

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

DISSERTATION

Kognitive Funktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität und  
Beschäftigungsstatus als Teil des Langzeitergebnisses bei Patienten  
mit ARDS als Folge einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Georg Brosinsky

aus Erfurt

Datum der Promotion: 23.06.2019

# Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Denke C, Balzer F, Menk M, Szur S, Brosinsky G, Tafelski S, Wernecke KD, Deja M. Long-term sequelae of acute respiratory distress syndrome caused by severe community-acquired pneumonia: Delirium-associated cognitive impairment and post-traumatic stress disorder.

Journal of International Medical Research 2018;1–19.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abstrakt (dt.).....</b>	<b>III</b>
<b>Abstract (engl.).....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1    Ambulant erworbene Pneumonie (CAP) .....	1
1.1.1    Schweregrade ambulant erworbener Pneumonien (CAP).....	2
1.1.2    Erregerspektrum ambulant erworbener Pneumonien (CAP) .....	3
1.1.3    Langzeitergebnis nach ambulant erworbener Pneumonie (CAP) .....	3
1.2    H1N1 - Pandemie 2009 -A(H1N1)pdm09 .....	4
1.3    Akutes Lungenversagen (ARDS) .....	6
1.3.1    Geschichte und Definition des akuten Lungenversagens (ARDS) .....	6
1.3.2    Epidemiologie des akuten Lungenversagens (ARDS).....	9
1.3.3    Ätiologie und Risikofaktoren des akuten Lungenversagens (ARDS).....	9
1.3.4    Therapie des akuten Lungenversagens (ARDS) .....	10
1.4    Langzeitfolgen nach akutem Lungenversagen (ARDS) .....	11
1.4.1    Kognitive Dysfunktion nach ARDS und Delir .....	11
1.4.2    Körperliche Leistungsfähigkeit nach akutem Lungenversagen (ARDS).....	12
1.5    Delir.....	14
1.5.1    Diagnosekriterien des Delirs: DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders .....	14
1.5.2    Inzidenz und Folgen des Delirs .....	16
1.5.3    Subtypen des Delirs.....	17
1.5.4    Risikofaktoren für ein Delir auf Intensivstation.....	18
1.6    Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	19
<b>2 Methodik.....</b>	<b>21</b>
2.1    Patientenkohorte.....	21
2.1.1    Kontrollgruppe .....	22
2.2    Datenerhebung.....	23
2.3    Demographische und klinische Kenndaten, Scores der Krankheitsschwere, Daten zur medikamentösen Therapie .....	25

2.4	Erfassung des Sedierungsgrades, der Delir-Inzidenz und Delir-Dauer...	26
2.5	Untersuchungsablauf der Nachuntersuchung .....	29
2.6	Langzeitfolgen im Alltag und Beruf - Soziodemographische Daten.....	30
2.7	Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit und prämorbidem Intelligenz. .....	30
2.7.1	Einschätzung der prämorbidem Intelligenz - Wortschatztest (WST) .....	30
2.7.2	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) .....	31
2.7.3	Verbal-deklaratives Kurz- und Langzeitgedächtnis - Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT).....	32
2.7.4	Exekutivfunktionen - Stroop-Farb-Wort-Interferenztest (SFWT).....	33
2.8	Subjektiv wahrgenommene, gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	35
2.9	Körperliche Leistungsfähigkeit.....	35
2.9.1	Lungenfunktionsuntersuchung und arterielle Blutgasanalyse.....	35
2.10	Statistische Analyse.....	36
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
3.1	Klinische und soziodemographische Daten .....	38
3.2	Delir-Inzidenz und -Dauer.....	42
3.3	Kognitive Leistungsfähigkeit.....	43
3.3.1	Prämorbidem Intelligenz .....	43
3.3.2	Motorische Fähigkeiten, visuelles- und räumliches Gedächtnis und Aufmerksamkeit - Vergleich Patienten/Kontrollgruppe - CANTAB .....	44
3.3.3	Verbal-deklaratives Kurz- und Langzeitgedächtnis - Vergleich Patienten/ Kontrollgruppe - VLMT.....	47
3.3.4	Exekutivfunktionen - Vergleich Patienten/ Kontrollgruppe - SFWT .....	48
3.3.5	Motorische Fähigkeiten, visuelles-, räumliches Gedächtnis und Aufmerksamkeit - Vergleich H1N1-Patienten/ non-H1N1-Patienten .....	49
3.3.6	Verbal-deklaratives Kurz- und Langzeitgedächtnis - Vergleich H1N1-Patienten/ non-H1N1-Patienten - VLMT .....	50
3.3.7	Exekutivfunktionen - Vergleich H1N1-Patienten/ non-H1N1-Patienten - SFWT. .....	51
3.3.8	Zusammenhang zwischen Delir-Dauer und kognitiver Leistungsfähigkeit (CANTAB, VLMT, SFWT).....	52
3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL - Health-Related Quality of Life).....	54
3.5	Lungenfunktionstestung und arterielle Blutgasanalyse.....	57

3.6 Langzeitauswirkungen auf Alltag und Beruf - Soziodemographische Daten.....	60
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>62</b>
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	62
4.1.1 Delir-Inzidenz, Delir-Dauer und Gabe von Oseltamivir .....	63
4.1.2 Kognitive Einschränkungen als Langzeitfolge .....	67
4.1.3 Kognitive Dysfunktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)....	70
4.1.4 Lungenfunktion .....	73
4.1.5 Beruflicher Status - Rückkehr ins Berufsleben nach ARDS.....	75
4.2 Schwächen der vorliegenden Arbeit .....	79
4.2.1 Geringe Fallzahl .....	79
4.2.2 Auswahl der neurokognitiven Tests und zeitliche Verlaufsbeurteilung .....	79
4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick .....	80
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>83</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>92</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>95</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>96</b>
<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....</b>	<b>98</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>99</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A(H1N1).....	<i>Influenza-A-Virus(HämagglutininI/NeuraminidaseI)</i>
a-BGA .....	<i>arterielle Blutgasanalyse</i>
ADL.....	<i>activities of daily living</i>
AECC .....	<i>American European Consensus Conference</i>
ALI .....	<i>Akute lung injury</i>
APACHE II .....	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>
ARDS .....	<i>Acute respiratory distress syndrome</i>
BE.....	<i>Base Excess</i>
BGA .....	<i>Blutgasanalyse</i>
CAM-ICU.....	<i>Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit</i>
CANTAB .....	<i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i>
CAP .....	<i>community-acquired pneumonia</i>
CDC.....	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CRT .....	<i>Choice Reaction Time</i>
DDS .....	<i>Delirium Detection Scale</i>
DRKS .....	<i>Deutsches Register Klinischer Studien</i>
ECMO .....	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>
FEV1 .....	<i>Forciertes expiratorisches Ein-Sekunden-Volumen</i>
FO <sub>2</sub> Hb.....	<i>oxygenierte Hämoglobinfraktion</i>
FVK.....	<i>Funktionelle Vitalkapazität</i>
HAP .....	<i>hospital-acquired pneumonia</i>
HCO <sub>3</sub> .....	<i>Bicarbonat-Konzentration</i>
Hkt .....	<i>Hämatokrit</i>
HRQoL.....	<i>Health-Related Quality of Life</i>
IADL .....	<i>instrumental activities of daily living</i>
ICD .....	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ICU .....	<i>Intensive Care Unit</i>
MMST .....	<i>Mini-Mental-Status-Test</i>
MOT .....	<i>Motor Screening Test</i>
NAT.....	<i>nucleic acid amplification</i>
paCO <sub>2</sub> .....	<i>arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck</i>
paO <sub>2</sub> .....	<i>arterieller Sauerstoff-Partialdruck</i>
PCR .....	<i>polymerase chain reaction</i>
PDMS .....	<i>Patientendatenmanagementsystems</i>
pECLA .....	<i>pumpless Extracorporeal Lung Assist</i>
PEEP.....	<i>Positive endexpiratory pressure</i>
POCD .....	<i>Postoperative cognitive dysfunction</i>
PRM .....	<i>Pattern Recognition Memory</i>
PTBS .....	<i>Posttraumatische Belastungsstörung</i>
RASS .....	<i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i>
SAPSII.....	<i>Simplified acute Physiology Score II</i>
SF-12 .....	<i>Short-Form-12 Gesundheitsfragebogen</i>
SF-36 .....	<i>Short-Form-36 Gesundheitsfragebogen</i>
SO <sub>2</sub> .....	<i>Sauerstoffsättigung</i>
SOFA.....	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
S-OIV .....	<i>Swine-origin influenza virus</i>
SRM .....	<i>Spatial Recognition Memory</i>
VK.....	<i>Vitalkapazität</i>
WHO .....	<i>World Health Organisation</i>
WST-A .....	<i>Wortschatztest-Version A</i>

## Abstrakt (dt.)

### Einleitung

Das acute respiratory distress syndrome (ARDS) ist mit hoher Mortalität und bekannten Langzeitfolgen behaftet. Die Langzeitfolgen schwerer Verläufe ambulant erworbener Pneumonien (sCAP) mit ARDS, insbesondere Unterschiede zwischen viralen und bakteriellen Pneumonien, sind bisher unzureichend untersucht<sup>1,2</sup>. Einzelne Aspekte der Langzeitergebnisse bei Patienten mit sCAP und ARDS, insbesondere infolge einer Influenza A(H1N1)-Infektion, wurden nach der Pandemie 2009-A(H1N1)pdm09 berichtet<sup>1</sup>. Es gibt außerdem Hinweise, dass die antivirale Therapie mit Oseltamivir zu einem verstärkten Auftreten von Delir führt, wobei das Auftreten von deliranten Zuständen bei intensivmedizinischen Patienten mit Langzeitfolgen in Verbindung gebracht wird<sup>3-5</sup>.

### Methodik

Für die retrospektive Analyse der Delir-Inzidenz und Delir-Dauer schlossen wir 42 überlebende Patienten, nach sCAP und schwerem ARDS, in die Untersuchung ein (N=42 (H1N1-Patienten=15, non-H1N1-Patienten=27)). Das Langzeitergebnis wurde prospektiv vier Jahre nach Entlassung mittels neurokognitiver Testungen, sowie Erhebungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Lungenfunktion und Beschäftigungsstatus untersucht (N=23).

### Ergebnisse

Ein Delir, während der intensivmedizinischen Therapie, trat bei 88% der Patienten auf. Zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Delir-Inzidenz (80% vs. 93%,  $p = 1.00$ ) sowie der Delir-Dauer (4 [1;6] vs. 7 [2;10] Tage, Median [Perzentile25/75],  $p = .147$ ).

Kognitive Dysfunktion zeigte sich bei den Patienten in den Dimensionen motorische Reaktionsgeschwindigkeit, visuelles Kurzzeitgedächtnis, verbal-deklaratives Kurzzeitgedächtnis sowie der Lese- bzw. Wortverarbeitungsgeschwindigkeit. H1N1- und non-H1N1-Patienten wiesen im kognitiven Langzeitergebnis keine signifikanten Unterschiede auf. Die Dauer des Delirs korrelierte negativ mit der motorischen Reaktionsgeschwindigkeit, dem räumlichen Gedächtnis sowie dem verbal-deklarativen Kurzzeitgedächtnis.

Patienten nahmen Einschränkungen des körperlichen Gesundheitsstatus in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wahr. Kognitive Dysfunktion der Patienten spiegelte sich nicht in subjektiv wahrgenommener Einschränkung der eigenen psychischen Lebensqualität wieder. Die Lungenfunktion war lediglich leicht eingeschränkt.

Vier Jahre nach Entlassung waren 26% der Patienten nicht mehr in der Lage, einen Beruf auszuüben. 30% der Patienten gingen einer Beschäftigung nach. Kognitive Dysfunktion hatte keinen Einfluss auf den Beschäftigungsstatus.

### **Schlussfolgerung**

Delir stellt bei sCAP-ARDS-Patienten eine häufige neuropsychiatrische Komplikation dar. Im Langzeitergebnis zeigen sich bei sCAP-ARDS-Patienten auch vier Jahre nach Entlassung kognitive Einschränkungen, verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität und leicht verminderte Lungenfunktion. Es gibt bei dieser Patientengruppe Hinweise darauf, dass Komorbiditäten einen Faktor für eine geringere Wiederaufnahme einer beruflichen Tätigkeit darstellen.

Sozioökonomisch scheinen diese Langzeitergebnisse als Folge einer häufigen Infektionskrankheit eine hohe gesellschaftliche Krankheitslast darzustellen. Zukünftige Studiendesigns sollten daher methodisch auf die Identifizierung von Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs, eine Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine geringe Wiederaufnahme beruflicher Tätigkeiten von Patienten mit sCAP und ARDS ausgerichtet und auf Interventionsmöglichkeiten während der intensivmedizinischen Therapie zur Reduktion der Einschränkungen im Langzeitergebnis fokussiert werden.



## Abstract (engl.)

### Introduction

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with high mortality and multiple long-term effects. Yet, for long-term outcomes of severe community acquired pneumonia (sCAP) associated with ARDS insufficient research exists, particularly concerning differences in bacterial versus viral pneumonia<sup>1,2</sup>. Only some aspects of long-term outcomes of influenza A(H1N1)-infection associated ARDS, caused by the 2009 A(H1N1)pdm09 pandemic, have been evaluated<sup>1</sup>. Several studies have suggested elevated rates of delirium in patients with severe H1N1-infections treated with Oseltamivir, but the data is inconsistent<sup>3-5</sup>. Delirium is considered a risk factor for long-time consequences.

### Methods

We enrolled 42 patients who had survived sCAP with severe ARDS caused by either H1N1-infection or non-H1N1-infection and analyzed the incidence and duration of delirium during their hospitalization. Four years after discharge from ICU we enrolled a subgroup (N=23) to assess long-term outcomes. Therefore, we performed neurocognitive testing and collected data on health-related quality of life, lung function and employment status.

### Results

Delirium occurred in 88% patients during ICU-treatment. There was no significant difference in the incidence of delirium in H1N1-patients and non-H1N1-patients (80% vs. 93%), nor in the duration of delirium (4 [1;6] vs. 7 [2;10] days, median [percentile25/75]). Regardless of the etiology of their ARDS, cognitive performance was reduced in the subdomains of motor responsiveness, visual memory, verbal-declarative learning and memory, as well as word processing speed. Furthermore, the duration of the delirium in ARDS patients correlated with a worse cognitive long-term outcome in the subdomains: motor response speed, spatial memory, and verbal-declarative learning and memory. Cognitive long-term outcomes did not differ between H1N1-patients and non- H1N1-patients. Cognitive dysfunction did not lead to a reduction in the mental dimension of health-related quality of life. Parameters of lung function were only reduced slightly. Four years after ICU-discharge, 26% of patients were no longer able to work. 30% of the patients were employed. Cognitive dysfunction had no impact on employment status.

**Conclusion**

The occurrence of delirium in sCAP-ARDS patients is a common neuropsychiatric complication. In survivors of sCAP with ARDS, 4 years after discharge, cognitive impairment, lowered subjective health-related quality of life, reduced lung function, and low employment rates are seen.

This study also provides some evidence that the low employment rate of sCAP-ARDS patients may be caused by comorbidities. Further research, aimed at the identification of risk factors for delirium, reduced health-related quality of life and low return to work rate of patients with sCAP and ARDS, is needed to better guide methods of intervention during ICU treatment.

# 1 Einleitung

## 1.1 Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

Die ambulant erworbene Pneumonie (CAP, community-acquired pneumonia) stellt eine häufige Atemwegserkrankung dar und verursacht hohe Kosten für das Gesundheitssystem<sup>2</sup>. In einem 2017 veröffentlichten Review von Alimi, et al. wird die CAP als fünfthäufigste Todesursache in Europa angegeben<sup>6</sup>. Pneumonie ist die häufigste Ursache für die Entwicklung eines Lungenversagens (ARDS- acute respiratory distress syndrome)<sup>7</sup>. Nicht zuletzt sind die Langzeitfolgen einer CAP, wie eine verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL – Health-Related Quality of Life) und mögliche Einschränkungen der Berufstätigkeit, sozioökonomisch relevant und in der bestehenden internationalen Literatur bisher wenig adressiert<sup>2,7,8</sup>.

Die CAP ist laut der aktuellen S3-Leitlinie zu „Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention“ als eine außerhalb des Krankenhauses erworbene Pneumonie bei vorhandener Immunkompetenz definiert. Jede Pneumonie, die sich innerhalb eines Zeitfensters von 48 Stunden nach Hospitalisierung entwickelt, wird hierbei ebenfalls zu den ambulant erworbenen Pneumonien gezählt. Abzugrenzen ist die CAP von der nosokomial erworbenen Pneumonie (HAP, hospital-acquired pneumonia), welche durch das Auftreten mehr als 48 Stunden nach Hospitalisierung oder bei Patienten mit in den letzten 3 Monaten vorbestehendem Krankenhausaufenthalt definiert ist<sup>9</sup>.

Die Inzidenz der CAP steigt mit zunehmendem Lebensalter. Ambulant erworbene Pneumonien gehen bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) mit einer höheren Letalität einher, weshalb diese von der ambulant erworbenen Pneumonie jüngerer Menschen ( $\leq 65$  Jahre) abzugrenzen sind. Die Prognose bei jüngeren Patienten ist insgesamt deutlich besser: In der Regel weisen jüngere CAP Patienten eine geringere Einschränkungen der Funktionalität, moderatere Schweregrade und weniger vorbestehende Komorbiditäten auf<sup>9</sup>.

Sonderformen ambulant erworbener Pneumonien, zum Beispiel im Rahmen von Epidemien (z.B. Influenza) oder Ausbrüchen (z.B. Legionellen), gehen mit einem veränderten Erregerspektrum einher, welches in das Behandlungskonzept eingeschlossen werden muss<sup>9</sup>. Zur Eindämmung von Epidemien oder gar Pandemien werden vom Robert Koch-Institut im „Nationalen Pandemieplan“ umfassende Maßnahmen beschrieben<sup>10</sup>.

### 1.1.1 Schweregrade ambulant erworbener Pneumonien (CAP)

Unter Verwendung des in mehreren Metaanalysen validierten CRB-65-Index (Akronym: Confusion (Verwirrtheit), respiratory rate (Atemfrequenz), blood pressure (Blutdruck), age  $\geq$  65 years (Alter)), können drei Schweregrade (leicht, mittel, schwer) ambulant erworbener Pneumonien (CAP) unterschieden werden. Für jedes vorliegende Kriterium (Tabelle 1) wird zur Bildung des CRB-65-Scores ein Punkt vergeben. Mit zunehmendem Score-Wert steigt die Letalität einer CAP an<sup>9</sup>. Nach Ewig, et al. besteht eine Sterblichkeit von 2,4% bei Patienten mit einem CRB-65-Score von null Punkten, bei Patienten mit ein bis zwei Punkten von 13,3% und bei Patienten mit drei bis vier Punkten von 34,4%<sup>11</sup>.

**Tabelle 1: CRB-65-Index zur Evaluation des Schweregrades einer CAP (nach S3- Leitlinie: Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2016)<sup>9</sup>**

CRB-65-Kriterien	
1)	Atemfrequenz $\geq$ 30/min
2)	diastolischer Blutdruck $\leq$ 60 mmHg oder systolischer Blutdruck $<$ 90 mmHg
3)	Bewusstseinstörung
4)	Alter $\geq$ 65 Jahre

**Anmerkung: Pro bei dem Patienten zutreffendem Kriterium wird ein Punkt vergeben. Score-Wert: 0-4.**

Eine leichte CAP liegt bei einem CRB-65-Score von null Punkten, normaler, kompensierter Oxygenierung ( $O_2$ -Sättigung  $\geq$  90%) sowie Fehlen einer dekompenzierten Komorbidität vor. Unter schweren ambulant erworbenen Pneumonien (sCAP) fallen alle Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und/oder schwerer Sepsis (bzw. septischem Schock) und/oder dekompenzierter Komorbidität. Zu den mittelschweren Pneumonien werden alle Fälle gezählt, auf die weder die Kriterien einer leichten noch einer schweren Pneumonie zutreffend sind<sup>9</sup>.

Insbesondere schwere Verläufe ambulant erworbener Pneumonien (sCAP) können zu einem akuten Lungenversagen (ARDS) führen. Hierbei können sowohl bakterielle als auch virale Erreger ursächlich sein.

Der CRB-65-Index sollte ergänzt werden durch die Evaluation des funktionellen Status, die klinische Evaluation potentiell instabiler Komorbiditäten sowie die Messung der Oxygenierung (S3-Leitlinie: Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2016, E4, Evidenzgrad B, Seite 14)<sup>9</sup>.

### **1.1.2 Erregerspektrum ambulant erworbener Pneumonien (CAP)**

Zu den häufigen typischen bakteriellen Erregern ambulant erworbener Pneumonien zählen: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* sowie *Staphylococcus aureus*. Seltene bakterielle Erreger sind Enterobakterien (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) sowie *Pseudomonas aeruginosa*. Zur Erfassung des Erregerspektrums soll bei allen mittelschweren bis schweren Pneumonien hospitalisierter Patienten mikrobiologische Diagnostik erfolgen, die mindestens 2 Blutkulturen, einen Urin-Antigentest auf Legionellen sowie die Analyse adäquaten Sputums umfasst (S3-Leitlinie: Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2016, E14, Evidenzgrad B, Seite 23)<sup>9</sup>. Von diesen typischen Erregern werden atypische Erreger unterschieden. Zu diesen zählen verschiedene Bakterienstämme (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Burkholderia pseudomallei*), respiratorische Viren (Influenza A/B, Parainfluenzaviridae, Adenoviridae, Mers-Coronavirus) sowie Pilze (*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*). Bei Verdacht auf atypische Pneumonieerreger müssen die mikrobiologischen, diagnostischen Verfahren zum Erregernachweis je nach anamnestischem Verdacht um spezifische Serologien, Kulturen, Antigen-Tests oder Nukleinsäureamplifikationsverfahren (NAT, nucleic acid amplification) wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR, polymerase chain reaction) ergänzt werden. Wichtigste und häufigste virale Erreger, die mit den üblichen Verfahren der mikrobiologischen Diagnostik nicht erfasst werden, stellen Influenzaviridae dar<sup>9</sup>. In Abhängigkeit von den zirkulierenden Virusstämmen und -subtypen kann eine primär virale Pneumonie zu einem sich sehr schnell entwickelnden respiratorischen Versagen (ARDS) führen. Laut des Nationalen Pandemieplans des Robert Koch-Institutes war beispielsweise während der Influenzavirus-H1N1-Pandemie 2009 die virale Pneumonie mit schwerer Hypoxämie, ARDS und Multiorganversagen das führende klinische Syndrom, welches zur Hospitalisierung auf Intensivstation führte<sup>10</sup>.

### **1.1.3 Langzeitergebnis nach ambulant erworbener Pneumonie (CAP)**

Zum Langzeitergebnis ambulant erworbener Pneumonien liegen wenige Untersuchungen vor. Jacob, et al. kamen in einem Review der internationalen Literatur, bezüglich Krankheitskosten und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP), zur Schlussfolgerung, dass zu diesen Aspekten bei dem untersuchten Patientenkollektiv keine

verwertbaren und auf Deutschland übertragbare Erkenntnisse vorliegen. Daraus leiteten sie in diesem Bereich einen erheblichen Forschungsbedarf ab<sup>2</sup>.

Weiterhin zeigten sich in einer der wenigen Untersuchungen zu Langzeitfolgen bei Patienten mit CAP und schwerem ARDS im Rahmen einer H1N1-Infektion ein Jahr nach Entlassung Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, körperliche Einschränkungen (Belastungsdyspnoe bei der Hälfte der Patienten) und eine verminderte Diffusionskapazität bei zwei Drittel der Patienten. Die forcierte Vitalkapazität und Einsekundenkapazität normalisierten sich hingegen nahezu, 70% der Patienten waren ein Jahr nach Intensivstation-Aufenthalt wieder berufstätig<sup>1</sup>. Zum kognitiven Langzeitergebnis bei Patienten mit sCAP und ARDS infolge einer Influenza A(H1N1)pdm09-Infektion liegen bisher nach unserer Kenntnis keine Untersuchungen vor. Ebenso wenig zu möglichen Unterschieden im Langzeitergebnis bakterieller und viraler CAP mit ARDS<sup>1,2</sup>.

## **1.2 H1N1 - Pandemie 2009 -A(H1N1)pdm09**

Pulmonale Infekte zählen zu den häufigsten Ursachen eines ARDS (vgl. Kapitel 1.3.3)<sup>8,12</sup>. Virale Infektionen werden bei bis zu 22% der CAP-Patienten als ursächlich angegeben, wobei häufigster viraler Erreger das Influenzavirus ist<sup>9</sup>. Abhängig vom Subtyp können Patienten unterschiedlich schwere Verläufe CAP mit Komplikationen wie ARDS entwickeln.

Am 17. April 2009 berichtete das "Center for Disease Control and Prevention" (CDC) von zwei Fällen fieberhafter respiratorischer Infekte zweier Kinder in Südkalifornien, die von dem Subtyp des Influenzavirus A(H1N1) verursacht worden waren. Dieses hatte eine einzigartige Kombination von Gensegmenten, die bisher noch nicht beschrieben worden war. Diese später als "Schweinegrippe A(H1N1)" bezeichnete Variante unterschied sich wesentlich vom humanen Influenzavirustyp A(H1N1), was vermuten ließ, dass die saisonale Influenza-Impfung keinen Impfschutz bieten würde<sup>13</sup>.

