

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

DISSERTATION

Evaluation von Erythroblasten als Marker der Krankheitsschwere und
Mortalität von Patienten mit akutem Lungenversagen und extrakorporaler
Membranoxygenierung

Evaluation of erythroblasts as marker of disease severity and mortality in
patients with ARDS and extracorporeal membrane oxygenation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Scholze

aus Naila

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Abstrakt:	7
Abstract:	9
1. Einleitung	10
1.1. ARDS - Definition	10
1.2. Epidemiologie	11
1.3. Pathophysiologie	11
1.4. Therapie	12
1.4.1. Beatmungsstrategie.....	12
1.4.2. Nicht Invasive Beatmung	13
1.4.3. Bauchlagerung.....	14
1.4.4. Inhalatives Stickstoffmonoxid.....	14
1.4.5. Extrakorporale Lungenunterstützung	15
1.5. Erythroblasten	18
1.5.1. Entstehung von Erythroblasten – Erythropoese	18
1.5.2. Erythroblasten im peripheren Blut	20
1.6. Prädiktoren der Mortalität	21
1.7. Fragestellung	23
2. Material und Methoden	24
2.1. Datenerfassung	24
2.2. Gemessene Parameter	24
2.3. Krankheitsschwere und intensivmedizinische Scoringsysteme	25
2.4. Analyse der Erythroblasten	27
2.5. Statistische Auswertung	27
3. Ergebnisse	29
3.1. Hauptgruppenanalyse	30
3.1.1. Demographische Daten	31
3.1.2. Beatmung.....	31
3.1.3. Krankheitsschwere und Outcome.....	31
3.1.4. Höchster gemessener NRBC-Wert.....	32
3.1.5. Prädiktion der Mortalität	35
3.2. Subgruppenanalyse – Patienten mit ECMO Therapie	40
3.2.1. Beschreibung der Subgruppe.....	41
3.2.2. Beatmung	41
3.2.3. Krankheitsschwere	42
3.2.4. NRBC-Werte im Verlauf.....	43
3.2.5. Mortalitätsraten.....	44
3.2.6. ROC-Analyse	45
3.2.7. Kaplan-Meyer-Kurve	47
3.2.8. Regressionsanalyse.....	49

4. Diskussion	51
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	51
4.2. Einordnung des Patientenkollektivs	52
4.2.1. Einordnung der Subgruppe.....	54
4.3. Prädiktion der Mortalität	54
4.3.1. Regressionsanalysen.....	56
4.3.2. Ausblick – Erythroblasten als klinisches Prognosetool.....	59
4.4. Limitationen	60
4.5. Schlussfolgerung	60
Literatur	62
Eidesstattliche Versicherung	70
Lebenslauf:.....	71
Danksagung:	71
Bescheinigung Statistik	73

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Acute Respiratory Distress Syndrome - Die Berlin Definition (2)	10
Tabelle 2: Beschreibung des Patientenkollektivs und Vergleich der Gruppen NRBC negativ und NRBC positiv	30
Tabelle 3: Beschreibung des Patientenkollektivs der Hauptgruppenanalyse und Vergleich der überlebenden mit verstorbenen Patienten.....	37
Tabelle 4: Logistische Regression - alle Patienten.....	39
Tabelle 5: Cox-Regression – alle Patienten.....	39
Tabelle 6: Beschreibung der Subgruppe und Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten.....	40
Tabelle 7: Logistische Regression - Patienten mit ECMO Therapie	49
Tabelle 8: Cox-Regression - Patienten mit ECMO Therapie.....	50

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Schema vv-ECMO	16
Abbildung 2: Erythropoese.....	20
Abbildung 3: Flussdiagramm	29
Abbildung 4: Maximaler NRBC Wert von ARDS Patienten, verstorbene vs. Überlebende Patienten	32
Abbildung 5: Maximaler NRBC Wert bei Patienten mit ARDS; mildes versus moderates versus schweres ARDS (Berlin Definition)	33
Abbildung 6: Sterblichkeitsraten nach dem höchsten gemessenen NRBC-Wert.....	34
Abbildung 7: ROC-Kurve Hauptgruppe	35
Abbildung 8: Kaplan-Meyer-Kurve nach errechnetem Grenzwert.....	36
Abbildung 9: Gruppenvergleich der Überlebenden und Verstorbenen Patienten mit ECMO Therapie.....	43
Abbildung 10: Sterblichkeitsraten der Subgruppe nach dem höchsten gemessenen NRBC-Wert	45
Abbildung 11: ROC-Kurve Subgruppe	46
Abbildung 12: Kaplan-Meyer-Kurve der Subgruppe nach errechnetem Grenzwert.....	48

Abkürzungsverzeichnis

AECC	„American-European Consensus Conference“, amerikanisch europäische Konsensuskonferenz
AIDS	„acquired immune deficiency syndrome“, erworbenes Immun-Defizienz-Syndrom
AOI	„age-adjusted oxygenation index“, alterangeglichener Oxygenierungsindex
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	“acute respiratory distress syndrome“, akutes Lungenversagen
AUC	„area under the curve“, Fläche unter der Kurve
CI	„confidence interval“, Konfidenzintervall
COPD	“chronic obstructive pulmonary disease“, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	“continuous positive airway pressure“, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
COVID-19	„Corona virus disease 2019“, Coronavirus Krankheit 2019
Delta P	Druckunterschied
ECCO ₂ R	„extracorporeal CO ₂ removal“, extrakorporale CO ₂ Elimination
ECMO	“extracorporeal membrane oxygenation“, extrakorporale Membranoxygenierung
va-ECMO	venoarterielle-ECMO
vv-ECMO	venovenöse-ECMO
ECLS	„extracorporeal life support“, extrakorporale Lebenserhaltung
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	„Glasgow Coma Scale“, Glasgow-Koma-Skala
HR	„Hazard Ratio“
ICP	“intracranial pressure“, intrakranieller Druck
ITS	Intensivstation

iNO	inhalatives Stickstoffmonoxid
LIS	lung injury score
MAP	“mean airway pressure”, mittlerer Atemwegsdruck
n.s.	nicht signifikant
NIV	“non-invasive ventilation”, nichtinvasive Beatmung
NRBC	“nucleated red blood cells”, Erythroblasten
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
P _{mean}	„mean airway pressure“, mittlerer Atemwegsdruck
P _{peak}	„peak inspiratory pressure“, Spitzendruck
P _{plat}	“plateau inspiratory pressure“, Plateaudruck
OI	“oxygenation Index”, Oxygenierungsindex
OSI	„oxygenation saturation index“, Oxygenierungs-Sättigungs-Index
PEEP	“positive end-expiratory pressure”, positiver end-expiratorischer Druck
ROC	“receiver operator characteristic“, Grenzwertoptimierungskurve
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SOFA	Sepsis-related organ failure assessment score
SOP	„standard operating procedure“, standardisiertes Vorgehen
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
VILI	“ventilator-induced lung injury”, beatmungsinduzierter Lungenschaden
VAP	“ventilator-associated pneumonia”, beatmungsassoziierte Pneumonie
ZNS	Zentralnervensystem

Abstrakt:

Einführung: Die Diagnose eines akuten Lungenversagens (ARDS) ist auch heute noch mit einer hohen Mortalität verknüpft. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die prognostischen Möglichkeiten von Erythroblasten (NRBCs) im peripheren Blut bei Patienten mit einem ARDS zu untersuchen. Zudem wurden Patienten, die mit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) behandelt wurden, als gesondertes Patientenkollektiv genauer evaluiert.

Material und Methoden: Die retrospektive Datenanalyse schloss Patienten im Zeitraum von 2007 bis 2018 ein und wurde an einem ARDS Zentrum durchgeführt. Es wurde eine Analyse für alle Patienten und zusätzlich eine Analyse für Patienten mit einer ECMO Therapie durchgeführt. Für die statistische Auswertung war jeweils der höchste gemessene NRBC Wert des Tages ausschlaggebend. Für die Evaluation der prognostischen Möglichkeiten von NRBCs wurde eine ROC-Analyse durchgeführt und ein Grenzwert für beide Gruppen mittels des Youden-Index bestimmt. Die Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren erfolgte mittels Cox- und binär logistischer Regression mit Rückwärtsselektion. Anhand des Grenzwertes wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und die statistische Signifikanz der beiden Gruppen mittels log-rank Test ermittelt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 881 Patienten mit ARDS untersucht, hiervon erhielten 423 Patienten eine ECMO Therapie und wurden gesondert betrachtet. Bei 87,4 % bzw. 95,5 % (ECMO) der Patienten ließen sich NRBCs nachweisen. Der Nachweis von NRBCs war in der Gruppe aller Patienten mit einer erhöhten Mortalität (43,6 % vs. 18 %, $p < 0,001$) verknüpft. Außerdem konnte die Mortalität mit der absoluten Höhe des maximal gemessenen NRBC Wertes im intensivstationären Aufenthalt korreliert werden (230 NRBC/ μ l vs. 630 NRBC/ μ l); (630 NRBC/ μ l vs. 740 NRBC/ μ l) (ECMO). Weiterhin wurde ein Grenzwert von 305 NRBC/ μ l (OR=2,89 CI 2,02 – 4,15, $p < 0,01$) bzw. 635 NRBC/ μ l (OR=2,14, CI 1,37–3,33, $p = 0,001$) (ECMO) als unabhängiger Risikofaktor für das Versterben auf der Intensivstation ermittelt. Der Nachweis von NRBCs über dem jeweiligen Grenzwert ging in beiden Gruppen mit einem mehr als doppelt so hohen Risiko zu versterben einher.

Schlussfolgerung: NRBCs im peripheren Blut konnten bei einem Großteil der Patienten mit ARDS nachgewiesen und als gutes prognostisches Werkzeug identifiziert werden. Der Nachweis von NRBCs über dem errechneten Grenzwert wurde als unabhängiger Risikofaktor der Mortalität

ermittelt. In Zukunft könnten NRBCs als prognostischer Marker bei Patienten mit ARDS und ECMO verwendet werden.

Abstact:

Introduction: The diagnosis of an acute respiratory distress syndrome (ARDS) is still associated with a poor prognosis and high mortality rates. The aim of the study was to assess nucleated red blood cells (NRBCs) as a prognostic marker in patients with ARDS. Furthermore, patients with ARDS which received extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) were evaluated separately.

Methods: This retrospective study included patients from 2007 to 2018 and was performed in an ARDS referral center. We conducted an analysis of all patients with ARDS and one for patients who received ECMO therapy separately. The highest assessed NRBC value of the day was decisive for statistical analysis. To assess the predictive validity of NRBCs ROC analysis was conducted and separate cut-off values for both groups were calculated with Youden's method. Cox' and binary logistic regression models with backward selection were used to assess independent predictors of mortality in patients with ARDS and ECMO therapy. The population was divided in two groups using the calculated cut-off value from ROC analysis. Kaplan-Meier curves were issued to visualize survival and tested for significance with the log-rank test.

Results: Overall, 881 patients with ARDS fit the criteria of our analysis. A total of 423 patients were treated with ECMO. In 87.4 % or 95.5 % (ECMO) of the patients NRBCs were found in the peripheral blood. NRBCs were associated with higher mortality rates (18 % vs 43.6 %, $p < 0.001$) in the group of all patients. Also, mortality was associated with the absolute value of the maximal NRBC count during the ICU stay (230 NRBC/ μ l vs. 630 NRBC/ μ l); (630 NRBC/ μ l vs. 740 NRBC/ μ l) (ECMO). Furthermore, a cut-off value of 305 NRBC/ μ l (OR=2,89 CI 2,02 – 4,15, $p < 0,01$) or 635 NRBC/ μ l (OR=2,14, CI 1,37–3,33, $p = 0,001$) (ECMO) was found as independent risk factor for ICU mortality. Patients with NRBC levels beyond the cut-off value had a more than doubled risk of ICU death in both groups.

Conclusion:

NRBCs were found in the majority of patients with ARDS and were identified as a tool with high prognostic power. The presence of NRBCs above the calculated cut-off value was identified as independent risk factor for ICU death. In the future, NRBCs could be evaluated in patients with ARDS and ECMO therapy indicating a poor prognosis.

1. Einleitung

1.1. ARDS - Definition

Das akute Lungenversagen des Erwachsenen („Acute Respiratory Distress Syndrome“, ARDS) wurde erstmals 1967 beschrieben. Ashbaugh stellte den Symptomkomplex Tachypnoe, Hypoxämie und einen Abfall der Compliance der Lunge an 12 Patienten mit unterschiedlicher Ätiologie fest (1). Heute wird das Krankheitsbild in Abhängigkeit von der Schwere der Gasaustauschstörung nach der sogenannten Berlin Definition in drei Schweregrade (mild, moderat und schwer) unterteilt (Tabelle 1 (2)). Klinisch imponiert beim ARDS als Leitsymptom eine oft sauerstoffrefraktäre, arterielle Hypoxämie. Die Bewertung der Hypoxämie erfolgt oft anhand des Horowitz-Index (P_{aO_2}/FiO_2 -Index). Hierbei handelt es sich um den Quotienten aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2}) und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2). Zur Diagnosestellung eines ARDS und zur Einteilung in die entsprechenden Stadien ist weiterhin ein positiv-endexpiratorischer Druck (PEEP) nötig. Außerdem sind ein akutes Einsetzen der Symptome, ein radiomorphologisches Korrelat und der Ausschluss einer kardialen Dekompensation bzw. einer Volumenüberladung für die Diagnosestellung erforderlich (Tabelle 1).

Tabelle 1: Acute Respiratory Distress Syndrome - Die Berlin Definition (2)

Die Berlin Definition (2012)	
Zeitpunkt	Innerhalb einer Woche nach einem klinischen Ereignis bzw. neu aufgetretene oder sich verschlechternde respiratorische Symptome
Bildgebung^a	Bilaterale Verdichtungen die sich nicht allein durch Pleuraergüsse, den Kollaps von Lungenlappen oder Rundherden erklären lassen
Ursache des Ödems	Lungenversagen nicht allein durch Herzinsuffizienz oder Hypervolämie erklärbar. Bei fehlenden Risikofaktoren ist die objektive Beurteilung zum Ausschluss des hydrostatischen Ödems notwendig (z. B. via Echokardiographie)
Oxygenierung^b	mild: $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg und $PEEP/CPAP \geq 5$ cm H ₂ O ^c moderat: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg und $PEEP \geq 5$ cm H ₂ O schwer: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg und $PEEP \geq 5$ cm H ₂ O

Abkürzungen: PEEP positiver end-expiratorischer Druck; CPAP kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck.

^a Röntgen bzw. CT-Thorax, ^b bei Höhen über 1000m sollte folgender Korrekturfaktor angewandt werden: $[PaO_2/FiO_2 \times (Luftdruck/760)]$, ^c kann in der Gruppe mit mildem Lungenversagen nichtinvasiv erfolgen

Allerdings gibt es auch Kritik an der Berlin Definition (3), da es nur in 45 % der Fälle möglich war, ein ARDS in einer Autopsie mit einem diffusen Alveolarschaden zu korrelieren. Der Schaden ließ sich allerdings bei 69 % der Patienten, die mehr als 72 Stunden den Kriterien für ein schweres ARDS entsprachen, nachweisen (4). Außerdem unterschieden sich die Mortalitätsraten in den verschiedenen ARDS Schweregraden nicht signifikant voneinander (5, 6). Eine eindeutige und trennscharfe Definition des ARDS ist weiterhin schwierig und ist Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion.

1.2. Epidemiologie

Eine globale Auswertung aus dem Jahr 2014 zeigte, dass 10,4 % aller Patienten auf einer Intensivstation die Kriterien für ein ARDS erfüllten, maschinell beatmete sogar in 23,4 % der Fälle. Insgesamt zeigten nach der aktuell gültigen Berlin Definition 30 % ein mildes, 46,6 % ein moderates und 23,4 % ein schweres ARDS. 78,6 % der Patienten entwickelten ein ARDS in den ersten 48 Stunden des Intensivaufenthaltes. Die Krankenhausmortalität bei Patienten mit einem ARDS liegt etwa bei 40 % (7). Die Inzidenz des ARDS reicht von 3,65 pro 100.000 in Island bis zu 81 pro 100.000 in den USA. Typische Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Lungenversagens stellen dabei die Pneumonie (35-50 %), Sepsis (30 %), Aspiration (10 %) und Trauma (10 %) dar (8).

1.3. Pathophysiologie

Klinisch imponiert beim ARDS eine sauerstoffrefraktäre, arterielle Hypoxämie und Hyperkapnie. Ungeachtet des Auslösers für das Lungenversagen finden im Anfangsstadium die gleichen ursächlichen pathophysiologischen Prozesse im Lungengewebe statt (9). Hierbei handelt es sich um die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, die Ansammlung polymorphkerniger Leukozyten im Lungengewebe, welche selbst weiter Entzündungsmediatoren freisetzen und schließlich zu einer generalisierten, pulmonalen Entzündungsreaktion führen (10). Die Leukozyten stellen des Weiteren Proteasen und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) her. Diese schädigen die alveo-kapilläre Barriere, woraus ein proteinreiches, interstitielles, später auch alveoläres Lungenödem resultiert. Es kommt zu einer verminderten Surfactantbildung, was zu Atelektasen, einer Verminderung der Diffusionsfläche und schließlich zu einem pulmonalen Rechts-Links-Shunt führt. Dies stellt die Grundlage für die Gasaustauschstörung und folglich der arteriellen Hypoxämie dar (11).

Durch die Entzündungsreaktion kommt es zu einem fibrösen Umbau des Lungengewebes, wodurch die Compliance, also die Dehnbarkeit der Lunge, weiter abnimmt (12). In einer frühen Untersuchung zu diesem Thema von Zapol hatte sich bei Patienten, die sich über einen Zeitraum von drei bis vier Wochen in einem akuten Lungenversagen befanden, der Kollagenanteil der Lunge mehr als verdoppelt (13). Zusätzlich bilden sich durch eine Aktivierung des Gerinnungssystems Mikrothromben, die kleine Gefäße stenosieren, und damit zur Erhöhung des pulmonal-arteriellen Widerstandes und letztlich einer Belastung des rechten Herzens beitragen und außerdem zu einer erhöhten Totraumventilation führen (9).

Eine beim ARDS oft notwendige und überlebenswichtige Überdruckbeatmung kann zusätzlich zu einer Lungenschädigung („ventilator-induced lung injury“, VILI) führen und die Problematik verstärken (14).

Eine Ausnahme im pathophysiologischen Geschehen stellen Traumapatienten dar. Hier kommt es durch ein Thoraxtrauma mit Lungenkontusionen und Pleuraverletzungen häufig zu direkten Lungenschäden. Zusätzlich kommt es durch die Verletzungen, den Kreislaufchock, Transfusionen und Reperfusionsschäden häufig zu einer systemischen Entzündungsreaktion mit interstitiellem Lungenödem und dorso-basalen Belüftungsstörungen. Prognostisch ist ein traumabedingtes ARDS allerdings günstiger als andere Formen des ARDS (15).

1.4. Therapie

1.4.1. Beatmungsstrategie

Obwohl es experimentelle Forschung in verschiedenen Ansätzen der Zelltherapie gibt, die präklinisch eine vielversprechende Wirkung zeigt und in der Zukunft gezielt den Lungenschaden therapieren könnte (16), existiert derzeit noch keine ursächliche Behandlungsstrategie für das ARDS und es handelt sich um eine rein symptomatische Therapie. Dabei stehen eine Fokussanierung und die schonende Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina und angemessenem PEEP sowie die Lagerungstherapie im Vordergrund (17). Die Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen von 6 ml/kgKG schützt im Vergleich zu einem traditionellem Tidalvolumen von 12 ml/kgKG vor einem VILI und konnte in Studien zu einer Mortalitätsreduktion um 22 % führen (18). Außerdem führte sie zu einer kürzeren Beatmungsdauer und Krankenhausverweildauer, obwohl ein höherer PEEP und eine höhere FiO_2 nötig waren. Außerdem wiesen Patienten, die mit niedrigeren Tidalvolumina beatmet wurden, niedrigere Plasma Interleukin-6 Konzentrationen auf, die auf eine weniger ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion und auf einen weniger

ausgeprägten Lungenschaden schließen lassen (18, 19). Die Anwendung von PEEP ermöglicht die Wiedereröffnung atelektatischer Lungenareale, schützt diese vor dem erneuten Kollabieren und verbessert somit die pulmonale Funktion. Der kontinuierliche Atemwegsdruck wirkt der Abnahme der funktionellen Residualkapazität, also dem Volumen, das nach der Expiration noch in der Lunge verbleibt, entgegen. Ohne geeigneten PEEP kommt es bei sedierten und intubierten Patienten schwerkraftbedingt vorwiegend in den dorso-basalen Lungenabschnitten zu Atelektasen. Bei Beatmung mit hohem PEEP besteht allerdings die Gefahr eines Barotraumas der Lunge und einer erhöhten Totraumventilation (20, 21). Zur Titration eines optimalen PEEP bei niedrigen Tidalvolumina wurden verschiedene Tabellen in Abhängigkeit des FiO_2 vorgestellt (18, 22). Diese können eine Richtlinie in der Wahl des PEEP darstellen, aber sollten immer an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden, da einige Patienten kaum von einem höheren PEEP profitieren. Ein allgemeingültiges Konzept zur Titration eines optimalen PEEP bei kritisch kranken Patienten mit ARDS hat sich trotz zahlreicher Studien zu diesem Thema bislang nicht etablieren können. Die Einstellung des „best PEEP“ ist deshalb auch weiterhin Gegenstand der Forschung (23). Die aktuelle S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ empfiehlt, beatmete und sedierte Patienten mit einem endexpiratorischen Druck von mindestens 5 cm H_2O und Patienten mit ARDS, unter Abwägung eventueller Nebenwirkung mit einem noch höheren PEEP zu beatmen (15).

1.4.2. Nicht Invasive Beatmung

Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die nichtinvasive Beatmung (NIV). Unabhängig des Beatmungssystems kann ein positiver Atemwegsdruck hergestellt werden, weswegen invasive und nichtinvasive Beatmung atemmechanisch *per se* gleichwertig sind. Einen wesentlichen Vorteil der NIV gegenüber der invasiven Beatmung stellt zum einen die Vermeidung einer ventilatorassoziierten Pneumonie (VAP) dar, deren Inzidenz mit der Intubationsdauer steigt und die mit einer hohen Sterblichkeit, einer längeren Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer im Krankenhaus assoziiert ist. Zum anderen ergibt sich durch Anwendung von NIV die Möglichkeit einer Reduktion der Sedierung (24, 25). Kontraindikationen für eine NIV sind dagegen eine fehlende Spontanatmung, das Vorliegen einer gastrointestinalen Blutung, ein Ileus und eine fixierte oder funktionelle Verlegung der Atemwege. Eine weitere Kontraindikation ist das Koma, da hier ein Aspirationsschutz durch einen Endotrachealtubus gewährleistet sein muss. Allerdings kann die NIV bei einem durch eine Hyperkapnie verursachten Koma eingesetzt werden. Voraussetzung für ein Fortsetzen der NIV ist somit das Steigen des Vigilanzniveaus (26, 27). Die

Schwierigkeit der NIV liegt darin, einen kontinuierlichen Überdruck zu erzeugen. So kann bereits eine kurze Diskonnektion zu einem Alveolarkollaps und zum Wiederauftreten der Hypoxämie führen (28). Die Quote des Therapieversagens der NIV bei einem ARDS liegt bei über 50 % (29). Dennoch stellt NIV für bestimmte Patienten mit ARDS eine adäquate Therapiemöglichkeit dar. So empfiehlt die aktuelle S3 Leitlinie den Einsatz von NIV bei Patienten mit mildem ARDS ohne oder mit nur geringem zusätzlichen Organversagen. Allerdings sollte die Behandlung spezialisierten Zentren bei ständiger Intubationsbereitschaft vorbehalten sein. (28).

