

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. Stefan Kluge

**Sicherheit der Bronchoskopie bei Patienten mit respiratorischer
Insuffizienz unter nicht-invasiver Beatmung und High-Flow-
Sauerstofftherapie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Ann-Kathrin Wiontzek
aus Hamburg

Hamburg 2016

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.06.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. S. Kluge

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. R. Kiefmann

Meiner Familie gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	3
1.1	Der Gasaustausch	3
1.1.1	Physiologie des Gasaustausches	3
1.1.2	Respiratorische Insuffizienz	5
1.2	Sauerstofftherapie	7
1.2.1	Sauerstoffinsufflation.....	7
1.2.1.1	Grundlagen	7
1.2.1.2	Indikationen.....	8
1.2.1.3	Vorteile.....	10
1.2.2	Beatmung.....	10
1.2.2.1	Grundlagen	10
1.2.2.2	Indikationen.....	12
1.2.3	Komplikationen und Kontraindikationen.....	15
1.3	Die Bronchoskopie	18
1.3.1	Geschichte der Bronchoskopie.....	18
1.3.2	Indikationen	19
1.3.3	Kontraindikationen.....	21
1.3.4	Broncho-alveoläre Lavage (BAL)	22
1.3.5	Komplikationen.....	23
1.4	Arbeitshypothese und Fragestellung.....	24
2	MATERIAL UND METHODEN	26
2.1	Studiendesign.....	26
2.2	Patientenkollektiv	26
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	27
2.4	Outcome-Parameter	28
2.5	High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC).....	28
2.6	Nicht-invasive Beatmung (NIV).....	29
2.7	Bronchoskopie und broncho-alveoläre Lavage (BAL).....	30
2.8	Blutgasanalyse (BGA).....	31
2.9	Datenerfassung und Statistik	33
3	ERGEBNISSE.....	35

3.1	Patientencharakteristika	35
3.2	Sauerstofftherapie bei Baseline	36
3.3	Toleranz der Prozedur	37
3.4	Resultate der Bronchoskopie	46
3.5	Outcome	47
4	DISKUSSION	49
5	ZUSAMMENFASSUNG	57
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	59
7	LITERATURVERZEICHNIS	60
8	TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	72
9	ANLAGEN	74
10	DANKSAGUNG	76
11	LEBENS LAUF	77
12	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	78

1 Einleitung

1.1 Der Gasaustausch

Die Aufgabe des respiratorischen Systems ist die Versorgung des Organismus mit Sauerstoff und die Elimination von Kohlenstoffdioxid (Gehr, 2008; Weißmann, 2008).

Das respiratorische System wird in die zwei Komponenten Gasaustauschsystem (die Lunge) und das belüftende System (die Atempumpe) eingeteilt (Kabitz und Windisch, 2008). Der Gasaustausch findet in der Lunge über die Blut-Luft-Schranke hinweg statt (Gehr, 2008). Die Atempumpe wird durch das Atemzentrum des Gehirns sowie den Thorax mit seinen skelettalen und muskulären Anteilen (Atemhilfsmuskulatur, Interkostalmuskulatur, Zwerchfell) gebildet (Kabitz und Windisch, 2008).

1.1.1 Physiologie des Gasaustausches

Im Folgenden wird eine Zusammenfassung über die Physiologie des Gasaustausches gegeben:

- Bei der Inspiration gelangt das eingeatmete Gasgemisch über den Oro- und/oder Nasopharynx in den Larynx. Von hier gelangt das Gasgemisch über die Trachea in die Hauptbronchien, anschließend über die Segmentbronchien in die Bronchiolen, von dort über die Bronchioli terminales in die Bronchioli respiratorii und schließlich über die Ductuli alveolares in die Alveolen (Kunzelmann und Thews, 2010). Die Blut-Luft-Schranke trennt die Alveolen von den Kapillaren. Sie besteht aus dem die Alveolen auskleidenden Surfactant, den Pneumozyten Typ I, den Basalmembranen und dem Kapillarendothel. Entlang der Partialdruckdifferenz diffundieren Sauerstoff und Kohlendioxid über die Blut-Luft-Schranke zwischen Blut und Alveolen (Dietl und Gassmann, 2013).
- Der Gasaustausch kann nur über die Alveolen erfolgen, wobei mit jedem Atemzug nur ein Teil des Atemvolumens die Alveolen erreicht. Der Bereich zwischen den Lippen und den gasaustauschenden Bereichen wird als anatomischer Totraum bezeichnet. Circa 30% des Atemzugvolumens

befinden sich im Totraum, was in etwa 150 bis 200 mL pro Atemzug entspricht. Durch die Tatsache, dass in der Lunge Bereiche mitunter ventiliert, aber nicht perfundiert sein können, kann sich der Totraum vergrößern (so genannter physiologischer Totraum) (Larsen und Ziegenfuß, 2013a).

- Der Ventilations-Perfusions-Koeffizient spiegelt die Verhältnisse von Ventilation und Perfusion in der Lunge wieder. Er ist nicht in allen Bereichen der Lunge gleich. Die Lungenbasen werden gut perfundiert, der Ventilations-Perfusions-Koeffizient ist hier klein (Dietl und Gassmann, 2013). In den Lungenspitzen hingegen ist die Perfusion geringer ausgeprägt, so dass der Ventilations-Perfusions-Koeffizient größer ausfällt. Ein optimales Verhältnis von Ventilation und Perfusion findet sich im mittleren Teil der Lunge (Zone II nach West) (Larsen und Ziegenfuß, 2013a).
- Der Sauerstoffgehalt des Blutes ist die Summe aus Hämoglobin-gebundenem und physikalisch gelöstem Sauerstoff. Die Berechnung des Sauerstoffgehalts (CaO_2) erfolgt anhand von Hämoglobingehalt (Hb), Sauerstoffsättigung (SaO_2), Hüfnerzahl (1,34 mL/g), Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) sowie dem Löslichkeitskoeffizienten (0,0031 mL/dL/mmHg) (siehe Formel 1).

$$CaO_2 = SaO_2 * Hb * 1,34 + PaO_2 * 0,0031$$

Formel 1: Berechnung des Sauerstoffgehalts des Blutes

Der Anteil des gelösten Sauerstoffs ist unter physiologischen Bedingungen aufgrund des Löslichkeitskoeffizienten von 0,0031 mL/dL/mmHg vernachlässigbar gering. Der Sauerstoffgehalt des Blutes ist somit hauptsächlich abhängig vom Hämoglobingehalt und der Sauerstoffsättigung des Blutes (Jelkmann, 2010). Für eine adäquate Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff ist neben dem Sauerstoffgehalt auch ein ausreichendes Herzzeitvolumen Voraussetzung.

1.1.2 Respiratorische Insuffizienz

Eine Störung des Gasaustausches - die respiratorische Insuffizienz - kann sich als Störung der Oxygenierung oder der Decarboxylierung manifestieren (Weißmann, 2008).

Störungen der Diffusion - hierbei kann die Ursache sowohl in einer Verdickung der Kapillarmembran als auch einer Verdickung der Alveolarmembran liegen - der Perfusion und eine Ventilations-Perfusions-Inhomogenität resultieren in einer Störung der Oxygenierung (Larsen und Ziegenfuß, 2013b). Hierunter fallen unter anderem Pneumonien, chronisch obstruktive Pneumopathien, interstitielle Lungenerkrankungen, Atelektasen, das kardiale sowie das toxische Lungenödem und die Lungenkontusion (Ellis et al., 2008). Eine weitere Ursache ist die Abnahme der Diffusionsfläche nach Resektionen, bei Lungenemphysem, eine verminderte Lungenkapillardichte sowie eine geänderte Zusammensetzung des Blutes (Larsen und Ziegenfuß, 2013b). Kommt es im Rahmen eines Anstiegs des Herzzeitvolumens und dem daraus resultierenden erhöhten Blutfluss in den Kapillaren zu einer verkürzten Passagezeit der Erythrozyten durch die Lungenkapillaren, so kann dies, vor allem im Rahmen einer bereits vorgeschädigten Lunge, ebenfalls in einer Oxygenierungsstörung resultieren (Dietl und Gassmann, 2013).

Störungen in der Ventilation resultieren in einer Störung der Decarboxylierung. Es resultiert eine Hyperkapnie (verminderte Kohlendioxidabatemung) beziehungsweise eine Hypokapnie (vermehrte Kohlendioxidabatemung). Die Ursachen einer Ventilationsstörung sind vielfältig. Neben pulmonalen Ursachen können Ventilationsstörungen auch extrapulmonale Ursachen haben. Durch eine mangelnde Elimination von Kohlendioxid (CO_2) kommt es zu einer Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose (Ellis et al., 2008). Die Einteilung der Atempumpenstörungen erfolgt nach Atemtriebsschwäche, Muskelschwäche, Störung der Atemmechanik, Atemwegobstruktion und dem Adipositas-Hypoventilations-Syndrom (Kabitz und Windisch, 2008). Eine Einteilung der Ursachen der Atempumpeninsuffizienzen nach Kabitz und Windisch zeigt Abbildung 1.

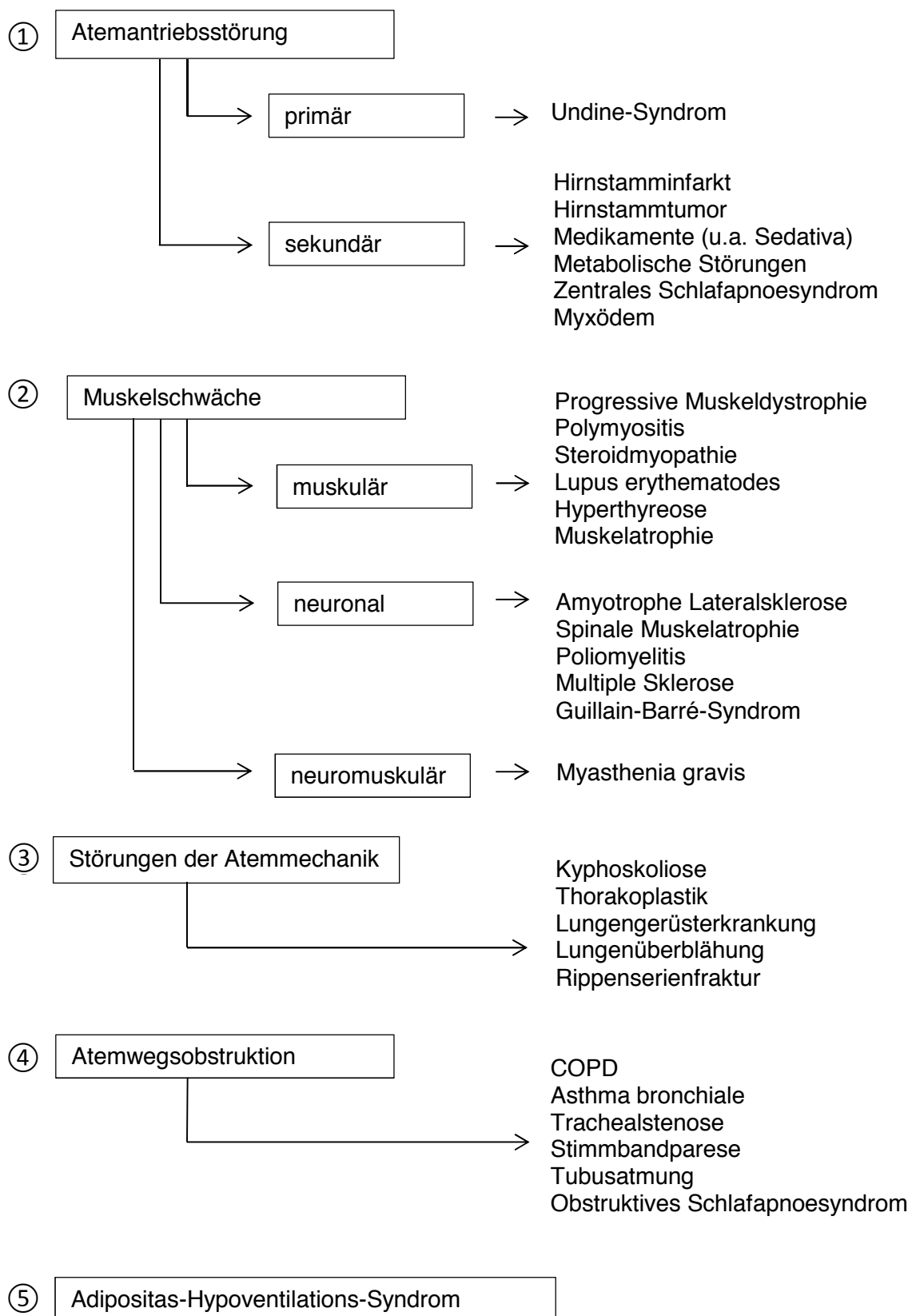


Abbildung 1: Einteilung der Atempumpeninsuffizienz
(modifiziert nach Kabitz und Windisch, 2008)

1.2 Sauerstofftherapie

Für die Sauerstoffapplikation steht eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Verfügung. Die am häufigsten genutzte Form der Sauerstoffapplikation stellt die Sauerstoffinsufflation mit niedrigem Fluss (Low-Flow-Sauerstofftherapie) dar. Zusätzlich kann die Applikation über eine Sauerstoffinsufflation mit hohem Fluss (High-Flow-Sauerstofftherapie), die nicht-invasive Beatmung (NIV) und die invasive Beatmung erfolgen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit des Einsatzes extrakorporaler Gasaustauschverfahren.

1.2.1 Sauerstoffinsufflation

1.2.1.1 Grundlagen

Die Sauerstoffinsufflation kann über Nasenbrillen oder Mund-Nasen-Masken erfolgen. Sauerstoff kann in niedrigem Fluss (Low-Flow-Sauerstofftherapie) oder mit hohem Fluss (High-Flow-Sauerstofftherapie) appliziert werden.

Bei der Low-Flow-Sauerstoffinsufflation beträgt der maximale Fluss über Mund-Nasen-Masken 10 Liter pro Minute, wobei die inspiratorische Sauerstofffraktion vom Atemzugvolumen des Patienten abhängig ist (Wilpsbäumer und Ullrich, 2010). Bei Nasenbrillen ist eine Sauerstoffgabe von mehr als 6 Liter pro Minute nicht sinnvoll (Waugh und Granger, 2004). Ein Befeuchter mit destilliertem Wasser sorgt für die Anfeuchtung des Gasgemisches. Patienten, die im häuslichen Umfeld eine Sauerstoffinsufflation benötigen, können diese nach entsprechender Einweisung selbstständig anwenden.

Die Ursprünge der High-Flow-Sauerstofftherapie (Highflow Nasal Cannula Oxygen, HFNC) liegen in der Pädiatrie. Hier wurde die HFNC primär für die Sauerstoffgabe bei Frühgeborenen verwendet (Sreenan et al., 2001; Lee et al., 2013). Im Gegensatz zur konventionellen Low-Flow-Sauerstofftherapie über Nasenbrille oder Gesichtsmaske, wird bei der HFNC ein erwärmtes und befeuchtetes Gasgemisch eingesetzt, welches über eine nasale Kanüle appliziert wird. Im Vergleich zur Low-Flow-Sauerstofftherapie werden mittels HFNC höhere Flussraten generiert. Hierdurch lässt sich eine höhere

inspiratorische Sauerstofffraktion erreichen (Sotello et al., 2015). Ebenso kommt es durch die hohen Flussraten der HFNC, insbesondere bei geschlossenem Mund, in den oberen Atemwegen zu der Entstehung von positiven endexpiratorischen Drücken (Locke et al., 1993; Parke et al., 2009). Groves und Tobin zeigten an gesunden, erwachsenen Probanden, dass es bei einer Flussrate von 20 L/min zu positiven endexpiratorischen Drücken von 1,4 cm H₂O bei geöffnetem Mund und bis zu 3,7 cm H₂O bei geschlossenem Mund, gemessen im Nasopharynx, kommt (Groves und Tobin, 2007). Weitere Studien konnten diesen Effekt auch für kardiochirurgische Patienten zeigen (Parke et al., 2009). Zusätzlich kommt es durch die hohen Flussraten zu einer Verminderung des anatomischen Totraums (Dysart et al., 2009; Sotello et al., 2015).

1.2.1.2 Indikationen

Die Applikation von Sauerstoff ist bei Patienten mit Hypoxämie indiziert (Iscoe et al., 2011). Die Auswahl der Applikationsform des Sauerstoffs erfolgt entsprechend des Sauerstoffbedarfs des Patienten sowie seinen Grund- und Begleiterkrankungen. Der Einsatz der Sauerstoffinsufflation ist vielfältig. Die Nutzung der Low-Flow-Sauerstofftherapie kann sowohl im häuslichen Umfeld als auch unter stationären Bedingungen erfolgen. Auch für die Applikation in Transportmitteln und in für den Patienten transportabler Form sind Geräte verfügbar.

Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) können von einer Langzeitsauerstofftherapie, welche auch im häuslichen Umfeld fortgeführt wird, profitieren. Der US Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT) und die UK Medical Research Council Studie konnten zeigen, dass bei hypoxämischen Patienten mit COPD die Langzeitsauerstofftherapie (Minimum 15 von 24 Stunden pro Tag) zu einer Verlängerung des Überlebens führt (Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group, 1980; Medical Research Council Working Party, 1981; McDonald, 2014).

Bei diagnostischen und therapeutischen endoskopischen Eingriffen kann eine unterstützende Sauerstoffapplikation einer Sauerstoffentsättigung

entgegenwirken. Studien von Crantock et al. und Al-Qorain et al. belegten dies für die gastrointestinale Endoskopie und die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie (Crantock et al., 1992; Al-Qorain et al., 1993). Auch während der Durchführung einer Bronchoskopie ist eine Sauerstoffapplikation indiziert, um eine Hypoxämie während und nach der Intervention zu vermeiden (Albertini et al., 1974).

Der Einsatz der High-Flow-Sauerstofftherapie wird zunehmend in weiteren Bereichen der Erwachsenenmedizin in Studien untersucht:

Peters et al. beobachteten, dass es bei Patienten mit Hypoxämie durch die Anwendung von HFNC zu einer signifikanten Reduktion der Atemfrequenz kommt (Peters et al., 2013). Bei Patienten mit normokapnischem hypoxämischem respiratorischen Versagen zeigte die Anwendung von HFNC bei einer Flussrate von 50 L/min gegenüber der Anwendung von NIV oder Low-Flow-Sauerstofftherapie über eine Gesichtsmaske eine niedrigere Intubationsrate, eine signifikante Verringerung der Beatmungstage sowie eine signifikante Reduktion der 90-Tage-Mortalität (Frat et al., 2015).