Bereits Ende März 2009 kam es in Mexiko zu einer Häufung respiratorischer Erkrankungen, die, wie sich herausstellen sollte, von dem neuen Typus des "swine-origin influenza A(H1N1) virus (S-OIV)" verursacht wurde. Bis zum 29. Mai 2009 gab es 4910 bestätigte Fälle und 85 Todesfälle durch das S-OIV<sup>14</sup>.

Für Deutschland wird die Zahl der Arztbesuche im Zusammenhang mit der H1N1-Pandemie zwischen 2009 und 2010 auf 2,9 Millionen, die Zahl der Krankenhauseinweisungen auf 5000 geschätzt. Dem Robert Koch-Institut wurden insgesamt in 258 Todesfälle mit nachgewiesener H1N1-Infektion gemeldet<sup>15</sup>. In einer amerikanischen Studie von Jain, et al. 2012 war bei 52%

der hospitalisierten Patienten mit nachgewiesener H1N1-Pneumonie eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich. 26% der hospitalisierten Patienten entwickelten ein ARDS<sup>16</sup>.

Von April 2009 bis August 2010 wurden global 18500 laborbestätigte H1N1pmd09 assoziierte Todesfälle gezählt. Die weltweite Mortalität in Folge der Pandemie wird in einer Veröffentlichung im Lancet 2012 von Dawood, et al. allerdings auf 201200 (Schätzungsbereich: 105700- 395600) geschätzt, mit einer zusätzlichen kardiovaskulären Mortalität von 83300 (Schätzungsbereich: 46000- 179900). 80% der weltweit geschätzten Todesfälle seien Patienten jünger als 65 Jahre gewesen, wobei sich 51% auf Afrika und Südostasien verteilten, während mit 31300 Todesfällen 11% auf Europa entfielen<sup>17</sup>. In einer Studie von Simonsen, et al. werden für die weltweite Sterblichkeit etwas niedrigere Zahlen von 123000 bis 203000 genannt<sup>18</sup>.

Die von der „World health Organisation“ (WHO) ausgesprochene Pandemiewarnung wurde bis zum 10. August 2010 aufrecht erhalten<sup>19</sup>. Am 18. Oktober 2011 veröffentlichte die WHO eine Terminologie für den Ausbruch der Pandemie 2009, um den Bezug auf diese in Wissenschaftskreisen und in der Öffentlichkeit zu vereinheitlichen: A(H1N1)pdm09<sup>20</sup>.

Eine frühe Therapie mit dem Neuraminidase-Hemmer Oseltamivir (Tamiflu) wurde zur Zeit der vorherrschenden Pandemie mit dem Ziel, die Krankheitsdauer zu verkürzen, empfohlen und durchgeführt. Oseltamivir befand sich zwischen 2010 und März 2017 auf der Liste der WHO der unentbehrlichen Medikamente, wurde im Rahmen der Veröffentlichung der 20. überarbeiteten Version auf die Ergänzungsliste zurückgestuft und wird seitdem seitens der WHO ausschließlich für die Verwendung bei kritisch kranken, hospitalisierten Patienten empfohlen<sup>21,22</sup>.

Auch die aktuelle S3-Leitlinie zur "Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonien und Prävention" enthält die, allerdings bei schwacher Evidenzstärke offene, Empfehlung einer kalkulierten frühzeitigen Gabe von Oseltamivir im Falle einer Influenza-Pandemie, insbesondere bei hospitalisierten Patienten mit mittelschwerer bzw. schwerer Pneumonie zusätzlich zur antibakteriellen Therapie (vgl. S3-Leitlinie, S.31, E28, Evidenzstärke C)<sup>9</sup>. Nach Nutzen-Risiko-Abschätzung sei auch eine Therapie von Intensiv-Patienten mit Verdacht auf oder gesicherter Influenza-Infektion noch bis 48 Stunden nach Symptombeginn gerechtfertigt<sup>9</sup>. Louie, et al. zeigten in einer Analyse von Surveillance Daten von intensivpflichtigen Patienten mit Influenza A(H1N1)pdm09-Pneumonie einen Überlebensvorteil für Patienten, die mit Neuraminidase-Inhibitoren (z.B. Oseltamivir) bei Therapiebeginn bis zum 5. Tag nach Symptombeginn behandelt wurden (Überleben unbehandelt: 58%, behandelt 75%,  $p \leq 0.001$ )<sup>23</sup>. In einer prospektiven Kohortenstudie von

Rodriguez, et al. wurde eine geringere Mortalität bei beatmeten Intensivpatienten mit früher Osletamivir-Therapie bis vor dem 2. Tag nach Symptombeginn gegenüber Patienten mit späterem Therapie-Beginn ab dem 2. Tag beobachtet (frühe Oseltamivir-Therapie: 21,5%; OR=1,9; 95% CI 1,06-3,41, späterer Therapiebeginn: 34,4%)<sup>24</sup>.

Auf der anderen Seite gab es zwischen 1999 und 2007 Beschreibungen von einer erhöhten Rate an neuropsychiatrischen Nebenwirkungen wie Delir unter der Verwendung von Oseltamivir, vor allem in Japan<sup>3</sup>. Toovey, et al. beschrieben in einem Review von 2012, 1805 gemeldete Fälle neuropsychiatrischer Nebenwirkungen unter der Therapie mit Oseltamivir bei 1330 Patienten in Japan (767 Patienten, 42,5%), den USA (296 Patienten, 16,4%) und anderen Staaten (742 Patienten, 41,1%). Von diesen waren 1545 (85,6%) als Delir zu werten<sup>4</sup>. Während in randomisiert kontrollierten Studien gezeigt werden konnte, dass Oseltamivir in der ambulanten Therapie bei ansonsten gesunden Erwachsenen mit mildem Verlauf einer saisonalen Influenza-Infektion das Auftreten von Symptomen um 17-25 Stunden verkürzen kann, gibt es bisher keine randomisiert kontrollierten Daten zu Effektivität und Nebenwirkungsspektrum bei schweren Verläufen einer Erkrankung mit H1N1<sup>25</sup>.

Luyt, et al. konnten in einer 2012 veröffentlichten Studie zeigen, dass Patienten ein Jahr nach ARDS und Intensivstationsaufenthalt im Rahmen einer H1N1-Infektion eine signifikant niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL - Health-Related Quality of Life, erhoben mittels: SF-36 - Short Form Gesundheitsfragebogen) aufweisen als eine vergleichbare Population der Normalbevölkerung. Hierbei zeigten sich signifikante Verringerungen der körperlichen Funktionsfähigkeit, körperlichen Rollenfunktion, allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, sozialen Funktionsfähigkeit, emotionalen Rollenfunktion und erhöhte Ausprägung körperlicher Schmerzen. Weiterhin zeigten etwa die Hälfte der Patienten Symptome einer Angststörung, 28% depressive Symptomatik und 43% hatten ein Risiko für die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS). Bei der untersuchten Patientenkohorte zeigte sich weiterhin, dass 70% der Patienten ein Jahr nach ITS-Aufenthalt wieder berufstätig waren (Patientenalter: 30-52 Jahre)<sup>1</sup>.

## **1.3 Akutes Lungenversagen (ARDS)**

### **1.3.1 Geschichte und Definition des akuten Lungenversagens (ARDS)**

Das heute unter dem Begriff "acute respiratory distress syndrome" (ARDS) bekannte Krankheitsbild wurde erstmals 1967 von David G. Ashbaugh, et al. beschrieben. Sie berichteten in einer Veröffentlichung über zwölf von 272 beatmeten Patienten, die nicht auf die zu dieser



Zeit übliche Therapie ansprachen. Diese unterschieden sich unter herkömmlicher Beatmung wesentlich von den anderen 260 intensivmedizinisch versorgten Patienten und entwickelten den folgenden Symptomkomplex: Schwere Dyspnoe, Tachypnoe, unter Sauerstofftherapie beständige Zyanose, Verlust von Lungencompliance und diffuse alveoläre Infiltrate der Lunge im Röntgen-Thorax<sup>26</sup>.

Dem ARDS liegt immer eine direkte oder indirekte Schädigung des Lungenparenchyms zugrunde. Die Ursachen für eine Schädigung des Lungenparenchyms reichen von direkten Schädigungen der Lunge (z. B. Pneumonie, Thorax-Trauma) über indirekte Schädigungen (z. B. Sepsis, extrathorakales Trauma, Verbrennungskrankheit, akute Pankreatitis) bis zu medikamentenassoziiertem ARDS (Tabelle 4)<sup>27</sup>.

Das Fehlen einer einheitlichen Definition des ARDS wurde von Murray, et al. 1988 als Grund für die vielen Kontroversen und die Einschränkungen der wissenschaftlichen Vergleichbarkeit von epidemiologischen Daten und des klinischen Outcomes, wie Mortalitätsraten, angesehen. Der in ihrer Veröffentlichung beschriebene "Lung-injury-score", der die vier Parameter Röntgen-Thorax, Hypoxämie, PEEP und Compliance beinhaltet, sollte eine bessere Vergleichbarkeit ermöglichen und war der erste Versuch einer einheitlichen Definition des ARDS<sup>28</sup>.

1994 wurde während der Amerikanisch-Europäischen Konsensus Konferenz (AECC) mangels einer einheitlichen Definition des ARDS eine allgemein anerkannte Begriffsbestimmung vorgenommen, die die internationale Vergleichbarkeit und Koordinierung von Studien erleichtern sollte (Tabelle 2)<sup>29</sup>.

**Tabelle 2: Kriterien für Acute Lung Injury (ALI) und Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (nach Bernard, et al., The American- European Consensus Conference on ARDS)<sup>29</sup>**

	ALI	ARDS
Zeitliches Auftreten	Akut	
Röntgen Thorax	Bilaterale Infiltrate in der posterior- anterior Aufnahme	
Lungenkapillarverschlussdruck	< 18 mmHg oder fehlende klinische Anzeichen einer links atrialen Hypertension	
Oxygenierung	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300mmHg	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200mmHg

**Anmerkung:** ALI= Acute Lung Injury, ARDS= Acute Respiratory distress syndrome, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>= Oxygenierungsindex (Horowitz- Index) – Normalwert > 450mmHg.

In den Folgejahren konnten anhand dieser Definition klinische und epidemiologische Daten gewonnen werden, die zu einer Verbesserung der Therapie bei ARDS-Patienten führten<sup>30</sup>. Dennoch führten Mängel der Definition bezüglich ihrer Reliabilität und Validität 2012 zur neuen "Berlin-Definition of ARDS" (Tabelle 3)<sup>30</sup>.

**Tabelle 3: The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome (nach The ARDS Definition Task Force)<sup>30</sup>**

<b>Definition und Kriterien für Schweregrade des ARDS</b>	
Zeitliches Auftreten	Innerhalb einer Woche einer bekannten klinischen Schädigung, neu aufgetretene oder verschlechterte respiratorischer Symptome
Röntgen-Thorax	Bilaterale Verschattungen, nicht durch andere Ursache erklärbar
Ursprung des Ödems	Respiratorisches Versagen nicht erklärbar durch Herzversagen oder Hypervolämie
Oxygenierung: Bei einem PEEP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O	
Leichtes ARDS	$200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$
Moderates ARDS	$100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$
Schweres ARDS	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$

**Anmerkung:** ARDS= Acute Respiratory Distress Syndrome, PEEP= Positive EndExpiratory Pressure,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ = Oxygenierungsindex (Horowitz- Index) – Normalwert  $> 450\text{mmHg}$ .

Die Verbesserungen der AECC Definition zur "Berlin Definition of ARDS" beinhalten insbesondere eine Konkretisierung des zeitlichen Auftretens und damit des Begriffes "Akut", sowie zweitens eine eindeutigere Beschreibung der Kriterien in der Thorax- Bildgebung inklusive Beispielbildern, um die Interobserver-Variabilität zu verringern. Drittens wurde das Kriterium des Lungenkapillarverschlussdrucks durch den Ausschluss anderer hydrostatischer Ödem-Ursachen ersetzt. Viertens wurde der Begriff des "Acute Lung Injury"(ALI) aufgrund aufgetretener fehlerhafter Verwendung und Vermischung mit dem ARDS-Begriff aus der Definition gestrichen und drei Schweregrade des ARDS definiert. Mit steigendem Schweregrad

wird das Ausmaß der therapeutischen Interventionen eskaliert. Wesentliches neues Merkmal der Berlin-Definition ist die Festlegung zum Einsatz eines minimalen positiv endexpiratorischen Drucks (PEEP) von  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O<sup>30</sup>.

### **1.3.2 Epidemiologie des akuten Lungenversagens (ARDS)**

Trotz Einführung der AECC- Kriterien im Jahr 1994 weist die in Studien publizierte ARDS-Inzidenz eine große Streubreite auf. Sie wird mit 13,5-58,7 Fällen pro 100000 Einwohner pro Jahr angegeben<sup>12,31-33</sup>. Die Mortalität des ARDS ist allgemein hoch, wobei die Angaben auch hier zwischen den Veröffentlichungen von 34% bis 67% variieren<sup>8,32-34</sup>. Als Ursache für diese großen Unterschiede werden unter anderem die verschiedenen Ursachen und der Schweregrad des ARDS diskutiert. So hat zum Beispiel ein ARDS, welches sich aufgrund einer Pneumonie entwickelt, in deren Folge eine Sepsis entsteht, eine hohe Sterblichkeit (67%), wohingegen andere Ursachen wie Aspirationspneumonien ohne folgende Sepsis oder Lungenkontusionen mit einer geringeren Sterblichkeit einher gehen (41% bzw. 21%)<sup>34</sup>. Unabhängig von der Ätiologie eines ARDS wird unter Anwendung der „Berlin Definition“ eine Abhängigkeit der Mortalität vom jeweiligen Schweregrad beobachtet (leichtes ARDS: 27%; 95%CI, 24%-30%; moderates ARDS: 32%; 95%CI, 29%-34%; schweres ARDS: 45%; 95%CI, 42%-48%;  $P < .001$ )<sup>30</sup>.

### **1.3.3 Ätiologie und Risikofaktoren des akuten Lungenversagens (ARDS)**

Ein ARDS kann durch unterschiedlichste Erkrankungen ausgelöst werden. Häufigste Ursache ist nach einer Veröffentlichung von Rubenfeld, et al. im „New England Journal of Medicine“ von 2005 mit 46% die Sepsis infolge einer Pneumonie<sup>12</sup>. Auch Herridge, et al. 2011 nennen Pneumonie (53%) und Sepsis (40%), neben Trauma oder Verbrennungen (23%) und Pankreatitis (10%) als häufigste Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS<sup>35</sup>. In einer Querschnitt-Beobachtungsstudie von Schittko, et al. 2017, bei der 700 ARDS-Patienten eingeschlossen wurden, entwickelte sich ein ARDS in 56,8% der Fälle infolge pulmonaler Erkrankungen, 11,7% infolge extrapulmonaler Sepsis/Infektion, 7,7% nach Trauma, 5,9% infolge gastrointestinaler Erkrankungen, 5,2% postoperativ, 4,4% bei neurologischer Grunderkrankung oder nach neurochirurgischen Eingriffen sowie jeweils 2,4% nach Schock/Reanimation oder kardialer Grunderkrankung<sup>8</sup>. Insgesamt kommen Schittko, et al. zu dem Schluss, dass im Vergleich internationaler großer Kohortenstudien, inklusive der DACAPO-Kohorte des „ARDS-Netzwerks Deutschland“ Lungen- und

Atemwegserkrankungen, einschließlich Pneumonie, eine der wichtigsten Ursachen bzw. Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS darstellen<sup>7,8</sup>.

Generell können unter den Ursachen direkte (pulmonale) und indirekte (extrapulmonale) Schädigungen der Lunge voneinander unterschieden werden (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Häufige Risikofaktoren für ARDS/ALI (nach Modrykamien, et al.)<sup>36</sup>**

Direkt	Indirekt
Pneumonie	Sepsis nicht pulmonalen Ursprungs
Aspiration von Mageninhalt	Schwere Trauma
Atemwegsverletzung	Pankreatitis
Lungenerguss	Schwere Verbrennungen
Pulmonale Vaskulitits	Nicht-kardiogener Schock
Beinaheertrinken	Drogenintoxikation
Fettembolien	Mehrfachtransfusionen (>15 EK/24h)
Lungenödem nach Lungentransplantation oder pulmonaler Embolektomie	Neurogenes Lungenödem
	Fruchtwasser-Embolie
	Nach Knochenmarkstransplantation

**Anmerkung:** EK = Erythrozytenkonzentrate, ARDS= Acute respiratory distress syndrome, ALI= Acute lung injury.

### 1.3.4 Therapie des akuten Lungenversagens (ARDS)

Die Therapie des ARDS beinhaltet die Behandlung des Grundleidens, Lagerungstherapie wie Bauchlagerung, eine differenzierte Kreislauf- und Volumentherapie, und eine protektive Beatmung mit positiven endexpiratorischen Drücken (PEEP), kleinen Atemzugvolumina und möglichst niedrigen Beatmungsdrücken zur Vermeidung eines zusätzlichen beatmungsassoziierten Schadens der Lunge. Neben additiven Verfahren wie die Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie mit möglichst selektiven Vasodilatoren kommen bei schweren Verläufen extrakorporale Lungenersatzverfahren wie die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zum Einsatz<sup>27,37,38</sup>.

## 1.4 Langzeitfolgen nach akutem Lungenversagen (ARDS)

### 1.4.1 Kognitive Dysfunktion nach ARDS und Delir

Unmittelbar bei Entlassung können kognitive Einschränkungen bei nahezu allen Patienten nach ARDS beobachtet werden. In einer Studie von Hopkins, et al. 1999 wird die Prävalenz kognitiver Einschränkungen unmittelbar nach Intensivstationsaufenthalt sogar mit 100% angegeben<sup>39</sup>. Hierbei sind vor allem Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit eingeschränkt und eine allgemeine Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit feststellbar<sup>39</sup>. Während sich innerhalb des ersten Jahres nach Intensivstationsaufenthalt ein Teil der Patienten erholt, bleiben bei 30% generalisierte kognitive Defizite und Einschränkungen im Intelligenztest<sup>39</sup>, bei 60-78% der Patienten hingegen kognitive Einschränkungen in mindestens einer Dimension der kognitiven Leistungsfähigkeit (Gedächtnis, Konzentration, Aufmerksamkeit) bestehen<sup>39-41</sup>. Hierbei zeigen sich vor allem Gedächtnisstörungen, Abnahme von sprachlicher Ausdrucksfähigkeit, Konzentration und Aufmerksamkeit sowie Einschränkungen der Exekutivfunktionen<sup>40</sup>. Kognitive Dysfunktion bei Patienten nach schwerem ARDS korreliert in der Studie von Hopkins, et al. 1999 mit der Häufigkeit, Schwere und Dauer von arteriellen Sauerstoffstättigungsabfällen während der intensivmedizinischen Therapie. Von 55 Patienten, die in diese Veröffentlichung eingingen, hatten nur 13 (26%) ein ARDS infolge einer Pneumonie, Sepsis war mit 24 (44%) Fällen häufigster Auslöser<sup>39</sup>.

Girard, et al. identifizierten die Dauer eines vorhandenen Delirs bei Krankenhausaufenthalt als unabhängigen Risikofaktor für bleibende Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei ARDS-Patienten nach ITS Aufenthalt<sup>5</sup>.

In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass das Auftreten eines Delirs während eines Krankenhausaufenthaltes schon bei Entlassung aus dem Krankenhaus mit kognitiven Einschränkungen assoziiert ist, aber auch langfristig zum Verlust von kognitiver Leistungsfähigkeit Jahre nach ITS-Aufenthalt führen kann<sup>42-44</sup>. McCusker, et al. konnten zeigen, dass Patienten, die während eines Krankenhausaufenthaltes ein Delir entwickelten, ein Jahr nach Entlassung im Mini-Mental-Status-Test (MMST) schlechter abschnitten als Patienten, die während ihres Aufenthaltes kein Delir entwickelt hatten<sup>45,46</sup>. Patienten, die zusätzlich zu einer bestehenden Demenz ein Delir entwickelten, schnitten schlechter ab als Patienten ohne vorbestehende Demenz und hatten ein Jahr nach Entlassung ein 3-fach erhöhtes Risiko für die erforderliche Aufnahme in einer Langzeitpflegeeinrichtung<sup>46</sup>.

Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass Patienten mit einem Delir während eines Krankenhausaufenthaltes im Vergleich zu Patienten ohne Delir langfristig in den kognitiven

Bereichen der zeitlichen und örtlichen Orientierung, des Arbeits- und Kurzzeitgedächtnisses, der Aufmerksamkeit, Sprachproduktion sowie Exekutivfunktionen eingeschränkt sind<sup>43,44,47,48</sup>. In einer Studie von Katz, et al., die hospitalisierte Patienten mit Delir und ohne Delir verglichen, zeigte sich im Stroop-Farb-Wort-Interferenz-Test eine Einschränkung der Exekutivfunktionen bei den Delir-Patienten<sup>44</sup>. Girard, et al. zeigten in einer 2010 veröffentlichten Studie, dass 12 Monate nach Entlassung bei 71% der Patienten kognitive Einschränkungen nachweisbar waren, bei etwa jedem dritten Patienten (36%) sogar schwere kognitive Defizite. Die Arbeitsgruppe konnte außerdem einen direkten Zusammenhang zwischen der Länge des Delirs und dem Ausmaß der kognitiven Einschränkungen feststellen<sup>5</sup>.

Weiterhin ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Demenz 3 Jahre nach Auftreten eines Delirs erhöht<sup>48,49</sup>. Rockwood, et al. geben ein Jahr nach Entlassung ein erhöhtes relatives Risiko für Demenz von 3,23 für Patienten mit Delir (jährliche Demenz-Inzidenz 18,1% bei Patienten mit Delir während eines Krankenhausaufenthaltes) im Vergleich zu Patienten ohne Delir an (jährliche Demenz-Inzidenz: 5,6%)<sup>49</sup>.

Insgesamt beziehen sich die meisten Veröffentlichungen zu den kognitiven Langzeitfolgen nach Delir vor allem auf Patientenpopulationen höheren Alters. Ergebnisse zu kognitiver Dysfunktion bei verhältnismäßig jungen Patientengruppen können zusätzliche Erkenntnisse über die langfristigen Auswirkungen deliranter Zustände während intensivmedizinischer Therapie liefern. In Studien zum Langzeitergebnis von ARDS-Patienten werden weiterhin meist Patienten aller Ätiologien für ein ARDS eingeschlossen. Eine gesonderte Betrachtung von Patientenkohorten mit ausschließlich durch schwere CAP ausgelöstem Lungenversagen fand bisher nicht statt.

## **1.4.2 Körperliche Leistungsfähigkeit nach akutem Lungenversagen (ARDS)**

Bei Patienten zeigen sich nach stattgehabtem ARDS neben kognitiven auch körperliche Einschränkungen. Eine Steigerung und teilweise Erholung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten nach ARDS kann innerhalb der ersten 12 Monate beobachtet werden. Die Belastbarkeit und die maximale im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegte Strecke nehmen zwar innerhalb des ersten Jahres nach Entlassung von Intensivstation zu, bleiben allerdings zu jedem Zeitpunkt unterhalb altersentsprechender Normwerte<sup>50</sup>. In einer 2003, zu diesem Thema herausragenden, publizierten Studie von Herridge, et al. waren häufige von den Patienten angegebene Ursachen für deren körperliche Limitationen der Verlust von bis zu 10-15 kg

Muskelmasse und Schwäche der Muskulatur mit einer deutlichen Einschränkung der Gehstrecke ein Jahr nach Entlassung. Es wurden in dieser Arbeit auch eine Fußheberschwäche infolge von Nervenschädigungen, Versteifungen der großen Gelenke, sowie Dyspnoe beschrieben. Auch die forcierte Vitalkapazität sowie die forcierte Ein-Sekunden-Kapazität verbessern sich im ersten Jahr nach Entlassung, bleiben aber unterhalb des Niveaus der altersadaptierten Referenzwerte (Tabelle 5)<sup>50</sup>.