1.4.3. Bauchlagerung

Darüber hinaus kann durch Bauchlagerung mehr Gasaustauschfläche geschaffen, der pulmonale Shunt verringert und die Oxygenierung akut verbessert werden (30, 31), obwohl der Effekt durch Zurückdrehen in die Rückenlage oft komplett reversibel ist (32). Ein weiteres Ziel der Bauchlagerung ist die Minimierung von iatrogenen Lungenschäden, was unter anderem auf eine Reduktion der Atelektasen und einer damit verbundenen homogenen Lungenbelastung einhergeht (33). Die Bauchlage ist eine der effektivsten Therapien des ARDS und konnte sich als eine Standardtherapie etablieren, da sie die Mortalität von kritisch kranken ARDS Patienten senken kann (34, 35). So zeigte Guerin et al. in einer Studie mit 466 Patienten, dass Patienten der Kohorte, die mit Bauchlagerung therapiert wurden, eine geringere 28-Tage-Mortalität (16 % vs. 32,8 %) und 90-Tage-Mortalität (23,6 % vs. 41 %) aufwiesen als Patienten ohne Lagerungstherapie (34). Weiterhin erwies sich die Bauchlagerung bei einer Dauer von mindestens 16 Stunden effektiver als kürzere Intervalle (35).

Kontraindikationen für eine Bauchlagerung sind ein offenes Abdomen, eine instabile Wirbelsäule, Herzrhythmusstörungen und ein erhöhter intrakranieller Druck (ICP), wobei nach aktuellen Empfehlungen zwischen Risiko und Nutzen bei Patienten mit einem ARDS abgewogen werden muss. In der aktuellen Leitlinie wird bei Patienten mit einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index < 150 eine Bauchlagerungen empfohlen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass eine Bauchlagerung in ca. 20 % der Fälle nicht toleriert wird (Beatmungsprobleme, Husten, Pressen) und es zu Ödemen, Druckschäden und Herzrhythmusstörungen kommen kann (15).

1.4.4. Inhalatives Stickstoffmonoxid

Inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO) stellt eine weitere Therapieoption bei Patienten mit ARDS dar. Die Inhalation von niedrigdosiertem NO führt zu einer Vasodilatation und folglich zu einer besseren Durchblutung gut belüfteter Lungenareale, was zu einer akuten Verbesserung der

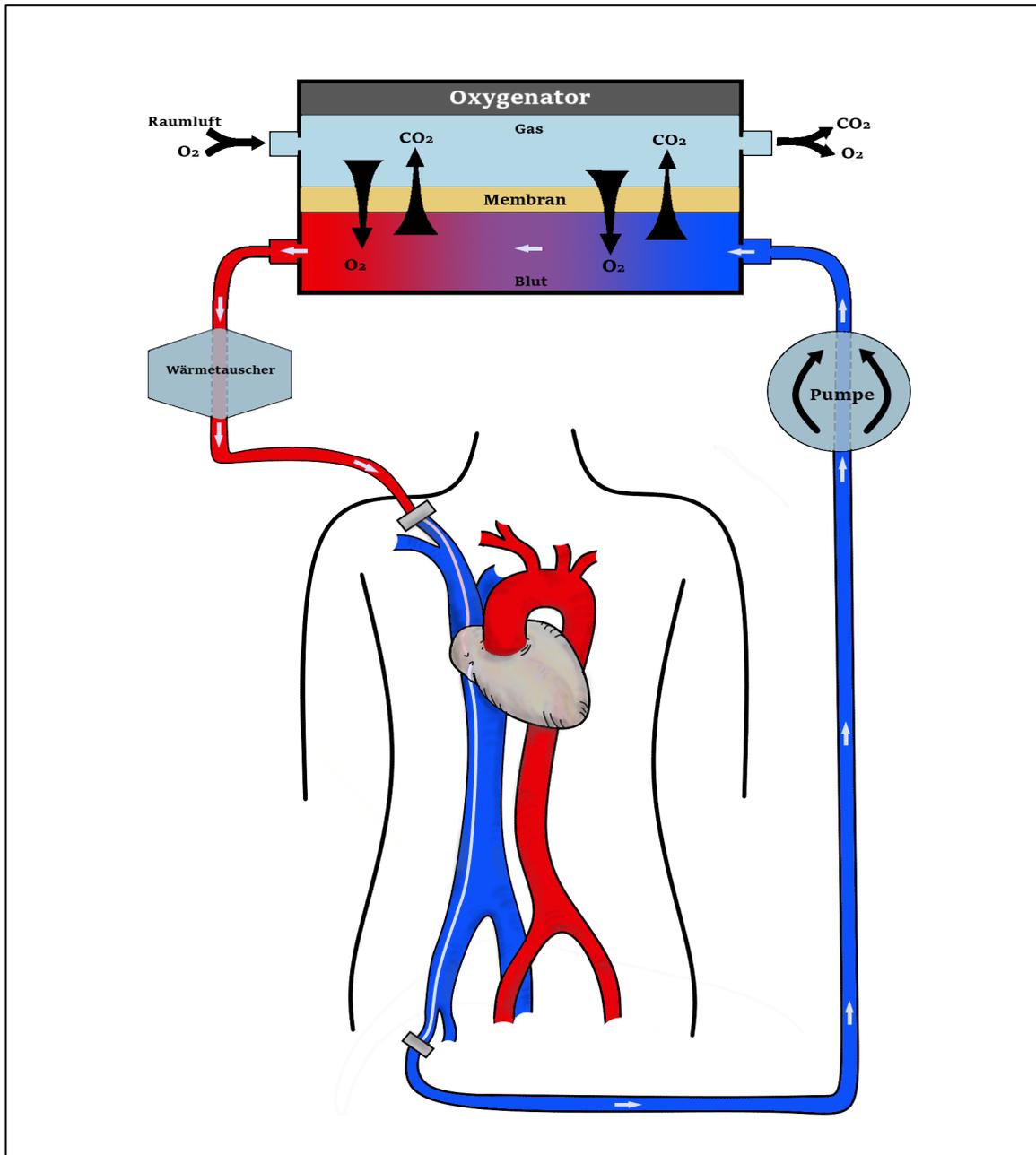
Oxygenierung sowie zu einer verminderten Belastung des rechten Herzens führt (36). Allerdings ließ sich keine Mortalitätsreduktion oder Verkürzung der Krankenhausverweildauer beobachten. Ferner hält der Erfolg oft nur über eine Zeitspanne von weniger als 72 Stunden an (37, 38). Eine mögliche Erklärung für den kurzweiligen Therapieerfolg wäre, dass sich das NO nach einiger Zeit gleichmäßig im Lungengewebe verteilt und durch seine vasodilatativen Effekte auch zu einer besseren Durchblutung der schlechter belüfteten Areale führt und somit die Oxygenierung wieder verschlechtert (39). Weiterhin werden molekulare Mechanismen, wie die verminderte endogene NO Produktion und ein verbessertes Ansprechen auf endogene Vasokonstriktoren diskutiert (40, 41). Nichtsdestotrotz kann die NO Inhalation als Rescue-Therapie eingesetzt werden, um bei einer schweren Hypoxämie die Zeit bis zum Wirkeintritt anderer Therapieverfahren zu überbrücken. Die derzeit gültige S3 Leitlinie empfiehlt allerdings keinen routinemäßigen Einsatz von iNO (15).

1.4.5. Extrakorporale Lungenunterstützung

1.4.5.1. Verfahren

Bei der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) wird ein künstlicher Kreislauf geschaffen, indem zwei großlumige Kanülen, meist in die Vena femoralis und V. jugularis interna (veno-venöse ECMO, vv-ECMO), vorgeschoben werden und mit Hilfe von einer Pumpe das Blut über einen Membranoxygenator durch Diffusion an einer künstlichen Membran oxygeniert und decarboxyliert wird. Somit strömt das Blut bereits oxygeniert in den Lungenkreislauf ein. Ehe das Blut in den Lungenkreislauf gelangt, wird es noch extern erwärmt oder wenn nötig auch gekühlt. Zusätzlich benötigt man noch eine Steuereinheit, um die Gas- und Blutflüsse den individuellen Bedürfnissen des Patienten anzupassen. Die Lunge kann dennoch weiter beatmet werden; dabei kann die Beatmung lungenprotektiv erfolgen, womit weiterhin die Inzidenz von iatrogenen Lungenschäden sinkt (42).

Abbildung 1: Schema vv-ECMO



Schematische Darstellung einer veno-venösen ECMO. Bei diesem Verfahren wird ein künstlicher Kreislauf geschaffen, indem über zwei großlumige Kanülen das Blut mithilfe einer Pumpe über einem Membranoxygenator durch Diffusion oxygeniert und anschließend dem Kreislauf wieder zugeführt wird.

Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert nach (42)

Das Verfahren beruht auf der Anwendung der Herz-Lungen-Maschine von Gibbon et al. aus dem Jahr 1953, der so erstmals erfolgreich einen künstlichen Kreislauf beim Menschen etablierte (43). Bei einem akuten Lungenversagen fand erstmals 1972 ein ähnliches Verfahren von Hill et al. Anwendung. Es handelte sich hierbei um einen polytraumatisierten Patienten, der postoperativ eine respiratorische Insuffizienz entwickelte und über 75 Stunden mittels veno-arterieller ECMO (va-ECMO) therapiert wurde. Im Verlauf konnte er erfolgreich von der ECMO entwöhnt werden und genesen (44).

Bei einer veno-arteriellen Kanülierung wird im Gegensatz zur vv-ECMO zusätzlich das Herz entlastet. Dieses Verfahren ist bei Patienten mit ARDS nicht primär indiziert (15). Allerdings kann eine va-ECMO bei einem akuten Herz-Kreislaufversagen, wie es beispielsweise auch bei kritisch kranken ARDS Patienten mit konsekutivem Rechtsherzversagen regelhaft auftritt, erfolgreich genutzt werden. Eine Auswertung aus dem Jahr 2017 zeigt, dass zuletzt 86 % der Patienten mit ARDS, die eine ECMO Therapie erhielten, veno-venös kanüliert wurden. Die Studie zeigt ein höheres Risikoprofil sowie ein schlechteres Outcome (58 % vs. 42 %) für die va-Kanülierung. Der Überlebensvorteil sei allerdings nicht unbedingt der Überlegenheit der vv-ECMO zuzuschreiben, sondern auch dem technischen Fortschritt des Verfahrens. Dennoch ist die vv-ECMO eine effiziente Methode der Oxygenierung, die bei einem vermeintlich geringeren Risikoprofil zum Mittel der Wahl bei Patienten mit ARDS geworden ist (45).

Weiterhin besteht die Möglichkeit der extrakorporalen CO₂-Elimination (ECCO₂R) durch „lowflow“-Verfahren. Eine niedrigere Flussrate ist aufgrund einer höheren Diffusionskapazität von CO₂ im Vergleich zu O₂ möglich (46). Diese Therapie kann sowohl pumpenlos als auch pumpenbetrieben durchgeführt werden. Pumpenlose Systeme nutzen den natürlichen arterio-venösen Druckgradienten und werden meist zwischen Arteria und Vena femoralis betrieben. Diese Systeme setzen allerdings stabile Kreislaufverhältnisse und ein ausreichendes Herzzeitvolumen des Patienten voraus und sind deshalb und wegen der höheren Komplikationsraten heute weitgehend verlassen. Pumpenbetriebene Systeme bieten dagegen mehr Regulationsmöglichkeiten und können zudem mehr CO₂ eliminieren, da rein venöses Blut verwendet wird, welches mehr CO₂ und weniger O₂ als arterielles Blut enthält (47). Diese Verfahren sind bei einem ARDS, bei dem die arterielle Hypoxämie im Vordergrund steht, allerdings weniger relevant. Ein möglicher Vorteil bei Patienten mit ARDS wäre eine geringere Beatmungsintensität und eine damit verbundene Reduktion eines VILI. Allerdings konnte bisher nicht gezeigt werden, dass der mögliche Nutzen die Risiken des Verfahrens (Ischämie der unteren Extremität, Hämolyse, Thrombosen usw.) übersteigt (15, 48). Klinische Implikationen wären vielmehr ein refraktärer Status Asthmaticus (49, 50) oder eine exazerbierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (51).

1.4.5.2. Evidenz

Letztlich ist der Nutzen der Verwendung einer ECMO bei einem ARDS noch nicht abschließend geklärt und noch immer Gegenstand der Forschung. Es besteht ein Mangel an hochwertigen klinischen RCTs. Zwei Studien aus den Jahren 1994 (52) und 1979 (53) zeigten kein besseres

Outcome für die Patienten, die eine ECMO bei einem akuten Lungenversagen erhielten. Jedoch ist die Aussagekraft dieser Studien eingeschränkt, da sich sowohl die Beatmungsstrategien als auch die ECMO Verfahren in den letzten Jahrzehnten erheblich weiterentwickelt haben. 2009 erschien die CESAR-Studie (54), die 180 Patienten einschloss und erstmals einen Vorteil für den Endpunkt Sterblichkeit bzw. schwere Behinderung der Patienten mit ECMO (37 %) gegenüber der Kontrollgruppe (53 %) zeigte. Allerdings wird diese Studie für ihre Methodik kritisiert, da unter anderem nicht alle Patienten der ECMO Gruppe mit einer ECMO therapiert wurden und die Kontrollgruppe kein standardisiertes Beatmungsprotokoll erhielt (15).

Auch die 2018 veröffentlichte internationale EOLIA-Studie (55), die methodisch hochwertig durchgeführt wurde und 249 Patienten mit einem schweren ARDS einschloss, konnte keine signifikant bessere 60-Tages-Mortalität unter der Verwendung von vv-ECMO im Gegensatz zu einem standardisierten Beatmungsprotokoll (56) mit einer regelmäßigen Bauchlagerung und entsprechenden Rescue-Verfahren nachweisen. Allerdings hat auch diese Studie Limitationen. So konnte aus ethischen Gründen eine ECMO Therapie als Rescue-Verfahren der Kontrollgruppe nicht verwehrt werden, was eine Wechselrate von 28 % der Kontrollgruppe in die ECMO-Gruppe nach sich zog und die Auswertung erheblich erschwerte. Außerdem musste die Studie nach 75 % der errechneten nötigen Stichprobengröße abgebrochen werden, da zum Zeitpunkt kein signifikant besseres Outcome für die ECMO Gruppe bestand. Obwohl die Arbeit keinen signifikanten Überlebensvorteil ermitteln konnte, wird sie aufgrund der hohen Wechselrate und des p-Wertes knapp über der Signifikanzgrenze dennoch als wegweisend für die Anwendung einer ECMO Therapie bei sonst gesunden Patienten mit akutem Lungenversagen betrachtet.

Aufgrund der mangelnden Evidenz empfiehlt die aktuelle Leitlinie, die vv-ECMO bei schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie nur als Rescue-Therapie einzusetzen (15).

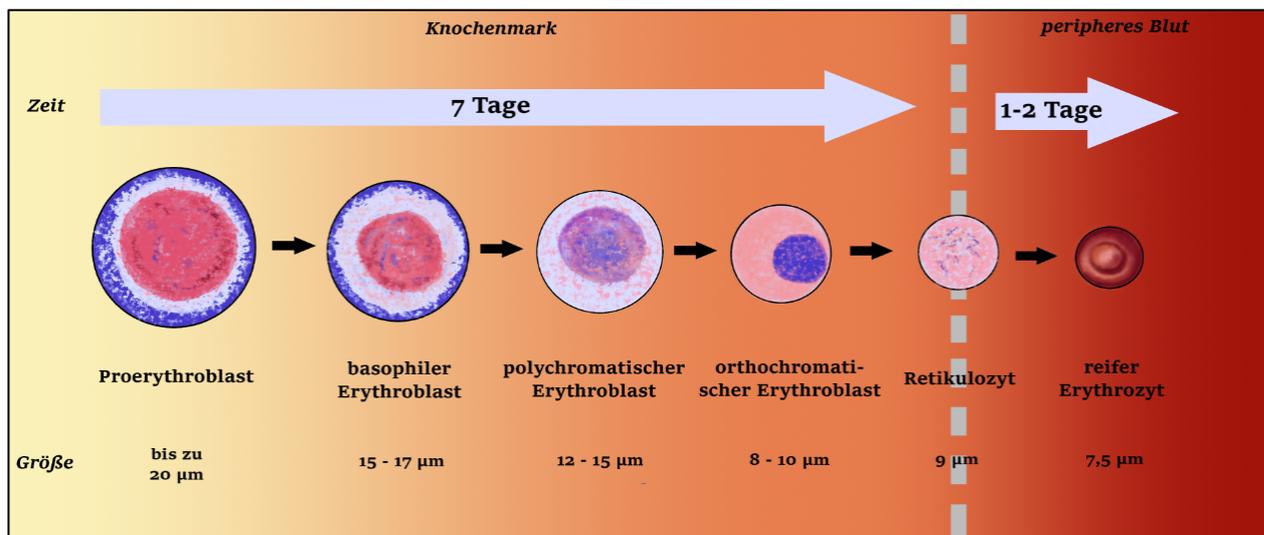
1.5. Erythroblasten

1.5.1. Entstehung von Erythroblasten – Erythropoese

Das blutbildende System erfährt ständige Erneuerung, da reife Blutzellen nur eine begrenzte Lebensdauer aufweisen. Die stetige Produktion von neuen Blutzellen wird durch die Selbsterneuerung von pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen erreicht, die über mehrere Zwischenstufen zu den reifen Zellen der lymphatischen und myeloischen Reihe heranwachsen (57).

Die Bildung von Erythrozyten (Abbildung 2) beginnt bei einer pluripotenten Stammzelle, die klinisch auch als CD-34+ Zelle bezeichnet wird. Hieraus entsteht zunächst die myeloische Stammzelle, welche zur Colony Forming Unit (CFU-E) reift, wobei es sich um eine unipotente Stammzelle handelt. Daraufhin entsteht der Proerythroblast. Hierbei handelt es sich um den ersten mikroskopisch erkennbaren Erythrozytenvorläufer im Knochenmark. Der Proerythroblast ist eine große Zelle mit dunkelblauem Cytoplasma, einem zentral gelegenen Nucleus, mehreren Nucleoli und leicht verklumpten Chromatin. Aus einem Proerythroblasten entstehen in der Regel 16 Erythrozyten. Durch weitere Zellteilung entstehen zunächst die basophilen Erythroblasten, gefolgt von polychromatischen Erythroblasten und letztlich den orthochromatischen Erythroblasten. Diese enthalten progressiv mehr Hämoglobin im Zytoplasma, wodurch sie acidophil werden, außerdem kondensiert das Chromatin zunehmend. Die Erythroblasten stoßen letztlich ihren Zellkern ab und reifen zum Retikulozyten, welcher noch immer Hämoglobin durch seine RNA Reste synthetisieren kann und sich etwas größer als der reife Erythrozyt präsentiert. Nach ein bis zwei Tagen entsteht dann der reife, 7,5 µm große, bikonkave Erythrozyt. Der gesunde erwachsene Mensch produziert etwa 10^{12} Erythrozyten am Tag mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von 120 Tagen (58-60).

Abbildung 2: Erythropoese



Quelle: Eigene Abbildung, modifiziert nach (60)

1.5.2. Erythroblasten im peripheren Blut

Erythroblasten im peripheren Blut sind bei Neugeborenen physiologisch. Ihre Anzahl halbiert sich jedoch nach den ersten zwölf Lebensstunden. Nach drei Tagen sind sie bei gesunden Neugeborenen nicht mehr nachweisbar (61). Bei Erwachsenen ist ihr Nachweis mit Blutbildungsstörungen (z. B. bei Thalassämien) massiv gesteigerter Erythropoese (z. B. bei Blutungen oder einem Zustand nach Chemotherapie) und Neoplasien im Knochenmark assoziiert (62). Reife Erythrozyten können durch ihre Verformbarkeit Lücken des Knochenmarkendothels passieren und in die Blutbahn gelangen. Unreife Erythroblasten dagegen sind schlechter verformbar und können beim gesunden Erwachsenen nicht in die Blutbahn übertreten. Obwohl der Mechanismus weiterhin Gegenstand der Forschung ist, kann ihr Auftreten im peripheren Blut entweder auf eine Störung der Knochenmarksbarriere oder auf extramedulläre Blutbildung hinweisen (63). Erythroblasten wurden bei vielen hämatologischen Krankheiten (62), aber auch bei Blutungen (64), Hämolyse (64), Sepsis (65) und Hypoxie (66, 67) beobachtet. Ihr Nachweis ist stets mit einer schlechten Prognose verknüpft (68).

Bei einer Assoziation zur Hypoxie ist es nicht verwunderlich, dass Erythroblasten auch bei Patienten mit ARDS beobachtet werden können. In einer Vorgängerarbeit unserer Arbeitsgruppe fand Menk et al. 2018, dass sich bei 75 % der 404 untersuchten Patienten Erythroblasten im peripheren Blut nachweisen ließen. Diese waren mit einer erhöhten Mortalität (50,8 % vs. 27,3 %), einer längeren Krankenhausverweildauer (22 Tage vs. 14 Tage) und einem höheren ARDS Schweregrad verknüpft. Erythroblasten wurden außerdem mittels logistischer Regression als unabhängiger Risikofaktor für den Tod identifiziert (69).

1.6. Prädiktoren der Mortalität

Das ARDS ist ein sehr heterogenes Syndrom, welches trotz aller Therapiefortschritte in den letzten Jahrzehnten weiterhin mit einer hohen Mortalität verknüpft ist. Da verschiedenste Auslöser zum Auftreten eines Lungenversagens führen können (Vgl. 1.2.) handelt es sich um ein gemischtes Patientenkollektiv, was die Prognoseabschätzung erheblich erschwert. Es wurden bereits verschiedene Parameter untersucht; so teilt auch die derzeit gültige Berlin Definition (2), die zur Diagnosestellung eines ARDS genutzt wird, bereits Patienten in drei Schweregrade ein. Allerdings ist der $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ -Index, der eines der Hauptkriterien zur Einteilung darstellt, zur Prädiktion der Mortalität nicht unumstritten. So ließ er bei höheren PEEP Werten keine zuverlässige Gruppenzuteilung mehr zu (70). 2016 verglich die Arbeit von Balzer et al. verschiedene Prädiktoren in Bezug auf ihre Aussagekraft und fand, dass der Oxygenierungsindex (OI) eine bessere Prädiktion der Mortalität als die Einteilung der Berlin Definition sowie dem $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ -Index, als auch der AECC Definition zulässt (71). Bei der AECC Definition handelt es sich um den Vorgänger der Berlin Definition, bei welcher unter anderem der PEEP-Wert noch keine Berücksichtigung findet (72). Der OI wird wie folgt berechnet (73):

$$\text{OI} = (\text{MAP} * \text{F}_1\text{O}_2 * 100) / \text{PaO}_2$$

Dabei stellt der MAP den „mean airway pressure“, also den mittleren Atemwegsdruck dar. Der OI wurde als unabhängiger Risikofaktor für den Tod ermittelt und zeigte seine beste Aussagekraft am dritten Tag nach Aufnahme mit einem Grenzwert von 15 (Mortalität 29,3 % vs. 61,1 %) (71). Auf Grundlage des OI wurde zudem der AOI („age-adjusted oxygenation index“, altersangeglichener Oxygenierungsindex) entwickelt. Da der OI ursprünglich für Kleinkinder entwickelt wurde, liegt eine Einbeziehung des Alters nahe. Im AOI wird das Alter dem leicht modifiziertem OI addiert; so wurde der MAP durch den P_{plat} („plateau inspiratory pressure“, Plateaudruck), also dem Druck, der nach der Inspiration in der Lunge verbleibt, während kein Flow stattfindet, ersetzt. Der AOI zeigte sich in der Analyse der 28-Tage Mortalität von über 500 Patienten unter allen getesteten Parametern, darunter auch der klassische OI und der $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ -Index, als überlegenster Prädiktor (74). Allerdings sind noch weitere methodisch hochwertige Studien nötig, um die prognostische Aussagekraft des OI bzw. AOI für Patienten mit ARDS zu verifizieren.

