

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt
operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Atemmechanische Unterschiede bei Patienten mit akutem
Lungenversagen auf dem Boden einer Influenza-
A(H1N1)pdm09-Pneumonie im Vergleich zu Patienten mit
schweren ambulant erworbenen Pneumonien anderer Genese
unter besonderer Berücksichtigung von extrakorporalen
Gasaustauschverfahren*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Lars Töpfer
aus Berlin

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abstrakt	5
Abstract	7
Abkürzungsverzeichnis.....	9
1. Einleitung.....	12
1.1. Akutes Lungenversagen (ARDS)	12
1.1.1. Historische Entwicklung und Definition	12
1.1.2. Ursachen.....	14
1.1.3. Epidemiologie.....	14
1.1.4. Pathophysiologie.....	15
1.1.5. Konservative Therapie	16
1.1.6. Extrakorporale Lungenersatzverfahren	17
1.2. Influenza.....	18
1.2.1. Charakteristika von Influenzaviren	18
1.2.2. Influenzapneumonie, historische Pandemien und Entwicklungen der letzten Jahre.....	20
1.3. Pandemie durch Influenza A(H1N1)pdm09.....	21
1.4. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	22
2. Methodik.....	24

2.1.	Patientengruppen und Nachweis von Influenza A(H1N1)pdm09	25
2.2.	Datenerhebung	26
2.2.1.	Demografische Daten	29
2.2.2.	Parameter des pulmonalen Gasaustauschs und der Beatmung	29
2.2.3.	Extrakorporale Lungenersatzverfahren (ECMO und pECLA).....	31
2.2.4.	Schweregradklassifikation des ARDS	32
2.2.5.	Parameter des Krankheitsschweregrads	32
2.2.6.	Mikrobiologische Erregernachweise.....	33
2.3.	Therapie	33
2.3.1.	Allgemein	33
2.3.2.	Extrakorporale Lungenersatzverfahren (ECMO und pECLA).....	34
2.4.	Statistische Analyse	36
3.	Ergebnisse	37
3.1.	Demografische Daten.....	38
3.2.	Vorerkrankungen.....	39
3.3.	Outcome-Daten der intensivmedizinischen Therapie	42
3.4.	Adjunktive ARDS-Therapie	46
3.5.	Risikofaktoren für den Anschluss an ein extrakorporales Lungenersatzverfahren	49
3.6.	Pulmonale Funktionsparameter, Beatmungsparameter, metabolische Parameter und Krankheitsschwere bei Aufnahme im ARDS-Zentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin.....	50

3.7.	Mikrobiologischer Nachweis bakterieller Erreger	53
3.8.	Analyse des klinischen Verlaufs	55
3.8.1.	Parameter des Gasaustauschs	55
3.8.2.	Beatmungsparameter	59
3.8.3.	Parameter der Krankheitsschwere	64
3.9.	Zusammenfassung	65
4.	Diskussion	66
4.1.	Demografische Daten	66
4.2.	Übernahme im ARDS-Zentrum	67
4.3.	Klinischer Verlauf	68
4.4.	Extrakorporale Lungenersatztherapie	70
4.5.	Sterblichkeit	76
4.6.	Schlussfolgerung	78
5.	Literaturverzeichnis	79
	Eidesstattliche Versicherung	87
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	88
	Lebenslauf	89
	Danksagung	90

Abstrakt

Einleitung

Die Pandemie durch das Influenza-A(H1N1)pdm09-Virus („Schweinegrippe“) der Jahre 2009/2010 verlief bei der Mehrzahl der Betroffenen harmlos. Bei einem Teil der infizierten Patienten entwickelte sich jedoch binnen kürzester Zeit ein lebensbedrohliches akutes Lungenversagen (ARDS). Weitgehend unklar ist bisher, inwiefern sich der intensivstationäre Verlauf dieses H1N1-ARDS von einem ARDS auf dem Boden einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie unterscheidet, die nicht durch Influenza A(H1N1)pdm09 ausgelöst wurde (non-H1N1-ARDS).

Methodik

Es wurde eine von der Ethikkommission genehmigte, retrospektive Datenanalyse aller Patienten (> 18 Jahre) durchgeführt, die im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2010 mit einem ARDS auf dem Boden einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie, induziert durch nachgewiesene Infektion mit Influenza A(H1N1)pdm09 oder einem non-H1N1-ARDS im ARDS-Zentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin aufgenommen wurden. Demografische und anamnestische Daten sowie Parameter zur Beurteilung der Atemmechanik und des pulmonalen Gasaustauschs wurden unmittelbar nach Aufnahme und im Verlauf der folgenden 10 Behandlungstage erhoben und verglichen. In einer Subgruppenanalyse wurden Patienten betrachtet, die mit einem extrakorporalen Lungenersatzverfahren (pECLA, Pumpless extracorporeal Lung Assist oder ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation) behandelt wurden. Um unabhängige Risikofaktoren für den Anschluss an ein extrakorporales Lungenersatzverfahren zu beschreiben, wurden mögliche Risikofaktoren durch logistische Regressionsanalysen untersucht.

Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum wurden 21 Patienten (34%) mit einem H1N1-ARDS und 41 Patienten (66%) mit einem non-H1N1-ARDS behandelt. Die Patienten mit H1N1-ARDS waren signifikant jünger (Median: H1N1-ARDS 39 Jahre, non-H1N1-ARDS

51 Jahre, $p = 0,02$). In der H1N1-ARDS-Gruppe befanden sich 3 schwangere Frauen in Behandlung, während in der Gruppe der non-H1N1-ARDS-Patienten keine Schwangeren vertreten waren. Zum Zeitpunkt der Übernahme im ARDS-Zentrum war die Oxygenierungsstörung in beiden Gruppen vergleichbar stark ausgeprägt. Im Krankheitsverlauf allerdings dominierte eine signifikant länger anhaltende Oxygenierungsstörung bei den Patienten mit einem H1N1-ARDS. Betroffene wurden häufiger an eine ECMO angeschlossen (H1N1-ARDS 62% der Patienten, non-H1N1-ARDS 20% der Patienten, $p < 0,01$) und verblieben signifikant länger am extrakorporalen Gasaustauschverfahren. Die Patienten mit einem H1N1-ARDS wurden länger auf der Intensivstation behandelt (H1N1-ARDS 33 Tage, non-H1N1-ARDS 24 Tage, $p < 0,05$). Dennoch resultierte eine vergleichbare Überlebensrate auf der Intensivstation (H1N1-ARDS: 67%, non-H1N1-ARDS: 66%, $p = 0,95$). Der wichtigste Risikofaktor für die Behandlung mit einem extrakorporalen Lungenersatzverfahren war nicht die auslösende Ursache des ARDS, sondern das Ausmaß des begleitenden Organversagens gemessen am SOFA-Score.

Schlussfolgerung

Der klinische Verlauf eines H1N1-ARDS unterschied sich wesentlich von dem eines non-H1N1-ARDS. Unter Einsatz extrakorporaler Gasaustauschverfahren konnte letztlich eine vergleichbare Sterblichkeit erzielt werden. Die Patienten des Berliner ARDS-Zentrums zeichneten sich im Vergleich zu Patienten anderer Zentren durch einen hohen Schweregrad der Erkrankung aus.

Abstract

Introduction

The pandemic caused by influenza A(H1N1)pdm09 virus (“swine flu”) in 2009/2010 was innocuous to the majority of those affected. In a subset of infected patients, however, a life-threatening acute respiratory distress syndrome (ARDS) developed within a short period. It is unclear, to which extent the ICU course of this H1N1-ARDS differs from an ARDS on the ground of a severe community-acquired pneumonia (sCAP), which was not caused by the influenza A(H1N1)pdm09 (non-H1N1-ARDS).

Methods

A retrospective data analysis, approved by the ethics committee, of all patients (> 18 years) admitted to the ARDS-center of Charité – Universitätsmedizin Berlin between January 2009 and December 2010 with an ARDS on the ground of sCAP, induced by either confirmed infection with influenza A(H1N1)pdm09 or non-H1N1-ARDS was performed. Data regarding demographic and anamnestic information as well as parameters of respiratory mechanics and pulmonary gas exchange were collected after admission and during the following 10 days of treatment. In a subgroup analysis, all patients that received extracorporeal lung support (pECLA, pumpless extracorporeal lung assist or ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) were analyzed. In a logistic regression analysis, independent risk factors for extracorporeal lung support were investigated.

Results

Within the period of investigation, 21 patients (34%) with H1N1-ARDS and 41 patients (66%) with non-H1N1-ARDS were treated. Patients with H1N1-ARDS were significantly younger (median: H1N1-ARDS 39 years, non-H1N1 ARDS 51 years, $p = 0.02$). In the H1N1-ARDS-group 3 pregnant women were treated while no pregnancy was present in the group of non-H1N1-ARDS patients. At the time of admission to the ARDS-center, oxygenation was comparably compromised in both groups. During clinical course, however, prolonged impairment of oxygenation significantly dominated

in H1N1-ARDS-patients. Affected patients more frequently required ECMO (H1N1-ARDS 62% of patients, non-H1N1-ARDS 20% of patients, $p < 0.01$) and remained significantly longer on extracorporeal lung support. Patients with H1N1-ARDS needed longer treatment in ICU than patients with non-H1N1-ARDS (H1N1-ARDS: 33 days, non-H1N1-ARDS 24 days, $p < 0.05$). Nevertheless, the proportion of ICU-survivors did not differ significantly (H1N1-ARDS: 67%, non-H1N1-ARDS: 66%, $p = 0.95$). The most important risk factor for initiation of extracorporeal lung support was not the cause of ARDS, but the extent of the accompanying organ failure as measured by SOFA-score.

Conclusion

The clinical course of H1N1-ARDS differed significantly from that of a non-H1N1-ARDS. Using extracorporeal lung support, comparable mortality rates could be achieved. Patients of the Berlin ARDS-center were characterized by a high degree of severity of illness compared to patients treated in other centers.

Abkürzungsverzeichnis

AECC	American-European Consensus Conference, Amerikanisch-Europäische Konsensuskonferenz
AF	Atemfrequenz
AIDS	Acquired immune Deficiency Syndrome, erworbenes Immundefektsyndrom
ALI	Acute Lung Injury, akute Lungeninsuffizienz
AMV	Atemminutenvolumen
AMV_{ges}	gesamtes Atemminutenvolumen
AMV_{spont}	Atemminutenvolumen durch Spontanatmung
APACHE II	Acute Physiology and chronic Health Evaluation II
ARDS	Acute respiratory Distress Syndrome, akutes Atemnotsyndrom
AU	Australien
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index, Körpermasseindex, berechnet durch: $\text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$
CAP	Community acquired Pneumonia, ambulant erworbene Pneumonie
CD	Cluster of Differentiation, Unterscheidungsgruppe
cm H₂O	Zentimeter Wassersäule
CPAP	Continuous positive Airway Pressure, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
DE	Deutschland
ΔP	Delta P, berechnet durch: Atemwegsplateaudruck (P_{plat}) – positiver endexpiratorischer Druck (PEEP)
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation, extrakorporale Membranoxygenierung
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization, Organisation für Extrakorporale Organersatzverfahren

FiO₂	Fraction of inspired Oxygen, Sauerstoffanteil der Einatemluft
FR	Frankreich
GCS	Glasgow Coma Scale
h	Stunde(n)
H1N1	Influenza A(H1N1)pdm09-Virus
HAP	Hospital acquired Pneumonia, nosokomial erworbene Pneumonie
Hb_aO₂	Anteil des oxygenierten Hämoglobins im arteriellen Blut
HFOV	High Frequency Oscillation Ventilation, Hochfrequenzoszillationsbeatmung
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HPAI	Highly pathogenic avian Influenza, hochpathogene aviäre Influenza-Virus-Infektion
ICU	Intensive Care Unit, Intensivstation
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Nationales Institut für Respiratorische Erkrankungen, Mexiko- Stadt
iNO	inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid
IT	Italien
LIS	Lung Injury Score
mbar	Millibar
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl (der Patienten)
NZ	Neuseeland
O₂	Sauerstoff
OI	Oxygenierungsindex, berechnet durch: (mittlerer Atemwegsdruck [P _{mean}] x Sauerstoffanteil der Einatemluft [FiO ₂] x 100) / Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut [paO ₂]
P	Druck
P/F-Ratio	Verhältnis Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (paO ₂ [mm Hg]) / Sauerstoffanteil der Einatemluft (FiO ₂)
paCO₂	Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut
paO₂	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut

PBW	Predicted Body Weight, ideales Körpergewicht
PCWP	Pulmonary capillary Wedge Pressure pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
pECLA	Pumpless extracorporeal Lung Assist, pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung
PEEP	Positive end-expiratory Pressure, positiver endexpiratorischer Druck
P_{mean}	mittlerer Atemwegsdruck
P_{peak}	Atemwegsspitzenndruck
P_{plat}	Atemwegsplateaudruck
REVA	Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle, Europäisches Forschungsnetzwerk für Künstliche Beatmung
RNA	Ribonukleinsäure
SAPS II	Simplified acute Physiology Score II
sCAP	Severe Community acquired Pneumonia, schwere ambulant erworbene Pneumonie
SE	Schweden
SIRS	Systemic inflammatory Response Syndrome, systemische inflammatorische Wirtsreaktion
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SOP	Standard operating Procedure, Standardarbeitsanweisung
SpO₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
TRALI	Transfusion-associated acute Lung Injury, transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz
V_T	Tidalvolumen
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1. *Akutes Lungenversagen (ARDS)*

1.1.1. Historische Entwicklung und Definition

Im Jahr 1967 beschrieb eine Gruppe junger Ärzte um den amerikanischen Chirurgen David G. Ashbaugh den klinischen Verlauf von 12 Patienten, die wegen unterschiedlicher Erkrankungen auf der Intensivstation beatmet werden mussten¹. Im Gegensatz zu 260 Patienten, die problemlos beatmet werden konnten, war diesen Kranken gemein, dass ihre Lungen trotz Anwendung hoher Beatmungsdrücke kaum zu ventilieren waren. Überdies zeigten sich in den Röntgenaufnahmen des Thorax dieser Patienten neu aufgetretene bilaterale diffuse Infiltrate. Die Autopsien der Verstorbenen ergaben jeweils ein schweres Lungenödem und hyaline Membranen im Lungengewebe.

Auch wenn das Krankheitsbild als solches unter zahlreichen Begriffen wie Schocklunge, weiße Lunge oder Da-Nang-Lunge bekannt war, prägten Ashbaugh et al. erstmals den heute üblichen Begriff Acute respiratory Distress Syndrome (ARDS). Überdies beschrieben sie die vorteilhafte Auswirkung einer Beatmung mit positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) auf den Gasaustausch, zu damaliger Zeit eine äußerst umstrittene Therapie², heute einer der Standards.

In den Folgejahren bereitete insbesondere die fehlende Definition des akuten Lungenversagens Probleme. Erst Jahrzehnte nach der Erstbeschreibung veröffentlichte im Jahr 1994 die Amerikanisch-Europäische Konsensuskonferenz (AECC) eine einheitliche Begriffsbestimmung³. Obwohl die Verabschiedung dieser AECC-Kriterien wegweisend war, stellten sich im Laufe der Jahre Defizite der ARDS-Definition heraus. Kürzlich präsentierten die Fachgesellschaften European Society of Intensive Care Medicine, American Thoracic Society und Society of Critical Care Medicine daher die überarbeitete Berlin-Definition des ARDS⁴. In Tabelle 1 werden die Kriterien für die Diagnosestellung eines ARDS gegenübergestellt.

Tabelle 1: Vergleich der ARDS-Definitionen

	AECC-Kriterien³	Berlin-Definition⁴
Zeitraum	Akuter Beginn	Innerhalb 1 Woche nach einem auslösenden Krankheitsereignis oder nach dem Auftreten neuer Atembeschwerden bzw. deren Verschlechterung
Bildgebung	Bilaterale Infiltrate in der Röntgenaufnahme des Thorax	Bilaterale Verschattungen in der Röntgenaufnahme oder Computertomografie des Thorax, die sich nicht ausschließlich durch Pleuraergüsse, Atelektasen oder Lungenrundherde erklären lassen
Ursache des Ödems	Klinischer Ausschluss einer Linksherzinsuffizienz oder Messung eines PCWP ≤ 18 mm Hg	Respiratorische Insuffizienz, die sich nicht ausschließlich durch Herzinsuffizienz oder Hypervolämie erklären lässt. Bei Fehlen von Risikofaktoren (Tabelle 2) ist ein objektives Untersuchungsverfahren (z. B. Echokardiografie) erforderlich, um ein hydrostatisches Lungenödem auszuschließen.
Oxygenierung	<u>ALI</u> : Verhältnis p_aO_2/FiO_2 (auch: Horowitz-Index ⁵ , im Folgenden als P/F-Ratio bezeichnet): ≤ 300 mm Hg unabhängig von der Höhe des eingestellten PEEP <u>ARDS</u> : P/F-Ratio ≤ 200 mm Hg unabhängig von der Höhe des eingestellten PEEP	<u>Leichtes ARDS</u> : P/F-Ratio 200–300 mm Hg und PEEP/CPAP ≥ 5 cm H ₂ O, invasive oder nicht-invasive Beatmung <u>Mittelgradiges ARDS</u> : P/F-Ratio 101–200 mm Hg und PEEP ≥ 5 cm H ₂ O, invasive Beatmung <u>Schweres ARDS</u> : P/F-Ratio ≤ 100 mm Hg und PEEP ≥ 5 cm H ₂ O, invasive Beatmung

AECC American-European Consensus Conference, ALI Acute Lung Injury, ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, cm H₂O Zentimeter Wassersäule, CPAP Continuous positive Airway Pressure, FiO₂ Sauerstoffanteil der Einatemluft, mm Hg Millimeter Quecksilbersäule, P/F-Ratio Verhältnis p_aO_2 [mm Hg]/FiO₂, p_aO₂ Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut, PCWP Pulmonary capillary Wedge Pressure, PEEP Positive end-expiratory Pressure

1.1.2. Ursachen

Eine Vielzahl von Erkrankungen kann durch direkte oder indirekte Schädigung ein ARDS auslösen (Tabelle 2, übernommen von ARDS Definition Task Force⁴). Am häufigsten wird es durch bakteriell ausgelöste Pneumonien oder eine nicht-pulmonal bedingte Sepsis verursacht^{6, 7}.

Tabelle 2: Ursachen eines ARDS, übernommen von ARDS Definition Task Force⁴

Direkte Schädigung	Indirekte Schädigung
<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie • Aspiration von Magensaft • Inhalationstrauma • Lungenkontusion • Pulmonale Vaskulitis • Beinaheertrinken 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-pulmonale Sepsis • Schweres Trauma • Pankreatitis • Schwere Verbrennungen • Nicht-kardiogener Schock • Drogenintoxikation • Massivtransfusion oder TRALI

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, *TRALI* Transfusion-associated acute Lung Injury

1.1.3. Epidemiologie

Die publizierten epidemiologischen Kennzahlen des ARDS unterscheiden sich deutlich. In der jüngeren Literatur wird die Inzidenz mit 13,5–58,7 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben^{8, 9}. Die fehlende Trennschärfe der bislang gültigen AECC-Definition des ARDS vermag einen Teil dieser Differenzen zu erklären.

Hinsichtlich der Sterblichkeit variieren die Angaben zwischen 34,0% und 57,9%^{7, 10}. Dabei muss bedacht werden, dass ein ARDS eher ein Symptomkomplex denn eine Diagnose ist. Neben dem Schweregrad des ARDS hängt die Überlebensrate insbesondere von der auslösenden Ursache ab. So hat ein durch Sepsis bedingtes ARDS eine höhere Letalität als ein nicht durch eine Sepsis verursachtes ARDS¹¹. Zudem wird die Entwicklung eines Multiorganversagens eher für die hohe Sterblichkeit verantwortlich gemacht als die Hypoxämie an sich^{12, 13}.

1.1.4. Pathophysiologie

In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ursache des ARDS führen unterschiedliche Signalwege zum Auslösen des Krankheitsbilds. Zusätzlich gibt es Unterschiede in der individuellen Wirtsantwort auf das auslösende Agens. Die gemeinsame Endstrecke besteht in einer generalisierten pulmonalen Inflammationsreaktion, die das Alveolarepithel wie auch das Kapillarendothel gleichermaßen betrifft¹⁴. Man spricht daher auch von einer Schädigung der alveolo-kapillären Einheit.

Aus dem Verlust der Integrität der Kapillarmembran resultiert eine erhöhte Gefäßpermeabilität, die wiederum den Einstrom eines proteinreichen Ödems (sog. Permeabilitätsödem) in die Alveole zur Folge hat. Das Lungengewicht steigt aufgrund des Flüssigkeitseinstroms drastisch an und führt unter anderem durch die verlängerte Diffusionsstrecke zu einer Verschlechterung des Gasaustauschs¹⁵. Überdies wird das Surfactant inaktiviert und auch die Neusynthese wird durch eine Beeinträchtigung der Funktion der Alveolarepithelzellen Typ II gemindert¹⁶. Lungengewicht und Surfactantmangel führen zum diffusen Kollaps der Alveolen. Die hypoxisch-pulmonale Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus), welche die Shuntfraktion durch Umverteilung von Blut aus minderventilierten in besser oxygenierte Areale verringern soll, ist im Rahmen der Inflammationsreaktion gestört¹⁷. Veränderungen im Gerinnungs- und Fibrinolyse-System führen unter anderem zur Bildung von Mikrothromben¹⁸.