**Tabelle 5: Erholung der Lungenfunktion bei Patienten mit ARDS während der ersten 12 Monate nach Entlassung von Intensivstation (nach Herridge, et al. 2003: 3- 12 Monate, und Herridge, et al 2011: 4 Jahre<sup>35,50</sup>)**

<b>Parameter</b>	<b>3 Monate (N= 71) *</b>	<b>6 Monate (N= 77) **</b>	<b>12 Monate (N= 80) ***</b>	<b>4 Jahre (N= 63)</b>
<b>Forcierte Vitalkapazität (% der Norm)</b>	72 [57;86]	80 [68;94]	85 [71;98]	84 [70;100]
<b>Forcierte Ein-Sekunden-Kapazität (% der Norm)</b>	75 [58;92]	85 [69;98]	86 [74;100]	85 [68;98]
<b>Totales Lungenvolumen (% der Norm)</b>	92 [77;97]	92 [83;101]	95 [81;103]	94 [78;105]

**Anmerkung: Statistische Analysemethoden der betrachteten Studien: Angaben in Median [Perzentile25/75]; \*: 10 Patienten waren zu krank um nach 3 Monaten evaluiert zu werden (6 waren zu schwach sich aufzusetzen, 2 waren kognitiv nicht in der Lage die Testung durchzuführen, 2 waren Isolationspatienten), 2 weitere Patienten wurden nicht getestet; \*\*: 4 Patienten waren zu krank, um an der Testung teilzunehmen (2 waren kognitiv nicht in der Lage die Testung durchzuführen, 2 waren Isolationspatienten), ein weiterer Patient wurde ebenfalls nicht getestet; \*\*\*: 2 Patienten waren kognitiv nicht in der Lage an der Testung teilzunehmen, ein weiterer Patient wurde nicht getestet.**

Bei Luyt, et al. zeigen sich in einer der wenigen Untersuchungen zu Langzeitfolgen bei Patienten mit schwerem ARDS bei H1N1- Infektion (H1N1pmd09) ebenfalls körperliche Einschränkungen im Ein-Jahres-Follow-up. Belastungsdyspnoe tritt bei jedem zweiten Patienten auf, die Diffusionskapazität ist bei zwei Drittel der Patienten eingeschränkt, während sich die forcierte Vitalkapazität und Einsekundenkapazität nahezu normalisiert haben<sup>1</sup>. In einer weiteren im zeitlichen Verlauf langfristiger ausgerichteten Studie an ARDS-Patienten aller

Ätiologien von Herridge, et al. aus dem Jahr 2011 zeigen sich auch nach 5 Jahren noch bestehende Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit, die in einer verminderten 6-Minuten-Gehstrecke und leicht verminderter Lungenfunktion bestehen bleiben, wobei sich jüngere Patienten besser erholten als ältere<sup>35</sup>.

## 1.5 Delir

Das Auftreten eines Delirs kann bei Patienten auf Intensivstationen häufig beobachtet werden. In der bestehenden Literatur reicht die Inzidenz des Delirs bei intensivmedizinisch versorgten Patienten von 16- 80%<sup>42,51-57</sup>. Delir ist eine psychiatrische Diagnose und laut ICD-10 definiert als ein ätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom, das durch das gleichzeitige Auftreten von Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, kognitiven Einschränkungen (Wahrnehmung, Denken, Gedächtnis), psychomotorischen Unruhezuständen, Störungen der Emotionalität sowie des Schlaf-Wach-Rhythmus (vgl. ICD-10, Kapitel 5, F05.-)<sup>58</sup>. Weiterhin äußert sich das Delir durch plötzliches und wechselhaftes Auftreten der Symptome über den Tag hinweg, wobei Alkohol oder andere psychoaktive Substanzen nicht auslösend gewesen sein dürfen<sup>59</sup>. Während des Auftretens eines Delirs können sich sowohl hypo-, also auch hyperaktive Stadien sowie ein Fluktuieren zwischen diesen beiden Verlaufsformen zeigen<sup>60</sup>.

### 1.5.1 Diagnosekriterien des Delirs: DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Die vierte und fünfte Edition des DSM beinhalten ein Kapitel neurokognitive Störungen mit dem Titel: “Delirium, Dementia, and Amnestic and Other Cognitive Disorders.”<sup>61</sup>.

Die aktuellen Diagnosekriterien für ein Delir aus dem DSM-V berücksichtigen eine Störung der Aufmerksamkeit, das zeitliche Auftreten einer Aufmerksamkeitsstörung, eine Störung der Kognition und die Abhängigkeit der Störungen im (Tabelle 6)<sup>60</sup>:

**Tabelle 6: DSM Klassifikationen des Delirs im Vergleich (nach European Delirium Association and American Delirium Society, 2014<sup>60</sup>)**

DSM-V	DSM-IV
A. Störung der <i>Aufmerksamkeit</i> (verminderte Fähigkeit diese zu lenken, zu fokussieren und gezielt aufrecht zu erhalten) und der	A. Störung des Bewusstseins (d.h. reduzierte Klarheit des Bewusstseins in Bezug auf die Umwelt) mit verminderter Fähigkeit dieses



Wahrnehmung ( <i>reduzierte Orientierung in Bezug auf die Umwelt</i> ).	zu lenken, fokussieren oder Aufmerksamkeit zu lenken.
<b>B.</b> Die Störung entwickelt sich über einen kurzen Zeitraum (gewöhnlich Stunden bis einige Tage), <i>stellt eine Änderung zur durchschnittlichen Ausgangsaufmerksamkeit und der Wahrnehmung dar</i> , und neigt zu Schwankungen in der Schwere der Ausprägung im Tagesverlauf.	<b>B.</b> Eine Veränderung der Kognition oder die Entwicklung einer Wahrnehmungsstörung, die nicht besser durch eine bereits vorbestehende, etablierte oder sich entwickelnde Demenz erklärt wird.
<b>C.</b> Eine zusätzliche Störung der Kognition ist vorhanden (z.B. Gedächtnisstörung, Desorientiertheit, Störung der Sprache, räumlich- visuellen Wahrnehmung).	<b>C.</b> Die Störung entwickelt sich über einen kurzen Zeitraum (in der Regel Stunden bis Tage) und neigt dazu, im Laufe des Tages zu schwanken
<b>D.</b> Die <i>Beeinträchtigungen der Kriterien unter A. und C.</i> sind nicht durch eine vorbestehende neurokognitive Störung erklärbar <i>und treten nicht im Kontext eines stark reduzierten Erregungsniveaus, wie Koma, auf.</i>	<b>D.</b> Aus der Patientengeschichte, der körperlichen Untersuchung, oder Laborbefunden geht hervor, dass die Störung durch die direkten physiologischen Auswirkungen einer anderen Erkrankung hervorgerufen werden.
<b>E.</b> Aus der Patientengeschichte, der körperlichen Untersuchung oder Laborbefunden geht hervor, dass die Störung in <i>direktem Zusammenhang</i> mit einer anderen Erkrankung, <i>Intoxikation, Entzug einer Substanz, oder multiplen Ursachen steht.</i>	

**Anmerkung:** DSM-IV= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Vierte Edition; DSM-V, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fünfte Edition. \*: Änderungen in DSM-V zum DSM-IV kursiv.

Weiterhin sollte spezifiziert werden: Delir durch Intoxikation, Delir durch Entzug, durch Medikation verursachtes Delir, Delir bei zugrundeliegender Erkrankung, postoperatives Delir, Delir gemischter Ätiologie. Zusätzlich wird das Delir in akut (Stunden oder Tage) und persistierend (Wochen bis Monate) eingeteilt und zwischen hypoaktiv, hyperaktiv und

fluktuierend zwischen beiden Zuständen unterschieden (vgl. Kapitel 1.5.3, Subtypen des Delirs)<sup>61</sup>.

Ein wesentlicher Unterschied in den Diagnosekriterien des Delirs von DSM-IV zu DSM-V besteht in der größeren Fokussierung auf die Störung der Aufmerksamkeit, während die Bewusstseinsstörung oder -eintrübung in den Hintergrund tritt. Diese Verschiebung in Richtung Aufmerksamkeit war der Erkenntnis geschuldet, dass das Konstrukt Bewusstsein objektiv schwierig zu erfassen war. In den Diagnosekriterien des DSM-V ist der Begriff des Bewusstseins nicht mehr enthalten (Tabelle 6, Kriterium A)<sup>60</sup>.

Delir ist nun in Bezug auf seine kognitiven Merkmale restriktiver definiert, das Niveau der Erregung (arousal), welches in früheren DSM-Kriterien enthalten war, wurde entfernt.

Darüber hinaus wird in Kriterium D neu definiert, dass die Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit oder Störungen der Kognition nicht im Kontext eines stark reduzierten Erregungszustandes, wie Koma, auftreten dürfen<sup>60</sup>.

Zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Studie, war der DSM-IV Grundlage der verwendeten, validierten Fragebögen.

## 1.5.2 Inzidenz und Folgen des Delirs

Die Inzidenz des Delirs bei intensivmedizinisch versorgten Patienten reicht in der Literatur von 16% bis 80%<sup>42,51-57</sup>. Unterschiede in der Inzidenz sind insbesondere durch die jeweilig untersuchten Patientenkohorten, deren Grunderkrankungen und Krankheitschwere begründet. Während die Delir-Inzidenz bei nicht beatmeten intensivpflichtigen Patienten bei 19,8-20% liegt<sup>57,62</sup>, zeigen sich bei beatmeten Patienten auf Intensivstation und mit steigender Zahl an Beatmungstagen wesentlich höhere Auftretenswahrscheinlichkeiten von 53,8%-83,8%<sup>57,63-67</sup>. Die Diagnose eines Delirs auf Intensivstation ist von großer Bedeutung, da das Auftreten eines Delirs mit längerer Beatmungsdauer, verlängertem Aufenthalt auf Intensivstation, verlängerter Krankenhausliegezeit, körperlichen Einschränkungen, höherer Sterblichkeit auf Intensivstation sowie im Krankenhaus, kognitiver Beeinträchtigung bei Entlassung sowie Einschränkungen im kognitiven Langzeitergebnis assoziiert ist<sup>5, 42-44, 46, 63,67-71</sup>.

Die Behandlung eines beatmeten Patienten mit Delir auf Intensivstation führt sowohl zu erhöhten intensivmedizinischen Behandlungskosten als auch höheren Gesamtausgaben für einen Krankenhausaufenthalt<sup>72</sup>. Auch auf nicht-intensivmedizinischen Stationen geht das Auftreten eines Delirs mit erhöhtem Pflegeaufwand und höheren Kosten einher<sup>73</sup>.

Die Bedeutung einer möglichen Vermeidung deliranter Zustände, guter Früherkennung und Behandlung wird auch durch die Tatsache deutlich, dass Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthaltes ein Delir entwickelten, auch nach Entlassung eine erhöhte 12-Monats-Sterblichkeit gegenüber Patienten, die nicht an einem Delir litten, aufweisen<sup>74</sup>. In einer Veröffentlichung von Pisani, et al. konnte gezeigt werden, dass die 12-Monats-Mortalität in Abhängigkeit von der Anzahl an Delir-Tagen auf Intensivstation ansteigt<sup>75</sup>.

### 1.5.3 Subtypen des Delirs

Beim Auftreten eines Delirs sind motorische Subtypen zu beobachten: Hierbei wird zwischen hyperaktivem- sowie hypoaktivem Delir unterschieden<sup>76</sup>.

**Hyperaktives Delir:** Patienten mit hyperaktivem Delir präsentieren sich häufig mit Agitiertheit, Unruhezuständen, Halluzinationen, vegetativen und wahnhaften Symptomen. Zusätzlich problematisch bei dieser Patientengruppe kann der Versuch des selbständigen Entfernens medizinischer Gerätschaften, venöser Zugänge, liegender Katheter und Überwachungsrichtungen sein<sup>77</sup>. Patienten mit hyperaktivem Delir erfordern also aufgrund möglicher Selbstgefährdung, nicht zuletzt durch ungewollte Extubation und damit verbundenem Aspirations- und Pneumonierisiko, einer intensiven Überwachung und Betreuung durch medizinisches Personal.

**Hypoaktives Delir:** Ein hypoaktives Delir zeigt sich durch Affektverflachung, Lethargie, Schläfrigkeit, Apathie, verminderten Antrieb, herabgesetzte Reaktionsfähigkeit und verringerte Motorik<sup>77</sup>. Bei Patienten mit hypoaktivem Delir besteht daher das Risiko, dass ein Delir übersehen wird, da diese häufig regungslos im Bett liegen und infolge dessen nicht als Problemfall erfasst werden. Gerade bei dieser Patientengruppe ist das leitliniengerechte, regelmäßige Delir- Screening durch geschultes Pflegepersonal mindestens alle 8 Stunden bzw. einmal pro Schicht besonders wichtig, da andernfalls ein deliranter Patient möglicherweise nicht als solcher erfasst wird.

Mischtypen, bei denen Patienten fluktuierende Symptome beider Qualitäten (hyper- und hypoaktiv) zeigen, sind ebenfalls beobachtet worden<sup>76</sup>. Zusätzlich wird auf Intensivstationen das Auftreten des subsyndromalen Delirs beschrieben<sup>78</sup>.

**Subsyndromales Delir:** Von einem subsyndromalen Delir kann bei Patienten auf Intensivstation gesprochen werden, wenn zwar die Diagnosekriterien eines Delirs nicht komplett erfüllt sind, jedoch auch kein neurologisch-psychischer Normalbefund vorliegt. Beim Auftreten von ein bis drei der folgenden Symptome kann hierbei diese Diagnose gestellt werden:

Konzentrationsminderung, Denkzerfahrenheit, Ängstlichkeit, Unruhe, Schläfrigkeit, Reizbarkeit und das Auftreten von Alpträumen<sup>78</sup>.

#### **1.5.4 Risikofaktoren für ein Delir auf Intensivstation**

Zaal, et al. identifizieren in einer Metaanalyse aus 33 eingeschlossenen Studien zehn Risikofaktoren mit starkem Evidenzgrad für das Auftreten eines Delirs. Prädisponierende Faktoren für das Auftreten eines Delirs auf Intensivstation sind: höheres Alter, vorbestehende Demenz, arterielle Hypertonie<sup>79</sup>. Weitere identifizierte Variablen mit positiver Assoziation für das Auftreten eines Delirs sind: Akute Erkrankungen mit Komafolge, Krankheitsschwere (erhoben mittels: "Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II"(APACHE II))<sup>68</sup>, vormals aufgetretenes Delir, notfallchirurgische Eingriffe, Beatmung auf Intensivstation, (Poly-) Trauma sowie metabolische Azidose. Mit moderatem Evidenzgrad wird Organversagen als Faktor beschrieben. Als Variable, die das Risiko für ein Delir verringert, wurde die Verwendung des  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten Dexmedetomidine, welcher zur Behandlung der vegetativen Symptomatik eines Delirs zum Einsatz kommt, verzeichnet. Maldonado, et al. zeigten unter Dexmedetomidine eine Verringerung der Delir-Inzidenz auf 8% im Vergleich zu 50% bei Patienten, die mit Propofol oder Midazolam sediert wurden<sup>65</sup>. Der Einfluss viel diskutierter weiterer Faktoren wie die Medikation mit Benzodiazepinen<sup>80</sup>, Analgosedativa, Opiaten, Propofol, sowie der Noxen bei C2-Abusus und Nikotin-Konsum, ist bei bislang uneindeutiger Studienlage nicht abschließend geklärt<sup>79</sup>.

## 1.6 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ambulant erworbene Pneumonie (CAP) ist ein häufiges Krankheitsbild. Langzeitfolgen nach einer CAP sind wenig untersucht. Untersuchungen zu möglichen Unterschieden im Langzeitergebnis zwischen bakterieller und viraler CAP mit ARDS liegen nach unserer Kenntnis bisher ebenso wenig vor<sup>1,2</sup>. Zahlreiche Untersuchungen von Patienten mit ARDS aller Ätiologien zeigen erhebliche Langzeitfolgen auf<sup>5, 8, 35, 39–41, 50,81</sup>. Auch die Delir-Inzidenz, Delir-Dauer und Langzeitfolgen nach intensivmedizinischer Behandlung dieses Patientenkollektivs sind wenig untersucht. Eigene Voruntersuchungen von Patienten mit H1N1-Infektion und ARDS im Vergleich zu Patienten mit einer ambulant erworbenen bakteriellen Pneumonie belegen deutliche Unterschiede im klinischen Verlauf, die auch zu Unterschieden im Langzeitergebnis beitragen könnten. So wiesen Patienten mit H1N1 im Vergleich zu non-H1N1 länger anhaltende Oxygenierungsstörungen, eine höhere Anwendungsrate und Dauer von extrakorporalen Lungenersatzverfahren, eine längere ITS-Verweildauer und eine längere Beatmungsdauer auf<sup>37</sup>. Weiterhin gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Auftreten von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen wie Delir im Zusammenhang mit der antiviralen Therapie mit Oseltamivir<sup>3,4</sup>.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher bei Patienten mit ARDS infolge einer H1N1-Infektion im Vergleich zu Patienten mit ARDS auf dem Boden einer bakteriellen CAP in einer prospektiv durchgeführten Follow-up-Untersuchung die Lungenfunktion, die kognitive Funktion, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und soziodemographische Parameter wie die Rückkehr in die Berufstätigkeit untersucht. Retrospektiv wurden bei diesen Patienten das Auftreten von Risikofaktoren für das Langzeitergebnis wie das Auftreten und die Dauer des Delirs während des intensivmedizinischen Aufenthaltes verglichen.

Folgende Hypothesen sollten dabei überprüft werden:

1. Patienten mit H1N1-ARDS und antiviraler Behandlung mit Oseltamivir haben eine höhere Delir-Inzidenz und/oder eine längere Delir-Dauer im Vergleich zu Patienten mit non-H1N1-ARDS.
2. Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie mit ARDS haben auch vier Jahre nach ITS-Behandlung kognitive Einschränkungen.
3. Patienten mit H1N1-ARDS weisen stärkere kognitive Einschränkungen auf als Patienten mit non-H1N1-ARDS.

4. Die Dauer des Delirs während der intensivmedizinischen Behandlung korreliert mit dem Auftreten von kognitiven Einschränkungen als Langzeitfolge.
5. Die Lungenfunktion ist bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und ARDS im Vergleich zur Altersnorm reduziert.
  - 5.a. Die Lungenfunktion ist bei Patienten nach H1N1-ARDS stärker reduziert als bei non-H1N1-ARDS.
6. Die subjektiv wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei ARDS-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung reduziert.
  - 6.a. Die subjektiv wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei Patienten mit H1N1-ARDS im Vergleich zu non-H1N1-ARDS reduziert.
7. sCAP mit ARDS führt zu Einschränkungen der Berufstätigkeit im Langzeitergebnis.

## 2 Methodik

Diese Monographie ist Teil einer klinischen Studie zum Langzeitergebnis bei Patienten mit akutem Lungenversagen (ARDS) als Folge einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)<sup>82</sup>.

Die Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Ethikantrag: EA 1/123/13) und die Studie im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS 00011913). Von den Probanden wurde im Vorfeld der Follow-up Untersuchung eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Unsere Patienten waren bereits bezüglich atemmechanischer Unterschiede, Behandlungsintensität, der Indikation zum Einsatz von extrakorporalen Lungenersatzverfahren (ECMO und ECLA, extracorporeal membrane oxygenation bzw. extracorporeal lung assist) sowie der Sterblichkeitsrate retrospektiv untersucht und publiziert<sup>37</sup>.

Im Zeitraum von 01. Januar 2009 bis 31. Dezember 2010 wurden 64 Patienten an der Charité am Zentrum zur Behandlung von Patienten mit akutem Lungenversagen als Folge einer schweren CAP behandelt. Von diesen 64 Patienten überlebten 42 Patienten und konnten von der Intensivstation entlassen werden.

In einem ersten Schritt wurden zusätzlich zu den bereits vorliegenden Daten aus der Voruntersuchung (siehe oben) weitere klinische Parameter für den Zeitraum während des Intensivstationsaufenthaltes erhoben und ausgewertet (vgl. Kapitel: 2.2- 2.4).

Im zweiten Schritt führten wir eine Follow-up Untersuchung durch (N=23), um das Langzeitergebnis in der kognitiven- und der körperlichen Leistungsfähigkeit (Lungenfunktion, arteriellen-BGA) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Beschäftigungsstatus zu analysieren (vgl. Kapitel: 2.5-2.9).

### 2.1 Patientenkohorte

Wir untersuchten die 42 überlebende Patienten, die wegen eines akuten Lungenversagens (ARDS) auf dem Boden einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP), als Folge einer H1N1-Virus-Pneumonie (H1N1-Patienten) oder aber einer bakteriellen sCAP (non-H1N1-Patienten), auf der Station 8i am Campus Virchow-Klinikum der Charité therapiert wurden<sup>37</sup>. Die Station 8i ist eine 14-Betten Intensivtherapiestation (ITS) und spezialisiertes Zentrum zur Behandlung des akuten Lungenversagens. Die Station bietet mit der Möglichkeit der Anwendung von pumpenbetriebenen und arterio-venösen extrakorporalen

Lungenersatzverfahren (ECMO und pECLA) besondere Optionen zur Behandlung des schweren Lungenversagens.

Einschlusskriterium für unsere Untersuchung war Überleben nach Entlassung von der Intensivstation von mehr als 24 Monaten.

Ausschlusskriterien waren eine mangelnde Patienteneinwilligung, vorbestehende schwere psychiatrische Erkrankungen, andere Virus-Infektionen als Ursache einer sCAP sowie Minderjährigkeit zum Zeitpunkt des Intensivstationsaufenthaltes. Im Rahmen des Aufnahmeprozesses bei Intensivstationsaufenthalt zwischen 01.01.2009 und 31.10.2010 wurde bei den Patienten eine umfassende Erregerdiagnostik durchgeführt. Zusätzlich zur Abklärung von bakteriellen Erregern wurden die Patienten mittels Polymerase- Kettenreaktion (PCR) auch auf Viren als Auslöser ihres ARDS untersucht. Patienten mit positivem Nachweis von Influenza A(H1N1)pdm09 wurden der Gruppe H1N1-Patienten, Patienten mit negativem Nachweis der Gruppe non-H1N1-Patienten, zugeordnet. Von den Patienten wurde in einem Anschreiben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie eingeholt.

Die umfangreiche Follow-up-Untersuchung fand zwischen November 2013 und April 2014 im Virchow-Klinikum der Charité statt. Es wurde ein Zeitpunkt für dieses Untersuchung mindestens 24 Monate nach Entlassung von der ITS gewählt, da es in der Literatur Hinweise dafür gibt, dass kognitive Einschränkungen innerhalb der ersten 12 Monate nach Entlassung Rückbildungstendenzen zeigen, diese allerdings innerhalb der darauffolgenden 12 Monate stagnieren<sup>39-41</sup>. Die Follow-up-Untersuchung setzte sich zu aus vorab geschickten Fragebögen (siehe unten) und einer ca. 2-stündigen neurokognitiven Testung inklusive Fragebögen sowie einer etwa 30- minütigen Untersuchung der körperlichen Leistungsfähigkeit zusammen. Für die kognitive Testung wurde zusätzlich eine altersparallelisierte Kontrollgruppe rekrutiert (vgl. Kapitel 3.1., Abb. 1).

### **2.1.1 Kontrollgruppe**

Um einen Vergleich der kognitiven Testung mit einer Normalpopulation zu ermöglichen, wurde eine altersparallelisierte Kontrollgruppe von 20 gesunden Personen als Normstichprobe rekrutiert. Die Untersuchung dieser Gruppe umfasste: Fragebogen zur Person und zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, Untertests der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), den verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), Stoop-Farb-Wort-Interferenztest sowie den Wortschatztest (WST). Von diesen 20 Personen der



Kontrollgruppendaten wurden acht aus einer bereits bestehenden Population der Klinik extrahiert und 12 Datensätze neu erhoben<sup>83</sup>.

## 2.2 Datenerhebung

Alle erhobenen Parameter sowie durchgeführten Testverfahren und der jeweilige Zeitpunkt der Datenerhebung können aus Tabelle 7 entnommen werden. Zur Verwendung der klinischen Routinedaten (Zeitpunkte der Datenerhebung 1-4) für diese Studie wurde entsprechend dem „Datenschutzkonzept für die datenbankbasierte Auswertung von klinischen Routinedaten für Studienzwecke der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin CCM/CVK“ verfahren und diese retrospektiv aus dem Patientendatenmanagementsystem entnommen.