Carratalá Perales et al. berichteten von Patienten mit Lungenödem, welche in der Notaufnahme initial mit druckunterstützter Beatmung (CPAP) oder druckkontrollierter Beatmung (BiPAP) behandelt wurden und hierunter eine therapierefraktäre Hypoxämie entwickelten. Unter einer anschließenden 24-stündigen HFNC-Therapie zeigte sich eine signifikante Verbesserung von Oxygenierung, Herzfrequenz und Atemfrequenz sowie der Atemanstrengung (Carratalá Perales et al., 2011). Patienten mit milder bis moderater Hypoxämie, die intubiert werden müssen, profitieren ebenfalls von einer während der Intubationsphase angewendeten HFNC-Therapie (Miguel-Montanes et al., 2015).

Patienten, die nach Extubation eine Sauerstoffgabe über HFNC erhielten, tolerierten diese Therapie gut und zeigten eine gute Oxygenierung (Tiruvoipati et al., 2010). Sotello et al. berichteten über den Einsatz der HFNC-Therapie in der palliativen Versorgung onkologischer Patienten mit Dyspnoe (Sotello et al., 2015).

Zusammenfassend zeigten sich günstige Effekte der HFNC unter anderem bei Patienten mit hypoxämischem respiratorischem Versagen, bei Pneumonie und Lungenödem, nach Extubation, im postoperativen Setting und bei Lungenfibrose (Sotello et al., 2015).

1.2.1.3 Vorteile

Die Vorteile der Sauerstoffinsufflation sind unter anderem die schnelle Initiierbarkeit, die gute Verfügbarkeit sowie die einfache Handhabung. Die möglichen Komplikationen sind unter Sauerstoffinsufflation zudem geringer als unter maschineller Beatmung.

Sztrymf et al. und Rello et al. beobachteten bei der Sauerstoffapplikation via HFNC im Gegensatz zur invasiven Beatmung, das Ausbleiben von nosokomialen Pneumonien (Sztrymf et al., 2011; Rello et al., 2012). Komplikationen, die unter HFNC-Behandlung auftraten, waren vor allem Trockenheit der nasalen Schleimhäute, bedingt durch die applizierten hohen Flussraten sowie Epistaxis (Sotello et al., 2015).

1.2.2 Beatmung

Die mechanische Beatmung ist der häufigste Grund für eine intensivmedizinische Therapie (Brochard, 2003). Sie ist eine lebensrettende Maßnahme in der akuten wie chronischen respiratorischen Insuffizienz. Sie kann dabei nicht-invasiv oder invasiv erfolgen.

1.2.2.1 Grundlagen

Die nicht-invasive Beatmung (NIV) hat ihre Anfänge 1838 mit der Entwicklung von ersten manuell betriebenen Beatmungsgeräten durch den schottischen Arzt John Dalziel (Kacmarek, 2011). Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelten sich die ersten elektrischen nicht-invasiven Beatmungsgeräte, unter anderem 1928 die eiserne Lunge (Drinker und Shaw, 1929).

Die NIV wurde in den 1940er und 1950er Jahren primär für die Beatmung von Poliopatien während der Polioepidemie eingesetzt

(Rosengart, 2006). Im Folgenden begann der Einsatz von nicht-invasiven Beatmungsmethoden bei Patienten mit anderen Ursachen der Ventilationsstörung, vorrangig Patienten mit akuter Exazerbation bei COPD (Brochard, 2003). 1987 gelang es Delaubier und Rideau einen Patienten mit Muskeldystrophie Typ Duchenne erfolgreich mit nicht-invasiver positiver Druckbeatmung über eine Nasenmaske zu ventilieren (Díaz Lobato und Mayoralas Alises, 2013).

Um NIV durchzuführen, können verschiedene Interfaces benutzt werden. In der Heimbeatmung finden vor allem Nasenmasken oder Mund-Nasen-Masken Anwendung (Windisch et al., 2010). In der Akutbeatmung werden primär Mund-Nasen-Masken genutzt (Schönhofer et al., 2008a). Beatmungshelme, die den gesamten Kopf umschließen, finden aufgrund der besseren Toleranz und der Vermeidung von mit Mund-Nasen-Masken assoziierten Komplikationen vor allem bei längerfristiger Beatmung ihre Anwendung (Schönhofer et al., 2008a). Die Anwendung der NIV kann sowohl im druckkontrollierten Beatmungsmodus als auch als druckunterstützte Beatmung verwendet werden.

Die invasive Beatmung kann über einen oralen oder nasalen Zugang sowie über ein Tracheostoma erfolgen. In selteneren Fällen wird in der Notfallmedizin, aber vor allem in der Anästhesie auch eine Larynxmaske zur Sicherung der Atemwege genutzt (Duwe et al., 2010). Der orotracheale Zugang ist der Standard in der invasiven Beatmung.

Die Vorteile der NIV gegenüber der invasiven Beatmung liegen unter anderem in ihrer Handhabung. Müssen Patienten beatmet werden, so entfällt bei der NIV gegenüber der Intubation die Notwendigkeit einer Sedierung (Schönhofer et al., 2008a). Der Patient verbleibt wach, kommunikationsfähig und aktiv. Durch die Abwendung einer Intubation kann es nicht zu Verletzungen von Oropharynx, Larynx und Stimmbändern kommen (Schönhofer et al., 2008a). Bei Patienten, die nicht-invasiv beatmet werden, ist eine schwierige Entwöhnung vom Respirator am Ende des Beatmungszeitraums (Weaning) selten (Schönhofer et al., 2008a). Die Inzidenz von nosokomialen Infektionen, vor allem das Risiko von Ventilator-assoziierten Pneumonien, ist bei nicht-

invasiv beatmeten Patienten geringer als bei Patienten unter invasiver Beatmung (Brochard et al., 1995; Meduri et al., 1996; Schönhofer et al., 2008a). Meduri et al. beobachteten in ihrer Studie unter NIV lediglich ein solches Ereignis, was 0,6% der Studienpopulation entsprach (Meduri et al., 1996).

1.2.2.2 Indikationen

Die nicht-invasive Beatmung entwickelte sich im Laufe der Zeit zunehmend zu einem Routineverfahren in der Therapie der chronischen und der akuten respiratorischen Insuffizienz. Meduri et al. konnten zeigen, dass in der Behandlung der akuten respiratorischen Insuffizienz der Einsatz von NIV zu einer signifikanten Verkürzung der Dauer des Krankenhausaufenthalts, einer signifikanten Reduktion der Mortalität sowie in 65% der Fälle zu einer Vermeidung der Intubation führt und eine Verbesserung der Blutgasparameter unter NIV erreicht werden kann (Meduri et al., 1996). Die NIV wird nach S3-Leitlinie insbesondere für die in Tabelle 1 dargestellten Indikationen empfohlen (Schönhofer et al., 2008b). Weitere Indikationen mit geringerer Evidenz durch kontrollierte Studien sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 1: Indikationen der NIV mit hoher Evidenz
(modifiziert nach Schönhofer et al., 2008b)

COPD-Exazerbation
Akutes kardiogenes Lungenödem
Akute respiratorische Insuffizienz beim immunsupprimierten Patienten
Weaning bei zuvor intubierten Patienten mit COPD

Tabelle 2: Indikationen der NIV mit geringerer Evidenz
(modifiziert nach Schönhofer et al., 2008b)

Postoperatives respiratorisches Versagen
Vermeidung eines Extubationsversagens
Anweisung, nicht zu intubieren
Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
Trauma
Zystische Fibrose

Bei Patienten mit exazerbierter COPD konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung von NIV das Risiko einer invasiven Beatmung sinkt, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Krankenhaus-Mortalität reduziert werden, sich die Atemfrequenz vermindert sowie eine Verbesserung der Blutgase und des pH eintreten (Brochard et al., 1995; Celikel et al., 1998; Lightowler et al., 2003). Die inspiratorische Atembemühung kann erheblich gesenkt werden, wodurch es zu einer Regeneration der Atemmuskulatur kommen kann (Lightowler et al., 2003).

Die Initiierung einer nicht-invasiven positiven Druckbeatmung (NPPV) mit dem Ziel der Reduktion einer bestehenden Hyperkapnie führt bei COPD-Patienten mit ventilatorischer Insuffizienz zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens (Köhnlein et al., 2014).

Bei Patienten mit kardiogenem Lungenödem gehört die NIV zur Standardtherapie und wird in 80% der Fälle genutzt (Rialp Cervera et al., 2014). Hierdurch kann ein frühzeitiger Rückgang der Symptomatik erreicht werden (Rialp Cervera et al., 2014). Durch die Beatmung mit positiven Drücken vermindern sich der venöse Rückstrom und die Vorlast des rechten Ventrikels sowie sekundär, durch eine Minderung des transmuralen Drucks, die Nachlast des linken Ventrikels (Rialp Cervera et al., 2014). Durch die oben beschriebenen Mechanismen kommt es zu einer Verbesserung des Herzzeitvolumens sowie der Kontraktilität des Myokards (Rialp Cervera et al., 2014). Durch verbesserte Rekrutierung von Alveolen kommt es zu einer verbesserten alveolären Ventilation, einer erhöhten funktionellen Residualkapazität, einer gesteigerten Compliance der Lunge und einer verbesserten Oxygenierung (Rialp Cervera et al., 2014). Zusätzlich kommt es zu einer Abnahme der intrapulmonalen Shunts sowie der Atemarbeit (Rialp Cervera et al., 2014). Durch NIV kommt es bei Patienten mit einem akuten kardiogenen Lungenödem zu einer signifikanten Verbesserung von respiratorischer Azidose und Hyperkapnie (Gray et al., 2008). Die Mortalität und die Erfordernis zur invasiven Beatmung sinken (Masip et al., 2005).

Bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom wird die NIV über eine nasale Maske seit den 1980er Jahren zur außerklinischen Beatmung verwendet (Mehta und Hill, 2001).

Patienten, die bronchoskopiert werden müssen, können mit Hilfe von NIV oxygeniert werden (Antonelli et al., 2002; Baumann et al., 2011). Bei der Bronchoskopie von Patienten mit akuter Hypoxämie zeigte sich, dass die NIV der Sauerstoffsufflation per Venturimaske in Bezug auf den Gasaustausch peri- und postinterventionell überlegen ist, ebenso zeigten sich die Vitalparameter peri- und postinterventionell stabiler (Antonelli et al., 2002).

Die NIV eignet sich somit sowohl zur Beatmung im häuslichen, als auch im stationären Umfeld.

Die invasive Beatmung kann zum einen geplant, zum Beispiel im Rahmen der Allgemeinanästhesie bei Operationen, zum anderen auch notfallmäßig erfolgen (Batra und Mathew, 2005). Indikationen für den Beginn einer invasiven Beatmung stellen unter anderem die Bewusstseinsbeeinträchtigung mit Ausfall von Schutzreflexen sowie die Entlastung der Atempumpe bei Erschöpfung der Atemhilfsmuskulatur dar (Krucher, 2010). Eine Auflistung der Indikationen zur invasiven Beatmung findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Notfallindikationen der invasiven Beatmung
(modifiziert nach Batra und Mathew, 2005)

Atemwegsobstruktion
Mangelnde Oxygenierung (Hypoxämie)
Mangelnde Ventilation (Hyperkapnie)
Reanimation
Bewusstseinsbeeinträchtigungen (Glasgow Coma Scale < 8)
Lungenkontusionen

1.2.3 Komplikationen und Kontraindikationen

Die Applikation von Sauerstoff ist eine der meistgenutzten Therapien in der Medizin. Die Anwendung von Sauerstoff ist jedoch aufgrund von möglichen Komplikationen und Kontraindikationen nicht immer indiziert. Dabei müssen die allgemeinen Komplikationen und Kontraindikationen von den jeweils für die Applikationsform spezifischen Komplikationen und Kontraindikationen unterschieden werden.

Wie bereits berichtet, führt die Langzeitsauerstofftherapie bei COPD-Patienten zu einer Verlängerung des Überlebens. Die Applikation hoher Sauerstoffgaben ist jedoch, besonders bei der akuten COPD-Exazerbation, nicht indiziert (Austin et al., 2010). In der Studie von Austin et al. zeigte sich, dass bei Patienten mit COPD die Gabe einer hohen Sauerstoffkonzentration im Vergleich zu der Gabe eines Gasgemisches mit niedriger Sauerstoffkonzentration zu einer erhöhten Mortalität und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Erfordernis zur invasiven Beatmung führte. Als Ursachen hierfür sind die Verminderung des Atemantriebs und die Verschlechterung des Ventilations-Perfusions-Koeffizienten anzunehmen. Eine geringer dosierte Sauerstoffgabe, die zu einer Sauerstoffsättigung von 88% bis 92% führte, senkte die Mortalität sowie das durch die Hyperkapnie resultierende Azidoserisiko signifikant (Austin et al., 2010).

Auch bei anderen Erkrankungen ist eine uneingeschränkte Sauerstoffgabe nicht indiziert. Rønning und Guldvog konnten zeigen, dass bei Patienten mit leichtem bis moderatem Schlaganfall und normoxämischen Werten der Verzicht auf eine Sauerstoffinsufflation das 12-Monats-Überleben signifikant erhöhte (Rønning und Guldvog, 1999).

Bei Patienten mit Herzinfarkt und Normoxämie führte die Gabe von hohen Sauerstoffmengen zu einer erhöhten Rate an Myokardverletzungen, Reinfarkten sowie Arrhythmien (Shuvy et al., 2013). Ursächlich sind aller Wahrscheinlichkeit nach die von Iscoe et al. beschriebenen Beobachtungen in ihrer Publikation über iatrogene Hyperoxämie, die durch eine Sauerstoffsupplementation bei normoxämischen Patienten verursacht wurde: Das Resultat einer Hyperoxämie sind Vasokonstriktionen vor allem von

Zerebralarterien, Nierenarterien und Koronararterien, welche mit einer Minderperfusion und einem erhöhten peripheren Widerstand der betreffenden Organe einhergehen (Iscoe et al., 2011).

Asfar et al. beobachteten in ihrer Studie an gesunden, normoxämischen Probanden, dass die Gabe von reinem Sauerstoff über 6 bis 25 Stunden zu klinischen wie histologischen Zeichen einer Tracheitis sowie einer Alveolitis führte (Asfar et al., 2015). Gleichzeitig kommt es zu einer Verminderung des Herzminutenvolumens sowie einer Verminderung der systemischen Vasokonstriktion (Asfar et al., 2015). Weitere Folgen eines erhöhten FiO_2 können die Generierung von freien Radikalen, Induzierung von interstitieller Fibrose, Atelektasen, Tracheobronchitis, Neutrophileninfiltration sowie eine Beeinträchtigung der natürlichen Immunantwort sein (Suzuki et al., 2014). Die Sauerstoffgabe sollte daher nur bei Patienten mit Hypoxämie oder Patienten mit Risiko einer Hypoxämie, zum Beispiel im Rahmen von Interventionen, erfolgen (Iscoe et al., 2011). Suzuki et al. beobachteten in ihrer Studie, dass das Erreichen einer Sauerstoffsättigung von 90% bis 92% gegenüber einer höheren Sauerstoffsättigung zu einer Reduktion der Inzidenz des Organversagens sowie einem niedrigeren Laktatspiegel führte (Suzuki et al., 2014). Aktuelle Publikationen empfehlen daher, eine möglichst niedrige inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) zu nutzen: das Erreichen einer Sauerstoffsättigung von 100% ist nicht zielführend (Asfar et al., 2015).

Besondere Aspekte für die HFNC, NIV und die invasive Beatmung werden im Folgenden beleuchtet:

Die HFNC-Therapie ist nicht für jeden Patienten die geeignete Therapieform. Sztrymf et al. zeigten in ihrer Studie, dass bei Patienten mit persistierender thorakoabdomineller Asynchronität unter HFNC-Therapie eine Intubation im Verlauf nicht vermieden werden konnte. Zusätzlich konnte bei dieser Patientengruppe keine Verminderung der Atemfrequenz unter Therapie beobachtet werden (Sztrymf et al., 2011). Eine niedrige Sauerstoffsättigung innerhalb der ersten Stunde nach der Initiierung von HFNC schien ebenfalls ein Prädiktor für einen mangelnden Erfolg der HFNC zu sein (Sztrymf et al., 2011). Patienten, die bereits vor Initiierung von HFNC mit Vasopressoren behandelt

wurden, zeigten in der Studie von Rello et al. ebenfalls kein erfolgreiches Ansprechen auf eine High-Flow-Sauerstofftherapie, so dass es in allen Fällen im Verlauf zu einer Intubation kam (Rello et al., 2012).

Die NIV-Therapie kann ebenfalls nicht bei jedem Patienten angewendet werden. Die aktuelle S3-Leitlinie listet die Kontraindikationen der NIV auf (Schönhofer et al., 2008a). Eine Übersicht zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Absolute und relative Kontraindikationen der NIV
(modifiziert nach Schönhofer et al., 2008a)

Absolute Kontraindikationen
- Fehlende Spontanatmung
- Schnappatmung
- Fixierte/funktionelle Verlegung der Atemwege
- Gastrointestinale Blutung
- Ileus
Relative Kontraindikationen
- Koma
- Massive Agitation
- Starker Sekretverhalt trotz Bronchoskopie
- Schwergradige Hypoxämie oder Azidose (pH<7,1)
- Hämodynamische Instabilität
- Anatomische/subjektive Interface-Inkompatibilität
- Zustand nach oberer gastrointestinaler Operation

Komplikationen der NIV ergeben sich unter anderem durch die Masken, die dicht auf dem Gesicht aufsitzen müssen. Hierdurch kann es zu Druckulcera im Gesicht kommen (Meduri et al., 1996; Schönhofer et al., 2008a). In einer von Meduri et al. durchgeführten Studie bekamen 13% der Patienten eine Gesichtshautnekrose, welche innerhalb einer Woche spontan ausheilte (Meduri et al., 1996). Sitzt die Maske jedoch nicht dicht genug auf dem Gesicht auf, so kommt es zu Leckagen, die das System stören (Schönhofer et al., 2008a). Bedingt durch die mangelnde Lenkbarkeit des Luftstroms direkt in die Lunge kann es komplizierend zu Aerophagie mit Überblähung des Magens kommen (Schönhofer et al., 2008a).

Bei der invasiven Beatmung können sich bezüglich eines bestimmten Zugangs aus anatomischen Besonderheiten relative Kontraindikationen ergeben. So sollte bei nasalen Prozessen eine nasale Intubation vermieden

werden (Batra und Mathew, 2005). Bei Erkrankungen wie der akuten Epiglottitis, Schädel-Basis-Frakturen, laryngealem Trauma und Abszessen sollte grundsätzlich der Larynx während der Intubation dargestellt werden (Batra und Mathew, 2005). Absolute Kontraindikationen gibt es mit Ausnahme einer Patientenanordnung, nicht zu intubieren, nicht.