Im klinischen Bild zeigen sich eine schwere Gasaustauschstörung mit Hypoxie, die Ausbildung von Atelektasen mit Entwicklung eines Rechts-links-Shunts, eine deutlich reduzierte pulmonale Compliance sowie eine akute Rechtsherzbelastung.

Zusätzlich kommt es zu einem „Remodelling“ des Lungenparenchyms mit Fibrosierung. Anders als noch vor einigen Jahren angenommen, beginnt dieser Prozess gleichzeitig mit den anderen beschriebenen Mechanismen¹⁹. Die früher gebräuchliche zeitliche Unterteilung in eine exsudative und eine proliferative Phase ist daher nicht mehr zeitgemäß.

1.1.5. Konservative Therapie

Grundpfeiler der ARDS-Behandlung ist die konsequente Therapie der auslösenden Erkrankung. Durch eine maschinelle Beatmung soll ein suffizienter Gasaustausch bis zur Restitution der Lungenfunktion aufrechterhalten werden. Da die Beatmung der schweren Ödemlung jedoch selbst durch Baro-, Volu-, Atelekt- und Bio trauma zu einer sekundären Schädigung des Lungengewebes führt und damit womöglich die inflammatorische Reaktion aufrechterhalten kann²⁰, hat sich eine lungenprotektive Beatmungsstrategie durchgesetzt. Diese umfasst als Hauptbestandteile die Einstellung niedriger Tidalvolumina von 6 ml/kg idealem Körpergewicht²¹ und die Anwendung eines adäquaten PEEP-Niveaus²², wobei der Modus der PEEP-Titration und die korrekte Höhe des einzustellenden PEEP kontrovers diskutiert werden²³. Die Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) ohne relevante Tidalvolumina zeigte in früheren Studien vielversprechende Ergebnisse²⁴, jedoch konnte in den jüngst durchgeführten multizentrischen randomisiert-kontrollierten Untersuchungen OSCAR²⁵ und OSCILLATE²⁶ kein Vorteil für die Sterblichkeit der Patienten gezeigt werden.

Weitere Therapieoptionen umfassen die intermittierende Bauchlagerung^{27, 28}, mit der akut eine Shuntreduktion durch Blutflussumverteilung erzielt und gleichzeitig Atemwegsfläche rekrutiert werden soll, oder die inhalative Applikation von Stickstoffmonoxid (iNO). Dieses kann in einer Phase der akuten Hypoxie die Oxygenierung durch selektive pulmonale Vasodilatation und Verringerung der Shuntfraktion verbessern sowie die rechtskardiale Funktion entlasten²⁹. Unter der Vorstellung, das Permeabilitätsödem zu verringern, kann eine negative Flüssigkeitsbilanz die Oxygenierung verbessern³⁰.

Dennoch darf die Behandlung des ARDS nicht als eine ausschließliche Therapie des respiratorischen Organs verstanden werden. Vielmehr umfasst sie ein multimodales Konzept, das neben der Therapie der auslösenden Erkrankung zahlreiche Faktoren wie die Analgosedierung, die hämodynamische Optimierung, die Ernährungstherapie, die Therapie eines eventuell vorliegenden akuten Nierenversagens, die adäquate Prophylaxe venöser Thrombembolien und vieles mehr beinhaltet.

1.1.6. Extrakorporale Lungenersatzverfahren

In speziellen Zentren wie dem ARDS-Zentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin werden bei einem schweren ARDS auch extrakorporale Lungenersatzverfahren wie die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und die pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung (pECLA) durchgeführt. Sie können die lebensbedrohlichen Folgen einer Hypoxie und Hyperkapnie bis zur Erholung der Lungenfunktion überbrücken und überdies die Invasivität der Beatmung reduzieren. Dabei ist die pECLA als pumpenloses arteriovenöses Verfahren aufgrund des geringen extrakorporalen Blutflusses in erster Linie zur CO₂-Elimination geeignet, während die ECMO als pumpengetriebenes Verfahren einen höheren Blutfluss erlaubt und somit zur Verbesserung der Oxygenierung eingesetzt wird. Bei einem schweren ARDS kann durch Einsatz der ECMO die Sterblichkeit verringert werden³¹.

1.2. Influenza

1.2.1. Charakteristika von Influenzaviren

Influenzaviren gehören zur Gruppe der Orthomyxoviren. Die RNA-Viren können in die Typen A, B und C unterteilt werden, wobei lediglich Viren des Typs A mit dem Auslösen einer Pandemie in Verbindung gebracht und in dieser Arbeit betrachtet werden. Anhand der Oberflächenproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) werden die Influenza-A-Viren in Subtypen unterteilt³². Vom Hämagglutinin sind mindestens 16 Varianten bekannt, von der Neuraminidase 9³³.

Wild- und Seevögel bilden den Hauptanteil der Wirtstiere der Influenza A. Die Übertragung findet bei ihnen fäkal-oral statt, allerdings zeigen Vögel kaum Krankheitssymptome. Außerdem kommt Influenza A bei Schweinen, Pferden und dem Menschen vor³².

Gefährlich sind Influenzaviren vor allem wegen ihrer hohen Wandlungsfähigkeit. Bei einer Infektion mit einem veränderten Virus schützen die gegen ein bestimmtes Hämagglutininmolekül gebildeten Antikörper nicht oder nur teilweise. Die entscheidenden Mechanismen für die fortwährende Veränderung der Viren sind in Tabelle 3 dargestellt. Ein Impfstoff muss daher jährlich an die gegenwärtig kursierenden Varianten der Viren angepasst werden.

Tabelle 3: Mechanismen der Veränderung von Influenza-A-Viren

Bezeichnung	Vorgänge	Folgen
Antigendrift	Bei der Virusreplikation entstehende Punktmutationen der RNA	<ul style="list-style-type: none"> • Entstehung von Varianten eines bestehenden Subtyps • Wirt besitzt partielle Immunität. • Für saisonale Epidemien verantwortlich
Antigenshift (durch Rekombination / Reassortment)	Die RNA-Segmente verschiedener Viren können sich vermischen, wenn eine Zelle mit Influenzaviren unterschiedlicher Subtypen infiziert ist.	<ul style="list-style-type: none"> • Entstehung eines neuen Subtyps • Wirt besitzt keine Immunität. • Verantwortlich für Pandemien

RNA Ribonukleinsäure

Bei einer Infektion bindet das Hämagglutininmolekül an Neuraminsäure, die im Körper von Säugetieren als Rezeptor fungiert. Da unterschiedliche Spezies verschiedene Isomere der Neuraminsäure ausbilden, befällt das Influenzavirus nicht alle Spezies gleichermaßen. Dies wird als Wirtsspezifität bzw. Speziesbarriere bezeichnet. Während beispielsweise bei Wild- und Seevögeln alle bekannten Hämagglutininsubtypen nachweisbar sind, sind beim Menschen bislang lediglich die Subtypen H1–H3 sowie in Einzelfällen H5, H7 und H9 beschrieben³⁴.

Bei Infektion von Hausgeflügel mit dem Influenza-A-Virus (aviäre Influenza) kommt es zur raschen Virusmutation. Hierdurch kann eine hochpathogene aviäre Influenza-Virus-Infektion (HPAI, Geflügelpest oder im Volksmund „Vogelgrippe“) ausgelöst werden. Aufgrund der unterschiedlichen Struktur der Neuraminsäure-Isomere bei Geflügel und Mensch werden diese Infektionen allerdings nur bei engem Tierkontakt auf den Menschen übertragen³⁵. Die anschließende Übertragung von Mensch zu Mensch setzt eine weitere komplexe Virusmutation voraus, weshalb zumindest eine Pandemie unwahrscheinlich erscheint.

Problematischer stellt sich dagegen die Infektion von Schweinen dar. Die Tiere besitzen sowohl die Neuraminsäure-Isomere von Vögeln als auch vom Menschen und können so von beiden infiziert werden (Mischinfektion). Im Schwein als „Mischgefäß“ ist durch Austausch der Genomsegmente ein Antigen shift möglich³². Wird ein derartig verändertes Virus auf den Menschen übertragen, ist auch die direkte Ansteckung von Mensch zu Mensch möglich.

1.2.2. Influenzapneumonie, historische Pandemien und Entwicklungen der letzten Jahre

Viruspneumonien machen bei Erwachsenen einen Anteil von über 20% aller ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) aus. Der Großteil hiervon wird durch das Influenza-Virus verursacht³⁶.

Berichte über influenzabedingte Erkrankungen, Epidemien und Pandemien lassen sich über Jahrhunderte zurückverfolgen³⁴. Allein im zurückliegenden Jahrhundert forderten mindestens drei Pandemien zahlreiche Menschenleben (Tabelle 4).

Tabelle 4: Schwere Influenza-Pandemien des 20. Jahrhunderts

Jahr	Umgangssprachliche Bezeichnung	Influenza-Subtyp	Geschätzte Zahl der Todesopfer
1918	Spanische Grippe	Influenza A, H1N1	50(-100) Mio. ³⁷
1957	Asiatische Grippe	Influenza A, H2N2	1-2 Mio.
1968	Hong-Kong-Grippe	Influenza A, H3N2	1 Mio.

Seitdem ab 1997 mehrere durch Influenza A ausgelöste Tierseuchen, bislang nicht bekannte Subtypen und in Einzelfällen auch aviär-humane Übertragungen aufgetreten waren, nahm die Angst vor einer Virusmutation und der Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch zu. Im Pandemiefall musste mit einer noch nie dagewesenen Verbreitungsgeschwindigkeit des Erregers gerechnet werden. Trotz des medizinischen Fortschritts seit den letzten Grippepandemien wurde die Zahl möglicher Todesopfer weltweit mit bis zu 62 Mio. berechnet³⁸.

Die WHO rief 1999 im Rahmen des „preparedness plan“ zur Erstellung von Notfallplänen auf³⁹. Auf nationaler Ebene mündete dies in der Veröffentlichung des

Nationalen Influenzapandemieplans im Jahr 2005 durch das Robert Koch-Institut. Teile der Bevölkerung vertrauten nur begrenzt auf derartige Planungen und bevorrateten sich stattdessen mit Neuraminidaseinhibitoren^{40, 41}.

1.3. *Pandemie durch Influenza A(H1N1)pdm09*

Ab Ende März 2009 fiel Ärzten der Notfallaufnahme des Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) in Mexiko-Stadt eine ungewöhnlich hohe Zahl an Patienten auf, die sich mit Symptomen einer schweren Influenza und Pneumonien vorstellten. Einige von ihnen zeigten Zeichen eines ARDS, die meisten davon mussten beatmet werden. Dabei waren sie größtenteils jung (Median 38 Jahre) und nur wenige hatten relevante Vorerkrankungen⁴². Im benachbarten Kalifornien, wo etwa zur gleichen Zeit 2 Kinder erkrankten, konnte das bislang unbekannte Influenzavirus ebenfalls nachgewiesen und erstmalig identifiziert werden⁴³. Bei dem Virus handelte es sich um eine sogenannte Vierfachkombinante. Diese enthält genetische Bestandteile aus Influenzaviren, die bislang bei europäischen und asiatischen Schweinen nachgewiesen wurden sowie Bestandteile der aviären und humanen Influenza⁴³.

Der anfänglich gebräuchliche Name „Mexikogrippe“ blieb nur kurze Zeit bestehen, denn schon binnen weniger Wochen waren Erkrankungs- und Todesfälle nicht nur auf Mexiko und die USA beschränkt, sondern weltweit nachweisbar. Häufiger wurden nun die Begriffe „Schweinegrippe“ oder „Neue Influenza“ verwandt.

Die immens schnelle Verbreitung des Virus und die hohen Übertragungsraten von Mensch zu Mensch veranlassten die World Health Organization (WHO) am 11. Juni 2009 dazu, mit der höchsten Warnstufe 6 eine Pandemie auszurufen⁴⁴.

Abgesehen von zahlreichen Erkrankungen in Mexiko, den USA und Kanada verlagerte sich der Hauptteil der Influenzawelle analog der saisonalen Influenza mit Beginn der dortigen Wintermonate zunächst auf die Südhalbkugel. In Nordeuropa stieg die Zahl der Neuerkrankungen ab Anfang Oktober stark an, während die Inzidenz in Deutschland erst Ende Oktober deutlich zunahm. In Deutschland wurde im April 2010

letztmalig in der Saison 2009/2010 Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen. Die WHO erhielt die Pandemiewarnung noch bis zum 10. August 2010 aufrecht⁴⁵.

Obwohl der neue Virustyp im Tiermodell eine effizientere Virusreplikation, eine vermehrte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Zeichen einer verstärkten pulmonalen Schädigung als andere zu dieser Zeit verbreitete Influenzaviren zeigte⁴⁶, blieb es bei einem Großteil der Patienten bei milden Symptomen⁴⁷. Zwischenzeitlich konnten Everitt et al. eine Mutation in der Interferon-Signalkaskade aufzeigen, die dafür verantwortlich gewesen sein könnte, dass eine Infektion mit dem Influenza-A(H1N1)pdm09-Virus bei einigen Betroffenen nur milde Symptome, bei anderen ein lebensbedrohliches Krankheitsbild hervorgerufen hat⁴⁸.

In Deutschland bestätigte das Robert Koch-Institut 257 Tote bei mehr als 226.200 Infizierten in Zusammenhang mit Influenza A(H1N1)pdm09⁴⁹. Weltweit wurden von März 2009 bis August 2010 mehr als 18.400 Todesfälle berichtet⁵⁰.

Mit dem Ziel einer Vereinheitlichung der Nomenklatur empfahl die WHO im Jahr 2011, das pandemische Influenzavirus mit A(H1N1)pdm09 zu bezeichnen⁵¹.

1.4. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die durch Influenza A(H1N1)pdm09 ausgelöste Erkrankung stellte die erste Grippepandemie seit mehr als 40 Jahren dar. Erfreulicherweise manifestierte sich die Infektion bei einem Großteil der Patienten nur milde. Dennoch erkrankten einige Patienten lebensbedrohlich und mussten mit dem Bild eines ARDS intensivmedizinisch behandelt werden. Dies führte zu einem erhöhten Patientenaufkommen in spezialisierten Zentren für die Behandlung von Patienten mit akutem Lungenversagen. Diese Zentren zeichnen sich insbesondere durch zusätzliche Behandlungsoptionen wie den Einsatz von extrakorporalen Lungenersatzverfahren (z. B. ECMO oder pECLA) aus.

Bislang ist unklar, ob sich das durch Influenza A(H1N1)pdm09 ausgelöste ARDS (H1N1-ARDS) klinisch von einem ARDS auf dem Boden anderer ambulant erworbener Pneumonien unterscheidet. In der vorliegenden Arbeit wurden daher retrospektiv Outcome-Parameter wie die Behandlungsdauer auf der Intensivstation, Überleben,

Einsatz und Dauer von Lungenersatzverfahren ebenso wie Parameter zum Gasaustausch der Patienten und der notwendigen Invasivität der Beatmung verglichen. Folgende Fragen sollten hierdurch geklärt werden:

- Gibt es Unterschiede in der klinischen Präsentation, im intensivmedizinischen Verlauf oder in den Outcome-Parametern zwischen Patienten mit einem H1N1-ARDS und einem non-H1N1-ARDS im spezialisierten Zentrum?
- Benötigen Patienten mit einem H1N1-ARDS mehr intensivmedizinische Ressourcen im Sinne einer längeren Beatmungsdauer, einer längeren intensivstationären Behandlung oder einem häufigeren Anschluss an ein extrakorporales Lungenersatzverfahren?
- Stellt die Infektion mit Influenza A(H1N1)pdm09 einen Risikofaktor für die Behandlung mit einem extrakorporalen Lungenersatzverfahren dar?

2. Methodik

Die zuständige Ethikkommission hat die retrospektive Untersuchung genehmigt. In dieser Arbeit wurden alle Patienten betrachtet, die im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2010 mit einem ARDS entsprechend den damals gültigen AECC-Kriterien³ auf die Station 8i der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum aufgenommen wurden. Die Station gehört zum deutschen ARDS-Netzwerk zur Behandlung von Patienten mit einem schweren akuten Lungenversagen und führt seit mehr als 20 Jahren extrakorporale Lungenersatzverfahren durch. Sie wird im Folgenden auch als ARDS-Zentrum bezeichnet.

Ausschließlich Patienten mit einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP), also diejenigen, die aufgrund einer CAP intensivmedizinisch behandelt werden mussten, wurden in die weitere Analyse einbezogen. Nicht eingeschlossen wurden Patienten < 18 Jahre oder Patienten, bei denen eine andere Viruserkrankung als Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen wurde.

Eine CAP ist definiert als „akute mikrobielle Infektion des Lungenparenchyms des erwachsenen Patienten ohne Abwehrschwäche und unter Ausschluss einer im Krankenhaus bzw. innerhalb der ersten vier Wochen nach Entlassung erworbenen Pneumonie“⁵². Um ein realitätsnahes Bild zu generieren, wurden in der vorliegenden Arbeit auch Patienten mit möglichen Einschränkungen der Infektabwehr, wie z. B. bei HIV-Erkrankung, hämatonkologischer Grunderkrankung oder Diabetes mellitus eingeschlossen, wobei im Folgenden dennoch die Bezeichnung (schwere) ambulant erworbene Pneumonie bzw. (s)CAP verwendet wird.

2.1. Patientengruppen und Nachweis von Influenza A(H1N1)pdm09

In Abhängigkeit eines Nachweises von Influenza A(H1N1)pdm09 wurden die Patienten mit einem durch eine sCAP ausgelösten ARDS jeweils einer der beiden Gruppen zugeordnet:

„H1N1-ARDS“ im Falle eines positiven Nachweises von Influenza A(H1N1)pdm09 oder „non-H1N1-ARDS“ im Falle eines negativen Nachweises von Influenza A(H1N1)pdm09.

Im Rahmen des standardisierten Aufnahmeprinzips wurde bei jedem Patienten mit der Diagnose eines ARDS zum Aufnahmezeitpunkt eine umfassende Erregerdiagnostik durchgeführt. Diese umfasste unter anderem einen Multiplex-PCR-Ansatz aus Tracheobronchialsekret oder bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit mit Sensibilität für Influenzaviren, Parainfluenzaviren, respiratorische Synzytialviren, humane Metapneumoviren, Coronaviren, Adenoviren, Rhino-/Enteroviren und Bocaviren.

Mit Beginn der Pandemieperiode wurde durch das virologische Labor der Charité – Universitätsmedizin Berlin eine zusätzliche spezifische Testung auf Influenza A(H1N1)pdm09 wie anderweitig beschrieben⁵³ aus Rachenabstrichen und/oder Tracheobronchialsekret bzw. bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit durchgeführt.

War in einer zuverlässigen Klinik bereits Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen worden, wurde der Patient ebenfalls der Gruppe „H1N1-ARDS“ zugeordnet.

Zusätzlich erfolgte in jeder der beiden Gruppen eine Subgruppenanalyse der Patienten, die ein extrakorporales Lungenersatzverfahren (ECMO oder pECLA) erhalten hatten.

2.2. Datenerhebung

Die erhobenen Parameter sowie der Zeitpunkt der Datenerhebung können Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Übersicht über die erhobenen Parameter und den jeweiligen Zeitpunkt der Datenerhebung: 1 = einmalig bei Aufnahme, 2 = Aufnahmetag plus 10 Behandlungstage auf einer Intensivstation der Charité, 3 = nach Abschluss der Therapie auf einer Intensivstation der Charité.