Weiterhin widmeten sich Liang et al. der Prognosefähigkeit bestimmter Risikofaktoren bei Patienten mit direktem (pulmonale Auslöser wie bspw. Pneumonie) und indirektem (systemische Auslöser wie bspw. Sepsis oder Polytrauma) ARDS. Die Arbeit zeigt, dass die Mortalität von

Patienten mit direktem ARDS trotz geringerer Krankheitsschwere und weniger Organversagen ähnlich derer mit indirektem ARDS ist und dass einige bereits identifizierte unabhängige Risikofaktoren wie das Patientenalter oder der Lung Injury Score (LIS) nur für das direkte ARDS eine hohe prognostische Wertigkeit aufweisen (75). Der LIS berücksichtigt Verschattungen der Lunge im Röntgenbild, den $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ -Index, den PEEP und die Compliance der Lunge (76). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass noch weitere Studien und Untersuchungen notwendig sind, um in der Zukunft geeignetere Instrumente für die Prädiktion der Mortalität bei kritisch kranken Patienten mit ARDS zu identifizieren.

1.7. Fragestellung

Da das ARDS immer noch mit einer hohen Mortalität verknüpft ist und bisher keine verlässliche Prädiktion der Mortalität möglich ist, wird weiterhin nach neuen Parametern gesucht, die dieser Funktion gerecht werden. Erythroblasten im peripheren Blut des Erwachsenen wurden in der Vergangenheit bei verschiedenen Krankheitsbildern untersucht. Zudem waren diese stets mit einer schlechten Prognose verknüpft (Vgl. 1.5.2). Die Assoziation von Erythroblasten im peripheren Blut mit arterieller Hypoxie ist evident. Die vorliegende Dissertation befasst sich vor diesem Hintergrund mit der Aussagekraft von Erythroblasten im peripheren Blut von schwerkranken Patienten mit ARDS. Der Schwerpunkt der Analyse liegt auf Patienten, die mit einem extrakorporalen Gasaustauschverfahren (ECMO) versorgt worden sind.

Folgende Fragen sollen von der Arbeit beantwortet werden:

1. Bei wie vielen Patienten mit ARDS lassen sich Erythroblasten im peripheren Blut nachweisen?
2. Lässt sich in der Gruppe der Patienten mit einer ECMO Therapie eine andere Inzidenz von Erythroblasten und eine andere absolute Höhe der Erythroblastenwerte feststellen?
3. Wie ist die prognostische Fähigkeit von Erythroblasten bei Patienten mit ARDS sowie bei Patienten, die mit einer ECMO therapiert wurden, einzuschätzen?
4. Sind Erythroblasten sowohl in der Gruppe aller Patienten als auch in der Gruppe der Patienten mit einer ECMO Therapie ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität?
5. Welche weiteren Parameter können als unabhängige Prädiktoren der Mortalität bei diesen Patienten identifiziert werden?

2. Material und Methoden

2.1. Datenerfassung

Es wurden alle Patienten mit Aufnahme zwischen 01/2007 und 12/2018 auf der Station 8i Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Virchow Klinikum betrachtet, bei denen die Anzahl der Erythroblasten im peripheren Blut gemessen und ein ARDS diagnostiziert wurde. Die Station 8i ist ein überregionales ARDS Zentrum, welches Patienten aus anderen Krankenhäusern der Umgebung übernimmt, die den Kriterien für ein ARDS entsprechen und deren Krankheitsschwere die Therapiemöglichkeiten der zuverlegenden Klinik überschreiten oder für die eine Therapieindikation für ein extrakorporales Lungenersatzverfahren beziehungsweise NO Inhalation besteht. Der Transport der Patienten erfolgt in der Regel in der Begleitung eines Teams des ARDS-Zentrums. Die Diagnosestellung fand anhand der Kriterien der Berlin Definition (Vgl. 1.1) statt. Die Behandlung der Patienten und die Indikationsstellung für eine ECMO orientierte sich anhand der Klinikinternen SOPs (standard operating procedures, standardisiertes Vorgehen) (77). Bei der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von Patienten mit ARDS und einer Subgruppenauswertung der Patienten, die mit einer ECMO behandelt wurden. Die Daten wurden anhand der elektronischen Patientenakten mittels PDMS, COPRA® (COPRA Systems GmbH, Sasbachswalden) und den archivierten Arztbriefen in SAP® (SAP SE, Walldorf) erfasst. Die Übernahme der Beatmungs- und Kreislaufdaten erfolgt automatisiert über die Monitoringsysteme in PDMS, welches an jedem Intensivbett der Station 8i vorhanden ist. Die Erythroblastenwerte wurden aus dem Labor Berlin, Charité automatisch in PDMS COPRA übermittelt.

Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin hat die Durchführung der Arbeit mit der Antragsnummer EA2/172/17 bewilligt.

2.2. Gemessene Parameter

Bei allen Patienten wurden die gleichen standardisierten Werte erfasst, die alle in die statistische Analyse einfließen. Es wurden zunächst demografische Daten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht ermittelt. Die Einteilung in die ARDS Schweregrade erfolgte anhand der Berlin Definition. Die Krankheitsschwere wurde mit Hilfe von etablierten intensivmedizinischen Scores (Vgl. 2.3) bestimmt. Da es sich bei der Station 8i um ein großes ARDS Zentrum handelt, konnten

bei der Auswertung verschiedene ARDS Ätiologien differenziert werden. So wurde zwischen Pneumonie, Sepsis, Trauma sowie Zystischer Fibrose als auslösenden Faktor für ein ARDS unterschieden. Alle Patienten, die im Intensivaufenthalt eine ECMO Therapie erhalten hatten, wurden in die ECMO Gruppe aufgenommen und zusätzlich einer Subgruppenanalyse unterzogen. Die Beatmung der Patienten ging mit verschiedenen Werten in die statistische Analyse ein. Es wurden hierzu folgende Parameter betrachtet und in den Gruppen „NRBC positiv“ und „NRBC negativ“ beziehungsweise „verstorben“ und „überlebt“ in der ECMO Population korreliert:

- P_{peak} in cm H₂O („Peak inspiratory pressure“, maximaler Inspirationsdruck), in cm H₂O
- P_{mean} in cm H₂O („Mean airway pressure“, mittlerer Atemwegsdruck), in cm H₂O
- PEEP („positive end-expiratory pressure“, positiver endexpiratorischer Druck), in cm H₂O
- Delta P ($P_{\text{mean}} - P_{\text{peak}}$), in cm H₂O
- TV (Tidalvolumen) in ml/kg
- FiO₂ (inspiratorische Sauerstofffraktion)
- P_aO₂ (arterieller Sauerstoffpartialdruck), in mmHg
- P_aCO₂ (arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck), in mmHg
- P_aO₂/FiO₂ (Horowitz-Quotient, Vgl. 1.1)
- OI (Oxygenierungsindex Vgl. 1.6)
- Compliance (Dehnbarkeit der Lunge) in ml/cmH₂O

Außerdem wurde die Beatmungszeit und die Verweildauer auf der Intensivstation ausgewertet.

2.3. Krankheitsschwere und intensivmedizinische Scoringssysteme

Die Krankheitsschwere der Patienten wurde über intensivmedizinische Scores ermittelt. Für die statistische Auswertung aller Scores ging immer die Punktzahl zum Aufnahmezeitpunkt ein.

Der Apache II Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), verwendet ein Punktesystem mit einer Reichweite von 0 - 71 Punkten, wobei eine höhere Punktzahl mit einer höheren Mortalität einhergeht. In das Punktesystem fließen das Alter des Patienten, Immunkompetenz, Organinsuffizienzen, operativer Status, die GCS („Glasgow Coma Scale“, Glasgow-Koma-Skala) und verschiedene physiologische sowie labormedizinische Daten ein. Der jeweils schlechteste gemessene Wert in 24 Stunden wird zur Bewertung im Score herangezogen. Der Score wird für die Prognose der Mortalität auf Intensivstationen verwendet (78).

Der SAPS II Score (Simplified Acute Physiology Score) vergibt 0 - 163 Punkte, wobei wie beim APACHE II Score auch der schlechteste gemessene Wert in 24 Stunden gewertet wird. Der SAPS II Score beinhaltet 12 physiologische Variablen, den Aufnahmegrund und chronische Leiden (Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom (AIDS), metastasiertes Krebsleiden und maligne hämatologische Erkrankungen). Er wurde ebenfalls für eine prognostische Aussage erstellt, ohne dabei eine spezifische Diagnose zu benötigen. Je höher die Punktzahl des Scores, desto höher ist auch die Mortalitätsrate (79).

Der SOFA Score (Sepsis-related Organ Failure Assessment score) wurde entwickelt, um Organversagen bei Patienten mit Sepsis beurteilen zu können und vergibt 0-4 Punkte für die Organsysteme: Die Atmung anhand des Horowitz-Quotienten, das ZNS (Zentralnervensystem) anhand des GCS, die Leberfunktion mittels des Bilirubinspiegels, die Nierenfunktion mit dem Kreatininwert im Serum oder Urin und das Herz-Kreislauf-System anhand des MAP sowie der benötigten kreislaufunterstützenden Medikation. Außerdem wird das Gerinnungssystem mit Hilfe der Anzahl der Thrombozyten bewertet. Somit werden vier Punkte in sechs Kategorien vergeben, wobei 24 Punkte das schlechteste mögliche und null Punkte das beste Ergebnis darstellen. Der Score kann täglich erhoben werden, um das Organversagen im Verlauf des Intensivaufenthalts zu überwachen (80).

Der TISS-28 Score (Therapeutic Intervention Scoring System) erfolgt täglich und erfasst die Therapie- und Pflegeintensität von Intensivpatienten. Dabei wird von der Anzahl der nötigen Interventionen auf den Pflegeaufwand geschlossen. Insgesamt werden 28 Items, wie beispielsweise nötige Verbandswechsel, intravenöse Injektionen und Nierenersatztherapien mit verschiedenen Punktzahlen bewertet. Je höher der Wert, desto höher der Pflegeaufwand des Intensivpatienten (81).

Die Scores wurden im Median betrachtet und bei der Auswertung aller Patienten mit den Gruppen „NRBC positiv“ und „NRBC negativ“ verglichen. In der Auswertung der ECMO Patienten wurde ihre prädiktive Aussagekraft in Bezug auf die Mortalität betrachtet.

2.4. Analyse der Erythroblasten

Jeder Intensivpatient hat von der Aufnahme auf der ITS (Intensivstation) bis zur Entlassung mindestens eine Blutentnahme pro Tag erhalten. Die Analyse der Erythroblasten erfolgte als Routinemessung in einem Sysmex XN-9000 Hämatologie System (Sysmex®, Kobe, Japan) mittels Fluoreszenz Durchflusszytometrie. Die Analyse der Erythroblastenwerte erfolgte stets in der Einheit $n/\mu l$. Der Gruppe „NRBC positiv“ waren alle Patienten zugehörig, bei denen einmal während des Intensivaufenthaltes ein Erythroblastenwert größer Null im peripheren Blut gemessen wurde. Da es häufig mehrere Messungen am Tag gab, war stets der höchste gemessene Wert des Tages ausschlaggebend für die statistische Auswertung. Außerdem fand eine Bestimmung des höchsten Wertes während des Intensivaufenthalts statt. Dieser wurde mit der Krankheitsschwere sowie der Mortalität korreliert. Außerdem wurden anhand des Maximums ROC („receiver operator curves“, Grenzwertoptimierungskurven) erstellt und eine binär logistische- und Cox-Regression mit dem Faktor „Mortalität“ als Outcome berechnet.

2.5. Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS® Statistics Version 26 (IBM Corp, Armonk USA) durchgeführt. Für die Erstellung von Abbildungen wurde SPSS ® Version 26 und Graphpad Prism® Version 8.4 (GraphPad Software, San Diego, USA) verwendet. Für eine Korrelation der Krankheitsschwere wurde ein Gruppenvergleich der NRBC positiven und NRBC negativen Patienten durchgeführt. In der Population der Patienten, die mit einer ECMO therapiert wurden, erfolgte weiterhin ein Gruppenvergleich der Überlebenden und Verstorbenen. Alle kontinuierlichen Variablen wurden als Median mit dem 25%- und 75%-Quartil, präsentiert. Hierfür erfolgte die statistische Analyse mittels Mann-Whitney-U Test. Die Darstellung von qualitativen Variablen dagegen erfolgte als absolute Zahl oder als Prozentwert und konnte mittels Chi-Quadrat-Test auf statistische Signifikanz geprüft werden.

Für die Evaluation der Erythroblasten als Prädiktor für Letalität wurden ROC-Analysen (Receiver Operating Characteristic) und Cox- beziehungsweise lineare Regressionsmodelle bestimmt. Außerdem wurde die AUC („area under the curve“, Fläche unter der Kurve) der ROC-Kurve bestimmt. Daraufhin wurde mit dem Youden-Index ein Grenzwert errechnet. Dieser gibt an, an

welchem Punkt der ROC-Kurve die maximale Sensitivität und Spezifität erreicht ist. Der Index berechnet sich wie folgt:

$$\text{Youden Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Dieser nimmt dabei Werte zwischen 0 und 1 an. Der größte errechnete Index in einer ROC-Kurve stellt den errechneten Grenzwert (Cut Off) dar (82). Der Grenzwert wurde mit dieser Methode sowohl in der Kohorte aller Patienten als auch in der Unteranalyse der ECMO Patienten bestimmt. Anhand des errechneten Grenzwertes wurden zwei Gruppen gebildet, eine über dem errechneten Grenzwert und eine darunter. Daraufhin wurden Kaplan-Meyer-Kurven (83) der beiden Gruppen erstellt. Unterschiede zwischen der Gruppe oberhalb und der Gruppe unterhalb des Grenzwertes wurden mit dem log-rank Test auf statistische Signifikanz überprüft.

Um Erythroblasten als unabhängigen Prädiktor für die Mortalität zu validieren, wurden Cox-Regressionen berechnet. Dabei wird der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable (Überleben) untersucht, welchen man als sogenannte Hazard Ratio (HR) angibt. Eine $HR > 1$ stellt dabei ein höheres Risiko zu versterben dar. Eine $HR < 1$ dagegen zeigt einen positiven und eine $HR = 1$ keinen Effekt auf die Zielvariable an (84). Es wurden mehrere signifikant mit dem Versterben assoziierte Variablen in einer multivariaten Cox-regression mit Rückwärtsselektion berechnet. Hierbei werden alle Variablen schrittweise in einem Modell auf Signifikanz geprüft und alle nicht signifikanten Einflussgrößen eliminiert.

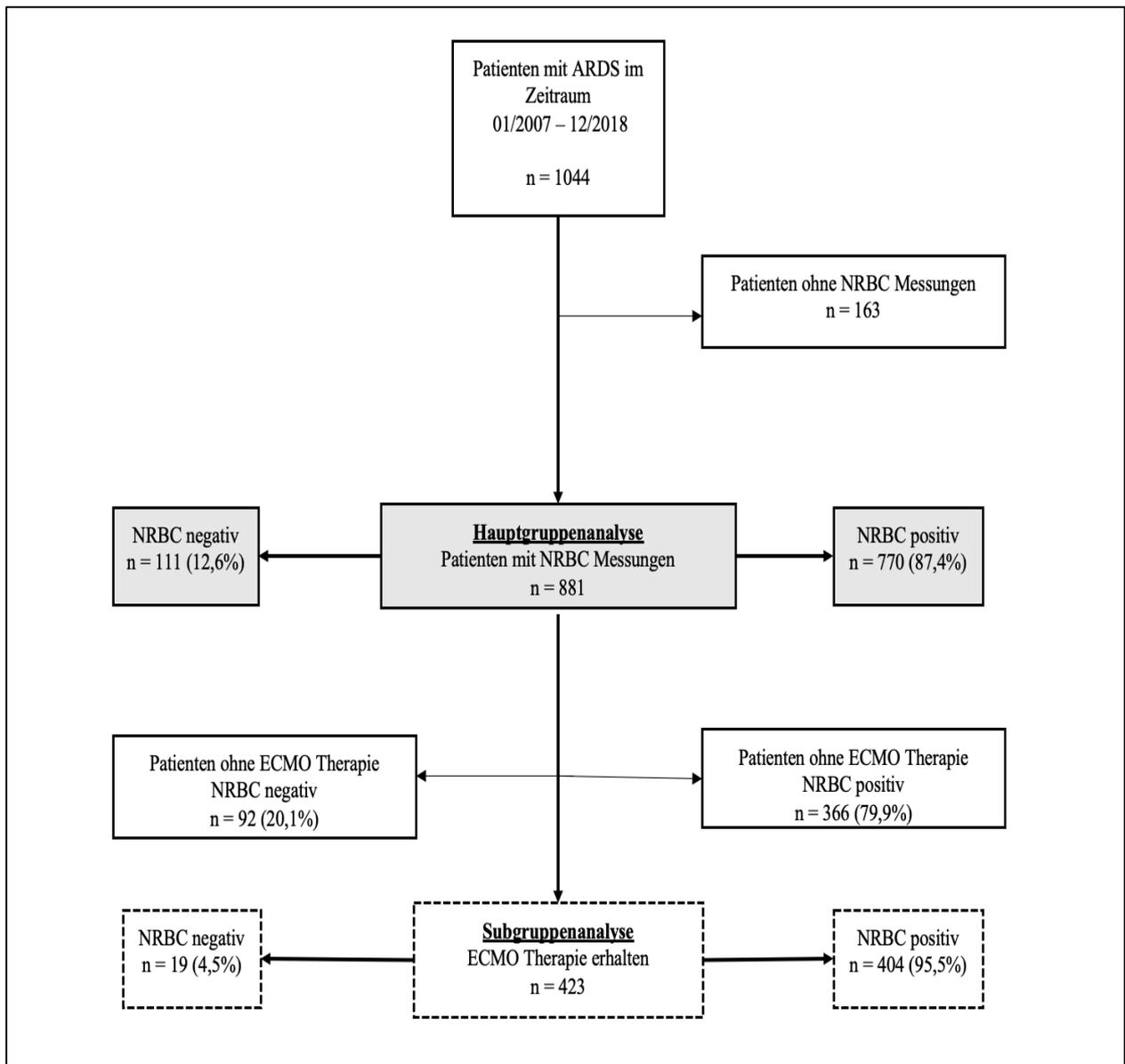
Weiterhin wurden die signifikant mit dem Versterben assoziierten Variablen auch mit einer binär logistischen Regression untersucht. Hierbei wird das Ergebnis als Odds Ratio (OR) angegeben. Ähnlich wie bei der Cox-Regression bedeutet eine $OR < 1$ einen protektiven Effekt, eine $OR = 1$ keinen Effekt und eine $OR > 1$ einen negativen Effekt auf die untersuchte Variable (85). Die potenziellen Einflussfaktoren wurden ebenfalls schrittweise in Rückwärtsselektion untersucht.

Bei der statistischen Analyse wurde ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ als signifikant gewertet und mit einem Asterisk (*) sowie eine statistische Signifikanz mit $p < 0,001$ mit drei Asterisken (***) gekennzeichnet. p-Werte $> 0,05$ wurden als nicht signifikant (n.s.) dargestellt.

3. Ergebnisse

Von Januar 2007 bis Dezember 2018 wurden insgesamt 1044 Patienten mit ARDS auf der Station 8i behandelt. Bei 881 Patienten fand die Bestimmung von Erythroblasten im peripheren Blut statt. Die Hauptgruppenanalyse bezieht sich auf diese 881 Patienten. Davon haben 423 Patienten eine ECMO Therapie erhalten, welche in der Subgruppenanalyse betrachtet werden (Abbildung 3).

Abbildung 3: Flussdiagramm



ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome; NRBC Nucleated Red Blood Cells; ECMO Extrakorporale Membranoxygenierung

3.1. Hauptgruppenanalyse

Tabelle 2: Beschreibung des Patientenkollektivs und Vergleich der Gruppen NRBC negativ und NRBC positiv

	Alle (n=881)	NRBC-negativ (n=111)	NRBC-positiv (n=770)	p-Wert
Patientenkollektiv				
Alter (Jahre)	53 (40; 64)	51 (33; 61)	53 (40.8; 64)	p=0.025*
Geschlecht (männlich) (n; %)	566 (64,2 %)	82 (73.9 %)	484 (62.9 %)	p=0.024*
Body Mass Index (kg/m ²)	26.3 (22.9; 31.67)	26.3 (13.9;73.5)	26.3 (13.7;85.5)	n.s.
Intensivmedizinische Scores am Aufnahmetag				
SAPS II	55 (40; 69)	46 (33; 63)	57 (42; 70)	p<0.001***
APACHE II	26 (19; 34)	22 (16; 30)	27 (19; 34)	p<0.001***
SOFA	11 (9; 14)	10 (8; 12)	12 (9; 15)	p<0.001***
TISS-28	48 (41; 56)	45 (37; 51)	49 (42; 56.8)	p<0.001***
ARDS Schwere				
Mild (n; %)	23 (2.6 %)	5 (4.5 %)	18 (2.3 %)	n.s.
Moderat (n; %)	131 (14.8 %)	23 (20.7 %)	108 (14 %)	n.s.
Schwer (n; %)	727 (82.5 %)	83 (74.8 %)	644 (83.6 %)	p=0.024*
Beatmungsparameter am Aufnahmetag				
Ppeak (cm H ₂ O)	34 (30.5; 38.1)	32.6 (27.6; 36)	34.2 (30.6; 38.3)	p=0.001***
Pmean (cm H ₂ O)	23 (20; 27)	21 (16.8; 25)	23 (20; 27)	p<0.001***
PEEP (cm H ₂ O)	16.4 (13.68; 19.13)	14.9 (10.2; 18.1)	16.7 (14; 19.4)	p<0.001***
Delta P (cm H ₂ O)	6.8 (5; 8.5)	6 (4.7; 8)	6.9 (5; 8.6)	p=0.028*
Tidalvolumen (ml/kg)	393.3 (303.9; 490)	430 (326.8; 524.3)	390 (300; 486.5)	p=0.023*
FiO ₂	82 (70; 94)	81 (67; 94)	83 (70; 94)	n.s.
PaO ₂ (mmHg)	111.9 (83.1; 151.1)	102.3 (80; 147.5)	112.3 (83.6; 152.4)	n.s.
PaCO ₂ (mmHg)	51.2 (42.6; 61.6)	50.3(41.4; 66.5)	51.5 (42.7; 61.3)	n.s.
PaO ₂ /FiO ₂	142 (101.8; 207.6)	137 (98.7; 199.3)	144.1 (102; 208.7)	n.s.
OI	15.5 (10; 23.7)	13.1 (8.4; 23)	15.6 (10.3; 23.7)	n.s.
Compliance (ml/cmH ₂ O)	31 (21.3; 43)	38.3 (25.5; 51.9)	30.1 (20.7; 41.8)	p<0.001***
mechanische Beatmung (Stunden)	410 (220.5; 722.5)	279 (82; 444)	440.5 (240; 744)	p<0.001***
ITS Aufenthaltsdauer (Stunden)	404.4 (161.3; 759.2)	263.4 (90.4; 598)	426.8 (175.7; 781.3)	p<0.001***
ARDS Ätiologie				
Pneumonic (n; %)	701 (79.6 %)	89 (80.2 %)	612 (79.5 %)	n.s.
Sepsis (n; %)	50 (5.7 %)	5 (4.5 %)	45 (5.8 %)	n.s.
Trauma (n; %)	40 (4.5 %)	8 (7.2 %)	32 (4.2 %)	n.s.
Zystische Fibrose (n; %)	23 (2.6 %)	6 (5.4 %)	17 (2.2 %)	n.s.
Andere (n; %)	67 (7.6 %)	3 (2.7 %)	64 (8.3 %)	n.s.
Extrakorporale Lungenersatzverfahren				
ECLS (n; %)	512 (58.1 %)	40 (36 %)	472 (61.3 %)	p<0.001***
Dauer der ECLS (Stunden)	93 (0; 343)	0 (0; 158)	111 (0; 383.3)	p<0.001***
Mortalität (n; %)	356 (40.4 %)	20 (18 %)	336 (43.6 %)	p<0.001***

Kontinuierliche Variablen sind als Median mit 25%- und 75%-Quartile dargestellt und wurden mittels Mann-Whitney-U Test auf Signifikanz geprüft. Qualitative Variablen sind als Prozent angegeben und wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft. Als NRBC positiv gelten alle Patienten, bei denen im Intensivaufenthalt mindestens ein Erythroblastenwert > 0 n/µl gemessen wurde.

