt.

Bei Patienten, die an einen Cuffdruckregler (CDR 2000, Firma Logomed) angeschlossen waren, fand eine kontinuierliche Regelung und Einstellung des Cuffdrucks statt.

In der Kontrollgruppe hingegen wurde der Cuffdruck von dem Pflegepersonal regelmäßig alle vier Stunden manuell mit einem vor den Blockungsschlauch zwischengeschalteten Cuffdruckmanometer (Firma Rüschi) kontrolliert und, wenn nötig, mittels Balg auf 25-30 cmH₂O eingestellt.

Tägliche Bögen wurden für jeden aufgenommenen Patienten von dem betreuenden Pflegepersonal, ausgefüllt. Auf diesen Bögen wurde innerhalb jeder der drei acht Stunden Schichten Daten festgehalten, welche eventuell Einfluß auf die Abdichtfunktion des Cuffs haben könnten:

<u>Atmung:</u> Normoventilation 10-20 AZ/min Hyperventilation 20-30 AZ/min Hyperventilation > 30 AZ/min Hypoventilation < 10 AZ/min Ruhige Atmung Angestrenzte Atmung Husten nach Absaugung Husten spontan < 5x/h Husten spontan > 5x/h	<u>Vigilanz:</u> sediert motorisch ruhig motorisch unruhig ansprechbar adäquat inadäquat	<u>Lagerung:</u> Bauchlage Rücken flach Rücken OK hoch linke Seite rechte Seite Sitzen Bett Sitzen Stuhl Stehen Gehen
Erbrechen: ja/nein Klinische Aspiration: ja/nein		

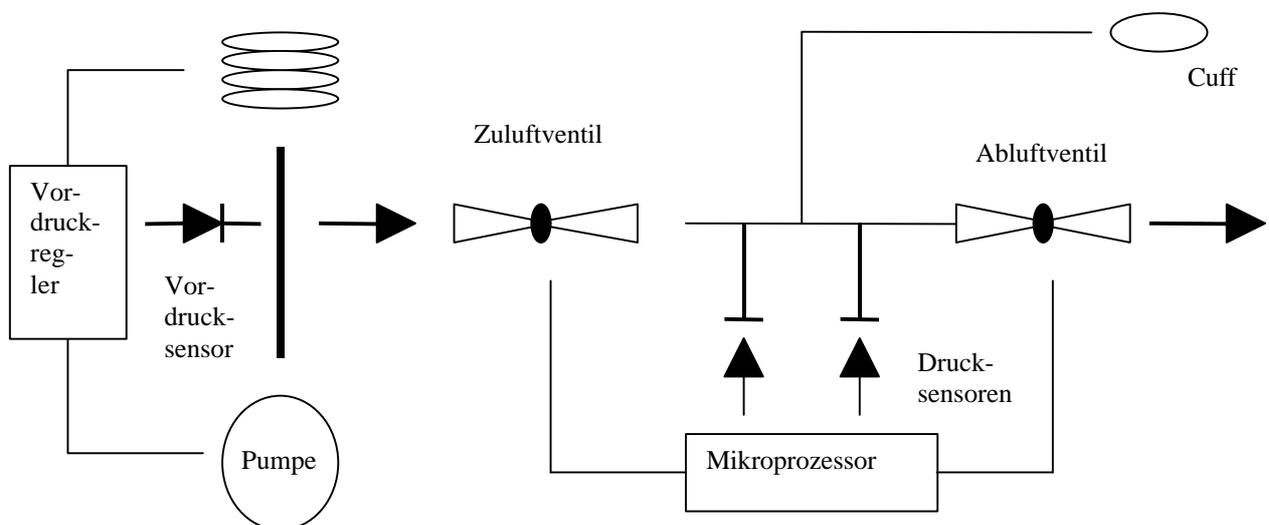
Alle Patienten erhielten eine Streß-Ulkus Prophylaxe mit entweder H2-Blockern oder Sucralfat. Pilzprophylaxe oder bei klinischer Indikation antimykotische Therapie wurde mit Candido-Hermal und/oder Ampho Moronal durchgeführt. Selektive Dekontamination des Gastrointestinaltrakts (SDD) ist nicht appliziert worden.

Die Patienten wurden meistens mit um 30° erhöhtem Oberkörper gelagert. Flache oder seitliche Lagerung ist nur bei klinischer Indikation (z.B. zur Dekubitusprophylaxe, Atemphysiotherapie, bei Wirbelsäulenverletzung) durchgeführt worden.

Cuffdruckregler

Der Cuffdruckregler (Abb. 1) ist unabhängig von externer Druckluftzufuhr. Der für die Regelung des Cuffs benötigte Luftdruck im Vordruckspeicher wird von einem Vordruckregler sichergestellt, welcher unabhängig vom Mikroprozessor arbeitet. Aus Gründen der Patientensicherheit ist der maximal entstehende Druck im Vordruckbereich auf 250 ± 30 mbar begrenzt.

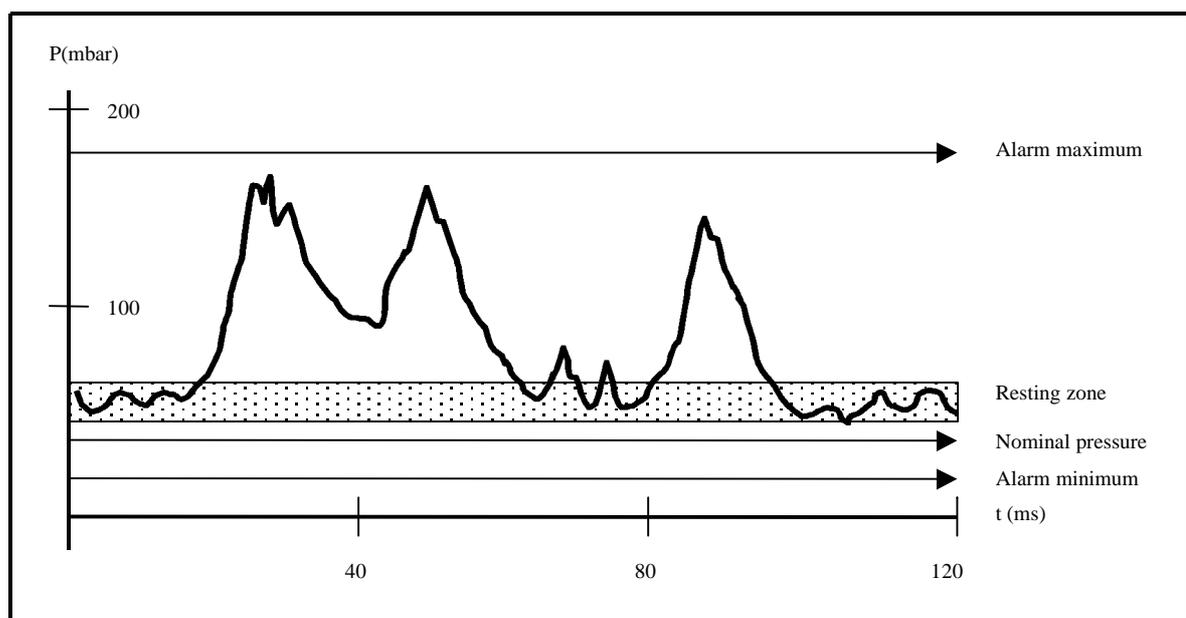
ABBILDUNG 1: Darstellung des Cuffdruckreglers: Der Cuffdruck wird mittels zweier Drucksensoren redundant gemessen. Der Messwert wird an den Mikroprozessor weitergeleitet und dort mit einem definierten Nominalwert verglichen. Bei Cuffdruckabfall steuert der Mikroprozessor die Druckzufuhr aus dem Vordruckspeicher über das Zuluftventil, bzw. bei Cuffdruckanstieg den Druckabfall über das Abluftventil.



Kann bei einem Gerätefehler nicht sichergestellt werden, dass der benötigte Vordruck aufgebaut wird, verschließt eine interne Überwachungsroutine die Ventile des Geräts. Es wird ein Zustand möglicher manueller Regelung hergestellt. Eine automatische Regelung erfolgt zu dem Zeitpunkt nicht mehr, worauf mittels Meldung auf dem Display hingewiesen wird.

Der Mikroprozessor steuert das Zu- bzw. Abluftventil aufgrund der eingelesenen Werte der beiden Cuffdrucksensoren. Speziell auf mögliche Druckverläufe innerhalb des Cuffs abgestimmten Regelalgorithmen halten den Cuffdruck konstant. (Abb. 2). Die Cuffdrucksensoren messen redundant, d.h. melden die beiden Drucksensoren unterschiedliche Drücke an den Mikroprozessor oder aber fällt ein Drucksensor ganz aus, erscheint eine Fehlermeldung auf dem Display, auch wenn einer oder beide Drucksensoren im Prinzip noch betriebsfähig sind.

ABBILDUNG 2: Algorithmus der Cuffdruckregelung: Der erwünschte Cuffdruck ist als Nominalwert definiert, zumeist auf 25 mbar. Bei Unterschreitung des Nominalwerts wird der Cuffdruck innerhalb von Millisekunden wieder dem Nominalwert angeglichen. Bei Überschreiten der über dem Nominalwert liegenden Ruhezone, innerhalb der keine Regelung stattfindet, erfolgt eine langsame Angleichung an die Ruhezone. Wird das Alarmminimum oder -maximum unter- bzw. überschritten, gibt der Cuffdruckregler akustischen und optischen Alarm.



Die Druckverhältnisse innerhalb des Cuffs werden kontinuierlich überprüft. Werden Überdruck- oder Unterdrucksituationen registriert setzt eine sofortige Regelung ein. Bei

einem Cuffdruckabfall erfolgt eine Anpassung an den Nominalwert in Millisekunden (high speed regulation) während bei einem Cuffdruckanstieg der Druck des Cuffs langsam wieder dem Nominalwert angeglichen wird (low speed regulation). In dieser Studie war der vorgegebene Nominalwert in der Mehrzahl der Fälle auf 25 bis 30 mbar eingestellt. Innerhalb der zumeist auf 5 mbar über dem Nominalwert eingestellten Ruhezone bleibt der Cuffdruckregler inaktiv. Die Ruhezone dient der Schonung der Ventile, da der Patient ansonsten schon aufgrund der normalen Cuffdruckschwankungen bei Atmung ständige Regelung auslösen würde (siehe Abbildung 2).

Der Cuffdruckregler gibt akustischen und optischen Alarm, wenn der gemessene Cuffdruck die vorher definierten Alarmgrenzen unter- bzw. überschreitet. Die Grenze für den Unterdruck Alarm ist auf 5mbar unterhalb des Nominalwertes fixiert, während der obere Schwellenwert zwischen 10 mbar und 200mbar definiert werden kann.

Der Cuffdruckregler kann auf einen "Manuell Modus" oder einen "Automatik Modus" eingestellt werden. Kontinuierliche Angleichung des Cuffdrucks an Änderungen des Trachealdurchmessers erfolgt nur im Automatik Modus. Der "Manuell Modus" dient der Veränderung vorheriger Einstellungen, neue Grenzwerte können definiert werden. Während der Cuffdruckregler auf "Manuell Modus" eingestellt ist, wird der Cuffdruck lediglich gemessen, nicht geregelt.

Auf einem Display am Cuffdruckregler wird der kontinuierlich im Cuff gemessene Druck angezeigt, sowie bei einer vom System stammenden Fehlermeldung der entsprechende Fehler gemeldet. Druckverluste durch Leckagen innerhalb des Cuffs oder des Schlauches werden erkannt und angezeigt. Akustischer Alarm wird (neben bei oben beschriebenen Über-/Unterdrucksituationen) zudem gegeben, wenn die interne Pumpe keinen ausreichenden Druck aufbauen kann oder wenn sich das Gerät schon länger als drei Minuten im "Manuell Modus" befindet und somit keine Regelung stattfindet.

Vor jeder Inbetriebnahme durchläuft das Gerät einen Selbsttest, um mechanische oder Programmfehler zu erkennen. Bei Fehlermeldung wurde das Gerät nicht verwandt.

Bei Stromausfall wird der Mikroprozessor durch eine autonome, batteriegepufferte Schaltung gesteuert und meldet auf dem Display den Netzausfall. Der Cuffdruckregler nimmt einen eigensicheren Zustand an; es erfolgt keine Regelung mehr, die Ventile werden geschlossen, eine Absperrung des Cuffs ist somit sichergestellt.

Eine graphische Darstellung des Cuffdrucks eines geregelten und ungeregelten Patienten, gemessen über zwei Minuten, zeigen die Abbildungen 3a und 3b.

ABBILDUNG 3a: Beispiel einer Cuffdruckregelung eines unregelten Patienten:

Während tiefer Inspiration kommt es zu einem Abfall des proximalen Atemwegdrucks P_{paw} sowie gleichzeitig aufgrund der stattfindenden Trachealerweiterung zum Abfall des Cuffdrucks.

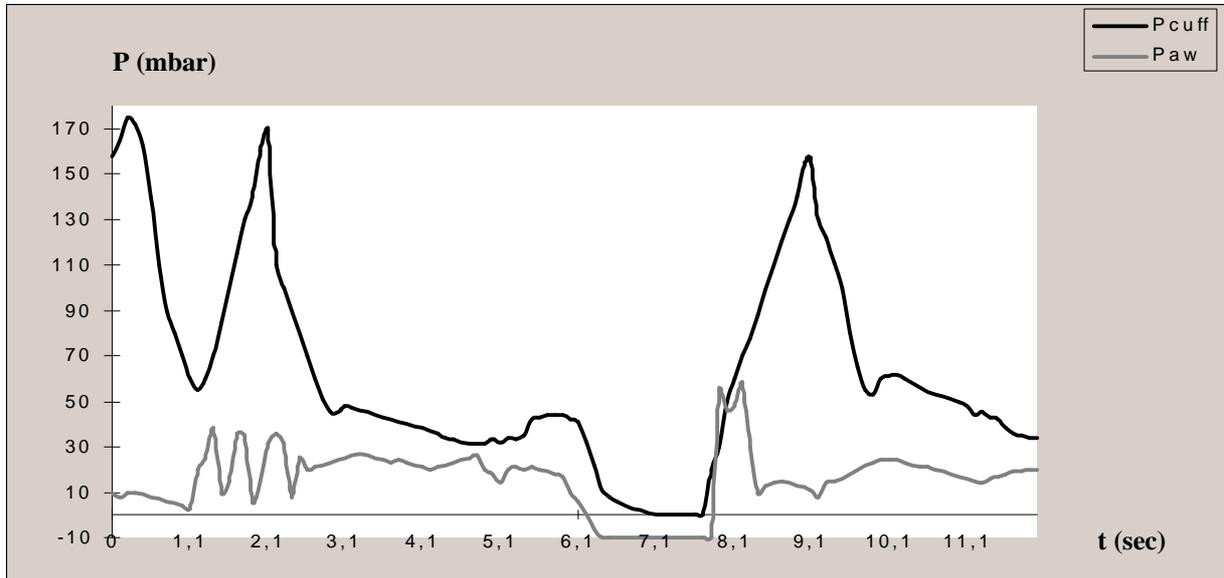
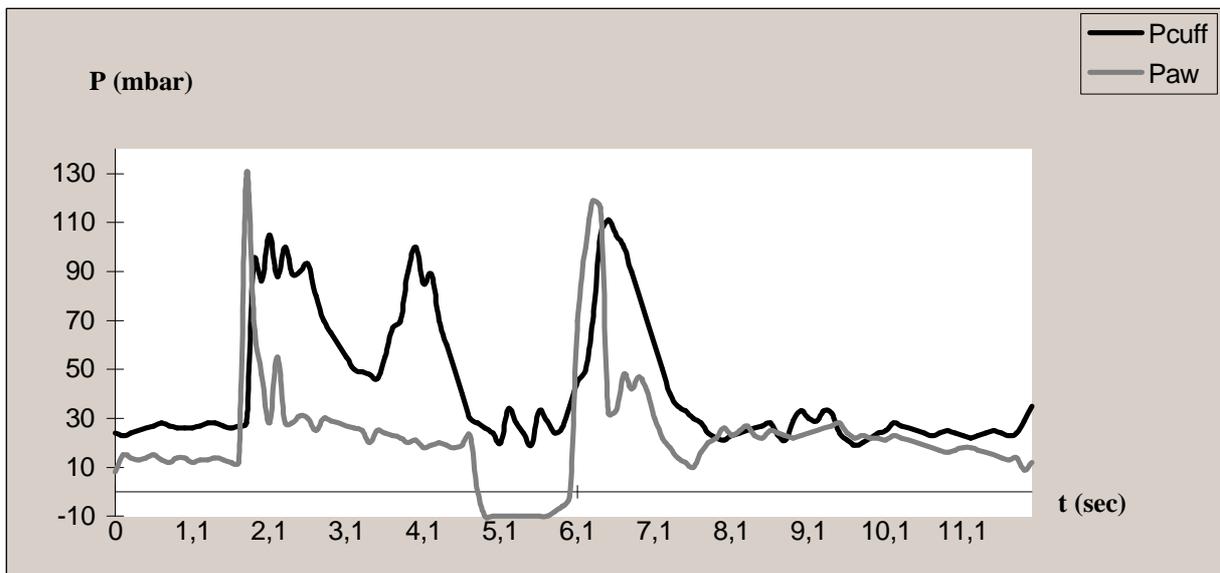


ABBILDUNG 3b: Beispiel einer Cuffdruckregelung eines geregelten Patienten:

Der proximale Atemwegsdruck P_{paw} fällt ab, es kommt zur Trachealerweiterung, der Cuffdruck beginnt ebenfalls abzufallen, fällt aber aufgrund der einsetzenden prompten Regelung nicht unter den Nominalwert ab.