Parameter		Zeitpunkt der Datenerhebung
Demografische Daten	Erhoben: Geschlecht, Alter [Jahre], Größe [cm], Gewicht [kg] Berechnet: BMI [kg/m ²], PBW [kg]	1
Anamnestische Daten	Vorerkrankungen, Beatmungsdauer vor Aufnahme im ARDS-Zentrum [d]	1
Outcome-Daten zum Aufenthalt im ARDS-Zentrum der Charité	Überleben, Aufenthaltsdauer Intensivstation [d], ECMO-/pECLA-Dauer [d], Beatmungsdauer [h], Anzahl Bauchlagen [n], iNO-Dauer [h], Tag ECMO-/pECLA-An- und Abschluss, mikrobiologische Befunde	3
Parameter der Oxygenierung und Blutgasanalyse	pH-Wert, paO ₂ [mm Hg], paCO ₂ [mm Hg], HbaO ₂ [%], SpO ₂	2
Beatmungsparameter	Erhoben: FiO ₂ [%], PEEP [mbar], AF [1/min], V _T [ml], AMV _{ges} [l/min], AMV _{spont} [l/min], P _{plat} [mbar], P _{mean} [mbar] Berechnet: %Spontanatmung, V _T /PBW [ml/kg], dynamische Compliance [ml/mbar], ΔP [mbar]	2
Schweregradklassifikation des ARDS	Berechnet: P/F-Ratio [mm Hg], OI LIS	2 1
Extrakorporales Lungenersatzverfahren	Art des Lungenersatzverfahrens (pECLA, ECMO) Anschlussstag [d], Modus der Kanülierung, Blut- und Gasfluss im extrakorporalen Kreislauf [l/min]	2
Parameter der Krankheitsschwere	APACHE II, SAPS II SOFA	1 2

AF Atemfrequenz, *AMV_{ges}* gesamtes Atemminutenvolumen, *AMV_{spont}* Atemminutenvolumen durch Spontanatmung, *APACHE II* Acute Physiology and chronic Health Evaluation II, *BMI* Body-Mass-Index, berechnet durch Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])², *d* Tage, ΔP berechnet durch $P_{plat} - PEEP$, *ECMO* Extracorporeal Membrane Oxygenation, *FiO₂* Sauerstoffanteil der Einatemluft, *h* Stunden, *HbaO₂* Anteil des oxygenierten Hämoglobins im arteriellen Blut, *iNO* inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid, *LIS* Lung Injury Score⁵⁴, *mbar* Millibar, *mm Hg* Millimeter Quecksilbersäule, *n* Anzahl, *OI* Oxygenierungsindex berechnet durch $(P_{mean} \times FiO_2 \times 100) / paO_2$, *P/F-Ratio* berechnet durch $paO_2 [mm Hg] / FiO_2$, *paCO₂* Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut, *paO₂* Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut, *PBW* Predicted Body Weight, berechnet durch $PBW = 50,0 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$ für männliche Patienten und $PBW = 45,5 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$ für weibliche Patienten, *pECLA* Pumpless extracorporeal Lung Assist, *PEEP* Positive end-expiratory Pressure, *P_{mean}* mittlerer Atemwegsdruck, *P_{plat}* Atemwegsplateaudruck, *SAPS II* Simplified acute Physiology Score II, *SOFA* Sequential Organ Failure Assessment, *SpO₂* pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, *V_T* Tidalvolumen

Die zeitlichen Angaben des stationären Aufenthalts sowie die virologischen, mikrobiologischen und radiologischen Befunde wurden dem Patientendatenmanagementsystem (PDMS) i.s.h.med (Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen) auf Basis von SAP R/3[®] (SAP AG, Walldorf) entnommen. Alle anderen Daten wurden mithilfe des Intensivstations-PDMS COPRA[®] (COPRA System GmbH, Sasbachwalden) erhoben. Jeder Bettplatz einer Intensivstation der Charité – Universitätsmedizin Berlin war mit diesem elektronischen Dokumentationssystem ausgestattet. Die Daten der Monitorsysteme (Philips Deutschland, Hamburg) sowie die Ergebnisse der mit dem Blutgasanalyseautomaten ABL800 FLEX[®] (Radiometer GmbH, Willich) gewonnenen Parameter wurden automatisiert in das Intensivstations-PDMS übertragen. Auch die eingesetzten Beatmungsgeräte (Evita[®] 4 edition bzw. Evita[®] XL, beide Drägerwerk AG & Co. KG, Lübeck) waren über das Vuelink[®]-Modul (Philips Deutschland, Hamburg) mit der Monitoranlage und der automatischen Datenerfassung verbunden. Daten zur Anamnese und Vorerkrankungen der Patienten und weitere relevante Befunde wurden aus den Freitextdokumentationsfeldern des PDMS COPRA[®] gewonnen.

2.2.1. Demografische Daten

Die demografischen Daten wurden dem PDMS COPRA® entnommen. Die Berechnung des Predicted Body Weight (PBW) erfolgte folgendermaßen:

Männer: $PBW = 50,0 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$

Frauen: $PBW = 45,5 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$

Die Körpergröße wurde dabei vom Stationspersonal mit einem Maßband gemessen.

2.2.2. Parameter des pulmonalen Gasaustauschs und der Beatmung

Von der Vielzahl der täglich durchgeführten arteriellen Blutgasanalysen wurde diejenige ausgewählt, die unter einer FiO_2 von 1,0 bestimmt worden war. Die Erhebung einer derartigen „100%-Messung“ gehört zum täglichen Therapiestandard der Station 8i. Sie ermöglicht die beste Vergleichbarkeit und dient der indirekten Abschätzung der pulmonalen Shunt-Fraktion. Im Falle mehrerer BGA unter einer FiO_2 von 1,0 wurde die mit dem niedrigstem paO_2 ausgewählt. Wurde an einem Tag keine „100%-Messung“ durchgeführt, fand die BGA mit dem niedrigsten P/F-Ratio Verwendung. Messungen, die in unmittelbarem Zusammenhang zu Umlagerungsmaßnahmen (entsprechend 1 Stunde vor bzw. nach Bauchlagerung) durchgeführt worden waren, wurden nicht berücksichtigt. Die Erhebung der Beatmungsparameter fand zum gleichen Zeitpunkt wie die Blutgasanalyse statt.

Bei Patienten, die nach Extubation eine Sauerstoffinsufflation erhielten, wurde die FiO_2 anhand von Tabelle 6 geschätzt. Bestand aufgrund eines fehlenden arteriellen Gefäßzugangs keine Möglichkeit zur arteriellen Blutgasanalyse, wurde die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung SpO_2 mit den in Tabelle 7 genannten Werten umgerechnet.

Tabelle 6: Geschätzte FiO_2 bei Sauerstoffinsufflation

Sauerstoffinsufflation mit	Sauerstofffluss [l/min]	Geschätzte FiO_2
Nasensonde, Nasenbrille	1	0,24
	2	0,28
	3	0,32
	4	0,36
	5	0,40
	6	0,44
Gesichtsmaske ohne Reservoir	5	0,40
	6–7	0,50
	7–8	0,60
Gesichtsmaske mit Reservoir	6	0,60
	7	0,70
	8	0,80
	9	0,90
	10	0,95

FiO_2 Sauerstoffanteil der Einatemluft

Tabelle 7: Berechnung des paO_2 anhand der pulsoxymetrisch gemessenen SpO_2

SpO_2 [%]	Kalkulierter paO_2 [mm Hg]	SpO_2 [%]	Kalkulierter paO_2 [mm Hg]
80	44	90	60
81	45	91	62
82	46	92	65
83	47	93	69
84	49	94	73
85	50	95	79
86	52	96	86
87	53	97	96
88	55	98	112
89	57	99	145

paO_2 Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut, mm Hg Millimeter Quecksilbersäule,
 SpO_2 pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung

Die pulmonale dynamische Compliance konnte mithilfe der internen Gerätesoftware des Respirators bestimmt werden. Stand kein Messwert zur Verfügung, wurde folgende Formel verwendet, um die Compliance berechnen zu können:

$$\text{Compliance [ml/mbar]} = \frac{V_T [\text{ml}]}{P_{\text{plat}} [\text{mbar}] - \text{PEEP} [\text{mbar}]}$$

Der Wert von ΔP konnte folgendermaßen bestimmt werden:

$$\Delta P [\text{mbar}] = P_{\text{plat}} [\text{mbar}] - \text{PEEP} [\text{mbar}]$$

COPRA® berechnete automatisiert die Beatmungsdauer während des gesamten intensivstationären Aufenthalts. Eine nicht-invasive Beatmung oder CPAP-Therapie floss in die Berechnung nur ein, wenn der inspiratorische Gasfluss 30 l/min bzw. ab dem Jahr 2010 40 l/min überstieg.

Für Berechnungen des pH-Werts wurde dieser aufgrund der logarithmischen Skalierung zunächst potenziert. Die Berechnungen wurden mit der Konzentration der Wasserstoffionen durchgeführt. Die Darstellung des Ergebnisses erfolgte wieder logarithmisch.

2.2.3. Extrakorporale Lungenersatzverfahren (ECMO und pECLA)

Die Daten zum extrakorporalen Lungenersatzverfahren wurden den entsprechenden Dokumentationsfeldern des PDMS COPRA® entnommen. Mittels Ultraschallflussmessung konnte dabei der Blutfluss am extrakorporalen Kreislauf kontinuierlich bestimmt werden. Blut- und Gasfluss wurden alle 8 Stunden beziehungsweise bei jeder Veränderung in COPRA® dokumentiert. Der Ablesezeitpunkt von Blut- und Gasfluss entspricht dem der Erhebung der Beatmungsparameter und arteriellen Blutgasanalyse.

Die Beschreibung von Blutflüssen (determiniert vornehmlich die Oxygenierung) und Gasflüssen (determiniert vornehmlich die CO₂-Elimination) an der ECMO ist erforderlich, um die Verbesserung des Gasaustauschs bezüglich Hypoxämie und Hyperkapnie unabhängig vom extrakorporalen System zu beschreiben.

2.2.4. Schweregradklassifikation des ARDS

Neben dem P/F-Ratio wurde zur Schweregradklassifikation des ARDS der Lung Injury Score (LIS) nach Murray⁵⁴ (Tabelle 8) sowie der Oxygenierungsindex (OI)⁵⁵ ($OI = \frac{P_{\text{mean}} \times FiO_2 \times 100}{p_aO_2}$) erhoben. Die Beurteilung der Röntgenaufnahmen des Thorax

zur Erhebung des LIS wurde den radiologischen Befunden entnommen und durch den Autor verifiziert. In der Literatur wird die Diagnose eines ARDS ab einem LIS $\geq 2,5$ gestellt⁵⁶. Bei Werten ≥ 3 wird von einem schweren ARDS gesprochen³¹.

Tabelle 8: Lung Injury Score (LIS) nach Murray⁵⁴

Variable	Punktwert				
	0	1	2	3	4
P/F-Ratio [mm Hg]	≥ 300	225–299	175–224	100–174	< 100
Anzahl der Quadranten mit pulmonalen Infiltraten in der Röntgenaufnahme des Thorax	0	1	2	3	4
PEEP [mbar]	≤ 5	6–8	9–11	12–14	≥ 15
Lungencompliance [ml/mbar]	≥ 80	60–79	40–59	20–39	≤ 19

Berechnung: Gesamtsumme der Punktwerte bilden und durch 4 dividieren

FiO₂ Sauerstoffanteil der Einatemluft, mbar Millibar, mm Hg Millimeter Quecksilbersäule, P/F-Ratio berechnet durch p_aO_2 [mm Hg]/FiO₂, p_aO_2 Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut, PEEP Positive end-expiratory Pressure

2.2.5. Parameter des Krankheitsschweregrads

Für die vorliegende Arbeit erfolgte zur Beurteilung der Schwere der Erkrankung die Erhebung der Scoresysteme APACHE II⁵⁷ sowie SAPS II⁵⁸ und zur Einschätzung von Organdysfunktionen die Erhebung des SOFA-Scores⁵⁹. Für Score-Werte, bei denen die Angabe eines GCS erforderlich war, wurde bei analgosedierten Patienten der Wert vor Beginn der Analgosedierung eingesetzt. Die Vorgaben zur Erhebung der Scores sind in abteilungsinternen SOP festgelegt⁶⁰.

2.2.6. Mikrobiologische Erregernachweise

Es wurden nur bakterielle Erregernachweise berücksichtigt, die bei Aufnahme im externen Krankenhaus und maximal 48 Stunden danach erhoben worden waren. Die Auswertung der Einteilung gelang anhand der Gramfärbung.

2.3. Therapie

2.3.1. Allgemein

Die Patienten mit H1N1-ARDS oder non-H1N1-ARDS wurden aus externen Krankenhäusern luft- oder bodengebunden in das ARDS-Zentrum transportiert. Der Transport erfolgte jeweils durch ein spezielles Transportteam der Station 8i.

Die Therapie auf der Station orientierte sich an den lokalen SOPs und umfasste neben der spezifischen Therapie des ARDS⁶¹ unter anderem die zielwertorientierte Analgosedierung oder Behandlung der Sepsis inklusive einer zielwertorientierten Flüssigkeitstherapie. Die Antibiotikatherapie begann kalkuliert anhand des webbasierten Programms ABx⁶². Nach Erregerdifferenzierung und Resistogramm erfolgte eine resistenzgerechte Umstellung. Die Patienten der H1N1-ARDS-Gruppe wurden für eine Dauer von 10 Tagen mit 2 x 75 mg oder 2 x 150 mg Oseltamivir behandelt.

Die Durchführung von Respiratortherapie und Entwöhnung vom Beatmungsgerät fand entsprechend den Protokollen der Klinik statt⁶⁰. Nach klinischer Indikationsstellung wurden die Patienten in Bauchlage verbracht und auf speziellen Lagerungskissen mit frei gelagertem Abdomen gelagert. Die Bauchlage wurde wiederholt, wenn ein Vorteil hinsichtlich der Oxygenierung resultierte oder eine Verbesserung der pulmonalen Compliance als Hinweis für eine stattgehabte Rekrutierung von Alveolen beobachtet wurde⁶¹. Wenn ein Vorteil hinsichtlich der Oxygenierung oder des pulmonalarteriellen Drucks nachgewiesen werden konnte, wurde iNO appliziert⁶¹.

2.3.2. Extrakorporale Lungenersatzverfahren (ECMO und pECLA)

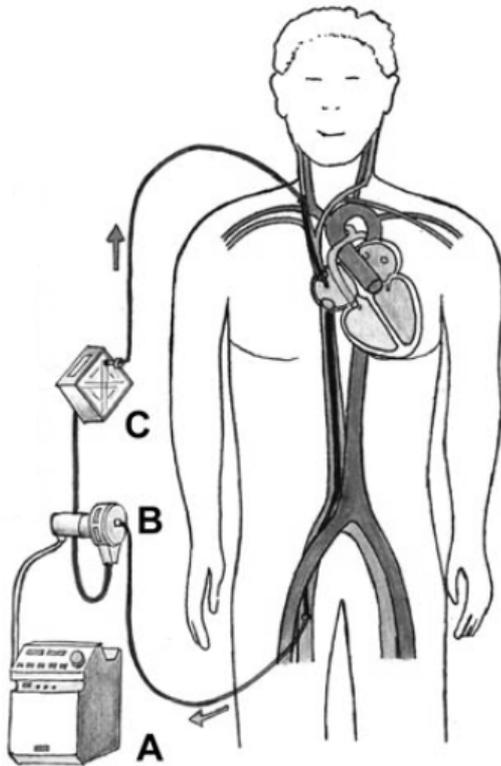
Das Anschlusskriterium für die ECMO-Therapie war Hypoxie, definiert als P/F-Ratio < 50 mm Hg bzw. $SpO_2 < 90\%$ über 2 Stunden oder P/F-Ratio < 80 mm Hg nach erfolgter Anpassung des Beatmungsgeräts, Applikation von iNO, hämodynamischer Stabilisierung und Bauchlagerung unter Inkaufnahme sehr hoher invasiver Beatmungsdrücke, die einen zusätzlichen beatmungsinduzierten Lungenschaden auslösen können ($P_{peak} > 34$ mbar). Dabei war die perkutane venovenöse Kanülierung der ECMO die Methode der Wahl (Abbildung 1 a). Eine venoarterielle Kanülierung erfolgte nur im Falle eines gleichzeitigen kardialen Pumpversagens. Die ECMO wurde mit einer Zentrifugalpumpe vom Typ Bio-Console[®] 550, Bio-Console[®] 560 (beide Medtronic GmbH, Meerbusch) oder Rotaflow[®] (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen) unter Verwendung des Quadrox PLS-Oxygenators[®] (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen) betrieben. Nach Reduktion der Beatmungsdrücke und der FiO_2 wurden Blut- und Gasfluss sukzessive reduziert und die ECMO wurde bei stabiler Oxygenierung entfernt. War die Oxygenierung suffizient, jedoch die CO_2 -Elimination nach dem ECMO-Weaning nur durch ein extrakorporales Verfahren zu gewährleisten, erfolgte der Wechsel auf eine pECLA-Therapie.

Eine Behandlung mit pECLA wurde im Fall einer Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose ($paCO_2 > 80$ mm Hg, pH-Wert $< 7,2$) mit suffizienter Oxygenierung (P/F-Ratio > 80 mm Hg) indiziert. Dabei wurde arteriovenös femorofemoral angeschlossen und der iLA[®] Membranventilator (Novalung, Heilbronn) eingesetzt (Abbildung 1 b). Zum Weaning wurde der Gasfluss nach Stabilisierung der Lungenfunktion schrittweise reduziert. Bei Verschlechterung der Oxygenierung konnte auf eine ECMO-Therapie eskaliert werden.

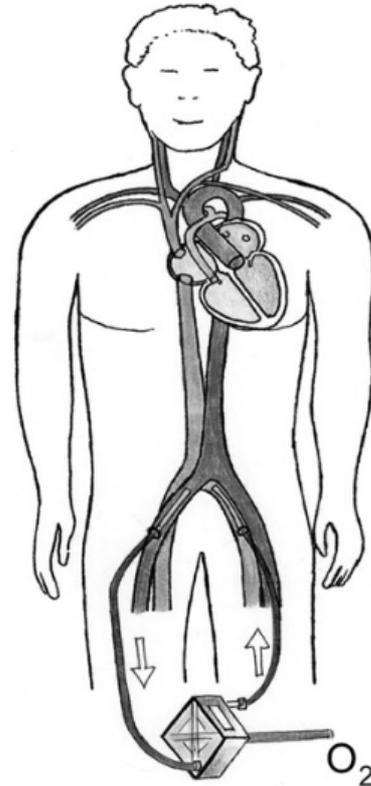
Zu den detaillierten Anschlusskriterien, dem Therapie- sowie Weaning-Algorithmus der extrakorporalen Lungenersatzverfahren siehe Deja et al.⁶¹

Abbildung 1: Schematischer Aufbau von a) ECMO und b) pECLA

a) ECMO



b) pECLA



Abbildungen übernommen aus: Hecker DM, Bandorski D, Hecker A. Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren. Med Klin Intensivmed Notfmed 2012;107:491–501. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Science and Business Media.

a) Venovenös kanülierte ECMO mit Hergabekannüle in der Vena femoralis rechts und Rückgabekannüle in der Vena jugularis rechts, A: Steuerungseinheit, B: Pumpe, C: Oxygenator

b) Arteriovenös kanülierte pECLA mit Hergabekannüle in der Arteria femoralis rechts und Rückgabekannüle in der Vena femoralis links

2.4. Statistische Analyse

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. Kontinuierliche Parameter sind als Median mit 25%/75%-Perzentile dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft.

Die Medianwerte der Variablen P/F-Ratio, dynamische pulmonale Compliance, OI, P_{plat} , P_{mean} , ΔP , PEEP, V_T/PBW und des SOFA-Scores wurden am Aufnahmetag und über 10 weitere Tage erhoben und Unterschiede im klinischen Verlauf mithilfe einer nicht-parametrischen Analyse longitudinaler Daten in einem zweifaktoriellen Design (erster Faktor: Gruppe, zweiter Faktor: Zeit) untersucht. Neben der Untersuchung auf Unterschiede zwischen den Gruppen über die Zeit wurden systematische Unterschiede innerhalb der jeweiligen Gruppe bestimmt.

Die Beatmungsdauer und die Dauer des extrakorporalen Lungensatzes der überlebenden Patienten konnten durch Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mittels Log-rank-Test analysiert werden.

Die Untersuchung möglicher Risikofaktoren für den Beginn eines extrakorporalen Lungensatzverfahrens (Alter, BMI, Diagnose, SOFA-Score, P_{plat} , ΔP , OI, paCO_2) erfolgte durch eine univariate logistische Regressionsanalyse. Statistisch signifikante Parameter wurden anschließend in einer multivariaten logistischen Regression analysiert, um unabhängige Risikofaktoren für den Anschluss an ein extrakorporales Lungensatzverfahren herauszufinden.

Mithilfe der Software SPSS® Statistics Version 20 (IBM Corp., Armonk, USA) und SAS® 9.1 (SAS Institute, Cary, USA) fand die Auswertung der Daten statt.

Bei allen Tests wurde ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant gewertet und mit einem Asterisk (*) markiert.

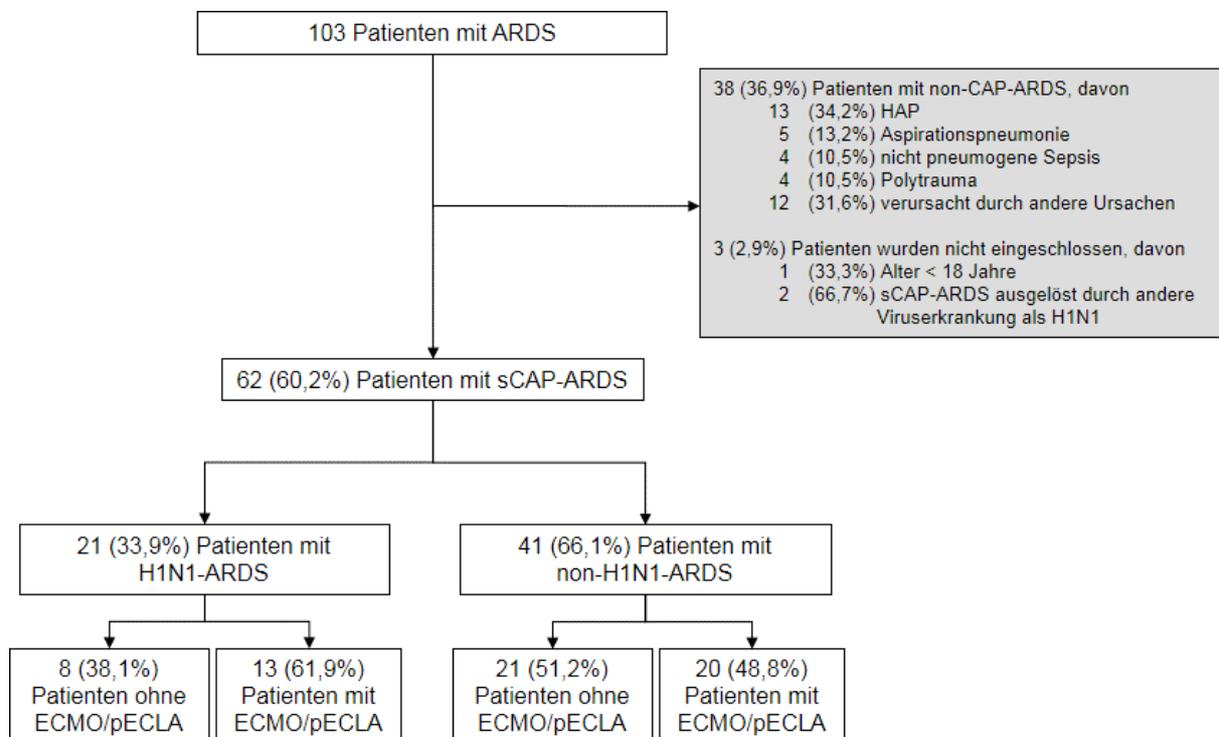
3. Ergebnisse

Im angegebenen Zeitraum wurden insgesamt 103 Patienten mit einem ARDS auf die Station 8i aufgenommen, von denen 62 Patienten (60,2%) die Kriterien der vorliegenden Untersuchung erfüllten. Bei 21 Patienten (33,9%) wurde eine Pneumonie durch Influenza A(H1N1)pdm09 nachgewiesen. 41 Patienten (66,1%) litten an einer sCAP anderer Genese.