Als Komplikationen einer Intubation können in seltenen Fällen nasopharyngeale Blutungen, Larynxverletzungen, retropharyngeale Perforationen und Sinusitiden auftreten (Batra und Mathew, 2005). Das Risiko für eine nosokomiale Pneumonie (ventilatorassoziierte Pneumonie) liegt unter invasiver Beatmung zwischen 9% und 41% und ist somit im Vergleich zur NIV deutlich erhöht (Schönhofer et al., 2008a; Larsen und Ziegenfuß, 2013c). Weitere mögliche Folgen einer maschinellen Beatmung sind die Atrophie der Atemmuskulatur sowie die beatmungsinduzierte Lungenschädigung (ventilator induced lung injury, VILI) (Marino, 2008a; Marino 2008b).

1.3 Die Bronchoskopie

Die Bronchoskopie dient der Inspektion der Atemwege und eventuell vorhandener Veränderungen, deren Behandlung und der Entnahme von Probenmaterial zur diagnostischen Untersuchung (Dobbertin, 2012a).

1.3.1 Geschichte der Bronchoskopie

Einen Überblick über die Geschichte der Bronchoskopie gibt Dobbertin: Die Ursprünge der modernen Bronchoskopie finden sich im 19. Jahrhundert. 1897 führte Gustav Killian die erste starre orotracheale Bronchoskopie durch. Bereits 1941 begannen Holinger und Brubaker mit der Entwicklung von Geräten zur Foto- und Filmdokumentation (Dobbertin, 2012b). Die Entwicklung von Stablinsen für die starre Bronchoskopie nahm ihren Ursprung 1960 (Dobbertin, 2012b). Anfang der 1960er Jahre entwickelte Shigeto Ikeda das flexible Bronchoskop (Ikeda et al., 1968). 1987 begann Asahi Pentax Corporation die ersten Prototypen der Chip-Videoskope zu entwickeln (Dobbertin, 2012b).

1.3.2 Indikationen

Die häufigste Indikation für eine Bronchoskopie stellt ein auffälliger Röntgenbefund dar, wobei die Bronchoskopie diagnostischen und therapeutischen Zwecken dient (Markus et al., 2000; Dobbertin, 2012a). Die Bronchoskopie dient nicht nur der Betrachtung der Atemwege, zusätzlich können spezielle Untersuchungen über das Bronchoskop durchgeführt werden. Eine Auflistung spezieller Untersuchungsmethoden findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Untersuchungstechniken der Bronchoskopie
(modifiziert nach Häussinger et al., 2004)

Untersuchungstechnik	Indikation
Bürstenbiopsie	Materialgewinnung intrapulmonaler Lungenbefunde
Katheterabsaugung	Materialgewinnung intrapulmonaler Lungenbefunde
Biopsie im einsehbaren Bereich	Entzündungen und Karzinosen der Mukosa, histologische Untersuchungen bei Tumorverdacht, Sarkoidose, Tuberkulose
Transtracheale/transbronchiale Punktionen	Materialgewinnung aus Lymphknoten, Tumorpunktion bei sichtbarer Stenosierung des tracheobronchialen Systems, Punktion von Mediastinalzysten
Transbronchiale Herdpunktion	Materialgewinnung intrapulmonal gelegener Tumore
Transbronchiale Lungenbiopsie	Materialgewinnung bei disseminierten Lungenerkrankungen, Pneumonie, Tuberkulose, Tumoren
Broncho-alveoläre Lavage	Diffuse Lungenparenchymerkrankungen, Alveolarproteinose, lokalisierte und generalisierte Infektionen, broncho-alveoläres Karzinom, Karzinose
Bronchographie	Untersuchung der Operabilität von Bronchiektasen, Fehlbildungen, Pleuraempyem, vor rekanalisierenden Maßnahmen bei Bronchusstenosen

Die häufigsten Indikationen zur Bronchoskopie sind der Verdacht auf tumoröse Prozesse, die Abklärung von Hämoptysen, Infektionen der Atemwege und Pneumonien, die Sekretabsaugung und die Abklärung interstitieller Prozesse (Markus et al., 2000). Die Häufigkeiten spiegeln sich sowohl in den Ranglisten der häufigsten Indikationen in Deutschland, als auch der häufigsten Indikationen in Nordamerika wieder (Prakash et al., 1991; Markus et al., 2000). Eine Auflistung von möglichen Indikationen für eine Bronchoskopie findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Indikationen zur Bronchoskopie

(modifiziert nach Markus et al., 2000; Häussinger et al., 2004; Dobbertin, 2012a)

Diagnostische Zwecke
- Pathologisch veränderte Lungenfunktion in Verbindung mit einer entsprechenden Symptomatik des Patienten
- Verdacht auf (Fremdkörper-) Aspiration
- Auskultatorisch einseitiger Lungenbefund (Atelektase, Sekretverhalt)
- Hämoptysen/Hämoptoe
- Chronischer Husten
- Husten nach Nahrungs-/Flüssigkeitsaufnahme (Verdacht auf eine ösophago-tracheale Fistel)
- Dyspnoe unklarer Genese
- Mediastinalemphysem/Pneumothorax nach Manipulation (Trauma, Intubation, endoskopische Untersuchung)
- Rezidivierende Bronchitis zur Indikationsstellung eines erneuten Therapiebeginns
- Tumorsuche
- Heiserkeit (Verdacht auf Rekurrensparese)
- Verdacht auf Tuberkulose
- Verdacht auf Sarkoidose
- Kontrollen nach Lungentransplantation
- Verdacht auf nosokomiale Pneumonie bei hospitalisierten Patienten/ Pneumonie bei immunsupprimierten Patienten
- Bronchiale Endosonographie
Therapeutische Zwecke
- Blutstillung
- Entfernung pathologischer bronchialer Inhalte und pathologischen Gewebes
- Rekanalisierung stenosierter Bronchialabschnitte durch Stents oder Bougierung
- Bronchoskopische Brachytherapie in der Tumorbehandlung
- Endobronchiale Laserbehandlung

1.3.3 Kontraindikationen

In einer akut lebensbedrohlichen Situation bestehen laut aktueller Leitlinie zur Tracheo-Bronchoskopie keinerlei Kontraindikationen für eine therapeutische Bronchoskopie (Häussinger et al., 2004; Schmidt et al., 2015). In nicht lebensbedrohlichen Situationen bestehen sowohl für die elektive diagnostische als auch die elektive therapeutische Bronchoskopie Kontraindikationen (Häussinger et al., 2004; Larsen und Ziegenfuß, 2013d; Schmidt, et al., 2015). Für eine Auflistung von relativen Kontraindikationen für eine Bronchoskopie sowie einer transbronchialen Biopsie siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Relative Kontraindikationen der Bronchoskopie und Biopsie

(modifiziert nach Häussinger et al., 2004; Larsen und Ziegenfuß, 2013d; Schmidt et al., 2015)

Kontraindikationen der Bronchoskopie	Ursache
- Asthma bronchiale	Auslösung von Bronchospasmen
- Instabile Angina pectoris/ frischer Myokardinfarkt	Hypoxämierisiko, Auslösung von Herzrhythmusstörungen, erhöhter Sauerstoffbedarf bei Tachykardie
- Herzrhythmusstörungen	Aggravation der Symptomatik
- Vorbestehende nicht korrigierbare Hypoxämie	Risiko der Hypoxämieaggravierung unter Bronchoskopie
- Hirndrucksymptomatik	
Kontraindikationen der transbronchialen Biopsie	Ursache
- Hämorrhagische Diathese, Thrombopenie, Urämie	Erhöhtes Blutungsrisiko
- Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern	Erhöhtes Blutungsrisiko
- Pulmonale Hypertonie	Erhöhtes Blutungsrisiko
- Beatmung mit hohem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP)	Gefahr des Pneumothorax
- Höhergradiges Lungenemphysem	

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und/oder frischem Myokardinfarkt sollte eine Bronchoskopie nur in dringenden Notfällen durchgeführt werden (Häussinger et al., 2004). Grund hierfür ist unter anderem das Vermeiden einer Tachykardie, welche zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards führt, wodurch die myokardiale Ischämie verstärkt werden kann (Larsen und

Ziegenfuß, 2013d; Schmidt et al., 2015). Ein weiterer Grund ist, dass das Risiko der Entwicklung von lebensbedrohlichen kardialen Rhythmusstörungen bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen zunimmt (Schmidt et al., 2015). Eine Bronchoskopie im Anschluss an einen Myokardinfarkt sollte daher frühestens vier Wochen nach dem Ereignis durchgeführt werden, sofern keine dringende Indikation vorliegt (Häussinger et al., 2004). Um das Blutungsrisiko bei Patienten, die elektiv unter Bronchoskopie biopsiert werden müssen, zu senken, ist darauf zu achten, dass der Patient eine normale Gerinnung (normale partielle Thromboplastinzeit, normaler Quick/ INR und eine Thrombozytenzahl $>50.000/\mu\text{l}$) aufweist (Häussinger et al., 2004).

1.3.4 Broncho-alveoläre Lavage (BAL)

Die broncho-alveoläre Lavage dient zumeist diagnostischen Zwecken. Die erste broncho-alveoläre Lavage wurde 1974 von Reynolds durchgeführt (Dobbertin et al., 2012). Über den Arbeitskanal des Bronchoskops wird fraktioniert Flüssigkeit (sterile physiologische Kochsalzlösung) in das Bronchialsystem hineingegeben, welche anschließend direkt wieder aspiriert wird. Das Bronchoskop befindet sich dabei in Wedge-Position, in der das Bronchoskop möglichst weit in den Segmentbronchus vorgeschoben wird und diesen okkludiert (Dobbertin et al., 2012). Bei diffusen Prozessen gelten die Lingula sowie der Mittellappen als günstige Positionen für die BAL, da hier die eingespülte Flüssigkeit gut mit dem Bronchoskop abgesaugt werden kann (Dobbertin et al., 2012). Eine vollständige Absaugung der instillierten Flüssigkeit kann trotz optimaler Bedingungen nicht erreicht werden. Etwa 40% bis 50% der Flüssigkeit verbleiben in den Alveolen und werden vom Lungengewebe resorbiert (Dobbertin et al., 2012). Die rückgewonnene Flüssigkeit kann anschließend zytologisch, differentialzytologisch, mikrobiologisch und serologisch untersucht werden.

1.3.5 Komplikationen

Komplikationen bei der Bronchoskopie können sowohl durch die Untersuchung selbst, als auch durch die Sedierung auftreten. Unter Bronchoskopie kann es zu einer Hypoxämie bis hin zur Beatmungspflichtigkeit kommen (Häussinger et al., 2004; Schmidt et al., 2015). Dies gilt insbesondere für Patienten, die eine BAL erhalten (Albertini et al., 1974). Weitere Komplikationen, die unter Bronchoskopie auftreten können, sind Blutungen, Herzrhythmusstörungen, Hypotension, Läsionen und Perforationen von Trachea und Bronchus, Pneumothoraces, Broncho- und/ oder Laryngospasmen, Larynxödeme sowie Larynxverletzungen (Häussinger et al., 2004; Schmidt et al., 2015). Besonders bei Patienten mit einem bekannten Asthma bronchiale kann eine bronchoskopische Untersuchung einen Broncho- oder Laryngospasmus auslösen (Larsen und Ziegenfuß, 2013d).

Des Weiteren kann es in seltenen Fällen zu einer Verschleppung von Keimen in das Bronchialsystem mit daraus resultierender Infektion kommen (Häussinger et al., 2004; Larsen und Ziegenfuß, 2013d).

Wird unter der Bronchoskopie eine transbronchiale Lungenbiopsie durchgeführt, so tritt in durchschnittlich 5% der Fälle ein Pneumothorax auf, bei 3% der Patienten kommt es zum Auftreten von Blutungen (Larsen und Ziegenfuß, 2013d). Laut Häussinger et al. steigt das Blutungsrisiko je nach Grunderkrankung an: Bei pulmonaler Hypertonie steigt das Risiko von Blutungen auf 15%, bei immunsupprimierten Patienten auf 25% an. Bei urämischen Patienten ist eine Zunahme des Blutungsrisikos um 45% zu beobachten (Häussinger et al., 2004).

Markus et al. zeigten, dass die Inzidenz von Komplikationen im Rahmen einer Bronchoskopie im Mittel bei 2,7% liegt. Bei 4,6% der Patienten traten kleinere Komplikationen (geringe Hypoxämie, Blutungen <50 mL, Arrhythmie), bei 0,7% schwere Komplikationen (Blutungen >50 mL, Beatmungspflichtigkeit, Pneumothorax) auf (Markus et al., 2000). Das Bronchoskopie-assoziierte Mortalitätsrisiko lag bei 0,02% (Markus et al., 2000).

Komplikationen welche durch die Anästhesie verursacht werden können, sind:

- allergische Reaktionen auf das Lokalanästhetikum (Häussinger et al., 2004)
- Atemdepression und respiratorische Insuffizienz unter intravenöser Sedierung (Häussinger et al., 2004)

Spätkomplikationen, welche im Anschluss an eine Bronchoskopie auftreten können, beinhalten Heiserkeit, Hustenreiz, Halsschmerzen sowie Fieber (Häussinger et al., 2004).

1.4 Arbeitshypothese und Fragestellung

Kritisch kranke Patienten mit Indikation zur Bronchoskopie haben ein erhöhtes Risiko für hypoxämie-assoziierte Komplikationen (Albertini et al., 1974).

Die nicht-invasive Beatmung (NIV) ist eine Standardtherapie in der Behandlung der hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz (Meduri et al., 1996; Antonelli et al., 1998; Antonelli et al., 2003; Schönhofer et al., 2008a). Bisherige Studien zeigten, dass die NIV bei wachen hypoxämischen Patienten hilfreich ist, um einer Verschlechterung des Gasaustausches unter Bronchoskopie vorzubeugen (Antonelli et al., 2002; Antonelli et al., 2003; Chiner et al., 2005; Baumann et al., 2011).

Die High-Flow-Sauerstofftherapie via nasaler Kanüle (HFNC), die zunächst in der Pädiatrie und hier vor allem in der Neonatalmedizin eingesetzt wurde, entwickelt sich zunehmend zu einer alternativen Applikationsform des Sauerstoffs in der Erwachsenenmedizin (Lee et al., 2013). Die Vorteile der Sauerstoffapplikation mit hohem Fluss via nasaler Kanüle liegen im Vergleich zu einer Sauerstoffapplikation über Mund-Nasen-Masken unter anderem in ihrem Komfort und der damit erhöhten Compliance (Tiruvoipati et al., 2010).

In einer Studie zum Thema der Bronchoskopie unter HFNC zeigten Lucangelo et al., dass Patienten, die während einer Bronchoskopie eine Sauerstoffapplikation von 60 L/min bekamen, im Vergleich zu Patienten mit Flussraten von 40 L/min oder der Sauerstoffgabe über Venturi-Maske, eine bessere Oxygenierung aufwiesen (Lucangelo et al., 2012). Jedoch wies in dieser Studie keiner der eingeschlossenen Patienten eine hypoxämische respiratorische Insuffizienz auf, da dies ein Ausschlusskriterium darstellte

(Lucangelo et al., 2012). Eine inzwischen publizierte Fallserie berichtet über fünf Patienten, die eine akute respiratorische Insuffizienz unterschiedlicher Genese aufwiesen und erfolgreich unter HFNC bronchoskopiert werden konnten (Miyagi et al., 2014).

Es wurde daher eine prospektive randomisierte Studie entwickelt und durchgeführt, um bei Patienten mit akuter hypoxämischer Insuffizienz die Bronchoskopie unter HFNC mit der Bronchoskopie unter NIV zu vergleichen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte prospektive Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit Hypoxämie und Indikation zur Bronchoskopie, die in der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt wurden. In einem Arm erhielten die Patienten vor, während und nach der Bronchoskopie eine Sauerstoffapplikation über NIV, in dem anderen Arm eine Sauerstoffapplikation über HFNC. Vor, während und nach der Bronchoskopie wurden in definierten Zeitabständen Blutgasanalysen durchgeführt sowie die Vitalparameter erhoben. Die Randomisierung erfolgte durch eine computergenerierte Sequenz, die in undurchsichtigen Briefumschlägen verschlossen aufbewahrt wurde. Die Patientenzahl wurde so kalkuliert, dass eine Differenz in der minimalen Sauerstoffsättigung unter flexibler Bronchoskopie von 3% mit einem Alphafehler von 0,05 und einer Power von 0,8 detektiert werden kann.

Die Studienregistrierung erfolgte am 30. Mai 2013 bei Clinicaltrials.gov unter der Nummer NCT01870765. Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg gab am 25. Juni 2013 nach Überprüfung des Studienprotokolls in Abstimmung mit der überarbeiteten Deklaration von Helsinki vom Oktober 2008 ihre Zustimmung zur Durchführung der Studie.

2.2 Patientenkollektiv

In die Studie wurden 40 konsekutive hypoxämische Patienten, die in der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt wurden, und bei denen eine Bronchoskopie indiziert war, eingeschlossen. Der Studienzeitraum erstreckte sich von Juli 2013 bis einschließlich Dezember 2013. Alle Patienten lagen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und der Durchführung der Bronchoskopie auf einer der zehn Intensivstationen der Klinik für Intensivmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Die Schwere der Oxygenierungsstörung wurde anhand des Horovitz-Index bestimmt. Ein Horovitz-Index unter 300 mm Hg zeigt dabei eine Hypoxämie an.

Die Indikation zur Durchführung der Bronchoskopie wurde von den behandelnden Ärzten der jeweiligen Intensivstation gemäß aktueller Leitlinien gestellt.

Aufgeklärt wurde der Patient oder sein Betreuer über die Bronchoskopie und die Durchführung derselben im Rahmen eines Studienprotokolls. Zu Beidem gab der Patient oder sein gesetzlicher Betreuer eine schriftliche Einwilligung.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind tabellarisch in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg - Vollendetes 18. Lebensjahr - Indikation zur Bronchoskopie - Vorliegende schriftliche Einwilligung zur Bronchoskopie und Studienteilnahme
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Invasive Beatmung - Kontraindikationen für NIV - Kontraindikationen für HFNC - Blockierter Nasopharynx

Die Schwere der Krankheit wurde mittels des Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) klassifiziert (Le Gall et al., 1993).

2.4 Outcome-Parameter

Primärer Outcomeparameter war die niedrigste, pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung während der Bronchoskopie.

Zu den sekundären Outcomeparametern zählten eine Änderungen in den Blutgasen innerhalb von 50 Minuten nach Ende der Bronchoskopie, die Indikation zur Intubation innerhalb von 8 Stunden nach Ende der Bronchoskopie sowie zu jedem anderen Zeitpunkt während des Intensivstationsaufenthaltes.

2.5 High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC)

HFNC erfolgte mittels Optiflow™-Systems über eine Nasenkanüle, Größe M, der Firma Fisher & Paykel Healthcare limited (Auckland, Neuseeland), die mit Hilfe eines elastischen Bandes am Kopf fixiert wurde. Eine Darstellung der Bronchoskopie unter HFNC findet sich in Abbildung 2.