Bei z.B. tiefer Inspiration fällt der proximale Atemwegsdruck P_{paw} auf Werte unter 0 mbar. Dieser negative proximale Atemwegsdruck begünstigt einerseits das Entstehen eines Sogs in Richtung Lunge, welcher das Aspirationsrisiko erheblich begünstigt, andererseits kommt es bei tiefer Inspiration zur Trachealerweiterung und so zu einem Druckabfall im Cuff. Beim geregelten Patienten P_{cuff} nun wird der drohene Druckverlust des Cuffs durch den Cuffdruckregler aufgefangen (Abbildung 3b), während der Cuffdruck beim ungeregelten Patienten P_{cuff} auf Werte um 0 mbar abfällt (Abbildung 3a).

Daten-Aufnahme und Definitionen

Bei Aufnahme eines Patienten auf die neurologische Intensivstation, wurden auf einem Patientenerfassungsbogen die demographischen Daten des Patienten, die Aufnahmediagnose sowie in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pneumonie: COPD, chronische Bronchitis, Rauchen, Alkohol-Abusus, Alter, Schädel-Hirn-Trauma, HIV, Diabetes, Epilepsie und neurologische Erkrankungen festgehalten [11, 20, 40]. Zudem wurden, innerhalb der ersten 24h, die Patienten anhand von 17 Variablen nach dem Simplified Acute Physiology Score (SAPS) in Bezug auf die Schwere ihrer Erkrankung beurteilt [32]. Eine Vergleichbarkeit des geregelten und ungeregelten Patientenkollektivs wurde so mittels des SAPS Scores sichergestellt.

Die folgenden Variablen wurden am ersten Tag und dann täglich bis zur Extubation aufgenommen: Beatmungsmodus, Intubationsart und Wechsel von endotrachealen Tuben, Blutgasanalyse, Analogsedierung, Kreislaufprobleme und -therapie, Temperaturmaximum und -minimum innerhalb von 24h, Antibiose, enterale/ parenterale Ernährung, Magen-pH, Reflux von Mageninhalt, Streßulkusprophylaxe, Nierenfunktionsstörung sowie Kortikosteroidtherapie (nicht ausgewertet wurde die routinemäßig angewandte einmalige Gabe von Soludecortin-H vor Extubation bei z.B. stridorgefährdeten Patienten).

Röntgen-Thorax Aufnahmen wurden von Radiologen des Universitätskrankenhauses Eppendorf bewertet. Der beurteilende Radiologe hatte weder Kenntnis von der klinischen Diagnose, dem Zustand des Patienten noch Kenntnis von dieser Studie. Erst deren schriftlichen Befunde wurden zusammen mit den Patientendaten festgehalten.

Zweimal wöchentlich, bei klinischer Indikation auch öfter, wurden bakteriologische Abstriche aus Oropharynx und Nasopharynx entnommen, Trachealaspirate gewonnen und Magensaft aus der Magensonde aspiriert. Die so gewonnenen Proben wurden direkt nach Entnahme

zum mikrobiologischen Labor des Universitätskrankenhauses Eppendorf transportiert. Von jeder Probe wurde ein Gram-Präparat angefertigt und im Mikroskop semiquantitativ ausgezählt. Oropharyngeale Abstriche, Nasenabstriche sowie das zähflüssige Trachealsekret wurden mit einem Drei-Ösen-Ausstrich auf verschiedene Agarplatten aufgetragen. Das Inokulum wurde auf diese Art und Weise auf der Agarplatte so verteilt, dass selbst Untersuchungssubstrate hoher Mikrobendichte ausreichend ausgedünnt wurden, um Einzelkolonien entstehen zu lassen. Folgende Nährböden wurden verwendet: Blutagar, wobei hierbei *Staphylokokkus epidermidis* als Amme mit ausgestrichen wurde, um Wachstum von *Haemophilus influenzae* zu ermöglichen, MacConkey's Agar, Levinthalagar sowie McKinley Agar. Mit der Probe des Magensafts ist im Prinzip genauso verfahren worden, nur fand kein Ausstrich auf Levinthalagar statt. Danach wurden die Kulturen bei 37°C inkubiert und jeweils nach 24 und 48 Stunden semiquantitativ beurteilt::

- (+) = Vereinzelt Kolonien eines pathogenen Keimes waren nachweisbar
- + = Im ersten der Drei-Ösen-Ausstriche konnte man vermehrt Kolonien eines pathogenen Keimes nachweisen, nicht aber im 2. und 3. Ausstrich
- ++ = Kulturen wiesen bakterielles Wachstum im 1. und 2. Ausstrich auf
- +++ = Nachweis des pathogenen Keimes auf der ganzen Platte

Eine Pneumonie wurde diagnostiziert, wenn die Patienten folgende klinische Kriterien erfüllten:

(1) obligate Kriterien:

- a) ein neu aufgetretenes, über mindestens vier Tage persistierendes Infiltrat
- b) am Tage zuvor, am gleichen Tag oder einen Tag später ein positiver semiquantitativer bakteriologischer Befund des Trachealsekrets mit einem pathogenen Keim, welcher eine Pneumonie hervorrufen kann.

(2) Weiterhin mußte noch mindestens eines der folgenden drei Kriterien erfüllt sein:

- a) Temperatur > 38.0°C,
- b) Leukozytose > 10.000 Leukozyten/mm³ oder
Leukopenie < 4.000 Leukozyten/mm³
- c) Nachweis von Leukozyten im Trachealsekret per Mikroskop [3, 8, 22].

Struktur der neurologischen Intensivstation

Die neurologische Intensivstation besteht aus 12 Betten, wovon zwei Räume mit jeweils 4 Plätzen und zwei Räume mit je zwei Plätzen ausgestattet sind. 36 Pfleger und Schwestern

sind für die Versorgung der Patienten vorgesehen, wobei zumeist eine Pflegekraft für zwei Patienten verantwortlich ist. Die ärztliche Versorgung der Intensivstation erfolgt im Schichtdienst und wird gleichzeitig jeweils von einem/einer Oberarzt/in betreut. Die durchschnittliche Belegung der Betten betrug während des untersuchten Zeitraumes dieser Studie ca. 80%.

Im Rahmen von mikrobiologischen Hygiene-Kontrollen der Intensivstation wurde vom Institut für Hygiene/der Mikrobiologie in dem beobachteten Zeitraum zweimal eine lokale Häufung eines multiresistenten Keimes, beides Mal *Acinetobacter baumannii*, in einem der großen Räume nachgewiesen. Um eine potentielle Ausbreitung dieses pathogenen Organismus zu verhindern wurde eine Raumisolierung durchgeführt. Folgende Maßnahmen wurden ergriffen: eine Pflegekraft pro Schicht befand sich innerhalb dieses Raumes ohne diesen zwischenzeitlich zu verlassen; bei Betreten des Raumes wurde ein Kittel übergezogen sowie ein Mundschutz benutzt; vor Kontakt mit jedem Patienten sowie vor Verlassen des Raumes die Hände desinfiziert; bei Tätigkeiten am Patienten Handschuhe benutzt.

Statistische Analyse:

Für die statistische Analyse wurde die SASS Software verwandt. Zunächst wurde eine Univariate Analyse der zu betrachtenden Variablen durchgeführt. Die Variablen Alter, Geschlecht, Pneumonie, Regelung durch den Cuffdruckregler sowie Tod wurden mit einer Bivariaten Darstellung betrachtet. Hierbei wurden der Chi-Quadrat Test und der Fischer-Exact Test verwandt. Unterschiede in der zentralen Tendenz der Verteilung der Liegedauer in den beiden betrachteten Gruppen wurden mit dem Wilcoxon Test geprüft. Ein Ergebnis wurde für signifikant erklärt, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit p unter 0.05 lag. Das Konfidenzintervall von 95% wurde nach standardisierten Methoden berechnet.

In der Literatur definierte Risikofaktoren wurden in Bezug auf die Entstehung einer Pneumonie in einer logistischen Regression überprüft, um ein relatives Risiko zu errechnen. Variablen die eine ausreichende Häufigkeit aufwiesen, wurden in das Modell eingegeben und die entsprechenden Koeffizienten errechnet. In diesem Zusammenhang wurde der Hosmer und Lemeshow Goodness of Fit Test durchgeführt, um die beobachteten Ereignisse mit den erwarteten Ereignissen zu vergleichen.

Ergebnisse

Einhundert Patienten von 618 Patienten, welche in dem beobachteten Zeitraum auf die neurologische Intensivstation aufgenommen wurden, erfüllten die für diese Studie erforderlichen Eingangskriterien (siehe Material und Methoden).

Tabelle 1 demonstriert deren Alter, das Simplified Acute Physiology Score (SAPS) innerhalb der ersten 24 Stunden, sowie eine Einteilung nach der Aufnahme- und Diagnose der Patienten.

TABELLE 1: Differenzierung der aufgenommenen Patienten nach Alter, Geschlecht, SAPS, Diagnose in den einzeln zu betrachtenden Patientengruppen: geregelte (ger)/ unregelmäßige (ung) Patienten; Patienten mit/ohne nosokomiale Pneumonie (NP)

Patientenzahl	alle Pat.	ger.Pat.	ung Pat.	Pat+NP	Pat o.NP	ger.P+NP	ung.P.+NP
	n=100	n=40	n=60	n=40	n=60	n=14	n=26
Alter in Jahren	48,4	49,4	47,7	44,5	51,0	46,5	45,5
Standardabweichung	± 19,3	± 18,5	± 20,2	± 18,2	± 19,9	± 17,9	± 19,3
männl./weibl.	59/41	24/15	35/25	24/16	35/25	8/6	14/12
SAPS II (Score)	31,8	32,0	31,7	30,6	32,5	29,5	31,1
Standardabweichung	± 12,9	± 11,4	± 14,0	± 11,1	± 13,8	± 8,8	± 12,0
Ber. Mortalitätsrisiko (%)	17,0	16,8	18,0	15,1	19,0	12,4	16,0
Mortalität	21,0	22,5	20,0	7,5	30,0	7,1	7,6
Gruppeneinteilung	Pat.(%)	Pat.(%)	Pat.(%)	Pat.(%)	Pat.(%)	Pat.(%)	Pat.(%)
SHT	33(33)	14(35)	19(31)	14(35)	19(31)	5(35)	9(34)
ICB/SAB/Insult	48(48)	16(40)	32(53)	20(50)	28(46)	4(28)	16(61)
neurolog. Grunderkr.	4 (4)	2 (5)	2 (3)	2 (5)	2(3,3)	2(14)	0 (0)
Entzündl. Geschehen	5 (5)	5(12,5)	0 (0)	1(2,5)	4(6,6)	1 (7)	0 (0)
Sonstige Erkrankung	10(10)	3(7,5)	7(11,6)	3(7,5)	7(11,6)	2 (14)	1(3,8)

In die Studie aufgenommen wurden 33 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT), 48 Patienten mit einem ischämischen Insult oder einer Blutung, 4 Patienten mit der Diagnose einer Beatmung erforderlich machenden neurologischen Grunderkrankung (Myasthenie, Epilepsie), 5 Patienten mit einem entzündlichen Geschehen (Enzephalitis), 2 Patienten mit

einem Polytrauma und 8 Patienten welche nicht eindeutig in eine der Gruppen klassifizierbar waren (Strangulationstrauma, Porphyrie, Barbituratintoxikation, cerebrale Schußverletzung, anaphylaktischer Schock, Dysfunktion von Nierentransplantat, Hydrocephalus occlusus)

Der Altersmedian in diesem Patientenkollektiv lag bei 49,5 Jahren, wobei 75% der Patienten zwischen 66, 5 Jahren und 33 Jahren alt waren.

40 Patienten waren an ein Cuffdruckregler angeschlossen, während 60 Patienten unreguliert blieben.

Von den einhundert in die Studie aufgenommenen Patienten (Tab. 2) entwickelten 40 Patienten eine Pneumonie; bei einem Patienten wurde die Diagnose einer Pneumonie zweimal gestellt. Die Pneumonieinzidenz betrug somit 40%. Von den für die Diagnose einer Pneumonie erforderlichen 2 obligaten und 3 fakultativen Pneumoniekriterien - wie definiert in Material und Methoden - waren bei 60% der Patienten alle 5 Kriterien, bei 85% der Patienten 4 von 5 Kriterien erfüllt.

Von den so diagnostizierten Pneumonien entsprachen 16 einer Early Onset Pneumonia (EOP) und 25 der Pneumonien einer Late Onset Pneumonia (LOP). Statistisch ergibt sich auf das ganze Patientenkollektiv bezogen kein signifikanter Unterschied der Pneumonieinzidenz zwischen geregelten und unregulierten Patienten ($p = 0,40$).

TABELLE 2 : Pneumonieinzidenz, Mortalität, Liegedauer bei geregelten/unregulierten Patienten (ns = nicht signifikant)

	geregelte Patienten (n=40)		ungeregelte Patienten (n=60)		p-Wert Chi-Quadrat	p-Wert Fischer- Exakt
	Zahl	%	Zahl	%		
Pneumonie	14	35	27	45	p=ns	p=ns
EOP	7	17,5	9	15	p=ns	p=ns
LOP	7	17,5	18	30	p=ns	p=ns
Tod	9	22,5	12	20	p=ns	p=ns
Liegedauer	487 Tage		773 Tage		Wilcoxentest p=0,18	
Mittlere Liegedauer	12.1 Tage		12.8 Tage		p=ns	
Standardabweichung	± 9.0 Tage		±7.8 Tage			

Dieses Verhältnis trifft auch prozentual gesehen auf die Patienten dieser Studie zu, welche eine EOP entwickelt haben. Es ist keine unterschiedliche Verteilung der Pneumonieinzidenz auf die Gruppe der unregelmäßigen und regelmäßigen Patienten darstellbar. Bei regelmäßigen Patienten wurde eine Inzidenz der EOP von 17,5% (7 von 40 Patienten) nachgewiesen. In der Kontrollgruppe war sie mit 15 % (9 von 60 Patienten) vertreten.