Insgesamt erhielten 33 Patienten (53,2%) ein extrakorporales Lungenersatzverfahren. Dabei konnte kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (H1N1-ARDS: 13 Patienten [61,9%]; non-H1N1-ARDS: 20 Patienten [48,8%], $p = 0,24$).

In Abbildung 2 ist das Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Patienten dargestellt.

Abbildung 2: Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Patienten



ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, CAP Community acquired Pneumonia, ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, HAP Hospital acquired Pneumonia, pECLA Pumpless extracorporeal Lung Assist, sCAP Severe CAP

3.1. Demografische Daten

Die Patienten mit einem H1N1-ARDS waren signifikant jünger. Hinsichtlich Geschlecht und BMI unterschieden sich H1N1-ARDS- und non-H1N1-ARDS-Patienten nicht (Tabelle 9), auch nicht in der Subgruppe mit extrakorporalem Lungenersatz (Tabelle 10).

Tabelle 9: Vergleich der demografischen Daten zwischen Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS (Gesamtkollektiv)

Parameter	H1N1-ARDS (21 Patienten)	non-H1N1-ARDS (41 Patienten)	p-Wert
Alter [Jahre]	39 (29/55) *	51 (42/60) *	0,02 *
Geschlecht: männlich [n (%)]	14 (66,7%)	26 (63,4%)	0,51
BMI [kg/m ²]	30 (26/33)	30 (23/36)	0,82

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. Kontinuierliche Parameter sind als Median mit 25%/75%-Perzentile dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. * $p < 0,05$.

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, BMI Body-Mass-Index, berechnet durch Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])², H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, n Anzahl der Patienten

Tabelle 10: Vergleich der demografischen Daten zwischen Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS (nur Patienten mit ECMO/pECLA)

Parameter	H1N1-ARDS (mit ECMO/pECLA) (13 Patienten)	non-H1N1-ARDS (mit ECMO/pECLA) (20 Patienten)	p-Wert
Alter [Jahre]	40 (29/58)	56 (44/64)	0,10
Geschlecht: männlich [n (%)]	8 (61,5%)	14 (70,0%)	0,45
BMI [kg/m ²]	30 (28/33)	29 (24/35)	0,68

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. Kontinuierliche Parameter sind als Median mit 25%/75%-Perzentile dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. * $p < 0,05$.

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, BMI Body-Mass-Index, berechnet durch Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])², H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, n Anzahl der Patienten

3.2. Vorerkrankungen

Von den Patienten mit einem non-H1N1-ARDS litten 9 Patienten (22,0%) an einem Diabetes mellitus, während in der H1N1-ARDS-Gruppe keiner diese Vorerkrankung aufwies. In der Gruppe der Patienten mit H1N1-ARDS wurden 3 schwangere Frauen (14,3%) behandelt, während sich in der Vergleichsgruppe keine Frau mit Schwangerschaft in Behandlung befand. 27 Patienten (43,5%) hatten einen BMI > 30 kg/m². In der Häufigkeit von Adipositas gab es keinen Unterschied zwischen der Gruppe der H1N1-ARDS- und der non-H1N1-ARDS-Patienten. Bezüglich der übrigen erfassten Vorerkrankungen unterschieden sich die Gruppen nicht (Tabelle 11).

Tabelle 11: Vergleich von Vorerkrankungen und Schwangerschaft zwischen Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS (Gesamtkollektiv)

Erkrankung Angaben: [n (%)]	H1N1-ARDS (21 Patienten)	non-H1N1-ARDS (41 Patienten)	p-Wert
Chronische Lungenerkrankung	3 (14,3%)	10 (24,4%)	0,28
Chronische kardiovaskuläre Erkrankung	4 (19,0%)	16 (39,0%)	0,09
Chronische Nierenerkrankung	1 (4,8%)	2 (4,9%)	0,74
Chronische Lebererkrankung	0 (0,0%)	3 (7,3%)	0,28
Hämatonkologische Erkrankung	2 (9,5%)	2 (4,9%)	0,43
Diabetes mellitus	0 (0,0%) *	9 (22,0%) *	0,02 *
HIV-Infektion/AIDS	1 (4,8%)	1 (2,4%)	0,57
Immunologische Erkrankung	1 (4,8%)	6 (14,6%)	0,24
Maligne Tumorerkrankung	1 (4,8%)	2 (4,9%)	0,74
Adipositas (BMI > 30 kg/m ²)	11 (52,4%)	16 (39,0%)	0,23
Alkoholabhängigkeit	1 (4,8%)	7 (17,1%)	0,17
Schwangerschaft	3 (14,3%) *	0 (0,0%) *	0,04 *

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. * p < 0,05.

AIDS Acquired Immune Deficiency Syndrome, *ARDS* Acute respiratory Distress Syndrome, *BMI* Body-Mass-Index, berechnet durch Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])², *H1N1* Influenza A(H1N1)pdm09, *HIV* humanes Immundefizienz-Virus, *n* Anzahl der Patienten

Im Vergleich von H1N1-ARDS-Patienten, die mit einer ECMO/pECLA behandelt wurden, mit non-H1N1-ARDS-Patienten mit der gleichen Behandlung, gab es keine Unterschiede bezüglich der Vorerkrankungen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich von Vorerkrankungen und Schwangerschaft zwischen Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS (nur Patienten mit ECMO/pECLA)

Erkrankung Angaben: [n (%)]	H1N1-ARDS (mit ECMO/pECLA) (13 Patienten)	non-H1N1-ARDS (mit ECMO/pECLA) (20 Patienten)	p-Wert
Chronische Lungenerkrankung	3 (23,1%)	5 (25,0%)	0,62
Chronische kardiovaskuläre Erkrankung	4 (30,8%)	8 (40,0%)	0,44
Chronische Nierenerkrankung	1 (7,7%)	1 (5,0%)	0,64
Chronische Lebererkrankung	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Hämatonkologische Erkrankung	2 (15,4%)	1 (5,0%)	0,34
Diabetes mellitus	0 (0,0%)	3 (15,0%)	0,21
HIV-Infektion/AIDS	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0,39
Immunologische Erkrankung	0 (0,0%)	3 (15,0%)	0,21
Maligne Tumorerkrankung	1 (7,7%)	1 (5,0%)	0,64
Adipositas (BMI > 30 kg/m ²)	7 (53,8%)	7 (35,0%)	0,24
Alkoholabhängigkeit	0 (0,0%)	4 (20,0%)	0,12
Schwangerschaft	2 (15,4%)	0 (0,0%)	0,15

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. * $p < 0,05$.

AIDS Acquired Immune Deficiency Syndrome, *ARDS* Acute respiratory Distress Syndrome, *BMI* Body-Mass-Index, berechnet durch Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])², *H1N1* Influenza A(H1N1)pdm09, *HIV* humanes Immundefizienz-Virus, *n* Anzahl der Patienten

Im Vergleich von Patienten, die mit einem extrakorporalen Lungenersatzverfahren behandelt wurden, mit denen ohne ECMO/pECLA, unabhängig vom Vorliegen eines H1N1-ARDS oder non-H1N1-ARDS, zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Vorerkrankungen (Tabelle 13).

Tabelle 13: Vergleich der Patienten mit und ohne ECMO/pECLA hinsichtlich Vorerkrankungen und Schwangerschaft (Gesamtkollektiv)

Erkrankung Angaben: [n (%)]	Mit ECMO/pECLA (33 Patienten)	Ohne ECMO/pECLA (29 Patienten)	p-Wert
Chronische Lungenerkrankung	8 (24,2%)	5 (17,2%)	0,36
Chronische kardiovaskuläre Erkrankung	12 (36,4%)	8 (27,6%)	0,32
Chronische Nierenerkrankung	2 (6,1%)	1 (3,4%)	0,55
Chronische Lebererkrankung	0 (0,0%)	3 (10,3%)	0,10
Hämatonkologische Erkrankung	3 (9,1%)	1 (3,4%)	0,36
Diabetes mellitus	3 (9,1%)	6 (20,7%)	0,18
HIV-Infektion/AIDS	1 (3,0%)	1 (3,4%)	0,72
Immunologische Erkrankung	3 (9,1%)	4 (13,8%)	0,43
Maligne Tumorerkrankung	2 (6,1%)	1 (3,4%)	0,55
Adipositas (BMI > 30 kg/m ²)	14 (42,4%)	13 (44,8%)	0,53
Alkoholabhängigkeit	4 (12,1%)	4 (13,8%)	0,57
Schwangerschaft	2 (6,1%)	1 (3,4%)	0,55

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. * $p < 0,05$.

AIDS Acquired Immune Deficiency Syndrome, *ARDS* Acute respiratory Distress Syndrome, *BMI* Body-Mass-Index, berechnet durch Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])², *HIV* humanes Immundefizienz-Virus, *n* Anzahl der Patienten

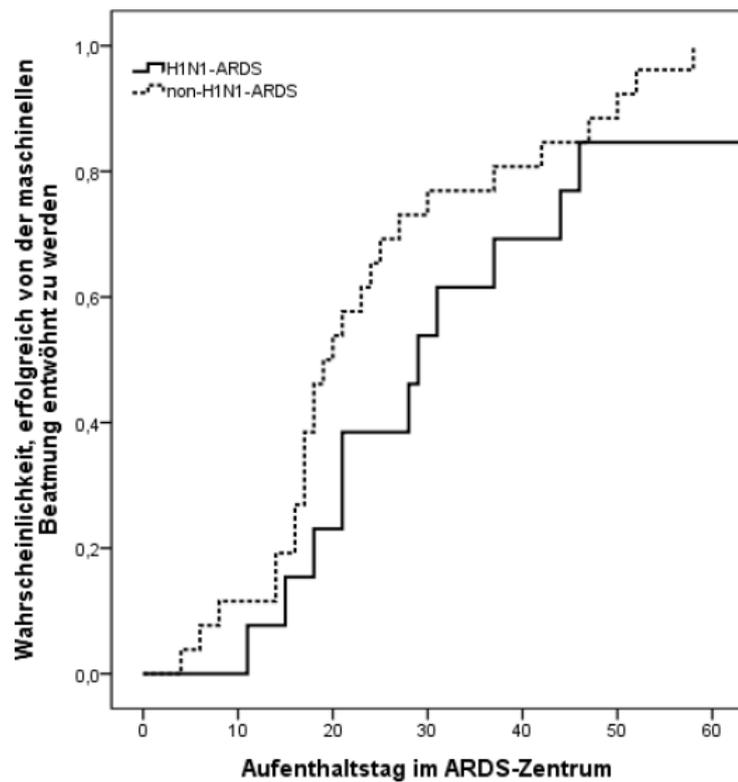
3.3. Outcome-Daten der intensivmedizinischen Therapie

Die Gesamtüberlebensrate auf der Intensivstation aller untersuchten Patienten lag bei 66,1%. Im Vergleich zwischen den Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS bestand kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebensrate zwischen den Gruppen (Tabelle 14). Bei den Patienten mit extrakorporalen Lungenersatzverfahren betrug die Überlebensrate 54,5%. Zwischen den Gruppen H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS war kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Patienten mit extrakorporalem Lungenersatzverfahren nachweisbar. Bei den Patienten mit ECMO/pECLA gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der intensivmedizinischen Behandlungsdauer oder der Dauer der maschinellen Beatmung zwischen den Patienten mit und ohne H1N1-ARDS (Tabelle 15).

Die Patienten mit einem H1N1-ARDS wurden signifikant länger auf einer Intensivstation behandelt und waren länger maschinell beatmet (Tabelle 14). Betrachtet man nur die überlebenden Patienten, bestand kein Unterschied bezüglich der Beatmungsdauer.

In der Log-rank-Analyse (Abbildung 3) wurde kein signifikanter Unterschied bei der Wahrscheinlichkeit, von der maschinellen Beatmung entwöhnt zu werden, festgestellt ($p = 0,11$).

Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit der Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS, erfolgreich im ARDS-Zentrum von der maschinellen Beatmung entwöhnt zu werden (nur überlebende Patienten)



Aufenthalts-tag		0	10	20	30	40	50	60
Anzahl der betroffenen Patienten	H1N1-ARDS	14	14	11	6	4	2	2
	non-H1N1-ARDS	27	24	13	7	5	3	0

Darstellung bis zum 60. Aufenthaltstag im ARDS-Zentrum Berlin. Die Daten wurden mit dem Log-rank-Test analysiert. * $p < 0,05$.

Ergebnis Log-rank-Test: $p = 0,11$

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09

Tabelle 14: Vergleich der Outcome-Daten zwischen Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS (Gesamtkollektiv)

Parameter	H1N1-ARDS (21 Patienten)	non-H1N1-ARDS (41 Patienten)	p-Wert
Anteil Überlebender (Intensivstation) [n (%)]	14 (66,7%)	27 (65,9%)	0,95
Aufenthaltsdauer (Intensivstation) [d]	33 (24/46) *	24 (14/31) *	<0,05 *
Beatmungstage vor Aufnahme im ARDS-Zentrum [d]	2 (1/3)	2 (1/4)	0,48
Dauer der maschinellen Beatmung, alle Patienten [h]	687 (502/972) *	428 (306/693) *	0,02 *
Dauer der maschinellen Beatmung, nur überlebende Patienten [h]	699 (501/1045)	487 (387/723)	0,11

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. Kontinuierliche Parameter sind als Median mit 25%/75%-Perzentile dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. * $p < 0,05$.

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, *d* Tage, *h* Stunden, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, *n* Anzahl

Bei den Patienten mit ECMO/pECLA bestand kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der intensivmedizinischen Behandlungsdauer oder der Dauer der maschinellen Beatmung zwischen den Patienten mit und ohne H1N1-ARDS (Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleich der Outcome-Daten zwischen Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS (nur Patienten mit ECMO/pECLA)

Parameter	H1N1-ARDS (mit ECMO/pECLA) (13 Patienten)	non-H1N1-ARDS (mit ECMO/pECLA) (20 Patienten)	p-Wert
Anteil Überlebender (Intensivstation) [n (%)]	7 (53,8%)	11 (55,0%)	0,96
Aufenthaltsdauer (Intensivstation) [d]	41 (27/71)	28 (17/38)	0,07
Beatmungstage vor Aufnahme im ARDS-Zentrum [d]	2 (1/3)	3 (2/10)	0,13
Dauer der maschinellen Beatmung, alle Patienten [h]	712 (648/1109)	567 (359/736)	0,09
Dauer der maschinellen Beatmung, nur überlebende Patienten [h]	1045 (501/1723)	584 (487/723)	0,15

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. Kontinuierliche Parameter sind als Median mit 25%/75%-Perzentile dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. * $p < 0,05$.

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, *d* Tage, *h* Stunden, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, *n* Anzahl

3.4. Adjunktive ARDS-Therapie

Die Patienten der H1N1-ARDS-Gruppe wurden häufiger in Bauchlage verbracht als die Patienten der non-H1N1-ARDS-Gruppe (Tabelle 16), was auch in der Gruppe der Patienten mit extrakorporalen Lungenersatzverfahren nachweisbar war (Tabelle 17).

Tabelle 16: Vergleich der adjunktiven ARDS-Therapie zwischen Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS (Gesamtkollektiv)

Parameter	H1N1-ARDS (21 Patienten)	non-H1N1-ARDS (41 Patienten)	p-Wert
Anzahl Bauchlagen [n]	10 (4/17) *	4 (2/6) *	< 0,01 *
Dauer der iNO-Therapie [h]	32 (11/152)	65 (41/117)	0,57
Therapie mit extrakorporalen Lungenersatzverfahren (ECMO/pECLA) [n (%)]	13 (61,9%)	20 (48,8%)	0,24

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. Kontinuierliche Parameter sind als Median mit 25%/75%-Perzentile dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. * $p < 0,05$.

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation, *h* Stunden, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, iNO inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid, *n* Anzahl, pECLA Pumpless extracorporeal Lung Assist

Die Mehrzahl der H1N1-ARDS-Patienten, die durch ein extrakorporales Lungenersatzverfahren behandelt wurden, wurde an eine ECMO angeschlossen. Patienten mit einem non-H1N1-ARDS erhielten häufiger eine pECLA-Therapie (Tabelle 17). Sowohl in der Gruppe der Patienten mit einem H1N1-ARDS als auch bei den non-H1N1-ARDS-Patienten wurde die ECMO in allen Fällen venovenös kanüliert. Im Median wurde das extrakorporale Lungenersatzverfahren in beiden Gruppen am Aufnahmetag im ARDS-Zentrum etabliert (Tabelle 17). Die Dauer des extrakorporalen Lungenersatzverfahrens war in der Gruppe der Patienten mit einem H1N1-ARDS länger (Tabelle 17). Auch die Analyse mittels Log-rank-Test (Abbildung 4) ergab einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$ *).

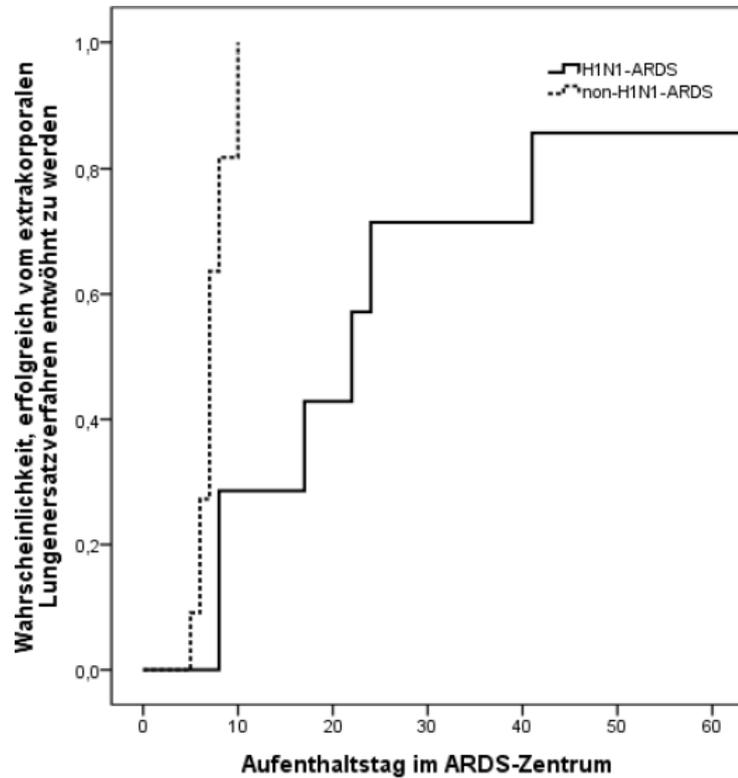
Tabelle 17: Vergleich der adjunktiven ARDS-Therapie zwischen Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS (nur Patienten mit ECMO/pECLA)

Parameter	H1N1-ARDS (mit ECMO/pECLA) (13 Patienten)	non-H1N1-ARDS (mit ECMO/pECLA) (20 Patienten)	p-Wert
Anzahl Bauchlagen [n]	12 (8/23) *	5 (2/7) *	< 0,01 *
Dauer der iNO-Therapie [h]	113 (25/168)	67 (46/145)	0,87
Therapie mit pECLA [n (%)]	0 (0,0%) *	12 (60,0%) *	< 0,01 *
Therapie mit ECMO [n (%)]	12 (92,3%) *	5 (25,0%) *	< 0,01 *
Therapie mit pECLA und ECMO [n (%)]	1 (7,7%)	3 (15,0%)	0,48
Beginn der Therapie mit extrakorporalem Lungenersatzverfahren [Aufenthaltstag im ARDS-Zentrum]	1 (1/1)	1 (1/2)	0,27
Dauer der Therapie mit extrakorporalem Lungenersatzverfahren [d]	24 (11/32) *	8 (7/13) *	< 0,01 *

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. Kontinuierliche Parameter sind als Median mit 25%/75%-Perzentile dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. * $p < 0,05$.