Abkürzungen: (n) Anzahl; ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome; NRBC Nucleated Red Blood Cells; SAPS II Simplified Acute Physiology Score II; APACHE II Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SOFA Sepsis-related Organ Failure; TISS-28 Therapeutic Intervention Scoring System; ARDS Schwere nach der „Berlin Definition“ (Vgl. 1.1); Ppeak maximaler Inspirationsdruck; Pmean mittlerer Atemwegsdruck; PEEP positiver end-expiratorischer Druck; Delta P Druckunterschied; FiO₂ inspiratorische Sauerstofffraktion; PaO₂ arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO₂ arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; OI Oxygenierungsindex: FiO₂/PaO₂ * Pmean; ITS Intensivstation; ECLS extrakorporale Lebenserhaltung

3.1.1. Demographische Daten

Das gesamte Patientenkollektiv, wie in Tabelle 2 beschrieben, bestand aus 881 Patienten, wovon 770 (87,4 %) mindestens einen Nachweis von Erythroblasten im peripheren Blut hatten, also der Gruppe „NRBC-positiv“ zugeordnet wurden. Die Patienten wiesen im Median ein Alter von 53 Jahren auf, wobei NRBC-positive Patienten im Median älter waren (51 vs. 53 Jahre, $p=0,025$). Insgesamt 566 (64,2 %) der Patienten waren männlich, wobei 85,5 % davon einen Erythroblastenwert > 0 n/ μ l aufwiesen.

3.1.2. Beatmung

NRBC-positive Patienten mussten mit einem jeweils höheren Spitzendruck ($p<0,001$), mittleren Atemwegsdruck ($p<0,001$), PEEP ($p<0,001$), Druckunterschied ($p=0,028$) und Tidalvolumen ($p=0,023$) beatmet werden. Außerdem war bei NRBC-positiven öfter ein ECLS Verfahren nötig. So waren 95,2 % aller Patienten, die im Verlauf eine Rescue-Therapie in Form einer ECLS erhalten haben, NRBC-positiv ($p<0,001$). Außerdem war der Nachweis von Erythroblasten mit einer signifikant längeren Beatmungsdauer (279 vs. 440,5 Stunden, $p<0,001$) verbunden.

3.1.3. Krankheitsschwere und Outcome

Die intensivmedizinischen Scores, die zum Zeitpunkt der Aufnahme erhoben wurden, waren mit dem Nachweis von Erythroblasten im peripheren Blut assoziiert. So war der Median bei Aufnahme in der NRBC-negativen Gruppe des SAPS II Scores 46, dagegen in der NRBC positiven Gruppe bei 57 ($p<0,001$). Der APACHE II Score (22 vs. 27, $p<0,001$), der SOFA Score (10 vs. 12, $p<0,001$) und der TISS-28 Score (45 vs. 49, $p<0,001$) zeigten die gleiche Korrelation.

In der Gruppe der NRBC positiven Patienten war das moderate und leichte ARDS genau so häufig wie in der Gruppe der NRBC negativen Patienten. Ein schweres ARDS, das bei 82,5 % der Patienten diagnostiziert wurde, korrelierte hingegen mit dem Nachweis von Erythroblasten ($p=0,024$).

NRBC-positive Patienten hatten einen signifikant längeren Aufenthalt auf der Intensivstation ($p<0,001$). Vergleicht man jedoch die verstorbenen Patienten mit denen, die ein ARDS überlebt haben (Vgl. Tabelle 3), so zeigt sich, dass 5,6 % der verstorbenen Patienten NRBC-negativ und 94,4 % NRBC-positiv ($p<0,001$) waren. Die Mortalität war bei einem Nachweis von NRBCs signifikant erhöht (18 % vs. 43,6 %, $p<0,001$).

3.1.4. Höchster gemessener NRBC-Wert

3.1.4.1. Gruppenvergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten

Weiterführend wurde der höchste gemessene NRBC-Wert des intensivstationären Aufenthalts bestimmt und mit der Mortalität korreliert. In der Kohorte aller Patienten liegt der höchste gemessene Erythroblastenwert im Median (25%-; 75%-Quartile) bei 230 (40; 1020) n/μl. Bei den Patienten, die im Intensivverlauf verstarben, bei 630 (130; 2288) n/μl und bei denen, die überlebten, bei 110 (30; 550) n/μl, $p < 0,001$. Die verstorbenen Patienten zeigten signifikant höhere maximale Erythroblastenwerte. Diese Ergebnisse werden in folgender Abbildung (Vgl. Abbildung 4) veranschaulicht

Abbildung 4: Maximaler NRBC Wert von ARDS Patienten, verstorbene vs. Überlebende Patienten

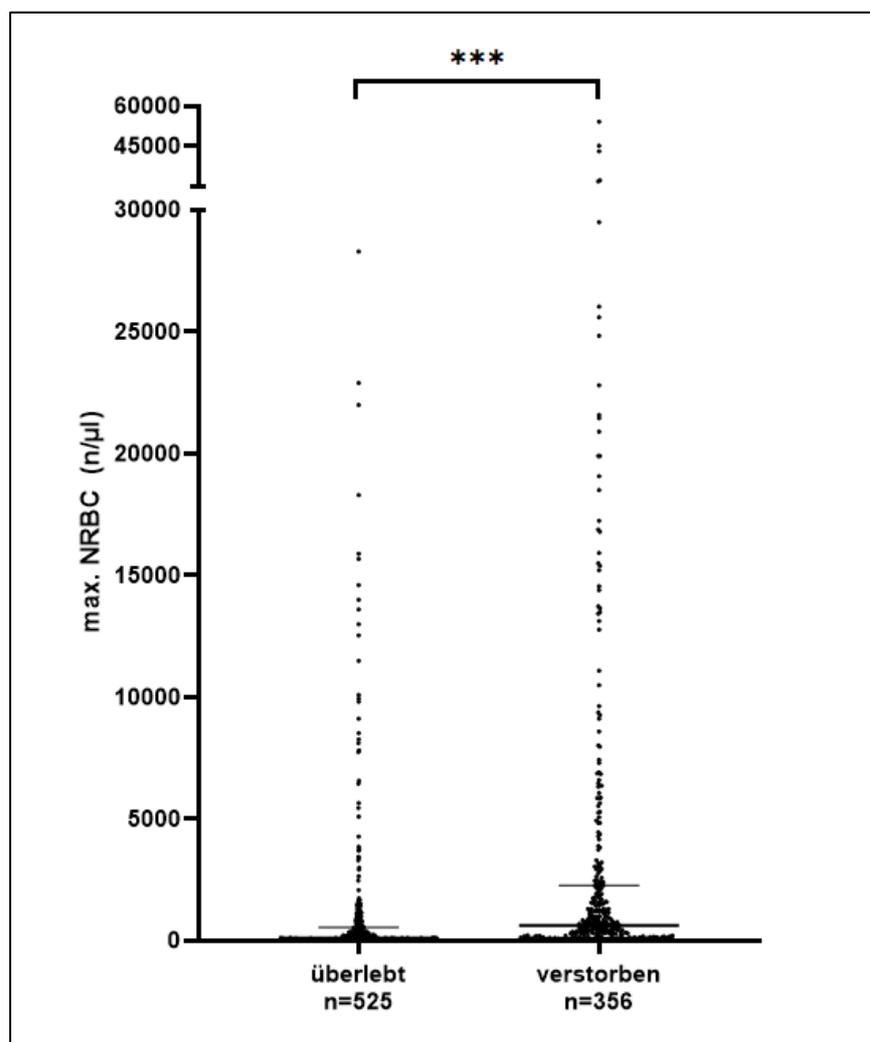


Abbildung 4: Maximaler NRBC Wert von überlebenden und verstorbenen ARDS Patienten in n/μl. Darstellung von Median und 25%- und 75%-Quartilen. N=881; Mann-Whitney-U Test, *** $p < 0.001$. Abkürzungen: ARDS acute respiratory distress syndrome; NRBC Nucleated Red Blood Cells.

3.1.4.2. Gruppenvergleich nach den Einteilungen der Berlin Definition

Weiterhin wurde der höchste gemessene NRBC-Wert mit den Einteilungen der Berlin Definition in mildes, moderates und schweres ARDS korreliert. Der höchste gemessene NRBC-Wert lag im Median (25%- und 75%-Quartile) beim milden ARDS bei 80 (20, 520) n/μl, bei moderatem ARDS bei 70 (20, 590) n/μl und bei schwerem ARDS bei 270 (60, 1170) n/μl.

Die NRBC Werte korrelierten mit der klinischen Einteilung des ARDS nach Schweregraden. Patienten, die nach der Berlin Definition an einem schweren ARDS litten, zeigten signifikant höhere NRBC Werte, als Patienten, bei denen ein mildes oder moderates ARDS diagnostiziert wurde. Dieser Umstand wird in der Abbildung (Vgl. Abbildung 5) dargestellt.

Abbildung 5: Maximaler NRBC Wert bei Patienten mit ARDS; mildes versus moderates versus schweres ARDS (Berlin Definition)

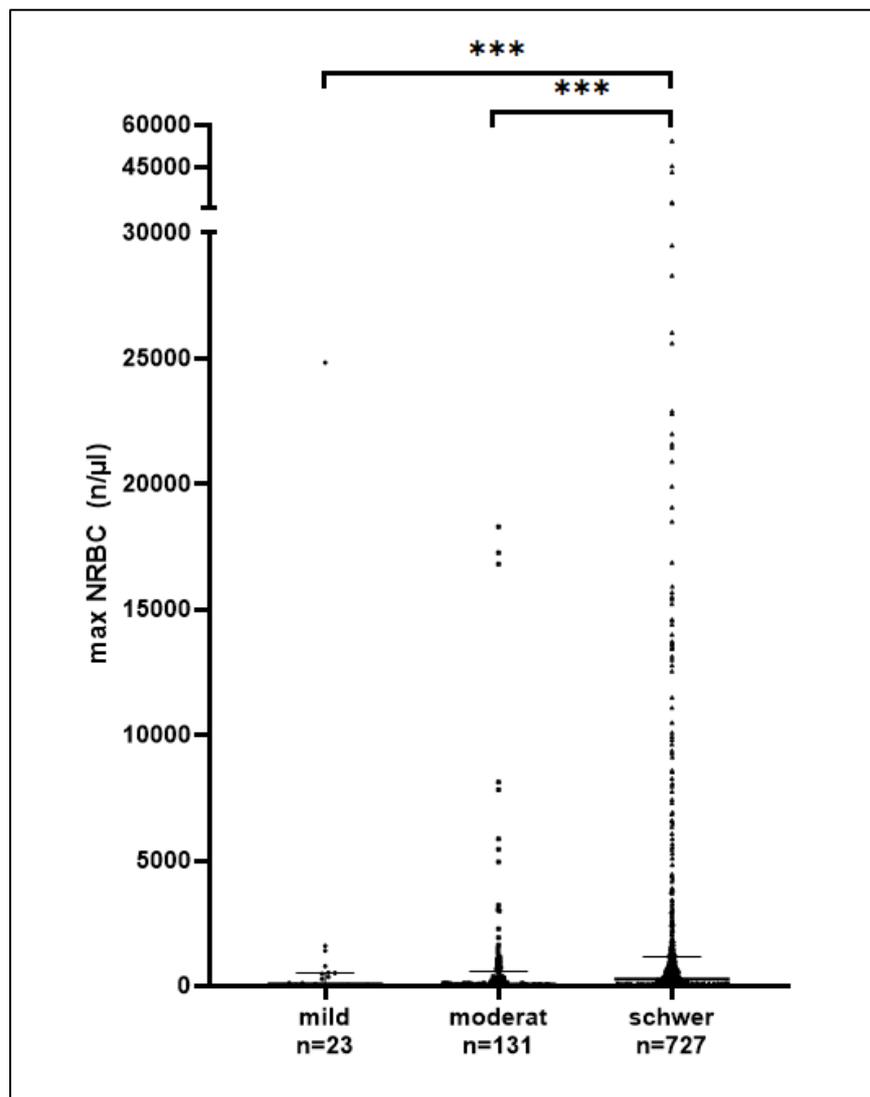


Abbildung 5: Maximaler NRBC Wert bei ARDS Patienten in n/μl; Gruppierung nach mildem, moderatem und schwerem ARDS nach der Berlin Definition. Darstellung von Median und 25%- und 75%-Quartilen. N=881; Mann-Whitney-U Test, ***p<0.001. Abkürzungen: ARDS acute respiratory distress syndrome; NRBC Nucleated Red Blood Cells.

3.1.4.3. Mortalität

Darüber hinaus wurden die Patienten nach der individuellen, maximalen Höhe der NRBC-Werte während des intensivstationären Aufenthaltes gruppiert (0, >0, >100, >200, >500, >1000, >10.000 n/ μ l) und die zugehörigen Mortalitätsraten innerhalb der jeweiligen Gruppe errechnet. Die Mortalität in der Gruppe ohne Nachweis von NRBCs betrug 18 %, in der Gruppe der Patienten, bei denen ein NRBC-Wert von über 10.000 n/ μ l gemessen wurde, lag der Wert dagegen bei 72 %. Insgesamt korrelierte die maximale Höhe der NRBC-Werte gut mit der Mortalitätsrate, wobei höhere NRBC-Werte mit deutlich höheren Mortalitätsraten assoziiert waren. Die folgende Abbildung (Vgl. Abbildung 6) zeigt das grafisch.

Abbildung 6: Sterblichkeitsraten nach dem höchsten gemessenen NRBC-Wert

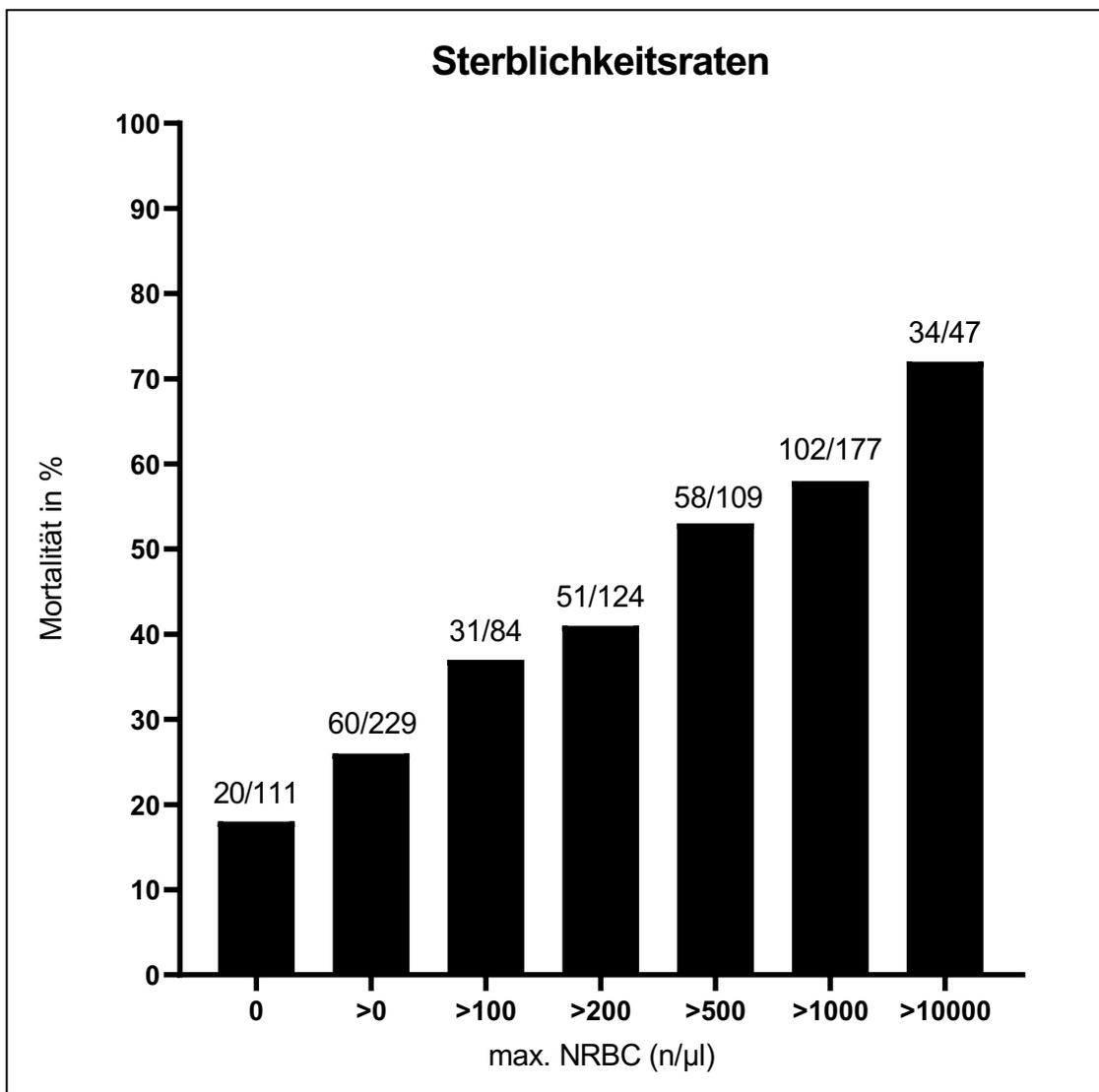


Abbildung 6: Mortalitätsraten im gesamten intensivstationären Aufenthalt Patienten mit ARDS in %. Hierfür wurden die betrachteten Patienten in Gruppen nach ihrem maximalen NRBC Wert eingeteilt. Über den einzelnen Balken ist die Anzahl der Verstorbenen / Gesamtzahl der Gruppe im jeweiligen NRBC-Bereich dargestellt. Abkürzungen: ARDS acute respiratory distress syndrome; NRBC Nucleated Red Blood Cells.

3.1.5. Prädiktion der Mortalität

3.1.5.1. ROC-Analyse

Zur Einschätzung der prognostischen Wertigkeit von NRBCs hinsichtlich der Mortalität wurde eine Grenzwertoptimierungskurve erstellt. Die Fläche unter der Kurve (AUC) betrug 0,70 (95%-CI 0,66 – 0,73); $p < 0,001$. Weiterhin wurde der Youden-Index berechnet und damit ein Grenzwert für den maximalen NRBC Wert bestimmt. Der errechnete Grenzwert lag bei 305 n/ μ l Erythroblasten. Die Sensitivität betrug hier 64,33 %, die Spezifität 66,29 %.

Abbildung 7: ROC-Kurve Hauptgruppe

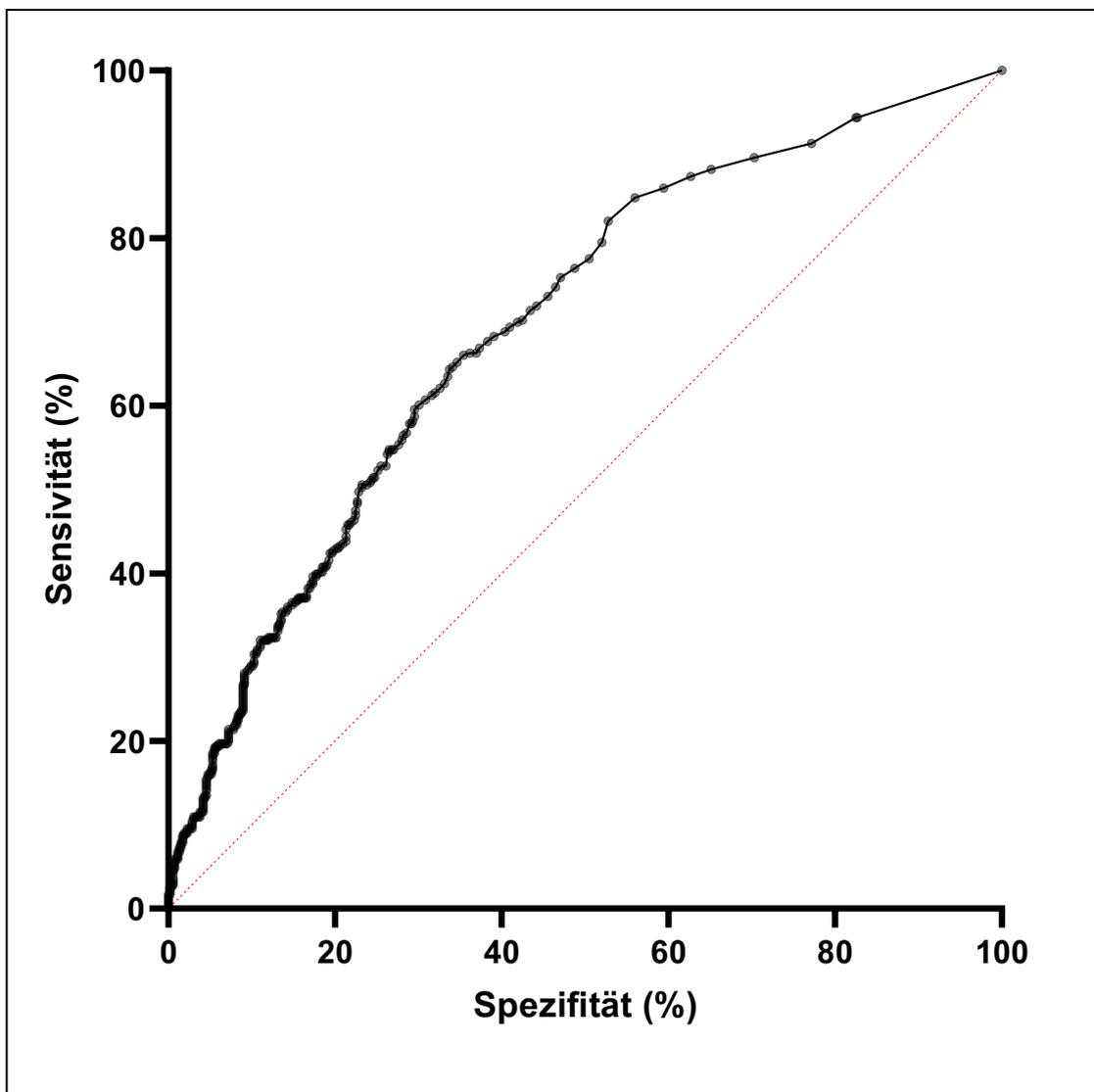


Abbildung 7: ROC-Kurve zur Untersuchung der prädiktiven Aussagekraft von NRBCs. Für die Auswertung wurde der maximale NRBC Wert des intensivstationären Aufenthaltes aller Patienten betrachtet. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,70; 95%-CI 0,66 – 0,73; $p < 0,001$. Die rote Linie beschreibt die Zufallskurve. Abkürzungen: ROC= Receiver Operating Characteristic, NRBC= nucleated red blood cells; AUC= area under the curve; CI=confidence interval.