Hingegen zeigte sich zahlenmäßig bei den Patienten, welche eine LOP entwickelten ein deutlicher Unterschied: So trat eine LOP bei regelmäßigen Patienten zu 17,5% (7 von 40 Patienten) auf und bei unregelmäßigen Patienten zu 30% (18 von 60 Patienten). Statistisch gesehen konnte aber aufgrund des untersuchten relativ kleinen Patientenkollektivs noch keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p= 0,39$).

Betrachtung der Pneumonieinzidenz bezogen auf die einzelnen Aufnahme- und Diagnosegruppen brachte keine neuen Erkenntnisse in Bezug auf Assoziation von Pneumonie, Cuffdruckregler und Aufnahme- und Diagnose (Tabelle 3). Die Pneumonieinzidenz war gleichmäßig auf die unterschiedlichen Diagnosegruppen verteilt. Das Verhältnis von geringerem Auftreten einer LOP bei regelmäßigen Patienten zu vermehrtem Vorkommen bei unregelmäßigen Patienten blieb auch in den einzelnen Diagnosegruppen bestehen.

TABELLE 3 : Pneumonieinzidenz und Mortalität der einzelnen Diagnosegruppen

Patientenzahl	SHT		ICB/SAB/Insult		neurolog.Erkr.		Entzündlich		sonstige	
	33 Pat.		48 Pat.		4 Pat.		5 Pat.		10 Pat.	
Pneumonie – (%)	15 Pat.	48%	20 Pat.	42%	2 Pat.	50%	1 Pat.	20%	3 Pat.	30%
EOP - (%)	4 Pat.	12%	9 Pat.	19%	2 Pat.	50%	---		1 Pat.	10%
LOP – (%)	11 Pat.	33%	11 Pat.	23%	---		1 Pat.	20%	2 Pat.	20%
Geregelt – (%)	5 Pat.	15%	4 Pat.	8%	2 Pat.	50%	1 Pat.	20%	2 Pat.	20%
Unregelmäßig – (%)	10 Pat.	37%	16 Pat.	33%	---		---		1 Pat.	10%
Gereg./EOP – (%)	2 Pat.	6%	2 Pat.	4%	2 Pat.	50%	---		1 Pat.	10%
Unreg./EOP – (%)	2 Pat.	6%	7 Pat.	14%	---		---		---	
Gereg./LOP – (%)	3 Pat.	9%	2 Pat.	4%	---		1 Pat.	20%	1 Pat.	10%
Unreg./LOP – (%)	8 Pat.	24%	9 Pat.	19%	---		---		1 Pat.	10%
Mortalität	3 Patienten		14 Patienten		0 Patienten		1 Patient		3 Patienten	

Die Pneumoniedauer betrug im Durchschnitt 6.8 Tage, mit einer Standardabweichung von 3,5 Tagen.

DIAGRAMM 1: Pneumoniedauer von LOP/EOP bei geregelten/ungeregelten Patienten

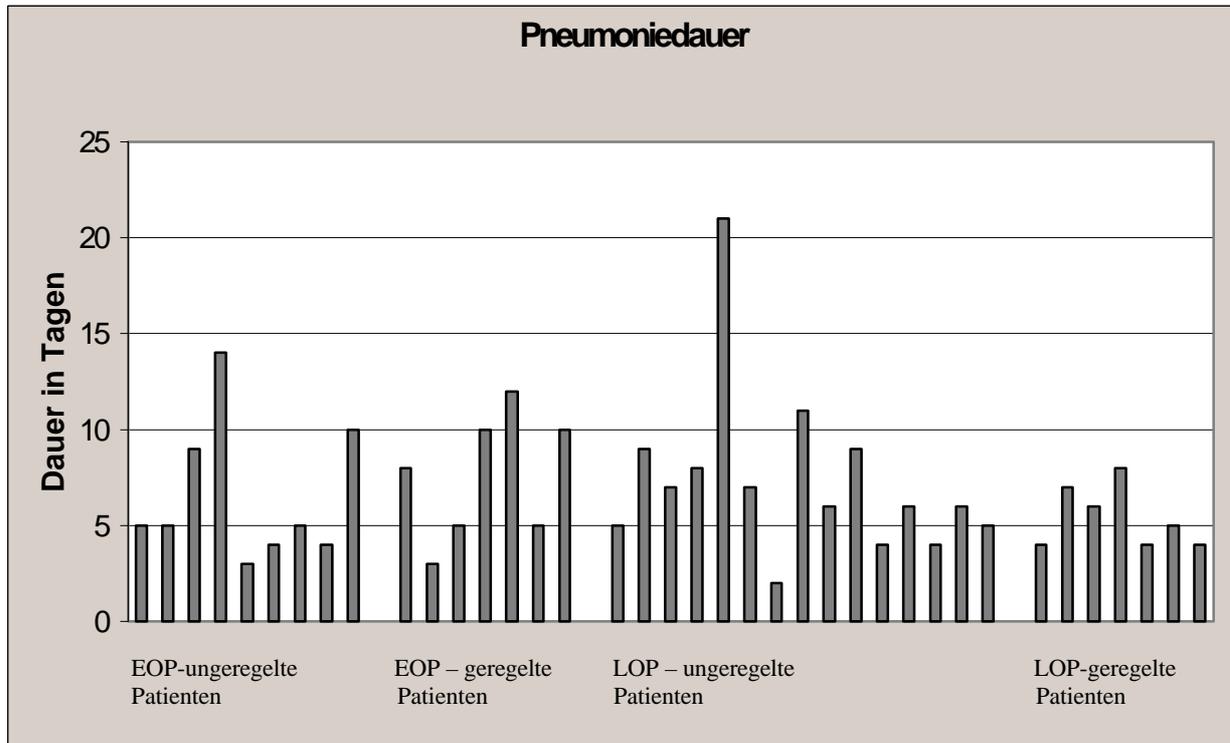


TABELLE 4: Pneumoniedauer von LOP/EOP bei geregelten/ungeregelten Patienten

	EOP – ung.Pat.	EOP – ger.Pat.	LOP – ung.Pat.	LOP-ger.Pat.
Pneumoniedauer Mittelwert	6,5 Tage	7,5 Tage	7,4 Tage	5,1 Tage
Standardabweichung	3,6 Tage	3,3 Tage	4,0 Tage	1,9 Tage

Weder in Bezug auf EOP, LOP noch in Bezug auf geregelte, ungeregelte Patienten war ein signifikanter Unterschied der Pneumoniedauer in einer der Gruppen feststellbar (Diagramm 1, Tabelle 4).

Die Inzidenz der EOP nahm vom ersten zum dritten Tag zu. So wurde eine EOP gehäuft am zweiten und am dritten Tag diagnostiziert. Eine LOP trat zumeist am 4. bzw. 5. Tag nach Intubation auf, mit in den folgenden Tagen abnehmender Inzidenz. (Diagramm 2)

Keimspektrum:

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv ließ sich, innerhalb weniger Tage, in den Abstrichen des Oropharynx, eine Verschiebung von dem normalen grampositiven Bakterienspektrum des Oropharynx in den gramnegativen Bereich nachweisen: Nach 24 Stunden waren bei 12% der Patienten gramnegative Keime im Oropharynx nachweisbar. Nach 5 Tagen konnte man bei 36% der Patienten und nach 10 Tagen bei 50% der Patienten gramnegative Besiedlung des Oropharynx feststellen.

Eine ähnliche Tendenz war bei dem bakteriologischen Keim-Spektrum des endotrachealen Aspirats nachzuweisen (Diagramm 2).

In den ersten Tagen nach Krankenhausaufnahme, handelte es sich zu 70,5 % um Keime aus dem grampositiven Spektrum. 11,8 % waren Keime, welche die Trachea ohne vorherige Kolonisation des Oropharynx besiedeln können. Für eine EOP waren überwiegend verantwortlich: Streptokokkus pneumoniae, Staphylokokkus aureus sowie Acinetobacter baumannii.

Danach verschob sich das Bakterienspektrum in den gramnegativen Bereich, so dass eine LOP zu 56,0 % durch folgende gramnegative Bakterien verschuldet wurde: Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Hämophilus influenza. 40.0% der LOP entstanden durch grampositive Bakterien: Staphylokokkus aureus, Enterokokken, Streptokokken spp. Eine einzige LOP wurde durch Hefen hervorgerufen. (siehe Tabelle 5, Diagramm 2).

Bei 17 der 40 Patienten, welche eine Pneumonie entwickelten, ergab die bakterielle Diagnostik zum Zeitpunkt der Pneumonieentstehung eine mehrfache differentielle Keimbeseidlung der Trachea, während bei den anderen 23 Patienten lediglich der Nachweis eines Keims im Trachelsekret geführt werden konnte.

TABELLE 5 : Keimspektrum des endotrachealen Aspirats

Patienten mit positivem Befund	Keime	Keine Infektion	EOP	LOP	Gereg. Pat.		Unger. Pat.	
					EOP/LOP	EOP/LOP		
37 Pat.	Staphylokokkus aureus	23 von 37	9	5	4	2	5	3
49 Pat.	Staphylokokkus epidermidis	49 von 49	0	0	0	0	0	0
9 Pat.	Streptocokkus pneumonia	5 von 9	4	0	2	0	2	0
17 Pat.	Enterokokken	15 von 17	0	2	0	0	0	2
47 Pat.	Streptokokkus spp.	45 von 47	0	2	0	0	0	2
21 Pat.	Corynebacterium	21 von 21	0	0	0	0	0	0
20 Pat.	Acinetobacter	11 von 20	2	7	1	1	1	6
6 Pat.	Klebsiella	4 von 6	0	2	0	1	0	1
6 Pat.	Pseudomonas	5 von 6	0	1	0	1	0	0
5 Pat.	Escherichia coli	4 von 5	0	1	0	0	0	1
12 Pat.	Enterobacter	10 von 12	1	1	0	0	1	1
4 Pat.	Proteus	3 von 4	0	1	0	1	0	0
7 Pat.	Häemophilus influenza	5 von 7	1	1	1	0	0	1
4 Pat.	Neisseria	3 von 4	1	0	0	0	1	0
1 Pat.	Serratia	1 von 1	0	0	0	0	0	0
2 Pat.	Xantomonas	2 von 2	0	0	0	0	0	0
1 Pat.	Citrobacter	1 von 1	0	0	0	0	0	0
32 Pat.	Hefen	31 von 32	0	1	0	0	0	0

Die Infiltrate fanden sich zum größten Teil (87,5%) rechtsseitig, lediglich 40,0% der Patienten wiesen linksseitige Infiltrate auf. 27,5% der Pneumoniepatienten entwickelten beidseits Infiltrate. Die rechtsseitigen Infiltrate traten bei geregelten und ungeregelten Patienten annähernd zu gleichen Anteilen auf: 92,0% zu 82,5%, während Infiltrate der linken Lungenseite bei geregelten Patienten häufiger diagnostiziert wurden: 57,1% zu 31,0% (Tabelle 6).

TABELLE 6: Lokalisation der Infiltrate bei Pneumonieentstehung

	alle Pat.	gereg. Pat.	ungereg. Pat.	LOP	EOP
Infiltrat re	87,5%	82,5%	92,0%	91,4%	82,3%
Infiltrat li	40,0%	57,1%	31,0%	30,4%	47,0%
Infiltrat bds.	27,5%	35,7%	23,0%	26,1%	29,4%

Die Gesamtanzahl der Behandlungstage betrug 1262 Tage, wobei die einzelnen Intensivstationaufenthalte zwischen 4 und 45 Tagen lang waren. Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von Patienten mit Pneumonie betrug im Durchschnitt 15.2 Tage, während Patienten, die keine Pneumonie entwickelten, im Durchschnitt nur 10.9 Tage, ganze 3.3 Tage weniger, auf der Intensivstation verweilten. Eine statistische Signifikanz im Wilcoxon Test ist gegeben von $p = 0,003$. Geregelter Patienten wiesen im Vergleich zu der Kontrollgruppe, eine um 0,7 Tage kürzere Liegedauer auf. So verbrachten geregelte Patienten 12.1 Tage auf der Intensivstation, während unregelmäßigen Patienten 12.8 Tage verweilten ($p=0,18$).

DIAGRAMM 2: Liegedauer der Patienten in Bezug gesetzt mit dem Keimspektrum des endotrachealen Aspirats und der Pneumonieinzidenz