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, *d* Tage, ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation, *h* Stunden, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, iNO inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid, *n* Anzahl, pECLA Pumpless extracorporeal Lung Assist

Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit der Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS, erfolgreich im ARDS-Zentrum vom extrakorporalen Lungenersatzverfahren entwöhnt zu werden (nur überlebende Patienten)



Aufenthalts-tag		0	10	20	30	40	50	60
Anzahl der betroffenen Patienten	H1N1-ARDS	7	5	4	2	2	1	1
	non-H1N1-ARDS	11	2	0	0	0	0	0

Darstellung bis zum 60. Aufenthaltstag im ARDS-Zentrum Berlin. Die Daten wurden mit dem Log-rank-Test analysiert. * $p < 0,05$.

Ergebnis Log-rank-Test: $p < 0,01$ *

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09

3.5. Risikofaktoren für den Anschluss an ein extrakorporales Lungenersatzverfahren

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse konnten nur der SOFA-Score und der OI als mögliche Risikofaktoren für den Anschluss an ein extrakorporales Lungenersatzverfahren identifiziert werden. In der multivariaten Analyse verblieb der SOFA-Score als einziger unabhängiger Risikofaktor (Tabelle 18).

Die Ursache des ARDS, also die Tatsache, ob die Erkrankung durch Influenza A(H1N1)pdm09 oder einen anderen Erreger ausgelöst worden war, stellte keinen Risikofaktor für den Anschluss an ein extrakorporales Lungenersatzverfahren dar (Tabelle 18).

Tabelle 18: Logistische Regressionsanalyse: Risikofaktoren für den Anschluss an ein extrakorporales Lungenersatzverfahren

Univariate Analyse		Multivariate Analyse		
Parameter	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	0,31			
BMI	0,12			
Diagnose (H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS)	0,42			
SOFA-Score	0,01 *	→ 1,254	1,013–1,551	0,04 *
P_{plat}	0,10			
ΔP	0,19			
OI	0,03 *	→ 1,031	0,992–1,070	0,12
$paCO_2$	0,66			

Die Parameter Alter, BMI, Diagnose, SOFA-Score, P_{plat} , ΔP , OI, $paCO_2$ wurden durch eine univariate logistische Regressionsanalyse untersucht. Statistisch signifikante Parameter wurden anschließend in einer multivariaten logistischen Regression analysiert. * $p < 0,05$.

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, BMI Body-Mass-Index, berechnet durch Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])², ΔP berechnet durch $P_{\text{plat}} - \text{PEEP}$, FiO_2 Sauerstoffanteil in der Einatemluft, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, OI Oxygenierungsindex, berechnet durch $(P_{\text{mean}} \times FiO_2 \times 100) / paO_2$, $paCO_2$ Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut, P_{mean} mittlerer Atemwegsdruck, P_{plat} Atemwegsplateaudruck, SOFA Sequential Organ Failure Assessment

3.6. Pulmonale Funktionsparameter, Beatmungsparameter, metabolische Parameter und Krankheitsschwere bei Aufnahme im ARDS-Zentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Die Parameter zur Oxygenierung, Lungencompliance und zur Schweregradbeschreibung des ARDS unterschieden sich nicht zwischen den Patienten der H1N1-ARDS- und der non-H1N1-ARDS-Gruppe (Tabelle 19). Alle Patienten beider Gruppen wiesen auch nach der neuen Berlin-Definition ein ARDS auf. Dabei hatten 9 Patienten (42,9%) der H1N1-ARDS-Gruppe und 15 Patienten (36,6%) der non-H1N1-ARDS-Gruppe ein schweres ARDS ($p = 0,42$). Ein mittelgradiges ARDS wiesen 8 Patienten (38,1%) der H1N1-ARDS- und 17 Patienten (41,4%) der non-H1N1-ARDS-Patienten auf ($p = 0,51$). 4 Patienten (19,0%) der H1N1-ARDS-Gruppe und 9 Patienten (22,0%) der non-H1N1-ARDS-Gruppe litten an einem leichten ARDS nach Berlin-Definition ($p = 0,53$). Im Median waren bei Betrachtung des LIS die Kriterien eines schweren ARDS erfüllt. Die dynamische pulmonale Compliance war in beiden Gruppen am Aufnahmetag deutlich eingeschränkt.

Der APACHE-II-Score zur Beschreibung des allgemeinen Schweregrads der Erkrankung war in der Gruppe der non-H1N1-ARDS-Patienten signifikant höher. Mit Ausnahme des höheren ΔP in der Gruppe der non-H1N1-ARDS-Patienten unterschieden sich die Beatmungsparameter nicht zwischen den Gruppen. Die Patienten der non-H1N1-ARDS-Gruppe wiesen bei Aufnahme eine signifikant stärker ausgeprägte Hyperkapnie und Azidose auf als die Patienten mit einem H1N1-ARDS. Sie wurden außerdem mit einem höheren ΔP beatmet.

Tabelle 19: Vergleich der pulmonalen Funktionsparameter, Beatmungsparameter, metabolischen Parameter und Krankheitschwere bei Aufnahme im ARDS-Zentrum der Charité zwischen Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS (Gesamtkollektiv)

Parameter	H1N1-ARDS (21 Patienten)	non-H1N1-ARDS (41 Patienten)	p-Wert
P/F-Ratio [mm Hg]	111 (71/164)	125 (78/177)	0,59
Oxygenierungsindex (OI)	23 (18/30)	18 (13/35)	0,42
Pulmonale Compliance [ml/mbar]	32 (22/46)	32 (17/39)	0,59
LIS [Punktwert]	3,25 (2,75/3,50)	3,25 (2,75/3,50)	0,66
APACHE II [Punktwert]	17 (15/27) *	25 (23/29) *	0,02 *
SOFA [Punktwert]	10 (9/12)	11 (9/13)	0,94
SAPS II [Punktwert]	41 (33/50)	47 (41/55)	0,12
P _{plat} [mbar]	31 (30/34)	35 (31/37)	0,10
P _{mean} [mbar]	25 (25/29)	27 (22/29)	0,94
PEEP [mbar]	20 (18/22)	20 (17/20)	0,18
ΔP [mbar]	11 (11/15) *	16 (12/19) *	< 0,01 *
V _T /PBW [ml/kg PBW]	6,2 (4,9/6,6)	6,6 (5,3/7,6)	0,14
paCO ₂ [mm Hg]	48,4 (35,8/54,5) *	59,5 (47,4/64,7) *	< 0,01 *
pH-Wert	7,34 (7,28/7,41) *	7,29 (7,24/7,33) *	0,03 *

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. Kontinuierliche Parameter sind als Median mit 25%/75%-Perzentile dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. * p < 0,05.

APACHE II Acute Physiology and chronic Health Evaluation II, ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, ΔP berechnet durch P_{plat} – PEEP, FiO₂ Sauerstoffanteil der Einatemluft, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, LIS Lung Injury Score⁵⁴, mbar Millibar, mm Hg Millimeter Quecksilbersäule, OI Oxygenierungsindex berechnet durch (P_{mean} x FiO₂ x 100) / paO₂, P/F-Ratio berechnet durch paO₂ [mm Hg] / FiO₂, paCO₂ Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut, paO₂ Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut, PBW Predicted Body Weight, berechnet durch PBW = 50,0 + 0,91 x (Körpergröße [cm] – 152,4) für männliche Patienten und PBW = 45,5 + 0,91 x (Körpergröße [cm] – 152,4) für weibliche Patienten, PEEP Positive end-expiratory Pressure, P_{mean} mittlerer Atemwegsdruck, P_{plat} Atemwegsplateaudruck, SAPS II Simplified acute Physiology Score II, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, V_T Tidalvolumen

In der Subgruppe der Patienten mit extrakorporalem Gasaustauschverfahren unterschieden sich die Patienten mit einem H1N1-ARDS nicht von denen mit einem non-H1N1-ARDS in Hinblick auf die Parameter zur Oxygenierung, pulmonalen Compliance, Schweregradklassifizierung des ARDS bzw. der allgemeinen

Erkrankungsschwere (Tabelle 20). In der Gruppe der non-H1N1-ARDS-Patienten bestand eine stärker ausgeprägte Azidose. Die Patienten mit einem non-H1N1-ARDS wurden mit einem größeren ΔP beatmet.

Tabelle 20: Vergleich der pulmonalen Funktionsparameter, Beatmungsparameter, metabolischen Parameter und Krankheitsschwere bei Aufnahme im ARDS-Zentrum der Charité zwischen Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS (nur Patienten mit ECMO/pECLA)

Parameter	H1N1-ARDS (mit ECMO/pECLA) (13 Patienten)	non-H1N1-ARDS (mit ECMO/pECLA) (20 Patienten)	p-Wert
P/F-Ratio [mm Hg]	83 (61/114)	125 (60/193)	0,27
Oxygenierungsindex (OI)	28 (22/36)	20 (13/49)	0,30
Pulmonale Compliance [ml/mbar]	30 (18/38)	25 (16/38)	0,99
LIS [Punktwert]	3,50 (3,25/3,50)	3,25 (3,00/3,50)	0,27
APACHE II [Punktwert]	27 (19/29)	25 (22/31)	0,84
SOFA [Punktwert]	12 (10/14)	12 (9/13)	0,27
SAPS II [Punktwert]	50 (40/52)	48 (43/55)	1,00
P_{plat} [mbar]	31 (31/36)	37 (32/40)	0,13
P_{mean} [mbar]	25 (25/29)	28 (24/30)	0,55
PEEP [mbar]	20 (20/24)	20 (16/22)	0,46
ΔP [mbar]	11 (11/15) *	17 (14/19) *	0,01 *
V_T /PBW [ml/kg PBW]	5,5 (4,2/6,4)	6,3 (4,8/6,8)	0,22
$paCO_2$ [mm Hg]	45,0 (35,3/61,1)	59,4 (47,2/66,4)	0,06
pH-Wert	7,34 (7,29/7,41) *	7,28 (7,22/7,32) *	<0,01*

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. Kontinuierliche Parameter sind als Median mit 25%/75%-Perzentile dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. * $p < 0,05$.

APACHE II Acute Physiology and chronic Health Evaluation II, *ARDS* Acute respiratory Distress Syndrome, ΔP berechnet durch $P_{\text{plat}} - \text{PEEP}$, FiO_2 Sauerstoffanteil der Einatemluft, *H1N1* Influenza A(H1N1)pdm09, *LIS* Lung Injury Score⁵⁴, *mbar* Millibar, *mm Hg* Millimeter Quecksilbersäule, *OI* Oxygenierungsindex berechnet durch $(P_{\text{mean}} \times FiO_2 \times 100) / paO_2$, *P/F-Ratio* berechnet durch paO_2 [mm Hg] / FiO_2 , $paCO_2$ Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut, paO_2 Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut, *PBW* Predicted Body Weight, berechnet durch $PBW = 50,0 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$ für männliche Patienten und $PBW = 45,5 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$ für weibliche Patienten, *PEEP* Positive end-expiratory Pressure, P_{mean} mittlerer Atemwegsdruck, P_{plat} Atemwegsplateaudruck, *SAPS II* Simplified acute Physiology Score II, *SOFA* Sequential Organ Failure Assessment, V_T Tidalvolumen

3.7. Mikrobiologischer Nachweis bakterieller Erreger

Bei 11 Patienten (52,4%) der H1N1-ARDS-Gruppe und bei 25 Patienten (61,0%) der Gruppe non-H1N1-ARDS wurde in den ersten 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme ein positiver bakterieller Befund nachgewiesen. Die Patienten unterschieden sich weder in der Anzahl der Erreger noch bezüglich der Erregergruppen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Vergleich innerhalb der ersten 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme nachgewiesener bakterieller Erreger zwischen Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS (Gesamtkollektiv)

Erreger	H1N1-ARDS (21 Patienten)	non-H1N1-ARDS (41 Patienten)	p-Wert
Kein Erreger nachgewiesen [n (%)]	10 (47,6%)	16 (39,0%)	0,35
Grampositiv [n (%)]	8 (38,1%)	14 (34,1%)	0,49
Gramnegativ [n (%)]	3 (14,3%)	10 (24,4%)	0,28
Grampositiv und gramnegativ [n (%)]	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0,66

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. * $p < 0,05$.

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, n Anzahl der Patienten

In der Subgruppe der Patienten, die mit einem extrakorporalen Lungenersatzverfahren behandelt wurden, gelang ein positiver bakterieller Nachweis bei 6 Patienten (46,2%) mit einem H1N1-ARDS und bei 13 Patienten (65,0%) mit einem non-H1N1-ARDS. Bezüglich der Erregergruppe nach der Gramfärbung bestand kein Unterschied zwischen den H1N1-ARDS- und den non-H1N1-ARDS-Patienten, die eine ECMO/pECLA erhalten hatten (Tabelle 22).

Tabelle 22: Vergleich innerhalb der ersten 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme nachgewiesener bakterieller Erreger zwischen Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS (nur Patienten mit ECMO/pECLA)

Erreger	H1N1-ARDS (mit ECMO/pECLA) (13 Patienten)	non-H1N1-ARDS (mit ECMO/pECLA) (20 Patienten)	p-Wert
Kein Erreger nachgewiesen [n (%)]	7 (53,8%)	7 (35,0%)	0,24
Grampositiv [n (%)]	4 (30,8%)	6 (30,0%)	0,63
Gramnegativ [n (%)]	2 (15,4%)	6 (30,0%)	0,30
Grampositiv und gramnegativ [n (%)]	0 (0,0%)	1 (5,0%)	0,61

Qualitative Daten sind als Mengenangabe bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Exakten Fisher-Test analysiert. * $p < 0,05$.

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, n Anzahl der Patienten

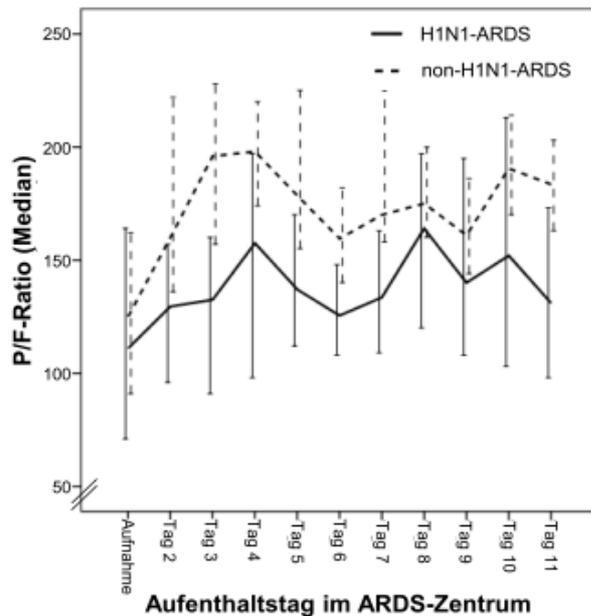
3.8. Analyse des klinischen Verlaufs

3.8.1. Parameter des Gasaustauschs

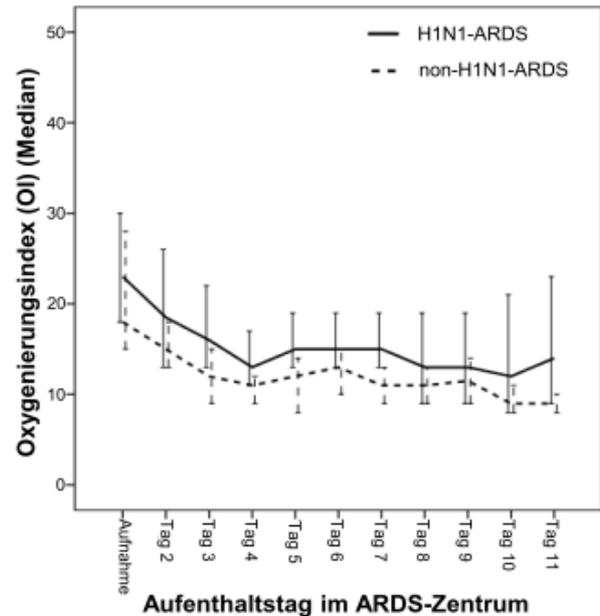
Im klinischen Verlauf der ersten 11 Behandlungstage im ARDS-Zentrum verbesserte sich der P/F-Ratio (Abbildung 5 a) nur innerhalb der Gruppe der Patienten mit einem non-H1N1-ARDS ($p < 0,01$ *). Der P/F-Ratio der Patienten der H1N1-ARDS-Gruppe zeigte keine signifikanten Veränderungen ($p = 0,27$). Zwischen den beiden Gruppen war ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar ($p < 0,01$ *). Der OI verbesserte sich im Verlauf in beiden Gruppen (Abbildung 5 b) signifikant (H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *; non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *). Im Vergleich der Gruppen jedoch verbesserte sich der Gasaustausch der Patienten mit einem H1N1-ARDS innerhalb der ersten 11 Behandlungstage signifikant geringer als der der non-H1N1-ARDS-Patienten ($p < 0,01$ *). Eine Verbesserung der dynamischen pulmonalen Compliance (Abbildung 5 c) wurde in beiden Gruppen nachgewiesen (H1N1-ARDS: $p = 0,03$ *; non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *). Im Gruppenvergleich zwischen den Patienten der H1N1-ARDS-Gruppe und der non-H1N1-ARDS-Gruppe war kein Unterschied festzustellen ($p = 0,77$).

Abbildung 5: Verlauf a) des medianen P/F-Ratio, b) des medianen Oxygenierungsindex (OI), c) der medianen pulmonalen Compliance bei Aufnahme im ARDS-Zentrum und an den folgenden 10 Behandlungstagen (Gesamtkollektiv)

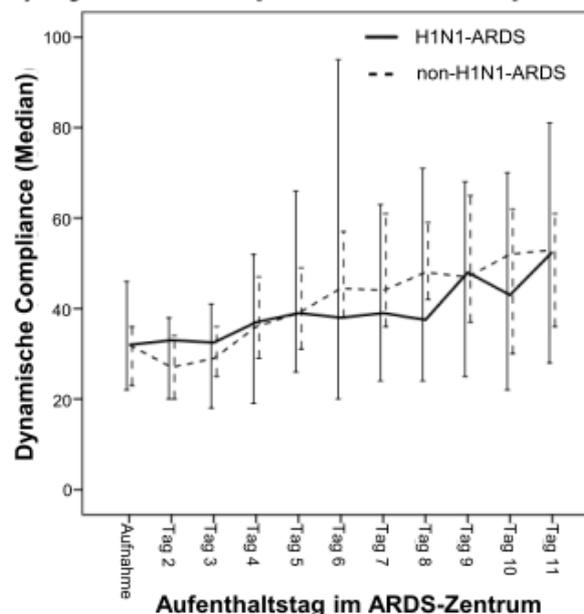
a) P/F-Ratio



b) Oxygenierungsindex (OI)



c) Dynamische pulmonale Compliance



Nicht-parametrische Analyse longitudinaler Daten. Die Fehlerbalken entsprechen einem 95%-Konfidenzintervall. * $p < 0,05$.

a) P/F-Ratio, Angabe in mm Hg, Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, innerhalb Gruppe H1N1-ARDS: $p = 0,27$, innerhalb Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

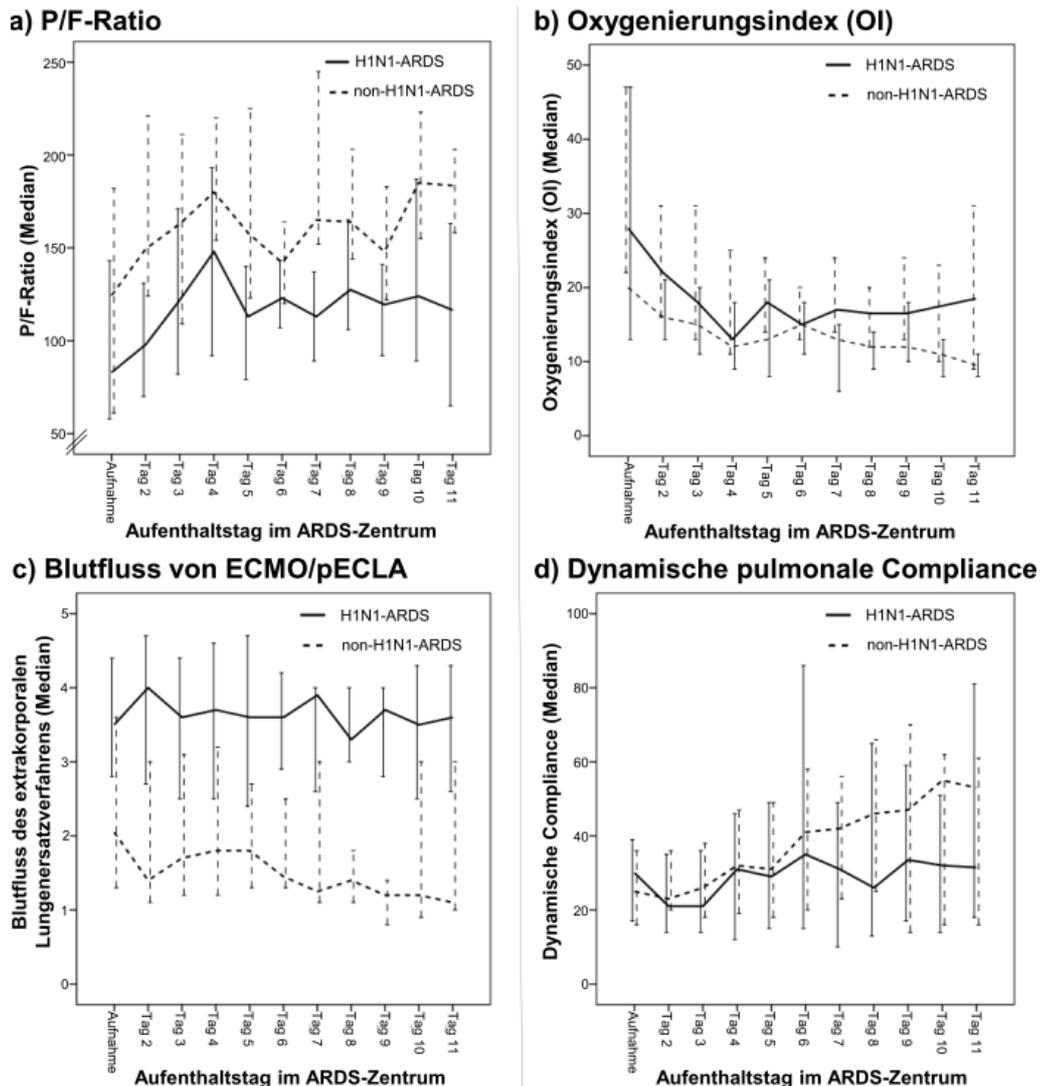
b) OI, Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, innerhalb Gruppe H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, innerhalb Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

c) Pulmonale Compliance, Angabe in ml pro mbar, Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p = 0,77$, innerhalb Gruppe H1N1-ARDS: $p = 0,03$ *, innerhalb Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, FiO_2 Sauerstoffanteil der Einatemluft, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, mbar Millibar, mm Hg Millimeter Quecksilbersäule, OI Oxygenierungsindex, berechnet durch $(P_{\text{mean}} \times FiO_2 \times 100) / paO_2$, P/F-Ratio Verhältnis paO_2 [mm Hg]/ FiO_2 , paO_2 Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut

Bei den Patienten der Subgruppe mit ECMO/pECLA verbesserte sich der P/F-Ratio (Abbildung 6 a) in keiner der beiden Gruppen signifikant (H1N1-ARDS: $p = 0,24$; non-H1N1-ARDS: $p = 0,06$). Im Gruppenvergleich war jedoch ein signifikant unterschiedlicher Verlauf nachweisbar ($p < 0,01$ *). Der OI (Abbildung 6 b) verbesserte sich bei den mit ECMO/pECLA behandelten Patienten im Beobachtungszeitraum in der Gruppe der Patienten mit einem non-H1N1-ARDS ($p < 0,01$ *), während in der Gruppe der H1N1-ARDS-Patienten keine signifikante Verbesserung während der ersten 11 Behandlungstage im ARDS-Zentrum erreicht werden konnte ($p = 0,07$). Im Gruppenvergleich bestand ein signifikanter Unterschied, wobei sich der Gasaustausch der Patienten mit einem H1N1-ARDS anhaltend schlechter darstellte ($p < 0,01$ *). Der extrakorporale Blutfluss als Maß der Oxygenierungsleistung des extrakorporalen Gasaustauschsystems ist in Abbildung 6 c aufgezeigt. Patienten mit H1N1-ARDS, die mit einem extrakorporalen Lungenersatzverfahren behandelt wurden, zeigten im betrachteten Verlauf keine Verbesserung der dynamischen pulmonalen Compliance (Abbildung 6 d) ($p = 0,38$). Bei Patienten mit einem non-H1N1-ARDS verbesserte sich die Compliance signifikant im Verlauf ($p < 0,01$ *). Im Gruppenvergleich konnte kein Unterschied detektiert werden ($p = 0,30$).

Abbildung 6: Verlauf a) des medianen P/F-Ratio, b) des medianen Oxygenierungsindex (OI), c) des medianen Blutflusses des extrakorporalen Lungenersatzverfahrens und d) der medianen dynamischen pulmonalen Compliance bei Aufnahme im ARDS-Zentrum und an den folgenden 10 Behandlungstagen (nur Patienten mit ECMO/pECLA)



Nicht-parametrische Analyse longitudinaler Daten. Die Fehlerbalken entsprechen einem 95%-Konfidenzintervall. * $p < 0,05$.

a) P/F-Ratio, Angabe in mm Hg, Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p = 0,24$, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p = 0,06$

b) OI, Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p = 0,07$, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

c) Medianer Blutfluss des extrakorporalen Lungenersatzverfahrens, Angabe in l/min

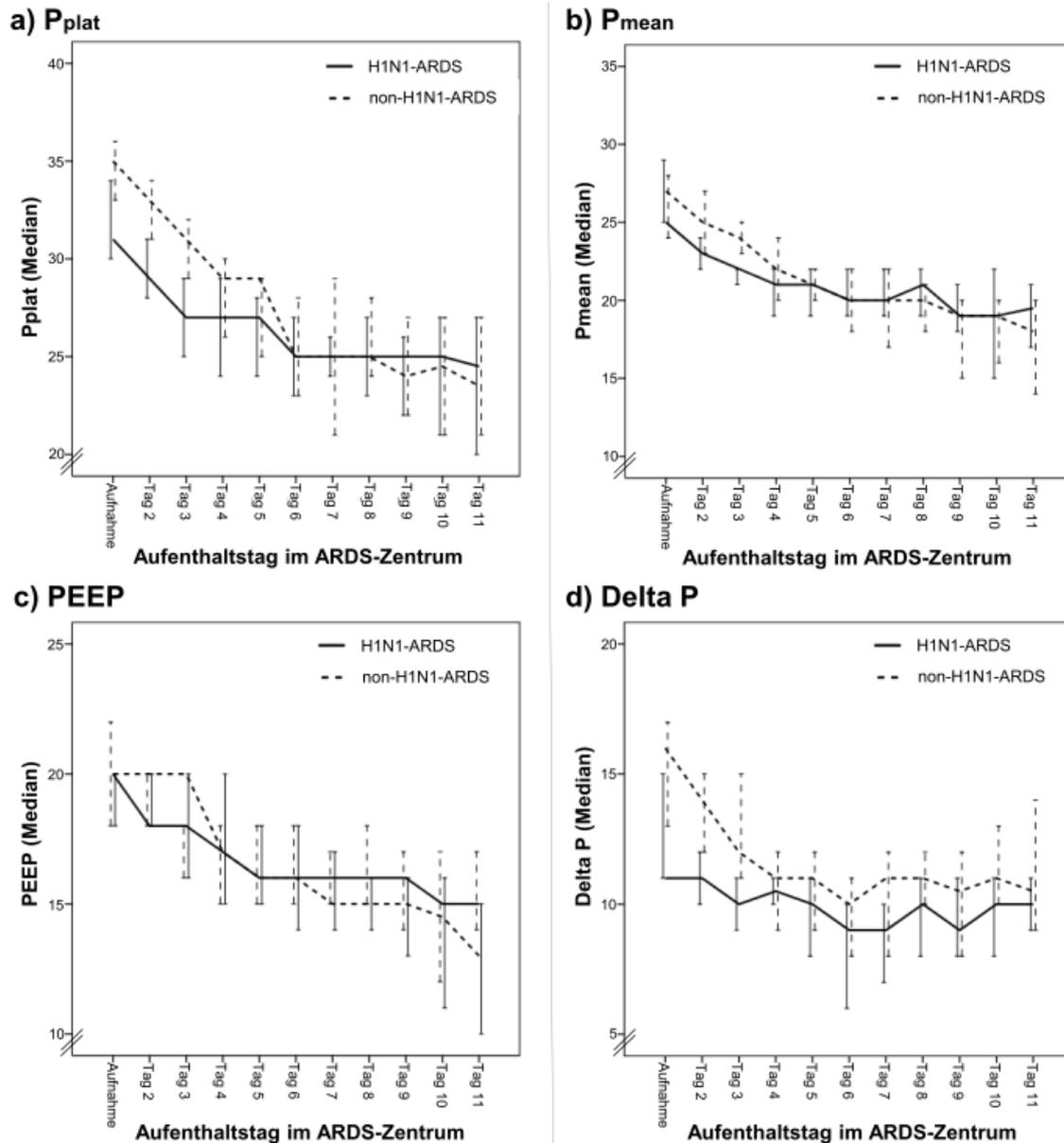
d) Dynamische pulmonale Compliance, Angabe in ml pro mbar, Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p = 0,30$, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p = 0,38$, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, FiO_2 Sauerstoffanteil der Einatemluft, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, mbar Millibar, mm Hg Millimeter Quecksilbersäule, OI Oxygenierungsindex, berechnet durch $(P_{\text{mean}} \times FiO_2 \times 100) / paO_2$, P/F-Ratio Verhältnis paO_2 [mm Hg] / FiO_2 , paO_2 Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut

3.8.2. Beatmungsparameter

Bei den Patienten mit H1N1-ARDS und non-H1N1-ARDS konnten die Beatmungsparameter P_{plat} , P_{mean} , PEEP und ΔP (Abbildung 7) innerhalb der ersten 11 Behandlungstage nach Aufnahme im ARDS-Zentrum in beiden Gruppen reduziert werden (H1N1-ARDS: P_{plat} , P_{mean} , PEEP, ΔP $p < 0,01$ *; non-H1N1-ARDS: P_{plat} , P_{mean} , PEEP, ΔP $p < 0,01$ *). Im Vergleich der Gruppen unterschied sich der Verlauf von ΔP ($p < 0,01$ *), während bei den anderen genannten Parametern kein statistisch signifikanter Unterschied detektiert werden konnte.

Abbildung 7: Verlauf von a) P_{plat} , b) P_{mean} , c) $PEEP$ und d) ΔP bei Aufnahme im ARDS-Zentrum und an den folgenden 10 Behandlungstagen (Gesamtkollektiv)



Nicht-parametrische Analyse longitudinaler Daten. Die Fehlerbalken entsprechen einem 95%-Konfidenzintervall. * $p < 0,05$.

a) P_{plat} , Angabe in mbar, Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p = 0,09$, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

b) P_{mean} , Angabe in mbar, Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p = 0,93$, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

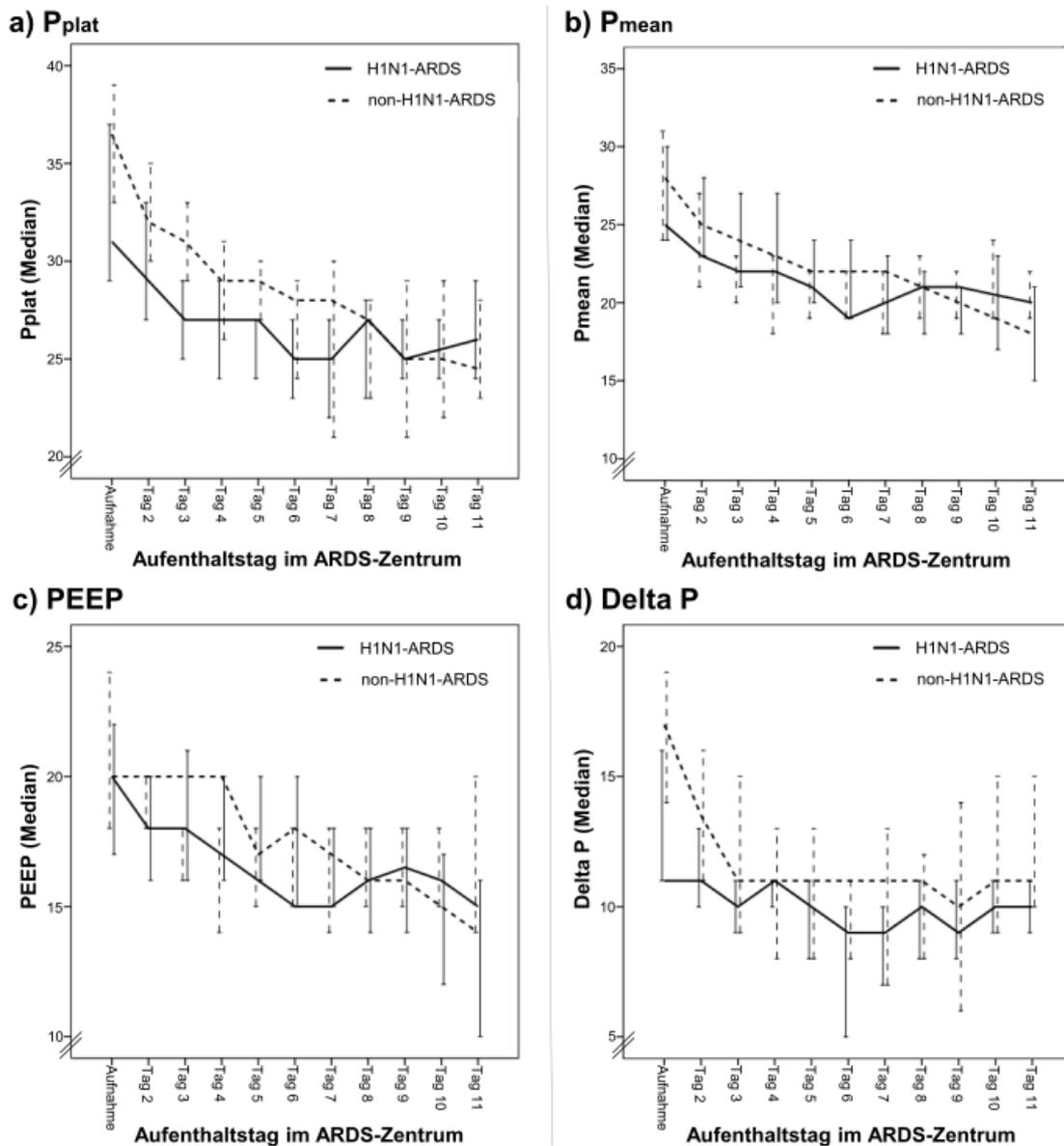
c) $PEEP$, Angabe in mbar, Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p = 0,47$, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

d) ΔP , Angabe in mbar, Gruppenvergleich: $p < 0,01$ *, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, ΔP berechnet durch $P_{plat} - PEEP$, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, mbar Millibar, $PEEP$ Positive end-expiratory Pressure, P_{mean} mittlerer Atemwegsdruck, P_{plat} Atemwegsplateaudruck

In der Subgruppe der mit einem extrakorporalen Lungenersatzverfahren behandelten Patienten verbesserten sich die Parameter P_{plat} , P_{mean} , PEEP und ΔP (Abbildung 8) in beiden Gruppen über den zeitlichen Verlauf signifikant (H1N1-ARDS: P_{plat} , P_{mean} , PEEP, ΔP $p < 0,01$ *; non-H1N1-ARDS: P_{plat} , P_{mean} , PEEP, ΔP $p < 0,01$ *). Zwischen den Gruppen bestand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied (P_{plat} : $p = 0,11$; P_{mean} : $p = 0,50$; PEEP: $p = 0,64$; ΔP : $p = 0,07$).

Abbildung 8: Verlauf von a) P_{plat} , b) P_{mean} , c) $PEEP$ und d) ΔP bei Aufnahme im ARDS-Zentrum und an den folgenden 10 Behandlungstagen (nur Patienten mit ECMO/pECLA)



Nicht-parametrische Analyse longitudinaler Daten. Die Fehlerbalken entsprechen einem 95%-Konfidenzintervall. * $p < 0,05$.

a) P_{plat} , Angabe in mbar, Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p = 0,11$, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

b) P_{mean} , Angabe in mbar, Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p = 0,50$, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

c) $PEEP$, Angabe in mbar, Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p = 0,64$, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

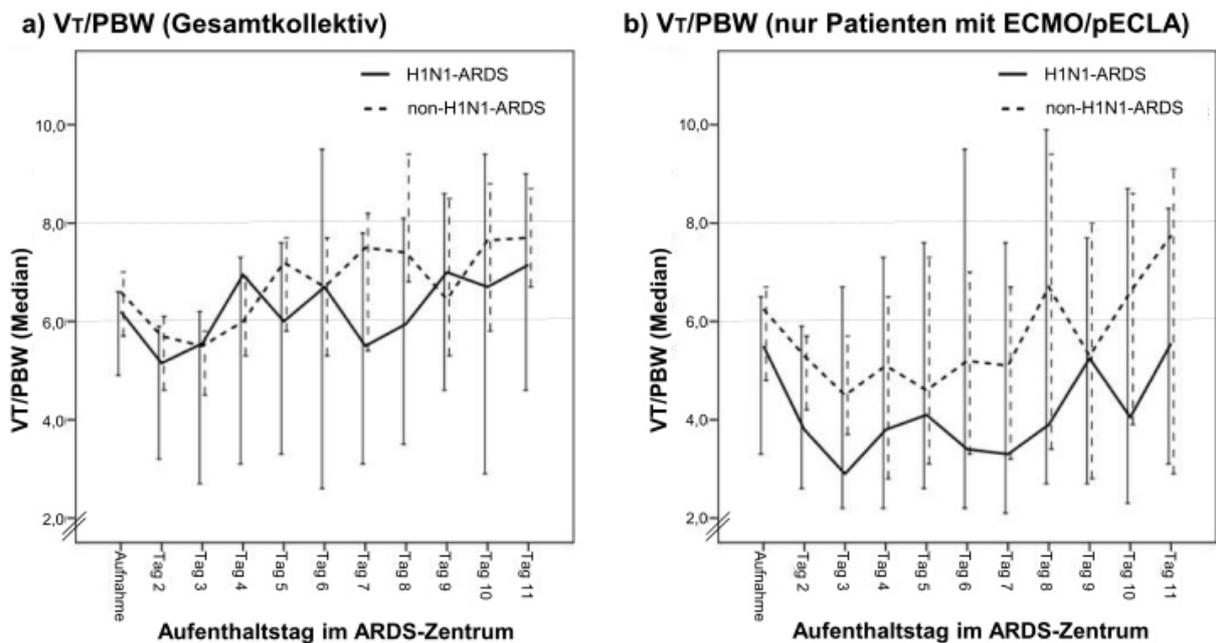
d) ΔP , Angabe in mbar, Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p = 0,07$, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, ΔP berechnet durch $P_{plat} - PEEP$, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, mbar Millibar, $PEEP$ Positive end-expiratory Pressure, P_{mean} mittlerer Atemwegsdruck, P_{plat} Atemwegsplateaudruck

Das auf das ideale Körpergewicht bezogene Tidalvolumen (Abbildung 9 a) veränderte sich in der non-H1N1-ARDS-Gruppe ($p < 0,01$ *), jedoch nicht in der Gruppe der H1N1-ARDS-Patienten ($p = 0,07$). Zwischen den Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,25$). Dabei wurde das Ziel einer Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina von 6(–8) ml/kg PBW bei der Mehrzahl der Patienten eingehalten.

In der Subgruppe fand sich in keiner der Gruppen eine Veränderung in Bezug auf das Tidalvolumen pro kg PBW (Abbildung 9 b) über den betrachteten zeitlichen Verlauf (H1N1-ARDS: $p = 0,48$; non-H1N1-ARDS: $p = 0,18$) und auch im Gruppenvergleich bestand kein Unterschied ($p = 0,24$). Das Tidalvolumen lag hier im Median unterhalb des Zielbereichs einer lungenprotektiven Beatmung.

Abbildung 9: Verlauf des medianen V_T /PBW bei Aufnahme im ARDS-Zentrum und an den folgenden 10 Tagen, a) im Gesamtkollektiv und b) bei Patienten mit ECMO/pECLA



Nicht-parametrische Analyse longitudinaler Daten. Angabe des V_T /PBW in ml pro kg PBW. Die Fehlerbalken entsprechen einem 95%-Konfidenzintervall. Markierung des empfohlenen Tidalvolumens von 6(–8) ml/kg PBW mittels horizontaler Linie, * $p < 0,05$.

a) Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p = 0,25$, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p = 0,07$, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

b) Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p = 0,24$, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p = 0,48$, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p = 0,18$

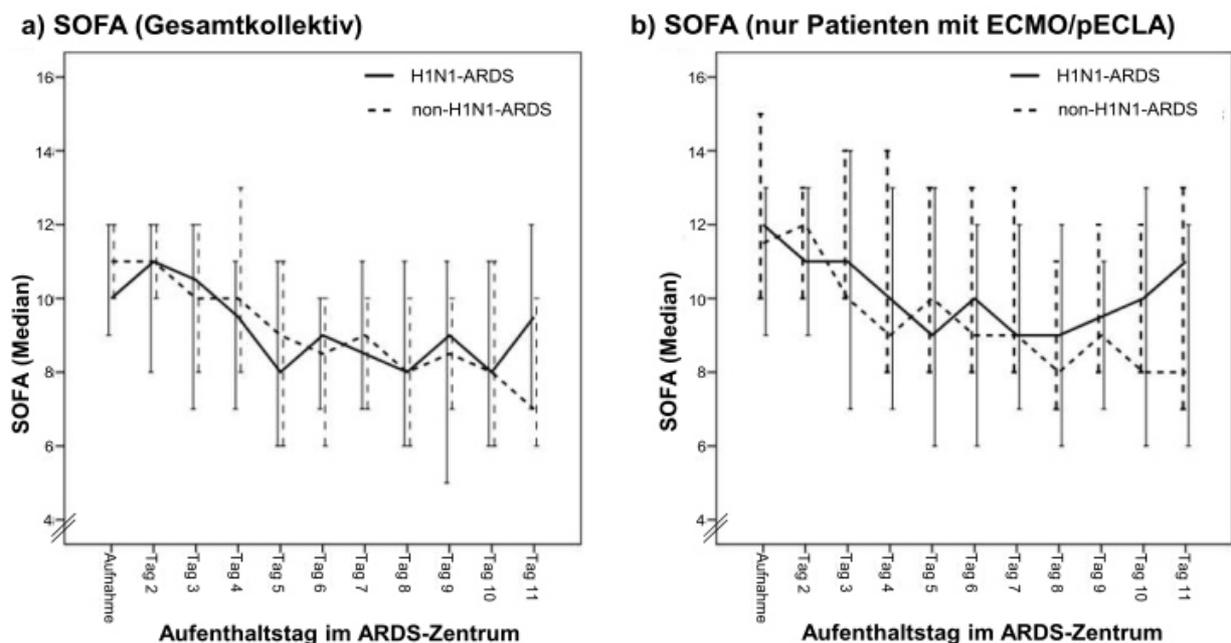
ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, PBW Predicted Body Weight, berechnet durch $PBW = 50,0 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$ für männliche Patienten und $PBW = 45,5 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$ für weibliche Patienten, PEEP Positive end-expiratory Pressure, V_T Tidalvolumen

3.8.3. Parameter der Krankheitsschwere

Patienten mit einem H1N1-ARDS und solche mit einem non-H1N1-ARDS zeigten im klinischen Verlauf eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des SOFA-Scores (H1N1-ARDS: $p = 0,01$ *; non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *, Abbildung 10 a). Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen war kein Unterschied nachweisbar ($p = 0,91$).