Abbildung 2: Bronchoskopie unter HFNC

Der Sauerstofffluss wurde auf 50 L/min eingestellt. Fünf Minuten vor Beginn der Bronchoskopie wurde die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) auf 1,0 erhöht und während des gesamten Bronchoskopiezeitraumes bei einer FiO_2 von 1,0 belassen. Nach Abschluss der Bronchoskopie erfolgte die sukzessive Reduktion der FiO_2 mit dem Ziel einer SpO_2 von zumindest 90%.

2.6 Nicht-invasive Beatmung (NIV)

Die NIV erfolgte mittels Mund-Nasen-Maske der Firma Medisize (Neunkirchen-Seelscheid, Deutschland), die durch elastische Bänder am Kopf fixiert wurde. Um die Bronchoskopie trotz NIV-Maske durchführen zu können, wurde zwischen die Maske und den Beatmungsschlauch ein Dreh-Konnektor eingefügt. Eine Illustration der Bronchoskopie unter NIV zeigt die Abbildung 3.



Abbildung 3: Bronchoskopie unter NIV

Für die Beatmung der Patienten wurde entweder ein spezifisch zur nicht-invasiven Beatmung konzipiertes Gerät (Carina[®], Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck) oder ein Standardbeatmungsgerät im nicht-invasiven Beatmungsmodus (EVITA Infinity[®] V500, Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck) verwendet. Die Auswahl des entsprechenden Gerätes geschah dabei nach Verfügbarkeit. Um eine optimale Beatmung des Patienten zu gewährleisten, wurden die Modi CPAP/ASB und BiPAP verwendet. Die inspiratorische Sauerstofffraktion wurde nach Beendigung der Bronchoskopie im Verlauf so gewählt, dass eine SpO₂ von zumindest 90% resultierte. Der inspiratorische Druck betrug hierbei 15 bis 20 cm H₂O, der positive endexpiratorische Druck (PEEP) betrug zwischen 3 und 10 cm H₂O, so dass eine adäquate Oxygenierung und Decarboxylierung erreicht wurde.

2.7 Bronchoskopie und broncho-alveoläre Lavage (BAL)

Die Durchführung der Bronchoskopie oblag einem erfahrenen Pneumologen (>200 durchgeführte Bronchoskopien).

Nach Etablierung von NIV oder HFNC und 5-minütiger Präoxygenierung unter einer FiO₂ von 1,0 erfolgte die Bronchoskopie mit einem flexiblen fiberoptischen Gerät (BF-P60[™], Olympus, Japan).

Das Bronchoskop wurde durch den Mund eingeführt. Zum Geräteschutz bei orotrachealer Bronchoskopie erhielt der Patient unmittelbar vor Beginn der Bronchoskopie einen Beißschutzring eingesetzt. Dieser wurde mit einem elastischen Band am Kopf befestigt und direkt nach Beendigung der Bronchoskopie entfernt.

Zu Beginn erfolgte eine standardisierte Lokalanästhesie des Nasen-Rachen-Raumes mit *Xylocainspray* (10 mg/Sprühstoß, AstraZeneca GmbH, Wedel). Nach Einführen des Bronchoskops erfolgte die lokale Anästhesie des Larynx, der Trachea und des Bronchialsystems durch 5 mL 0,8 prozentigen Lidocains, welches in Portionen von je 1 mL durch den Arbeitskanal des Bronchoskops verabreicht wurde. Zusätzlich erfolgte nach standardisiertem Schema eine intravenöse Sedierung bestehend aus einer fraktionierten Gabe von einprozentigem Propofol.

Nach der Inspektion der Bronchialschleimhaut erfolgte für die mikrobiologische und zytologische Auswertung eine BAL mit 0,9 prozentiger steriler Kochsalzlösung. Die Menge der verwendeten Flüssigkeit war abhängig von der Anzahl der durchzuführenden diagnostischen Tests. Die Menge der ein- und ausgespülten Flüssigkeit wurde dokumentiert.

Die gewonnenen Proben wurden im Anschluss an die Bronchoskopie an das Institut für Mikrobiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf gesendet. Es erfolgten Untersuchungen auf Viren, Bakterien, Mykobakterien und Pilze.

Bei Verdacht auf eine maligne Erkrankung erfolgte die Einsendung von Material der BAL in das Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zur zytologischen Auswertung. Wurde bioptisches Material gewonnen, so wurde dieses ebenfalls an das Institut für Pathologie zur histologischen Aufarbeitung versandt.

Vor, während und nach der Bronchoskopie erfolgte ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter (Pulsoxymetrie, invasive Blutdruckmessung, EKG). Die Dauer der Bronchoskopie wurde definiert als Zeitraum zwischen Einspiegeln und Entfernen des Bronchoskops und ebenfalls dokumentiert.

2.8 Blutgasanalyse (BGA)

Blutgasanalysen erfolgten per Blutentnahme aus einem bereits liegenden arteriellen Zugang über die Arteria radialis oder Arteria femoralis. Die Analyse erfolgte direkt im Anschluss an die Entnahme auf Station über ein Blutgasanalyse-Gerät (ABL90 FLEX Analysator[®], Radiometer GmbH, Willich).

Zu Beginn der Datenerhebung wurde eine Ausgangs-BGA entnommen. Nach Etablierung von NIV oder HFNC wurde 15 Minuten später eine weitere BGA entnommen. Nach 5-minütiger Präoxygenierung unter einer FiO_2 von 1,0 erfolgte die dritte BGA. Direkt nach Beendigung der Bronchoskopie erfolgte eine weitere BGA. Überschritt die Bronchoskopie eine Dauer von 5 Minuten, so wurden unter der Bronchoskopie in 5-minütigen Abständen weitere Blutgasanalysen entnommen. Im Anschluss an die Bronchoskopie erfolgten über einen Zeitraum von 50 Minuten in 10-minütigen Abständen weitere

Blutgasanalysen. Der unmittelbare Beobachtungszeitraum endete 50 Minuten nach Beendigung der Bronchoskopie. In die Auswertung wurde zudem eine weitere BGA 24 Stunden nach Beendigung der Bronchoskopie mit einbezogen (Schema siehe Abbildung 4).

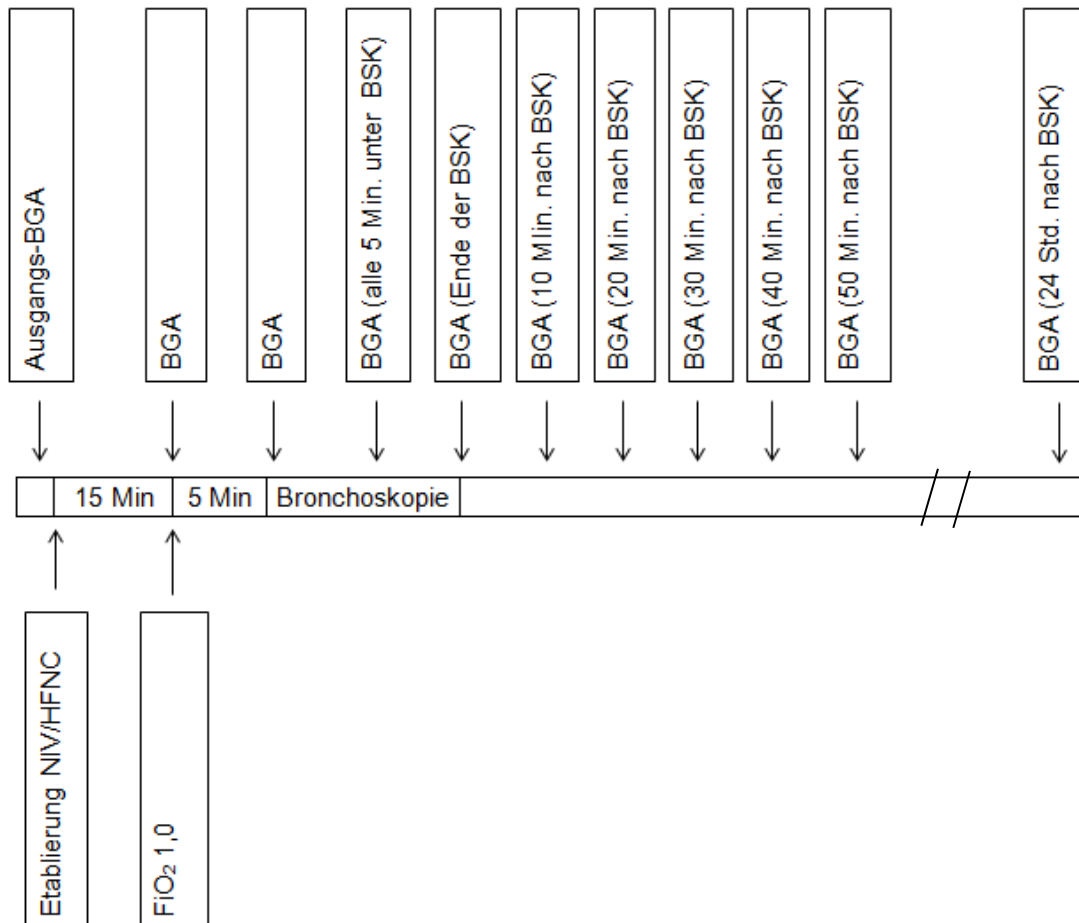


Abbildung 4: Schema der Blutgasanalysen (BGA) in Bezug auf die Bronchoskopie (BSK)

Die Auswertung der Blutgasanalyse erfolgte im Hinblick auf folgende Werte:

- PaO₂
- PaCO₂
- pH-Wert
- HCO₃⁻
- Base Excess
- PaO₂/FiO₂

2.9 Datenerfassung und Statistik

Für die Erfassung der vor, während und nach der Bronchoskopie erhobenen Daten wurde ein Dokumentationsbogen entwickelt, welcher sämtliche durchgeführte Blutgasanalysen inklusive Vitalparameter zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten festhielt. Eine Kopie des Dokumentationsbogens findet sich im Anhang (siehe Abbildung 13). Zusätzlich wurden das Alter des Patienten, die Form der Sauerstoffapplikation vor Studieneinschluss, die Menge der Sedierung, die minimale SpO₂ unter Bronchoskopie, die Bronchoskopiedauer sowie Besonderheiten in Bezug auf die durchgeführte Maßnahme festgehalten.

Zusätzlich zu den periprozedural gewonnenen Werten erfolgte die Dokumentation der folgenden, aus den Patientenakten entnommenen Daten:

- SAPS II-Score
- Laborparameter (Thrombozytopenie)
- Medikamentöse Therapie vor Beginn der Bronchoskopie (Immunsuppression, Katecholamine, Virustatika, Antimykotika, Antibiotika)
- Grunderkrankungen
- Begleiterkrankungen
- Bronchoskopieindikation
- Ergebnisse der BAL
- Therapieänderung aufgrund des Bronchoskopiebefundes
- Intubation nach der Bronchoskopie
- Exitus letalis

Die Datentabelle wurde in Microsoft Excel[®] (Microsoft Excel 2010, Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052-6399 USA) erstellt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS (Version 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Es erfolgte die Berechnung von Median und Spanne oder Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der oben aufgeführten Werte separat für beide Kohorten. Für normalverteilte Werte wurde der Student t-test, für nicht-normalverteilte Datenreihen der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für den Vergleich nominaler Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Tests angewendet. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte durch Berechnung der p-Werte. Ein p-Wert $<0,05$ galt als statistisch signifikant.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie wurden auf dem Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2014 als Poster präsentiert und in *Critical Care* publiziert (Simon et al., 2014).

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt erfüllten 44 Patienten die Einschlusskriterien während des Studienzeitraums. Zwei Patienten lehnten die Studienteilnahme ab. Zwei Patienten, die in die HFNC-Kohorte randomisiert wurden, tolerierten die HFNC aufgrund einer schweren Hypoxämie nicht. Es wurden somit 40 Patienten in die Studie eingeschlossen. Eine Zusammenfassung der Patientencharakteristika findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Patientencharakteristika

Patientencharakteristikum	NIV-Gruppe MW ± SD oder Anzahl (%)	HFNC-Gruppe MW ± SD oder Anzahl (%)	p-Wert
Geschlecht (m/w)	13/7 (65/35)	11/9 (55/45)	0,52
Alter (in Jahren)	68 ± 11	64 ± 12	0,28
SAPS-II-Score	46 ± 10	43 ± 13	0,39
Thrombozytopenie (<50 Mrd/L)	3 (15)	5 (25)	0,43
Immunsuppression	8 (40)	5 (25)	0,31
Katecholamintherapie	10 (50)	10 (50)	1,00
Antibiotika	17 (85)	19 (95)	0,29
Antimykotika	5 (25)	6 (30)	0,72
Virustatika	3 (15)	7 (35)	0,14
Hauptdiagnose			
Hämatologische Erkrankung	4 (20)	7 (35)	0,29
Sepsis	4 (20)	3 (15)	0,68
Bronchialkarzinom	2 (10)	3 (15)	0,63
Extrapulmonales solides Malignom	2 (10)	3 (15)	0,63
Leberzirrhose	1 (5)	1 (5)	1,00
Trauma	1 (5)	1 (5)	1,00
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (5)	1 (5)	1,00
Alveoläre Hämorrhagie	1 (5)	0 (0)	0,31
Ambulant erworbene Pneumonie	1 (5)	0 (0)	0,31
COPD	1 (5)	0 (0)	0,31
Pulmonal arterielle Hypertonie	1 (5)	0 (0)	0,31
AIDS	0 (0)	1 (5)	0,31
Ileumperforation	1 (5)	0 (0)	0,31

Bezüglich keinem der in Tabelle 9 dargestellten Parameter bestand ein signifikanter Unterschied. Die häufigste Indikation zur Bronchoskopie stellte in beiden Gruppen die nosokomiale Pneumonie, gefolgt von der ambulant erworbenen Pneumonie dar. Bezüglich der Indikationen zur Bronchoskopie siehe Tabelle 10.

Tabelle 10: Indikation zur Bronchoskopie

Indikation zur Bronchoskopie	NIV-Kohorte Anzahl (%)	HFNC-Kohorte Anzahl (%)	p-Wert
Nosokomiale Pneumonie	10 (50)	14 (70)	0,50
Ambulant erworbene Pneumonie	5 (25)	3 (15)	
Sekretverhalt	3 (15)	2 (10)	
Interstitielle Pneumopathie	1 (5)	0 (0)	
Alveoläre Hämorrhagie	1 (5)	0 (0)	
Pulmonale Raumforderung	0 (0)	1 (5)	

Zusammenfassend zeigte sich im statistischen Vergleich beider Kohorten in Bezug auf Patientencharakteristika und Indikationen zur Bronchoskopie kein signifikanter Unterschied.

3.2 Sauerstofftherapie bei Baseline

Bei Baseline wurde in der HFNC-Kohorte bereits bei 65% der Patienten Sauerstoff über eine HFNC appliziert. In der NIV-Kohorte war die HFNC-Therapie ebenfalls die am häufigsten genutzte Sauerstofftherapie bei Baseline. Für eine genaue Auflistung der bei Baseline genutzten Sauerstoffapplikationsformen siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Sauerstofftherapie bei Baseline

Sauerstofftherapie bei Baseline	NIV-Gruppe Anzahl (%)	HFNC-Gruppe Anzahl (%)	p-Wert
HFNC	9 (45)	13 (65)	0,23
Low-Flow-Sauerstofftherapie (Nasenbrille)	5 (25)	2 (10)	
NIV (CPAP/ASB)	4 (20)	2 (10)	
Low-Flow-Sauerstofftherapie (Mund-Nasen-Maske)	1 (5)	3 (15)	
NIV (BiPAP)	1 (5)	0 (0)	

Der Vergleich beider Kohorten hinsichtlich der Sauerstofftherapie vor Studieneinschluss zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,23$).

3.3 Toleranz der Prozedur

Sieben Patienten der Studie konnten nach lokaler Betäubung direkt bronchoskopiert werden. Dreiunddreißig Patienten erhielten zusätzlich zur Lokalanästhesie eine intravenöse Sedierung mit Propofol. Im Mittel erhielten die Patienten des NIV-Kollektivs 74 ± 36 mg Propofol zur Sedierung. Im HFNC-Kollektiv lag die mittlere Dosis an Propofol bei 96 ± 59 mg. Ein signifikanter Unterschied lag auch hier nicht vor ($p = 0,24$).

Die NIV-Kohorte wies eine mittlere Bronchoskopiedauer von $5,5 \pm 1,9$ Minuten auf. Die mittlere Bronchoskopiedauer in der HFNC-Kohorte betrug $5,0 \pm 2,7$ Minuten. Ein signifikanter Unterschied ergab sich bei einem p-Wert von 0,56 nicht.

Unter Bronchoskopie betrug die minimale pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung in der NIV-Gruppe $95 \pm 5\%$, in der HFNC-Gruppe $92 \pm 7\%$. Ein signifikanter Unterschied bestand im Vergleich der beiden Gruppen nicht ($p = 0,074$).

Während der Bronchoskopie wurden 13 Patienten (65%) der NIV-Gruppe im druckunterstützten Modus ventiliert. Sieben Patienten (35%) erhielten eine druckkontrollierte Beatmung.

Bei Studieneinschluss betrug die mittlere gemessene Sauerstoffsättigung in der HFNC-Gruppe $93 \pm 5\%$, in der NIV-Gruppe $95 \pm 4\%$ ($p = 0,22$). Am Ende der Bronchoskopie betrug die mittlere Sauerstoffsättigung in der NIV-Gruppe $98 \pm 3\%$, in der HFNC-Gruppe $96 \pm 3\%$ ($p = 0,19$). 50 Minuten nach Bronchoskopie zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Sauerstoffsättigung mit einer signifikant besseren Oxygenierung in der NIV-Gruppe ($SpO_2 = 96 \pm 2\%$) im Vergleich zu einer SpO_2 von $93 \pm 3\%$ in der HFNC-Gruppe ($p = 0,003$). Vierundzwanzig Stunden nach Bronchoskopie zeigte sich in der NIV-Gruppe eine mittlere Sauerstoffsättigung von $96 \pm 3\%$, in der HFNC-Gruppe von $94 \pm 4\%$ ($p = 0,15$). Eine Darstellung der Sauerstoffsättigung vor, während und nach der Bronchoskopie findet sich in Abbildung 5.