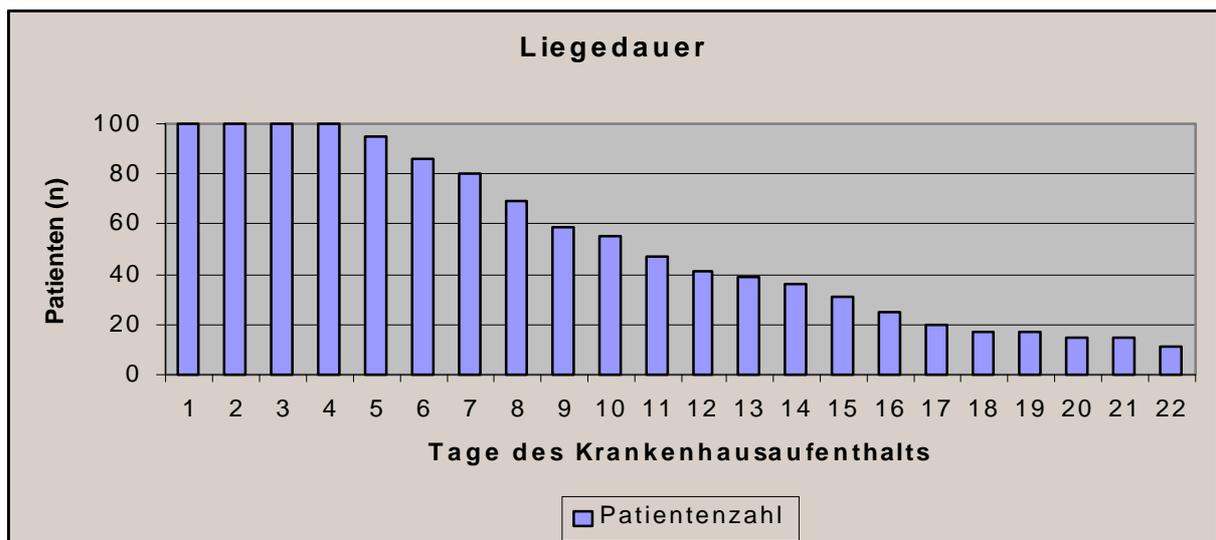
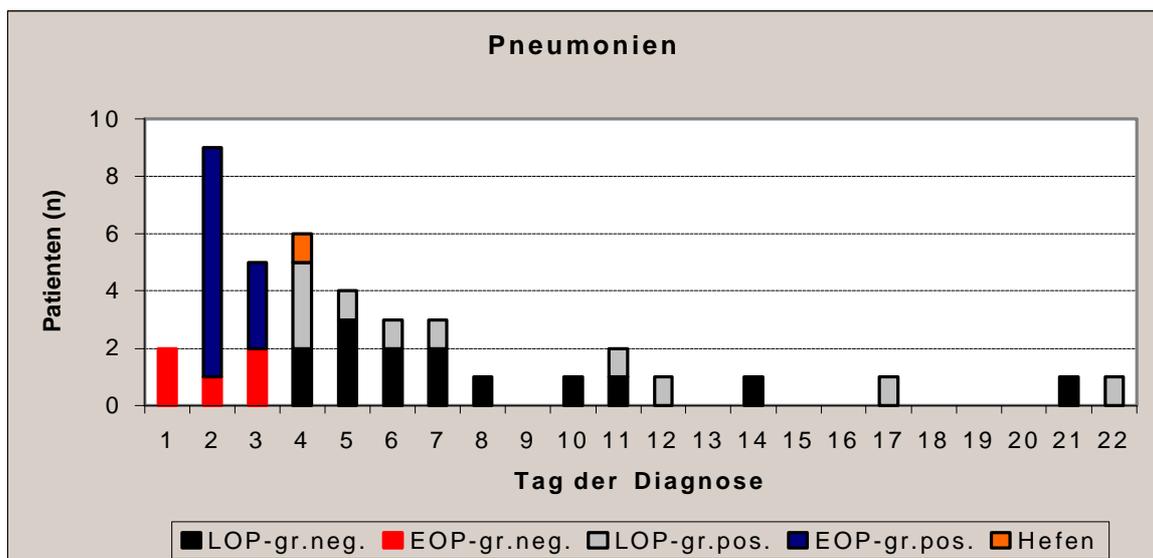
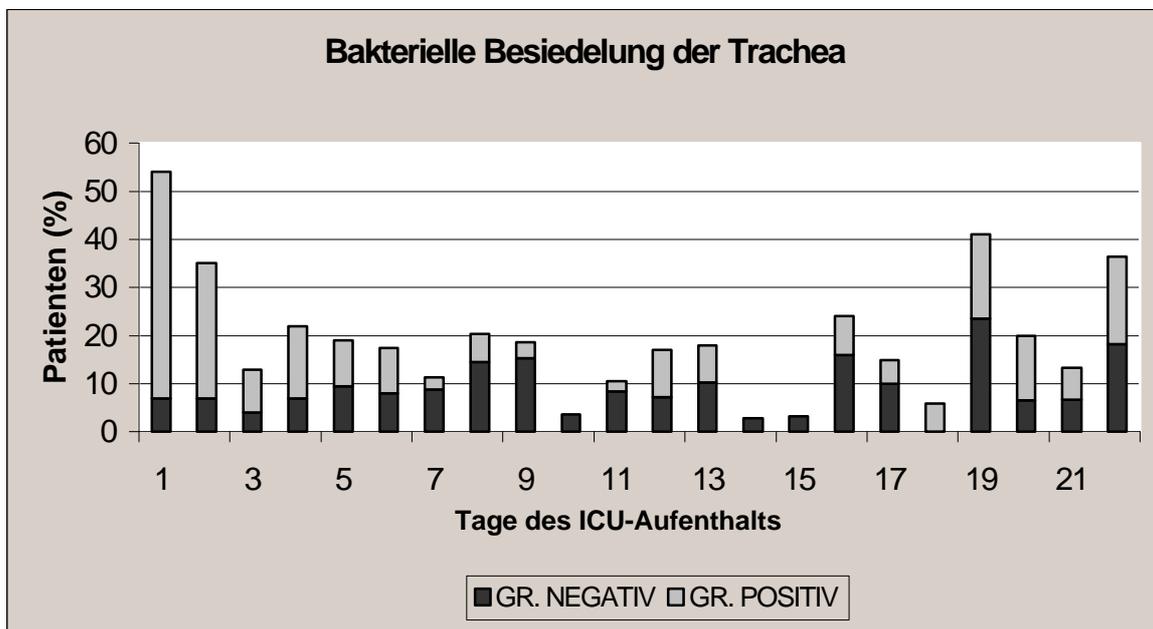
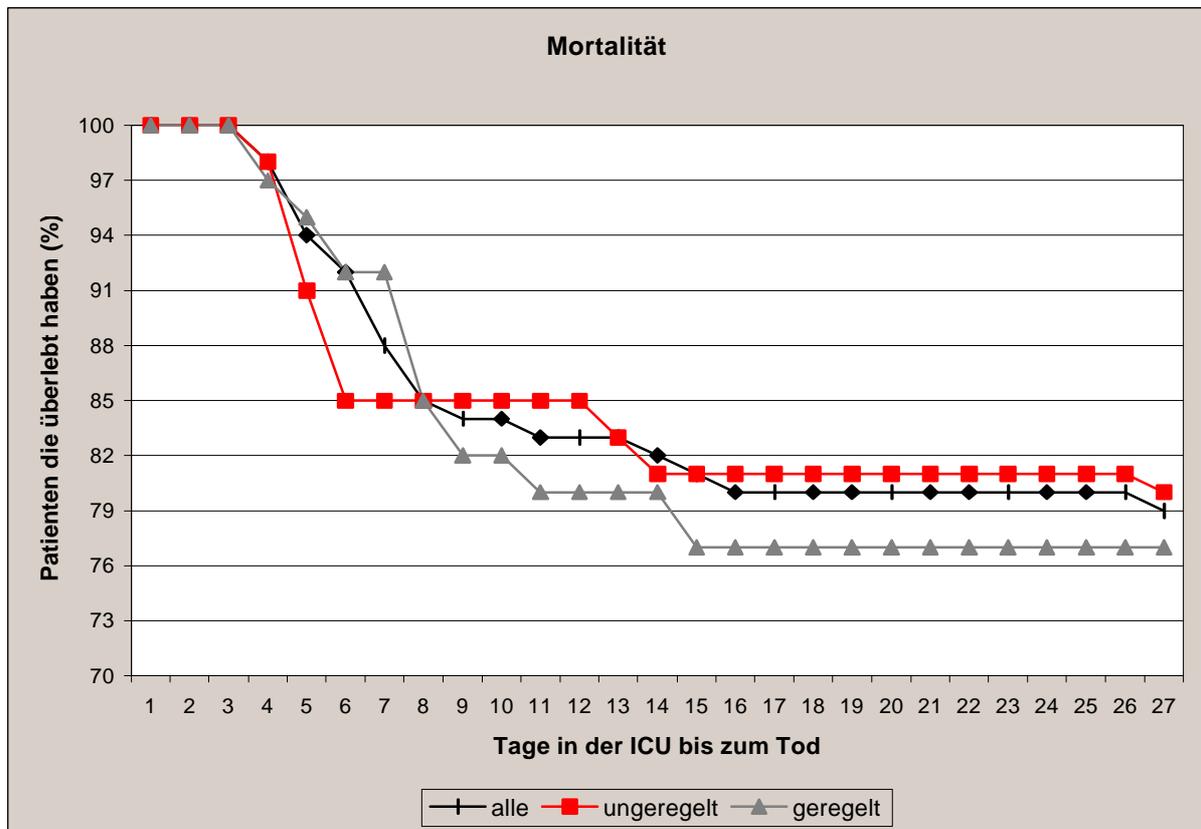


DIAGRAMM 2:



Die Mortalität in dem hier untersuchten Patientenkollektiv betrug 21%, wobei kein Zusammenhang zwischen der Pneumonieinzidenz und der Mortalität der Patienten erkennbar war. Patienten mit Pneumonie verstarben zu einem geringeren Prozentsatz (9%) als Patienten ohne Pneumonie (32%), ($p = 0,02$). Die Mortalität bei geregelten und ungeregelten Patienten war gleich (22,5 % versus 20,0%); ($p = 0,969$). (Diagramm 3, Tabelle 1,3)

DIAGRAMM 3 : Mortalität in diesem Patientenkollektiv bei geregelten/ungeregelten Patienten



Die Dauer der Intubation betrug im Durchschnitt: 11,8 Tage, mit einer Standardabweichung von 8,5 Tagen. Die Patienten waren zumeist zu Beginn der Beatmungspflicht oral intubiert. Hiernach wurden die Patienten extubiert, nasal umintubiert oder tracheotomiert.

Dauer der oralen Intubation: im Mittel 7,0 Tage, Standardabweichung: 4,6 Tage

Dauer der nasalen Intubation: im Mittel 9,3 Tage, Standardabweichung: 4,7 Tage

Dauer des Tracheostomas: im Mittel: 12,9 Tage, Standardabweichung: 9,8 Tage

Bei Auswertung der, während des Intensivstationaufenthalts, erworbenen Risikofaktoren fiel auf, dass Patienten mit Pneumonie zu 27,5% (11 Pat. von 40) tracheotomiert waren, während nur 10% der Patienten ohne Pneumonie (6 von 60) ein Tracheostoma aufwiesen. Patienten, welche während des Intensivstationaufenthalts ein Tracheostoma erhielten, entwickelten zu 70% eine Pneumonie. Dieses stellte sich in der statistischen Auswertung mittels bivariater Analyse mit einem $p = 0,02$, sowie einem relativen Risiko von 3,4 dar. Allerdings wurde nur bei 33% der Patienten, welche ein Tracheostoma erhielten und eine

Pneumonie entwickelten, die Pneumonie erst 3 Tage nach der Tracheotomie diagnostiziert, so dass die Pneumonie dem Entstehungsmechanismus einer LOP zuzuordnen war. 67% der Patienten mit Tracheotomie und Pneumonie entwickelten eine Pneumonie vor oder kurz nach der Tracheotomie, so dass die Pneumonie nicht mit der Tracheotomie als Risikofaktor im Zusammenhang gesehen werden konnte. Patienten mit Tracheostoma waren zu gleichen Anteilen in den Gruppen der geregelten und unregulierten Patienten zu finden.

Eine daraufhin durchgeführte Bewertung der LOP-Inzidenz unter Ausschluß der Patienten mit Tracheostoma, in Bezug auf geregelte und unregulerte Patienten, zeigte keine deutliche Differenz hinsichtlich der LOP-Inzidenz: geregelte Patienten wiesen eine Pneumonieinzidenz einer LOP von 14,7% (5 von 34 Pat.) auf, während bei den unregulierten Patienten die LOP mit 22,9% (11 von 48 Pat.) vorherrschte.

Anerkannte Risikofaktoren für eine Pneumonieentwicklung, welche bei Aufnahme präsent waren, gingen in dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht mit einer erhöhten Pneumonieinzidenz einher. Weder pulmonale Grunderkrankungen wie z. B. COPD, chron. Bronchitis noch erhöhtes Alter, Nikotinabusus oder chronische Erkrankungen konnten mit einer vermehrten Pneumonieentstehung in Verbindung gebracht werden.

Diskussion

TEIL I : Pathomechanismus der Pneumonieentstehung

Für die Entstehung einer nosokomialen Pneumonie werden verschiedene Pathomechanismen verantwortlich gemacht [18, 19, 30, 39, 40, 42, 45, 46]:

I. Fortleitung per Continuitatem

Die direkte Ausbreitung einer angrenzenden Infektion per continuitatem, z.B. bei einer Infektion der Pleurahöhle oder einem subphrenischen Abszeß ist eine seltene Möglichkeit der Entstehung einer nosokomialen Pneumonie [18].

II. Hämatogene Streuung

Ein zweiter Pathomechanismus für die Entstehung einer nosokomialen Pneumonie ist die hämatogene Fortleitung von Bakterien bei Sepsis. Pathogene Keime gelangen aus einem Sepsisherde fortlaufend oder in Schüben in die Blutbahn, werden von dort aus in die Lunge (oder andere Organe) verschleppt und können dort eine nosokomiale Infektion bedingen.

Eine Bakteriämie kann aber, bei schwerkranken, intensivpflichtigen Patienten, auch durch Translokation von Bakterien und Endotoxinen aus dem Magen-Darm-Trakt in die Blutbahn entstehen [19, 1]. Kommt es zur Ischämie der gastrointestinalen Mukosa (z.B. aufgrund von intestinaler Obstruktion, hämorrhagischem Schock), so wird die Mukosa für pathogene Keime und deren Endotoxine permeabel. Diese gelangen in die Blutbahn, von wo aus eine Streuung über den Leberkreislauf in die Lunge möglich wird. Eine nosokomiale Pneumonie kann entstehen.

Ferner wird von Fiddan-Green und Baker postuliert [19], dass so in den Körperkreislauf gelangte Endotoxine zusätzlich die körpereigene Abwehr gegen exogene Bakterien schwächen.

III. Inhalation kontaminierter Aerosole

In den 60er Jahren wurde eine erhöhte Pneumonieinzidenz aufgrund von Kontamination von Verneblern und Beatmungsgeräten beschrieben. Mangelnde hygienische Maßnahmen bei der Pflege der Geräte waren die Ursache. Bei Benutzung eines Verneblers oder Beatmungsgeräts wurden so feine, bakteriell kontaminierte Aerosole dem Patienten zugeführt. Aufgrund von verbesserten hygienischen Maßnahmen, entstehen auf diese Art und Weise heute nur noch selten nosokomiale Pneumonien. Trotzdem bleibt das potentielle Risiko der Bakterieninokulation durch Beatmungsgeräte bestehen, so dass schon allein die

Beatmung von Patienten als genereller Risikofaktor für die Entstehung einer nosokomialen Pneumonie angesehen wird [10, 13].

Neben den Beatmungsschläuchen, dem BeatmungsfILTER, welche in direktem Kontakt mit dem endotrachealen Tubus stehen und somit sowohl durch exogene Keime direkt als auch retrograd durch endogene Keime kontaminiert werden können, schlägt in dem Beatmungsschlauchsystem auch Kondensatflüssigkeit nieder. Dieses Kondensat ist zumeist mit pathogenen Keimen, vor allem gram-negativen Keimen aus dem Oropharynx, besiedelt. Inhalation pathogener Keime in die tiefen Atemwege findet somit entweder direkt über die Inspirationsluft statt oder aber aufgrund des Kondensats. Kondensat bildet sich vor allem in der Nähe des Endotrachealtubus. Bei Manipulation an den Beatmungsschläuchen, DekonEktion der Beatmungsschläuche, z. B. zur endotrachealen Absaugung, gelangen leicht größere Mengen pathogen kontaminierten Kondensats in den Endotrachealtubus und somit in die Lunge [11, 18].

In diesem Zusammenhang ist in letzter Zeit der regelmäßige Wechsel von BeatmungsfILTER und Beatmungsschläuchen, in Frage gestellt worden.

Dreyfuss et al [14] demonstrierte die Fragwürdigkeit des häufigen Wechsels von Beatmungsschläuchen, indem er in einer Studie aufzeigte, dass nosokomiale Pneumonien zu gleichen Anteilen bei Patienten auftraten, deren Beatmungsschläuche während der Dauer der Beatmung (4-29 Tage) nicht gewechselt wurden, wie bei Patienten, welche regelmäßig alle 24 oder 48 Stunden einen Wechsel erhielten. Es wird dargestellt, dass die Besiedelung der Beatmungsschläuche mit pathogenen Keimen innerhalb der ersten 8-24 Stunden erfolgt, danach sich aber weder das Keimspektrum, noch der Grad der Besiedelung wesentlich verändert.

Ferner belegt Craven et al [9], dass ein Wechsel des Beatmungsschlauchsystems alle 24 Stunden im Vergleich zu allen 48 Stunden mit einem erhöhten Risiko eine nosokomiale Pneumonie zu entwickeln einhergeht. Beide Autoren hypothetisieren, dass mit abnehmender Frequenz des Beatmungsschlauchsystemwechsels geringere Mengen an Kondensat aus dem Beatmungsschlauchsystem in die Atemwege gelangen und subsequent die Inzidenz nosokomialer Pneumonie abnimmt.

IV. Aspiration

Die durch (Mikro-) Aspiration oropharyngealer bzw. gastraler Mikroorganismen hervorgerufene endogene Infektion wird als die wichtigste Ursache der nosokomialen Pneumonie angesehen [29, 39]. Prädisponierend für die Kontamination des subglottischen Sekrets ist die Kolonisation von Nasopharynx, Oropharynx sowie Gastrointestinaltrakt mit pathogenen Keimen.

Oropharyngeale Kolonisation:

Die normale Flora des Oropharynx des gesunden Menschen besteht wie bei Stoutenbeck et al [52] beschrieben hauptsächlich aus anaeroben Bakterien, Streptokokkus viridans, Enterokokken und koagulase negativen Staphylokokken.

Ungefähr bei 30%-40% gesunder Personen ist in der Oropharyngealflora Staphylokokkus aureus zu finden, während 30% - 80% mit Haemophilus influenzae oder Streptokokkus pneumoniae besiedelt sein können. Kolonisation des Oropharynx mit gramnegativen Keimen beim gesunden Menschen ist ungewöhnlich.