**Tabelle 7: Übersicht über die aus digitalen Patientenakten extrahierten Parameter, durchgeführte Testverfahren und den jeweiligen Zeitpunkt der Datenerhebung:**

Parameter		Zeitpunkt der Datenerhebung
Demographische Daten	Erhoben: Geschlecht, Alter [Jahre]	1
Diagnosen	Vorerkrankungen, ARDS-Ursache (H1N1, non-H1N1)	1, 4
Zeitliche Angaben zum Aufenthalt im ARDS-Zentrum der Charité	Aufenthaltsdauer ITS [d], Aufenthaltsdauer im Krankenhaus [d], Beatmungsdauer [d]	4
Krankheitsschweregrad	SAPS II, SOFA, APACHE II	1, 2
Delirscores	CAM-ICU, DDS	3
Sedierungsscore	RASS	3
Einsatz extrakorporaler Lungenersatzverfahren	pECLA/ECMO	4

Antivirale Medikation mit Oseltamivir (Tamiflu®)	Mittlere Dosis über den Tag, kumulative Dosis	3
Aktuelle soziodemographische Daten	Fragebogen zur Person	5
Prämorbid Intelligenz	Wortschatztest (WST)	5
Motorische Fähigkeiten, visuelles-, räumliches Gedächtnis und Aufmerksamkeit	CANTAB (MOT, PRM, CRT, SRM)	5
Verbal- deklaratives Kurz- und Langzeitgedächtnis	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	5
Exekutivfunktionen	Stroop-Farb-Wort-Interferenztest	5
Subjektiv wahrgenommene, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)	SF-12	5
Körperliche Leistungsfähigkeit	Lungenfunktion, arterielle Blutgasanalyse	5

*Anmerkung: Zeitpunkt der Datenerhebung: 1 = einmalig bei Aufnahme, 2 = Aufnahmetag plus 10 Behandlungstage auf Intensivstation der Charité, 3 = täglich während des gesamten Aufenthaltes auf Intensivstation der Charité, 4 = direkt nach Abschluss der Therapie auf Intensivstation der Charité, 5 = Follow-up. SAPSII= Simplified acute Physiology Score II, SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II= Acute Physiology and chronic Health Evaluation II, CAM- ICU= Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit, DDS= Delirium Detection Scale, RASS= Richmond Agitation-Sedation Scale, pECLA= pumpless Extracorporeal Lung Assist, ECMO= Extracorporeal Membrane Oxygenation, WST= Wortschatztest, CANTAB = Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, MOT = Motor screening test, PRM = pattern recognition memory, CRT = choice reaction time, SRM = spatial recognition memory, VLMT= Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, HRQoL= Health-Related Quality of Life, SF-12 = Short Form 12.*

## **2.3 Demographische und klinische Kenndaten, Scores der Krankheitsschwere, Daten zur medikamentösen Therapie**

Zum Vergleich der demographischen und klinischen Kenndaten der überlebenden ARDS-Patienten (N=42), zwischen den Subgruppen H1N1-Patienten (N=15) und non-H1N1-Patienten (N=27), sowie den Patienten, die nachuntersucht wurden (Follow-up-Patienten, N=23) und den überlebenden Patienten, die nicht nachuntersucht werden konnten (non-Follow-up-Patienten, N=19), wurden diese Daten aus der digitalen Patientenakte des Patientendatenmanagementsystems (PDMS) extrahiert (Tabelle 7, Zeitpunkte der Datenerhebung 1- 4). Das verwendete digitale PDMS beinhaltete die Anwendungen SAP R/3® (SAP NetWeaver, © SAP Deutschland AG & Co. KG, 69190 Walldorf) sowie eine elektronische Patientenkurve (COPRA®, COPRA System GmbH, Sasbachwalden). Die demographischen Daten beinhalteten Angaben zur Person (Geburtsdatum, Geschlecht), anamnestische Daten (Vorerkrankungen), Angaben zum Aufenthalt auf ITS der Charité (Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf ITS, Beatmungsdauer) und Daten zum unmittelbaren Behandlungsergebnis und der Art der Verlegung (Tod/Überleben). Diese Daten wurden von der medizinischen Dokumentations- Assistentin oder vom zuständigen Stationsarzt erhoben und täglich eingegeben. Die intensivmedizinischen Scores (SAPS II und APACHE II zur Bestimmung der Krankheitsschwere, SOFA zur Erfassung von Organversagen) wurden automatisiert aus dem Patientendatenmanagementsystem der Intensivstation COPRA® (COPRA System GmbH, Sasbachwalden) entnommen. SAPS II (Simplified Acute Physiologie Score II) -, APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) - und SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) - Score werden täglich vom zuständigen Stationsarzt eingegeben und sind vor dem Hintergrund der Berücksichtigung der Scores für die Intensivkomplexziffer zur Ermittlung des intensivmedizinischen Entgelts Gegenstand der täglichen Visite. Fehlende Eingaben zu den intensivmedizinischen Scores werden am Folgetag automatisch in COPRA® rückgemeldet und müssen nachgetragen werden. Die Gabe von Tamiflu® (Hersteller: Roche Pharma AG, Wirkstoff: Oseltamivir) zur medikamentösen Behandlung der Viruspneumonie wurde ebenfalls aus COPRA® automatisiert erfasst.

## 2.4 Erfassung des Sedierungsgrades, der Delir-Inzidenz und Delir-Dauer

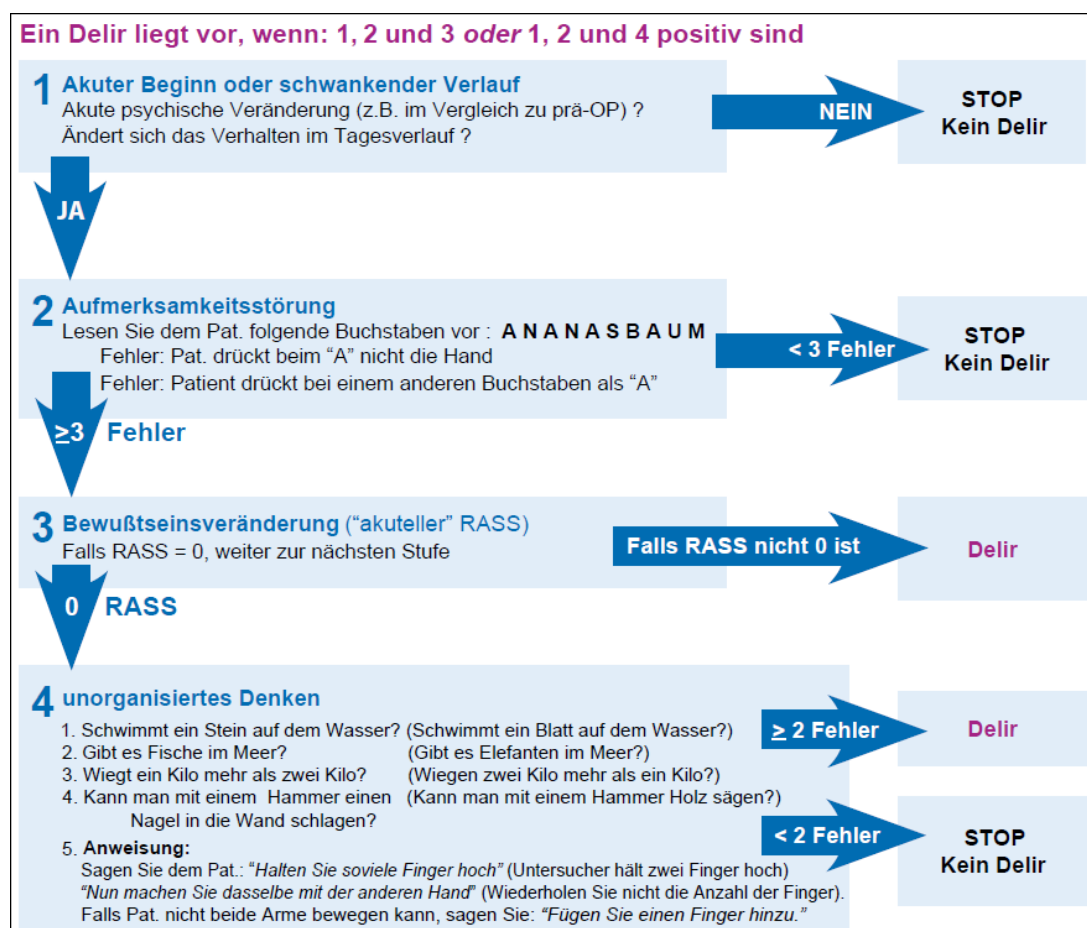
Zur Beurteilung der Sedierungstiefe wurde die "Richmond Agitation-Sedation Scale" (RASS) verwendet, welche für diesen Zweck den medizinischen Goldstandard in der Intensivmedizin darstellt und von der "Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine" (DAS-Taskforce) empfohlen wird<sup>84-86</sup>. Leitliniengerecht wurde der RASS während aller drei Schichten mindestens einmal pro Schicht von geschultem Intensivpflegepersonal erhoben<sup>87</sup>.

Tabelle 8: Die „Richmond Agitation and Sedation Scale“: RASS (nach Ely 2003, et al. und Sessler, et al. 2002<sup>85,86</sup>)

Score	Bezeichnung	Beschreibung
+4	sehr streitlustig	gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+3	sehr agitiert	aggressiv, zieht Drainagen und Katheter heraus
+2	agitiert	häufige ungezielte Bewegungen, kämpft gegen das Beatmungsgerät
+1	unruhig	ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder heftig
0	aufmerksam, ruhig	
-1	schläfrig	nicht ganz aufmerksam, aber erweckbar auf Ansprache (Augenöffnen und Augenkontakt $\geq 10$ sec)
-2	leichte Sedierung	kurzes Erwachen, Augenkontakt auf Ansprache $< 10$ sec.
-3	mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnen auf Ansprache, aber kein Augenkontakt
-4	tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnen durch Berührung
-5	nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder Berührung

*Anmerkung:* RASS= Richmond Agitation and Sedation Scale, Wert für die Einschätzung der Sedierungstiefe, wurde leitliniengerecht mindestens einmal pro Schicht von geschultem Intensivpflegepersonal erhoben. Der Zielwert für den "RASS" wird täglich vom zuständigen, diensthabenden Arzt festgelegt, In der Regel ist ein wacher, kooperativer Patient am Beatmungsgerät als Ziel festgelegt, wenn nicht aus medizinischen Gründen (wie z.B. das Vorliegen eines malignen Hirndrucks) eine tiefe Sedierung erforderlich ist.

Das Vorhandensein eines Delirs bei Patienten wurde täglich mittels der "Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit" (CAM-ICU) geprüft, welche für die klinische Routine ein valides und reliables Delirscreening-Instrument darstellt und auch in der „S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement“ für das Screening auf delirante Symptome empfohlen wird (vgl. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS - Leitlinie 2015), Empfehlung 4.11, Seite 24)<sup>64, 85,87–89</sup>. Mittels CAM-ICU kann im intensivmedizinischen Setting insbesondere bei beatmeten Patienten, bei denen die Kommunikation eingeschränkt ist, binnen 1-3 Minuten mit hoher Sensitivität (93-100%), Spezifität 98-100%) und Interrater-Reliabilität ( $\kappa = 0.96$ , 95% CI = 0.92 bis 0.99) auf das Vorliegen eines Delirs gescreent werden<sup>64</sup>. Für die Untersuchung auf ein Delir ist eine ausreichende Wachheit der Patienten notwendig. Daher war ein RASS-Score von  $\geq -2$  (Tabelle 8) Voraussetzung für die Untersuchung auf ein Delir mittels CAM-ICU (Abb. 1).



**Abb. 1: Confusion Assessment Method für Intensivstation (CAM-ICU), Flowsheet, (aus „Die „Confusion Assessment Method (CAM)“ für Intensivstationen (CAM-ICU): Übungsleitfaden“, Ely, et al. 2002 ©<sup>90</sup>), die Diagnosekriterien für ein Delir nach DSM-IV werden standardisiert in der Reihenfolge 1-4 beurteilt<sup>89</sup>, RASS= Richmond Agitation Sedation Scale.**

Die Schwere eines aufgetretenen Delirs wurde mittels "Delirium Detection Scale" (DDS) ermittelt. Zur Erhebung dieses Scores werden je nach Ausprägung die 5 Dimensionen Orientierung, Halluzinationen, Agitation, Angst, Schweißausbrüche mit jeweils 0, 1, 4 oder 7 Punkten bewertet und zu einer Summe zusammengefasst. Ein Score von mehr als 7 Punkten spricht für das Vorliegen eines Delirs (Abb. 2)<sup>91</sup>.

<b>Orientierung</b>	<input type="checkbox"/> 0: orientiert zu Person, Ort, Zeit, Fähigkeit zur Konzentration <input type="checkbox"/> 1: nicht sicher orientiert zu Ort/Zeit, Unfähigkeit zur Konzentration <input type="checkbox"/> 4: nicht orientiert zu Ort und oder Zeit <input type="checkbox"/> 7: nicht orientiert zu Ort, Zeit und Person
<b>Halluzinationen</b>	<input type="checkbox"/> 0: normale Aktivität <input type="checkbox"/> 1: gelegentlich leichte Halluzinationen <input type="checkbox"/> 4: permanent leichte Halluzinationen <input type="checkbox"/> 7: permanent schwere Halluzinationen
<b>Agitation</b>	<input type="checkbox"/> 0: normale Aktivität <input type="checkbox"/> 1: leicht gesteigerte Aktivität <input type="checkbox"/> 4: moderate Unruhe <input type="checkbox"/> 7: schwere unruhe
<b>Angst</b>	<input type="checkbox"/> 0: keine <input type="checkbox"/> 1: leichte Angst <input type="checkbox"/> 4: gelegentlich moderate Angst <input type="checkbox"/> 7: Panikattacken
<b>Schweißausbrüche</b>	<input type="checkbox"/> 0: keine <input type="checkbox"/> 1: meist unbemerkt, v.a. Hände <input type="checkbox"/> 4: Schweißperlen auf der Stirn <input type="checkbox"/> 7: starkes Schwitzen
<b>Summe</b>	
<b>Delir</b>	> 7                      ≤ 7 <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Abb. 2: Delirium Detection Score (DDS), (aus S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015) - Addendum -, modifiziert nach Otter, et al. 2005<sup>91,92</sup>, Ausprägung der 5 Dimensionen Orientierung, Halluzinationen, Agitation, Angst, Schweißausbrüche werden mit jeweils 0, 1, 4 oder 7 Punkten bewertet und zu einer Summe zusammengefasst. Ein Score von mehr als 7 Punkten spricht für das Vorliegen eines Delirs.

Die drei Scores (RASS, CAM-ICU, DDS) wurden von geschultem Intensivpflegepersonal während aller drei Schichten leitliniengerecht einmal pro Schicht erhoben (vgl. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS - Leitlinie 2015), Seite 13)<sup>87</sup>. Der Score zur Einschätzung der Sedierungstiefe (RASS) sowie die Delir-Scores (CAM-ICU, DDS) wurden automatisiert aus dem Patientendatenmanagementsystem der Intensivstation COPRA® (COPRA System GmbH, Sasbachwalden) entnommen und im Rahmen der Studie auf Plausibilität überprüft. Das Vorhandensein eines Delirs wurde bei Vorliegen eines positiven CAM-ICU und/oder DDS-Score über 7 Punkten definiert, wobei die Patienten entsprechend den Definitionen für eine Untersuchung auf ein Delir eine ausreichende Wachheit mit einem RASS-Score von  $\geq -2$  aufweisen mussten.

## 2.5 Untersuchungsablauf der Nachuntersuchung

Überlebend entlassene Patienten wurden über den Postweg über die Studie informiert mit der Bitte, sich für die Vereinbarung eines Termins telefonisch im Klinikum zu melden. Bei nicht zustellbaren Anschreiben (unbekannt verzogen) wurde die aktuelle Adresse über den Service des Einwohnermeldeamtes beantragt und das Anschreiben erneut an die neue Adresse gesandt. Die im Anschreiben enthaltenen Fragebögen (Fragebogen zur Person und zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-12)) sowie die schriftliche Patienteneinwilligung wurden gemeinsam mit den Patienten am Tag der Nachuntersuchung im Klinikum auf Vollständigkeit geprüft. Zur Einschätzung der prämorbidem Intelligenz wurde der Wortschatztest (WST) zum Ausfüllen vorgelegt. Die kognitive Testung erfolgte mittels Untertests der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Diese enthält Tests, die Rückschlüsse auf motorische Reaktionsgeschwindigkeit, visuelles Gedächtnis, Aufmerksamkeitsspanne und das räumliche Gedächtnis zulassen. Hierbei wurden die Tests in Anlehnung an die Testbatterie POCD (Postoperative cognitive dysfunction) ausgewählt. Die Testbatterie setzt sich zusammen aus motorischem Reaktionstest (MOT), Mustermerkfähigkeitstest (PRM), Entscheidungszeitlatenztest (CRT) und einen räumlichen Merkfähigkeitstest (SRM). Zusätzlich wurden ein verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) und der Stroop- Farb- Wort- Interferenztest (SFWT) durchgeführt. Im Anschluss an die etwa zweistündige neuropsychologische Testung wurde die Lungenfunktion mittels Spirometer erfasst, sowie eine arterielle Blutgasanalyse entnommen. Die gesamte Untersuchungsdauer pro Patient betrug im Durchschnitt etwa 2,5 Stunden.

## **2.6 Langzeitfolgen im Alltag und Beruf - Soziodemographische Daten**

Um Langzeitfolgen im Berufsleben und Alltag der Patienten zu beurteilen, wurden aktuelle soziodemographische Daten mittels eines "Fragebogens zur Person und zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung" erfasst. Dieser enthielt folgende Items: Geschlecht, Geburtsdatum, ethnische Zugehörigkeit, Familienstand, Wohnsituation, Schulabschluss, derzeitiger beruflicher Status, Art der Erwerbstätigkeit, Gehfähigkeit, Hilfsbedürftigkeit im Alltag, Fragen nach weiteren schwerwiegenden Erkrankungen im Erwachsenenalter und die Art und Regelmäßigkeit sportlicher Betätigung vor Behandlung auf Intensivstation. Der berufliche Status wurde unterteilt in: Vollzeit erwerbstätig, Teilzeit erwerbstätig, in Ausbildung/Studium, arbeitslos, sonstiges, in Altersrente/Pension und erwerbsunfähig auf Dauer. Die aktuelle Gesetzeslage des Sozialgesetzbuches sieht diesen Status (Erwerbsunfähigkeit auf Dauer) für Versicherte vor, "die wegen Krankheit oder Behinderung auf nicht absehbare Zeit außerstande sind, unter den üblichen Bedingungen des allgemeinen Arbeitsmarktes mindestens drei Stunden täglich erwerbstätig zu sein, [...] [oder] wegen Art oder Schwere der Behinderung nicht auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt tätig sein können" (vgl. § 43, Sozialgesetzbuch VI)<sup>93</sup>.

## **2.7 Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit und prämorbidem Intelligenz**

Die kognitive Leistungsfähigkeit setzt sich aus verschiedenen Subdimensionen zusammen. Wesentliche Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit wurden mittels unterschiedlicher validierter neurokognitiver Tests erhoben. Weiterhin wurde mit einem hierfür validierten Test das Intelligenzniveau auf der IQ-Skala als prämorbidem Intelligenz vor stattgehabtem ARDS geschätzt.

### **2.7.1 Einschätzung der prämorbidem Intelligenz - Wortschatztest (WST)**

Die Einschätzung der prämorbidem Intelligenz war relevant, um in der Follow-up-Gruppe eine prämorbidem unterdurchschnittliche Intelligenz als Selektionsbias auszuschließen. Eine Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit in den gemessenen Subdimensionen sollte nicht auf ein bei den Patienten schon vor dem ARDS bestehendes niedriges Intelligenzniveau unterhalb der Norm ( $100 \pm 15$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) zurückführbar sein.



Zur Einschätzung der prämorbidem Intelligenz wurde der Wortschatztest-Version A (WST-A) durchgeführt, welcher hierfür validiert ist. Dieser besteht aus 42 Items, im Folgenden Zielwörter genannt. Jedes Zielwort ist in einer Zeile mit weiteren 5 Buchstabenkombinationen angeordnet, die in der deutschen Sprache nicht existieren und bei denen es sich also nicht um tatsächliche Worte handelt. Der Proband wird aufgefordert, in jeder der 42 Zeilen das richtige Wort zu markieren. Die Schwierigkeit der Zielwörter ist hierbei ansteigend. Anhand der für diesen Test zur Verfügung stehenden Normstichprobe konnte auf der Basis der Test-Rohpunktwerte ein Wert auf der IQ- Skala für jeden Patienten ermittelt werden<sup>94</sup>. Eine leichte Intelligenzminderung ist nach ICD- 10 (Kapitel 5, F70.-) für den Bereich zwischen 50 bis 69 IQ- Punkten definiert<sup>95</sup>.

### **2.7.2 Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)**

Die Beurteilung von Subdimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit erfolgte mittels Untertests der CANTAB<sup>96-98</sup>. Hierbei handelt es sich um eine computergesteuerte kognitive Testung mittels Touchscreen. Diese enthält Tests, die Rückschlüsse auf die motorische Reaktionsgeschwindigkeit, visuelles Gedächtnis (Mustererkennung), Aufmerksamkeitsspanne und das räumliche Gedächtnis zulassen. Folgende fünf CANTAB Untertests, die sich in der POCD-Untersuchung bewährt haben und für das untersuchte Patientenkollektiv gut anwendbar sind, wurden durchgeführt<sup>83</sup>: Der motorische Reaktionstest (MOT), bei dem Geschwindigkeit und Genauigkeit als Maß für die motorischen Fähigkeiten gemessen werden. Beim Mustermerkfähigkeitstest (PRM) wird das visuelle Gedächtnis mittels Mustererkennung getestet. Den Probanden wird während einer ersten Phase eine zu erinnernde Anzahl an wenig assoziativen Mustern präsentiert. In der Erinnerungsphase müssen sie sich anschließend wiederholt für das tatsächlich zuvor präsentierte Muster (Zielreiz) zwischen zwei präsentierten Mustern entscheiden. Die Wiedererkennungstestung wurde zur Erfassung von Parametern für visuelles Kurz- und Langzeitgedächtnis zu zwei zeitlich versetzten Zeitpunkten durchgeführt: direkt nach Mustereinprägungsphase (PRM 1) und 20 Minuten nach dieser (PRM 2). Zwischen diesen beiden PRM-Testungen wurde mittels Entscheidungszeitlatenztest (CRT) die Aufmerksamkeitsspanne erfasst und der räumliche Merkfähigkeitstest (SRM) durchgeführt. Beim räumlichen Merkfähigkeitstest müssen sich Probanden ähnlich wie beim PRM zwischen zwei präsentierten Reizen für den richtigen zuvor schon einmal präsentierten Reiz entscheiden. Es werden hierzu an verschiedenen Stellen des Bildschirms Quadrate präsentiert an deren Lokalisation sich der Proband im Anschluss erinnern muss. Zur Erfassung der

Aufmerksamkeitspanne (CRT) werden dem Patienten, über einen Zeitraum von 7 Minuten, auf dem Bildschirm in variierenden zeitlichen Abständen Pfeile präsentiert, die entweder zur rechten oder linken Bildschirmseite zeigen. Bei einem Pfeil nach links muss der Patient so schnell wie möglich mit der linken Hand eine Taste betätigen, erscheint ein Pfeil zur rechten Bildschirmseite gilt dies für die rechte Hand. Bei allen Tests wurde sowohl die Reaktionszeit als auch die Fehlerrate (korrekte Antworten in %) bestimmt<sup>96-98</sup>.

### 2.7.3 Verbal-deklaratives Kurz- und Langzeitgedächtnis - Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Die Fähigkeit, sich Worte einzuprägen und diese zu einem späteren Zeitpunkt aus dem Gedächtnis abrufen zu können, hat für Patienten eine große Alltagsrelevanz. Um die Leistungsfähigkeit des verbal deklarativen Gedächtnisses der Patienten zu untersuchen, wurde der VLMT durchgeführt, der auf dem "Rey´s auditory recall of words" basiert<sup>99</sup>. Hierzu wurden den Probanden nacheinander 15 Wörter über einen Bildschirm in schwarzer Schrift auf weißem Hintergrund visuell präsentiert. Direkt im Anschluss an den letzten der 15 Stimuli wurden die Probanden aufgefordert, so viele der gelesenen Wörter wie möglich zu reproduzieren, wobei die Reihenfolge keine Rolle spielte (verbal-deklaratives-Kurzzeitgedächtnis). Es wurden drei Lerndurchgänge mit der identischen Wortliste durchgeführt, wobei nach jedem Durchlauf die maximal erinnerte Wortanzahl reproduziert werden sollte, auch wenn diese schon bei einem vorherigen Durchlauf genannt wurden (T1-T3). Ein vierter Erinnerungsdurchlauf wurde nach 20 Minuten durchgeführt, ohne dass die Wortliste noch einmal präsentiert wurde (verbal-deklaratives- Langzeitgedächtnis, T4). Zu jedem der vier Erinnerungszeitpunkte wurde jeweils die Anzahl der korrekt (null bis maximal fünfzehn) reproduzierten und falschen (null bis theoretisch unendlich) genannten Wörter gemessen (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Testbogen: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)**

Wortliste	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch	später Versuch
Teller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Löwe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gitarre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ring	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bleistift	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wasser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Treppe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Koffer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flugzeug	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traube	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Berg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anzahl richtig erinnerter Wörter (1-15)				
Anzahl zusätzlich genannter falscher Wörter				

*Anmerkung:* Testbogen: 1. - 3. Versuch (T1-T3): verbal-deklaratives Kurzzeitgedächtnis, 4. Versuch (T4): verbal-deklaratives Langzeitgedächtnis; Beim VLMT werden die 15 Testwörter zunächst visuell dargeboten, im Anschluss müssen diese von den Probanden aus dem Gedächtnis benannt werden, die Reihenfolge in der die Wörter erinnert werden spielt hierbei keine Rolle.

## 2.7.4 Exekutivfunktionen - Stroop-Farb-Wort-Interferenztest (SFWT)

Die Fähigkeit eine dominante Stimulus-Reaktion zu unterdrücken und somit Handlungsimpulse zu kontrollieren setzt ein hohes Maß an fokussierter Aufmerksamkeit und Konzentrationsvermögen voraus und stellt eine anspruchsvolle kognitive Leistung dar. Das Vermögen zur kognitiven Hemmung ist als Teil der Exekutivfunktionen im gesamten Alltag eine relevante kognitive Leistung. Exekutivfunktionen umfassen eine ganze Reihe kognitiver Fähigkeiten, die es uns ermöglichen Informationen aufzunehmen, diese zu analysieren, zu bewerten, Regeln zu befolgen und Entscheidungen zu treffen<sup>100</sup>. Exekutivdysfunktion können sich zum Beispiel in einer defizitären Handlungsplanung widerspiegeln und ein großes Hindernis für die Rückkehr auf ein prämorbidem Niveau sozioökonomischen Funktionierens darstellen<sup>100</sup>.