Bei den Patienten mit ECMO/pECLA (Abbildung 10 b) kam es bezüglich des SOFA-Scores innerhalb der Gruppe der non-H1N1-ARDS-Patienten zu einer signifikanten Veränderung über den betrachteten Zeitraum ($p < 0,01$ *). In der Gruppe der Patienten mit einem H1N1-ARDS war keine Veränderung nachzuvollziehen ($p = 0,12$). Zwischen den beiden Patientengruppen gab es bei den Patienten mit ECMO/pECLA keinen Unterschied über den zeitlichen Verlauf ($p = 0,33$).

Abbildung 10: Verlauf des medianen SOFA-Scores bei Aufnahme im ARDS-Zentrum und an den folgenden 10 Tagen, a) im Gesamtkollektiv und b) bei Patienten mit ECMO/pECLA



Nicht-parametrische Analyse longitudinaler Daten. Die Fehlerbalken entsprechen einem 95%-Konfidenzintervall. * $p < 0,05$.

a) Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p = 0,91$, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p = 0,01$ *, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

b) Gruppenvergleich H1N1-ARDS vs. non-H1N1-ARDS: $p = 0,33$, innerhalb der Gruppe H1N1-ARDS: $p = 0,12$, innerhalb der Gruppe non-H1N1-ARDS: $p < 0,01$ *

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, H1N1 Influenza A(H1N1)pdm09, SOFA Sequential Organ Failure Assessment

3.9. Zusammenfassung

Die Patienten mit einem H1N1-ARDS waren signifikant jünger. In der H1N1-ARDS-Gruppe befanden sich 3 schwangere Frauen in Behandlung, während in der Gruppe der non-H1N1-ARDS-Patienten keine Schwangeren vertreten waren. Non-H1N1-ARDS-Patienten litten häufiger unter einem Diabetes mellitus und hatten einen höheren APACHE-II-Score bei Aufnahme. Zum Zeitpunkt der Übernahme im ARDS-Zentrum war die Oxygenierung in beiden Gruppen vergleichbar stark kompromittiert, jedoch zeigten die Patienten mit einem non-H1N1-ARDS eine stärker ausgeprägte Hyperkapnie und Azidose. Im Krankheitsverlauf dauerte die Oxygenierungsstörung bei den Patienten mit einem H1N1-ARDS signifikant länger an. Betroffene wurden häufiger an eine ECMO angeschlossen und verblieben signifikant länger am extrakorporalen Gasaustauschverfahren. Als Risikofaktor für den Anschluss an ein extrakorporales Lungenersatzverfahren konnte ausschließlich das Ausmaß des begleitenden Organversagens, das sich in einem höheren SOFA-Score widerspiegelte, nicht aber die Infektion mit Influenza A(H1N1)pdm09, identifiziert werden. Die Patienten mit einem H1N1-ARDS wurden länger auf der Intensivstation behandelt als die mit einem non-H1N1-ARDS. Dennoch resultierte eine vergleichbare Überlebensrate auf der Intensivstation, auch für Patienten mit extrakorporalem Gasaustausch.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass im Krankheitsverlauf auf der Intensivstation relevante Unterschiede zwischen einem ARDS, das durch das Influenza-A(H1N1)pdm09-Virus ausgelöst wurde und einem ARDS auf dem Boden einer sCAP anderer Ursache bestehen.

4.1. *Demografische Daten*

In den epidemiologischen Auswertungen der Influenza-A(H1N1)pdm09-Pandemie wurden jüngere Patienten, übergewichtige Patienten und schwangere Frauen als häufiger betroffen dargestellt^{63–66}. Dies spiegelt sich auch im Patientenkollektiv des ARDS-Zentrums Berlin wider (Tabelle 9, Tabelle 11). Die Patienten mit einem H1N1-ARDS waren signifikant jünger, was auch mit zur Erklärung des Anteils schwangerer Frauen beitragen kann. Die Patientengruppen unterschieden sich nicht bezüglich des Vorliegens von Adipositas. Eine mögliche Erklärung ist die Beobachtung, dass Adipositas selbst einen Risikofaktor für die Entwicklung eines ARDS darstellt⁶⁷. Das häufigere Auftreten eines Diabetes mellitus in der non-H1N1-ARDS-Gruppe kann auf das höhere Lebensalter zurückzuführen sein.

In der ALIVE-Studie⁷, der jüngsten im europäischen Raum zum Krankheitsbild ARDS durchgeführten epidemiologischen Untersuchung, waren die Patienten mit 55,4 Jahren im Mittel älter als die in der vorliegenden Arbeit betrachteten Patienten. Der höhere Anteil der Männer in der ALIVE-Studie (62,1% männliches Geschlecht) entspricht etwa dem Anteil der männlichen Patienten in der vorliegenden Arbeit (Tabelle 9), wobei der Anteil der Männer an der Gesamtbevölkerung mit 49%⁶⁸ diesen Unterschied nicht erklärt.

4.2. *Übernahme im ARDS-Zentrum*

Der foudroyante Verlauf der Influenza-A(H1N1)pdm09-Pneumonie mit einem kurzen Intervall vom Beginn der Krankenhausaufnahme und maschinellen Beatmung bis zur Ausbildung eines ARDS und der notwendigen Übernahme in ein ARDS-Zentrum (Tabelle 14) stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Daten aus Australien, Kanada und Großbritannien überein^{63, 69, 70}. Auch vom deutschen ARDS-Netzwerk wird eine mittlere Beatmungsdauer von 2,6 Tagen vor Übernahme in ein ARDS-Zentrum angegeben⁶⁶. Die Aufnahme im Berliner ARDS-Zentrum erfolgte in der Regel innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Beatmung. Doch auch die Patienten mit einem non-H1N1-ARDS wiesen einen foudroyanten Verlauf ihrer Erkrankung auf, der eine schnelle Übernahme in das ARDS-Zentrum zur Folge hatte. Im Fall pandemischer Ereignisse mit einem akuten Anfall schwer erkrankter Patienten kann ein derart kurzer Zeitraum bei limitierten Ressourcen leicht zu Verzögerungen bei der Patientenübernahme führen und eine akute Lebensbedrohung bedeuten. Die Kliniken in Deutschland reagierten schnell mit einem internetbasierten Nachweis freier Ressourcen im deutschen ARDS-Netzwerk⁶⁶. Unterschiede in der Zeit bis zur Übernahme sind vor allem durch die verschiedenen Versorgungsstrukturen der einzelnen Länder und durch lokale Strukturen geprägt, die in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurden.

Bei den Patienten, die mit einem non-H1N1-ARDS aufgenommen wurden, dominierte neben der Oxygenierungsstörung eine kompromittierte Decarboxylierung, weshalb ein höherer Druckunterschied (ΔP) bei der maschinellen Beatmung erforderlich war (Tabelle 19). In der Frühphase der Erkrankung war bei einem H1N1-ARDS eine Hypoxie führend. Mögliche pathophysiologische Ursachen werden im nächsten Abschnitt diskutiert. Eine schwere Oxygenierungsstörung stellt in der Regel einen Grund für eine Übernahme von Patienten in ein ARDS-Zentrum dar.

Ein Unterschied in der Krankheitsschwere bei Aufnahme im ARDS-Zentrum bestand statistisch lediglich hinsichtlich des APACHE-II-Scores (Tabelle 19). Dieser Unterschied ist am ehesten durch das Ausmaß der Hyperkapnie und die konsekutive

respiratorische Azidose bei den non-H1N1-ARDS-Patienten zusammen mit den oben angeführten Differenzen im Patientenalter zu erklären.

4.3. Klinischer Verlauf

Die Besonderheiten des H1N1-ARDS lagen in einer relativen Persistenz der schwerwiegend eingeschränkten Oxygenierung, ersichtlich an der Entwicklung von P/F-Ratio und OI (Abbildung 5 a und b). Dies erklärt eine konsekutiv längere intensivstationäre Verweildauer der H1N1-ARDS-Patienten (Tabelle 14). Auch die Persistenz der kompromittierten Lungencapazität bei den H1N1-ARDS-Patienten mit einem extrakorporalen Lungenersatzverfahren spiegelt ein Charakteristikum des klinischen Verlaufs wider (Abbildung 6 d).

Bei Betrachtung der Oxygenierungsparameter in der vorliegenden Arbeit muss berücksichtigt werden, dass diese bei einem Großteil der H1N1-ARDS-Patienten nur durch eine ECMO erreicht werden konnten, während die Patienten mit einer non-H1N1-ARDS größtenteils eine pECLA-Therapie erhielten (Tabelle 17). Bei Anwendung einer pECLA lassen sich nur Blutflüsse von zirka 1,5 l/min erzielen. Da die Höhe des Blutflusses die Menge des Sauerstofftransports bestimmt, ist bei schwerer Hypoxämie eine ausreichende Sauerstoffversorgung nur durch Anwendung hoher extrakorporaler Blutflüsse mittels pumpengetriebener Verfahren (ECMO) gewährleistet.

Die schwere Oxygenierungsstörung bei den Patienten mit H1N1-ARDS kann mit Besonderheiten der Pathophysiologie und Morphologie erklärt werden. In einer Autopsiestudie von Patienten, die mit einem H1N1-ARDS verstorben waren, fanden Mauad et al. einen diffusen Alveolarschaden, teilweise mit nekrotisierender Bronchiolitis, teils mit ausgeprägter alveolärer Blutung⁷¹. Guarner und Falcón-Escobedo bestätigten, dass Influenza A(H1N1)pdm09 das tiefe Atemwegssystem bis auf Alveolarebene schädigt, während bei einer saisonalen Influenza vornehmlich der obere Respirationstrakt befallen ist⁷². Shieh et al. wiesen in ihrer Untersuchung an 100 Verstorbenen den primären Befall von Pneumozyten durch Influenza A(H1N1)pdm09 nach⁷³. Eine derart schwere Schädigung auf Alveolarebene mit hochgradiger Schrankenstörung durch Befall der Pneumozyten⁷³ stellte sich auch makroskopisch durch ein ausgeprägtes pulmonales Ödem und ein hohes Lungengewicht⁷¹ dar. Diese

Veränderungen können als Erklärung für die schwere Störung von Oxygenierung und Lungencompliance bei Patienten mit H1N1-ARDS gewertet werden.

Hagau et al.⁷⁴ konnten sowohl im Vergleich mit einem bakteriell verursachten ARDS wie in Gegenüberstellung mit einer mild verlaufenden Influenza A(H1N1)pdm09-Erkrankung ein unterschiedliches Zytokinmuster im Serum betroffener Patienten nachweisen. Auch ein Zytokinsturm wird diskutiert⁷¹, der die rapide Verschlechterung des Patienten nach Infektion zu erklären vermag. In der bereits zitierten Arbeit konnten Mauad et al. auch erhöhte Plasmakonzentrationen von Toll-like receptor 3, Gamma-Interferon, CD8(+)T-Zellen und Granzyme B nachweisen⁷¹. Dies ist insofern von Bedeutung, als Le Goffic et al. zuvor im Mausmodell einer Influenzapneumonie zeigen konnten, dass eine veränderte Immunantwort der Toll-like receptor 3 und CD8(+)-Zellen eine anhaltende Lungenschädigung hervorruft⁷⁵. Dies bietet einen möglichen Erklärungsansatz für die prolongierte respiratorische Störung der H1N1-ARDS-Patienten.

Es wird ebenfalls diskutiert, ob erst eine bakterielle Superinfektion eine Virusinfluenza zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung macht^{76, 77}. Dennoch wird in der Literatur zumindest über einen relevanten Anteil ambulant erworbener Pneumonien mit einem ARDS als Folge berichtet, die allein durch Viruserkrankungen hervorgerufen werden⁷⁸. Die Größenordnung eines positiven mikrobiellen Nachweises ist im untersuchten Kollektiv (Tabelle 21) höher als in der Literatur beschrieben. Die WHO berichtet in einer zusammenfassenden Analyse zu den klinischen Besonderheiten des Influenza-A(H1N1)pdm09-Virus von einer begleitenden bakteriellen Koinfektion bei 20–24% der Erkrankten und bei bis zu 38% der Verstorbenen⁷⁹. Im deutschen ARDS-Netzwerk wurden dagegen nur bei 11% der Patienten mit einem H1N1-ARDS bakterielle Koinfektionen reportiert⁶⁶. Die hohe Nachweisrate im eigenen Zentrum kann Folge der umfangreichen und konsequenten Erregerdiagnostik sein, wie sie bei der Neuaufnahme eines jeden Patienten mit ARDS im Berliner ARDS-Zentrum durchgeführt wird⁶⁰. Andere mögliche Einflussfaktoren sind die Antibiotikavorthherapie, Abnahmequalitäten oder die Transportwege in das Labor.

4.4. Extrakorporale Lungenersatztherapie

Obwohl sich der pulmonale Gasaustausch bei Aufnahme in den untersuchten Gruppen nur in wenigen Punkten unterschied, wurden die Patienten mit einem H1N1-ARDS häufiger und in der Regel noch am Aufnahmetag an ein extrakorporales Lungenersatzverfahren und im Speziellen beinahe ausschließlich an eine ECMO angeschlossen (Tabelle 17). Die Entscheidung zum Anschluss an ein extrakorporales Lungenersatzverfahren obliegt unter Berücksichtigung der vorliegenden SOP den behandelnden Intensivmedizinerinnen. Dem fehlenden statistischen Unterschied in der Oxygenierung steht in der Praxis ein P/F-Ratio von 83 mm Hg, wie er bei den Patienten mit einem H1N1-ARDS bestand, die später an ein extrakorporales Lungenersatzverfahren angeschlossen wurden, einem P/F-Ratio von 125 mm Hg bei den non-H1N1-Patienten gegenüber (Tabelle 20). Auch in der Berlin-Definition des ARDS entspricht ein P/F-Ratio von 100 mm Hg der Grenze zwischen einem mittelgradigen und einem schweren ARDS⁴. Die Entscheidung für ein extrakorporales Lungenersatzverfahren kann in der Praxis auch von anderen komplexen Faktoren determiniert worden sein, die nicht durch Einzelparameter zu erfassen sind. Beispielsweise könnten die behandelnden Ärzte eine weitere respiratorische Verschlechterung bzw. die Persistenz der Oxygenierungseinschränkung (Abbildungen 5 a und b) bei den Patienten mit einem nachgewiesenen oder zu diesem Zeitpunkt vermuteten H1N1-ARDS antizipiert haben. So warnte auch die Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) in ihren Leitlinien zur Influenza-A(H1N1)pdm09-Pandemie ausdrücklich vor einer möglichen rapiden Verschlechterung der Lungenfunktion bei Patienten mit einem H1N1-ARDS und einem Versagen der konservativen Therapie und empfahl eine niederschwellige Indikationsstellung für extrakorporale Gasaustauschverfahren⁸⁰.

Das Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse spricht dafür, dass letztlich das klinische Bild ausschlaggebend für oder gegen eine Lungenersatztherapie war (Tabelle 18). Gleichwohl besteht auch die Möglichkeit, dass zum Zeitpunkt der Pandemie durch das Influenza-A(H1N1)pdm09-Virus ein Bias aufgrund der

vorangegangenen Berichterstattung der Südhalbkugel bestand, der zu einer häufigeren Indikationsstellung extrakorporaler Lungenersatzverfahren geführt hat.

Neben zahlreichen einzelnen Fallserien haben Autoren mehrerer landesweiter Register ihre Erfahrungen über den Einsatz von ECMO während der Influenza-A(H1N1)pdm09-Pandemie veröffentlicht (Tabelle 23 sowie^{81, 82}).

Tabelle 23: Vergleich der Patienten mit einem H1N1-ARDS und extrakorporalem Lungenersatzverfahren mit Patienten aus der internationalen Literatur, die an extrakorporalen Gasaustauschverfahren behandelt wurden

Parameter	Berlin n = 13	DE ⁶⁶ n = 61	AU/NZ ⁸³ n = 53	SE ⁸⁴ n = 13	IT ⁸⁵ n = 49	FR ⁸⁶ n = 123
Alter [Jahre]	40 (29/58)	42 (39–45)	36 (27–45)‡	31 (25–50)	39 (32–46)	42 (13)
Geschlecht: männlich [%]	62%	56%	48%‡	62%	57%	50%
BMI [kg/m ²]	30 (28/33)	32 (28–35)	29 (23–36)‡	k. A.	28 (24–35)	31 (9)
Anteil Überlebender (Intensivstation) [%]	54%	66%	72%	92%	71%	64%
Aufenthaltsdauer (Intensivstation) [d]	41 (27/71)	33 (27–39)	26 (16–35)	k. A.	22 (14–37)	33 (17–59)
Beatmungsdauer [d]	29 27/46	32 (26–38)	24 (13–31)	k. A.	18 (14–41)	28 (15–44)
Venovenöse Kanülierung der ECMO [%]	100%	k. A.	93%	92%	k. A.	87%
ECMO-Dauer [d]	24 (11/32)	k. A.	10 (7–14)	16 (10–31)	10 (7–17)	11 (8–22)
P/F-Ratio vor Anschluss an extrakorporales Lungenersatzverfahren [mm Hg]	83 (61/114)	87 (74–101)	55 (48–65)	53 (38–60)	63 (56–79)	63 (21)
Oxygenierungsindex (OI)	28 (22/36)	k. A.	k. A.	k. A.	36 (31–50)	k. A.
APACHE II [Punktwert]	27 (19/29)	22 (20–23)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SOFA [Punktwert]	12 (10/14)	12 (12–13)	k. A.	k. A.	7 (6–9)	10 (4)
SAPS II [Punktwert]	50 (40/52)	40 (36–44)	k. A.	k. A.	30 (23–38)	k. A.
P _{plat} [mbar]	31 (31/36)	34 (32–36)	k. A.	k. A.	32 (29–34)	31 (5)
PEEP [mbar]	20 (20/24)	20 (18–21)	18 (15–20)	17 (15–20)	16 (14–19)	13 (4)
paCO ₂ [mm Hg]	45 (35/61)	k. A.	69 (54–86)	47 (41–57)	57 (48–72)	57 (18)

Statistische Analysemethoden der betrachteten Studien:

Berlin: Median mit 25%/75%-Perzentile, DE (Deutschland): Mittelwert plus/minus Standardabweichung bzw. 95%-Konfidenzintervall, AU/NZ (Australien, Neuseeland), SE (Schweden), IT (Italien): Median mit

Interquartilsabstand, FR (Frankreich): Mittelwert mit Standardabweichung bzw. Median mit Interquartilsabstand.

‡ n=61, da bei diesen Angaben auch Patienten mit Influenzaverdacht eingeschlossen wurden.

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome, *APACHE II* Acute Physiology and chronic Health Evaluation II, *BMI* Body-Mass-Index, berechnet durch Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])², *d* Tage, *ECMO* Extracorporeal Membrane Oxygenation, *FiO₂* Sauerstoffanteil der Einatemluft, *H1N1* Influenza A(H1N1)pdm09, *k. A.* keine Angabe, *mbar* Millibar, *mm Hg* Millimeter Quecksilbersäule, *n* Anzahl, *OI* Oxygenierungsindex berechnet durch $(P_{mean} \times FiO_2 \times 100) / paO_2$, *P/F-Ratio* berechnet durch $paO_2 [mm Hg] / FiO_2$, *paCO₂* Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut, *paO₂* Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut, *PEEP* Positive end-expiratory Pressure, *P_{mean}* mittlerer Atemwegsdruck, *P_{plat}* Atemwegsplateaudruck, *SAPS II* Simplified acute Physiology Score II, *SOFA* Sequential Organ Failure Assessment

Die mediane Therapiedauer am extrakorporalen Lungenersatzverfahren der Patienten mit einem H1N1-ARDS betrug im untersuchten Patientenkollektiv 24 Tage. Dies steht im Gegensatz zu den in anderen Studien (Tabelle 23) berichteten Daten. Auch das H1N1-Register der ELSO gibt eine durchschnittliche Behandlungsdauer von nur 12 Tagen bei 323 behandelten Patienten an⁸⁷. Eine aktuelle Metaanalyse berichtet eine mediane Dauer der ECMO-Therapie von 10 Tagen, basierend auf 266 Patienten, die an ECMO behandelt wurden⁸⁸. Leider wurde die Erkrankungsschwere (APACHE II, SOFA, SAPS II, LIS) in den Studien aus AU/NZ, SE, IT und FR nicht oder nur teilweise berichtet. Wurde die Krankheitsschwere angegeben, so war sie geringer (z. B. SOFA-Score: Berlin: 12 Punkte vs. IT: 7 Punkte). Auch in der oben genannten Metaanalyse von Zangrillo et al. lag der mediane SOFA-Score bei 9 Punkten⁸⁸. Es entsteht der Eindruck, dass die längere Dauer von Intensivaufenthalt und extrakorporalem Lungenersatzverfahren eher Ausdruck der Erkrankungsschwere sind. Für eine klare wissenschaftliche Bewertung fehlen aber die detaillierten Daten.