Der Beginn einer bakteriellen Kolonisation ist die Anheftung von Bakterien an buccales und respiratorisches Epithel der oberen Atemwege. Dieser Prozeß wird gefördert durch: schwere Erkrankung, Malnutrition, Urämie, Diabetes, Nikotinabusus und Antibiotika [5]. Die Adhärenz von gram-negativen Bakterien an buccales, beziehungsweise respiratorisches Epithel wird normalerweise durch von glandulae submanibularis et sublingualis produziertes Fibronektin verhindert [1].

Fibronektin ist ein Glykoprotein, welches die Oberfläche der Mundschleimhaut bedeckt, aber nicht in den tieferen Schichten der Schleimhaut zu finden ist. Dieses läßt vermuten, dass das Epithel der Mundschleimhaut, durch den sie benetzenden Speichel, von Fibronektin überzogen wird. Eine Produktion und Sekretion von Fibronektin in den epithelialen Zellen scheint nicht stattzufinden. Während Fibronektin den Rachen mit spezifischen Bindungsstellen für grampositive Keime der oropharyngealen Flora versorgt, verhindert es gleichzeitig die Bindung von gramnegativen Bakterien an epitheliale Zellen. Bei schwerer Erkrankung aber verschiebt sich dieses Gleichgewicht. Fibronektin wird durch Proteasen aus dem Speichel und neutrophile Granulozyten angegriffen und zerstört, womit der Weg für die gramnegative Besiedelung gebahnt wird. Zudem gibt es verschiedene Bakterien, welche die Fähigkeit besitzen selbst Proteasen zu bilden, mit denen sie die Fibronektinschicht zerstören können, so unter anderem: Pseudomonas spp., Staphylokokkus aureus, Staphylokokkus epidermidis und Peptostreptokokken. Die darauf folgende Kolonisation des Oropharynx mit gramnegativen Bakterien ist eine Voraussetzung zur Kolonisation der tieferen Atemwege.

Kolonisation des Magen:

Ein zweites Reservoir möglicher pathogener Keime ist der Gastrointestinaltrakt. Normalerweise ist der Magen bei einem pH von 1.0 fast steril. Dieses saure Milieu kann natürlicher Weise bei älteren Patienten, Patienten mit Achlorhydrie oder Malnutrition aufgehoben sein [40].

Bei Patienten einer Intensivstation verschiebt sich der Magen pH oft auf Werte über 4.0, insbesondere wenn Patienten mit H2-Blockern oder Antacida zur Stressulkusprophylaxe therapiert werden. In dem weniger sauren Mileu aber, schon ab einem pH von 2.0, können

Bakterien, vor allem gramnegative Keime, sich vermehren. Je dichter nun die entstehende pathogene Keim-Besiedelung des gastralen Sekrets ist, je mehr pathogene Keime werden auch schon bei Regurgitation geringer Mengen gastralen Sekrets aspiriert, und je höher ist somit auch das Risiko eine nosokomiale Pneumonie zu entwickeln. Quantitative Analysen parallel von Magen-Aspiraten und oropharyngealen Abstrichen zeigten auf, dass bei Besiedelungen des Magens mit Keimzahlen zwischen 10^6 (Hefen und grampositive Keime) bis zu 10^8 (gramnegative Bakterien) dieselben gastralen Keime den Oropharynx innerhalb kürzester Zeit kolonisieren und fähig sind eine nosokomiale Pneumonie hervorzurufen [16, 52]. Ebenfalls können aber auch Bakterien der oropharyngealen Flora verschluckt werden und bei weniger saurem pH des Magensafts den Magen besiedeln.

Die retrograde Fortleitung pathogenen Sekrets aus dem Magen und oberen Dünndarm in Oropharynx und Trachea, sowie anterograd aus Oropharynx in den Magen und oberen Dünndarm ist bei Patienten einer Intensivstation häufig. Gastroparese, flache Lagerung oder/und eine liegende Magensonde, welche den vollständigen Schluß des unteren Ösophagusphincters verhindert, begünstigen Verschlucken und Regurgitation. Aspiration von pathogen besiedeltem gastrointestinalen Sekret in die tiefen Luftwege ist somit möglich [1].

Tracheale Kolonisation:

Innerhalb des Tracheobronchialbaumes gibt es vor allem zwei Abwehrmechanismen gegenüber pathogenen Keimen:

Zum einen übernimmt im Mucus enthaltenes IgA die Aufgabe von Fibronektin, indem es die Adhärenz von pathogenen Keimen verhindert. Beim intubierten Patienten hingegen wird oft, durch Entzündung der Trachealschleimhaut, sowie bestimmte Bakterien (*Streptokokkus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*) freies IgA zerstört. Die Abwehr ist gestört.

Zum anderen transportiert normalerweise das dicht mit Zilien besetzte respiratorische Epithel, nach Bindung von Bakterien durch Mucus, den Mucus-Bakterien Komplex aus der Trachea. Dieser Abwehrmechanismus ist bei Intubation ineffektiv [40].

Kolonisation des Endotrachealtubus

Ein anderer wichtiger prädisponierender Faktor für die Kolonisation der tiefen Atemwege mit pathogenen Bakterien ist u.a. von Sottile et al [50] beschrieben worden: Es wurde dargelegt, dass die Tubusspitze des endotrachealen Tubus äußerlich, innerhalb von 24 Stunden, mit einem Biofilm, einer von Bakterien gebildeten Glykolax, überzogen ist, in welchem eine dichte bakterielle Besiedelung nachweisbar ist. Dieser Biofilm ist nicht nur Keimreservoir, er stellt zudem einen für Antibiotika fast undurchdringlichen Schutz der Bakterien dar.

Glykolax wird von vielen Bakterien gebildet, so dass es nicht erstaunlich ist, dass auch die häufig eine nosokomiale Pneumonie verursachenden Keime wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylokokkus aureus*, *Staphylokokkus epidermidis* und *Acinetobacter* Glykolaxbildner sind. Wird ein Patient über den gleichen Tubus längerfristig beatmet, so kommt es nach und nach auch zur Besiedelung des inneren Lumens des endotrachealen Tubus. Knötchenförmige Absiedelungen bilden sich, welche sich lösen und in die Lunge inokuliert, aspiriert werden können. Diese bakteriell kontaminierten Absiedelungen sind in der Lage eine Bronchopneumonie in den tiefer gelegenen Lungenabschnitten hervorzurufen.

Sowohl beatmete Patienten als auch gesunde Menschen werden täglich dem Bakterienspektrum des Oropharynx durch Mikroaspirationen ausgesetzt.

45%-70% der Erwachsenen aspirieren während des Schlafs regelmäßig kleinere Mengen von, mit normaler Oropharyngealfloora besiedeltem, Speichel. Nur eine geringe Anzahl gesunder Menschen entwickelt eine Pneumonie. Ebenfalls ist eine bakterielle Besiedelung ohne eine prädisponierende chronische Lungenerkrankung nur bei einigen wenigen festzustellen [8].

Endotracheale Intubation hingegen erhöht die Gefahr einer Pneumonieentwicklung durch Aspiration von oropharyngealen Sekreten um ein Vielfaches im Vergleich zu nicht intubierten Patienten [3, 29]. Neben einem fehlendem Glottisschluß sowie Verursachung von Trauma und Entzündung der Trachealschleimhaut aufgrund der endotrachealen Lage des künstlichen Atemweges sind intubierte Patienten zudem Mikro- oder Makroaspirationen verstärkt ausgesetzt.

Der heute bei Langzeitintubation verwandte high-volume/low-pressure-Cuff des Endotrachealtubus kann in vitro, wenn er komplett gefüllt wird, ein Volumen annehmen, welches um 1.5 bis 2.0 mal den Durchmesser der Trachea übersteigt. Um aber Schleimhautschäden der Trachea zu vermeiden wird der Cuff nur zu dem Maße gefüllt, wie es nötig ist, um einen gasdichten Verschluss der Trachea zu erreichen (25-30 cmH₂O). Das überschüssige Cuffmaterial legt sich von selbst willkürlich, über die ganze Länge des Cuffs, in Falten. Es bilden sich aufgrund der Fältelung kapilläre longitudinale Röhren, welche einen direkten Weg in die Trachea darstellen. Abhängig von der Viskosität des über dem Cuff stagnierenden Sekrets, dem hydrostatischen Druck über der Blockungsmanschette und der Größe der Falten kommt es zur wiederholten Aspiration kleinerer Mengen pathogenen Sekrets [57].

Makroaspirationen und Mikroaspirationen entstehen vor allem bei Extubation, Wechsel eines Endotrachealtubus oder aber bei plötzlicher trachealer Weitstellung, z.B. aufgrund von tiefer Inspiration im Rahmen von Husten oder Erbrechen. Der Druck des Cuffs kann dadurch bis auf Null cmH₂O absinken und pathogenes Sekret durch die entstehende Öffnung in die

Trachea gelangen. Zusätzlich entsteht bei negativem intratrachealen Druck (z.B. tiefer Inspiration) ein Sog in Richtung der tiefen Atemwege, welcher die Möglichkeit einer subsequenten Aspiration zudem begünstigt.

Pulmonale Abwehrmechanismen können in der Regel gegen durch Makroaspiration aquiriertes konzentriertes pathogenes Sekrets nicht ganz so effektiv vorgehen, wie gegenüber Keimen, welche weniger konzentriert z.B. in Form eines Aerosols inhaled werden [45].

Die Effizienz der physiologischen pulmonalen Abwehr beruht allerdings nicht nur auf der Konzentration des Inokulats, sondern es spielt ebenfalls die Virulenz des jeweiligen Erregers eine Rolle.

TEIL II : Diskussion

Aspiration als den hauptverantwortlichen Pathomechanismus der nosokomialen Pneumonie zu Grunde legend, wurde in der vorliegenden prospektiven Studie untersucht, inwiefern eine Cuffdruckregelung, durch bessere Abdichtung der Trachea, bei intubierten beatmungspflichtigen Patienten, die Inzidenz der nosokomialen Pneumonie reduzieren kann.

Als prädisponierend zur Aspiration gilt endotracheale Intubation, reduzierte Bewußtseinslage und künstliche Beatmung. Bei allen in der hier vorliegenden Studie beobachteten Patienten waren die prädisponierenden Faktoren in gleichem Maße vorhanden, da zumindest Intubation und Beatmung Voraussetzungen für die Aufnahme in diese Studie waren.

Aspiriert werden zumeist Sekrete, welche sich oberhalb des Cuffs, im subglottischen Raum, ansammeln und aus dem Oropharynx oder Gastrointestinaltrakt stammen [25]. Manipulationen am Endotrachealtubus, z.B. im Rahmen von Wechsel des Beatmungsschlauchsystems, Tracheotomie, Tubuswechsel sowie Transport des Patienten können die Dichtigkeit des Cuffs negativ beeinflussen [5]. Ebenso führen tracheale Erweiterungen, z.B. tiefe Inspiration zu einem Cuffdruckabfall und somit zu mangelhafter Cuffabdichtung und Aspiration.

In einer in vitro Studie von Young et al [57] wurde aufgezeigt, dass Aspirationen vermehrt entlang den longitudinalen Falten des nicht ganz entfalteten Cuffs auftreten, wenn ein negativer inspiratorischer Atemwegsdruck entsteht, wenn sich der Atemwegsdruck aufgrund von trachealer Absaugung erniedrigt oder aber der Cuffdruck abfällt. Jede dieser Situationen führt zu einer klinisch zumeist unbemerkten Aspiration ("silent aspiration")

aufgrund mangelhafter Abdichtung der Trachea. Durch kontinuierliche Messung und Regulierung des Cuffdrucks hingegen sollen tracheale Erweiterungen erkannt, der Cuffdruck angepaßt und somit ein Cuffdruckabfall mit subsequenter Aspiration größerer Mengen pathogenen Sekrets verhindert werden.

Es zeigte sich, dass eine late-onset-Pneumonie bei intubierten Patienten, welche eine Cuffdruckregelung erhalten hatten, um fast ein Drittel reduziert wurde. Geregelte Patienten wiesen eine LOP-Inzidenz von 20% auf, während unregelte Patienten zu 28,3% nosokomiale Pneumonien entwickelten. Die Inzidenz der early-onset-Pneumonie hingegen ist durch den Cuffdruckregler nicht beeinflusst worden. Geregelte und unregelte Patienten wiesen eine gleiche Anzahl von early-onset-Pneumonien auf. Diese Unbeeinflussbarkeit der EOP ist anhand ihres Entstehungsmechanismus erklärbar, findet die Inokulation von Bakterien während oder vor der Intubation statt, zu einem Zeitpunkt, zu dem der Cuffdruckregler noch nicht zum Einsatz kommt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen geregelten und unregelten Patienten hinsichtlich der Pneumonieinzidenz war aufgrund der noch zu geringen Fallzahlen, welche sich infolge des gewählten 2 Jahres Zeitraum ergaben, noch nicht nachweisbar. Jedoch läßt die in diesem Patientenkollektiv zahlenmäßig verringerte Inzidenz einer LOP bei geregelten Patienten, trotz mangelnder statistischer Signifikanz, die Hypothese zu, dass von einem Cuffdruckregler Aspirationen größerer Mengen pathogenen Sekrets im wesentlichen effektiv verhindert werden. Eine verbesserte Abdichtung der Trachea, aufgrund der kontinuierlichen Cuffdruckregelung scheint mit verminderter Inokulation pathogenen Sekrets in die tiefen Atemwege und somit einer verringerten Pneumonieinzidenz einherzugehen.

Bei Patienten mit Tracheostoma wurde zu 64% eine nosokomiale Pneumonie diagnostiziert. Hierbei traten nosokomiale late-onset-Pneumonien bei tracheotomierten Patienten, im Vergleich zu oral/nasal intubierten Patienten, vermehrt auf. So entwickelten Patienten mit Tracheostoma zu 33% eine LOP nach Tracheotomie. Eine Erklärung hierfür ist darin zu suchen, dass ein Tracheostoma oft erst bei längerem Aufenthalt auf der Intensivstation sowie einem schwereren Krankheitsverlauf notwendig wird. Patienten, welche ein Tracheostoma benötigen, sind aus dem Grunde oft sowohl vor der Tracheotomie, aufgrund der Schwere der Erkrankung, als auch danach für pathogene Keime empfänglicher, so dass schon geringe Mengen aspirierten Sekrets ausreichen, um eine nosokomiale Pneumonie hervorzurufen [40]. Ebenso wäre eine Erklärung für die erhöhte Pneumonieinzidenz bei tracheotomierten Patienten darin zu suchen, dass sich im Rahmen der längeren Liegedauer von tracheotomierten Patienten, schon alleine aufgrund der erhöhten Verweildauer auf der Intensivstation, ein relativ höheres Risiko eine nosokomiale Pneumonie zu aquirieren und

diagnostizieren ergibt. Die in dieser Hinsicht hier erhobenen Ergebnisse lassen aber, wegen der geringen Fallzahlen, nur einen Rückschluß auf eine tendentielle Richtung zu.

Radiologisch fanden sich 87,5% der pulmonalen Infiltrate auf der rechten Lungenseite, während nur bei 40,0% der Patienten linksseitige Infiltrate nachweisbar waren. Vermehrtes Auftreten von nosokomialer Pneumonie im rechten Lungenlappen, im Rahmen einer Aspiration, ist anatomisch dadurch erklärlich, dass der rechte Hauptbronchus steiler verläuft als der linke Hauptbronchus. Somit stellt bei Aspiration der rechte Hauptbronchus den direkteren Weg in die Lunge dar. Die in diesem Patientenkollektiv gefundene rechtsbetonte Infiltratverteilung unterstreicht die Annahme, dass Aspiration der Hauptmechanismus der Entstehung einer Pneumonie ist.