Als Maß für diese Fähigkeit, wurde der Stroop-Farb-Wort-Interferenztest durchgeführt, welcher in der Kognitionsforschung für diese Domäne seit Erstveröffentlichung im Jahr 1935 einen der meist angewandten Tests darstellt<sup>101</sup>.

Dieser beinhaltet 3 sich voneinander unterscheidende Durchläufe und erfasst selektive Aufmerksamkeit, kognitive Hemmung und kognitive Flexibilität der Probanden<sup>101</sup>. Im ersten Durchlauf (T1=Lesegeschwindigkeit) mussten Farbwörter in schwarz gedruckter Schrift so schnell und korrekt wie möglich vorgelesen werden. Hierbei wird die reine Lesefähigkeit und Geschwindigkeit des Probanden erfasst. Im zweiten Teil (T2=Farberkennung) wurden, ebenfalls so schnell und korrekt wie möglich, die gleiche Anzahl farbiger Rechtecke nacheinander von den Probanden benannt, wobei die Farberkennung getestet wird. Schließlich sollten im dritten Durchgang (T3=Exekutivfunktion) die sich von den abgebildeten Wörtern

unterscheidenden Druckfarben, in denen Farbwörter abgebildet waren, mit größtmöglicher Geschwindigkeit und Genauigkeit benannt werden. Hierbei muss das automatische Vorlesen der inkongruenten Farbwörter (z.B. das Wort "gelb" in roter Farbe gedruckt) unterdrückt werden (kognitive Hemmung), was Rückschlüsse auf die Fähigkeit der Unterdrückung einer dominanten Stimulus-Reaktion zulässt (kognitive Flexibilität). Es wurde jeweils die benötigte Zeit und die Fehleranzahl der Probanden erfasst (Abb. 3).

Um ein vergleichbares Maß für die Fähigkeit der kognitiven Hemmung einer dominante Stimulus-Reaktion zu erhalten, wurde in Anlehnung an Valentijn, et al. 2005 aus den erreichten Zeiten der drei Durchläufe ein Interferenz-Score berechnet:  $\text{Interferenz} = \text{Stroop III} - [(\text{Stroop I} + \text{Stroop II}) / 2]$ <sup>102</sup>. Je höher dieser Score, desto schlechter ist der Patient darin einen gewohnten Handlungsimpuls (Vorlesen des Wortes) zu unterdrücken.

Stroop-Test (Test zur Farb-Wort-Interferenz)										Fehlerzahl (gesamt)	Zeit (min/s/ms)
<b>Teil A: Farbwörter lesen (zeilenweise)</b>											_/_/_
blau	blau	gelb	grün	rot	blau	gelb	gelb	grün	gelb		
rot	rot	grün	rot	grün	rot	blau	blau	grün	rot		
gelb	grün	gelb	gelb	grün	rot	rot	grün	gelb	rot		
blau	gelb	blau	blau	gelb	grün	blau	blau	grün	rot		
<b>Teil B: Farben benennen (zeilenweise)</b>											_/_/_
grün	rot	gelb	gelb	rot	blau	grün	blau	blau	gelb		
gelb	rot	blau	gelb	blau	grün	rot	blau	grün	rot		
blau	gelb	grün	blau	rot	gelb	grün	rot	grün	gelb		
gelb	grün	gelb	grün	rot	blau	blau	rot	grün	rot		
<b>Teil C: Farben zeilenweise benennen (nicht Wörter lesen!)</b>											_/_/_
gelb	rot	blau	gelb	rot	blau	gelb	grün	blau	grün		
grün	blau	gelb	grün	gelb	blau	rot	gelb	grün	rot		
rot	gelb	gelb	rot	rot	blau	grün	gelb	blau	grün		
blau	grün	rot	rot	grün	blau	gelb	rot	blau	grün		

**Abb. 3: Protokollbogen Stroop-Farb-Wort-Interferenztest; Teil A=T1, erfasst die Lesegeschwindigkeit sowie Anzahl der Fehler, Farbwörter sind auf einem separaten Testbogen in schwarzer Schrift abgedruckt; Teil B=T2, erfasst die Geschwindigkeit der Farberkennung sowie Anzahl der Fehler, Farben werden auf einem separaten Testbogen in farbigen Rechtecken präsentiert; Teil C=T3, erfasst Exekutivfunktion sowie Anzahl der Fehler, Die Druckfarbe abgebildeter Farbwörter auf einem separaten Testbogen muss benannt werden.**

## **2.8 Subjektiv wahrgenommene, gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die vom Patienten wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels 12-Item Fragebogen Short-Form-12 (SF-12) erfasst<sup>103-106</sup>. Zwei Dimensionen der Lebensqualität werden mit diesem Fragebogen in jeweils separaten Skalen erfasst, wobei jeweils sechs Items die körperliche Funktionsfähigkeit sowie das psychische Wohlbefinden erfassen. Der Wertebereich jeder Skala reicht von 0 bis 100 Punkten. Je höher der Punktwert einer Skala desto größer die subjektiv wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität in diesem Bereich. In die Skala für die körperliche Funktionsfähigkeit gehen die Fragen zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung (eine Frage), physischen Funktionsfähigkeit (zwei Fragen), physischen Rollenfunktion (zwei Fragen) sowie körperlicher Schmerzen (eine Frage) ein. Der Wert auf der Skala für das psychische Wohlbefinden setzt sich aus den Antworten der Fragen zur Vitalität (eine Frage), mentalen Gesundheit (zwei Fragen), sozialen Funktionsfähigkeit (eine Frage) sowie der emotional- bedingten Rollenfunktion (zwei Fragen) zusammen<sup>106</sup>. Für die Auswertung wurden Alters und Geschlechts normierte Daten der Deutschen Bevölkerungsvergleichsgruppe verwendet (im Folgenden als „Normalbevölkerung“ bezeichnet). In einer großen amerikanischen Validierungsstudie an gesunden Probanden über neun Länder von Gandek, et al. betragen Mittelwert und Standardabweichung in der Altersgruppe 45-64-jähriger, gesunder Deutscher Probanden (N=876) auf der Skala für körperliche Funktionsfähigkeit 47,7 ( $\pm$  9,5). Auf der Skala für das psychische Wohlbefinden betragen Mittelwert und Standardabweichung in dieser Altersgruppe gesunder Probanden in Deutschland 52,2 ( $\pm$  8,2)<sup>106</sup>.

## **2.9 Körperliche Leistungsfähigkeit**

### **2.9.1 Lungenfunktionsuntersuchung und arterielle Blutgasanalyse**

Nach Langzeitbeatmung und ARDS kann es zu Einschränkungen der Lungenfunktion kommen (vgl. Kapitel 1.5, Tabelle 6)<sup>1,35,50,107</sup>. Zur Objektivierung der für den Patienten im Alltag relevanten körperlichen Leistungsfähigkeit wurde die Lungenfunktion untersucht und eine arterielle Blutgasanalyse entnommen. Einschränkungen der Lungenfunktion können zu verminderter Belastbarkeit bei alltäglichen Tätigkeiten der Patienten führen und sich in Belastungsdyspnoe äußern<sup>1</sup>.

Mittels Spirometrie wurden Atemvolumen und Luftflussgeschwindigkeiten gemessen. Hierbei atmet der Patient durch ein Mundstück, während der Luftweg durch die Nase mit einer Klammer verschlossen wird. Das Spirometer (Vitalograph<sup>®</sup>, Spirotrac<sup>®</sup>, Fa ATS) erfasst dabei den Luftstrom und die Luftmenge. Folgende Parameter wurden erhoben: Vitalkapazität (VK) in Litern, forcierte Vitalkapazität (FVK) in Litern, forciertes expiratorisches Ein-Sekunden-Volumen (FEV1). Aus den gemessenen Parametern wurde mittels Spirometer-gekoppelter Software (Vitalograph<sup>®</sup>, Spirotrac<sup>®</sup>) der Tiffenau-Index (FEV1/VK max.) sowie für die Vitalkapazität und das forcierte Ein-Sekunden-Volumen (FEV1) ein Alters-, Gewicht-, und Körpergröße-adaptierter Referenz-/Prozentwert berechnet.

Des Weiteren wurde bei den Patienten eine arterielle Blutgasanalyse (a-BGA) von einem Facharzt der Intensivstation 8 entnommen. Der Zeitpunkt der Entnahme war unter körperlichen Ruhebedingungen unmittelbar vor der Lungenfunktionsuntersuchung. Hierzu wurde den Patienten aus der Arteria radialis eine kleine Menge Blut von 2ml abgenommen und diese in der Charité mittels Standard BGA-Geräten (ABL800 Flex<sup>®</sup>, Radiometer GmbH, Willich) der Intensivmedizin unmittelbar automatisiert analysiert. Vor der Punktion erfolgte eine perkutane Lokalanästhesie mittels Pflaster, welches 30 Minuten vor der Punktion am Handgelenk aufgebracht wurde. Folgende Parameter wurden durch die BGA-Geräte ermittelt: pH-Wert, arterieller Sauerstoff-Partialdruck (paO<sub>2</sub>), arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (paCO<sub>2</sub>), oxygenierte Hämoglobinfraktion (FO<sub>2</sub>Hb), Bicarbonat-Konzentration (HCO<sub>3</sub>), Basenabweichung (Base Excess, BE), Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>), Hämatokrit (Hkt), Glukose Konzentration, Laktatkonzentration.

## 2.10 Statistische Analyse

Die metrischen Parameter (Alter, APACHE II, SAPS, SOFA, Zeit zwischen Entlassung und Follow-up, Intensivstationsaufenthalt in Tagen, Beatmungsdauer, Delir- Dauer, WST, CANTAB, VLMT, SFWT, Lungenfunktion, a-BGA) werden in Median und Quartilen (25%/75% Perzentilen), nominalskalierte Variablen (Geschlecht, Delir-Inzidenz, ECLA/ECMO, ARDS-Ursache) in Häufigkeiten und Prozentwerten angegeben.

In einem ersten Schritt wurden die während des Intensivstationsaufenthaltes gemessenen klinischen und behandlungsbezogenen Variablen der 42 überlebenden Patienten ausgewertet. Diese wurden im Vergleich zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten sowie Follow-up-Patienten und non-Follow-up-Patienten analysiert. Im zweiten Schritt wurden die Parameter der Follow-up-Patienten (N=23) im Vergleich zur Kontrollgruppe (N=20) ausgewertet und

schließlich die Subgruppen der Follow-up-Untersuchung (H1N1-Patienten (N=8) und non-H1N1-Patienten (N=15)) im Vergleich analysiert. Zunächst wurden die Parameter der jeweiligen Gruppen mittels Levene-Test auf Varianzhomogenität und Normalverteilung geprüft. Normalverteilung und Varianzhomogenität lag bei den vorliegenden Gruppen nicht vor, daher wurde für Vergleiche zwischen den Subgruppen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten, Follow-up- und non-Follow-up-Patienten sowie zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den Patientengruppen unter exaktem zweiseitigen Testen der Mann-Whitney-U Test für nicht parametrische Variablen angewendet. Mit dem Chi<sup>2</sup>-Test wurden Häufigkeitsverteilungen analysiert (bei erwarteten Häufigkeiten <5 in mehr als 20% der Zellen der exakte Test nach Fisher).

Der Spearman Korrelationskoeffizient wurde genutzt, um Zusammenhänge zwischen der Delir-Dauer und den einzelnen Dimensionen der kognitiven Testung (CANTAB, VLMT, SFWT) der Follow-up Untersuchung zu prüfen.

Für die statistische Analyse wurden eine Microsoft Office Excel Software, die Statistiksoftware IBM© SPSS© Statistics, Version 22, © Copyright 1989, 2010 SPSS Inc., IBM Softwarefirma (IBM Corp., Armonk, USA), sowie die Software "The R Project for Statistical Computing", Version 3.0.2 (2013-09-25), © Copyright 2013, The R Foundation for Statistical Computing verwendet. Bei allen durchgeführten statistischen Tests wurde ein p-Wert von <0,05 als signifikant gewertet und mit Asterisk (bei  $p \leq 0,05$ : \*, bei  $p \leq 0,01$ : \*\*, bei  $p \leq 0,001$ : \*\*\*) markiert.

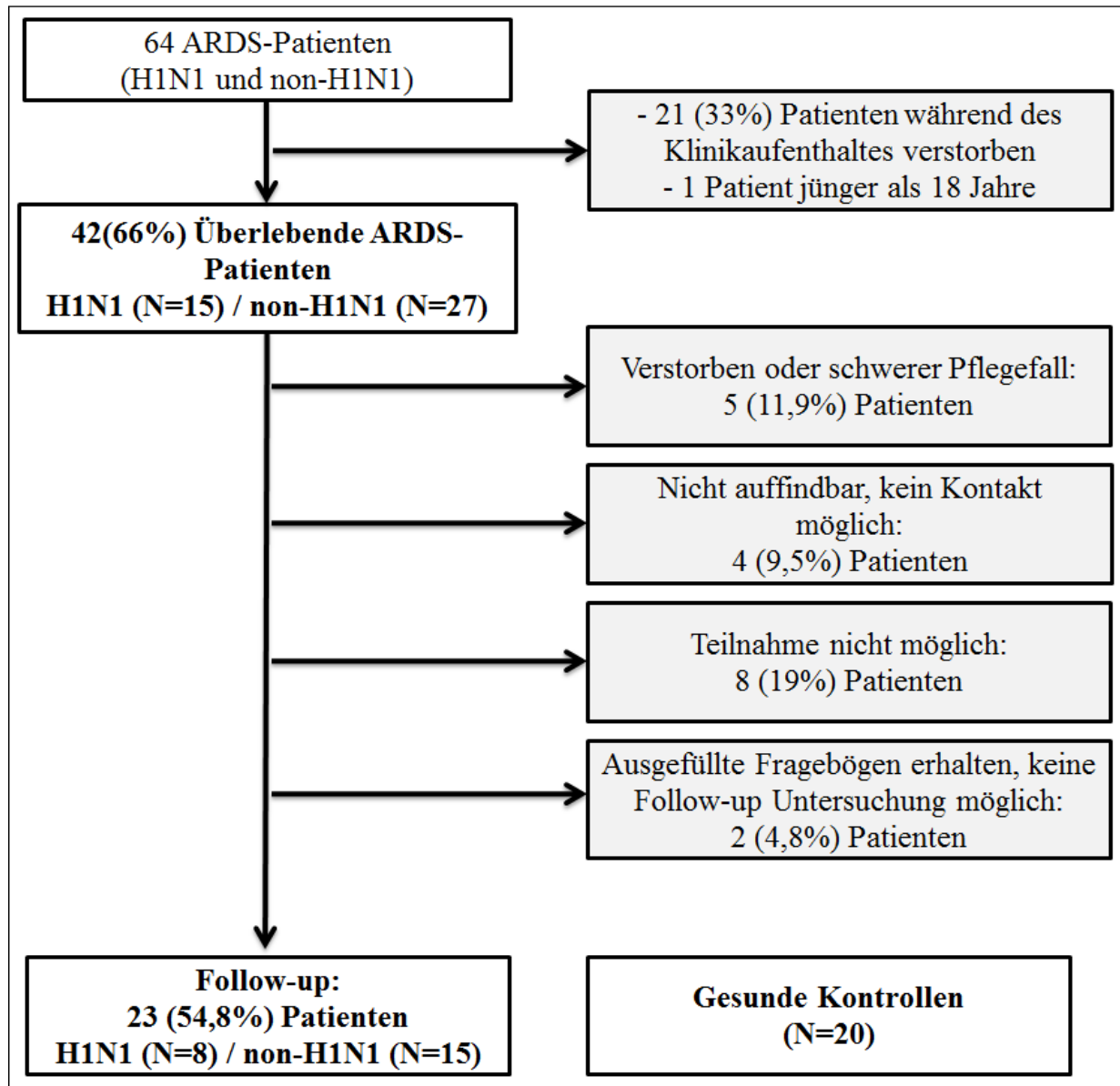
## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinische und soziodemographische Daten

Im Zeitraum vom 01. Januar 2009 bis einschließlich zum 31. Dezember 2010 wurden 64 Patienten mit ARDS infolge einer schweren CAP und ARDS auf die Station 8i der Charité aufgenommen. Ein Patient wurde aufgrund von Minderjährigkeit zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthaltes von der Untersuchung ausgeschlossen. 33% der Patienten (21 von 64) verstarben in der Charité. Die Ergebnisse dieser Arbeit beziehen sich auf die 42 überlebenden Patienten und beziehen die verstorbenen Patienten nicht mit ein. Bei 27 (64%) der überlebenden Patienten wurde eine bakterielle CAP diagnostiziert, 15 (36%) Patienten hatten eine virale Pneumonie mit positivem Nachweis von Influenza-Viren A(H1N1)pdm09. Der Anteil männlicher Patienten war insgesamt höher (64% vs. 36%), es bestand kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten (Tabelle 10).

Von den 42 überlebenden Patienten konnten 38 kontaktiert werden. Fünf Patienten waren nach Entlassung verstorben oder konnten aufgrund höchster Pflegebedürftigkeit nicht an der Nachuntersuchung teilnehmen, eine Kontaktaufnahme war bei 4 Patienten nicht möglich, 8 Patienten lehnten die Teilnahme ab, weitere 2 Patienten sendeten die ausgefüllten Fragebögen zurück, standen aber nicht für eine Nachuntersuchung zur Verfügung (Abb. 4). 23 Patienten wurden in der Klinik vollständig nachuntersucht. Von diesen gehörten 8 Patienten zur Gruppe H1N1-Patienten und 15 zur Gruppe non-H1N1-Patienten (Abb. 4).





**Abb. 4: Patientenkohorte: Schematische Darstellung Studienpopulation, ARDS= Acute respiratory distress syndrome, H1N1= Patienten mit einem positiven Nachweis einer Infektion mit dem Subtyp des Influenzavirus A(H1N1), (Influenza-A-Virus(Hämagglutinin1Neuraminidase1)).**

ARDS H1N1-Patienten (N=15) und non- H1N1- Patienten (N=27) unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Krankheitsschweregrad (APACHE II, SAPS II), Organversagen (SOFA-Score), der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes sowie der Beatmungsdauer. Der Zeitabstand zwischen Entlassung von Intensivstation und der Follow-up-Untersuchung war bei beiden Gruppen gleich (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Demographische und klinische Kenndaten aller überlebenden Patienten (H1N1-Patienten: N=15; non-H1N1-Patienten: N=27)**

	<b>Alle Patienten (N=42)</b>	<b>H1N1-Patienten (N=15)</b>	<b>non-H1N1-Patienten (N=27)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>männlich</b> [Gesamt/ %]	27 (64%)	8(53%)	19 (70%)	.325
<b>weiblich</b> [Gesamt/ %]	15 (36%)	7(46%)	8 (30%)	
<b>Alter</b> [Median [Perzentile 25;75]]	42 [29;54]	37 [27;55]	45 [37;54]	.288
<b>APACHE II</b> [Median [Perzentile 25;75]]	18 [15;23]	16 [12;21,]	20 [16;23]	.229
<b>SAPS II</b> [Median [Perzentile 25;75]]	37 [30;46]	36 [27;48]	38 [31;46]	.649
<b>SOFA</b> [Median [Perzentile 25;75]]	8 [6;10]	9 [5;10]	8 [6;10]	.806
<b>Zeit zwischen Entlassung und Follow-up in Monaten</b> [Median [Perzentile 25;75]]	50 [46;56]	48 [47;50]	54 [45;57]	.382
<b>Intensivstationsaufenthalt in Tagen</b> [Median [Perzentile 25;75]]	32 [25;58]	29 [24;54]	43 [27;63]	.090
<b>Beatmungsdauer in Tagen</b> [Median [Perzentile 25;75]]	22 [12;35]	24 [14;45]	20 [9;27]	.449
<b>pECLA/ECMO</b> [Gesamt/ %]	18 (43%)	6 (40%)	12 (44%)	1.00
<b>Delir-Dauer</b> [Median [Perzentile 25;75]]	5 [2;8]	4 [1;6]	7 [2;10]	.147
<b>Delir</b> [Gesamt/ %]	37 (88%)	12 (80%)	25 (93%)	1.00

*Anmerkung: Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zwischen H1N1 und non-H1N1-Patienten. Chi<sup>2</sup>-Test für den Vergleich von Häufigkeiten von Geschlecht, Delir und ECMO/ECLA. Bei zweiseitigem exakten Testen wurde ein  $p < .05$  als signifikant gewertet; \*, signifikant; H1N1= Influenza-A-Virus(Hämagglutinin1Neuraminidase1), APACHE II= Acute Physiology and chronic Health Evaluation II, SAPSII= Simplified acute Physiology Score II, SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, pECLA= pumpless Extracorporeal Lung Assist, ECMO= Extracorporeal Membrane Oxygenation.*

Um einen Selektionsbias und Störfaktoren auszuschließen, wurde die Patientengruppe der Follow-up-Untersuchung (N=23) bezüglich ihrer soziodemographischen und klinischen Parameter statistisch mit der Gruppe der Patienten verglichen, die nicht an der Follow-up Untersuchung teilgenommen hatten (N=19). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede

beim Vergleich der soziodemographischen Daten, der Krankheitsschweregrade sowie der klinischen Parameter zwischen den Patienten, die an der Follow-up-Untersuchung teilnahmen und den Patienten, die nicht teilnehmen konnten (Geschlecht, Alter, APACHE II, SAPS II, SOFA, Dauer des Intensivstationsaufenthaltes, Beatmungsdauer). Beide Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Delir-Inzidenz (83% vs. 95%,  $\chi^2$  (1, N= 40) = 0.26, p=1.00) sowie der Delir-Dauer (4 [1;7] Tage vs. 7 [4;11] Tage, (z = -1.97, p = .051)), unter Berücksichtigung der Nicht-Beurteilbarkeit zweier Patienten unter zu tiefer Sedierung. Die Verteilung der H1N1-Patienten/ non-H1N1-Patienten bei den Follow-up-Patienten verglichen zu den non-Follow-up-Patienten gleich.