Die Oxygenierungsstörung ausgedrückt im P/F-Ratio (Berlin bzw. DE: 83 mm Hg bzw. 87 mm Hg vs. AU/NZ, SE, IT, FR: 53–63 mm Hg) in Zusammenhang mit der an der Höhe des PEEP gemessenen deutlich invasiveren Beatmung (Berlin bzw. DE: jeweils 20 mbar vs. AU/NZ, SE, IT, FR: 13–18 mbar) deuten darauf hin, dass der Anschluss an ECMO/pECLA im Berliner ARDS-Zentrum nicht liberaler gehandhabt wurde. Darüber hinaus sind die Kriterien für den Anschluss an ein extrakorporales Lungenersatzverfahren keineswegs international einheitlich. Schwere Grunderkrankungen könnten somit eine verlängerte Rekonvaleszenz und damit eine längere Therapie am extrakorporalen Lungenersatzverfahren im eigenen Zentrum erforderlich gemacht haben.

Grasso et al. konnten durch Messung des transpulmonalen Drucks und Erhöhung des PEEP-Niveaus bis auf einen endinspiratorischen transpulmonalen Druck von 25 cm H₂O während der Influenza-A(H1N1)pdm09-Pandemie die Notwendigkeit von ECMO reduzieren⁸⁹. Die Patienten waren nach Anpassung des Druckniveaus mit einem PEEP von 22,3 ± 1,4 cm H₂O beatmet. Das entspricht in etwa dem Niveau der Patientengruppe in der vorliegenden Arbeit und unterstreicht, dass das Anschlussverhalten an die ECMO/pECLA in unserem Zentrum nicht liberal war. Ob diese Vermeidungsstrategie von ECMO mit einem besseren Outcome verbunden ist, ist bisher nicht untersucht. In Zeiten knapper Ressourcen, wie bei einer Pandemie, zeigen sie eine Alternative für eine sichere Oxygenierung für einen Teil der Patienten auf.

In den letzten Jahren haben extrakorporale Lungenersatzverfahren Einzug in das Konzept der lungenprotektiven Beatmung gehalten. So konnten Bein et al. zeigen, dass durch den frühzeitigen Einsatz von pECLA das Tidalvolumen von 6 auf 3 ml/kg PBW gesenkt werden kann, wodurch ein beatmungsinduzierter Lungenschaden womöglich reduziert wird⁹⁰. Bislang ist wissenschaftlich nicht eindeutig nachgewiesen, ob auch eine ECMO-Therapie die Invasivität der Beatmung und die daraus resultierenden Folgen verhindern kann. Pathophysiologisch liegt dies jedoch nahe und wird durch die CESAR-Studie bestärkt, die trotz methodischer Limitationen⁹¹ auch 6 Monate nach einem ARDS ein geringeres Sterblichkeitsrisiko von Patienten aufzeigen konnte, die zu einem großen Teil an ECMO behandelt wurden³¹. Die erwünschte Lungenprotektion bei den H1N1-ARDS-Patienten der vorliegenden Arbeit mit ihrer lang anhaltenden Gasaustauschstörung ist somit ebenso als Einflussfaktor für die lange Zeit der ECMO-Behandlung denkbar. Aufgrund der geringen Größe der Stichprobe in der vorliegenden Arbeit sind jedoch auch bei Betrachtung der ECMO-Behandlungsdauer Effekte durch die Heterogenität der Patientenpopulation nicht auszuschließen.

Nach den Daten von Noah et al. war eine frühzeitige Therapie mit extrakorporalen Gasaustauschverfahren bei einem H1N1-ARDS vorteilhaft⁸². In ihrer in Großbritannien durchgeführten prospektiven Observationsstudie verglichen sie Patienten mit und ohne ECMO-Therapie mittels verschiedener Matchingverfahren und konnten dabei

einen deutlichen Überlebensvorteil der mit ECMO behandelten Patienten aufzeigen. Diese Daten stehen allerdings im Gegensatz zu denen des französischen REVA-Netzwerks⁸⁶, die mit vergleichbaren statistische Methoden keinen Unterschied zwischen Patienten darlegen konnten, die auf Intensivstationen mit bzw. ohne ECMO behandelt wurden. In dieser Studie ergaben sich sogar Hinweise auf eine schädigende Wirkung von ECMO aufgrund von systemimmanenten Komplikationen, allen voran lebensbedrohlichen Hirnblutungen durch die erforderliche systemische Antikoagulation. Genaue Daten zur Antikoagulation werden in der Studie nicht angegeben, sodass die hohe Rate an Blutungskomplikationen nicht einfach erklärt werden kann. Der Stellenwert der extrakorporalen Lungenersatztherapie ist somit nicht abschließend geklärt.

Luyt et al. untersuchten das Langzeitüberleben von zuvor gesunden Patienten, die wegen eines H1N1-ARDS intensivmedizinisch behandelt werden mussten⁹². Ein Jahr nach Entlassung von der Intensivstation konnten sie keine wegweisenden Unterschiede in der klinischen Symptomatik, der Lungenfunktion und der Lebensqualität zwischen Patienten, die mit und ohne ECMO/pECLA behandelt wurden, nachweisen. In der vorliegenden Arbeit wurde das Langzeitüberleben nicht untersucht.

4.5. Sterblichkeit

Die vorliegenden Daten zeigen, dass auch eine vergleichsweise lange ECMO-Therapie möglich ist und mit einer hohen Überlebensrate assoziiert sein kann (Tabelle 15).

Von den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten überlebten 54% der Patienten mit einem H1N1-ARDS, die mit einem extrakorporalen Gasaustauschverfahren behandelt wurden. Dieser Anteil ist geringer als in den in Tabelle 23 genannten Untersuchungen. Wie bereits zuvor ausgeführt, ist die Vergleichbarkeit bezüglich des Schweregrads der Erkrankung schwierig. Allerdings erscheinen die im Berliner ARDS-Zentrum behandelten Patienten und die Patienten des deutschen ARDS-Netzwerks schwerer erkrankt (z. B. SOFA-Score: Berlin/DE: 12 Punkte vs. IT: 7 Punkte). Es wurden überdies auch weitaus niedrigere Überlebensraten aus anderen Zentren mit ECMO-Therapie berichtet. Die Arbeitsgruppe um Papadopoulos aus Frankfurt am Main berichtet beispielsweise eine Überlebensrate von 39% bei insgesamt 18 Patienten, die wegen eines H1N1-ARDS mit ECMO behandelt werden mussten⁹³. Dabei ist bemerkenswert, dass der Großteil von ihnen (56%) mit einer venoarteriellen ECMO therapiert wurde. Von diesen Patienten überlebten 60%, während von den restlichen Patienten mit venovenöser Kanülierung nur 12% überlebten. Der Kanülierungsmodus steht im Gegensatz zu dem der anderen ECMO-Zentren (Tabelle 23). Die venovenöse Kanülierung hat sich zwischenzeitlich als Standardverfahren zur Therapie des ARDS durchgesetzt, da sie weniger komplikationsträchtig ist. Ein das Lungenversagen begleitendes kardiales Versagen bessert sich in der Regel nach Ausgleich von Hypoxie und Azidose. Die hohe Rate an venoarterieller Kanülierung und die hohe Sterblichkeit unter venovenöser ECMO kann auf eine zentrumsspezifische Expertise hindeuten, aber auch der geringen Fallzahl geschuldet sein.

In der Metaanalyse von Zangrillo et al. reicht die berichtete Spannbreite der Krankenhausüberlebensrate von 35–92%. Dabei führen die Autoren an, dass die Letalität hauptsächlich von den „initialen klinischen Merkmalen“ abhängig war⁸⁸. Leider konkretisieren sie nicht näher, ob dies am Ausmaß des Multiorganversagens, dem

Schweregrad des Oxygenierungsversagens oder der Kreislaufinstabilität festgemacht wurde.

Zusammenfassend kann der Unterschied der Letalität auf die höhere Krankheitsschwere der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten zurückgeführt werden. Auch Weber-Carstens et al. nennen diesen Punkt sowie die bereits oben erwähnten uneinheitlichen und rigideren Kontraindikationen für ein extrakorporales Lungenersatzverfahren in anderen Ländern als mögliche Ursachen für die Unterschiede im internationalen Vergleich⁶⁶.

Sicherlich ist die Größe der berichteten Stichprobe in dieser Arbeit nicht geeignet, statistisch haltbare Letalitätsunterschiede nachzuweisen, weshalb auch die Patientenheterogenität die Unterschiede erklären könnte.

Es bleibt dennoch bemerkenswert, dass die Patienten der H1N1-ARDS-Gruppe trotz einer stärkeren und länger währenden Störung des Gasaustauschs eine ebenso gute Überlebensrate aufwiesen.

4.6. Schlussfolgerung

Es zeigen sich substantielle Unterschiede im Krankheitsverlauf von Patienten mit einem H1N1-ARDS im Vergleich zu Patienten mit einem non-H1N1-ARDS mit einer sCAP. Patienten mit einem H1N1-ARDS waren im Vergleich zu denen mit einem non-H1N1-ARDS länger an ECMO/pECLA und wurden länger auf der Intensivstation behandelt.

Extrakorporale Gasaustauschverfahren können sicher zur Überbrückung einer lebensbedrohlichen Störung der Lungenfunktion eingesetzt werden. Allerdings sind klare Kriterien für eine Therapie mit extrakorporalen Lungenersatzverfahren nicht definiert. Die durch das Influenza-A(H1N1)pdm09-Virus ausgelöste Pandemie hat in den Jahren 2009 und 2010 zu einem deutlichen Anstieg der ECMO-Behandlungen und damit auch zu Schwierigkeiten in der Allokation intensivmedizinischer Ressourcen geführt⁶⁶. Verfahren wie die transpulmonale Druckmessung, die eine weitere Optimierung der lungenprotektiven Beatmung ermöglicht, könnten die Indikationsstellung extrakorporaler Lungenersatzverfahren verändern.

Zur Beantwortung der offenen Fragen ist für den Fall künftiger Pandemien ein prospektives Studiendesign wünschenswert, das unmittelbar in der Akutphase etabliert werden kann.

5. Literaturverzeichnis

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319–323.
2. Petty TL. In the cards was ARDS: how we discovered the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):602–603.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818–824.
4. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–2533.
5. Horovitz JH, Carrico CJ, Shires GT. Pulmonary response to major injury. *Arch Surg*. 1974;108(3):349–355.
6. Irish Critical Care Trials Group. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care*. 2008;12(1):R30.
7. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med*. 2004;30(1):51–61.
8. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1849–1861.
9. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1685–1693.
10. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):443–448.
11. Sheu C-C, Gong MN, Zhai R, et al. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest*. 2010;138(3):559–567.
12. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2005;33(1):21–30.
13. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128(2):525–532.

14. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334–1349.
15. Sakka SG. Extravascular lung water in ARDS patients. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79(3):274–284.
16. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1843–1850.
17. Zapol WM, Jones R. Vascular components of ARDS. Clinical pulmonary hemodynamics and morphology. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(2):471–474.
18. Glas GJ, Van Der Sluijs KF, Schultz MJ, Hofstra J-JH, Van Der Poll T, Levi M. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):17–25.
19. Dos Santos CC. Advances in mechanisms of repair and remodelling in acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2008;34(4):619–630.
20. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126–2136.
21. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–1308.
22. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865–873.
23. Töpfer L, Weber-Carstens S, von Dossow-Hanfstingl V. Lungenersatzverfahren – Welche Therapie für welchen Patienten? Wahl der Beatmungsstrategie im akuten Lungenversagen. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*. 2012;47(10):626–635.
24. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):801–808.
25. Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):806–813.
26. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):795–805.
27. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;345(8):568–573.

28. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159–2168.
29. Weissmann N, Gerigk B, Kocer O, et al. Hypoxia-induced pulmonary hypertension: different impact of iloprost, sildenafil, and nitric oxide. *Respir Med*. 2007;101(10):2125–2132.
30. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564–2575.
31. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351–1363.
32. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev*. 1992;56(1):152–179.
33. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 4:D49–53.
34. Potter CW, Webster RF, Hay AJ. Chronicle of influenza pandemics. In: *Textbook of influenza*. Oxford: Blackwell Science; 1998.
35. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med*. 2005;353(13):1374–1385.
36. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264–1275.
37. Johnson NPAS, Müller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 “Spanish” influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 2002;76(1):105–115.
38. Murray CJ, Lopez AD, Chin B, Feehan D, Hill KH. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: a quantitative analysis. *The Lancet*. 2006;368(9554):2211–2218.
39. World health organization (WHO). Influenza Pandemic Plan. The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning. <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/whocdscsredc991.pdf>. Abgerufen am 8. August 2013.
40. Buchholz U, Kohler M, Ziese T, et al. Bevorratung mit gegen Influenzaviren gerichteten Arzneimitteln in privaten Haushalten. *Epidemiologisches Bulletin*. 2007;(1):2–3.
41. Gasink LB, Linkin DR, Fishman NO, Bilker WB, Weiner MG, Lautenbach E. Stockpiling drugs for an avian influenza outbreak: examining the surge in

- oseltamivir prescriptions during heightened media coverage of the potential for a worldwide pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(4):370–376.
42. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361(7):680–689.
 43. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360(25):2605–2615.
 44. World health organization (WHO). World now at the start of 2009 influenza pandemic.
http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html. Abgerufen am 9. August 2013.
 45. World health organization (WHO). H1N1 in post-pandemic period.
http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/index.html. Abgerufen am 2. August 2013.
 46. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature.* 2009;460(7258):1021–1025.
 47. World health organization (WHO). Preparing for the second wave: lessons from current outbreaks.
http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_second_wave_20090828/en/index.html. Abgerufen am 9. August 2013.
 48. Everitt AR, Clare S, Pertel T, et al. IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza. *Nature.* 2012;484(7395):519–523.
 49. Buda S, Schweiger B, Buchholz U, Köpke K, Luchtenberg M, Haas W. Influenza-Monatsbericht: Kalenderwochen 28 bis 31 (10.07. bis 06.08.2010). 2010.
 50. World health organization (WHO). Pandemic (H1N1) 2009 - update 112.
http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/index.html. Abgerufen am 9. August 2013.
 51. World health organization (WHO). Standardization of terminology of the pandemic. Standardization of terminology of the pandemic A(H1N1)2009 virus.
http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_ah1n1pdm09/en/. Abgerufen am 4. September 2013.
 52. Höffken G, Lorenz J, Kern W, et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009. *Pneumologie.* 2009;63(10):e1–e68.
 53. Panning M, Eickmann M, Landt O, et al. Detection of influenza A(H1N1)v virus by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2009;14(36).

54. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720–723.
55. Ortiz RM, Cilley RE, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric respiratory failure. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(1):39–46.
56. Lewandowski K, Lewandowski M. Scoring-Systeme auf der Intensivtherapiestation. *Der Anaesthesist*. 2003;52(10):965–990.
57. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–829.
58. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957–2963.
59. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–710.
60. Spies C, Kastrup M, Kerner T, Melzer-Gartzke C, Zielke H. *SOPs in Intensivmedizin und Notfallmedizin: Alle relevanten Standards und Techniken für die Klinik*. 1st ed. Thieme, Stuttgart; 2013.
61. Deja M, Hommel M, Weber-Carstens S, et al. Evidence-based therapy of severe acute respiratory distress syndrome: an algorithm-guided approach. *J Int Med Res*. 2008;36(2):211–221.
62. Tafelski S, Nachtigall I, Deja M, et al. Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock. *J Int Med Res*. 2010;38(5):1605–1616.
63. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302(17):1872–1879.
64. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS ONE*. 2010;5(3):e9694.
65. Jhung MA, Swerdlow D, Olsen SJ, et al. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 1:S13–26.
66. Weber-Carstens S, Goldmann A, Quintel M, et al. Extrakorporale Lungenersatztherapie bei akutem Lungenversagen durch H1N1-Infektion: Erfahrungen des deutschen ARDS-Netzwerks. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(33-34):543–9.

67. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*. 2010;65(1):44–50.
68. Staat & Gesellschaft - Bevölkerungsstand - Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 - Statistisches Bundesamt (Destatis).
69. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1935–1944.
70. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(1):41–48.
71. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(1):72–79.
72. Guarner J, Falcón-Escobedo R. Comparison of the pathology caused by H1N1, H5N1, and H3N2 influenza viruses. *Arch Med Res*. 2009;40(8):655–661.
73. Shieh W-J, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol*. 2010;177(1):166–175.
74. Hagau N, Slavcovici A, Gongnanau DN, et al. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Crit Care*. 2010;14(6):R203.
75. Le Goffic R, Balloy V, Lagranderie M, et al. Detrimental contribution of the Toll-like receptor (TLR)3 to influenza A virus-induced acute pneumonia. *PLoS Pathog*. 2006;2(6):e53.
76. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198(7):962–970.
77. Jeyaseelan S. Bacteria: The Silent Killer During Flu Pandemics? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(8):874–874.
78. Ramsey C, Kumar A. H1N1: viral pneumonia as a cause of acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(1):64–71.
79. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1708–1719.
80. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). H1N1 Specific Supplements to the ELSO General Guidelines. <http://www.else.med.umich.edu/WordForms/ELSO%20H1N1%20Specific%20Guidelines.pdf>. Abgerufen am 2. September 2013.

81. Freed DH, Henzler D, White CW, et al. Extracorporeal lung support for patients who had severe respiratory failure secondary to influenza A (H1N1) 2009 infection in Canada. *Can J Anaesth*. 2010;57(3):240–247.
82. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011;306(15):1659–1668.
83. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888–1895.
84. Holzgraefe B, Broomé M, Kalzén H, Konrad D, Palmér K, Frenckner B. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic H1N1 2009 respiratory failure. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(12):1043–1051.
85. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med*. 2011;37(9):1447–1457.
86. Pham T, Combes A, Rozé H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):276–285.
87. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). H1N1 Registry. <http://www.elseo.med.umich.edu/H1N1Registry.html>. Abgerufen am 2. September 2013.
88. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care*. 2013;17(1):R30.
89. Grasso S, Terragni P, Birocco A, et al. ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive Care Med*. 2012;38(3):395–403.
90. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus “conventional” protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):847–856.
91. Brindley PG, Cave D, Lequier L. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in severe adult respiratory distress syndrome. *Can J Anesth/J Can Anesth*. 2010;57(3):273–275.

92. Luyt C-E, Combes A, Becquemin M-H, et al. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A(H1N1)-associated severe ARDS. *Chest*. 2012;142(3):583–592.
93. Papadopoulos N, Ahmad AE-S, Marinos S, Moritz A, Zierer A. Extracorporeal membrane oxygenation for influenza-associated acute respiratory distress syndrome. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61(6):516–521.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lars Töpfer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Atemmechanische Unterschiede bei Patienten mit akutem Lungenversagen auf dem Boden einer Influenza-A(H1N1)pdm09-Pneumonie im Vergleich zu Patienten mit schweren ambulant erworbenen Pneumonien anderer Genese unter besonderer Berücksichtigung von extrakorporalen Gasaustauschverfahren“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Lars Töpfer hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Töpfer L, Menk M, Weber-Carstens S, et al. Influenza A (H1N1) vs non-H1N1 ARDS: Analysis of clinical course. *J Crit Care*. 2014;29(3):340-346

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenauswertung, Co-Autorenschaft des Manuskripts

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. Maria Deja für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit. Ihr und PD Dr. Steffen Weber-Carstens verdanke ich viele Denkanstöße, kritische Diskussionen und nicht zuletzt den regelmäßigen Ansporn, diese Arbeit zu einem Ende zu führen.

Meinem Kollegen Dr. Mario Menk möchte ich ebenfalls für seinen fachlichen Rat und sein stets offenes Ohr danken.

Herrn Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke und seiner Mitarbeiterin Frau Gerda Siebert gebührt Dank für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die Geduld bei der Erläuterung der Ergebnisse.

Ohne die Unterstützung meiner Eltern hätte ich mein Studium sicherlich nicht sorgenfrei abschließen können. Ich möchte daher die Gelegenheit nutzen, hierfür ein großes Dankeschön auszusprechen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Ute Töpfer für ihre Unterstützung und ihr immerwährendes Verständnis, von dem ich nicht nur während der Erstellung dieser Arbeit profitiert habe.

Auch allen anderen, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, die aber namentlich unerwähnt geblieben sind, möchte ich danken.