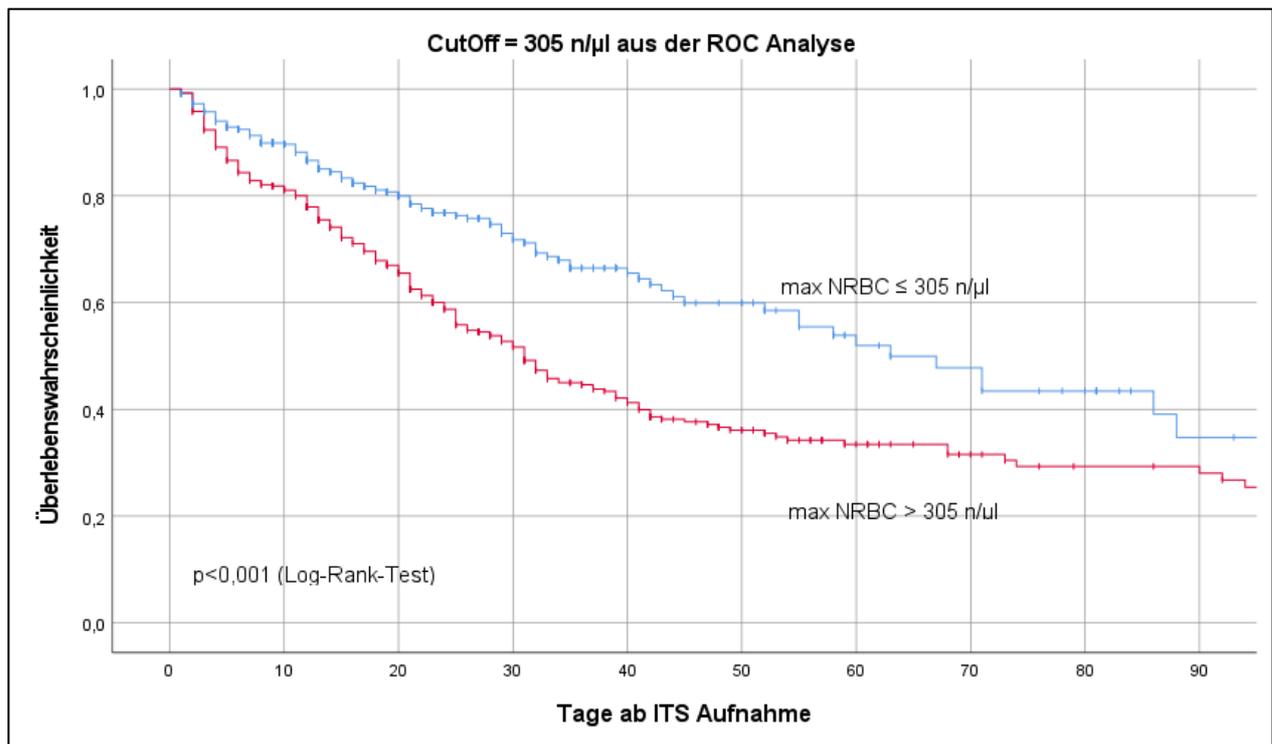
3.1.5.2. Kaplan-Meyer-Kurve

Anhand des errechneten Grenzwertes von 305 n/μl NRBC wurde die Patientenpopulation in zwei Gruppen geteilt und die zugehörigen Überlebenskurven erstellt.

- Gruppe 1: max NRBC ≤ 305 n/μl: n=475 Patienten
- Gruppe 2: max NRBC > 305 n/μl: n=406 Patienten

Es zeigte sich, dass Patienten, die oberhalb des ermittelten Grenzwertes lagen, ein signifikant höheres Risiko hatten, im intensivstationären Verlauf zu versterben, als Patienten, deren Erythroblastenwerte stets unterhalb des errechneten Grenzwertes lagen. Abbildung 8 zeigt die Überlebenskurven der beiden Gruppen. Das Mediane Überleben war bei Patienten unterhalb des Grenzwertes deutlich höher (63; 95%-CI 50,21-75,79) als bei Patienten, die im intensivstationären Verlauf Erythroblastenwerte von mehr als 305 n/μl NRBC aufwiesen (31; 95%-CI 25,75-36,24).

Abbildung 8: Kaplan-Meyer-Kurve nach errechnetem Grenzwert



max. NRBC ≤ 305										
Zeitpunkt (Tage)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Anzahl der Patienten	475	360	210	119	63	45	27	22	15	8
Ereignisse	33	47	81	98	107	112	117	119	121	123

max. NRBC > 305										
Zeitpunkt (Tage)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Anzahl der Patienten	406	314	219	144	94	62	41	30	24	22
Ereignisse		76	132	175	202	213	217	219	221	222

Abbildung 8: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit mittels Kaplan-Meyer-Kurve für ARDS Patienten. Hierfür wurden die Patienten in zwei Gruppen nach dem errechneten Grenzwert von NRBC 305 n/µl aus der ROC-Analyse eingeteilt. Medianes Überleben 63 (95%-CI 50,21-75,79) vs. 31 (95%-CI 25,75-36,24) Tage. Log-Rank Test: p<0,001. Abkürzungen: ROC Receiver Operating Characteristics, ITS Intensivstation, NRBC Nucleated Red Blood Cells; CI confidence interval.

3.1.5.3. Gruppenvergleich überlebende vs. verstorbene Patienten

Die folgende Tabelle 3 vergleicht die Patienten, die im intensivstationären Verlauf verstorben sind, mit den Patienten, die ein ARDS überlebten. Die Parameter, die sich zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschieden, wurden im Folgenden in den Tabellen 4 und 5 in den Regressionsanalysen betrachtet.

Tabelle 3: Beschreibung des Patientenkollektivs der Hauptgruppenanalyse und Vergleich der überlebenden mit verstorbenen Patienten

	Alle (n=881)	Überlebt (n=525)	Verstorben (n=356)	p-Wert
Patientenkollektiv				
Alter (Jahre)	53 (40; 64)	50 (38;62)	56 (44;66)	p<0.001***
Geschlecht (männlich) (n; %)	566 (64,2 %)	334 (63,6 %)	232(65,2 %)	n.s.
Body Mass Index (kg/m ²)	26.3 (22.9;31.7)	26.5 (23.4;33.2)	26.2 (22.5;30.5)	p=0.002*
NRBC-positiv (n; %)	770 (87,4 %)	434 (82,7 %)	336 (94,4 %)	p<0,001***
NRBC-negativ (n; %)	111 (12,6 %)	91 (17,3 %)	20 (5,6 %)	p<0,001***
NRBC maximal	230 (40;230)	110 (30;550)	630 (130;2287,5)	p<0,001***
Intensivmedizinische Scores am Aufnahmetag				
SAPS II	55 (40;69)	52 (38;66)	60 (46;74)	p<0,001***
APACHE II	26 (19;34)	25 (17;33)	28.5(22;35)	p<0,001***
SOFA	11 (9;14)	11 (8;14)	12 (9;16)	p<0,001***
TISS-28	48 (41;56)	46.5 (40;54)	51 (43;58)	p<0,001***
ARDS Schwere				
Mild (n; %)	23 (2,61 %)	19 (3,6 %)	4 (1,1 %)	p=0,023*
Moderat (n; %)	131 (14,87 %)	92 (17,5 %)	39 (11 %)	p=0,007*
Schwer (n; %)	727 (82,52 %)	414 (78,9 %)	313 (87,9 %)	p<0,001***
Beatmungsparameter am Aufnahmetag				
Ppeak (cm H ₂ O)	34 (30;38,1)	33,8 (30,2;37,5)	34,7 (31,2;38,6)	p=0,013*
Pmean (cm H ₂ O)	23 (20;27)	23 (20;26)	23 (20;27)	n.s.
PEEP (cm H ₂ O)	16,4 (13;7;19,1)	16,7 (13,7;19,5)	16 (13,6;18,6)	n.s.
Delta P (cm H ₂ O)	6,8 (5;8,5)	6,5 (5;8,1)	7,3 (5,4;9)	p<0,001***
Tidalvolumen (ml/kg)	393,3 (303,9;490)	404,7 (314,3;500)	371,6(270,9;475)	p=0,002*
FiO ₂	82 (70;94)	81 (68;92)	85 (73;96)	p=0,001*
PaO ₂ (mmHg)	111,9 (83,1;151,1)	113,3 (86,4;153,6)	106,8 (79,3;145,3)	p=0,033*
PaCO ₂ (mmHg)	51,2 (42,6;61,6)	50 (42;59,3)	52,2 (43,9;64,9)	p=0,003*
PaO ₂ /FiO ₂	142 (101,8;207,6)	149,2 (107,7;213,4)	133,6 (95;194,3)	p=0,004*
OI	15,5 (10;23,7)	14,8 (9,5;22,5)	16 (10,5;24,9)	p=0,028*

Compliance (ml/cmH ₂ O)	31 (21.3;43)	34.1 (24.1;46)	26.5 (18.1;37.6)	p<0.001***
mechanische Beatmung (Stunden)	410 (220.5;722.5)	444 (274;762)	335.5 (108.8;659.3)	p<0.001***
ITS Aufenthaltsdauer (Stunden)	404.4 (161.3;759.2)	418.2 (189.5;844.2)	366 (123.5;684.6)	p<0.007*
ARDS Ätiologie				
Pneumonie (n; %)	701 (79.6 %)	417 (79.4 %)	294 (82.6 %)	n.s.
Sepsis (n; %)	50 (5.7 %)	28 (5.3 %)	22 (6.2 %)	n.s.
Trauma (n; %)	40 (4.5 %)	30 (5.7 %)	10 (2.8 %)	p=0.028*
Zystische Fibrose (n; %)	23 (2.6 %)	9 (1.7 %)	14 (3.9 %)	n.s.
Andere (n; %)	67 (7.6 %)	36 (6.9 %)	31 (8.7 %)	n.s.
Extrakorporale Lungenersatzverfahren				
ECLS	512 (58.1 %)	257 (49 %)	255 (71.6 %)	p<0.001***
Dauer der ECLS (Stunden)	93 (0;343)	0 (0;243.5)	137.5 (0;484)	p<0.001***
Mortalität (n; %)	356 (40.4 %)			

Kontinuierliche Variablen sind als Median mit 25%- und 75%-Quartile dargestellt und wurden mittels Mann-Whitney-*U* Test auf Signifikanz geprüft. Qualitative Variablen sind als Prozent angegeben und wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft. Als NRBC-positiv gelten alle Patienten, bei denen im Intensivaufenthalt mindestens ein Erythroblastenwert > 0 n/μl gemessen wurde.

Abkürzungen: (n) Anzahl; ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome; NRBC Nucleated Red Blood Cells; SAPS II Simplified Acute Physiology Score II; APACHE II Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SOFA Sepsis-related Organ Failure; TISS-28 Therapeutic Intervention Scoring System; ARDS Schwere nach der „Berlin Definition“ (Vgl. 1.1); P_{peak} maximaler Inspirationsdruck; P_{mean} mittlerer Atemwegsdruck; PEEP positiver end-expiratorischer Druck; Delta P Druckunterschied; FiO₂ inspiratorische Sauerstofffraktion; PaO₂ arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO₂ arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; OI Oxygenierungsindex: FiO₂/PaO₂ * P_{mean}; ITS Intensivstation; ECLS Extrakorporaler Life Support.

3.1.5.4. Regressionsanalyse

Im Rahmen der Regressionsanalyse der Hauptgruppe wurden die Faktoren untersucht, die in Tabelle 4 zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten signifikant unterschiedlich waren: Alter, BMI, Erythroblasten (ja/nein), Alter, Intensivmedizinische Scores (Sofa, APACHE II, TISS-28, SAPS II), ARDS Schweregrade (Berlin Definition), P_{peak}, Delta P, TV, FiO₂, PaO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂, OI, Compliance, Beatmungsdauer, Dauer des intensivstationären Aufenthalts, ECLS Behandlung, ECLS Behandlungsdauer, Ätiologie: Trauma. Außerdem wurde der errechnete Grenzwert von NRBC >305 n/μl in die Analyse mit einbezogen. Hierfür wurden sowohl eine binär logistische Regression als auch eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Beide Modelle wurden mittels Rückwärtsselektion berechnet. Patienten, die den Grenzwert von 305 n/μl NRBC überschritten, zeigten in der logistischen Regression ein beinahe dreifach erhöhtes Risiko im intensivstationären Verlauf zu versterben. Die Odds Ratio betrug dabei 2,89 (95%-CI 2,020 – 4,145, p<0,001). Der Grenzwert stellte unter allen untersuchten Parametern den stärksten unabhängigen Risikofaktor der intensivstationären Mortalität dar. Dieses Ergebnis konnte auch in der Cox-Regression mit einer HR von 1,92 (95%-CI 1,482 – 2,495, p<0,001) bestätigt werden. Erythroblasten über dem Grenzwert von 305 n/μl waren auch hier mit einem fast doppelten Risiko im intensivstationären Verlauf zu versterben verbunden und zeigten sich als der stärkste unabhängige Risikofaktor der Mortalität.

Tabelle 4: Logistische Regression - alle Patienten

Prädiktor	OR	p-Wert	95% CI
Alter	1,027	p<0,001	1,015 – 1,038
BMI	0,970	p=0,004	0,949 – 0,990
SOFA Score (bei Aufnahme)	1,073	p=0,004	1,023 – 1,125
Delta P	1,094	p=0,011	1,021 – 1,174
PCO ₂	1,013	p=0,013	1,003 – 1,024
Beatmungsdauer	0,988	p<0,001	0,998 – 0,999
ECLS Behandlungsdauer	1,001	p<0,001	1,001 – 1,002
ECLS- Behandlung	1,480	p=0,073	0,964 – 2,272
NRBC > 305 n/µl	2,894	p<0,001	2,020 – 4,145

Es wurden die Parameter mit einbezogen, die zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten signifikant unterschiedlich waren. Erythroblasten (ja/nein), Intensivmedizinische Scores (SOFA, APACHE II, TISS-28, SAPS II), ARDS Schweregrade (Berlin Definition), Ppeak, Delta P, TV, FiO₂, PaO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂, OI, Compliance, Beatmungsdauer, Dauer des intensivstationären Aufenthalts, ECLS Behandlung, ECLS Behandlungsdauer, Ätiologie: Trauma. Für Erythroblasten wurde weiterhin der errechnete Grenzwert von 305 n/µl betrachtet. Es wurden alle 881 Patienten der Hauptgruppenanalyse einbezogen.

Abkürzungen: BMI Body Mass Index; NRBC Nucleated Red Blood Cells; SOFA Sepsis-related Organ Failure; Delta P Druckunterschied; PaCO₂ arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; ECLS extrakorporale Lebenserhaltung, CI confidence interval, OR Odds Ratio.

Tabelle 5: Cox-Regression – alle Patienten

Prädiktor	HR	p-Wert	95% CI
Alter	1,017	p<0,001	1,009 – 1,026
BMI	0,972	p=0,002	0,955 – 0,990
Apache Score (bei Aufnahme)	1,025	p<0,001	1,011 – 1,039
Delta P	1,096	p<0,001	1,046 – 1,148
FiO ₂	0,989	p=0,009	0,981 – 0,997
ECLS Behandlungsdauer	1,000	p=0,074	1,000 – 1,001

Beatmungsdauer	0,994	p<0,001	0,994 – 0,995
ITS Aufenthaltsdauer	0,999	p<0,001	0,999 – 0,999
ECLS-Behandlung	1,503	p=0,011	1,096 – 2,061
NRBC > 305 n/µl	1,923	p<0,001	1,482 – 2,495

Es wurden die Parameter mit einbezogen, die zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten signifikant unterschiedlich waren. Erythroblasten (ja/nein), Intensivmedizinische Scores (SOFA, APACHE II, TISS-28, SAPS II), ARDS Schweregrade (Berlin Definition), Ppeak, Delta P, TV, FiO₂, PaO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂, OI, Compliance, Beatmungsdauer, Dauer des intensivstationären Aufenthalts, ECLS Behandlung, ECLS Behandlungsdauer, Ätiologie: Trauma. Für Erythroblasten wurde weiterhin der errechnete Grenzwert von 305 n/µl betrachtet. Es wurden 881 Patienten der Hauptgruppenanalyse einbezogen

Abkürzungen: BMI Body Mass Index; NRBC Nucleated Red Blood Cells; APACHE II Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; Delta P Druckunterschied; FiO₂ inspiratorische Sauerstofffraktion; ITS Intensivstation; ECLS extrakorporale Lebenserhaltung; CI confidence interval, HR Hazard Ratio

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor war die ECLS Behandlung, welche ebenfalls nach beiden Modellen mit einem erhöhten Risiko zu versterben einherging. Die Mehrzahl der Patienten, die ein extrakorporales Unterstützungsverfahren erhalten hatten, erhielt eine ECMO Therapie. Da ein bedeutender Anteil des Patientenkollektivs eine ECMO Therapie erhalten hat und es sich dabei um eine wichtige Therapiesäule in der ARDS Behandlung handelt, werden diese Patienten in der Subgruppenanalyse nochmals gesondert betrachtet.

3.2. Subgruppenanalyse – Patienten mit ECMO Therapie

Tabelle 6: Beschreibung der Subgruppe und Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten

	Alle (n=423)	Überlebt (n=206)	Verstorben (n=217)	p-Wert
Patientenkollektiv – Subgruppe				
Alter (Jahre)	48 (37; 61)	46 (34; 59)	52 (41; 63)	p=0.003*
Geschlecht (männlich) (n; %)	279 (66 %)	133 (64.6 %)	146 (67.3 %)	n.s.
Body Mass Index (kg/m ²)	25.8 (22; 30.8)	25 (22; 30.9)	26.2 (22; 30.5)	n.s.
NRBC-positiv (n; %)	404 (95.5 %)	194 (94.2 %)	210 (96.8 %)	n.s.
NRBC-negativ (n; %)	19 (4.5 %)	12 (5.8 %)	7 (3.2 %)	n.s.
NRBC maximal (n/µl)	490 (110; 1750)	330 (70; 1102.5)	740 (185; 3240)	p<0.001***
Intensivmedizinische Scores am Aufnahmetag				
SAPS II	57.5 (42; 71)	55 (39.8; 68)	60.5 (46; 75)	p<0.001***
APACHE II	28 (22; 35)	26 (20; 34)	29 (23; 36)	p<0.001***
SOFA	12 (9; 15)	11 (8; 14)	13 (10; 16)	p<0.001***
TISS-28	52 (46; 58)	52 (45; 57)	53 (47; 60)	p=0.017*
ARDS Schwere				
Mild (n; %)	2 (0.5 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	n.s.
Moderat (n; %)	27 (6.4 %)	16 (7.8 %)	11 (5.1 %)	n.s.
Schwer (n; %)	394 (93.1 %)	189 (91.7 %)	205 (94.5 %)	n.s.
Beatmungsparameter am Aufnahmetag				
Ppeak (cm H ₂ O)	34 (30; 38.2)	33.9 (30; 38.1)	34 (30; 38.3)	n.s.
Pmean (cm H ₂ O)	23 (20; 27)	23 (20; 27)	23 (20; 27)	n.s.
PEEP (cm H ₂ O)	17.1 (14; 19.5)	17.7 (14.5; 19.5)	16.2 (13.8; 19.5)	n.s.
Delta P (cm H ₂ O)	6.7 (4.9; 8.5)	6.3 (5; 8.1)	6.8 (4.8; 8.8)	n.s.

Tidalvolumen (ml/kg)	345 (239; 448.3)	336.8 (241.2; 428)	347.2 (234.6; 456)	n.s.
FiO ₂	84 (70; 95)	83 (70; 93)	84 (70; 97)	n.s.
PaO ₂ (mmHg)	106.6 (78; 150.2)	106.1 (78.4; 153.7)	106.6 (76.9; 145.4)	n.s.
PaCO ₂ (mmHg)	50.3 (41; 63)	49.9 (39.4; 61.1)	51.7 (42.5; 64.8)	n.s.
PaO ₂ /FiO ₂	134 (92.9; 202.9)	138.8 (95.6; 207.8)	133.3 (89; 201.4)	n.s.
OI	16.2 (10.1; 26.2)	15.8 (9.6; 26.3)	16.4 (10.4; 26)	n.s.
Compliance (ml/cmH ₂ O)	26.8 (17.5; 37.9)	27.2 (19.8; 39.5)	25.5 (16; 35.3)	p=0.043*
mechanische Beatmung (Stunden)	490 (259; 790)	562.5 (350; 980.8)	394 (126.5; 696)	p<0.001***
ITS Aufenthaltsdauer (Stunden)	478.8 (200.3; 822.9)	503.7 (223.5; 1020.1)	460 (142.6; 721.2)	p=0.012*
ARDS Ätiologie				
Pneumonie (n; %)	336 (79.4 %)	171 (83 %)	165 (76 %)	n.s.
Sepsis (n; %)	18 (4.3 %)	4 (1.9 %)	14 (6.5 %)	p=0.028*
Trauma (n; %)	10 (2.4 %)	6 (2.9 %)	4 (1.8 %)	n.s.
Zystische Fibrose (n; %)	17 (4 %)	9 (4.4 %)	8 (3.7 %)	n.s.
Andere (n; %)	42 (9.9 %)	16 (7.8 %)	26 (12 %)	n.s.
Extrakorporale Lungenersatzverfahren				
Dauer der ECLS (Stunden)	288 (138; 616)	257.5 (158; 623.8)	333 (93; 615.5)	n.s.
Mortalität (n; %)	217 (51.3 %)			

Kontinuierliche Variablen sind als Median mit 25%- und 75%-Quartile dargestellt und wurden mittel Mann-Whitney-U Test auf Signifikanz geprüft. Qualitative Variablen sind als Prozent angegeben und wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft. Als NRBC-positiv gelten alle Patienten, bei denen im Intensivaufenthalt mindestens ein Erythroblastenwert > 0 n/µl gemessen wurde.

Abkürzungen: (n) Anzahl; ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome; NRBC Nucleated Red Blood Cells; SAPS II Simplified Acute Physiology Score II; APACHE II Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SOFA Sepsis-related Organ Failure; TISS-28 Therapeutic Intervention Scoring System; ARDS Schwere nach der „Berlin Definition“ (Vgl. 1.1); Ppeak maximaler Inspirationsdruck; Pmean mittlerer Atemwegsdruck; PEEP positiver end-expiratorischer Druck; Delta P Druckunterschied; FiO₂ inspiratorische Sauerstofffraktion; PaO₂ arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO₂ arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; OI Oxygenierungsindex: FiO₂/PaO₂ * Pmean; ITS Intensivstation; ECLS extrakorporale Lebenserhaltung

3.2.1. Beschreibung der Subgruppe

Die Subgruppe der Patienten, die im Verlauf mit einer ECMO therapiert wurden, bestand aus 413 Patienten, wobei 206 (48,7 %) überlebt haben und 217 (51,3 %) im Verlauf auf der ITS verstorben sind. Bei 404 Patienten (95,5 %) waren Erythroblasten im peripheren Blut nachweisbar. Die Patienten wiesen im Median ein Alter von 48 Jahre auf. Dabei zeigte sich, dass die Mortalität sowohl signifikant mit einem höheren Alter (46 Jahre vs. 52 Jahre, p=0,003), als auch mit der maximalen Anzahl der NRBCs im intensivstationären Aufenthalt (330 n/µl vs. 740 n/µl, p<0,001) verbunden war.

3.2.2. Beatmung

Die untersuchten klassischen Beatmungsparameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten mit einer ECMO Therapie. Lediglich die Compliance war bei den Verstorbenen signifikant schlechter (27,2 vs. 25,2 ml/cm H₂O, p=0,043).

3.2.3. Krankheitsschwere

Die Sterblichkeit im intensivmedizinischen Aufenthalt korrelierte signifikant mit der Höhe aller untersuchten intensivmedizinischen Scores am Aufnahmetag. Der SAPS II Score lag bei der Kohorte der überlebenden Patienten zum Aufnahmezeitpunkt bei 55 dagegen in der Kohorte der verstorbenen bei 60,5 ($p < 0,001$). Der APACHE II Score betrug (26 vs. 29, $p < 0,001$), der SOFA Score (11 vs. 13, $p < 0,001$) und der TISS-28 Score (52 vs. 53, $p = 0,017$). 394 (93,1 %) der Patienten der Subgruppe wurde zur Aufnahme ein schweres ARDS nach der Berlin Definition diagnostiziert. Dagegen hatten nur 27 (6,4 %) ein moderates und 2 (0,5 %) der Patienten ein leichtes ARDS. Die Mortalität in den Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander. Patienten, die überlebten, wurden allerdings signifikant länger beatmet (562,5 vs. 394 Stunden, $p < 0,001$) und verbrachten mehr Zeit auf der Intensivstation (503,7 vs. 460 Stunden, $p = 0,012$).