Bei Patienten, die an einen Cuffdruckregler angeschlossen waren, ließen sich in Relation zu unregulierten Patienten die gleiche Anzahl an nachweisbaren Verdichtungen des rechten Lungenflügels, welche auf mögliche pneumonische Infiltrate hinwiesen, demonstrieren. Bei den auf Infiltrate des linken Lungenflügels hinweisenden Verschattungen hingegen zeigte sich in den beiden Patientengruppen eine unterschiedliche Verteilung. So sind bei geregelten Patienten (n = 40) 57% der nachweisbaren Verschattungen auf der linken Seite lokalisiert, davon 21,4% alleinig links, während bei den unregulierten Patienten (n = 60) lediglich 31,0% der Verschattungen auf der linken Seite zu finden waren, davon 8% alleinig in dem linken Lungenflügel. Dieses erweckt den Anschein, dass die bei einigen geregelten Patienten entstandenen nosokomialen Pneumonien durch andere Pathomechanismen der Pneumonieentstehung aufgetreten sind, als dem Hauptweg der Aspiration, welcher ihnen durch den Cuffdruckregler erschwert war. Die hier beschriebene Verteilung, der auf pneumonische Infiltrate hinweisenden Verdichtungen im Röntgenbild, läßt aber aufgrund der geringen untersuchten Patientenzahl noch keinerlei signifikante Aussage zu.

Gramnegative Kolonisation des Oropharynx sowie des Gastrointestinaltrakts erfolgt beim beatmeten Patienten schnell. In einer Studie von Kerver et al [28] wurde demonstriert, dass der Oropharynx schon in den ersten Tagen zu 60% mit gramnegativen Keimen, vor allem Enterobacteriaceae und Pseudomonas sowie Hefen, besiedelt ist. Der Magen weist einen ähnlichen Verlauf der gramnegativen Besiedelung auf.

Ferner wächst das Risiko einer gastrointestinalen pathogenen Keim-Besiedelung abhängig vom Magen-pH. Je höher der Magen-pH, je leichter können pathogene Keime den Magensaft besiedeln. Im Versuch eine pH Verschiebung zu verhindern, ist in letzter Zeit zur Stressulcusprophylaxe vermehrt Sucralfat eingesetzt worden. Es wurde dargestellt, dass die Gabe von Sucralfat anstelle von H₂-Blockern und Antacida, den Magen-pH nicht wesentlich

verändert, trotzdem aber eine effektive Stressulkusprophylaxe gewährleistet ist. Die Kolonisation des Magens mit gramnegativen Bakterien wurde, durch den nahezu unverändert sauren Magen pH, gering gehalten und die Inzidenz der nosokomialen Pneumonie nahm ab [6, 15, 17]. In dem hier betrachteten Patientenkollektiv wurde erst gegen Ende des beobachteten Zeitraums vermehrt Sucralfat appliziert. Ein sinnvoller Vergleich von Sucralfat zu H₂-Blockern ist aufgrund dessen nicht möglich.

Eine beginnende gramnegative Kolonisation des Oropharynx ließ sich in der vorliegenden Studie innerhalb kürzester Zeit darstellen. Schon nach 24 Stunden waren bei 12% der Patienten gramnegative Keime im Oropharynx nachweisbar. 50% der Patienten wiesen nach 10 Tagen gramnegative Besiedelung des Oropharynx auf. Ebenfalls nachvollziehen ließen sich, an diesem Patientenkollektiv, die gleichzeitige oder vorherige Besiedelung von Oropharynx (bei 55 von 100 Patienten) und Magen (bei 29 von 100 Patienten) vor Nachweis von pathogenen Keimen im Trachealsekret. Dies zeigte sich bei geregelten und ungeregelten Patienten zu gleichen Anteilen. Es muß davon ausgegangen werden, dass zwar die Aspiration subglottischer Sekrete durch einen Cuffdruckregler verringert wird, jedoch die Kolonisation der Atemwege aufgrund der Fältelung des Cuffmaterials, was einer vollständigen Abdichtung der Trachea für pathogene Sekrete entgegen steht, nicht komplett zu verhindern ist. Da aber die bakterielle Besiedelung der Trachea zu gleichen Anteilen bei geregelten und ungeregelten Patienten stattgefunden hat, die Pneumonieinzidenz hingegen bei ungeregelten Patienten deutlich erhöht war, scheint eine Besiedelung allein nicht gleichzeitig eine Entstehung einer nosokomialen Pneumonie zu bedingen. So ist die Entstehung einer nosokomialen Pneumonie unter anderem zusätzlich abhängig von der Virulenz des Keimes, der Immunabwehr des Patienten, der Sekretolyse der Lunge, vorheriger Antibiose sowie dem Volumen des aspirierten pathogenen Sekrets, welches umso größer ist je niedriger der Cuffdruck [28, 37]. Wird nun, aufgrund eines konstanten Cuffdrucks, zusätzlich ein Faktor, nämlich die Menge des aspirierten Sekrets, verringert, so dass nur noch Mikroaspirationen möglich sind, kann das Risiko einer Pneumonieentstehung ebenfalls reduziert werden.

Das Auftreten einer nosokomialen Pneumonie verlängert zumeist die Liegedauer eines Patienten auf der Intensivstation. Dies zeigte sich auch in diesem Patientenkollektiv, wenn auch sich aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht ausschließen läßt, dass die beobachtete verlängerte Liegedauer zufällig ist. Patienten, welche eine nosokomiale Pneumonie entwickelten, verbrachten durchschnittlich 3,3 Tage mehr auf der neurologischen Intensivstation, als Patienten ohne Pneumonie. Eine Signifikanz ist gegeben ($p = 0,003$). Die verlängerte Liegedauer, und damit verlängerte Beatmung, birgt Risiken einer erneuten

Infektion oder aber einer Verschlechterung der Grunderkrankung. Zudem ist nicht zu übersehen, dass sich die Kosten des Krankenhausaufenthalts, durch eine verlängerte Beatmung und somit einen verlängerten Intensivstationaufenthalt, vermehren.

Ein nicht signifikantes Ergebnis ergab sich bei Betrachtung der Liegezeiten von geregelten und ungeregelten Patienten. Patienten mit Cuffdruckregler verbrachten im Durchschnitt lediglich 0,7 Tage weniger auf der neurologischen Intensivstation ($p=0,18$).

Eine verminderte Liegedauer geht mit einer Abnahme des Risikos eine nosokomiale Pneumonie zu entwickeln einher. Eine lange Liegedauer hingegen birgt ein kumulativ höheres Risiko einer nosokomialen Pneumonie, wenn auch die Inzidenz der nosokomialen Pneumonie mit längerer Liegedauer abnimmt: Fagon et al [21] beschreibt ein vermehrtes Auftreten von Pneumonien, je länger der Patient auf einer Intensivstation verweilen muß: während der ersten zehn Tage mechanischer Beatmung wird ein Risiko einer Pneumonieentwicklung von 6,5% beobachtet, nach 20 Tagen erhöht sich das Risiko auf 19% und nach 30 Tagen auf 28%.

Joshi et al [27] belegt, dass endotracheale Intubation, Bewußtlosigkeit oder eine Magensonde vor allem in den ersten zehn Tagen mit einer erhöhten Inzidenz nosokomialer Pneumonie einhergehen, hiernach dieselbe dann wieder abnimmt. Auch Cook et al [7] stellt dar, dass sich mit zunehmender Liegedauer das Risiko einer Pneumonieentwicklung auf den einzelnen Tag bezogen verringert. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie gehen mit letzteren beiden Studien konform. Nach den ersten acht bis zehn Tagen nimmt die Inzidenz nosokomialer Pneumonie ab, während kumulativ gesehen das Risiko einer Pneumonieentwicklung zunimmt.

Dieses könnte bedeuten, dass, wenn sich die Inzidenz nosokomialer Pneumonie bei geregelten Patienten verringert, ebenfalls die notwendige Aufenthaltsdauer von Patienten auf der Intensivstation abnimmt und sich somit auch das kumulative Risiko eine Pneumonie zu entwickeln verkleinert. Um das endgültig zu bewerten ist aber ein größeres Patientenkollektiv notwendig.

Nosokomiale Pneumonie wird oft im Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität gesehen. In einer Studie von Fagon et al [22] betrug die Mortalität aufgrund von nosokomialer Pneumonie 27,1% (risk ratio von 2.0). Waren Keime der Pseudomonas oder Acinetobacter species für die nosokomiale Pneumonie verantwortlich lag dieser Prozentsatz in dem dort untersuchten Patientenkollektiv sogar noch höher. Kollef et al [31] berichtet ebenfalls, dass Patienten welche eine Late-Onset-Pneumonie aufgrund von hoch virulenten pathogenen Keimen entwickelten, einem erhöhten Risiko im Krankenhaus zu versterben ausgesetzt sind.

In dem Patientenkollektiv dieser Studie konnte eine Mortalität von 21% beobachtet werden, welche aber in keinen kausalen Zusammenhang mit der Entwicklung einer nosokomialen Pneumonie gebracht werden konnte. So betrug die Zahl verstorbener Patienten mit Pneumonie prozentual 9%, während in der Gruppe der Patienten ohne Pneumonie 32% verstarben. Bezog man die Mortalität auf die beiden Gruppen geregelter und unregelter Patienten, mußte man feststellen, dass diese annähernd gleich war.

Es ist anzunehmen, dass die Mortalität der Patienten dieser Studie nicht im Zusammenhang mit der Entwicklung einer nosokomialen Pneumonie steht, sondern eher der zugrundeliegenden Erkrankung zuzuschreiben ist. Eine hohe Mortalität war vor allem bei Patienten mit einer Intrakraniellen- oder Subarachnoidalblutung (64% aller Todesfälle) zu verzeichnen. Die Patienten verstarben zum großen Teil relativ schnell (wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist), innerhalb der ersten Woche. Die Mortalität, aufgrund einer nosokomialen Pneumonie, ist somit, bei einer hohen der Grunderkrankung selbst zuschreibbaren Morbidität, in diesem Patientenkollektiv nicht darstellbar.

Die beiden Haupt-Einschränkungen der Aussagekraft dieser Studie sind bedingt durch (a) die geringe Patientenzahl sowie (b) die hier angewandten, hinsichtlich Spezifität und Sensivität der Diagnose einer nosokomialen Pneumonie unzulänglichen, klinischen Kriterien der Diagnosestellung einer nosokomialen Pneumonie. Diese klinischen Kriterien von radiologischem Infiltrat, positiver bakteriologischer Kultur, Fieber $> 38.0^{\circ} \text{C}$, einer Leukozytose $> 10.000/\text{mm}^3$ oder Leukopenie $< 4.000/\text{mm}^3$ sowie der Nachweis von Leukozyten im endotrachealen Aspirat sind durchaus als unzureichend zu bezeichnen. Fieber und Leukozytose können durch die Grunderkrankung bedingt sein; Symptome einer nosokomialen Pneumonie durch die verabreichten Medikamente (Antibiotika, Steroide) erst gar nicht auftreten [36]. Selbst wenn eitriges Trachealsekret gewonnen wird, kann nicht eindeutig zwischen einer zunächst auftretenden Tracheobronchitis oder einer sich in Folge entwickelnden nosokomialen Pneumonie differenziert werden. Zudem können bei Patienten mit einem Tracheostoma schon allein aufgrund der Reizung des Tracheostomas vermehrt Leukozyten im Trachealsekret enthalten sein [45].

Klinische Kriterien zusammen mit radiologischen Aufnahmen des Thorax haben in der Diagnostik einer nosokomialen Pneumonie zwar eine relativ gute Sensivität [33] aber leider nur eine Spezifität von 30-50%. In einer Studie von Winer-Muram et al [56] wurde die diagnostische Zuverlässigkeit von radiologischen Aufnahmen und deren Interpretation auf Intensivstationen in Frage gestellt. Es zeigte sich, dass selbst bei erfahrendsten Radiologen die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie anhand des Röntgenbildes nur zu 50% zutraf, die eines ARDS traf zu 84% zu. Weder Vergleich mit vorherigen Aufnahmen, noch das Wissen um klinische Daten des Patienten verbesserten die Treffsicherheit der Diagnose.

Trotzdem ist der radiologische Befund neben den bakteriologischen Befunden der wichtigste Indikator für die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie. Radiologische Befunde, welche eine Pneumonie vermuten lassen sind neu auftretende segmentale oder lobuläre konfluierende Verdichtungen mit unscharfer Begrenzung, Verlust der Abgrenzbarkeit einer mediastinalen Silhouette oder des Zwerchfells, häufig von Pleuraergüssen begleitet [33, 45]. Sehr ähnliche Charakteristika auf dem Röntgenbild, und damit wichtige Differentialdiagnosen zu der radiologischen Diagnose einer Pneumonie weisen Lungenödem, Blutung, Atelektase sowie Lungeninfarkt auf [4].

Zur Differenzierung dieser Diagnosen kann man zur Hilfe nehmen, dass Verschattungen aufgrund von infektiöser Ursache sich später manifestieren und langsamer wieder auflösen, als jene die aufgrund von Aspiration, Atelektase, Infarkt oder Blutung entstehen [26].

Der letzte, hier noch nicht besprochene, Standpfeiler der klinischen Diagnose einer Pneumonie ist die bakteriologische Kultur eines Trachealspirats. In der hier durchgeführten Studie wurden die Trachealaspirate im Rahmen der gegebenen Möglichkeiten semiquantitativ untersucht.

Diese diagnostische Methode ist in letzter Zeit ebenfalls stark in Diskussion geraten. Denn auch wenn ein endotracheales Aspirat leicht und kostengünstig gewonnen werden kann, so ist die Zuverlässigkeit von Kulturen des endotrachealen Aspirats immer häufiger angefochten worden. Es wurden eine hohe Spezifität und Sensivität in Frage gestellt. Nicht nur kann ein endotracheales Aspirat leicht mit oropharyngealer Flora kontaminiert werden [49], es ist auch nicht möglich bei einem positiven endotrachealen Aspirat zwischen Kontamination, bakterieller Kolonisation, Tracheitis, Bronchitis oder Pneumonie zu unterscheiden [33]. Dennoch sind Kulturen des endotrachealen Aspirats, wenn richtig entnommen, hilfreich im schnellen und einfachen Identifizieren des die Pneumonie möglicherweise verursachenden Keims [45].

Im Versuch, neben dem Goldstandard einer Gewebeuntersuchung post mortem, eine bessere Grundlage für die Diagnose der nosokomialen Pneumonie zu entwickeln, wurde in den letzten Jahren die Spezifität und Sensitivität von "Protected Specimen Brush" (PSB) und Bronchoalveolärer Lavage (BAL) im Vergleich zum endotrachealen Aspirat (EA) hinsichtlich der Pneumoniediagnose untersucht.

In einer Studie von Marquette et al [35] wurde die Effektivität von endotrachealen Aspiraten zu PSB verglichen: Es wurde dargestellt, dass die quantitative, bakterielle Analyse eines endotrachealen Aspirats (bei Bakterienkolonisation von $> 10^6$ cfu/ml) für die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie vergleichbar zuverlässig ist, wie der Protected Specimen Brush.

Die Spezifität des endotrachealen Aspirats lag zwar unter der Spezifität der PSB, dafür aber war die Sensivität eines endotrachealen Aspirats der Sensivität eines PSB überlegen.

Andererseits wird in einer Studie von Chastre et al [4] die Diagnosestellung einer Pneumonie in die Richtung diskutiert, dass nur PSB und BAL eine akkurate Diagnose der nosokomialen Pneumonie gewährleisten können. Für die Technik des Protected Specimen Brush wurde, unter Berücksichtigung von 18 Studien, eine Spezifität von 94,5% sowie eine Sensivität von 90.0% angegeben. Es wurde dargestellt, dass bei Nachweis von $> 10^3$ cfu/ml Probe von einer Infektion der Lunge ausgegangen werden kann und die PSB so eine zuverlässige Diagnosestellung einer nosokomialen Pneumonie gewährleistet. Die dargestellte hohe Spezifität und Sensivität ist allerdings kritisch zu diskutieren, da eine Spezifität und Sensivität in dem Ausmaß lediglich im Tierversuch, bei Monoinfektion und ohne vorherige Antibiotikagabe zutrifft.