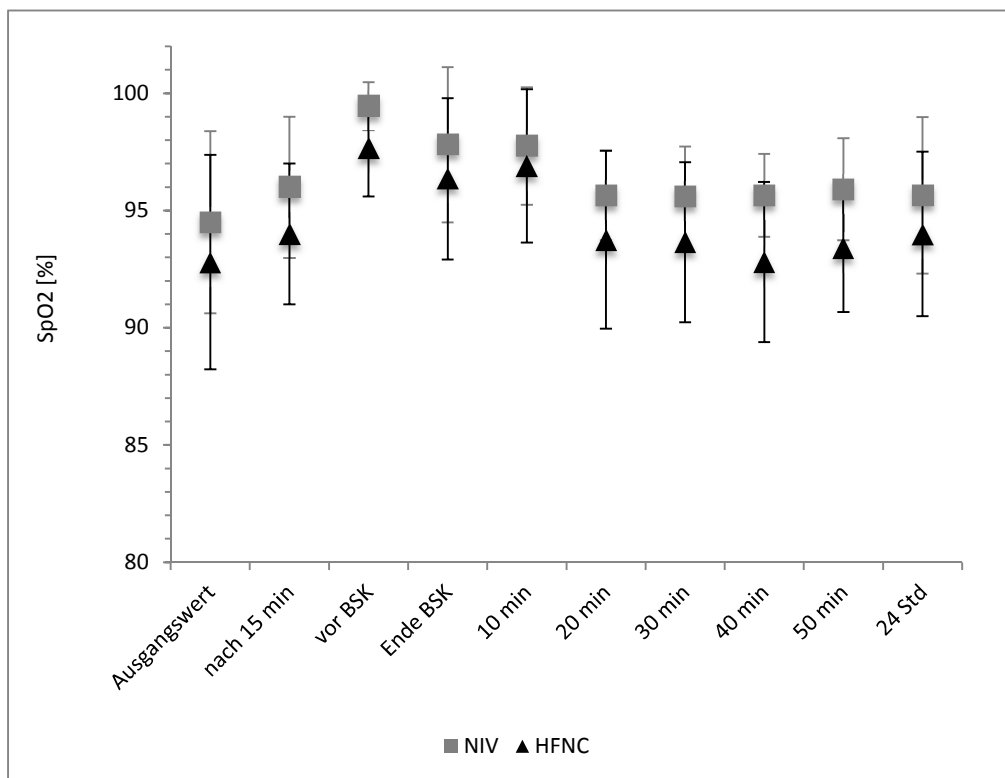


Abbildung 5: Entwicklung der SpO_2 vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK), angegeben als Mittelwert \pm SD

Ein Vergleich der beiden Gruppen im Hinblick auf den $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ zeigte in der Ausgangs-BGA keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,25$). Nach 15 Minuten NIV/HFNC zeigte sich anhand des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ eine signifikant bessere Oxygenierung in der NIV-Gruppe im Vergleich zur HFNC-Gruppe ($p = 0,002$). Im Vergleich der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Veränderungen innerhalb der einzelnen Gruppen, zeigt sich in der NIV-Gruppe nach 15 Minuten im Vergleich zur Baseline eine signifikant bessere Oxygenierung ($p = 0,04$). In der HFNC-Gruppe kam es zu keiner signifikanten Verbesserung der Oxygenierung ($p = 0,96$). Die signifikant bessere Oxygenierung des NIV-Kollektivs blieb während der gesamten Nachbeobachtungsperiode von 50 Minuten bestehen. Vierundzwanzig Stunden nach Beendigung der Bronchoskopie zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ im Vergleich der beiden Gruppen ($p = 0,29$). Eine Darstellung der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werte zeigt Abbildung 6.

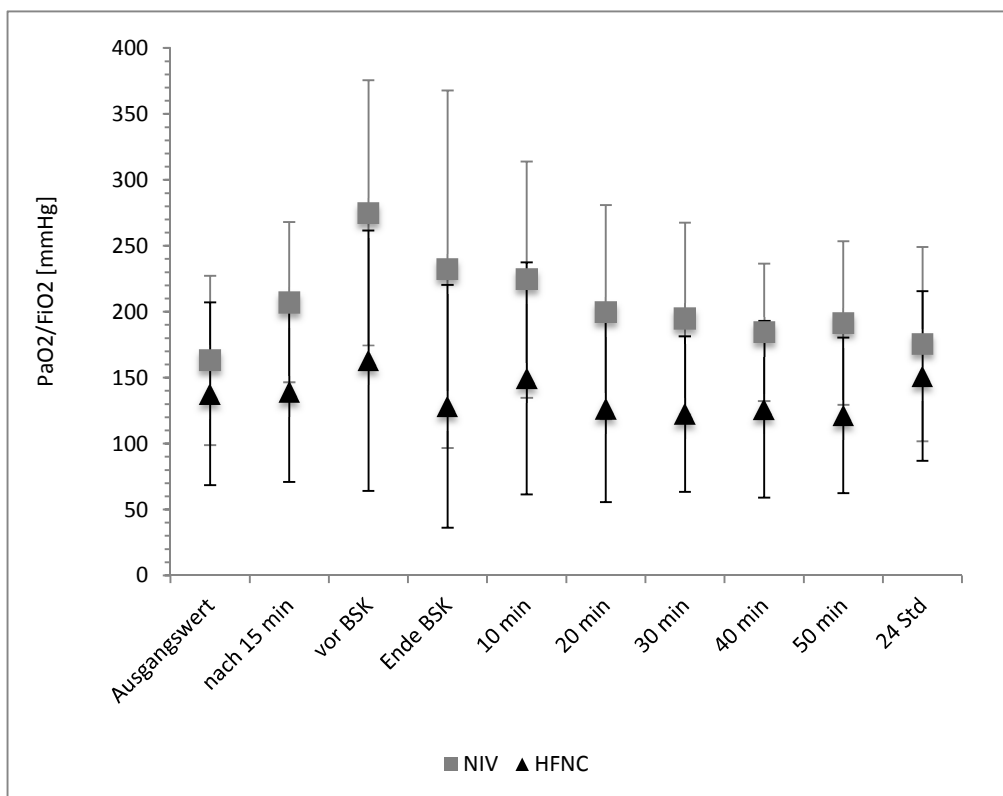


Abbildung 6: Entwicklung des Horowitz-Index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK), angegeben als Mittelwert \pm SD

Der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO₂) wies im Vergleich der beiden Gruppen bereits in der Baseline-BGA, trotz Randomisierung, einen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,01$), mit höheren PaCO₂-Werten in der NIV-Kohorte. Dieser Unterschied blieb bis zum Ende der Beobachtungsperiode von 50 Minuten nach Ende der Bronchoskopie bestehen. Ein Vergleich der Entwicklung der PaCO₂-Kurven beider Kohorten zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied. 24 Stunden nach Beendigung der Bronchoskopie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den PaCO₂-Werten ($p = 0,37$) mehr. Abbildung 7 zeigt den Verlauf des PaCO₂ im Beobachtungszeitraum.

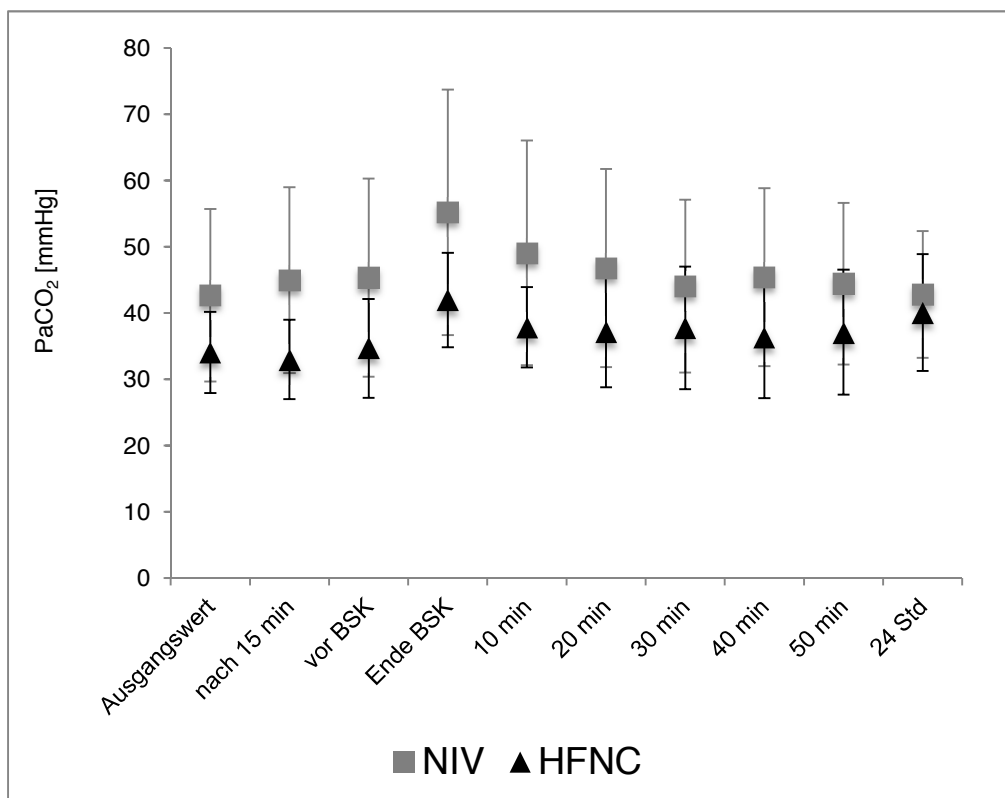


Abbildung 7: Entwicklung der PaCO₂ vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK), angegeben als Mittelwert \pm SD

Fünfzehn Minuten nach Etablierung der entsprechenden Sauerstoffapplikationsform zeigte sich die FiO_2 in der HFNC-Kohorte signifikant höher als in der NIV-Kohorte ($p = 0,04$). Auch nach Beendigung der Bronchoskopie zeigten sich in den folgenden 50 Minuten signifikante Unterschiede in der FiO_2 mit höherer FiO_2 in der HFNC-Gruppe (nach 10 Minuten $p = 0,003$, nach 20 Minuten $p = 0,0002$, nach 30 Minuten $p = 0,001$, nach 40 Minuten $p = 0,002$, nach 50 Minuten $p = 0,002$). 24 Stunden nach Beendigung der Bronchoskopie bestand kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Kohorten ($p = 0,59$). Abbildung 8 zeigt die Entwicklung der FiO_2 vor, während und nach der Bronchoskopie.

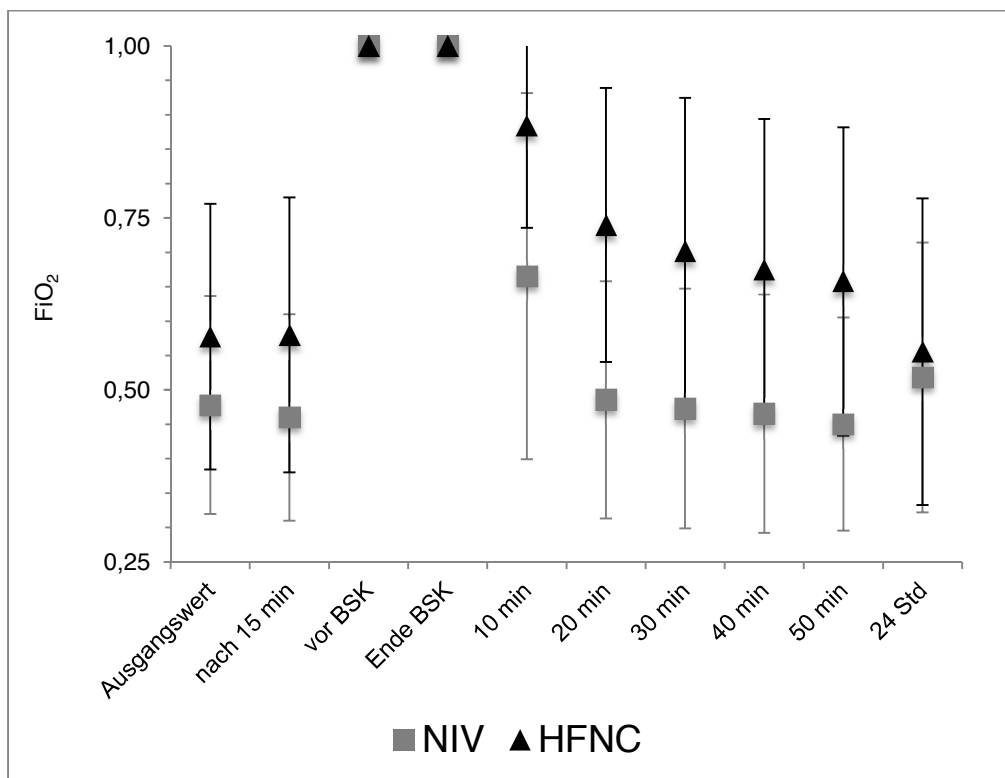


Abbildung 8: Entwicklung der FiO_2 vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK), angegeben als Mittelwert \pm SD

Die Herzfrequenz wies während des gesamten Studienzeitraumes keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf. Bei Baseline betrug die Herzfrequenz in der HFNC-Gruppe 101 ± 15 Schläge pro Minute, in der NIV-Gruppe 95 ± 14 Schläge pro Minute ($p = 0,27$). Am Ende der Bronchoskopie betrug die Herzfrequenz in der HFNC-Gruppe 100 ± 12 Schläge pro Minute, in der NIV-Gruppe 102 ± 21 Schläge pro Minute ($p = 0,69$). Auch am Ende des direkten Beobachtungszeitraumes von 50 Minuten zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,33$). Eine Darstellung der Entwicklung der Herzfrequenz zeigt Abbildung 9.

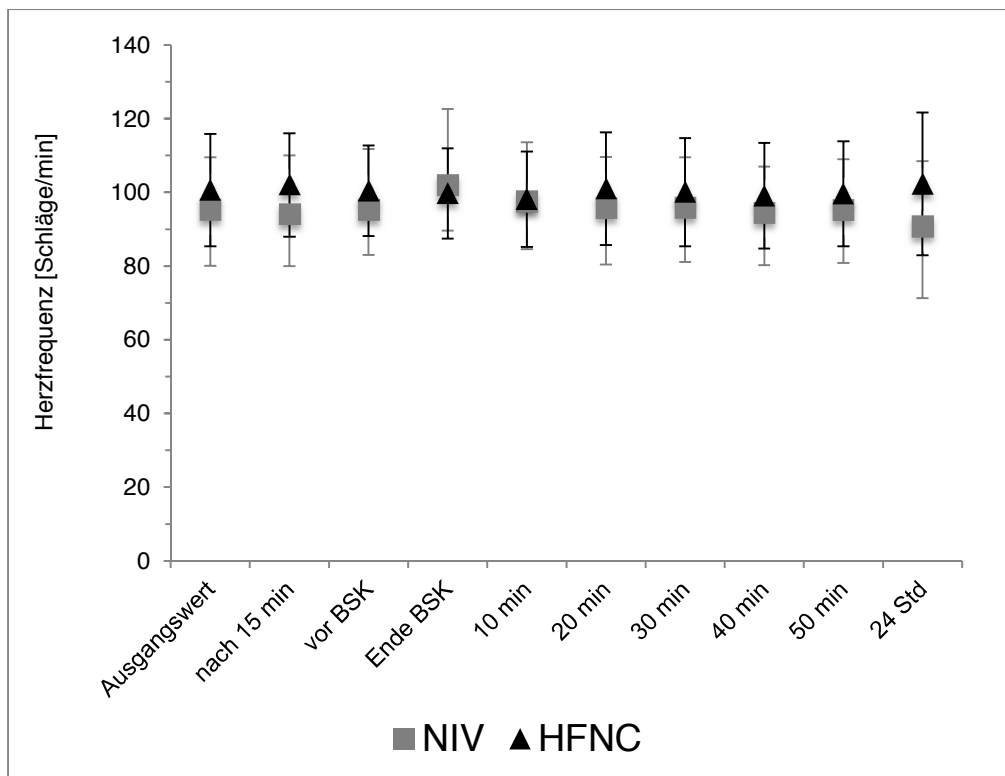


Abbildung 9: Entwicklung der Herzfrequenz vor, während und nach Ende der Bronchoskopie (BSK) angegeben als Mittelwert \pm SD

Auch die Atemfrequenz zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Bei Studieneinschluss betrug die mittlere Atemfrequenz in der HFNC-Gruppe 30 ± 9 Atemzüge die Minute, in der NIV-Gruppe 30 ± 8 ($p = 0,86$). Nach Etablierung der entsprechenden Therapie betrug die Atemfrequenz in der NIV-Gruppe 27 ± 9 Atemzüge pro Minute, in der HFNC-Gruppe 26 ± 9 ($p = 0,68$). Auch am Ende der Bronchoskopie zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,98$). Abbildung 10 zeigt die Entwicklung der Atemfrequenz.

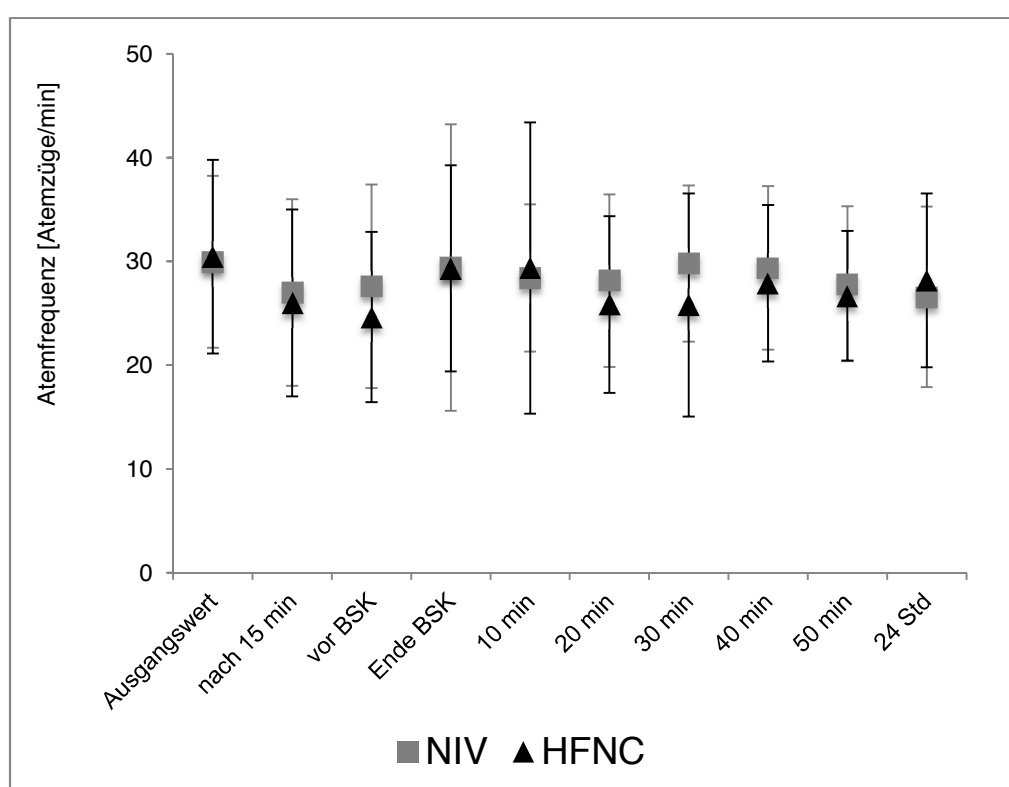


Abbildung 10: Entwicklung der Atemfrequenz vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK) angegeben als Mittelwert \pm SD

Auch der mittlere arterielle Druck (MAP) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Bei Studieneinschluss betrug der mittlere arterielle Druck in der HFNC-Gruppe 82 ± 14 mm Hg, in der NIV-Gruppe 85 ± 11 mm Hg ($p = 0,56$). Nach Etablierung der entsprechenden Sauerstofftherapie betrug der MAP 83 ± 15 mm Hg in der NIV-Gruppe und 85 ± 15 mm Hg in der HFNC-Gruppe ($p = 0,78$). Zum Ende der Bronchoskopie betrug der MAP in der NIV-Gruppe 87 ± 20 mm Hg, in der HFNC-Gruppe 77 ± 14 mm Hg ($p = 0,06$).