3.2.4. NRBC-Werte im Verlauf

Abbildung 9: Gruppenvergleich der Überlebenden und Verstorbenen Patienten mit ECMO Therapie

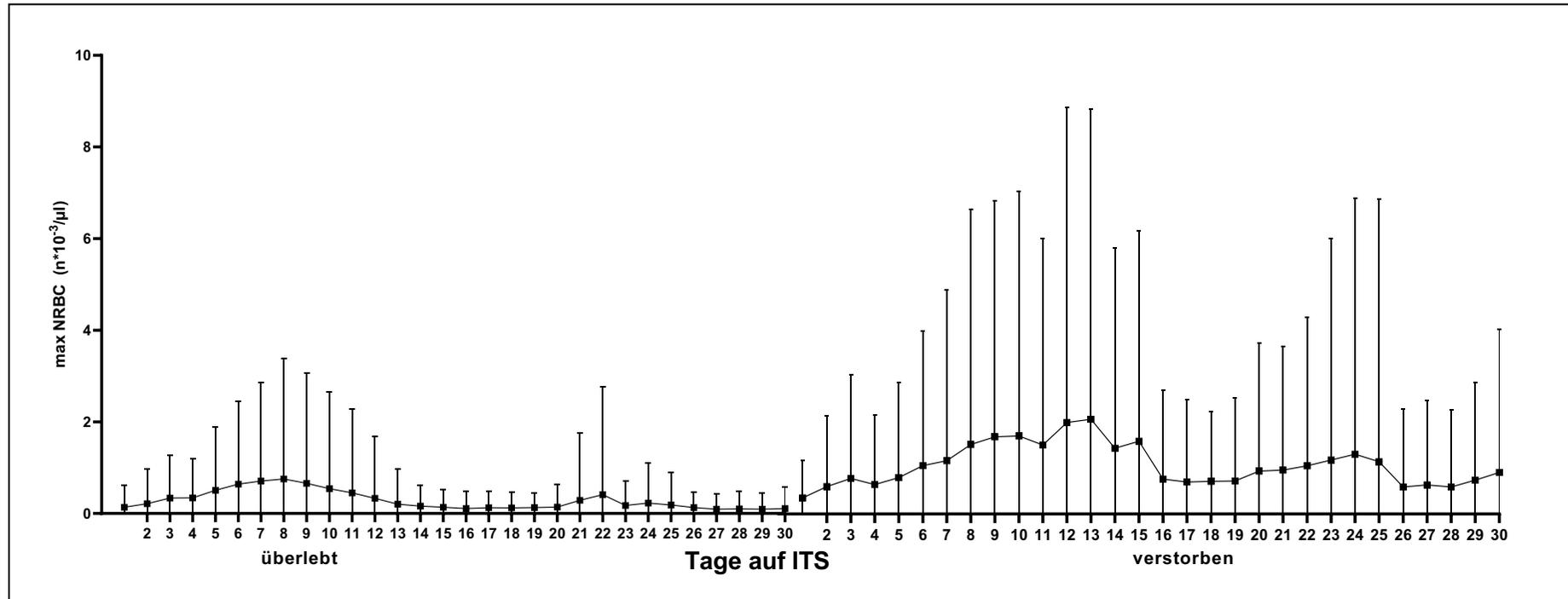


Abbildung 9: Vergleich der NRBC Werte über die ersten 30 Tage des intensivstationären Verlaufs der ARDS Patienten, die eine ECMO Therapie erhielten. Die Patienten wurden in die Gruppen überlebt und verstorben eingeteilt. Die Werte sind als Mittelwerte der NRBC-Werte mit Standardabweichung angegeben.
Abkürzungen: NRBC Nucleated Red Blood Cells, ITS Intensivstation, ECMO extrakorporale Membranoxygenierung

Die Abbildung 9 zeigt den Verlauf der Erythroblastenwerte in den ersten 30 Tagen des intensivstationären Aufenthalts bei Patienten, die im Verlauf eine ECMO Therapie erhalten hatten. Hierbei wurde jeweils der höchste gemessene Wert des Tages herangezogen sowie der Mittelwert in den beiden Gruppen gebildet und zusammen mit der Standardabweichung, also der mittleren Abweichung der Streuung, aufgetragen. Die intensivstationäre Mortalität korreliert signifikant (Vgl. Tabelle 6) mit dem maximalen Erythroblastenwert ($p < 0,001$). Die Abbildung verdeutlicht, dass nicht nur der maximale Wert des Intensivverlaufs, sondern auch der höchste täglich gemessene NRBC-Wert in der Kohorte der Verstorbenen im Mittel höher ausfällt als in der Gruppe der überlebenden Patienten.

3.2.5. Mortalitätsraten

Auch die Subgruppe, also diejenigen Patienten, die eine ECMO Therapie erhielten, wurde anhand der maximalen Höhe der NRBC-Werte gruppiert ($0, >0, >100, >200, >500, >1000, >10.000$ n/ μ l) und die entsprechenden Mortalitäten aufgetragen. Die Assoziation der Mortalität zum maximalen NRBC-Wert ist bereits in Tabelle 6 dargestellt worden ($p < 0,001$). Die Abbildung 10 visualisiert die Mortalitätsraten. Ein kontinuierlicher Anstieg der Mortalitäten ist in der Subgruppe erst ab NRBC > 200 n/ μ l zu verzeichnen. Die Höchste Mortalität (75 %) wiesen Patienten mit einem NRBC-Wert von über 10.000 n/ μ l auf, die niedrigste dagegen Patienten mit $0 \leq$ NRBC (n/ μ l) ≤ 100 (32,5 %).

Abbildung 10: Sterblichkeitsraten der Subgruppe nach dem höchsten gemessenen NRBC-Wert

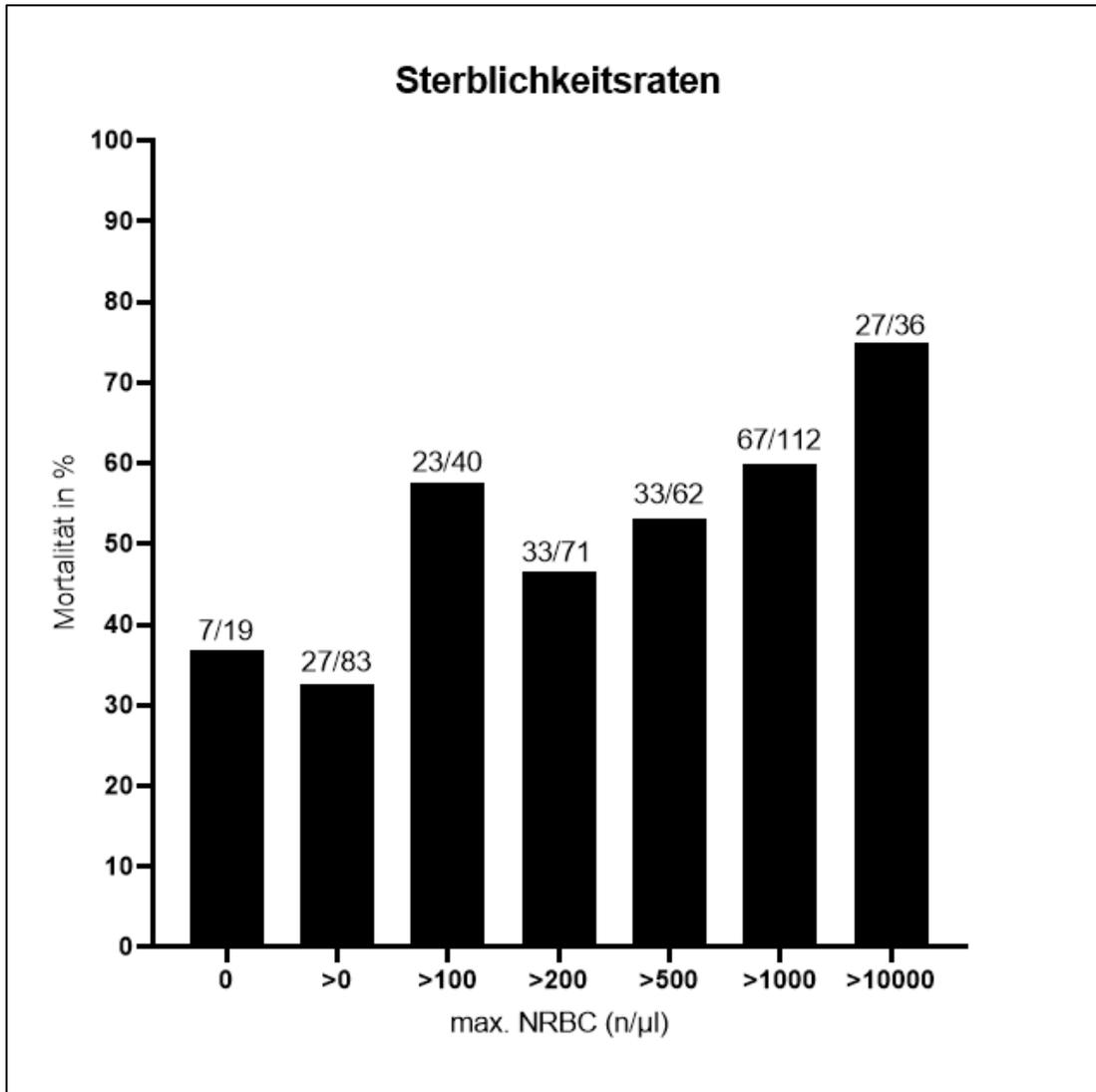


Abbildung 11: Mortalitätsraten im gesamten intensivstationären Aufenthalt bei den 423 Patienten mit ARDS, die eine ECMO Therapie erhielten, in %. Hierfür wurden die betrachteten Patienten in Gruppen nach ihrem maximalen NRBC Wert eingeteilt. Über den einzelnen Balken ist die Anzahl der Verstorbenen / Gesamtzahl der Gruppe im jeweiligen NRBC-Bereich dargestellt. Abkürzungen: NRBC Nucleated Red Blood Cells

3.2.6. ROC-Analyse

Auch in der Subgruppenanalyse der Patienten mit ECMO Therapie wurde eine ROC-Kurve mit dem Endpunkt Mortalität erstellt. Die zeigte eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,64 (95%-CI 0,58 – 0,69, $p < 0,001$). Der mit dem Youden-Index berechnete Grenzwert beträgt in der Subgruppe 635 n/μl. Die Sensitivität lag am errechneten Grenzwert bei 55,3 % und die Spezifität bei 66,53 %. Im Vergleich zeigte die Hauptgruppe eine AUC von 70 sowie eine Sensitivität von 64,3 % und eine Spezifität von 66,29 % bei einem Grenzwert von 305 n/μl.

Abbildung 11: ROC-Kurve Subgruppe

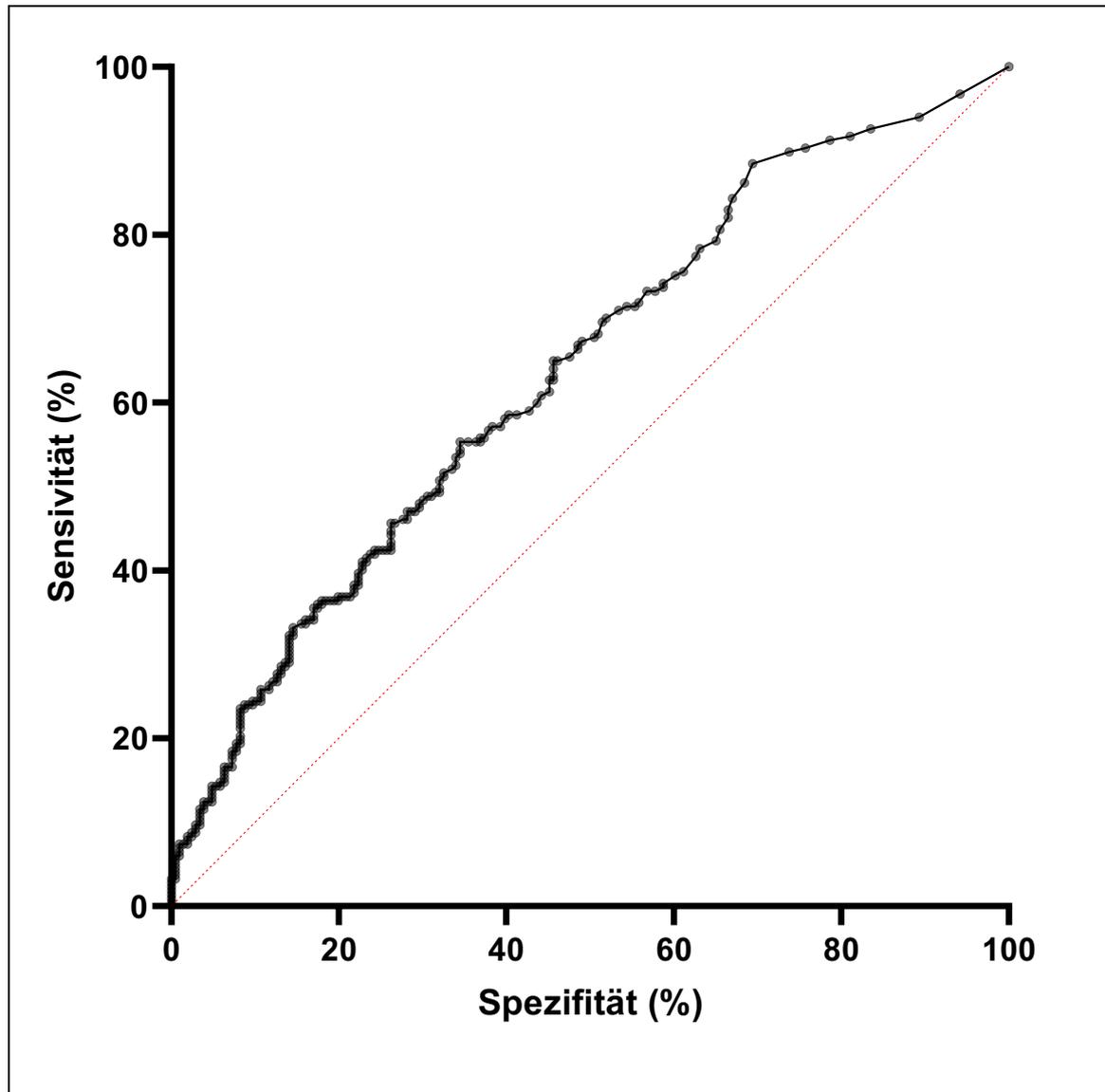


Abbildung 11: ROC-Kurve zur Untersuchung der prädiktiven Aussagekraft von NRBCs. Für die Auswertung wurde der maximale NRBC Wert des intensivstationären Aufenthaltes der Patienten betrachtet, die eine ECMO Therapie erhielten. Der Endpunkt war die intensivstationäre Mortalität. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,64; 95%-CI 0,58 – 0,69; $p < 0,001$. Die rote Linie beschreibt die Zufallskurve. Abkürzungen: ROC Receiver Operating Characteristic; AUC= area under the curve; CI=confidence interval.

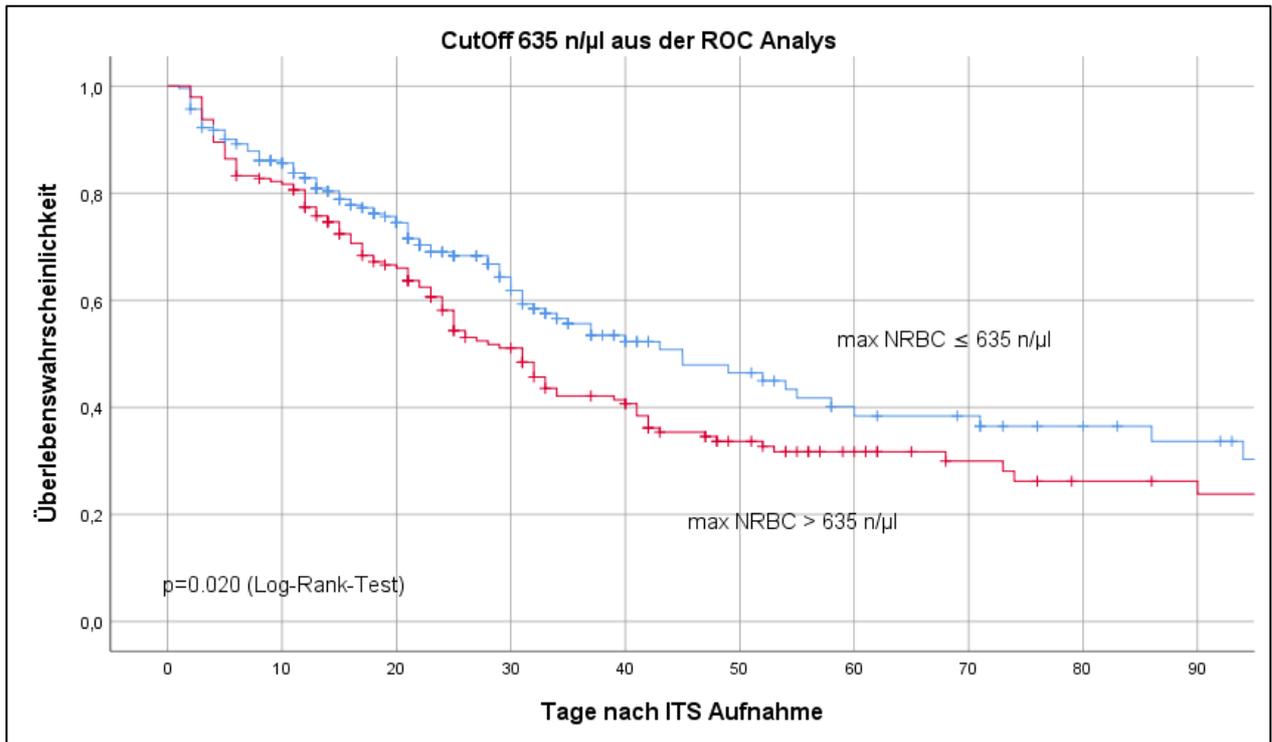
3.2.7. Kaplan-Meyer-Kurve

Analog zur Auswertung der Hauptgruppe (Vgl. 3.1.5.2) wurde auch für die Subgruppe eine Kaplan-Meyer-Kurve erstellt. Die Gruppen wurden anhand des errechneten Grenzwertes der ROC gebildet.

- Gruppe 1: max. NRBC \leq 635 n/ μ l: n = 232 n/ μ l
- Gruppe 2: max. NRBC $>$ 635 n/ μ l: n = 191 n/ μ l

Patienten mit einer ECMO Therapie oberhalb des Grenzwertes von 635 n/ μ l NRBC hatten ein signifikant höheres Risiko, im intensivstationären Verlauf zu versterben, als Patienten, deren NRBC Werte den Grenzwert nie überschritten ($p < 0,001$). Die folgende Abbildung (Abb. 12) zeigt die Überlebenskurven der beiden Gruppen. Auch das mediane Überleben unterschied sich in den beiden Gruppen signifikant. So lag es in der Gruppe unterhalb des Grenzwertes bei 45 Tagen (95%-CI 30,74 – 59,56) und bei Patienten mit Erythroblastenwerten jenseits von 635 n/ μ l bei nur 31 Tagen (95%-CI 26,35 – 35,65).

Abbildung 12: Kaplan-Meyer-Kurve der Subgruppe nach errechnetem Grenzwert



max. NRBC ≤ 635										
Zeitpunkt (Tage)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Anzahl der Patienten	232	185	126	73	41	32	22	19	14	12
Ereignisse	33	55	73	83	87	92	93	93	94	94
max. NRBC > 635										
Zeitpunkt (Tage)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Anzahl der Patienten	191	154	112	77	54	36	23	16	12	10
Ereignisse	35	63	87	102	111	113	114	116	117	117

Abbildung 12: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit mittels Kaplan-Meyer-Kurve für ARDS Patienten mit ECMO Therapie. Hierfür wurden die Patienten in zwei Gruppen nach dem errechneten Grenzwert von NRBC 635 n/μl aus der ROC-Analyse eingeteilt.

Medianes Überleben 45 (95%-CI 30,74 – 59,56) vs. 31 (95%-CI 26,35 – 35,65), statistische Signifikanzprüfung erfolgte mittels Log-Rank-Test: p=0,020

Abkürzungen: ROC Receiver Operating Characteristics, ITS Intensivstation, NRBC Nucleated Red Blood Cells, CI confidence intervall

3.2.8. Regressionsanalyse

Auch für die Subgruppe wurde eine binär logistische Regression und eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden alle in Tabelle 6 auf die Mortalität signifikanten Parameter schrittweise in Rückwärtsselektion auf Signifikanz geprüft: Alter, Intensivmedizinische Scores (SOFA, APACHE II, TISS-28, SAPS II), Compliance, Beatmungsdauer, Dauer des intensivstationären Aufenthalts, Ätiologie: Sepsis. Weiterhin wurden Erythroblasten über dem Grenzwert von 635 n/µl betrachtet. Hierbei zeigt sich, dass für ARDS Patienten, die eine ECMO-Therapie erhielten und den Grenzwert von 635 n/µl Erythroblasten im peripheren Blut überschritten in der Logistischen Regression eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit hatten, im stationären Aufenthalt zu versterben (OR 2,14, 95%-CI 1,371 – 3,330, p=0,001). Dieses Ergebnis konnte auch im Cox-Regressionsmodell repliziert werden. Hier wiesen Patienten ein 1,6-fach höheres Mortalitätsrisiko auf (HR 1,599, 95%-CI 1,174 - 2,178, p=0,003). Der errechnete Erythroblastengrenzwert konnte in beiden Modellen als starker unabhängiger Risikofaktor für das Versterben im intensivstationären Aufenthalt ermittelt werden. Auch die Diagnose einer Sepsis stellte bei Patienten mit ARDS und ECMO Therapie nach dem Cox-Regressionsmodell einen unabhängigen Risikofaktor dar. Diese hatten ein 1,8-fach höheres Risiko auf der Intensivstation zu versterben (HR 1,79, 95%-CI 1,018 - 3,136, p=0,043)

Tabelle 7: Logistische Regression - Patienten mit ECMO Therapie

<u>Prädiktor</u>	<u>OR</u>	<u>p-Wert</u>	<u>95% CI</u>
Alter	1,015	p=0,025	1,001 - 1,029
SOFA Score (bei Aufnahme)	1,074	p=0,012	1,016 - 1,136
Beatmungsdauer	0,999	p<0,001	0,999 - 1,000
NRBC > 635 n/µl	2,137	p=0,001	1,371 - 3,330

Es wurden die Parameter mit einbezogen, die zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten signifikant unterschiedlich waren. Alter, Intensivmedizinische Scores (SOFA, APACHE II, TISS-28, SAPS II), Compliance, Beatmungsdauer, Dauer des intensivstationären Aufenthalts, Ätiologie: Sepsis. Für Erythroblasten wurde weiterhin der errechnete Grenzwert von 635 n/µl betrachtet. Es wurden 423 Patienten der Subgruppenanalyse einbezogen
Abkürzungen: BMI Body Mass Index; SOFA Sepsis-related Organ Failure; NRBC Nucleated Red Blood Cells; CI confidence interval

Tabelle 8: Cox-Regression - Patienten mit ECMO Therapie

<u>Prädiktor</u>	<u>HR</u>	<u>p-Wert</u>	<u>95% CI</u>
Apache Score (bei Aufnahme)	1,037	p<0,001	1,021 - 1,054
Beatmungsdauer	0,995	p<0,001	0,994 - 0,996
ITS Aufenthaltsdauer	0,999	p<0,001	0,999 - 0,999
Sepsis	1,787	p=0,043	1,018 - 3,136
NRBC > 635 n/μl	1,599	p=0,003	1,174 - 2,178

Es wurden die Parameter mit einbezogen, die zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten signifikant unterschiedlich waren. Alter, Intensivmedizinische Scores (SOFA, APACHE II, TISS-28, SAPS II), Compliance, Beatmungsdauer, Dauer des intensivstationären Aufenthalts, Ätiologie: Sepsis. Für Erythroblasten wurde weiterhin der errechnete Grenzwert von 635 n/μl betrachtet. Es wurden 423 Patienten der Subgruppenanalyse einbezogen. Abkürzungen: NRBC Nucleated Red Blood Cells; APACHE II Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; ITS Intensivstation; ECLS extrakorporale Lebenserhaltung; CI confidence interval

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei den in einem spezialisiertem ARDS Zentrum untersuchten Patienten wurde eine hohe Krankheitsschwere nach der Berlin Definition festgestellt. So wurden bei 82,5 % in der Hauptgruppe und bei 93,1 % der Subgruppe ein schweres ARDS diagnostiziert. Der Nachweis von Erythroblasten im peripheren Blut war mit einem schwereren ARDS nach der Berlin Definition, einer erhöhten Mortalität, einer längeren Beatmungsdauer und einer längeren Verweildauer auf der Intensivstation assoziiert. So konnten bei 94,4 % der im Intensivaufenthalt verstorbenen Patienten im Verlauf Erythroblasten gemessen werden. Außerdem mussten mehr NRBC-positive Patienten mit einem extrakorporalen Lungenersatzverfahren versorgt werden (7,8 % vs. 95,2 %). Eine Korrelation zu einer spezifischen ARDS Ätiologie und dem Nachweis von Erythroblasten konnte nicht gezeigt werden. Insgesamt wurden bei 87,4 % in der Hauptgruppe aller Patienten und bei 95,5 % in der Subgruppe der Patienten mit ECMO-Therapie Erythroblasten im peripheren Blut nachgewiesen. Der Nachweis von Erythroblasten mit einem Grenzwert von > 305 n/μl (alle Patienten) bzw. einem Grenzwert von > 635 n/μl (ECMO-Subgruppe) konnte als unabhängiger Risikofaktor für den Tod identifiziert werden und ging in allen berechneten Regressionsmodellen mit einem stark erhöhten Risiko zu versterben einher. Die ROC-Analyse zeigte eine area under the curve (AUC) von 0,7 (alle Patienten) bzw. 0,64 (Patienten mit ECMO-Therapie). Diese Ergebnisse decken sich mit früheren Untersuchungen von Menk et al. Dieser fand bei der Untersuchung von 404 ARDS Patienten eine AUC von 0,71 und berechnete einen Grenzwert von >220 n/μl, welcher ebenfalls sowohl in der logistischen Regression als auch in der Cox Regression als unabhängiger Faktor für den Tod ermittelt wurde (69).