Die Population der Follow-up-Patienten (N=23) kann daher als repräsentativ für die Grundgesamtheit der überlebenden ARDS-Patienten (N=42) angesehen werden (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Demographische und klinische Kenndaten Follow-up-Patienten (N=23) und non-Follow-up-Patienten (N=19) :**

	<b>Follow-up-Patienten (N=23)</b>	<b>non-Follow-up-Patienten (N=19)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>männlich</b> [Gesamt/ %]	13 (57%)	14 (74%)	.337
<b>weiblich</b> [Gesamt/ %]	10 (43%)	5 (26%)	
<b>Alter zum Zeitpunkt Follow-up</b> [Median [Perzentile 25;75]], Jahre	45 [33;59]	50 [30;57]	.827
<b>APACHE II</b> [Median [Perzentile 25;75]]	19 [14;23]	18 [16;24]	.625
<b>SAPS II</b> [Median [Perzentile 25;75]]	35 [27;42]	40 [31;53]	.139
<b>SOFA</b> [Median [Perzentile 25;75]]	8 [5;10]	9 [6;11]	.304
<b>Dauer zwischen Entlassung und Follow-up</b> [Median [Perzentile 25;75], Monate	50 [46;56]		
<b>Intensivstationsaufenthalt in Tagen</b> [Median [Perzentile 25;75]]	29 [24;54]	43 [27;62]	.078
<b>Beatmungsdauer</b> [Median [Perzentile 25;75]]	21 [8;30]	24 [15;43]	.334
<b>ARDS-Ursache</b> [Gesamt/ %]			

H1N1-Pneumonie	8 (35%)	7 (37%)	1.00
non-H1N1-Pneumonie	15 (65%)	12 (63%)	
<b>Delirdauer</b> [Median [Perzentile 25;75]]	4 [1;7]	7 [4;11]	.051
<b>Delir</b> [Gesamt/ %]	19 (83%)	18 (95%)	1.00

*Anmerkung: Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zwischen Follow-up-Patienten und non-Follow-up-Patienten. Chi<sup>2</sup>-Test für den Vergleich von Häufigkeiten von H1N1-Pneumonie und non-H1N1-Pneumonie, Geschlecht und Delir. Bei zweiseitigem exakten Testen wurde ein  $p < .05$  als signifikant gewertet; \*, signifikant; APACHE II= Acute Physiology and chronic Health Evaluation II, SAPSII= Simplified acute Physiology Score II, SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, ARDS= Acute Respiratory Distress Syndrome, H1N1= Influenza-A-Virus(Hämagglutinin1Neuraminidase1).*

### 3.2 Delir-Inzidenz und -Dauer

Von den 42 Patienten mit ARDS erlitten insgesamt 37 (88%) Patienten ein Delir während ihrer Therapie auf der Intensivstation (Tabelle 10). Zwei der Patienten konnten aufgrund zu tiefer Sedierung (RASS < -2) nicht auf das Vorhandensein eines Delirs beurteilt werden. Zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Delir- Inzidenz (80% vs. 93%, ( $\chi^2$  (1,  $N= 40$ ) = 0.001,  $p = 1.00$ )) sowie der Delir-Dauer (4 [1;6] Tage vs. 7 [2;10] Tage, ( $z = -1.46$ ,  $p = .147$ )). Längste Dauer eines Delirs waren 29 Tage bei zwei non-H1N1-Patienten und 11 Tage bei einem H1N1-Patienten. Alle H1N1-Patienten erhielten Oseltamivir (Tamiflu®) für durchschnittlich  $8 \pm 5$  Tage als antivirale Medikation mit einer durchschnittlichen Dosierung von  $245 \pm 82$ mg pro Tag und einer kumulativen Dosis von  $1938 \pm 1310$ mg (Angaben in: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

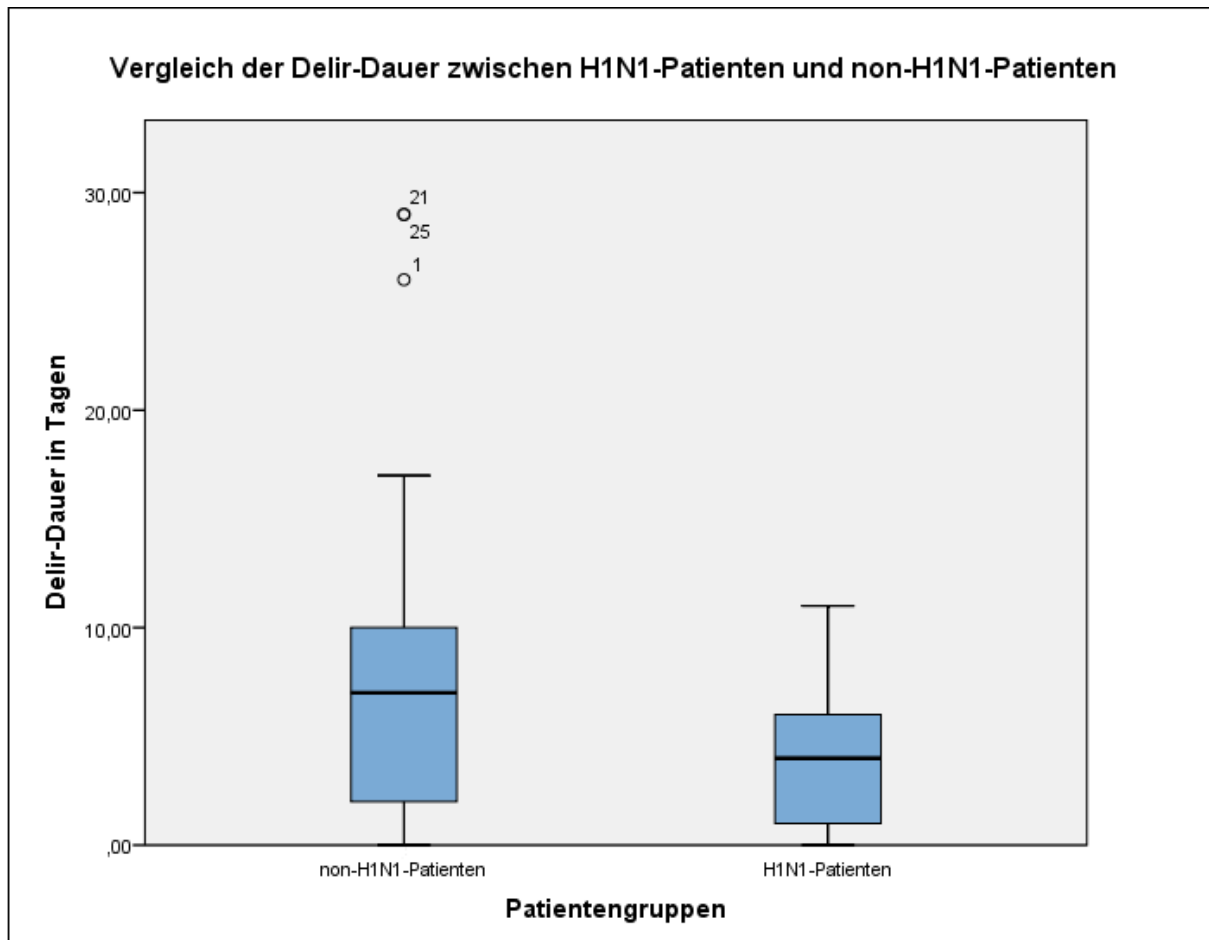


Abb. 5: Vergleichende Darstellung der Delir-Dauer der H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten in Tagen mittels Boxplot. Die blaue Box bildet hierbei den Bereich von der 25% bis 75% Perzentile ab, die Linie in der Box bildet den Median ab. Die Linie ausgehend vom Interquartilsabstand (blaue Box= 50% der Daten) bildet den Wertebereich ohne Ausreißer ab. Durch kleine Kreise mit nummerierten Zahlen sind Werte-Ausreißer dargestellt.

### 3.3 Kognitive Leistungsfähigkeit

#### 3.3.1 Prämorbid Intelligenz

Die Einschätzung der prämorbid Intelligenz mittels Wortschatztest (WST) konnte bei 22 von 23 Patienten erfolgen. Ein Patient konnte den WST nicht absolvieren, da dieser kein Deutsch-Muttersprachler war. Die geschätzte prämorbid Intelligenz (Normbereich IQ:  $100 \pm 15$ ) betrug bei den 22 nachuntersuchten Patienten 92,5 [86;99,5] (Median [Perzentile 25/75]) (IQ:  $92 \pm 10$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und bei den gesunden Kontrollen 104 [101;117] (Median [Perzentile25/75]) (IQ:  $107 \pm 13$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

Bei drei der untersuchten Patienten war die geschätzte prämorbid Intelligenz knapp unterhalb der ersten Standardabweichung (geschätzter IQ dieser Patienten: 79, 79, 84) und damit oberhalb des in der klinisch- diagnostischen Leitlinie angegebenen Wertes für leichte

Intelligenzminderung (vgl. ICD- 10 (Kapitel 5, F70.-): Leichte Intelligenzminderung, IQ: 50-69 Punkte)<sup>95</sup>.

In der Kontrollgruppe gab es einen IQ-Wert unterhalb der ersten Standardabweichung mit 80 IQ-Punkten sowie drei Probanden, deren geschätzter IQ-Wert oberhalb der ersten Standardabweichung lag.

Niedrige Ausprägungen im prämorbidem IQ dieser Patienten spiegelten sich in vergleichsweise niedrigen maximal erreichten Bildungsabschlüssen zur gesamten Follow-up-Patienten wieder. Ein Zusammenhang zwischen einer niedrigen prämorbidem Intelligenz und der Berufstätigkeit bestand nicht.

### **3.3.2 Motorische Fähigkeiten, visuelles- und räumliches Gedächtnis und Aufmerksamkeit - Vergleich Patienten/Kontrollgruppe - CANTAB**

Zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Gesamtheit der Follow-up-Patienten (N=23) wurden diese im Hinblick auf die Parameter der neurokognitiven Testung mittels Untertests der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) mit der altersparallelisierten Kontrollgruppe mit entsprechendem Intelligenzniveau (N=20) verglichen. Die motorische Reaktionszeit (MOT mean latency) war bei den Patienten gegenüber der Kontrollgruppe signifikant vermindert. Im Median brauchten die Patienten für die motorische Reaktion etwa eine Sekunde, die Kontrollgruppen-Probanden lediglich 0,7 Sekunden. Die Streuung bzgl. der motorischen Reaktionszeit war bei den Patienten mit 773 bis 1200 Millisekunden im Vergleich zur Kontrollgruppe (627 und 778 Millisekunden) größer. Der Geschwindigkeitsunterschied zeigt sich auch im Vergleich der dritten und ersten Quartile zwischen den Gruppen: 75% der Kontrollgruppenprobanden waren in der motorischen Reaktionszeit so schnell wie die 25% der schnellsten Patienten. In der Zielgenauigkeit der motorischen Antwort (MOT mean error (%)) bestand zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied (Tabelle 12).

In der Mustererkennung als Ausdruck für das visuelle Kurz- und Langzeitgedächtnis schnitten die Patienten im Kurzzeitgedächtnis im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant schlechter ab. Mehr als die Hälfte der Kontrollgruppe (55%, N=11) erkannte alle Muster korrekt wieder, von den Patienten erreichten dies nur 26% (N=6).

Die Reaktionszeit bei der Musterwiedererkennung im Kurzzeitgedächtnis unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Sie war bei den schnellsten 25% der beiden Gruppen

etwa gleich (2 Sekunden), im Median waren die Patienten 0,3 Sekunden langsamer, die 75%-Perzentile der Patienten 0,4 Sekunden.

Beim Langzeitgedächtnis der Mustererkennung (PRM 2 correct (%)) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe.

Bei den Patienten ist eine größere Streuung im Langzeitgedächtnis der Mustererkennung nachweisbar. Die Patienten unterscheiden sich nicht bezüglich der Reaktionsgeschwindigkeit (PRM 2 mean latency [msec]) (Tabelle 12).

In Bezug auf das räumliche Gedächtnis (SRM) unterschieden sich die Patienten nicht von der Kontrollgruppe. Sowohl die Streuung der korrekten Antwortrate (SRM mean correct (%)), als auch der Antwortzeit (SRM mean latency(msec)) war bei den Patienten und bei der Kontrollgruppe gering (Tabelle 12).

Bei der Testung der Aufmerksamkeitsspanne mittels CRT zeigten sich sowohl in der korrekten Antwortrate als auch der Reaktionsgeschwindigkeit keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe. Der Median sowie die Streuung der korrekten Antwortrate war in beiden Gruppen mit 100 [99;100] (Median [Perzentile25/75]) gleich. Die Reaktionsgeschwindigkeit war bei den Patienten identisch zur Kontrollgruppe. (0,3- 0,4 Sekunden) (Tabelle 12).

Zusammenfassend zeigten die Patienten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe in der inferenzstatistischen Auswertung eine signifikant reduzierte motorische Reaktionsgeschwindigkeit und eine Reduktion im visuellen Kurzzeitgedächtnis. In Bezug auf räumliches Gedächtnis und Aufmerksamkeit unterscheiden sich die Patienten nicht von der Kontrollgruppe (Tabelle 12).

**Tabelle 12: Vergleich: CANTAB zwischen Follow-up-Patienten (N=23) und Kontrollgruppe (N=20):**

<b>Kognitive Testung</b>	<b>Follow-up-Patienten (N=23)</b>	<b>Kontrollgruppe (N=20)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>MOT mean error (%)</b>	13 [11;16]	12 [11;15]	.147
<b>MOT mean latency (msec)</b>	966 [773;1200]	701 [627;778]	<b>.007**</b>
<b>PRM 1 correct (%)</b>	92 [83;100]	100 [92;100]	<b>.004**</b>

<b>PRM 1 correct latency (msec)</b>	2804 [2029;3309]	2480 [1998;2887]	.140
<b>SRM mean correct (%)</b>	70 [55;80]	70 [60;80]	.822
<b>SRM mean latency(msec)</b>	2181 [1741;2663]	2286 [1839;2763]	.871
<b>CRT mean correct (%)</b>	100 [99;100]	100 [99;100]	.699
<b>CRT mean latency (msec)</b>	388 [328;453]	349 [302;409]	.147
<b>PRM 2 mean correct (%)</b>	75 [67;83]	83 [83;92]	.310
<b>PRM 2 mean latency (msec)</b>	2316 [2021;3300]	2577 [2060;3190]	.947

*Anmerkung: Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zwischen Follow-up-Patienten und Kontrollgruppe. Bei zweiseitigem exakten Testen wurde ein  $p < .05$  als signifikant gewertet; \*, signifikant; Angaben in Median [Perzentile25/75]; Sub-Dimensionen von CANTAB: MOT (motorische Fähigkeiten), PRM 1/PRM 2 (Mustermerkfähigkeit, 1=unmittelbar nach Einprägungsphase, Kurzzeitgedächtnis, 2=20 Minuten Latenzzeit, Langzeitgedächtnis), SRM (räumliches Gedächtnis), CRT (Entscheidungslatenz, Aufmerksamkeit).*



### 3.3.3 Verbal-deklaratives Kurz- und Langzeitgedächtnis - Vergleich Patienten/ Kontrollgruppe - VLMT

Das verbal deklarative Kurz- und Langzeitgedächtnis wurde mit dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) erfasst. Die Merkfähigkeit für verbale Inhalte im Kurzzeitgedächtnis (VLMT 1 correct) nach erstmaliger Präsentation von Worten war bei den Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant vermindert (Tabelle 13).

Sowohl das Kurzzeitgedächtnis für verbale Inhalte nach zwei- und dreimaliger Präsentation von Worten (VLMT 2 correct und VLMT 3 correct) als auch das verbal deklarative Langzeitgedächtnis (VLMT 4 correct) zeigten bei der Anzahl der erinnerten Worte zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede.

Im direkten Vergleich aller deskriptiven Lagemaße (Median, Perzentile25/75) zwischen den Gruppen lagen die Patienten in allen vier Gedächtnistestungen jeweils mindestens ein Wort unterhalb der erinnerten Anzahl der Kontrollgruppe. Bei der erreichten Anzahl erinnelter Worte im Langzeitgedächtnis (20 Minuten nach letztmaliger Präsentation der Worte, VLMT 4 correct) war dieser Abstand mit Median und 25%- /75%- Perzentilen von 8 [6;11] (Patienten) und 10 [9;13] (Kontrollgruppe) am größten, auch wenn dieser Unterschied im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant war (Tabelle 13).

**Tabelle 13: Vergleich: Verbale Lern- und Merkfähigkeit zwischen Follow-up-Patienten (N=23) und Kontrollgruppe (N=20) :**

Kognitive Testung	Follow-up-Patienten (N=23)	Kontrollgruppe (N=20)	p-Wert
VLMT 1 correct (n)	7 [6;8]	8 [7;10]	<b>.028*</b>
VLMT 2 correct (n)	10 [7;12]	11 [8;13]	.173
VLMT 3 correct (n)	12 [9;13]	13 [11;14]	.192
VLMT 4 correct (n)	8 [6;11]	10 [9;13]	.203

**Anmerkung:** Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zwischen Follow-up-Patienten und Kontrollgruppe. Bei zweiseitigem exakten Testen wurde ein  $p < .05$  als signifikant gewertet; \*, signifikant; Angaben in Median [Perzentile25/75]; VLMT= Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, VLMT1-3= Kurzzeitgedächtnis, VLMT 4 = Langzeitgedächtnis.

### 3.3.4 Exekutivfunktionen - Vergleich Patienten/ Kontrollgruppe - SFWT

Die Wortverarbeitungsgeschwindigkeit (Lesegeschwindigkeit - SFWT 1 time) war bei den Patienten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe signifikant vermindert (Tabelle 14). Im Median (21 Sekunden) waren die Patienten 5 Sekunden langsamer als die Kontrollgruppe. Beide Gruppen waren beim Lesen fehlerfrei (SFWT 1 error).

In der Farberkennung, kognitiven Hemmung und berechneten Interferenzleistung (SFWT 2, SFWT 3, SFWT - interference) wiesen diese beiden Gruppen sowohl bei den benötigten Zeiten, als auch in der Fehlerrate keinen signifikanten Unterschied auf.

Tabelle 14: Vergleich: SFWT zwischen Follow-up-Patienten (N=23) und Kontrollgruppe (N=20) :

Kognitive Testung	Follow-up-Patienten (N=23)	Kontrollgruppe (N=20)	p-Wert
SFWT 1 error (n)	0 [0;0]	0 [0;0]	1.00
SFWT 1 time (sec)	21 [16;24]	16 [14;19]	<b>.010**</b>
SFWT 2 error (n)	0 [0;1]	0 [0;1]	.802
SFWT 2 time (sec)	25 [22;28]	23 [20;25]	.068
SFWT 3 error (n)	1 [0;2]	0 [0;1]	.293
SFWT 3 time (sec)	42 [38;60]	42 [33;49]	.273
SFWT – interference (sec)	31 [25;46]	30 [21;37]	.394

*Anmerkung:* Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zwischen Follow-up-Patienten und Kontrollgruppe. Bei zweiseitigem exakten Testen wurde ein  $p < .05$  als signifikant gewertet; \*, signifikant; Angaben in Median [Perzentile25/75]; SFWT= Stroop-Farb-Wort-Interferenztest, SFWT 1 = Leseleistung, SFWT 2= Farberkennung, SFWT3= kognitive Hemmung.

### 3.3.5 Motorische Fähigkeiten, visuelles-, räumliches Gedächtnis und Aufmerksamkeit - Vergleich H1N1-Patienten/ non-H1N1-Patienten

Um Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen H1N1-Patienten (N=8) und non-H1N1-Patienten (N=15) zu analysieren, wurden diese in den Parametern der neurokognitiven Testung verglichen.

Im direkten Vergleich der erreichten Antwortzeiten waren non-H1N1-Patienten in den Subdomänen motorische Reaktionsgeschwindigkeit (MOT mean latency), Mustererkennung-Kurzzeitgedächtnis (PRM 1 correct latency) und räumliches Gedächtnis (SRM mean latency) langsamer, dagegen im Langzeitgedächtnis der Musterwiedererkennung (PRM 2 correct latency) schneller. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Insgesamt zeigten sich im Vergleich H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten keine signifikanten Unterschiede in motorischer Reaktionsfähigkeit, Mustermerkfähigkeit (Kurz- und Langzeitgedächtnis, PRM 1, PRM 2), räumlichem Gedächtnis und Aufmerksamkeitsvermögen sowohl in den prozentualen korrekten Antwortraten als auch in den Geschwindigkeiten (Tabelle 15).

**Tabelle 15: Vergleich: CANTAB zwischen H1N1-Patienten (N=8) und non-H1N1-Patienten (N=15) :**

Kognitive Testung	H1N1-Patienten (N=8)	non-H1N1-Patienten (N=15)	p-Wert
MOT mean error (%)	13 [11;14]	14 [11;17]	.265
MOT mean latency (msec)	874 [634;1166]	972 [772;1238]	.428
PRM 1 correct (%)	92 [77;92]	92 [83;100]	.334
PRM 1 correct latency (msec)	2657 [1917;5348]	2894 [2086;3309]	.681
SRM mean correct (%)	73 [59;85]	70 [55;75]	.256
SRM mean latency(msec)	2075 [1664;4629]	2181 [1882;2663]	1.00

<b>CRT mean correct (%)</b>	100 [99;100]	100 [99;100]	.915
<b>CRT mean latency (msec)</b>	360 [328;471]	392 [327;453]	.728
<b>PRM 2 mean correct (%)</b>	79 [69;83]	75 [67;92]	.986
<b>PRM 2 mean latency (msec)</b>	2434 [1963;7501]	2316 [2051;3300]	.825

*Anmerkung:* Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten. Bei zweiseitigem exakten Testen wurde ein  $p < .05$  als signifikant gewertet; \*, signifikant; Angaben in Median [Perzentile25/75]; Sub-Dimensionen von CANTAB: MOT (motorische Fähigkeiten), PRM 1/PRM 2 (Mustermerkfähigkeit, 1=unmittelbar nach Einprägungsphase, Kurzzeitgedächtnis, 2=20 Minuten Latenzzeit, Langzeitgedächtnis), SRM (räumliches Gedächtnis), CRT (Entscheidungslatenz, Aufmerksamkeit).

### 3.3.6 Verbal-deklaratives Kurz- und Langzeitgedächtnis - Vergleich H1N1-Patienten/ non-H1N1-Patienten - VLMT

Die Ergebnisse im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest zeigten keine signifikanten Unterschiede im Kurzzeitgedächtnis (VLMT 1-3) sowie Langzeitgedächtnis (VLMT 4) für verbal deklarative Inhalte zwischen Patienten mit H1N1-Infektion und non-H1N1-Infektion.

Tabelle 16: Vergleich: VLMT zwischen H1N1-Patienten (N=8) und non-H1N1-Patienten (N=15)

<b>Kognitive Testung</b>	<b>H1N1-Patienten (N=8)</b>	<b>non-H1N1-Patienten (N=15)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>VLMT 1 correct (n)</b>	7 [6;8]	7 [4;8]	.957
<b>VLMT 2 correct (n)</b>	9 [7;11]	10 [8;12]	.493
<b>VLMT 3 correct (n)</b>	11 [9;14]	12 [8;13]	.934
<b>VLMT 4 correct (n)</b>	8 [5;11]	10 [7;11]	.408

*Anmerkung:* Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten. Bei zweiseitigem exakten Testen wurde ein  $p < .05$  als signifikant gewertet; \*, signifikant; Angaben in Median [Perzentile25/75]; VLMT= Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, VLMT 1-3= Kurzzeitgedächtnis, VLMT 4= Langzeitgedächtnis.

Bei direkter Betrachtung der Lagemaße im Langzeitgedächtnis (VLMT 4) erinnerten non-H1N1-Patienten im Median und der 25%-Perzentile zwei Worte mehr als H1N1-Patienten, bei Patienten der 75%-Perzentile war mit jeweils 11 erinnerten Worten die Gedächtnisleistung bei beiden Gruppen gleich (Tabelle 16).

### 3.3.7 Exekutivfunktionen - Vergleich H1N1-Patienten/ non-H1N1-Patienten - SFWT

H1N1- und non-H1N1-Patienten wiesen keine signifikanten Unterschiede in der Lesegeschwindigkeit, Farberkennung, kognitiven Hemmung und Interferenzleistung auf.

Bei allen Lagemaßen waren H1N1-Patienten in der Farberkennung (SFWT 2), kognitiven Hemmung (SFWT 3) und der berechneten Interferenzleistung langsamer als non-H1N1-Patienten. Im Median waren H1N1-Patienten bei der kognitiven Hemmung (SFWT 3) 7 Sekunden langsamer, wobei beide Gruppen im Median gleiche Fehlerraten hatten (Tabelle 17).

Tabelle 17: Vergleich: SFWT zwischen H1N1-Patienten (N=8) und non-H1N1-Patienten (N=15):

Kognitive Testung	H1N1-Patienten (N=8)	non-H1N1-Patienten (N=15)	p-Wert
SFWT 1 error (n)	0 [0;0]	0 [0;0]	.348
SFWT 1 time (sec)	20 [15;24]	21 [16;24]	.764
SFWT 2 error (n)	0 [0;2]	0 [0;1]	.590
SFWT 2 time (sec)	26 [24;36]	24 [21;27]	.195
SFWT 3 error (n)	1 [0;2]	1 [0;3]	.466
SFWT 3 time (sec)	47 [40;66]	40 [37;59]	.324
SFWT – interference (sec)	34 [27;49]	31 [22;46]	.383

**Anmerkung:** Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten. Bei zweiseitigem exakten Testen wurde ein  $p < .05$  als signifikant gewertet; \*, signifikant; Angaben in Median [Perzentile25/75]; SFWT= Stroop- Farb- Wort- Interferenztest, SFWT 1 = Leseleistung, SFWT 2= Farberkennung, SFWT3= kognitive Hemmung.

### **3.3.8 Zusammenhang zwischen Delir-Dauer und kognitiver Leistungsfähigkeit (CANTAB, VLMT, SFWT)**

Von den 23 Patienten der Nachuntersuchung hatten 19 ein Delir während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation. Hierbei hielt ein Delir im Median 4 Tage an mit einer Streuung der Delir-Dauer von 1 bis 7 Tagen zwischen der 25%- und 75%- Perzentile (Tabelle 11). Ein signifikanter Unterschied in der Delir-Dauer zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten bestand nicht. Da keine Gruppenunterschiede bestanden, wurden alle Patienten der Nachuntersuchung mit stattgehabtem Delir (N=19) in die Korrelation einbezogen.

Zusammenhänge konnten zwischen der Delir-Dauer und Subdimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit in den Bereichen: motorische Fähigkeiten, Mustermerkfähigkeit (Kurz- und Langzeitgedächtnis), räumlich- visuelles Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Lesegeschwindigkeit, Farberkennung, kognitive Hemmung und Interferenzleistung mittels Spearman-Korrelation gezeigt. In verschiedenen Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten (N=19) zeigte sich ein Zusammenhang mit der Dauer des Delirs in Tagen.

Deutliche, signifikante Zusammenhänge bestanden zwischen Delir-Dauer und verminderter motorischer Reaktionsgeschwindigkeit (MOT mean latency), der räumlichen Merkfähigkeit (SRM mean correct) und der verbal deklarativen Lern- und Merkfähigkeit im Kurzzeitgedächtnis ( VLMT 1/ VLMT 2 correct)<sup>108</sup>.

Je länger bei den Patienten ein Delir während des ITS-Aufenthaltes angedauert hatte, desto mehr Zeit wurde im MOT für eine motorische Reaktion benötigt. Für die Zielgenauigkeit der motorischen Reaktion (MOT mean error (%)) bestand kein Zusammenhang zur Delir-Dauer.