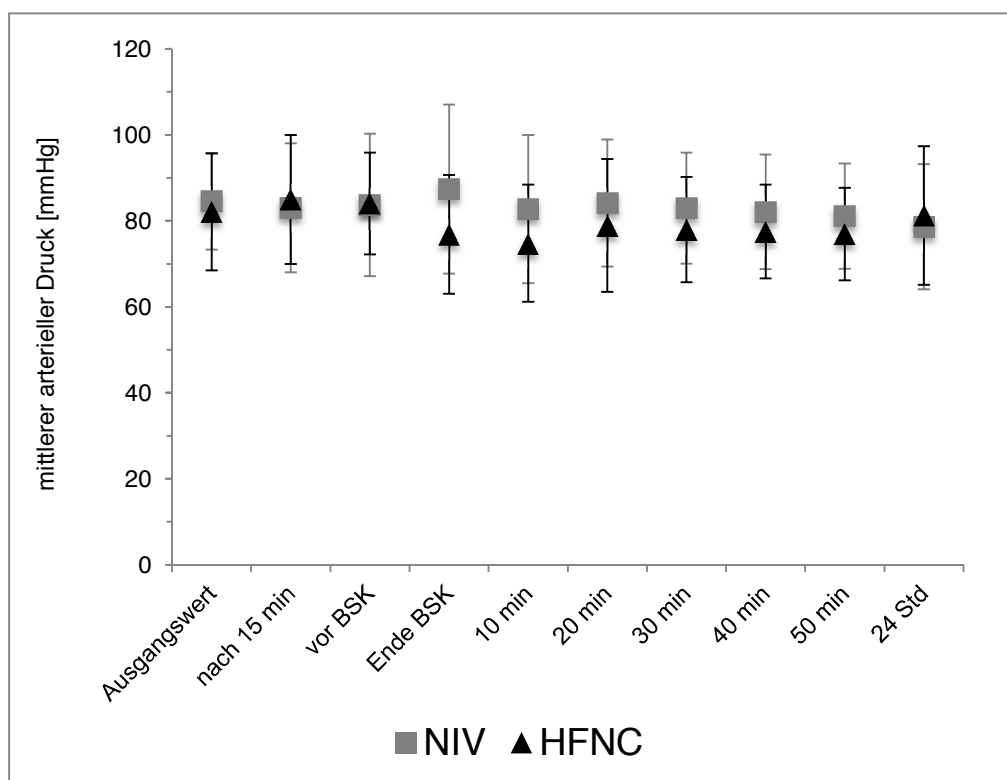


Abbildung 11: Entwicklung des mittleren arteriellen Drucks vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK) angegeben als Mittelwert \pm SD

Der pH-Wert zeigte im gesamten Beobachtungszeitraum der Studie keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen auf. Abbildung 12 zeigt die Entwicklung des pH-Werts vor, während und nach der Bronchoskopie.

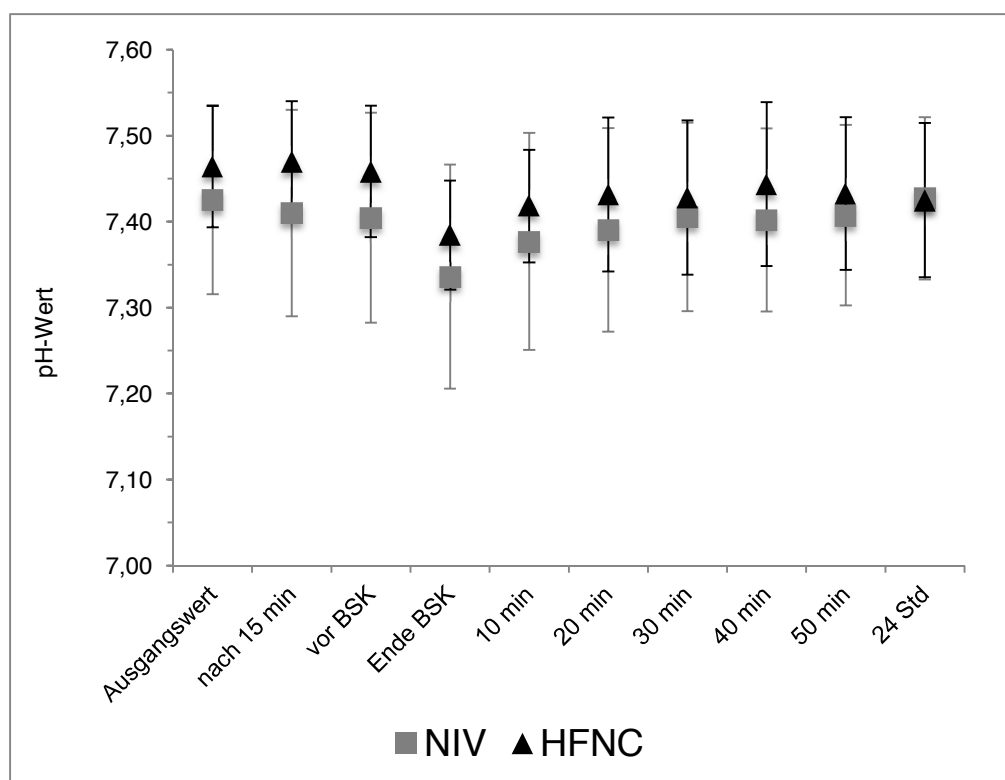


Abbildung 12: Entwicklung des pH vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK) angegeben als Mittelwert ± SD

In einer BGA 24 Stunden nach Ende der Bronchoskopie zeigte sich bei keinem der zuvor signifikant veränderten Parameter ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PaCO_2 , FiO_2) ein signifikanter Unterschied.

Unter HFNC und intravenöser Applikation von Propofol kam es in einem Fall zur Apnoe mit schwerer Hypoxämie, so dass eine NIV begonnen werden musste. Hierunter konnte die Bronchoskopie sicher beendet werden.

Bei allen Patienten wurde eine BAL durchgeführt. In der NIV-Gruppe wurden im Mittel 46 ± 31 mL Flüssigkeit eingespült und 26 ± 17 mL rückgewonnen. In der HFNC-Gruppe betrug die eingespülte Menge Flüssigkeit 47 ± 31 mL, die rückgewonnene Menge 23 ± 16 mL. Im Vergleich der Gruppen

ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der eingespülten Flüssigkeitsmenge ($p = 0,92$) und der rückgewonnenen Menge ($p = 0,57$).

Die Länge der Fortführung der entsprechenden Sauerstoffapplikationsform variierte zwischen den beiden Gruppen. Patienten der NIV-Gruppe, welche bis zur Studienteilnahme unter Low-Flow-Sauerstofftherapie waren, beendeten die ihnen zugewiesene Sauerstofftherapie im Median nach 20 Minuten (Spanne: 0 - 540 Minuten). Patienten der HFNC-Gruppe, welche bis zur Studienteilnahme unter Low-Flow-Sauerstofftherapie waren, verblieben im Median 470 Minuten (Spanne: 90 Minuten – 103 Stunden) unter HFNC-Therapie. Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,04$).

3.4 Resultate der Bronchoskopie

Bei 35 Patienten konnten in den durch die Bronchoskopie gewonnenen Proben Keime nachgewiesen werden. In fünf Fällen zeigte sich kein Keimnachweis. Eine Darstellung der mikrobiologischen Ergebnisse findet sich in Tabelle 12.

Tabelle 12: Mikrobiologische Ergebnisse der BAL

Keim	NIV-Kohorte Anzahl (%)	HFNC-Kohorte Anzahl (%)	p-Wert
Candida species (Kolonisation)	15 (75)	12 (60)	0,31
Koagulase negative Staphylokokken	12 (60)	4 (20)	0,01
α -hämolyisierende Streptokokken	8 (40)	5 (25)	0,31
Aspergillus-Antigen	3 (15)	4 (20)	0,68
Enterokokken	4 (20)	3 (15)	0,68
Herpes simplex Virus	3 (15)	1 (5)	0,29
Aspergillus species	2 (10)	2 (10)	1,00
Cytomegalievirus	0 (0)	3 (15)	0,07
Staphylokokkus aureus	0 (0)	2 (10)	0,15
Stenotrophomonas maltophilia	2 (10)	0 (0)	0,15
Pneumocystis jirovecii	1 (5)	1 (5)	1,00
Pseudomonas species	1 (5)	1 (5)	1,00
Citrobakter species	1 (5)	0 (0)	0,31
Coliforme Bakterien	1 (5)	0 (0)	0,31
Corynebakterium species	1 (5)	0 (0)	0,31
Enterobakter cloacae	0 (0)	1 (5)	0,31
Hämophilus parahaemolyticus	1 (5)	0 (0)	0,31
Klebsiella species	0 (0)	1 (5)	0,31
Pseudallescheria boydii	0 (0)	1 (5)	0,31

Bei zwei Patienten (10%) der HFNC-Kohorte wurde aufgrund der histologischen und zytologischen Ergebnisse der Biopsie und der BAL die Diagnose eines Malignoms gestellt. In der NIV-Kohorte wurde kein Malignom diagnostiziert. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,15$).

Bei acht Patienten (40%) der NIV-Kohorte und vier Patienten (20 %) der HFNC-Kohorte ergab sich aufgrund der Befunde der Bronchoskopie eine Umstellung der bisherigen Therapie. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,17$).

3.5 Outcome

Insgesamt wurde bei 23 Patienten im weiteren intensivmedizinischen Aufenthalt nach Beendigung der Bronchoskopie die Indikation zur Intubation gestellt.

In der NIV-Kohorte wurden 13 Patienten (65%) intubiert. Es wurde keine Intubation innerhalb von 8 Stunden nach Beendigung der Bronchoskopie durchgeführt. In der HFNC-Kohorte wurden 10 Patienten (50%) im Verlauf intubiert, wobei ein Patient direkt nach Beendigung der Bronchoskopie intubiert werden musste. Dieses Ereignis liegt im unmittelbaren Zeitraum der im Zusammenhang mit der Bronchoskopie stehenden möglichen Komplikationen. Der Abstand zwischen Ende der Bronchoskopie und Durchführung der Intubation betrug im NIV-Kollektiv im Median 59 Stunden (Spanne: 9 - 391 Stunden). In der HFNC-Kohorte betrug der Abstand zwischen Beendigung der Bronchoskopie und der Intubation im Median 75 Stunden (Spanne: 0 - 338 Stunden). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Zeitraumes zwischen Bronchoskopie und Intubation besteht zwischen den beiden Kohorten nicht ($p = 0,54$).

Die 28-Tages-Mortalität betrug in der NIV-Gruppe 40% (8 Patienten) und in der HFNC-Gruppe 65% (13 Patienten). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,11$).

Insgesamt verstarben 11 Patienten der NIV-Kohorte (55%) während des Krankenhausaufenthaltes, wobei 9 Patienten (45%) bereits auf der Intensivstation verstarben. In der HFNC-Kohorte verstarben im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes insgesamt 15 Patienten (75%), 14 Patienten (70%)

verstarben bereits während des Intensiv Aufenthaltes. Der Unterschied für die Mortalität auf der Intensivstation sowie während des Krankenhausaufenthaltes ist ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,11$ und $p = 0,18$).

4 Diskussion

Die durchgeführte Studie vergleicht die Bronchoskopie unter HFNC mit der Bronchoskopie unter NIV bei Patienten mit hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz. Es wurde gezeigt, dass bei kritisch kranken Patienten mit Hypoxämie, bei denen eine flexible Bronchoskopie durchgeführt wurde, die NIV der HFNC in Bezug auf die Oxygenierung vor, während und nach der Bronchoskopie überlegen war.

Patienten, die eine stabile Oxygenierung unter HFNC aufwiesen, konnten sicher unter HFNC bronchoskopiert werden. Aufgrund der verbesserten Oxygenierungskapazität der NIV erscheint es jedoch sinnvoll, Patienten mit schwergradiger Hypoxämie präferentiell unter NIV zu bronchoskopieren.

Es zeigte sich zudem, dass Patienten, welche zu Beginn der Untersuchung unter Low-Flow-Sauerstofftherapie waren, nach Beendigung der Bronchoskopie signifikant länger unter HFNC verblieben als unter NIV.

Es ist bereits bekannt, dass eine Bronchoskopie sicher unter invasiver Beatmung oder nicht-invasiver Beatmung durchgeführt werden kann (Antonelli et al., 2002; Antonelli et al., 2003; Chiner et al., 2005; Baumann et al., 2011). Antonelli et al. beobachteten in ihrer Studie eine signifikante Minderung der Herzfrequenz und eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung unter Bronchoskopie im Vergleich zu einer konventionellen Sauerstoffapplikation unter Venturi-Maske (Antonelli et al., 2002).

Durch die zunehmende Nutzung der HFNC in der Erwachsenenmedizin stellt sich daher die Frage, ob auch die HFNC für Patienten mit Indikation zur Bronchoskopie für die Aufrechterhaltung der Oxygenierung geeignet ist. Lucangelo et al. untersuchten bereits die Durchführbarkeit der Bronchoskopie unter HFNC an gesunden normoxämischen Probanden und zeigten, dass eine Bronchoskopie in diesem Setting gut möglich ist (Lucangelo et al., 2012). Nicht alle Patienten, die einer Bronchoskopie zugeführt werden sollen, sind jedoch normoxämisch. Viele Patienten, insbesondere kritisch kranke Patienten auf der Intensivstation, zeigen Oxygenierungs- oder Ventilationsstörungen. Für dieses Patientenkollektiv wurden bislang keine Untersuchungen durchgeführt.

Es konnte in der hier vorliegenden Studie gezeigt werden, dass NIV bezüglich der Oxygenierung vor, während und nach der Bronchoskopie der HFNC-Therapie überlegen ist. Patienten, die sich unter HFNC stabil zeigten, konnten jedoch komplikationslos unter HFNC bronchoskopiert werden. Die Bronchoskopie wurde insgesamt gut vertragen. Bis auf eine Intubation direkt im Anschluss an die Bronchoskopie wurden keine weiteren Komplikationen in Zusammenhang mit der Bronchoskopie beobachtet.

Die Ursprünge der HFNC liegen in der Pädiatrie, wo sie als Alternative zur nasalen CPAP für Frühgeborene eingesetzt wird (Sreenan et al., 2001). Die HFNC wird von den Patienten gut toleriert und ist leicht zu applizieren, so dass sie zunehmend als Alternative zur NIV bei der Behandlung von akuter respiratorischer Insuffizienz in der Erwachsenenmedizin verwendet wird (Tiruvoipati et al., 2010; Lee et al., 2013). Vorangegangene Veröffentlichungen beschreiben die HFNC als Alternative in der post-Extubationsphase, in der Behandlung von Patienten mit Ablehnung der Intubation, in der Palliativmedizin, in der Notaufnahme, bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowie zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit COPD und zeigen, wie in der Studie von Lucangelo et al., überwiegend eine Verbesserung der Oxygenierung und Minderung der Dyspnoe sowie eine Reduktion der Atemfrequenz durch HFNC (Tiruvoipati et al., 2010; Epstein et al., 2011; Lenglet et al., 2012; Lucangelo et al., 2012; Peters et al., 2013; Roca et al., 2013). Miguel-Montanes et al. berichteten, dass die Anwendung von HFNC während der Intubation zu einer Minderung der Prävalenz schwerer hypoxämischer Zustände während der Intubation führt (Miguel-Montanes et al., 2015).

Es wurden bereits zahlreiche physiologische Effekte der HFNC in der Literatur beschrieben. Hierunter fallen die Verminderung des anatomischen Totraums, eine Verminderung des Atemwegswiderstands, eine Erhöhung des endinspiratorischen Lungenvolumens sowie die Entstehung eines positiven endexpiratorischen Drucks (Ricard, 2012; Lee et al., 2013). Bislang wurden jedoch wenige randomisierte Studien durchgeführt, so dass die Evidenz in

Bezug auf Nutzen und Risiken für die zunehmend eingesetzte HFNC-Therapie gering ist.

Der Nutzen der HFNC zur Oxygenierung während der Bronchoskopie wird bereits seit einigen Jahren diskutiert (Lucangelo et al., 2012). In den letzten Jahren veröffentlichten Lucangelo et al. sowie Miyagi et al. ihre Erfahrungen zur Bronchoskopie unter HFNC (Lucangelo et al., 2012; Miyagi et al., 2014). Lucangelo et al. untersuchten in ihrer Studie die Durchführbarkeit der Bronchoskopie unter HFNC an 45 Patienten, die in drei Gruppen randomisiert wurden. Eine Gruppe erhielt dabei Sauerstoff über eine Venturi-Maske mit einer Flussrate von 40 L/min. Die beiden anderen Gruppen erhielten als Sauerstoffapplikationsform HFNC, die Flussrate war in der einen Gruppe 40 L/min, in der anderen 60 L/min. Im Vergleich mit den anderen Kohorten zeigten die Patienten, die eine HFNC-Therapie mit einer Flussrate von 60 L/min erhielten, am Ende der Bronchoskopie eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung. In die Studie wurden jedoch nur Patienten und Probanden mit normaler Oxygenierung eingeschlossen (Lucangelo et al., 2012).

Die vorliegende Untersuchung vergleicht erstmals die Bronchoskopie unter NIV mit der Bronchoskopie unter HFNC bei Patienten mit Hypoxämie. Dabei zeigte sich im Hinblick auf die Oxygenierung vor, während und nach der Bronchoskopie eine Überlegenheit der NIV gegenüber der HFNC. Bereits nach Etablierung der NIV zeigte sich eine signifikant bessere Oxygenierung im Vergleich zur HFNC ($p = 0,002$). Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich der fehlende Aufbau eines PEEP bei der HFNC-Therapie, aufgrund des offenen Mundes im Rahmen der Bronchoskopie. Groves und Tobin zeigten in ihrer Studie, dass unter HFNC bei geschlossenem Mund Drücke von bis zu 3,7 cm H₂O, bei geöffnetem Mund jedoch nur Drücke von 1,4 cm H₂O generiert wurden (Groves und Tobin, 2007). Es ist daher davon auszugehen, dass die Patienten der HFNC-Kohorte in dieser Studie keinen relevanten PEEP aufwiesen. Dem gegenüber steht der durchschnittliche PEEP der NIV-Kohorte, der in dieser Studie bei $5,4 \pm 1,3$ cm H₂O lag.