Gleichzeitig wird in diesem Artikel die bronchoalveoläre Lavage diskutiert, welche neben ähnlich hoher Sensivität und Spezifität den Vorteil besitzt einen größeren Lungenbezirk mit der Probenentnahme zu umfassen, sowie bei sofortiger Untersuchung der Probe per Mikroskop intrazelluläre Organismen zu identifizieren und somit Patienten mit einer Pneumonie von Patienten ohne Pneumonie zu differenzieren. Dadurch kann früh eine relativ spezifische antibiotische Therapie begonnen werden, welche nach genauerer Keimidentifizierung anhand von Keimwachstum in Kultur modifiziert werden kann. Allerdings müssen die pathogenen Keime in höherer Dichte nachgewiesen werden. Erst ab einem Keimwachstum von $> 10^5$ cfu/ml Probe ist das Ergebnis als zuverlässig zu werten.

Fagon et al [23] untersuchte ebenfalls BAL und PSB im Hinblick auf die Diagnosestellung einer nosokomialen Pneumonie. Er zeigte auf, dass im Vergleich zur Diagnosestellung einer nosokomialen Pneumonie mittels PSB die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie durch den behandelnden Arzt anhand von klinischen Kriterien, nur in 62% der Fälle korrekt gestellt wurde. Eine keimspezifische antibiotische Therapie erhielten nur 33% dieser Patienten. Die Diagnose der Abwesenheit einer Pneumonie war zu 84% akkurat.

Einschränkend ist auch hierbei zu erwähnen, dass bisher die hohe verlässliche Spezifität und Sensivität nur im Tierversuch nachgewiesen wurde. Chastre et al [4] stellt bei der routinemäßigen Anwendung von PSB und/oder BAL zudem folgende Einschränkungen fest:

- a) die Möglichkeit der Probenentnahme aus einem nicht infizierten Lungenanteil, und damit einer falsch negativen bakteriellen Kultur [38],
- b) die hohen Kosten von PSB und BAL,
- c) sowie die sinkende Spezifität bei pulmonalen Infektionen mit mehreren Keimen oder schon vorher begonnener Antibiose. Letzteres ist ein regelhaftes Problem, da bei intensivpflichtigen Patienten zumeist eine Antibiose schon erfolgt ist.

In der hier vorliegenden Studie war aufgrund der vorhandenen klinischen Gegebenheiten eine Bronchoskopie zur Verifizierung der klinischen Diagnose einer nosokomialen Pneumonie nicht durchführbar, so dass die relativ hohe Pneumonieinzidenz dieses Patientenkollektivs verfahrensbedingt sein kann. Es ist aber zu vermuten, dass die Relation von LOP bei geregelten zu ungeregelten Patienten auch bei geringerer Pneumonieinzidenz bestehen bleibt, da die Reliabilität der Diagnosestellung keinen Einfluß auf die Konstante der Regelung hat.

Ebenfalls untersucht wurden die einzelnen Risikofaktoren welche die Patienten bei Aufnahme, neben Intubation und mechanischer Ventilationspflicht, mitbrachten. In der Literatur sind vielfältige Faktoren beschrieben worden, welche das Risiko einer nosokomialen Pneumonie erhöhen können. Neben klinischen Variablen wie H2-Blocker Gabe, frühzeitige enterale Ernährung, Steroiden, Beatmung, Antibiotikatherapie, Magensonde und Magen-pH > 4 [11] wurden auch Risikofaktoren genannt, welche den Patienten schon bei Aufnahme zu einer nosokomialen Pneumonie prädisponieren könnten [40].

Interessant wäre eine Auffälligkeit bei jenen Variablen gewesen, welche eine bakterielle Besiedelung des Tracheobronchialsystems durch Schwächung der Abwehr erleichtern. Bei immunkompetenten Patienten muß selbst bei Aspiration von bakteriell kontaminiertem Sekret nicht obligat eine Pneumonie entstehen. Der gesunde Mensch kann mittels zellulärer Abwehr der Lunge durch alveoläre Makrophagen, Lymphozyten und neutrophile Granulozyten sowie durch humorale Mechanismen die Vermehrung der eingedrungenen pathogenen Keime verhindern und selbige eliminieren[37].

Bei schwerkranken Patienten aber, ist die zelluläre und humorale Abwehr der Lunge nicht fähig, die Bakterien in dem erforderlichen Maße zu eliminieren, so dass auch kleinere Mengen aspirierter pathogener Keime ausreichen eine nosokomiale Pneumonie hervorzurufen [18].

Es ließ sich aber, aufgrund des kleinen Patientenkollektivs, weder in Bezug auf einen der Risikofaktoren, noch bei Zusammentreffen von mehreren Risikofaktoren, noch im Zusammenhang mit der Cuffdruckregelung eine gehäufte oder verringerte Pneumonieinzidenz aufgrund von vorbestehenden Risikofaktoren nachweisen.

In den letzten Jahren ist immer wieder versucht worden Pathomechanismen der nosokomialen Pneumonieentstehung zu identifizieren und Möglichkeiten der Prävention zu eruieren. Doch trotz ausführlicher Diskussion blieb das Problemgebiet der schnellen oropharyngealen und gastralen gramnegativen Kolonisation mit darauf folgender

Besiedelung des subglottischen Sekrets und subsequenter Aspiration bestehen. Fortschritte in der Prävention von nosokomialer Pneumonie sind kaum zu verzeichnen.

Eindeutig nachgewiesen ist lediglich der protektive Effekt einer Oberkörper-Hochlagerung. Hierdurch wird Regurgitation gastraler Sekrete und somit auch deren Aspiration reduziert [8, 12].

Zeitweilig wurde die oropharyngeale Dekontamination zur Reduktion der pathogenen Keime im oropharyngealen Sekret debattiert [44]. Es wurde gezeigt, dass endotracheale Gabe von Antibiotika eine schnelle Keim-Besiedelung der Luftwege verringerte, die Inzidenz der nosokomialen Pneumonie zurückging. Jedoch zeigte sich auch, dass bei längerer Anwendung der lokalen Antibiotika sich neue resistere Bakterienstämme durchsetzten, welche mit einer höheren Mortalität einhergingen [31].

Ebenso gab es Versuche Selektiver Digestiver-Dekontamination [46, 24]. Lokale, nicht-absorbierbare Antibiotika wurden via Magensonde vier mal täglich appliziert, gleichzeitig die Mundhöhle mit einer antibiotischen Lösung topisch dekontaminiert. Aber auch wenn die gastrointestinale Keim-Besiedelung sich deutlich reduzierte, auch die Pneumonieinzidenz sich verringerte, konnte keine signifikante Reduktion der Mortalität verzeichnet werden. Lediglich eine geringe Anzahl von Patienten mit initial hohem Mortalitätsrisiko scheinen von Selektiver Digestiver-Dekontamination im Sinne einer Reduktion der Mortalität zu profitieren [53].

Diskutiert wurde auch eine kontinuierliche Absaugung subglottischer Sekrete. Es wurde zunächst dargelegt, anhand von Nachweis des gleichen pathogenen Keimspektrums in bakteriologisch untersuchten Proben des subglottischen und trachealen Sekrets, dass ein Transfer kontaminierten Sekrets von über dem Cuff stagnierenden Sekreten in die tieferen Atemwege stattfindet. Absaugung subglottischen Sekrets sollte das Volumen des pathogenen Sekrets, welches in die tiefen Atemwege aspiriert wird, reduzieren; die zusätzliche Gabe von Sucralfat die Kolonisation gastralen Sekrets mit pathogenen Keimen als Keimreservoir verringern. In einer Studie von Mahul et al [34] zeigte sich eine um die Hälfte reduzierte Inzidenz nosokomialer Pneumonie bei verringerter bakterieller trachealer und subglottischer Kolonisation. Vallas et al [55] legte hingegen dar, dass zwar grampositive Infektionen, aufgrund von Inokulation endogener Keime, innerhalb der ersten Woche der Beatmung verringert werden konnten, die Anzahl der Pneumonien durch *Pseudomonas species* sowie andere sehr virulente gramnegative Keime aber nicht wesentlich beeinflusst wurde. Es ergab sich lediglich eine leichte Verzögerung des Manifestationszeitpunkts einer gram-negativen Pneumonie.

In einer kürzlich erschienen Studie von Young et al [58] wird ein neu entwickelter "pressure-limited" Cuff vorgestellt: Von einem standard Endotrachealtubus wird die ursprüngliche Blockungsmanschette entfernt und statt dessen an gleicher Stelle ein entfalteter Latex Cuff

unter longitudinaler Spannung mit Hilfe von Histoacryl-Kleber befestigt. Der innere Cuffdruck dieses Cuffs bleibt, bei Inflation in vitro, aufgrund der Befestigung unter Entfaltung, bei jeglichem zu erwartenden Trachealdurchmesser fast konstant (=Plateau). Bei langsamer Inflation des Cuffs im Tracheallumen erreicht der Cuff schnell den Plateaudruck einer vollständigen Entfaltung (65-70 cmH₂O), während sich das Volumen bei konstantem Druck weiterhin vergrößert. Erst wenn der Cuff die Trachealwand berührt, erhöht sich der Cuffdruck über den Plateaudruck. Der Druck auf die Trachealwand erhöht sich jetzt synchron. Die Erhöhung der Drucks über den Plateaudruck ist auf 30 cmH₂O limitiert (es ergibt sich ein innerer Cuffdruck von insgesamt 95-100 cmH₂O), so dass bei einem effektiven Cuffdruck auf die Trachealschleimhaut von lediglich 30 cmH₂O Schleimhautschäden der Trachea vermieden werden, gleichzeitig eine gasdichte Abdichtung der Trachea gewährleistet ist.

In einer zweiten Studie demonstrierte Young et al [59] zudem, dass, aufgrund der neuen Konstruktion des Cuffs, bei Inflation des Cuffs in der Trachea keine kapillären Röhren infolge von Fältelung entstehen. Aspiration von subglottischem Sekret wird somit verhindert. Aufgrund der geringen Patientenzahl der Studie (n=15) sowie des kurzen Beobachtungszeitraumes (3-10 Tage) ist diese Studie aber zunächst noch kritisch zu betrachten.

Neben allgemeinen hygienischen Maßnahmen wie Händedesinfektion nach Kontakt mit infektiösem Material sowie Lagerung des beatmeten Patienten mit 30° erhöhtem Oberkörper sind effektive Methoden der Prävention nosokomialer Pneumonie bisher noch nicht bekannt. Die oropharyngeale und gastrointestinale gramnegative Besiedelung mit subsequenter Aspiration bleibt ein Problem in der Pathogenese nosokomialer Pneumonien.

Die Einführung der Cuffdruckregelung stellt einen neuen Ansatzpunkt dar. Auch wenn die Relevanz eines Cuffdruckreglers für die Verringerung der Pneumonieinzidenz infolge verminderter Aspiration subglottischen Sekrets in dieser Studie noch nicht bewiesen werden konnte, so ist doch gezeigt worden, dass zahlenmäßig eine deutliche Reduktion nosokomialer LOP bei Cuffdruckregelung stattfindet. Zwar läßt die Diagnosestellung einer nosokomialen Pneumonie mittels klinischer Kriterien, sowie die sich aufgrund geringer Patientenzahl nur prozentual, nicht aber statistisch erwiesen habende Signifikanz des Ergebnisses die Studie in einem kritischen Licht stehen, aber das hier tendenziell angedeutete Ergebnis könnte der erste Schritt in Richtung effektiver Prävention nosokomialer Pneumonie des beatmeten Patienten darstellen. Weitere Studien über den Einsatz von Cuffdruckreglern auf Intensivstationen mit prospektiver Randomisierung der Patienten und ausreichenden Patientenzahlen sind notwendig, um somit eine relevante Effektivität des Cuffdruckreglers nachweisen zu können.

Zusammenfassung:

Die nosokomiale Pneumonie des beatmeten Patienten kann aufgrund von vier verschiedenen Pathomechanismen entstehen: Fortleitung per Continuitatem im Rahmen einer Infektion angrenzender Strukturen, hämatogene Streuung von pathogenen Keimen, Inhalation pathogener Aerosole durch Kontamination des Beatmungssystems, sowie aufgrund von Aspiration. Aspiration von bakteriell kontaminierten Sekreten aus dem oberen Respirations- und Verdauungstrakt wird als Hauptmechanismus für die Entstehung einer nosokomialen Pneumonie angesehen.

Der high volume, low pressure Cuff des Endotrachealtubus wird üblicher Weise auf Werte zwischen 20-30 cmH₂O geblockt. Die Trachea wird bei diesem Druck gasdicht verschlossen, Schleimhautschäden der Trachealwand werden gering gehalten. Ebenfalls bedingt das Prinzip von Niederdruckmanschetten, dass sich diese nie ganz entfalten. Es kommt zur willkürlichen Fältelung des überschüssigen Cuffmaterials über die ganze Länge des Cuffs. Über dem Cuff des Endotrachealtubus stagnierende Sekrete können entlang dieser Falten kontinuierlich in die tiefen Atemwege gelangen (Mikroaspiration). Ebenso können Mikro- und Makroaspirationen bei Erweiterungen des Trachealdurchmessers im Rahmen einer tiefen Inspiration, z.B. bei Husten, Erbrechen oder bei angestrenzter Atmung entstehen. Der Druck des Cuffs sinkt bei derartigen Erweiterungen des Trachealdurchmessers ab; im Extremfall sogar auf Werte bis Null cmH₂O. Die Abdichtung der Trachea ist somit nicht mehr gewährleistet. In dieser Studie ist untersucht worden, inwieweit eine kontinuierliche Anpassung des Cuffdrucks an die Bewegungen der Trachea die Inzidenz nosokomialer Pneumonie, welche aufgrund von Aspiration pathogener Sekrete entsteht, verringert.

Von 618 in anderthalb Jahren behandelten Patienten erfüllten einhundert Patienten die Eingangskriterien dieser Studie und wurden während des Zeitraums ihrer Beatmungspflicht beobachtet. Bei Aufnahme erfolgte eine willkürliche Zuteilung der Patienten in eine mit Cuffdruckregler geregelte Patientengruppe (n=40) und eine unregelte Patientengruppe (n=60).

40 Patienten entwickelten nach bakteriologischen, radiologischen und klinischen Kriterien eine nosokomiale Pneumonie. Differenziert wurde zwischen in den ersten 72 Stunden auftretender early-onset-Pneumonie (EOP) (n= 16), sowie einer nach den ersten drei Behandlungstagen diagnostizierter late-onset-Pneumonie (LOP) (n= 25). Bei einem Patienten wurde zweimal eine LOP diagnostiziert. Während eine early-onset Pneumonie zu fast gleichen Anteilen bei geregelten (17,5%) und unregelten Patienten (15%) diagnostiziert wurde, entwickelten 28.3% der unregelte Patienten im Vergleich zu nur 20%

der geregelten Patienten eine late-onset Pneumonie. Eine statistische Signifikanz war nicht gegeben ($n = 0,405$). Eine EOP wurde zumeist durch grampositive Keime, eine LOP von gramnegativen Keimen verursacht.

Patienten mit einer Pneumonie verbrachten im Durchschnitt 3,7 Tage mehr auf der Intensivstation ($p=0,003$). Beim Vergleich von geregelten und unregelten Patienten war ein um 0,7 Tage verlängerter Intensivstationaufenthalt der unregelten Patienten zu verzeichnen ($p=0,18$). Die Mortalität der Patienten dieser Studie war vor allem dem hohen Mortalitätsrisiko der zugrundeliegenden Krankheit zuzuschreiben und wurde daher weder durch den Cuffdruckregler, noch durch das Auftreten einer Pneumonie beeinflusst.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie läßt sich tendentiell aufzeigen, dass eine kontinuierliche Cuffdruckregelung zwar keinen Einfluß auf eine early-onset-Pneumonie hat, hingegen die Inzidenz einer late-onset-Pneumonie durch Vermeidung von Cuffdruckabfällen deutlich verringert. Für den Nachweis einer statistischen Signifikanz war das Patientenkollektiv allerdings noch zu gering.