Bei der räumlichen Merkfähigkeit (SRM mean correct) sowie im verbal deklarativen Kurzzeitgedächtnis (VLMT 1 correct, VLMT 2 correct) zeigten sich in der Spearman-Korrelation deutliche negative Zusammenhänge mit der Delir-Dauer, d.h. Gedächtnisleistungen waren in diesen Bereichen mit steigender Anzahl an Delir Tagen schlechter (Tabelle 18).

Tabelle 18: Follow-up-Patienten (N=19): Spearman-Korrelation zwischen Delir-Dauer und CANTAB, VLMT, SFWT

Kognitive Testung	r	p-Wert
MOT mean error (%)	-.108	.641
MOT mean latency (msec)	.538	<b>.012*</b>
PRM 1 correct (%)	.085	.713
PRM 1 correct latency (msec)	.259	.257
SRM mean correct (%)	-.658	<b>.001***</b>
SRM mean latency(msec)	.176	.446
CRT mean correct (%)	-.327	.149
CRT mean latency (msec)	.041	.859
PRM 2 mean correct (%)	-.304	.180
PRM 2 mean latency (msec)	-.034	.883
VLMT 1 correct (n)	-.492	<b>.023*</b>
VLMT 2 correct (n)	-.550	<b>.010**</b>
VLMT 3 correct (n)	-.410	.065
VLMT 4 correct (n)	-.372	.097
SFWT 1 error (n)	.	.
SFWT 1 time (sec)	.275	.228
SFWT 2 error (n)	-.156	.498
SFWT 2 time (sec)	.093	.689
SFWT 3 error (n)	.131	.571
SFWT 3 time (sec)	.279	.221

<b>SFWT – interference (sec)</b>	.309	.173
--------------------------------------	------	------

*Anmerkung: Spearman-Korrelation zwischen Delir-Dauer (Tagen) und Sub-Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit. Sub-Dimensionen von CANTAB: MOT (motorische Fähigkeiten), PRM 1/PRM 2 (Mustermerkfähigkeit, 1= unmittelbar nach Einprägungsphase, Kurzzeitgedächtnis, 2= 20 Minuten Latenzzeit, Langzeitgedächtnis), SRM (räumliches Gedächtnis), CRT (Entscheidungslatenz, Aufmerksamkeit); VLMT (Verbaler- Lern- und Merkfähigkeitstest, VLMT 1-3= Kurzzeitgedächtnis, VLMT4= Langzeitgedächtnis), SFWT (Stroop-Farb-Wort-Interferenztest: Teile 1-3).*

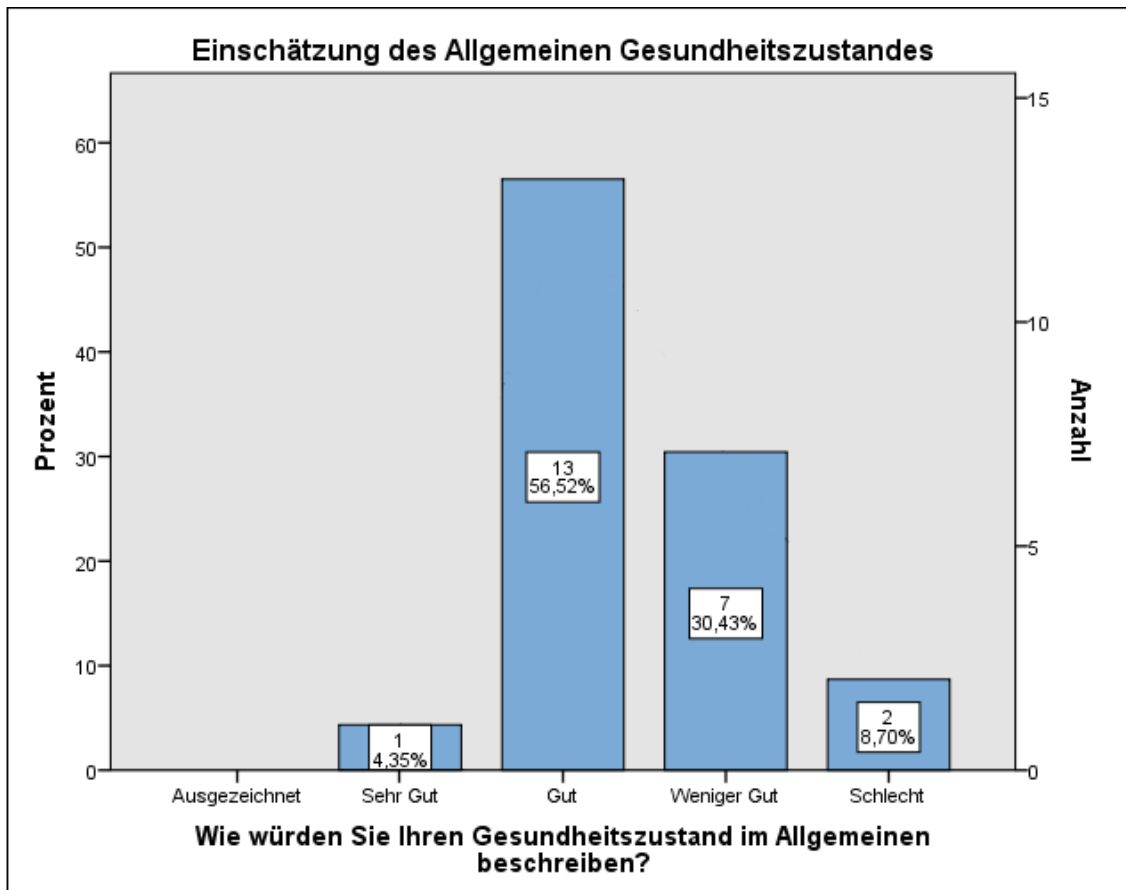
### **3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL - Health-Related Quality of Life)**

Alle 23 Follow-up-Patienten füllten den Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF- 12) aus.

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde von keinem der Patienten als „ausgezeichnet“ wahrgenommen. 14 der Patienten (61%) beschrieben diesen als mindestens gut, 7 (30%) als weniger gut und 2 (9%) als schlecht (vgl. Abb. 6).

Ein signifikanter Unterschied zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten bestand bezüglich der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung nicht ( $\chi^2(3, N= 23) = 2.089, p = .696$ ).





**Abb. 6:** Allgemeiner Gesundheitszustand der Follow-up-Patienten erhoben mittels SF-12 (N=23), Prozentangabe auf der linksseitigen Y-Achse bezieht sich auf den Anteil an Patienten bezogen auf die Gesamtzahl der Follow-up-Patienten (N=23), auf der rechtsseitigen Y-Achse ist die absolute Anzahl der Patienten für die Antwortkategorien aufgetragen.

Einschränkungen bei mittelschweren Tätigkeiten (z.B. Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen) im Alltag wurden von 15 der 23 Follow-up-Patienten (65%) angegeben. Beim Überwinden mehrerer Treppenabsätze gaben 19 der Patienten (83%) an, mindestens leicht eingeschränkt zu sein (Tabelle 20). Zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten gab es bei den Einschränkungen im Alltag keinen signifikanten Unterschied (Mittelschwere Tätigkeiten:  $\chi^2(2, N=23) = 1.350, p = .623$ ); Mehrere Treppenabsätze steigen:  $\chi^2(2, N=23) = 1.320, p = .231$ ).

**Tabelle 19:** Einschränkungen durch derzeitigen Gesundheitszustand bei Tätigkeiten im Alltag

	<b>Stark eingeschränkt</b>	<b>Etwas eingeschränkt</b>	<b>Überhaupt nicht eingeschränkt</b>
<b>Mittelschwere Tätigkeiten</b>	5 (22%)	10 (43%)	8 (35%)

<b>Mehrere Treppenabsätze steigen</b>	8 (35%)	11 (48%)	4 (17%)
---------------------------------------	---------	----------	---------

*Anmerkung: Antworten der Follow-up-Patienten (N=23) im Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Short-Form-12), Angaben in absoluten Häufigkeiten und Prozent.*

Insgesamt 16 der Follow-up-Patienten (70%) hatten aufgrund ihrer körperlichen Gesundheit in den vergangenen 4 Wochen bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause weniger geschafft als sie wollten. Dies gaben hierbei 13 von 15 non-H1N1-Patienten und 3 von 8 H1N1-Patienten an. Zwischen den beiden Gruppen war dieser Unterschied im Chi-Quadrat-Test signifikant ( $\chi^2(1, N=23) = 5.957, p = .026$ ).

Dahingegen gaben nur 6 der Follow-up-Patienten (26%) an, in den vergangenen 4 Wochen, aufgrund seelischer Probleme weniger geschafft zu haben als sie gewollt hatten. ( $\chi^2(1, N=23) = 0.829, p = .621$ ).

Einschränkungen durch Schmerzen bei der Ausübung von Alltagstätigkeiten zu Hause oder im Beruf wurden von 15 der Follow-up-Patienten (65%) angegeben (Tabelle 20). Zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten gab es keinen signifikanten Unterschied in der Einschränkung durch Schmerzen ( $\chi^2(4, N=23) = 4.148, p = .419$ ).

**Tabelle 20: Einschränkungen durch Schmerzen binnen der vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung von Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf**

	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Ein bisschen</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Ziemlich</b>	<b>Sehr</b>
<b>Einschränkungen durch Schmerz</b>	8 (35%)	5 (22%)	3 (13%)	5 (22%)	2 (8%)

*Anmerkung: Antworten der Follow-up-Patienten (N=23) im Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Short-Form-12), Angaben in absoluten Häufigkeiten und Prozent.*

12 Follow-up-Patienten (52%) gaben an, aufgrund ihrer körperlichen Gesundheit oder seelischer Probleme in den vergangenen 4 Wochen in der Pflege sozialer Kontakte eingeschränkt gewesen zu sein (Besuche bei Freunden, Verwandten usw., Tabelle 21). Einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten gab es nicht ( $\chi^2(3, N=23) = 3.705, p = .319$ ).

**Tabelle 21: Beeinträchtigung sozialer Kontakte binnen der vergangenen 4 Wochen aufgrund des körperlichen Gesundheitszustandes oder seelischer Probleme**

	Nie	Selten	Manchmal	Meistens	Immer
<b>Einschränkungen sozialer Kontakte</b>	11 (48%)	5 (22%)	5 (22%)	2 (8%)	0 (0%)

*Anmerkung: Antworten der Follow-up-Patienten (N=23) im Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Short-Form-12), Angaben in absoluten Häufigkeiten und Prozent.*

Die aus dem zwölf Fragen des Short-Form-12 errechneten Werte auf der Skala für die beiden Sub-Dimensionen (körperliche Funktionsfähigkeit sowie psychisches Wohlbefinden) zeigten folgende Ergebnisse:

Die körperliche Funktionsfähigkeit wird von den Follow-up-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant schlechter angegeben (Follow-up-Patienten: 34 [27;44], Normalbevölkerung 47 [45;49],  $Z = -3,38$ ,  $p \leq .0001$ ).

Für das psychische Wohlbefinden wird von den Follow-up-Patienten kein Unterschied im Vergleich zur Normalbevölkerung angegeben (Follow-up-Patienten: 50 [47;57]; Normalbevölkerung: 52 [52;53],  $Z = -0,907$ ;  $p = 0,371$ ).

Non-H1N1-Patienten 34 [27;40] geben im Vergleich zur Normalbevölkerung 47 [45;49] eine signifikant schlechtere körperliche Funktionsfähigkeit an (non-H1N1-Patienten/Normalbevölkerung ( $Z = -4,39$ ;  $p \leq .0001$ )). H1N1-Patienten 48 [28;54] geben im Vergleich zur Normalbevölkerung keine signifikant schlechtere körperliche Funktionsfähigkeit an (H1N1-Patienten/Normalbevölkerung ( $Z = -.418$ ;  $p = .693$ )).

Für das psychische Wohlbefinden besteht kein Unterschied zwischen non-H1N1-Patienten, H1N1-Patienten und der Normalbevölkerung (H1N1-Patienten: 50 [37;62]; non-H1N1-Patienten: 51 [47;57]; Normalbevölkerung: 52 [52;53]).

### **3.5 Lungenfunktionstestung und arterielle Blutgasanalyse**

Die Lungenfunktionstestung mittels Spirometer konnte bei 22 der 23 Follow-up-Patienten durchgeführt werden. Bei einem der non-H1N1-Patienten war die Durchführung der Spirometrie aufgrund der zu großen Anstrengung für den Patienten unter ständiger Sauerstofftherapie nicht durchführbar. Für die Abnahme einer arteriellen Blutgasanalyse stimmten 18 der Follow-up-Patienten zu.

Sowohl die Vitalkapazität (H1N1-Patienten: 83%, non-H1N1-Patienten: 82 %) als auch das FEV1 (H1N1-Patienten: 82 %, non-H1N1-Patienten: 74 %) war im Median unterhalb der Alters-, Gewicht- und Körpergröße-adaptierten Referenzwerte (VK % der Norm, FEV1 % der Norm, Tabelle 22). Die Werte der Blutgasanalyse lagen bei den nachuntersuchten Patienten (N=18) zum Zeitpunkt des Follow-up im Normbereich (Tabelle 23). Die niedrigste arterielle Sauerstoffsättigung in Ruhe war 95,8%.

H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten unterschieden sich weder signifikant bezüglich der Parameter in der Spirometrie noch in der a-BGA.

**Tabelle 22: Spirometer Lungenfunktionsuntersuchung: Vergleich zwischen H1N1-Patienten (N=8) und non-H1N1-Patienten (N=14):**

Parameter	Alle Patienten (N=22)	H1N1-Patienten (N=8)	non-H1N1- Patienten (N=14)	p- Wert
VK in Litern	3,47 [2,40;4,34]	3,80 [2,40;4,47]	3,38 [2,47;4,26]	.676
VK Norm in Litern	4,22 [3,24;4,91]	4,17 [3,25;5,03]	4,22 [3,17;4,91]	.868
VK % der Norm	82 [74;92]	83 [72;95]	82 [74;90]	.802
FVK in Litern	3,42 [2,13;4,11]	3,42 [2,05;4,10]	3,11 [2,18;4,14]	.934
FEV1 in Litern	2,52 [1,55;3,40]	2,90 [1,59;3,53]	2,32 [1,55;3,19]	.559
FEV1 Norm in Litern	3,35 [2,83;4,91]	3,39 [2,80;3,99]	3,35 [2,77;3,84]	.776
FEV1 % der Norm	74 [52;92]	82 [53;99]	74 [50;89]	.373
FEV1/VK	0,75 [0,66;0,83]	0,74 [0,66;0,80]	0,76 [0,66;0,84]	.854

**Anmerkung:** Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten. Bei zweiseitigem exakten Testen wurde ein  $p < .05$  als signifikant gewertet; \*, signifikant; Angaben in Median [Perzentile25/75]; VK= Vitalkapazität, FVK= forcierte Vitalkapazität, FEV1= forciertes expiratorisches Ein-Sekunden-Volumen, FEV1/VK= Tiffenau-Index.

Tabelle 23: Arterielle Blutgasanalyse - Vergleich H1N1-Patienten (N=5) vs. non-H1N1-Patienten (N=13):

Parameter	Patienten (N=18)	H1N1-Patienten (N=5)	non-H1N1- Patienten (N=13)	p- Wert
pH arterielle BGA	7,42 [7,40;7,44]	7,41 [7,40;7,42]	7,43 [7,40;7,45]	.503
paO <sub>2</sub> arterielle BGA [mmHg]	83,85 [75,60;101,43]	92,90 [74,85;103,65]	83,60 [75,50;104,95]	.907
paCO <sub>2</sub> arterielle BGA [mmHg]	37,50 [33,86;41,18]	37,60 [33,75;40,40]	37,30 [33,85;41,25]	.618
FO <sub>2</sub> Hb [%]	94,90 [93,15;96,45]	96,40 [94,30;96,75]	94,30 [92,65;96,20]	.215
SBEC- Basen Exzess [mmol/l]	0,10 [-2,40;1,15]	0,20 [-3,05;1,00]	0,10 [-2,40;1,35]	.982
HCO <sub>3</sub> – Bikarbonat [mmol/l]	24,30 [22,60;25,35]	24,70 [21,25;25,30]	24,30 [22,60;25,55]	.983
Hkt – Hämatokrit [%]	45,40 [40,95;47,55]	46,30 [43,30;48,55]	41,80 [36,50;47,55]	.443
SO <sub>2</sub> – Sättigung [%]	97,80 [96,35;98,20]	97,90 [96,00;98,50]	96,9 [96,3;98,2]	.868
Glukose Konzentration [mg/dl]	107 [94;135]	123 [101;166]	102 [94;123]	.373
Laktat Konzentration [mg/dl]	7 [5;12]	8 [6;12,5]	6 [5;10,5]	.457

Anmerkung: Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zwischen non-H1N1-Patienten und H1N1-Patienten. Bei zweiseitigem exakten Testen wurde ein  $p < .05$  als signifikant gewertet; \*, signifikant; Angaben in Median [Perzentile25/75]; paO<sub>2</sub>= arterieller Sauerstoff-Partialdruck; paCO<sub>2</sub>= arterieller Kohlendioxid-Partialdruck; FO<sub>2</sub>Hb= oxygenierte Hämoglobinfraktion; SBEC= Basen Exzess; HCO<sub>3</sub>= Bikarbonat, Hkt= Hämatokrit; SO<sub>2</sub>= Sauerstoffsättigung.

### 3.6 Langzeitauswirkungen auf Alltag und Beruf - Soziodemographische Daten

Alle 23 Patienten, die an der Follow-up-Untersuchung teilnahmen, füllten den Fragebogen zur Person und allgemeinen Gesundheitswahrnehmung aus.

Von den 23 Patienten, die soziodemographische Angaben gemacht hatten, gaben insgesamt fünf Patienten an, in Altersrente/Pension (22%) zu sein. Drei von diesen 5 Patienten hatten ein gesetzliches Rentenalter erreicht (66 Jahre, 68 Jahre, 68 Jahre), zwei Patienten waren im Alter von 45 und 49 Jahren frühpensioniert. Vier weitere Patienten (zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 37 Jahre, 41 Jahre, 54 Jahre bzw. 63 Jahre) waren seit ihrem Intensivstationsaufenthalt auf Dauer erwerbsunfähig (17%). Insgesamt war damit etwa jeder vierte Patient (26%) nach Überleben seines ARDS nicht mehr in der Lage, einen Beruf auszuüben (zwei frühpensionierte Patienten und vier erwerbsunfähige auf Dauer).

Von 14 verbleibenden arbeitsfähigen Patienten waren vier Vollzeit erwerbstätig (17%), ein Patient war in Teilzeit erwerbstätig (4%), drei Patienten (30 Jahre, 40 Jahre, 59 Jahre) befanden sich in Ausbildung oder Studium (13%), vier Patienten (28 Jahre, 32 Jahre, 33 Jahre, 37 Jahre) waren arbeitslos (17%) und zwei Patienten gaben an, keiner dieser Gruppen angehörig zu sein, sich dabei aber in einem Angestelltenverhältnis zu befinden (8%) (Tabelle 24).

Zusammenfassend gingen insgesamt 30% einer Beschäftigung nach, während 70% zum Zeitpunkt des Follow-up keinen Beruf ausübten.

Bezüglich der Erwerbstätigkeit gab es zwischen H1N1- Patienten und non- H1N1- Patienten keinen signifikanten Unterschied ( $\chi^2 (1, N= 23) = .178, p = 1.00$ ).

Die Bildungsabschlüsse der 23 Patienten waren wie folgt verteilt: ein Patient ohne Schulabschluss (4%), drei Patienten mit Volksschule/Grundschule (13%), 14 Patienten mit abgeschlossener Lehre bzw. mittlerer Reife (61%), zwei Patienten mit Abitur (8%) und drei Patienten mit Hochschulabschluss (13%).

Höchster Bildungsabschluss der vier Patienten in Arbeitslosigkeit war bei drei Patienten eine abgeschlossene Lehre oder eine mittlere Reife (32, 33, 37 Jahre), bei einem Patienten eine Grundschulbildung (28 Jahre).

Alle Patienten gaben an, zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung gehfähig zu sein. Drei der Patienten waren im Alltag für ihre eigene Versorgung (Körperpflege, Ankleiden, Nahrungsaufnahme) auf fremde Hilfe angewiesen und gaben an, mit einem Partner oder Familienangehörigen zusammen zu wohnen. Insgesamt wohnten 16 der 23 Patienten zusammen mit einem Partner oder Familienangehörigen, 7 waren alleinlebend.

Tabelle 24: Beruflicher Status zum Zeitpunkt des Follow-up

Beruflicher Status	(N=23)
Vollzeit erwerbstätig	4 (17%)
Teilzeit erwerbstätig	1 (4%)
arbeitslos	4 (17%)
Altersrente/ Pension	5 (22%)
Erwerbsunfähig auf Dauer	4 (17%)
In Ausbildung/ Studium	3(13%)
sonstiges	2 (8%)

*Anmerkung: Beruflicher Status der Follow-up-Patienten (N=23), alle Angaben in absoluten Häufigkeiten und Prozentwerten.*

Patienten mit dem Status "frühpensioniert" und "erwerbsunfähig auf Dauer", die damit nicht mehr in der Lage waren auszuüben, waren zum Zeitpunkt des Follow-up 37, 41, 45, 49, 54, und 63 Jahre alt.

Bei den Patienten, die infolge ihres ARDS keiner beruflichen Tätigkeit mehr nachgingen, zeigten sich im Vergleich zur gesamten Patientenkohorte keine starken und Einschränkungen in den gemessenen Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Insgesamt zeigte sich bei keinem dieser 6 Patienten ein besonders niedriger Wert in der subjektiv wahrgenommenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität für das psychische Wohlbefinden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Delirs (der Delir-Inzidenz und der Delir-Dauer) auf die kognitive Dysfunktion und Leistungsfähigkeit nach sCAP und ARDS bei Patienten mit H1N1-Infektion und non-H1N1-Infektion untersucht. Weiterhin wurde das Langzeitergebnis bezüglich der subjektiv wahrgenommenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Lungenfunktion sowie des beruflichen Status vier Jahre nach Entlassung betrachtet.

Relevante kognitive Dysfunktion zeigte sich bei den Patienten in den Dimensionen motorische Reaktionsgeschwindigkeit, visuelles Kurzzeitgedächtnis, verbal-deklaratives Kurzzeitgedächtnis sowie der Lese- bzw. Wortverarbeitungsgeschwindigkeit, wobei keine Unterschiede bezüglich der kognitiven Funktion zwischen Patienten mit einer viralen und einer bakteriellen ambulant erworbenen Pneumonie bestanden.

Bei einer sehr hohen Delir-Inzidenz bei 88% aller Patienten während der intensivmedizinischen Behandlung hatte die Delir-Dauer einen signifikanten Einfluss auf die kognitive Dysfunktion in den Dimensionen motorische Reaktionsgeschwindigkeit, räumliches Gedächtnis sowie das verbal-deklarativen Kurzzeitgedächtnisses. Allerdings nahmen die Patienten keine Einschränkung in der subjektiv wahrgenommenen psychischen Lebensqualität wahr.

Patienten nahmen ihren körperlichen Gesundheitsstatus als stärker einschränkend wahr als die eigene psychische Gesundheit. In der Lungenfunktion zeigte sich lediglich eine leichte Einschränkung. Diese konnte die starken subjektiv wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen nicht ausreichend erklären.

Vier Jahre nach Entlassung waren 26% der Patienten mit einem Lebensalter von 45 Jahren im Median nicht in der Lage, einer Arbeit nachzugehen. Kognitive Dysfunktion hatte in dieser kleinen Patientengruppe keinen Einfluss auf den Beschäftigungsstatus.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den klinischen und soziodemographischen Kenndaten zwischen Patienten, die an der Follow-up-Untersuchung teilgenommen hatten und den überlebenden Patienten, die wir nicht untersuchen konnten. Daher wird die Annahme getroffen, dass die Ergebnisse die gesamte Studienpopulation repräsentieren.