Trotz signifikant niedrigerer Oxygenierungslevel in der HFNC-Kohorte dieser Untersuchung konnten alle Patienten, die 15 Minuten unter HFNC stabil

waren, im Anschluss sicher unter HFNC bronchoskopiert werden. Ein einziger Patient desaturierte unter Bronchoskopie und HFNC-Therapie stark (minimale SpO₂ unter Bronchoskopie 74%), so dass direkt nach Beendigung der Bronchoskopie die Intubation erfolgte. Von allen Patienten war dies der Patient mit der schlechtesten Oxygenierung bei Studieneinschluss (PaO₂/FiO₂ von 64 mm Hg). Insgesamt zeigt sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Erfordernis zur Intubation nach der Bronchoskopie (p = 0,29). Auch die durchschnittliche Dauer zwischen Bronchoskopie und Intubation war nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,54). Angesichts der unmittelbar nach der Bronchoskopie erforderlichen Intubation des einen schwer hypoxämien Patienten ist jedoch zu bemerken, dass Patienten mit schwerer Hypoxämie wahrscheinlich präferentiell unter nicht-invasiver Beatmung bronchoskopiert werden sollten.

Neben der Hypoxämie kann es während der Bronchoskopie komplizierend auch zu Verschlechterungen der Ventilation kommen. Häufig besteht dabei eine Assoziation mit der intravenösen Sedierung. In diesem Zusammenhang kam es in dieser Studie in einem Fall zu Apnoe, welche den Wechsel von HFNC zur NIV erforderlich machte.

Markus et al. berichteten in ihrer Publikation, von einer Rate an schwerwiegenden Komplikationen von 0,7% (Markus et al., 2000). Die in dieser Studie beobachtete Komplikation mit Intubationspflichtigkeit direkt im Anschluss an die Bronchoskopie entspricht 2,5% der Studienpopulation, bzw. 5% der HFNC-Gruppe. Dies ist deutlich mehr als die von Markus et al. publizierte Komplikationsrate. Markus et al. werteten jedoch in Krankenhäusern und Praxen durchgeführte Bronchoskopien aus, so dass dort ein deutlich variables Patientenkollektiv betrachtet wurde, wohingegen in dieser Studie ausschließlich kritisch kranke Patienten auf der Intensivstation untersucht wurden.

Rello et al. berichteten in ihrer Publikation, dass es bei katecholaminpflichtigen Patienten in allen Fällen zu einem Versagen der HFNC-Therapie mit anschließender Intubation kam (Rello et al., 2012). In der hier durchgeführten Studie waren 10 Patienten der HFNC-Gruppe (50%) bereits vor

Studienbeginn katecholaminpflichtig. Von diesen Patienten musste die Hälfte im Verlauf intubiert werden (5 Patienten). Fünf Patienten (50%) mussten trotz Katecholaminpflichtigkeit vor HFNC-Initiierung während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation nicht intubiert werden. In der durchgeführten Studie war die Katecholaminbedürftigkeit nicht mit einem höheren Versagen der HFNC unter Bronchoskopie verbunden.

Tiruvoipati et al. zeigten in ihrer Studie bereits, dass Patienten unter HFNC eine höhere Toleranz gegenüber der Therapie aufwiesen als Patienten, die über eine Gesichtsmaske Sauerstoff appliziert bekamen (Tiruvoipati et al., 2010). In dieser Studie zeigten die Patienten, die in die HFNC-Therapie-Kohorte randomisiert wurden, eine gute Toleranz gegenüber der Nasenkanüle. Kein Patient der HFNC-Kohorte lehnte die Anlage der nasalen Kanüle für die HFNC ab oder beklagte Dyskomfort. Zudem zeigte sich, dass die Patienten der HFNC-Kohorte im Anschluss an die Bronchoskopie signifikant länger unter HFNC verblieben, als Patienten, die eine Sauerstoffapplikation über NIV erhielten ($p = 0,04$). Der Komfort der Patienten unter der jeweiligen Applikationsform war nicht Gegenstand der Studie. Jedoch kann ein erhöhter Komfort unter HFNC als ursächlich für diese Effekte vermutet werden.

In der durchgeführten Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz, der Atemfrequenz oder dem mittleren arteriellen Blutdruck zwischen den beiden Gruppen, so dass sich hieraus keine Hinweise auf einen Unterschied im Komfort zwischen HFNC und NIV ableiten lassen.

Bezüglich der Indikation zur Bronchoskopie zeigt sich bei elektiven Untersuchungen die Abklärung einer pulmonalen Raumforderung führend (Prakash et al., 1991; Markus et al., 2000). Im Vergleich hierzu wurde in dieser Studie in 60% der Fälle die Indikation zur Bronchoskopie aufgrund einer nosokomialen Pneumonie, gefolgt von der ambulant erworbenen Pneumonie mit 20%, gestellt. Lediglich bei einem Patienten (2,5%) wurde die Indikation aufgrund einer pulmonalen Raumforderung gestellt. Dies erklärt sich durch das Patientenkollektiv dieser Studie, welche nur kritisch kranke hypoxämische Patienten auf einer Intensivstation in die Studie einschloss.

Dobbertin et al. berichteten, dass ca. 40% bis 50% der bei der BAL eingespülten Flüssigkeit trotz Positionierung des Bronchoskops in Wedge-Position und unmittelbarer Aspiration im Bronchialsystem verbleibt (Dobbertin et al., 2012). In der durchgeführten Studie wurden in der NIV-Gruppe 0,56% der eingespülten Flüssigkeit rückgewonnen, 44% verblieben im Bronchialsystem. In der HFNC-Gruppe konnten 49% der eingespülten Flüssigkeit rückgewonnen werden, 51% konnten nicht rückresorbiert werden. Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse decken sich somit mit den Werten, die Dobbertin et al. veröffentlichten.

Folgende Limitationen der Untersuchung sind zu benennen: Trotz Randomisierung zeigten sich in der Ausgangs-BGA in der NIV-Gruppe im Vergleich zur HFNC-Gruppe signifikant höhere PaCO_2 -Werte. Die Entwicklung der Kohlenstoffdioxidpartialdrücke innerhalb der beiden Kohorten unterschied sich jedoch über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht, so dass davon auszugehen ist, dass die Werte innerhalb der Gruppen vergleichbar bleiben.

Zudem können naturgemäß die Resultate einer Untersuchung nur auf Patienten mit ähnlichen Charakteristika bezogen werden. Es sei daher bemerkt, dass die Studienpopulation dieser Untersuchung aus kritisch kranken Patienten bestand. Die Krankheitsschwere zeigte sich dabei durch das Ausmaß der Gasaustauschstörung mit moderater und schwerer Hypoxämie, den hohen SAPS II-Werten und der Tatsache, dass die Hälfte der Patienten einer Kreislaufstabilisierung durch Katecholamine bedurfte.

Die bisher durchgeführten Studien zeigen eine gute Anwendbarkeit der HFNC in der Erwachsenenmedizin. Die HFNC scheint eine gute Alternative zu anderen Sauerstoffapplikationsformen bei Patienten mit milder bis moderater Hypoxämie zu sein und erscheint in bestimmten Fällen vorteilhaft. Bei der Präoxygenierung zur Intubation kommt es durch die Anwendung von HFNC zu einer signifikant besseren Oxygenierung mit Vermeidung schwerer Hypoxämien im Vergleich zu einer Präoxygenierung mit NIV (Miguel-Montanes et al., 2015). Die HFNC ist durch ihre leichte Handhabung und ihren hohen Komfort in vielen Bereichen einsetzbar, in denen Patienten Sauerstoff benötigen. Studien berichten von einer Vielzahl von Einsatzmöglichkeiten bei einer Vielzahl von

Erkrankungen, unter anderem in der Notaufnahme, auf der Intensivstation oder in der palliativen Behandlung von Tumorpatienten.

Bei Patienten mit schwerer Hypoxämie scheint die NIV, zumindest im Rahmen von Interventionen, der HFNC überlegen zu sein. Grund hierfür könnte der sicher einstellbare PEEP sowie die zusätzliche Unterstützung der Ventilation sein. Curley et al. berichten in ihrer Publikation, dass NIV für die Therapie von Patienten mit Pneumonie oder ARDS weniger geeignet ist (Curley et al., 2015). In einer Studie zum Thema NIV bei akuter respiratorischer Insuffizienz kam es bei allen Patienten mit Pneumonie, die in die NIV-Gruppe eingeschlossen waren, im Verlauf zu einer Intubation (Honrubia et al., 2005). Weitere Studien zeigten, dass die Therapie des ARDS unter NIV häufig frustan verläuft. Antonelli et al. identifizierten in ihrer Studie als Prädiktoren für das Versagen von NIV einen initial erhöhten SAPS II-Score, ein hohes Alter, ARDS, Pneumonie sowie eine mangelnde Verbesserung der Oxygenierung innerhalb einer Stunde (Antonelli et al., 2001). Gristina et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung, die bei ARDS erfolgreich unter NIV therapiert werden konnten, ein gutes Outcome hatten. Die NIV-Therapie war jedoch nur bei knapp der Hälfte der Patienten erfolgreich. In 46% der Fälle kam es zu einem NIV-Versagen mit daraus resultierender Intubation (Gristina et al., 2011).

In der 2015 veröffentlichten FLORALI Studie, welche die HFNC mit der NIV bei akutem hypoxämischem respiratorischem Versagen vergleicht, wird von einer höheren Mortalität in der NIV-Gruppe berichtet ($p = 0,006$). Die Intubationsrate unterschied sich nicht signifikant, jedoch war die Zeitspanne bis zur Intubation in der HFNC-Gruppe signifikant erhöht ($p = 0,02$) (Frat et al., 2015). Der positive Nutzen von HFNC gegenüber NIV bei Patienten mit ARDS kann unter anderem durch die Verringerung des Totraums und die Aufrechterhaltung der mukoziliären Clearance erklärt werden (Curley et al., 2015). Ein weiterer Aspekt scheint die lungenprotektive Beatmung durch den Wegfall großer Hubvolumina und dadurch resultierende geringere Inzidenzen von ventilator-assoziierten Lungenschäden zu sein (Curley et al., 2015). Durch Studien von zum Beispiel Groves und Tobin ist bekannt, dass bei

geschlossenem Mund auch bei HFNC positive endexpiratorische Drücke generiert werden können (Groves und Tobin, 2007). Die HFNC bietet durch die oben genannten Aspekte im Vergleich zur NIV Vorteile bei der Therapie von Patienten mit ARDS (Curley et al., 2015; Frat et al., 2015).

5 Zusammenfassung

Patienten mit respiratorischer Insuffizienz auf der Intensivstation, bei denen eine Bronchoskopie durchgeführt wird, haben ein erhöhtes Risiko für Hypoxämie-assoziierte Komplikationen. Es ist bekannt, dass die nicht-invasive Beatmung (NIV) bei Patienten mit Hypoxämie während der Bronchoskopie eingesetzt werden kann, um Verschlechterungen des Gasaustausches entgegenzuwirken. Die High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) erfreut sich als alternatives Verfahren der Sauerstoffapplikation zunehmender Anwendung in der Erwachsenenmedizin. In der vorliegenden Studie wurde bei Patienten mit hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz, bei denen eine Bronchoskopie durchgeführt wurde, HFNC mit NIV verglichen.

Das Studiendesign war prospektiv und randomisiert. Eingeschlossen wurden 40 Patienten mit Hypoxämie, die in der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt und auf der Intensivstation bronchoskopiert wurden. Die Hypoxämie wurde dabei durch einen Horowitz-Index unter 300 mm Hg definiert. Die Randomisierung der Patienten erfolgte in zwei Gruppen, von denen die eine während der Bronchoskopie mit HFNC versorgt und die andere nicht-invasiv beatmet wurde.

Primärer Endpunkt war die niedrigste pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung während der Bronchoskopie. Zu den sekundären Outcomeparametern zählten Änderungen der Blutgase innerhalb von 50 Minuten nach Ende der Bronchoskopie und die Indikation zur Intubation innerhalb von 8 Stunden nach Ende der Bronchoskopie sowie zu jedem anderen Zeitpunkt während des Intensivstationsaufenthaltes.

Bezüglich des primären Outcomeparameters zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen ($p = 0,074$). Es zeigte sich, dass nach Etablierung von NIV oder HFNC die Oxygenierung in der NIV-Gruppe signifikant besser war als in der HFNC-Gruppe ($p = 0,002$). Zwei Patienten, die in die HFNC-Kohorte randomisiert wurden, tolerierten die HFNC aufgrund einer schweren Hypoxämie nicht. Ein Patient in der HFNC-Gruppe entsättigte nach Gabe der intravenösen Sedierung, so dass eine nicht-invasive Beatmung erforderlich wurde. Ein weiterer Patient der HFNC-Gruppe entsättigte

unter Bronchoskopie stark (minimale SpO₂ unter Bronchoskopie von 74%), so dass direkt im Anschluss an die Bronchoskopie eine Intubation erforderlich war. Alle anderen Patienten vertrugen die Bronchoskopie unter der jeweiligen Sauerstofftherapie gut. Es zeigten sich direkt nach Beendigung der Bronchoskopie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Herzfrequenz ($p = 0,69$), des mittleren arteriellen Drucks ($p = 0,06$) und der Atemfrequenz ($p = 0,98$).

Insgesamt zeigte sich, dass Patienten, die eine stabile Oxygenierung unter HFNC aufwiesen, sicher unter HFNC bronchoskopiert werden konnten. Aufgrund der verbesserten Oxygenierungskapazität der NIV erscheint es jedoch sinnvoll, Patienten mit schwergradiger Hypoxämie präferentiell unter NIV zu bronchoskopieren.

6 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 13: Abkürzungsverzeichnis

ARDS	acute respiratory distress syndrome
ASB	Assistierte Spontanbeatmung (engl.: assisted spontaneous breathing)
BAL	Broncho-alveoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse
BiPAP	Biphasic positive airway pressure
BSK	Bronchoskopie
CaO ₂	Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut
cm H ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl.: chronic obstructive pulmonary disease)
CPAP	Continuous positive airway pressure
EKG	Elektrokardiogramm
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
Hb	Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Hydrogenbicarbonat
HFNC	High-Flow-Sauerstofftherapie (engl.: highflow nasal cannula oxygen)
INR	International normalized ratio
μL	Mikroliter
mL	Milliliter
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
NIV	Nicht-invasive Beatmung (engl.: non-invasive ventilation)
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO ₂ /FiO ₂	Horovitz-Index
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck (engl.: positive endexpiratory pressure)
SaO ₂	Arteriell bestimmte Sauerstoffsättigung
SAPS II-Score	simplified acute physiology score II
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
SpO ₂	Pulsoxymetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung

7 Literaturverzeichnis

Albertini R. E., Harrell J. H., Kurihara N., Moser K. M. (1974). Arterial Hypoxemia Induced by Fiberoptic Bronchoscopy. *JAMA* 230:1666-1667.

Al-Qorain A., Adu-Gyamfi Y., Larbi E. B., Al-Shedokhi F. (1993). The Effect of Supplemental Oxygen in Sedated and Unsedated Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Endoscopy. *J Int Med Res* 21(4):165-170.

Antonelli M., Conti G., Rocco M., Bui M., De Blasi R. A., Vivino G., Gasparetto A., Meduri G. U. (1998). A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339:429-435.

Antonelli M., Conti G., Moro M. L., Esquinas A., Gonzalez-Diaz G., Confalonieri M., Pelaia P., Principi T., Gregoretti C., Beltrame F., Pennisi M. A., Arcangeli A., Proietti R., Passariello M., Meduri G.U. (2001). Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 27(11):1718-28.

Antonelli M., Conti G., Rocco M., Arcangeli A., Cavaliere F., Proietti R., Meduri G. U. (2002). Noninvasive Positive-Pressure Ventilation vs. Conventional Oxygen Supplementation in Hypoxemic Patients Undergoing Diagnostic Bronchoscopy. *CHEST* 121:1149-1154.

Antonelli M., Pennisi M. A., Conti G., Bello G., Maggiore S. M., Michetti V., Cavaliere F., Proietti R. (2003). Fiberoptic bronchoscopy during noninvasive positive pressure ventilation delivered by helmet. *Intensive Care Med* 29:126-129.

Asfar P., Singer M., Radermacher P. (2015). Understanding the benefits and harms of oxygen therapy. *Intensive Care Med* 41:1118-1121.

Austin M. A., Wills K. E., Blizzard L., Walters E. H., Wood-Baker R. (2010). Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 341:c5462.

Batra Y. K., Mathew, P. J. (2005). Airway management with endotracheal intubation (including awake intubation and blind intubation). *Indian J Anaesth* 49(4):263-268.

Baumann H. J., Klose H., Simon M., Ghadban T., Braune S. A., Hennigs J. K., Kluge S. (2011). Fiber optic bronchoscopy in patients with acute hypoxemic respiratory failure requiring noninvasive ventilation - a feasibility study. *Crit Care* 15(4):R179.

Brochard L. (2003). Mechanical ventilation: invasive versus noninvasive. *Eur Respir J* 22 (47):31s-37s.

Brochard L., Mancebo J., Wysocki M., Lofaso F., Conti G., Rauss A., Simonneau G., Benito S., Gasparetto A., Lemaire F., Isabey D., Harf A. (1995). Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333:817-22.

Carratalá Perales J. M., Llorens P., Brouzet B., Jiménez A. R. A., Fernández-Canadas J. M., Carbajosa Dalmau J., Martínez Beloqui E., Ramos Forner S. (2011). High-Flow Therapy via Nasal Cannula in Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol* 64(8):723-725.

Celikel T., Sungur M., Ceyhan B., Karakurt S. (1998). Comparison of Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Standard Medical Therapy in Hypercapnic Acute Respiratory Failure. *CHEST* 114:1636-1642.

Chiner E., Llombart M., Signes-Costa J., Andreu A. L., Gómez-Merino E., Pastor E., Arriero J. M. (2005). Description of a New Procedure for Fiberoptic

Bronchoscopy During Noninvasive Ventilation Through a Nasal Mask in Patients With Acute Respiratory Failure. *Arch Bronconeumol* 41(12):698-701.

Crantock L., Cowen A. E., Ward M., Roberts R. K. (1992). Supplemental low flow oxygen prevents hypoxia during endoscopic cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 38(4):418-420.