Literaturverzeichnis

- (1) A'Court C, Garrard CS (1992)
Nosocomial Pneumonia in the Intensive Care Unit:
Mechanisms and Significance (review)
Thorax, 47 (6): 465-473
- (2) Bernhard WN, Cottrell JE, Sivakumaran C, Patel K, Yost L, Turndorf H (1979)
Adjustment of Intracuff Pressure to Prevent Aspiration
Anesthesiology , 50: 363-366
- (3) Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A (1988)
Nosocomial Pneumonia: A Multivariate Analysis of Risk and Prognosis
Chest, 93, 2: 318-324
- (4) Chastre J, Fagon JY, Lamer C (1992)
Procedures for the Diagnosis of Pneumonia in ICU Patients
Intensive Care Medicine, 18: S10-S17
- (5) Cook DJ, Kollef MH (1998)
Risk Factors for ICU-Acquired Pneumonia
JAMA, Vol 279, No 20: 1605-1606
- (6) Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L,
Tryba M (1996)
Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients: Resolving Discordant Meta-analysis
JAMA, Vol 275, No 4: 308-314
- (7) Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt G, Leasa D, Jaeschke RZ,
Brun-Buisson C. (1998)
Incidence of and Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia in
Critically Ill Patients
Annals of Internal Medicine, Vol 129, No 6: 433-440

- (8) Craven DE (1995)
Prevention of Hospital-Acquired Pneumonia: Measuring Effects in Ounces,
Pounds and Tons
Annals of Internal Medicine, 122: 229-231
- (9) Craven DE, Goularte TA, Make BJ (1984)
Contaminated Condensate in Mechanical Ventilator Circuits
American Review of Respiratory Disease, 129: 625-628
- (10) Craven DE, Lichtenberg DA, Goularte TA, Make BJ, McCabe WR (1984)
Contaminated Medication Nebulizers in Mechanical Ventilator Circuits
American Journal of Medicine, 77: 834-838
- (11) Craven DE, Steger KA, Barber TW (1991)
Preventing Nosocomial Pneumonia: State of the Art and Perspectives for the 1990s;
American Journal of Medicine, Vol 91 (Suppl 3B): 44S-53S
- (12) Craven DE, Steger KA (1995)
Epidemiology of Nosocomial Pneumonia: New Perspectives on an old disease
Chest, Supplement, Vol 108, No 2, S.: 1S-16S
- (13) Cross AS, Roup B (1981)
Role of Respiratory Assistance Devices in Endemic Nosocomial Pneumonia
American Journal of Medicine, 70: 681-685
- (14) Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P, Brun P, Lanore JJ, Rahmani J, Boussougant Y,
Coste F (1991)
Prospective Study of Nosocomial Pneumonia and of Patient and Circuit
Colonization During Mechanical Ventilation with Circuit Changes every 48 h Versus
No Change
American Review of Respiratory Disease, 143: 738-743
- (15) Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA, Garvin GM, Kunches LM,
Farber HW, Wedel SA, McCabe WR (1987)
Nosocomial Pneumonia in Intubated Patients given Sucralfate as compared with
Antacids or Histamine Type 2 Blockers
New England Journal of Medicine, 317: 1376-82

- (16) DuMoulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A (1982)
Aspiration of Gastric Bacteria in Antacid Treated Patients: A Frequent Cause of Postoperative Colonisation of the Airway
Lancet, Jan.: 242-245
- (17) Ephgrave KS, Kleiman-Wexler R, Pfaller M, Booth BM, Reed D, Werkmeister L, Young S (1998)
Effects of Sucralfate vs Antacids on Gastric Pathogens
Archives of Surgery, Vol 133: S. 251-257
- (18) Estes RJ, Meduri GU (1995)
The Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia:
I. Mechanisms of Bacterial Transcolonization and Airway Inoculation
Intensive Care Medicine, 21: 365-83
- (19) Fiddian-Green RG, Baker S (1991)
Nosocomial Pneumonia in the Critically Ill: Product of Aspiration or Translocation?
Critical Care Medicine, Vol 19, No 6: 763-769
- (20) Finegold SM (1991)
Aspiration Pneumonia;
Reviews of Infectious Diseases, 13 (Suppl 9): S737-S742
- (21) Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert C (1989)
Nosocomial Pneumonia in Patients Receiving Continuous Mechanical Ventilation
American Review of Respiratory Diseases, 139: 877-884
- (22) Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C (1993)
Nosocomial Pneumonia in Ventilated Patients: A Cohort Study Evaluating Attributable Mortality and Hospital Stay
American Journal of Medicine, Vol 94: 281-28

- (23) Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C (1993)
Evaluation of Clinical Judgment in the Identification and Treatment of
Nosocomial Pneumonia
Chest, 103: 547-53
- (24) Gastinne H, Wolff M, Delatour F, Faurisson F, Chevret S (1992)
A Controlled Trial in Intensive Care Units of Selective Decontamination of the
Digestive Tract with Nonabsorbable Antibiotics.
New England Journal of Medicine, 326: 594-9
- (25) George DL (1993)
Epidemiology of Nosocomial Ventilator Associated Pneumonia
Infection Control and Hospital Epidemiology, Vol 14, No.3: 163-168
- (26) Henschke CI, Yankelwitz DF, Wand A, Davis SD, Shiau M (1996)
Accuracy and Efficiency of Chest Radiography in the Intensive Care Unit
Radiologic Clinics of North America, Vol. 34, Nr. 1: 21-31
- (27) Joshi N, Localio AR, Hamory BH (1992)
A Predictive Risk Index for Nosocomial Pneumonia in the Intensive Care Unit
American Journal of Medicine, Vol. 93: 135-142
- (28) Kerver AJ, Rommes JH, Mevissen-Vehage EAE, Hulstaert PF, Vos A, Verhoef J,
Wittebol P (1987)
Colonization and Infection in Surgical Intensive Care Patients - A Prospective Study
Intensive Care Medicine, 13: 347-351
- (29) Kollef MH (1999)
The Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia
New England Journal of Medicine, 340 (8): 627-34
- (30) Kollef MH, Schuster DP (1994)
Ventilator-Associated Pneumonia: Clinical Considerations
American Journal of Roentgenology, 163: S. 1031-1035

- (31) Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E (1995)
The Effect of Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Determining Patient Mortality
Chest, 108, 6: 1655-62
- (32) LeGall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993)
A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)
Based on a European/North American Multicenter Study
JAMA, Vol 270, No 24: 2957-2962
- (33) Lipchik RJ, Kuzo RS (1996)
Nosocomial Pneumonia
Radiologic Clinics of North America, Vol. 34, Nr. 1: 47-58
- (34) Mahul P, Auboyer C, Jospe R, Ros A, Guerin C, El Khouri Z, Galliez M, Dumont A, Gaudin O (1992)
Prevention of Nosocomial Pneumonia in Intubated Patients: Respective Role of Mechanical Subglottic Secretions Drainage and Stress Ulcer Prophylaxis
Intensive Care Medicine, 18: 20-25
- (35) Marquette CH, Georges H, Wallet F, Ramon P, Saulnier F, Nevriere R, Mathieu D, Rime A, Tonne AB (1993)
Diagnostic Efficiency of Endotracheal Aspirates with Quantitative Bacterial Cultures in Intubated Patients with Suspected Pneumonia
American Review of Respiratory Diseases, Vol 148: 138-144
- (36) Mayer J, Campbell GD (1996)
ATS Recommendations for Treatment of Adults with Hospital-Acquired Pneumonia
Infections in Medicine, 13(12): S. 1027-1029, 1033-1036, 1044
- (37) Meduri GU, Estes RJ (1995)
The Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia:
II. The Lower Respiratory Tract
Intensive Care Medicine, 21: 452-461

- (38) Mertens AH, Nagler JM, Galdermans DI, Slabbynck HR, Weise B, Coolen D (1998)
Quality Assessment of Protected Specimen Brush Samples by Microscopic Cell
Count
American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, Vol 157:1240-43
- (39) Meyer J, Herrmann M (1998)
Die offiziellen amerikanischen Empfehlungen zur Prävention nosokomialer
Pneumonien
Anaesthesist, 47: S 925-935
- (40) Niederman MS, Craven DE, Fein AM, Schultz DE; (1990)
Clinical Conference: Pneumonia in the Critical Ill Hospitalized Patient;
Chest, 97,1: 170-181
- (41) Petring OU, Adelhoj B, Jensen B, Pedersen N, Lomholt N. (1986)
Prevention of Silent Aspiration Due to Leaks around Cuffs of Endotracheal Tubes
Aneasthesia and Analgesia, 65: 777-80
- (42) Pingleton SK, Hinthorn DR, Liu C (1986)
Enteral Nutrition in Patients Receiving Mechanical Ventilation
American Journal of Medicine, Vol. 80: 427-432
- (43) Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV Jr. (1992)
Patient Selection for Clinical Investigation of Ventilator-Associated
Pneumonia: Criteria for Evaluating Diagnostic Techniques.
Chest, 102: Suppl 1: 553S-556S
- (44) Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM (1991)
Oropharyngeal Decontamination Decreases Incidence of Ventilator Associated
Pneumonia
JAMA, 265: 2704-2710
- (45) Pugliese G, Lichtenberg DA (1987)
Nosocomial Bacterial Pneumonia: An Overview
American Journal of Infection Control, 15: 249-65

- (46) Rello J, Austina V, Ricart M, Puzo C, Net A, Prats G (1992)
Nosocomial Pneumonia in Critically Ill Comatose Patients: Need for a Differential
Therapeutic Approach
European Respiratory Journal, 5: 1249-1253
- (47) Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Vallas J (1996)
Pneumonia in Intubated Patients: Role of Respiratory Airway Care
American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, 154: 111-1151
- (48) Scheld WM, Mandell GL (1991)
Nosocomial Pneumonia: Pathogenesis and Recent Advances in Diagnosis and
Therapie
Reviews of Infectious Diseases, 13 (Suppl 9): 743-51
- (49) Sinclair DJ, Evans TW (1994)
Nosocomial Pneumonia in the Intensive Care Unit
British Journal of Hospital Medicine, Vol 51, No 4: 177-180
- (50) Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, Hobgood CD, Gower DJ, Webb LX,
Costerton JW, Gristina AG (1986)
Nosocomial Pulmonary Infection: Possible Etiologic Significance of Bacterial
Adhesion to Endotracheal Tubes
Critical Care Medicine, Vol 14, No 4: 265-270
- (51) Spray SB, Zuidema GD, Cameron JL (1976)
Aspiration Pneumonia
American Journal of Surgery, 131: 701-703
- (52) Stoutenbeck CP, van Saene HKF (1992)
Prevention of Pneumonia by Selective Decontamination of the Digestive Tract
Intensive Care Medicine, 18: S18-S23
- (53) Sun X, Wagner D, Knaus W (1996)
Does Selctive Decontamination of the Digestive Tract Reduce Mortality for
Severely Ill Patients?
Critical Care Medicine, Vol 24, No 5: 753-755

- (54) Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, Celis R, Rodriguez-Roisin R (1990)
Incidence, Risk, and Prognosis Factors of Nosocomial Pneumonia in Mechanically Ventilated Patients
American Review of Respiratory Disease, 142: 523-528
- (55) Vallas J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, Fernandez R, Baigorri F, Mestre J (1995)
Continuous Aspiration of Subglottic Secretions in Preventing Ventilator-Associated Pneumonia
Annals of Internal Medicine, Vol 122, No 3: 179-186
- (56) Winer-Muram HT, Rubin SA, Ellis JV, Jennings SG, Arheart KL, Wunderink RG, Leeper KV, Meduri GU (1993)
Pneumonia and ARDS in Patients Receiving Mechanical Ventilation: Diagnostic Accuracy of Chest Radiography.
Radiology, 188: 479-483
- (57) Young PJ, Rollinson M, Downward G, Henderson S (1997)
Leakage of fluid past the tracheal tube cuff in a benchtop model
British Journal of Anaesthesia, 78: 557-562
- (58) Young PJ, Ridley SA, Downward G (1998)
Evaluation of a New Design of Tracheal Tube Cuff to Prevent Leakage of Fluid to the Lungs
British Journal of Anaesthesia, 80: S. 766-799
- (59) Young PJ, Basson C, Hamilton D, Ridley SA (1999)
Prevention of Tracheal Aspiration Using the Pressure Limited Tracheal Tube Cuff
Anaesthesia, 54: S. 559-563

Danksagung

Danken möchte ich Herrn Dr. Pothmann für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, für die orientierende Hilfestellung im Aufbau der Struktur der durchzuführenden Untersuchung sowie für die langjährige Betreuung dieser Studie.

Ebenfalls danken möchte ich Frau Dr. Krämer für Starthilfen bei Beginn der Studie auf der neurologischen Intensivstation.

Mein Dank gilt desweiteren insbesondere Ulrike Ilgner, welche mich bei der täglichen Datenaufnahme auf der neurologischen Intensivstation unterstützt hat, sowie Axel Neth, welcher mir im Rahmen von statistischen Fragen weiterhalf.

Ganz herzlich danke ich den Schwestern und Pflegern der neurologischen Intensivstation für die bereitwillige Mithilfe bei der Cuffdruckregler Studie, für das Anschließen und Kontrollieren des Cuffdruckreglers während dieser zwei Jahre, insbesondere aber auch für die regelmäßige und ausführliche Dokumentation des Atemmusters, der Vigilanz und Lagerung pro Schicht.

Schließlich möchte ich noch Reinhardt Goltzsch und meiner kleinen Tochter Johanna danken, welche mir, trotz der eh wenigen gemeinsamen Zeit, immer wieder Stunden ermöglichten, in denen ich an der Beendung dieser Dissertation arbeiten konnte.

Lebenslauf

Name: Isabel Böge
Geburtsdatum: 18.05.69
Geburtsort: Hamburg
Wohnhaft: Beverföderung 3
59071 Hamm
Familienstand: ledig, ein Kind

Schulbildung: 1975-1979 Grundschule Gorch-Fock, Hamburg
1979-1985 Gymnasium Willhöden, Hamburg
1985-1986 Blue Valley High School, Leawood/ Kansas, USA
1986-1989 Gymnasium Willhöden, Hamburg

Studium: 1989-1996 durchgehend an der Universität Hamburg
1992-1996 kontinuierliche Nachtwachen als studt.
Aushilfskraft (AK Altona, Hamburg)

Famulaturen: (alle in Hamburg)
Sommer '92 Anästhesie, Israelit. KH (6 Wochen)
Sommer '93 Allgemeinarztpraxis Dr. G. Koch (7 Wochen)
Frühjahr '94 Chirurgie AKA (4 Wochen)
Sommer '94 Pathologie, UKE (4 Wochen)

Staatsexamen: März 1992 Physikum
August 1993 I. Staatsexamen
März 1995 II. Staatsexamen

Praktisches Jahr: I. Drittel AKK, Pädiatrie (Hamburg)
II. Drittel 2 Mo AKA, Innere Medizin (Hamburg)
1 Mo Thomas Jefferson, Innere (USA)
1 Mo University of Boston, Innere (USA)
III. Drittel 2 Mo University of Michigan,
Chirurgie (USA)
2 Monate AKA, Chirurgie (Hamburg)

Beendigung des Medizinstudiums: III. Staatsexamen am 20. Mai 1996

AiP (1/2 Jahr): General Medicine: Bronglais General Hospital (Wales)
(5. Feb.97 - 5. Aug. 97)

AiP (1 Jahr): Pädiatrie: Friedrich Ebert Krankenhaus, (NMS)
(Veröffentlichung einer Kasuistik im Mai 1998)
(1. Okt. 97 - 30. Sept. 98)

Nach dem AiP Schwangerschaft und Erziehungsurlaub, sowie USMLE I und II

Seit September 2000: Assistenzärztin am
Westfälischen Institut für Kinder und Jugendpsychiatrie,
Hamm Westfalen

Erklärung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamm, Juli 2002 Isabel Böge