Dass Patienten, die mit einer ECMO therapiert wurden, schwerer krank waren als die Gesamtkohorte, zeigt sich auch in der Mortalität (40,4 % vs. 51,3 %) und der prozentual höheren Krankheitsschwere nach der Berlin Definition (schweres ARDS in 82,5 % vs. 93,1 %). Zudem spiegelt sich dieser Sachverhalt in den Beatmungsparametern wider, so wurde beispielsweise die ECMO-Kohorte im Median mit einem PEEP von 17,1 cm H₂O beatmet, die Gesamtkohorte dagegen nur mit 16,4 cm H₂O. Der PEEP wird bei Patienten mit ARDS nach den Tabellen des ARDS Network (86) nach dem applizierten FiO₂ titriert, um eine ausreichende Oxygenierung zu ermöglichen und um Atelektasen zu reduzieren. Ein im Median höherer PEEP spricht demnach für einen stärkeren Lungenschaden und ein höheres Maß an Krankheitsschwere. Des Weiteren ist die Compliance der Lunge ein Maß der Dehnbarkeit. Eine bessere Compliance spricht für weniger

fibrotischen Umbau und für einen eher milderen Krankheitsverlauf. In der Gruppe der Patienten mit ECMO-Therapie war sie mit 26,8 ml/cmH₂O ebenfalls niedriger als in der Gruppe aller Patienten mit 31 ml/cmH₂O. Es ist weiterhin auffällig, dass der errechnete Erythroblastengrenzwert in der Kohorte der Patienten, die mit einer ECMO therapiert (635 n/μl NRBC) wurden, deutlich von der Gesamtkohorte (305 n/μl NRBC), als auch von der früheren Untersuchung von Menk et al (220 n/μl NRBC) abweicht. Es ist möglich, dass diese Patienten auf Grund ihres schwereren Krankheitsverlaufs ein höheres Grundniveau an Erythroblasten haben und sich folglich ein höherer Grenzwert ergibt, um eine zuverlässige Prädiktion zu ermöglichen. Allerdings sind noch weitere Arbeiten nötig, um einen allgemein gültigen Grenzwert oder auch verschiedene Grenzwerte in Abhängigkeit vom aktuellen Krankheitsstatus zu validieren.

4.2. Einordnung des Patientenkollektivs

Stachon et al (87) untersuchten die Inzidenz von NRBCs in einer breiten Patientenkohorte in einer Klinik in Bochum. Hierbei wurden über 15.000 Proben von über 4000 Patienten verschiedener Stationen analysiert, wobei sich insgesamt bei 7,5 % der Patienten NRBCs nachweisen ließen. Die höchste Quote an NRBC-positiven Patienten fand sich auf einer chirurgischen Intensivstation mit einer Rate von 20 %. Obwohl die Proben in der betrachteten Studie mikroskopisch ausgewertet wurden, wodurch möglicherweise kleine Konzentrationen nicht erkannt wurden und die Inzidenz hierdurch etwas verzerrt sein könnte, existiert doch eine sehr große Differenz zu denen von uns ermittelten Inzidenzen. Auch andere Arbeiten wie die von Desai et al. (65) zeigen eine weit geringere Rate an Patienten mit Erythroblasten im peripheren Blut. Hier wurden 275 Patienten mit Sepsis untersucht, wobei bei 17,5 % NRBCs gefunden wurden. Lehnhardt et al. (88) fanden bei 11,4 % der 464 untersuchten Patienten mit Verbrennungsverletzungen Erythroblasten. Die höchste Inzidenz zeigte eine Untersuchung (89) auf einer kardiologischen Intensivstation. Hier wurden 152 Patienten untersucht, von denen sich bei 54,6 % NRBCs im peripheren Blut nachweisen ließen.

Die im Vergleich zu anderen Arbeiten höheren Inzidenzen von Erythroblasten im peripheren Blut, die in unserer Arbeit ermittelt wurden, könnten damit erklärt werden, dass es sich bei der betrachteten Station um ein spezialisiertes ARDS Zentrum handelt. Bei dem selektierten Patientenkollektiv handelte es sich um besonders schwere Fälle, die in großen Teilen aus peripheren Häusern nach Versagen von konventionellen Therapieformen und wegen der Möglichkeit von extrakorporalen Lungenersatzverfahren in diese Klinik übernommen wurden. Somit sind die betrachteten Patienten oft schwerer krank, was sich auch in der hohen Zahl der

Diagnose „schweres ARDS“ (82,5 % in der Gruppe aller Patienten, 93,1 % in der Gruppe der Patienten mit ECMO-Therapie) nach der Berlin Definition widerspiegelt. Leichte Formen des Lungenversagens, wie sie in kleineren Zentren häufig anzutreffen sind, fehlen im betrachteten Patientenkollektiv fast ganz, wodurch es zu einer Verzerrung der Inzidenzen von Erythroblasten im peripheren Blut kommen könnte. Weiterhin ist es denkbar, dass die in 1.5.2. beschriebene Assoziation von Erythroblasten und einem hypoxischen Geschehen zu einer Erhöhung der Inzidenzen im Vergleich zu anderen Intensivpopulationen führt. Außerdem erhielt jeder in dieser Arbeit als NRBC-positiv gewertete Patient mindestens eine Blutentnahme am Tag. Patienten, die mit einem ECLS Verfahren therapiert wurden, sogar drei Blutentnahmen am Tag und wurden zudem als positiv gewertet, sobald nur eine Blutentnahme im intensivstationären Verlauf Erythroblasten enthielt. Diese Herangehensweise kann vom Vorgehen anderer Studien abweichen. Es existiert kein standardisiertes Protokoll, wie viele Blutproben ein Patient im Verlauf analysiert werden. Weiterhin wurden verschiedene Messmethoden beschrieben, mit denen Erythroblasten im peripheren Blut detektiert werden können. Diese reichen von der manuellen mikroskopischen Analyse bis hin zur voll automatischen Fluoreszenz Durchflusszytometrie, was die Inzidenz von Erythroblasten im Vergleich mit anderen Arbeiten verzerren kann.

In allen betrachteten Studien war das Vorhandensein von NRBCs im peripheren Blut mit einer schlechten Prognose verknüpft (64, 65, 87-90). Monteiro Junior JG et. al (89) untersuchte ebenfalls den Einfluss des höchsten gemessenen Erythroblastenwertes auf die Mortalität und zeigte hierbei, dass die Höhe des Werts direkten Einfluss auf die Mortalität hat. So verstarben 21,7 % der Patienten ohne Erythroblasten im peripheren Blut, 38 % mit Werten zwischen 0-100 n/µl, 61 % mit Werten zwischen 100-200 n/µl und 73,3 % mit Werten von über 200 n/µl. Die Korrelation deckt sich mit unseren Ergebnissen (Vgl. Abbildung 6) und auch den Ergebnissen unserer Vorgängerarbeit (69).

Purtle et al. (90) zeigte bei der Untersuchung von 2878 Patienten, dass der Nachweis von Erythroblasten im peripheren Blut nicht nur in der Akutsituation, sondern auch nach der Entlassung von einer Intensivstation noch ein Prädiktor der Mortalität sein könnte. So stieg die 90-Tage Mortalität signifikant mit dem Nachweis von Erythroblasten 2-7 Tage nach Entlassung von der Intensivstation an. Die Mortalitätsrate korrelierte ebenfalls mit der Höhe des gemessenen Erythroblastenwertes. Weiterhin wiesen diese Patienten eine um den Faktor 1,77 (NRBC 1-100 n/µl) 2,51 (NRBC 101-200 n/µl) beziehungsweise 3,72 (NRBC > 200 n/µl) erhöhte 90-Tages Mortalität auf.

4.2.1. Einordnung der Subgruppe

Die Subgruppe der Patienten, die mit einer ECMO therapiert wurden, bestand aus 423 Patienten, wovon 217 (51,3 %) im intensivstationären Aufenthalt verstarben. Hiervon konnten bei 95,5 % der Patienten Erythroblasten nachgewiesen werden. Bei 93,1 % der Kohorte wurde ein schweres ARDS nach der Berlin Definition diagnostiziert. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug im Median 20 Tage. Die Mortalität in einigen großen Studien, die eine ECMO-Therapie untersuchten, war allerdings deutlich niedriger. So zeigte die CESAR-Studie (54) aus dem Jahr 2009 in der ECMO Kohorte, welche 90 Patienten enthielt, eine Mortalität von nur 37 %. Dabei lag die intensivstationäre Aufenthaltsdauer im Median bei 24 Tagen. In der 2018 erschienenen EOLIA-Studie (55) erhielten 124 Patienten eine ECMO Therapie, in dieser Studie lag die 90-Tages-Mortalität bei ebenfalls 37 % und die intensivstationäre Aufenthaltsdauer bei 23 Tagen im Median. Die höhere Sterblichkeit, die unsere Arbeit im Vergleich zu den o. g. Studien zeigt, könnte dem besonders kranken Patientenkollektiv geschuldet sein, welches auf der 14-Bett Intensivstation behandelt wurde. Da es sich um ein überregionales ARDS Zentrum handelt, werden Patienten oft erst nach Therapieversagen in peripheren Häusern übernommen, wodurch weniger kranke Patienten zu einem deutlich geringeren Anteil betrachtet wurden. Die besondere Krankheitsschwere der betrachteten Population spiegelte sich zum einen darin wider, dass bei 95 % der Patienten ein schweres ARDS diagnostiziert wurde. Zum anderen zeigte sich dies auch in den höheren Inzidenzen für Erythroblasten im peripheren Blut und der höheren Erythroblastenmaxima im Vergleich zur Gruppe aller Patienten (Hauptgruppenanalyse), aber auch im Vergleich zu anderen Studien (Vgl. 4.2). Auch die intensivmedizinischen Scores vielen in der Kohorte der Patienten mit ECMO Therapie am Aufnahmetag deutlich höher aus als bei Patienten in anderen Arbeiten, wie beispielsweise der EOLIA- oder der CESAR-Studie (54, 55).

Eine ECLS-Behandlung konnte weiterhin als unabhängiger Risikofaktor der Mortalität in den Regressionsmodellen der Analyse aller Patienten (Hauptgruppenanalyse) identifiziert werden (Vgl. 4.3.1).

4.3. Prädiktion der Mortalität

Die Bewertung der Krankheitsschwere von Patienten mit ARDS und auch von Patienten auf Intensivstationen im Allgemeinen ist ein wichtiges Werkzeug, um adäquate Therapieentscheidungen treffen zu können. Es existieren bereits verschiedene klinische Parameter, mit denen versucht werden kann, das Outcome von schwerkranken Patienten einzuschätzen. Bei

Patienten mit einem akuten Lungenversagen wird zum einen die Krankheitsschwere nach der Berlin Definition bestimmt, weiterhin kommen verschiedene intensivmedizinische Scores wie der APACHE II, SOFA und der SAPS II Score zum Einsatz. Außerdem spielen verschiedene Beatmungsparameter wie der Oxygenierungsindex (OI) und die Compliance der Lunge eine wichtige Rolle, um Patienten klinisch zu evaluieren. Einige Parameter wurden auf ihre prädiktive Wertigkeit in verschiedenen Arbeiten untersucht und konnten einen Vergleich zur Aussagekraft von Erythroblasten in unserer Arbeit zulassen. So untersuchte Caser et al. (6) bei der prospektiven Auswertung von 7133 Patienten auf 14 brasilianischen Intensivstationen die prädiktive Wertigkeit der Berlin Definition und ihrem Vorgänger, der AECC (American-European Consensus Conference) - Definition.

Die AECC Definition (91) wurde 1993 entworfen. Mit ihr erfolgte, ähnlich wie bei der aktuell verwendeten Berlin Definition, eine Stadieneinteilung des Lungenschadens anhand des Horowitz-Index (P_aO_2/FiO_2 -Index) ohne Berücksichtigung des PEEP Wertes.

Caser et al. fand bei der Ermittlung der ROC-Kurven keinen signifikanten Unterschied zwischen der Berlin Definition (AUC 0,5664; 95%-CI, 0,4759-0,6568) und der AECC Definition (AUC 0,5625; 95%-CI, 0,4783-0,6467) (6). Auch die ARDS Task Force, welche die Berlin Definition entwickelte, untersuchte retrospektiv an einer Population von 4188 Patienten die prädiktive Wertigkeit der Berlin Definition im Vergleich zur AECC Definition. Die Arbeitsgruppe kam dabei zum Ergebnis, dass die Berlin Definition überlegen sei (0,577; 95%-CI, 0,561-0,593) vs. (0,536; 95%-CI, 0,520-0,553; $p < 0,001$) (2). Auch der PEEP Wert selbst wurde auf seine prädiktive Wertigkeit untersucht. Die Berlin Definition setzt einen PEEP Wert von ≥ 5 cm H₂O zur Definition eines ARDS voraus (2). Die bei uns untersuchten Patienten wurden im Median mit einen PEEP von 16,45 cm H₂O (Alle Patienten) bzw. 17,1 cm H₂O (Patienten mit ECMO Therapie) beatmet. Die Patienten befanden sich zwar zum Großteil im schweren ARDS (82,5 % Gruppe aller Patienten; 93,1 % Patienten mit ECMO Therapie), es ist allerdings denkbar, dass der PEEP Wert von ≥ 5 cm H₂O zu niedrig angesetzt wurde bzw. es möglicherweise eine feinere Abstufung zwischen den drei Gruppen bedarf, um eine bessere Prädiktion zu ermöglichen. Auch die aktuelle S3 Leitlinie (15) empfiehlt auf Grund der Untersuchungen des ARDS-Network (86) eine Beatmung mit niedrigerem Tidalvolumen und höherem PEEP. Demnach sollten Patienten mit ARDS mindestens mit einem PEEP von 5 cm H₂O beatmet und der PEEP Wert anhand des FiO₂ eingestellt werden. Für die Einstellung empfiehlt die Leitlinie zwei FiO₂/PEEP-Tabellen des ARDS-Networks, mit deren Hilfe der PEEP in Abhängigkeit des FiO₂ Wertes titriert werden kann

(86). Die FiO₂/PEEP-Tabellen legen neben den von uns ermittelten Daten ebenfalls nahe, dass bei den Einteilungen der Berlin Definition verschiedene höhere PEEP Werte nötig wären, um bei Patienten im akuten Lungenversagen eine bessere Aufteilung in die jeweiligen ARDS-Schweregrade zu erreichen. Dies könnte möglicherweise auch eine bessere Prädiktion der Mortalität ermöglichen.

Die in unserer Arbeit ermittelten AUCs der Erythroblasten im peripheren Blut am errechneten Grenzwert sind jeweils höher als die der in der Literatur beschriebenen AUCs der Berlin Definition bzw. AECC Definition. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit den vorherigen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe (69). Erythroblasten wären somit in der Prädiktion den etablierten Einteilungen überlegen. Es sind allerdings noch weitere Studien nötig, um das Ergebnis zu verifizieren sowie um einheitliche Grenzwerte definieren zu können.

4.3.1. Regressionsanalysen

In den Regressionsmodellen erwiesen sich viele verschiedene Parameter (Vgl. Tabelle 4, 5, 7, 8) als unabhängige Risikofaktoren. So gingen in unserer Auswertung beispielsweise ein hohes Alter, eine lange Beatmungsdauer, aber auch Erythroblasten am errechneten Grenzwert mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit auf der Intensivstation zu versterben einher. In der Literatur wurden verschiedenste Parameter wie Alter, Sepsis, intensivmedizinische Scores und Beatmungsparameter als Prädiktoren beschrieben (92). Im Folgenden werden einige relevante Parameter betrachtet.

4.3.1.1. Oxygenierungsindex (OI)

In einer älteren Arbeit unserer Arbeitsgruppe wurde an einem kleineren Patientenkollektiv die Prädiktion der Mortalität von ARDS Patienten gesondert untersucht. Hierbei fand Balzer et al. (71) den Oxygenierungsindex ($MAP * FiO_2 / PaO_2$) an Tag drei nach Aufnahme auf der Intensivstation als besten unabhängigen Risikofaktor (HR 1,03; 95%-CI 1,015 - 1,047; $p < 0,001$) für Patienten mit ARDS. Der errechnete Cut-Off Wert betrug in diesem Kollektiv 15. Patienten mit einem OI > 15 hatten eine längere Verweildauer auf der Intensivstation, längere Beatmungsdauer und ein höheres Risiko im Intensivaufenthalt zu versterben. Auch in unserer Arbeit war die Mortalität univariant mit einem höheren OI verbunden. Auch der Nachweis von Erythroblasten im peripheren Blut wurde in unserer Arbeit mit einem höheren OI korreliert. In den Regressionsmodellen konnte der OI in unserer Analyse allerdings nicht als unabhängiger Risikofaktor für den Tod in ermittelt werden. Bei unserer Auswertung wurde der OI am Tag der Aufnahme auf der Intensivstation

verwendet. Es wäre denkbar, dass der OI an Tag 3 wie in der Arbeit von Balzer et al., ein besserer Prädiktor wäre, dieser wurde allerdings nicht dezidiert betrachtet. Bei der Analyse von später im intensivstationären Verlauf erhobenen Parametern kann bereits abgelesen werden, wie sehr der einzelne Patient von der jeweiligen Therapie profitiert und somit eine bessere Prädiktion erfolgen. Allerdings gilt es hierbei den richtigen Zeitpunkt zwischen frühestmöglicher und bestmöglicher Prädiktion zu finden. Da die Patienten am Tag der Aufnahme noch sehr heterogen sind und oft aus verschiedenen Krankenhäusern vorbehandelt wurden, könnte ein Tag in der ersten Woche des Intensivaufenthalts einen sinnvollen Kompromiss darstellen. Der OI misst im Gegensatz zu der in der Berlin Definition verwendeten $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Ratio, durch das Einbeziehen des mittleren Atemwegsdrucks, wie invasiv ein Patient beatmet wird. Dies könnte einen entscheidenden Vorteil in der Prädiktion der Mortalität darstellen. Zudem wurde der OI in weiteren Arbeiten als unabhängiger Risikofaktor ermittelt. So kam Kao et al. bei der Analyse von 100 Patienten mit ARDS ebenfalls zum Schluss, dass der OI an Tag drei nach Aufnahme ein guter Prädiktor sei. Weiterhin hatten die Patienten mit dem höchsten OI die kürzeste Überlebensdauer, wobei die Patienten mit dem niedrigstem OI am längsten überlebten (93). Monchi et al. fand bei der monozentrischen Untersuchung von 259 Patienten den OI in der logistischen Regressionsanalyse als einzigen Beatmungsparameter mit prognostischer Wertigkeit. Der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index und der PEEP Wert dagegen erreichten in diesen Arbeiten keine statistische Signifikanz (94).

Weiterhin existiert eine Abwandlung des OI, der OSI („oxygenation saturation index, Oxygenierung-Sättigungs-Index). Dieser setzt keine arterielle Messung des Sauerstoffpartialdrucks voraus, sondern wird mit der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung berechnet. Der OSI soll eine ähnliche prädiktive Wertigkeit wie der OI aufweisen und könnte als nichtinvasive Methode angewandt werden, um ein ARDS frühzeitig zu festzustellen. Patienten benötigen hierfür keine arterielle Punktion, weshalb er sich als einfaches, nichtinvasives Screening Tool eignen könnte, um eine frühzeitige Prognose zu ermöglichen (95). Der OSI wurde in unserer Analyse nicht untersucht, da ohnehin jeder Patient auf der Station über ein arterielles Blutdruckmonitoring verfügte. Allerdings ist die Anwendung bei einem weniger kranken Patientenkollektiv denkbar. Es sind jedoch noch weitere Studien nötig, um den OSI als zuverlässigen Prädiktor zu verifizieren.

4.3.1.2. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index

Der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index konnte auch in unserer Analyse in keinem Regressionsmodell statistisch signifikant als unabhängiger Prädiktor ermittelt werden. Die FiO_2 weist im klinischen Alltag eine

hohe Variabilität auf. So kann sie sich je nach Beatmungsregime oder Lagerungstherapie wie der Bauchlage, die im ARDS häufig zum Einsatz kommt, drastisch ändern. Dieser Umstand ist ein möglicher Erklärungsansatz, warum der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index als Prognosetool anderen Parametern wie dem OI unterlegen scheint. Neben den im letzten Absatz erwähnten Arbeiten fand Ware et al. (92) außerdem in einem Review aus mehreren großen epidemiologischen Studien, dass der initiale $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index kein gutes prädiktives Tool sei und regelhaft nicht als unabhängiger Prädiktor identifiziert werden konnte. Allerdings könne eine akute Veränderung des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index ein gutes Mittel zur akuten Einschätzung des Gesundheitszustands sein.

4.3.1.3. Intensivmedizinische Scores

Intensivmedizinische Scores (Vgl. 2.3.) werden in der Praxis eingesetzt, um den Zustand eines Patienten einzuschätzen und dienen als prognostisches Tool. In unserer Auswertung war die Mortalität mit höheren Werten bei allen vier untersuchten Scores in der univariaten Analyse verknüpft (Vgl. Tabellen 3, 7). In den Regressionsanalysen zeigten sich lediglich der Apache II Score und der SOFA Score als statistisch signifikante unabhängige Risikofaktoren der Mortalität. Diese konnten jedoch sowohl in der Gruppe aller Patienten als auch in der Gruppe der Patienten mit ECMO Therapie als solche ermittelt werden. In der Literatur wurden alle betrachteten Scores vereinzelt als unabhängige Risikofaktoren beschrieben (5, 71, 92-94, 96). Es zeigte sich bisher jedoch kein Score als deutlich überlegener Prädiktor, weswegen diese weiterhin in einer Zusammenschau betrachtet werden sollten und nur eines von vielen Tools sein können, um das Outcome von Patienten mit akutem Lungenversagen einzuschätzen. Ein mögliches Problem von intensivmedizinischen Scores als Prognosetool könnte sein, dass sie immer die Werte vom Vortag als Grundlage zur Berechnung benötigen. Therapieanpassungen, aber auch akute Exazerbationen der Krankheit können somit nur verzögert dargestellt werden, wohingegen Beatmungsparameter wie der OI, der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index, aber auch Erythroblasten im peripheren Blut relevante Veränderungen zeitnah darstellen könnten.