Curley G. F., Laffy J. G., Zhang H., Slutsky A. S. (2015). Noninvasive respiratory support for acute respiratory failure - High flow nasal cannula or non-invasive ventilation? *J Thorac Dis* 7(7):1092-1097.

Díaz Lobato S., Mayoralas Alises S. (2013). Modern Non-Invasive Mechanical Ventilation Turns 25. *Arch Bronconeumol* 49(11):475-479.

Dietl P. und Gassmann M. (2013). Atmung. In: Physiologie. Speckmann E.-J., Hescheler J., Köhling R. (Hrsg.). 6. Auflage. *Urban & Fischer Verlag Elsevier GmbH*, München. S. 435-463.

Dobbertin I. (2012a). Indikationen zur Bronchoskopie. In: Bronchoskopie Techniken - Krankheitsbilder - Therapieoptionen. Dobbertin I., Freitag L., Darwiche K., Ott G., Kohlhäufel M., Ingerl H. (Hrsg.). 3. Auflage. *Verlag Hans Huber*, Hogrefe AG, Bern. S. 47-55.

Dobbertin I. (2012b). Geschichte der Bronchoskopie. In: Bronchoskopie Techniken - Krankheitsbilder - Therapieoptionen. Dobbertin I., Freitag L., Darwiche K., Ott G., Kohlhäufel M., Ingerl H. (Hrsg.). 3. Auflage. *Verlag Hans Huber*, Hogrefe AG, Bern. S. 13-46.

Dobbertin I., Darwiche K., Ott G. (2012). Bronchoskopische Diagnostik (Materialentnahme) in Bronchien und Lunge. In: Bronchoskopie Techniken - Krankheitsbilder - Therapieoptionen. Dobbertin I., Freitag L., Darwiche K., Ott G., Kohlhäufel M., Ingerl H. (Hrsg.). 3. Auflage. *Verlag Hans Huber*, Hogrefe AG, Bern. S. 151-204.

Drinker P., Shaw L. A. (1929). An apparatus for the prolonged administration of artificial respiration. *J Clin Invest* 7(2):229-247.

Duwe D., Heck Z., Lipfert P., Schlack W., Stevens M. (2010). Anästhesieverfahren. In: Intensivpflege und Anästhesie. Ullrich L., Stolecki D., Grünewald M. (Hrsg.). 2. Auflage. *Georg Thieme Verlag*, Stuttgart. S. 542-573.

Dysart K., Miller T. L., Wolfson M. R., Shaffer T. H. (2009). Research in high flow therapy: Mechanisms of action. *Respir Med* 103:1400-1405.

Ellis S., Höper M., Welte T. (2008). Maschinelle Beatmung. In: Klinische Pneumologie. Matthys H., Seeger W. (Hrsg.). 4. Auflage. *Springer Medizin Verlag*, Heidelberg. S. 649-666.

Epstein A. S., Hartridge-Lambert S. K., Ramaker J. S., Voigt L. P., Portlock C. S. (2011). Humidified High-Flow Nasal Oxygen Utilization in Patients with Cancer at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Palliat Med* 14(7):835-9.

Frat J.-P., Thille A. W., Mercat A., Girault C., Ragot S., Perbet S., Prat G., Boulain T., Morawiec E., Cottureau A., Devaquet J., Nseir S., Razazi K., Mira J.-P., Argaud L., Chakarian J.-C., Richard J.-D., Wittebole X., Chevalier S., Herbrand A., Fartoukh M., Constantin J.-M., Tonnelier J.-M., Pierrot M., Mathonnet A., Béduneau G., Delétage-Métreau C., Richard J.-C. M., Brochard L., Robert R., FLORALI Study Group and the REVA Network (2015). High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med* 372(23):2185-2196.

Gehr P. (2008). Funktionelle Anatomie. In: Klinische Pneumologie. Matthys H., Seeger W. (Hrsg). 4. Auflage. *Springer Medizin Verlag*, Heidelberg. S. 8-24.

Gray A., Goodacre S., Newby D. E., Masson M., Sampson F., Nicholl J. (2008). Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. *N Engl J Med* 359:142-51.

Gristina G. R., Antonelli M., Conti G., Ciarlone A., Rogante S., Rossi C., Bertolini G. (2011). Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med.* 39:2232-2239.

Groves N., Tobin A. (2007). High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care* 20:126-131.

Häussinger K., Ballin A., Becker H. D., Bölskei P., Dierkesmann R., Dittrich I., Frank W., Freitag L., Gottschall R., Guschall W. R., Hartmann W., Hauck R., Herth F., Kirsten D., Kohlhäufel M., Kreuzer A., Loddenkemper R., Macha N., Markus A., Stanzel F., Steffen H., Wagner M. (2004). Empfehlungen zur Sicherung der Qualität in der Bronchoskopie. *Pneumol* 58:344-356.

Honrubia T., García López F. J., Franco N., Mas M., Guevara M., Daguerre M., Alía I., Algora A., Galdos P. (2005). Noninvasive vs Conventional Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure. *CHEST* 128:3916–3924.

Ikeda S., Yanai N., Ishikawa, S. (1968). Flexible Bronchofiberscope. *Keio J Med* 17(1):1-16.

Iscoe S., Beasley R., Fisher J. A. (2011). Supplementary oxygen for nonhypoxemic patients: O₂ much of a good thing? *Crit Care* 15:305.

Jelkmann W. (2010). Atemgastransport. In: Physiologie des Menschen. Schmidt R. F., Lang F., Heckmann M. (Hrsg.). 31. Auflage. *Springer Medizin Verlag*, Heidelberg. S. 740-750.

Kabitz H.-J. und Windisch W. (2008). Pathophysiologie der Atempumpe. In: Klinische Pneumologie. Matthys H., Seeger W. (Hrsg.). 4. Auflage. *Springer Medizin Verlag*, Heidelberg. S. 47-56.

Kacmarek R. M. (2011). The Mechanical Ventilator: Past, Present, and Future. *Respir Care* 56(8):1170 –1180.

Köhnlein T., Windisch W., Köhler D., Drabik A., Geiseler J., Hartl S., Karg O., Laier-Groeneveld G., Nava S., Schönhofer B., Schucher B., Wegscheider K., Criée C. P., Welte T. (2014). Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2(9):698-705.

Krucher H. (2010). Anästhesie im Rettungsdienst. In: Rettungsdienst heute. Kühn D., Luxem J., Runggaldier K. (Hrsg.). 5. Auflage. *Urban & Fischer Elsevier GmbH*, München. S. 365-376.

Kunzelmann K. und Thews O. (2010). Lungenatmung. In: Physiologie des Menschen. Schmidt R. F., Lang F., Heckmann M. (Hrsg.). 31. Auflage. *Springer Medizin Verlag*, Heidelberg. S. 697-723.

Larsen R., Ziegenfuß T. (2013a). Physiologie der Atmung. In: Beatmung. Larsen R., Ziegenfuß T., 5. Auflage. *Springer-Verlag*, Berlin Heidelberg. S. 19-54.

Larsen R., Ziegenfuß T. (2013b). Respiratorische Insuffizienz - Allgemeine Pathophysiologie. In: Beatmung. Larsen R., Ziegenfuß T., 5. Auflage. *Springer-Verlag*, Berlin Heidelberg. S. 87-99.

Larsen R., Ziegenfuß T. (2013c). Auswirkungen und Komplikationen der Beatmung In: Beatmung. Larsen R., Ziegenfuß T., 5. Auflage. *Springer-Verlag*, Berlin Heidelberg. S. 339-359.

Larsen R., Ziegenfuß T. (2013d). Fiberoptische Bronchoskopie. In: Beatmung. Larsen R., Ziegenfuß T., 5. Auflage. *Springer-Verlag*, Berlin Heidelberg. S. 157-162.

Lee J. H., Rehder K. J., Williford L., Cheifetz I. M., Turner D. A. (2013). Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: a critical review of the literature. *Intensive Care Med* 39:247-257.

Le Gall J.-R., Lemeshow S., Saulnier F. (1993). A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA* 270:2957-2963.

Lenglet H., Sztrymf B., Leroy C., Brun P., Dreyfuss D., Ricard J.-D. (2012). Humidified High Flow Nasal Oxygen During Respiratory Failure in the Emergency Department: Feasibility and Efficacy. *Respir Care* 57(11):1873-1878.

Lightowler J. V., Wedzicha J. A., Elliott M. W., Ram F. S. F. (2003). Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BJM.com* 326:185.

Locke R. G., Wolfson M. R., Shaffer T. H., Rubenstein D., Greenspan J. S. (1993). Inadvertent Administration of Positive End-Distending Pressure During Nasal Cannula Flow. *Pediatrics* 91:135-138.

Lucangelo U., Vassallo F. G., Marras E., Ferluga M., Beziza E., Comuzzi L., Berlot G., Zin W. A. (2012). High-Flow Nasal Interface Improves Oxygenation in Patients Undergoing Bronchoscopy. *Crit Care Res Pract* 2012:506382.

Marino P. L. (2008a). Hypoxämie und Hyperkapnie. In: Das ICU-Buch - Praktische Intensivmedizin. Taeger K. (Hrsg.). 4. Auflage. *Urban & Fischer Elsevier GmbH, München*. S. 283-295.

Marino P. L. (2008b). Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). In: Das ICU-Buch - Praktische Intensivmedizin. Taeger K. (Hrsg.). 4. Auflage. *Urban & Fischer Elsevier GmbH, München*. S. 321-333.

Markus A., Häußinger K., Hauck R. W., Kohlhäufel M. (2000). Bronchoskopie in Deutschland: Querschnitterhebung an 681 Institutionen. *Pneumol* 54:499-507.

Masip J., Roque M., Sánchez B., Fernández R., Subirana M., Expósito J. A. (2005). Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. *JAMA* 294:3124-3130.

McDonald C. F. (2014). Oxygen therapy for COPD. *J Thorac Dis* 6(11):1632-1639.

Medical Research Council Working Party (Hrsg.). (1981). Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1(8222):681-686.

Meduri G. U., Turner R. E., Abou-Shala N., Wunderink R., Tolley E. (1996). Noninvasive Positive Pressure Ventilation Via Face Mask. *CHEST* 109:179-93.

Mehta S., Hill N. S. (2001). Noninvasive Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 163:540-577.

Miguel-Montanes R., Hajage D., Messika J., Bertrand F., Gaudry S., Rafat C., Labbé V., Dufour N., Jean-Baptiste S., Bedet A., Dreyfuss D., Ricard J. D. (2015). Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent desaturation during tracheal intubation of intensive care patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Crit Care Med* 43(3):574-83.

Miyagi K., Haranaga S., Higa F., Tateyama M., Fujita J. (2014). Implementation of bronchoalveolar lavage using a high-flow nasal cannula in five cases of acute respiratory failure. *Respir Investig* 52:310-314.

Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group (Hrsg.) (1980). Continuous or Nocturnal Oxygen Therapy in Hypoxemic Chronic Obstructive Lung Disease: A Clinical Trial. *Ann Intern Med* 93(3):391-8.

Parke R., McGuinness S., Eccleston M. (2009). Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth* 103(6):886-90.

Peters S. G., Holets S. R., Gay P. C. (2013). High-Flow Nasal Cannula Therapy in Do-Not-Intubate Patients With Hypoxemic Respiratory Distress. *Respir Care* 58(4):597-600.

Prakash U. B. S., Offord K. P., Stubbs S. E. (1991). Bronchoscopy in North America: The ACCP Survey. *CHEST* 100:1668-75.

Rello J., Pérez M., Roca O., Poulakou G., Souto J., Laborda C., Balcells J., Serra J., Masclans J. R. (2012). High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection - A cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care* 27:434-439.

Rialp Cervera G., Del Castillo Blanco A., Pérez Aizcorreta O., Parra Morais L. (2014). Noninvasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease and in acute cardiogenic pulmonary edema. *Med Intensiva* 38(2):111-121.

Ricard J.-D. (2012). High flow nasal oxygen in acute respiratory failure. *Minerva Anestesiol* 78:836-41.

Roca O., Pérez-Terán P., Masclans J. R., Pérez L., Galve E., Evangelista A., Rello J. (2013). Patients with New York Heart Association class III heart failure may benefit with high flow nasal cannula supportive therapy: High flow nasal cannula in heart failure. *J Crit Care* 28:741-746.

Rønning O. M., Guldvog B. (1999). Should Stroke Victims Routinely Receive Supplemental Oxygen? A Quasi-Randomized Controlled Trial. *Stroke* 30:2033-2037.

Rosengart M. R. (2006). Critical Care Medicine: Landmarks and Legends. *Surg Clin N Am* 86:1305-1321.

Schmidt H., Stasche N., Arens C., Hörmann K. (Hrsg.) (2015). Leitlinie Tracheo-Bronchoskopie. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/061.

Schönhofer B., Kühlen R., Neumann P., Westhoff M., Berndt C., Sitter H. (2008a). Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Pneumol* 62:449-479.

Schönhofer B., Kuhlen R., Neumann P., Westhoff M., Berndt C., Sitter H. (2008b). Nicht invasive Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz. *Dtsch Arztebl* 105(24):424-33.

Shuvy M., Atar D., Steg P.G., Halvorsen S., Jolly S., Yusuf S., Lotan C. (2013). Oxygen therapy in acute coronary syndrome: are the benefits worth the risk? *Eur Heart J* 34:1630–1635.

Simon M., Braune S., Frings D., Wiontzek A., Klose H., Kluge S. (2014). High-flow nasal cannula oxygen versus non-invasive ventilation in patients with acute hypoxaemic respiratory failure undergoing flexible bronchoscopy - a prospective randomised trial. *Crit Care* 18(6):712.

Sotello D., Rivas M., Mulkey Z., Nugent K. (2015). High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Adult Patients: A Narrative Review. *Am J Med Sci* 349(2):179-185.

Sreenan C., Lemke R. P., Hudson-Mason A., Osiovich H. (2001). High-Flow Nasal Cannulae in the Management of Apnea of Prematurity: A Comparison With Conventional Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Pediatrics* 107:1081-1083.

Suzuki S., Eastwood G. M., Glassford N. J., Peck L., Young H., Garcia-Alvarez M., Schneider A. G., Bellomo R. (2014). Conservative Oxygen Therapy in Mechanically Ventilated Patients: A Pilot Before-and-After Trial. *Crit Care Med* 42:1414-1422.

Sztrymf B., Messika J., Bertrand F., Hurel D., Leon R., Dreyfuss D., Ricard J.-D. (2011). Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med* 37:1780-1786.

Tiruvoipati R., Lewis D., Haji K., Botha J. (2010). High-flow nasal oxygen vs high-flow face mask: A randomized crossover trial in extubated patients. *J Crit Care* 25:463-468.

Waugh J. B., Granger W. M. (2004). An Evaluation of 2 New Devices for Nasal High-Flow Gas Therapy. *Respir Care* 49(8):902-906.

Weißmann N. (2008). Physiologie der Atmung. In: Klinische Pneumologie. Matthys H., Seeger W. (Hrsg). 4. Auflage. *Springer Medizin Verlag*, Heidelberg. S. 24-28.

Wilpsbäumer S., Ullrich L. (2010). Förderung der Atmung und Atemtherapie. In: Intensivpflege und Anästhesie. Ullrich L., Stolecki D., Grünewald M. (Hrsg.). 2. Auflage. *Georg Thieme Verlag KG*, Stuttgart. S.125-151.

Windisch W., Brambring J., Budweiser S., Dellweg D., Geiseler J., Gerhard F., Köhnlein T., Mellies U., Schönhofer B., Schucher B., Siemon K., Walterspacher S., Winterholler M., Sitter H. (2010). Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. *Pneumol* 64: 207–240.

8 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen der NIV mit hoher Evidenz.....	12
Tabelle 2: Indikationen der NIV mit geringerer Evidenz	12
Tabelle 3: Notfallindikationen der invasiven Beatmung	14
Tabelle 4: Absolute und relative Kontraindikationen der NIV	17
Tabelle 5: Untersuchungstechniken der Bronchoskopie	19
Tabelle 6: Indikationen zur Bronchoskopie.....	20
Tabelle 7: Relative Kontraindikationen der Bronchoskopie und Biopsie.....	21
Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien	27
Tabelle 9: Patientencharakteristika	35
Tabelle 10: Indikation zur Bronchoskopie.....	36
Tabelle 11: Sauerstofftherapie bei Baseline.....	36
Tabelle 12: Mikrobiologische Ergebnisse der BAL	46
Tabelle 13: Abkürzungsverzeichnis.....	59
Abbildung 1: Einteilung der Atempumpeninsuffizienz.....	6
Abbildung 2: Bronchoskopie unter HFNC.....	28
Abbildung 3: Bronchoskopie unter NIV.....	29
Abbildung 4: Schema der Blutgasanalysen (BGA) in Bezug auf die Bronchoskopie (BSK)	32
Abbildung 5: Entwicklung der SpO ₂ vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK)	38
Abbildung 6: Entwicklung des Horowitz-Index (PaO ₂ /FiO ₂) vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK)	39
Abbildung 7: Entwicklung der PaCO ₂ vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK)	40
Abbildung 8: Entwicklung der FiO ₂ vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK)	41
Abbildung 9: Entwicklung der Herzfrequenz vor, während und nach Ende der Bronchoskopie (BSK).....	42

Abbildung 10: Entwicklung der Atemfrequenz vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK)	43
Abbildung 11: Entwicklung des mittleren arteriellen Drucks vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK)	44
Abbildung 12: Entwicklung des pH vor, während und nach der Bronchoskopie (BSK)	45
Abbildung 13: Dokumentationsbogen.....	75
Formel 1: Berechnung des Sauerstoffgehalts des Blutes.....	4

9 Anlagen

10 Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Stefan Kluge bedanken für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Klinik durchzuführen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Marcel Simon, für die Betreuung in den letzten 2,5 Jahren, für die viele Zeit, die er investiert hat, für die schnellen Rückmeldungen bei Fragen, für die Korrekturlesungen des Manuskripts, dafür, dass er immer ein offenes Ohr hatte. Und vielen Dank, für die Motivation, wenn das Schreiben der Dissertation drohte, in eine Sackgasse zu geraten.

Ich danke allen Kollegen und Kolleginnen der Klinik für Intensivmedizin und der Sektion Pneumologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren. Brigitte Singer und Birgit Füllekrug, Study Nurses der Klinik für Intensivmedizin, danke ich für die Hilfe und Unterstützung, die sie mir während und nach der Durchführung der Studie haben zukommen lassen. Ohne diese Unterstützung wäre es nicht möglich gewesen, die Studie in diesem Zeitraum durchzuführen.

Des Weiteren danke ich meinen KorrekturleserInnen Saskia Haun, Laura Denne und Jan Todt für ihre Unterstützung und Verbesserungsvorschläge.

Abschließend danke ich meinen Eltern, dass sie mich all die Jahre in meinen Vorhaben unterstützt und mir das Studium erst ermöglicht haben.

11 Lebenslauf

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Ann-Kathrin Wiontzek