4.3.1.4. Patienten mit extrakorporalem Lungenersatz (ECMO)

In der Subgruppe der ARDS-Patienten mit ECMO Therapie erwiesen sich insgesamt hinsichtlich der Mortalität deutlich weniger Parameter als unabhängige Risikofaktoren. Dies könnte zum einen dem Umstand geschuldet sein, dass das Patientenkollektiv insgesamt kleiner war und es somit schwieriger war, statistisch signifikante Unterschiede aufzuzeigen. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass weniger Parameter in der univariaten Analyse mit dem Versterben assoziiert werden konnten als in der Hauptgruppe aller Patienten. Außerdem waren die Patienten, die mit einer

ECMO therapiert wurden, insgesamt deutlich schwerer erkrankt und somit in vielen Parametern wie den Beatmungseinstellungen oder dem PaO₂/FiO₂-Index zu ähnlich, um Unterschiede darstellen zu können.

Die Notwendigkeit einer Therapie mit einem extrakorporalen Lungenersatzverfahren war in der Gruppe aller Patienten in beiden Regressionsmodellen (OR = 1,480; 95%-CI 0,964 – 2,272; p=0,073; HR = 1,503; 95%-CI 1,096 – 2,061; p=0,011) ein starker unabhängiger Prädiktor für Mortalität. Eine ECLS-Behandlung ist Patienten mit einer schwersten Oxygenierungsstörung vorbehalten und wird in den aktuell gültigen Leitlinien als Rescue-Therapieverfahren nur dann für bestimmte Patienten empfohlen, wenn konservative Therapiemaßnahmen versagen.

4.3.2. Ausblick – Erythroblasten als klinisches Prognosetool

Erythroblasten erwiesen sich in unserer Auswertung am jeweils errechneten Grenzwert in allen Regressionsberechnungen, sowohl in Cox- als auch logistischer Regression sowie in Haupt- (OR = 2,894; 95%-CI 2,020 – 4,145; p<0,001; HR = 1,923; 95%-CI 1,482 – 2,495; p<0,001) und Subgruppenanalyse (OR = 2,137; 95%-CI 1,371 – 3,330; p=0,001; HR = 1,599; 95%-CI 1,174 – 2,178; p=0,003) als stärkster Prädiktor der Mortalität.

Erythroblasten haben gegenüber anderen Prädiktoren wie den intensivmedizinischen Scores, die meist standardisiert mit den Werten des Vortags bestimmt werden, den Vorteil, dass sie einen aktuellen Zustand von kritisch kranken Patienten widerspiegeln und bei engmaschiger Kontrolle auch angewandte Therapiestrategien monitoren könnten. So wäre beispielsweise der Nutzen einer neuen antibiotischen Therapie oder der Einsatz von Rescue-Verfahren, wie inhalativem Stickstoffmonoxid und extrakorporalen Lungenersatzverfahren mit Erythroblasten im peripheren Blut zeitnah bewertbar. Auch eine akute Exazerbation des Krankheitsgeschehens bei ARDS Patienten wäre frühzeitig erkennbar, wodurch schneller Therapiekonsequenzen getroffen und möglicherweise ein besseres Outcome von kritisch kranken ARDS Patienten erzielt werden könnte.

Es ist außerdem anzunehmen, dass Erythroblasten im peripheren Blut ebenfalls als ein wichtiger Biomarker für die Krankheitsschwere bei schwerkranken Patienten auch ohne ein ARDS auf Intensivstationen eingesetzt werden könnten. So wurde beispielsweise bereits an Patienten mit Sepsis oder Verbrennungsoptern gezeigt, dass Erythroblasten mit einem schlechten Outcome verbunden waren (65, 88). Es wäre denkbar, dass Erythroblasten im peripheren Blut in Zukunft stärker Anwendung im klinischen Alltag finden oder zusammen mit anderen etablierten Marken

wie dem OI bzw. OSI als ein gutes Werkzeug zur Prädiktion der Mortalität bei schwerstkranken Patienten genutzt werden können.

Auch im Rahmen der globalen COVID-19 („Corona virus disease 2019“, Coronavirus Krankheit 2019) Pandemie wurden viele Patienten mit einem ARDS auf den Intensivstationen behandelt. Mehrere Arbeiten deuten darauf hin, dass sich die Krankheitsschwere eines COVID-ARDS nicht grundlegend von anderen ARDS Formen unterscheidet (97, 98). Auch wenn in unserer Auswertung keine COVID Patienten betrachtet wurden, wäre es denkbar, dass Erythroblasten auch hier zum Monitoring der Krankheitsschwere genutzt werden könnten. Allerdings sind noch weitere Studien an verschiedenen Patientenkollektiven nötig, um Erythroblasten als ein Werkzeug zum Monitoring schwerstkranker Patienten zu etablieren.

4.4. Limitationen

Da ein Zeitraum von 12 Jahren betrachtet wurde, konnten eine große Anzahl von Patienten mit ARDS eingeschlossen und viele Messdaten ermittelt werden. Andererseits fand in diesem Zeitraum eine natürliche Weiterentwicklung der Therapiekonzepte, Messmethoden und Beatmungsregime statt, weshalb eine gewisse Heterogenität des Patientenkollektivs vorhanden war. Zusätzlich wurde ein großer Teil der Patienten aus anderen Krankenhäusern oder von anderen Stationen übernommen, wodurch kein einheitlicher Therapiestandard vor der Aufnahme auf der betrachteten Intensivstation gegeben war. Das Kriterium für die Erythroblastenmessung war stets der höchste Wert des jeweiligen Tages und im Behandlungszeitraum. Eventuelle Variationen an einzelnen Tagen sowie die Verteilung des Wertebereichs über den betrachteten Zeitraum konnte nicht berücksichtigt werden und könnte auch Einfluss auf das jeweilige Outcome haben. Die ECLS Behandlung stellte sich in den Regressionsanalysen der Hauptgruppenanalyse als starker unabhängiger Prädiktor der Mortalität dar. Es ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung mit extrakorporalen Verfahren bei schwerstkranken Patienten günstig auf die Prognose auswirkt. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt und hierfür kein Studienprotokoll existiert, kann allerdings keine Aussage darüber getroffen werden, inwiefern Patienten ohne diese Therapie überlebt hätten. Dem retrospektivem Design ist außerdem geschuldet, dass fehlende Messwerte und nicht ermittelte Parameter nicht nachträglich eruiert werden konnten.

4.5. Schlussfolgerung

Erythroblasten konnten bei einem Großteil der Patienten mit ARDS im peripheren Blut nachgewiesen werden. Das Vorkommen und die absolute Menge an Erythroblasten korrelierte

dabei signifikant mit der Krankheitsschwere, der Verweildauer auf der Intensivstation und der Mortalität dieser kritisch kranken Patienten.

Erythroblasten konnten zudem mittels ROC-Analyse als prädiktives Tool ermittelt werden. Weiterhin wurden sie am errechneten Grenzwert in unserer Studienpopulation als stärkster unabhängiger Prädiktor der Mortalität identifiziert. Das Mortalitätsrisiko war bei Patienten mit Erythroblasten über dem errechneten Grenzwert fast dreifach erhöht.

Patienten, welche eine ECMO Therapie erhielten, wiesen eine weitaus höhere Inzidenz an Erythroblasten sowie höhere Erythroblastenmaxima auf als die Gruppe aller Patienten. Weiterhin war die Mortalität signifikant mit dem Vorhandensein und der absoluten Höhe von Erythroblasten während des intensivstationären Aufenthalts assoziiert. Zudem wurde in der Gruppe der Patienten mit ECMO Therapie ein höherer Grenzwert an Erythroblasten ermittelt, welcher sich wiederum als stärkster Prädiktor der Mortalität zeigte. Wurden Erythroblasten über dem errechneten Grenzwert nachgewiesen, war das Risiko zu versterben mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten, deren Erythroblastenwerte den Grenzwert nicht überschritten. Es sind jedoch in der Zukunft noch weitere Arbeiten an verschiedenen Patientenpopulationen nötig, um einen oder mehrere Erythroblastengrenzwerte zu etablieren, die eine zuverlässige Prädiktion der Mortalität ermöglichen.

Aus den Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Mitbetrachtung von Erythroblasten im peripheren Blut, entweder als eigenständiger Faktor oder zusammen mit anderen prognostischen Tools, eine verbesserte Prädiktion des Outcomes von Patienten mit ARDS möglich machen könnte. Eine aktuelle Einschätzung des Outcomes mittels Erythroblasten könnte auch Einfluss auf die richtige Wahl der Behandlungsstrategien haben und die Prognose von Patienten mit akutem Lungenversagen verbessern.

Literatur

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319-23.
2. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
3. Villar J, Perez-Mendez L, Kacmarek RM. The Berlin definition met our needs: no. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):648-50.
4. Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Rodriguez JM, Aramburu JA, Penuelas O, Cortes-Puch I, Cardinal-Fernandez P, Lorente JA, Frutos-Vivar F. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):761-7.
5. Hernu R, Wallet F, Thiolliere F, Martin O, Richard JC, Schmitt Z, Wallon G, Delannoy B, Rimmelé T, Demaret C, Magnin C, Vallin H, Lepape A, Baboi L, Argaud L, Piriou V, Allaouchiche B, Aubrun F, Bastien O, Lehot JJ, Ayzac L, Guerin C. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2161-70.
6. Caser EB, Zandonade E, Pereira E, Gama AM, Barbas CS. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: prospective evaluation of 7,133 patients*. *Crit Care Med*. 2014;42(3):574-82.
7. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A, Investigators LS, Group ET. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
8. Pham T, Rubenfeld GD. Fifty Years of Research in ARDS. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. A 50th Birthday Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(7):860-70.
9. Dembinski R, Mielck F. [ARDS - An Update - Part 1: Epidemiology, Pathophysiology and Diagnosis]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2018;53(2):102-11.
10. Castillo RL, Carrasco Loza R, Romero-Dapueto C. Pathophysiological Approaches of Acute Respiratory Distress syndrome: Novel Bases for Study of Lung Injury. *Open Respir Med J*. 2015;9:83-91.
11. Erratum: Fifty Years of Research in ARDS. Gas Exchange in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(12):1619.

12. Marshall R, Bellingan G, Laurent G. The acute respiratory distress syndrome: fibrosis in the fast lane. *Thorax*. 1998;53(10):815-7.
13. Zapol WM, Trelstad RL, Coffey JW, Tsai I, Salvador RA. Pulmonary fibrosis in severe acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(4):547-54.
14. Wilson MR, Takata M. Inflammatory mechanisms of ventilator-induced lung injury: a time to stop and think? *Anaesthesia*. 2013;68(2):175-8.
15. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz, 1. Auflage, Langversion, Stand 04.12.2017 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0211_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf, Zugriff am 08.04.2022].
16. Laffey JG, Matthay MA. Fifty Years of Research in ARDS. Cell-based Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. Biology and Potential Therapeutic Value. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(3):266-73.
17. Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guerin C, Deja M, Brondani A, Mehta S. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):699-711.
18. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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):1301-8.
19. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282(1):54-61.
20. Eisner MD, Thompson BT, Schoenfeld D, Anzueto A, Matthay MA, Acute Respiratory Distress Syndrome N. Airway pressures and early barotrauma in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):978-82.
21. Coffey RL, Albert RK, Robertson HT. Mechanisms of physiological dead space response to PEEP after acute oleic acid lung injury. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(5):1550-7.
22. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, Lung Open Ventilation Study I. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-45.
23. Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty Years of Research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(11):1429-38.

24. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH, Group VAPOSA. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122(6):2115-21.
25. Resende MM, Monteiro SG, Callegari B, Figueiredo PM, Monteiro CR, Monteiro-Neto V. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in northern Brazil: an analytical descriptive prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:119.
26. Diaz GG, Alcaraz AC, Talavera JC, Perez PJ, Rodriguez AE, Cordoba FG, Hill NS. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest*. 2005;127(3):952-60.
27. Scala R, Naldi M, Archinucci I, Coniglio G, Nava S. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of COPD and varying levels of consciousness. *Chest*. 2005;128(3):1657-66.
28. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz, Langversion, Stand 10.07.2015 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-004l_Nichtinvasive_Beatmung_ARI_2015-09-abgelaufen.pdf, Zugriff am 11.02.2020].
29. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, Pelaia P, Principi T, Gregoretti C, Beltrame F, Pennisi MA, Arcangeli A, Proietti R, Passariello M, Meduri GU. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med*. 2001;27(11):1718-28.
30. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2e-Leitlinie Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen, Stand 30.04.2015 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-015l_S2e_Lagerungstherapie_Fruehmobilisation_pulmonale_Funktionsstoerungen_2015-05-abgelaufen.pdf Zugriff am 08.04.2022].
31. Guerin C, Baboi L, Richard JC. Mechanisms of the effects of prone positioning in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2014;40(11):1634-42.
32. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Gruning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 1994;106(5):1511-6.
33. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhotra A. Treatment of ARDS With Prone Positioning. *Chest*. 2017;151(1):215-24.
34. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gannier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L, Group PS. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68.

35. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NK, Taccone P, Mancebo J, Polli F, Latini R, Pesenti A, Curley MA, Fernandez R, Chan MC, Beuret P, Voggenreiter G, Sud M, Tognoni G, Gattinoni L, Guerin C. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014;186(10):E381-90.
36. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1993;328(6):399-405.
37. Afshari A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7):CD002787.
38. Adhikari NK, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H, Park KJ, Mehta S, Slutsky AS, Friedrich JO. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):404-12.
39. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2683-95.
40. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, Busch T, Lewandowski K, Pappert DM, Rossaint R, Falke KJ. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):1008-15.
41. Kiff RJ, Moss DW, Moncada S. Effect of nitric oxide gas on the generation of nitric oxide by isolated blood vessels: implications for inhalation therapy. *Br J Pharmacol*. 1994;113(2):496-8.
42. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1905-14.
43. Miller BJ, Gibbon JH, Jr., Greco VF, Smith BA, Cohn CH, Allbritten FF, Jr. The production and repair of interatrial septal defects under direct vision with the assistance of an extracorporeal pump-oxygenator circuit. *J Thorac Surg*. 1953;26(6):598-616; discussion 31-2.
44. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med*. 1972;286(12):629-34.
45. Kon ZN, Bittle GJ, Pasrija C, Pham SM, Mazzeffi MA, Herr DL, Sanchez PG, Griffith BP. Venovenous Versus Venarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adult Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Requiring Precannulation Hemodynamic Support: A Review of the ELSO Registry. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(2):645-9.
46. Karagiannidis C, Kampe KA, Sipmann FS, Larsson A, Hedenstierna G, Windisch W, Mueller T. Venovenous extracorporeal CO₂ removal for the treatment of severe respiratory acidosis: pathophysiological and technical considerations. *Crit Care*. 2014;18(3):R124.

47. Karagiannidis C, Philipp A, Strassmann S, Schafer S, Merten M, Windisch W. [Extracorporeal CO₂ Elimination (ECCO₂R) for Hypercapnic Respiratory Failure: From Pathophysiology to Clinical Application]. *Pneumologie*. 2017;71(4):215-20.
48. Fitzgerald M, Millar J, Blackwood B, Davies A, Brett SJ, McAuley DF, McNamee JJ. Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure secondary to the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Crit Care*. 2014;18(3):222.
49. Brenner K, Abrams DC, Agerstrand CL, Brodie D. Extracorporeal carbon dioxide removal for refractory status asthmaticus: experience in distinct exacerbation phenotypes. *Perfusion*. 2014;29(1):26-8.
50. Jiang C, Galaydick J, Fernandez H, Caronia J. Adjunctive extracorporeal carbon dioxide removal in refractory status asthmaticus. *BMJ Case Rep*. 2017;2017.
51. Sklar MC, Beloncle F, Katsios CM, Brochard L, Friedrich JO. Extracorporeal carbon dioxide removal in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2015;41(10):1752-62.
52. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Jr., Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL, Suchyta MR, Beck E, Bombino M, Sittig DF, Bohm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmusson B. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2 Pt 1):295-305.
53. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC, 2nd, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG, Jr. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979;242(20):2193-6.
54. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial (vol 374, pg 1351, 2009). *Lancet*. 2009;374(9698):1330-.
55. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, Eolia Trial Group R, Ecmonet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965-75.
56. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L, Expiratory Pressure Study G. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646-55.
57. Cantor AB, Orkin SH. Transcriptional regulation of erythropoiesis: an affair involving multiple partners. *Oncogene*. 2002;21(21):3368-76.

58. Pocock G. Human physiology. Fifth edition ed. Richards CD, Richards DA, editors. Oxford: Oxford University Press; 2018. S. 365-8 p.
59. Hoffbrand AV. Hoffbrand's essential haematology. Seventh edition ed. Moss PAH, editor. Chichester: Wiley Blackwell; 2016. S. 12-4 p.
60. Zhang S-X. An atlas of histology. New York [u.a.]: Springer; 1999. S. 56-7 p.
61. Hermansen MC. Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001;84(3):F211-5.
62. Danise P, Maconi M, Barrella F, Di Palma A, Avino D, Rovetti A, Gioia M, Amendola G. Evaluation of nucleated red blood cells in the peripheral blood of hematological diseases. Clin Chem Lab Med. 2011;50(2):357-60.
63. Constantino B, Cogionis B. Nucleated RBCs—Significance in the Peripheral Blood Film. Laboratory Medicine. 2000;31.
64. Schwartz SO, Stansbury F. Significance of nucleated red blood cells in peripheral blood; analysis of 1,496 cases. J Am Med Assoc. 1954;154(16):1339-40.
65. Desai S, Jones SL, Turner KL, Hall J, Moore LJ. Nucleated red blood cells are associated with a higher mortality rate in patients with surgical sepsis. Surg Infect (Larchmt). 2012;13(6):360-5.
66. Ward HP, Holman J. The association of nucleated red cells in the peripheral smear with hypoxemia. Ann Intern Med. 1967;67(6):1190-4.
67. Kuert S, Holland-Letz T, Friese J, Stachon A. Association of nucleated red blood cells in blood and arterial oxygen partial tension. Clin Chem Lab Med. 2011;49(2):257-63.
68. Stachon A, Holland-Letz T, Krieg M. High in-hospital mortality of intensive care patients with nucleated red blood cells in blood. Clin Chem Lab Med. 2004;42(8):933-8.
69. Menk M, Giebelhauser L, Vorderwulbecke G, Gassner M, Graw JA, Weiss B, Zimmermann M, Wernecke KD, Weber-Carstens S. Nucleated red blood cells as predictors of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): an observational study. Ann Intensive Care. 2018;8(1):42.
70. Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, Suarez-Sipmann F, Lopez J, Lubillo S, Kacmarek RM, Network H. An early PEEP/FIO2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(8):795-804.
71. Balzer F, Menk M, Ziegler J, Pille C, Wernecke KD, Spies C, Schmidt M, Weber-Carstens S, Deja M. Predictors of survival in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): an observational study. BMC Anesthesiol. 2016;16(1):108.
72. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. 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):818-24.

73. Ortiz RM, Cilley RE, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric respiratory failure. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34(1):39-46.

74. Dechert RE, Park PK, Bartlett RH. Evaluation of the oxygenation index in adult respiratory failure. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(2):469-73.

75. Luo L, Shaver CM, Zhao Z, Koyama T, Calfee CS, Bastarache JA, Ware LB. Clinical Predictors of Hospital Mortality Differ Between Direct and Indirect ARDS. *Chest.* 2017;151(4):755-63.

76. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(3):720-3.

77. Spies CD, Angstwurm K. SOPs in Intensivmedizin und Notfallmedizin : alle relevanten Standards und Techniken für die Klinik. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2013. S. 120-37 p.

78. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.

79. 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):2957-63.

80. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 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):707-10.

81. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med.* 1996;24(1):64-73.

82. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J.* 2005;47(4):458-72.

83. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association.* 1958;53(282):457-81.

84. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2007;132(S 01):e42-e4.

85. Bender R, Ziegler A, Lange S. Logistische regression. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002;127:T11-T3.

86. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, National Heart L, Blood Institute ACTN. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327-36.

87. Stachon A, Sondermann N, Imohl M, Krieg M. Nucleated red blood cells indicate high risk of in-hospital mortality. *J Lab Clin Med.* 2002;140(6):407-12.
88. Lehnhardt M, Katzy Y, Langer S, Druecke D, Homann HH, Steinstraesser L, Steinau HU, Stachon A. Prognostic significance of erythroblasts in burns. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115(1):120-7.
89. Monteiro Junior JG, Torres Dde O, da Silva MC, Ramos TM, Alves ML, Nunes Filho WJ, Damasceno EP, Brunet AF, Bittencourt MS, Pedrosa RP, Sobral Filho DC. Nucleated Red Blood Cells as Predictors of All-Cause Mortality in Cardiac Intensive Care Unit Patients: A Prospective Cohort Study. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144259.
90. Purtle SW, Horkan CM, Moromizato T, Gibbons FK, Christopher KB. Nucleated red blood cells, critical illness survivors and postdischarge outcomes: a cohort study. *Crit Care.* 2017;21(1):154.
91. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med.* 1994;20(3):225-32.
92. Ware LB. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: impact on clinical trial design. *Crit Care Med.* 2005;33(3 Suppl):S217-22.
93. Kao HC, Lai TY, Hung HL, Chen YM, Chou PA, Wang CC, Lin MC, Fang WF. Sequential oxygenation index and organ dysfunction assessment within the first 3 days of mechanical ventilation predict the outcome of adult patients with severe acute respiratory failure. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:413216.
94. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, Dhainaut JF, Brunet F. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1076-81.
95. DesPrez K, McNeil JB, Wang C, Bastarache JA, Shaver CM, Ware LB. Oxygenation Saturation Index Predicts Clinical Outcomes in ARDS. *Chest.* 2017;152(6):1151-8.
96. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J. 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):1849-61.
97. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, Brodie D. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):816-21.
98. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernandez M, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Martinez-Palli G, Martinez-Gonzalez MA, Slutsky AS, Villar J, Network C-SI. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med.* 2020.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Andreas Scholze, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Evaluation von Erythroblasten als Marker der Krankheitsschwere und Mortalität von Patienten mit akutem Lungenversagen und extrakorporaler Membranoxygenierung

Evaluation of erythroblasts as marker of disease severity and mortality in patients with ARDS and extracorporeal membrane oxygenation

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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Lebenslauf

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

Danksagung

Ich möchte mich bei PD Dr. Mario Menk für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung in allen Phasen der Promotion bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank Leona Kawelke für die Hilfe bei den Illustrationen sowie dem hilfreichen Feedback zur Arbeit. Außerdem danke ich meinen Eltern für die Unterstützung während des gesamten Zeitraums.

Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 582171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Scholze, Andreas
Emailadresse: andreas.scholze@charite.de
Matrikelnummer: 221331
PromotionsbetreuerIn: Dr. med. Mario Menk
Promotionsinstitution / Klinik: CC07 Klinik für
Anästhesiologie m.S. operative Intensivmedizin CCM

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Andreas Scholze innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 24.01.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Chi²-Test auf Unabhängigkeit kategorialer Variablen für Stichprobenbeschreibung
- Durchführung einer ROC-Analyse in SPSS
- Bestimmung des optimalen Cutpoints mit MS Excel und der Methodik aus der Vorbildpublikation.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 24.01.2020

Name der Beraterin: Anne Pohrt

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel



CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Biometrie und klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Besucheranschrift: Rahel-Hirsch-Weg 5