#### 4.1.1 Delir-Inzidenz, Delir-Dauer und Gabe von Oseltamivir

Der Großteil unserer Patienten litt während des Intensivstationsaufenthaltes an einem Delir (88%). Die Ätiologie, H1N1-Infektion oder ambulant erworbene bakterielle Pneumonie als Ursache für das ARDS, machte dabei in unserer Untersuchung keinen Unterschied bezüglich der Delir-Rate. Alle H1N1-Patienten waren allerdings mit Oseltamivir anti-viral behandelt. In einer japanischen Untersuchung wurden Hinweise für eine Delir induzierende Wirkung dieser anti-viralen Therapie berichtet, wohingegen in einer Datenbankanalyse des US-Gesundheitssystems kein erhöhtes Risiko für neuropsychiatrischer Nebenwirkungen bei Influenza-Patienten mit Oseltamivir-Behandlung gegenüber Influenza-Patienten ohne antivirale Behandlung gezeigt werden konnte<sup>3,4</sup>. Toovey, et al. berichten 2012 in einem Review bei 1330 Patienten unter der Therapie mit Oseltamivir, die in der Zeit vom 16. September 2007 bis 15. Mai 2010 mit Oseltamivir behandelt worden waren, von 1805 gemeldeten spontanen, neuropsychiatrischen Nebenwirkungen. Von diesen psychiatrischen Nebenwirkungen waren 1545 (85,6%) als delirante Symptome oder Delir beschrieben<sup>4</sup>. Die Delir-Rate konnten Toovey, et al. aus methodischen Gründen nicht angeben. Toovey, et al. kommen zu dem Schluss, dass das Auftreten von Enzephalopathien und neurokognitiven Störungen bei Patienten mit Influenza unabhängig von der Behandlung mit Oseltamivir erhöht ist<sup>4</sup>. Die Delir-Rate bei non-H1N1-Patienten in unserer Untersuchung, die nicht mit Oseltamivir behandelt wurden, ist ebenso hoch wie die der H1N1-Patienten mit Oseltamivir-Behandlung, sodass der von Toovey, et al. als möglich bewertete kausale Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer Influenza-Infektion und dem erhöhten Auftreten von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen nach unseren Daten, zumindest bei ARDS Patienten mit vergleichbarer Krankheitsschwere, in Zweifel gezogen werden kann. Vielmehr könnten unsere Daten ein Hinweis auf eine auf dem Boden der schweren Infektion begründeten hohen Delir-Rate im Sinne einer septischen Enzephalopathie sein, unabhängig von der Ätiologie.

Die Delir-Rate bei Patienten mit ambulant erworbener non-H1N1-Pneumonie und H1N1-Pneumonie, mit oder auch ohne ARDS, ist unseres Wissens bisher ebenso wenig berichtet, wie der Einsatz von Oseltamivir zu dieser Fragestellung in einer randomisierten Studie.

Die Inzidenz des Delirs bei Intensivpatienten wird in verschiedenen Untersuchungen von 19,8% bis 83,3% angegeben<sup>57,62-67</sup>. Van Rompaey, et al. 2008 fanden bei 172 nicht intubierten ITS-Patienten eine Delir-Inzidenz von 19,8%<sup>62</sup>. Dies deckt sich mit einer Veröffentlichung von Tsuruta, et al. 2010, die für ein gemischtes ITS-Patientenkollektiv bei 103 Patienten eine Delir-Rate von 20% beschreiben. Bei nicht beatmeten Patienten war die Delir-Rate allerdings mit 9% niedrig, bei beatmeten Patienten beobachteten Tsuruta, et al. ebenfalls eine hohe Delir-Rate von

76%. In einer multivariaten Regressionsanalyse identifizieren sie zusätzlich die Dauer des Intensivstationsaufenthaltes und die Entzündungsaktivität (maximales C-reaktives Protein: CRP) als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs. Sie führen den Unterschied in der Delir-Rate auf die Zunahme der Krankheitsschwere, festgemacht an der Notwendigkeit der Beatmung, als stärksten Risikofaktor (OR 10.50, 95% CI 2.36–46.72,  $P=0.002$ ), zurück. Andere mögliche Faktoren wie z.B. das Auftreten eines ARDS, die Beatmungsdauer oder der Schweregrad der Erkrankung mittels intensivmedizinischer Scoring-Systeme (SOFA, SAPSII, APACHE II) wurden allerdings in der Untersuchung von Tsuruta nicht vollständig untersucht<sup>57</sup>.

Unsere Patienten waren alle maschinell langzeitbeatmet und 43% der Patienten wurden zusätzlich mit einer Kunstlunge behandelt, was den hohen Schweregrad der Erkrankung der gesamten Patientengruppe widerspiegelt. Hohe SOFA-Scores und SAPS-Scores unterstreichen den Schweregrad der Erkrankungen unserer gesamten Patientengruppen. Diese beiden Scores wurde von Tsuruta, et al. leider nicht erfasst. Patienten, die ein Delir entwickeln haben in der Untersuchung von Tsuruta, et al. einen signifikant höheren APACHE II-Score gegenüber Patienten ohne Delir, der sich in der Höhe der Ausprägung mit dem unseres gesamten Patientenkollektivs deckt (APACHE II, Tsuruta, et al. Patienten mit Delir:  $17 \pm 7$ , APACHE II unser Patientenkollektiv:  $18 [15;23]$ ). Insgesamt spiegelt sich die von Tsuruta, et al. beschriebene hohe Delir- Rate bei beatmeten Patienten Intensivpatienten in unseren Daten wieder<sup>57</sup>.

Ein möglicher Einfluss von maschineller Beatmung und Dauer der Beatmung auf eine erhöhte Delir- Rate ist allerdings in zahlreichen Untersuchungen beschrieben<sup>57, 63,64, 67, 79,109</sup>. In einer prospektiven Kohorten-Beobachtungsstudie um Hsieh, et al. 2015 mit 564 eingeschlossenen Patienten zeigte sich, dass intubiert-beatmete Patienten mit ARDS höhere Delir-Raten aufweisen, als intubiert-beatmete Patienten ohne ARDS oder nicht intubierte Patienten (73% vs. 52% vs. 21%;  $P < 0.001$ ). Insgesamt 43% der Patienten entwickelten ein Delir, welches im Median 2 Tage andauerte ( $2[1;4]$ ). Die Patienten bei Hsieh, et al. wiesen zwar ein höheres Alter ( $61 \pm 15$  Jahre), einem bekannten Prädiktor für das Auftreten eines Delirs, im Vergleich zu unseren Patienten auf, dennoch war die Delir-Rate bei intubierten ARDS- Patienten mit 73% niedriger als bei unseren Patienten. Die Beatmungsdauer wird von Hsieh, et al. nicht berichtet und kann daher nicht verglichen werden. Auch ein direkter Vergleich von Scores zur Beschreibung der Krankheitsschwere wie des APACHE II Scores zu unserer Population ist nicht möglich, da bei Hsieh, et al. der APACHE IV zur Anwendung kam. Ein ARDS entwickelten nur 9% der Patienten, wobei die Ätiologie hierbei heterogen war, 56% waren

intubiert beatmet ohne ARDS<sup>110</sup>. Der insgesamt geringere Schweregrad der Erkrankung dieses Patientenkollektives kann die geringere Delir-Inzidenz und kürzere Delir-Dauer im Vergleich zu unseren Patienten erklären.

Die Delir-Dauer wird in der Literatur bei beatmeten intensivmedizinischen Patienten in verschiedenen Studien zwischen 1-4 Tagen angegeben<sup>63,64,110</sup>. Im Vergleich zu einer prospektiven Kohortenstudie und Meilenstein-Arbeit zum Thema Delir bei Intensivpatienten von Ely, et al. 2001 mit einer angegebenen Delir-Dauer von  $2,4 \pm 1,6$  Tagen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) ist diese bei unseren untersuchten Patienten mit  $7 \pm 7$  Tagen deutlich länger und weist allerdings eine wesentlich größere Streuung auf (5 [2;8] Median [Perzentile25/75])<sup>64</sup>.

Bei den Patienten in der Untersuchung von Ely, et al. handelt es sich um eine heterogene Intensivpatientenkohorte mit hohem Krankheitsschweregrad (APACHE II: 23 [18;29]), wobei die Patienten ebenfalls deutlich älter ( $55 \pm 17$  Jahre) und mit mehr Komorbiditäten behaftet waren als unsere Patientenkohorte. Das höhere Alter der Patienten und die Komorbiditäten tragen zum hohen APACHE II Score im Vergleich zu unseren Patienten bei. Weiterhin war neben Myokardinfarkt (8%), Herzinsuffizienz (6%), Leber- und Nierenversagen (9%), Tumorerkrankungen (14%), gastrointestinalen Blutungen (5%) und COPD (6%) nur bei 35% der Patienten ein ARDS die zur intensivmedizinischen Therapie führende Diagnose. Die Intensivbehandlungsdauer (6 [4;11] Tage) und die Beatmungsdauer war bei den Patienten von Ely, et al. ebenso deutlich kürzer und kann als weiterer Hinweis auf eine deutlich andere Patientengruppe gewertet werden. Als mögliche Ursache für die geringere Delir-Dauer bei Ely, et al. kann zusammenfassend die wesentlich geringere Erkrankungsschwere angenommen werden, die sich in einer geringeren Intensivverweil- und Beatmungsdauer sowie dem geringeren Anteil an Patienten mit schwerem ARDS im Vergleich zu unserer Patientenpopulation darstellt<sup>64</sup>.

Eine neuere und viel beachtete im Jahr 2015 publizierte Multicenter- Studie von Mehta, et al. untersuchte 420 beatmete Intensivpatienten. Patienten, die ein Delir entwickelten waren länger beatmet und hatten eine längere Intensivverweildauer, als Patienten ohne Delir (mittlere Intensivverweildauer von 8-12 Tagen (Delir: 12 [7;24] vs. non-Delir: 8 [4;14];  $P < .0001$ ), mittlere Beatmungsdauer von 7-13 Tagen (Delir: 13 [8;22] vs. non-Delir: 7 [4;12];  $P < .0001$ ). Bei 53,8% der Patienten (N=226) wurde ein Delir mit einer deutlich kürzeren Delir-Dauer von 2 [1;4] Tagen (Median [Perzentile25/75]) als in unserer Patientenkohorte festgestellt. Auch bei diesem Patientenkollektiv liegen der intensivmedizinischen Therapie im Unterschied zu unserer Patientenkohorte heterogene Grunderkrankungen zu Grunde. In der Untersuchung von Mehta,

et al. hatten 38,5% der Patienten ein ARDS, wobei nur 21% der Patienten eine Pneumonie als Aufnahmediagnose hatten. Die Intensivverweildauer und Beatmungsdauer waren in unserer Patientengruppe mit sCAP und ARDS deutlich länger als bei Mehta, et al., was als ein möglicher Faktor für die bei uns höhere Delir-Rate und Delir-Dauer gewertet werden kann<sup>63</sup>. Zusätzlich ist im Hinblick auf die Ergebnisse um Hsieh, et al. 2015, die zeigten, dass intubiert-beatmete Patienten mit ARDS höhere Delir-Raten aufweisen, als intubiert-beatmete Patienten ohne ARDS oder nicht intubierte Patienten, der höhere Anteil an ARDS-Patienten in unserem Patientenkollektiv (100%) als zusätzlicher Faktor für die höhere Delir-Rate und Delir-Dauer im Vergleich zu der Kohorte von Mehta, et al. zu sehen<sup>110</sup>.

Zusammenfassend waren bei der von uns untersuchten Patientenkohorte die Delir-Inzidenz sehr hoch und die Delir-Dauer deutlich länger als bei anderen Intensivkollektiven beschrieben. Die Heterogenität der Patientengruppen in diesen bekannten Studien im Vergleich zu unseren Patienten mit sCAP und ARDS ist limitiert, allerdings ist uns keine Untersuchung zu Delir-Inzidenz und Delir-Dauer bei ARDS-Patienten, ausschließlich infolge einer sCAP, bekannt. Eine Rate von 43 % extrakorporalem Gasaustausch bei diesen Patienten erklärt den hohen Schweregrad der Erkrankung, die lange Beatmungsdauer und die lange Verweildauer auf Intensivstation. Bei gemischten Patientenkollektiven auf der Intensivstation sind diese Faktoren als Risiko für ein Delir beschrieben<sup>57, 63,64, 67, 79,109,110</sup>.

Die Hypothese, dass Delir und Delir-assoziierte neuropsychiatrische Symptome als häufige Nebenwirkungen der Oseltamivir-Therapie bei Patienten mit H1N1-Pneumonie häufiger und länger auftreten als bei Patienten mit non-H1N1-Pneumonie<sup>3,4</sup>, konnte auf der Grundlage der untersuchten Patienten-Population nicht sicher untersucht werden, da Delir beinahe alle Patienten (88%) betraf und somit Aussagen über Unterschiede für eine Risikoanalyse bei einer kleinen Patientenzahl nicht möglich sind. Eine Unterscheidung zwischen der Ätiologie (H1N1) oder der antiviralen Therapie mit Oseltamivir bzgl. der Delir-Rate und Delir-Dauer ist nicht möglich, da alle H1N1-Patienten mit Oseltamivir behandelt wurden. Allerdings war weder eine höhere Delir-Inzidenz noch eine längere Delir-Dauer bei H1N1-Patienten im Vergleich zu den non-H1N1-Patienten zu beobachten. Eine verallgemeinernde Aussage zum Verwerfen der Hypothese, dass die Verwendung von Oseltamivir ein Delirrisiko darstellt, sollte dennoch nicht zuletzt wegen der kleinen Patientengruppe zurückhaltend getroffen werden.

### 4.1.2 Kognitive Einschränkungen als Langzeitfolge

In mehreren Bereichen der untersuchten Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten waren diese gegenüber der gesunden Normstichprobe eingeschränkt. Hierbei waren bei der neuropsychologischen Testung die motorische Reaktionsgeschwindigkeit verringert, sowie die Leistungen des visuellen Gedächtnisses, des verbal- deklarativen Kurzzeitgedächtnisses (VLMT1) und die Wortverarbeitungsgeschwindigkeit (SFWT1) vermindert.

Erstmalig wurden von Hopkins, et al. 1999 kognitive und psychische Langzeitergebnisse bei ARDS-Patienten beschrieben, während in Untersuchungen zum Langzeitergebnis bei ARDS-Patienten bis dato vor allem die Überlebensrate und Lungenfunktion beschrieben worden waren<sup>39</sup>. In dieser Arbeit wurden insbesondere hypoxämische Phasen gemessen mittels pulsoxymetrischer peripherer Sauerstoffsättigungen als möglicher relevanter Faktor diskutiert. In einer prospektiven Beobachtungsstudie von Hopkins, et al. 1999 bei 55 ARDS-Patienten gemischter Ätiologie (Sepsis 44%, Pneumonie 24%, Trauma 11%, Aspiration 9%, Pankreatitis 7%, Beinahe- Ertrinken 5%) fallen bei 30% der Patienten ein Jahr nach ARDS mittels Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene bestimmte, generalisierte kognitive Beeinträchtigungen auf, während bei 78% alle oder mindestens eine der folgenden Dimensionen eingeschränkt waren: Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentrationsvermögen<sup>39</sup>. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer weiteren Meilenstein-Arbeit von Hopkins, et al. 2005 zum Thema kognitive Leistungsfähigkeit nach Intensivtherapie. Hopkins, et al. beobachteten bei ARDS-Patienten ein Jahr sowie zwei Jahre nach Entlassung von Intensivstation bei etwa der Hälfte der Patienten fortbestehende neurokognitive Langzeitfolgen. Hopkins, et al. konnten zeigen, dass sich diese neuro-kognitiven Veränderungen im ersten Jahr nach Entlassung von Intensivstation teilweise besserten, dass eine weitere wesentliche Verbesserung im zweiten Jahr aber nicht mehr zu beobachten war (neurokognitive Einschränkungen: bei Entlassung 73% (54/74), nach einem Jahr 46% (30/66), nach zwei Jahren 47% (29/62))<sup>41</sup>.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass auch nach etwa vier Jahren bei Patienten nach sCAP und schwerem ARDS weiterhin kognitive Spätschäden bestehen und unterstreichen die Beobachtung von Hopkins, et al., dass es sich um anhaltende Langzeitfolgen handelt.

Kognitive Spätschäden wurden von den Patienten von Hopkins, et al. als Erklärung für relevante Einschränkungen im Alltag gewertet. So wurden von den Patienten Probleme z.B. beim Einkaufen, Kochen oder bei der Medikamenteneinnahme angegeben. Schon leichte kognitive Einschränkungen können, wie Hopkins, et al. betonen, zu klinisch relevanten

Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens führen (activities of daily living - ADL)<sup>41</sup>.

Eine prospektive Multicenter-Kohorten-Studie von Mikkelsen, et al. 2012 zu kognitiven Langzeitfolgen von ARDS-Patienten, gemischter Ätiologie, bestätigt die Ergebnisse von Hopkins, et al. 2005. Ein Jahr nach Entlassung zeigen sich bei Mikkelsen, et al. bei 55% (41/75) der Patienten, die alle kognitiven Tests durchlaufen hatten, kognitive Einschränkungen. Das Gedächtnis war bei 13%, der Sprachfluss bei 16%, Exekutivfunktionen bei 49% der Patienten eingeschränkt<sup>40</sup>.

Eine klare Aussage über die Kausalität der kognitiven Einschränkungen unserer untersuchten Patienten gegenüber der Normstichprobe ist nicht möglich. In Untersuchungen ist das Auftreten eines ARDS mit langfristig verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit beschrieben, aber auch das Auftreten und die Dauer eines Delirs während einer Hospitalisierung bei Patienten, die nicht intensivmedizinisch behandelt werden, wie z.B. Patienten im hohen Lebensalter nach Hüftoperationen und Anästhesie<sup>5, 39-41,43,44</sup>.

Wie Jackson, et al. in einem Review 2004 herausstellen, wurden die meisten Untersuchungen zu Delir und kognitivem Langzeitergebnis zuvor an geriatrischen Patienten durchgeführt und bis 2004 gab es wenige Untersuchungen zum kognitiven Langzeitergebnis<sup>71</sup>.

Die Untersuchungen von Girard, et al. 2010, in einer prospektiven Kohortenstudie und weiteren Meilenstein-Arbeit, haben erstmals bei einem gemischten, beatmeten Intensivpatientenkollektiv (77 Patienten) gezeigt, dass Delir bei diesem Patientenkollektiv, drei und zwölf Monate nach Entlassung, mit kognitiven Langzeitfolgen assoziiert ist und identifizierten die Delir-Dauer als unabhängigen Risiko-Faktor für kognitive Langzeitschäden. Bei 71% der Intensivpatienten zeigten sich bei Girard, et al. ein Jahr nach Entlassung kognitive Einschränkungen, 36% hatten nach einem Jahr schwere kognitive Folgeschäden. In welchen der sieben von Girard, et al. getesteten Subdomänen kognitiver Leistungsfähigkeit (Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung, verbales Gedächtnis, räumliches Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Sprachfluss, globale kognitive Funktionsfähigkeit (MMST)) besondere Einschränkungen bestehen, ist in den Ergebnissen der Veröffentlichung nicht näher beschrieben. Die Delir-Dauer und damit assoziierte kognitive Langzeitschäden werden von Girard, et al. als Erklärung für klinisch relevante Einschränkungen der Patienten im Alltag gewertet. Patienten mit kürzerem Delir waren im Langzeitergebnis in den Aktivitäten des täglichen Lebens wenig eingeschränkt, während Patienten mit längerem stattgehabtem Delir bei komplexen Tätigkeiten (IADL- instrumental activities of daily living), wie dem

selbständigem Durchführen von Geldgeschäften, Nutzung von Verkehrsmitteln, Orientierung mittels Karten oder dem Befolgen von detaillierten Instruktionen, Defizite zeigten<sup>5</sup>.

In einem aktuellen Review zum Delir bei ICU-Patienten berichten Pandharipande, et al. 2017, dass Delir bei Intensivpatienten einen starken Risikofaktor für kognitive Dysfunktion und Langzeitfolgen darstellt<sup>111</sup>.

In unserer umschriebenen Patientenkohorte mit sCAP und ARDS zeigte sich, dass auch vier Jahre nach Entlassung die Delir-Dauer mit kognitiven Einschränkungen assoziiert ist. Hierbei waren die motorische Reaktionsgeschwindigkeit, das räumliche Gedächtnis und das verbal-deklarative Kurzzeitgedächtnis im Langzeitergebnis umso eingeschränkter, je länger ein Delir während der Hospitalisierung angehalten hatte.

Der Vergleich von H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten erbrachte keine signifikanten Unterschiede in allen erfassten Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit (vgl. Kapitel 3.4.5- 3.4.7, Tabellen 15- 17). Die Hypothese, dass Patienten mit H1N1-ARDS (infolge eines schwierigeren Behandlungsverlaufes: länger anhaltende Oxygenierungsstörungen, höhere Anwendungsrate und Dauer von extrakorporalen Lungenersatzverfahren, längere ITS-Verweildauer sowie eine längere Beatmungsdauer<sup>37</sup>) im Vergleich zu non-H1N1-ARDS stärkere kognitive Langzeitschäden aufweisen, kann auf Grundlage unserer Daten nicht bestätigt werden.

Die Untersuchungen von Hopkins, et al., Mikkelsen, et al. und Girard, et al. beschreiben, dass sowohl ARDS als auch Delir mit kognitiven Langzeitschäden assoziiert sind<sup>5,40,41</sup>.

Bezüglich der kognitiven Einschränkungen, der besonderen Krankheitsschwere bei unseren untersuchten Patienten und der sich aus der Literatur ableitbaren möglichen Ursache kognitiver Einschränkungen sowohl durch ARDS als auch Delir, ist eine multifaktorielle Genese dieser Einschränkungen in der vorliegenden Patientenkohorte am wahrscheinlichsten und eine genaue Zuordnung nicht sicher möglich.

Auch wenn es sich in unserer Untersuchung um eine kleine Patientengruppe handelt, unterstreichen der Nachweis einer hohen Delir-Rate, der Nachweis von lang-anhaltenden kognitiven Störungen auch vier Jahre nach Entlassung bei einer sehr umschriebenen Patientengruppe (Patienten mit sCAP und ARDS) und der mögliche Zusammenhang zwischen Delir-Dauer und kognitiver Einschränkung die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen.

### **4.1.3 Kognitive Dysfunktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)**

Unsere Patienten weisen kognitive Dysfunktionen, zum Beispiel im verbal-deklarativen Kurzzeitgedächtnis (vgl. Kapitel 3.3.3) auf. Eine mögliche Einschränkung in psychischen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten wir nicht zeigen. Patienten mit viraler und bakterieller Pneumonie unterschieden sich diesbezüglich ebenfalls nicht.

In der Auswertung der Skala für das psychische Wohlbefinden zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied zur gesunden Normalbevölkerung, sowohl in der vergleichenden Betrachtung aller Follow-up-Patienten als auch der Subgruppen von H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten.

Im Kontrast zu den Ergebnissen einer prospektiven Beobachtungsstudie von Rothenhäusler, et al. 2001, die bei ARDS-Patienten, gemischter Ätiologie, mit kognitiven Einschränkungen im Langzeitergebnis (sechs Jahre nach Entlassung) eine signifikante Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der sozialen Funktionsfähigkeit angaben. Patienten mit kognitiven Defiziten zeigten insgesamt die niedrigsten Ausprägungen in den Subdomänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL)<sup>112</sup>.

Der subjektiv wahrgenommene Gesundheitszustand war vier Jahre nach Entlassung bei den Patienten deutlich eingeschränkt. Ihren allgemeinen Gesundheitszustand nahmen 39% der Patienten als weniger gut oder schlecht war (vgl. Kapitel 3.4). Ein Großteil der Patienten war durch den allgemeinen Gesundheitszustand vier Jahre nach Entlassung eingeschränkt (mittelschwere Tätigkeiten: 65%, mehrere Treppenabsätze steigen: 83%).

Insgesamt fiel auf, dass Einschränkungen der Lebensqualität von den Patienten eher auf Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit als auf das seelische Wohlbefinden zurückgeführt wurden. Für die Lebensqualität im Alltag der Patienten als besonders relevant zu bewerten waren die körperlichen Einschränkungen durch Schmerzen sowie sich aus dem körperlichen Gesundheitszustand ergebende Einschränkungen sozialer Kontakte.

In der körperlichen Funktionsfähigkeit bestand jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen unseren Follow-up-Patienten und der gesunden Normalbevölkerung insgesamt, hierbei insbesondere zwischen non-H1N1-Patienten und Normalbevölkerung. Der im Chi<sup>2</sup>-Test signifikante Unterschied in den Einschränkungen durch körperliche Gesundheit zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten spiegelt dieses Gesamtergebnis zwar wieder, kann aber aufgrund der zu geringen Anzahl (<5) in einzelnen Kreuzfeldern im statistischen Testverfahren nicht für eine statistische Bewertung herangezogen werden<sup>113</sup>.



Die insgesamt schwierigeren Behandlungsverläufe der H1N1-Patienten (vgl. Töpfer, et al.<sup>37</sup>) hätten vermuten lassen, dass diese ihren Gesundheitszustand aufgrund eines schlechteren Langzeitergebnisses insgesamt als schlechter wahrnehmen als non-H1N1-Patienten. Dies war allerdings nicht der Fall. Eine mögliche Erklärung hierfür bietet eine prospektive, multizentrische Längsschnittstudie von Orwelius, et al. 2010 bei einem gemischten Patientenkollektiv internistischer und chirurgischer Intensivstationen (6- Monate: N=980, 12-Monate: N=739, 36- Monate: N=478). Deren Ergebnissen zufolge ist eine Reduzierung der subjektiv wahrgenommenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Langzeitergebnis kritisch kranker Patienten vor allem auf vorbestehende Erkrankungen zurückzuführen<sup>114</sup>. Signifikante Auswirkungen durch einen der ITS-bezogenen Faktoren auf die langfristige gesundheitsbezogene Lebensqualität waren nicht erkennbar. Weiterhin zeigte sich nur eine geringe Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis zum dritten Jahr nach Entlassung. Ein möglicher Zusammenhang mit kognitiver Dysfunktion wurde von Orwelius, et al. nicht untersucht<sup>114</sup>.

Auf der anderen Seite konnten Mangan, et al. 2017 in einer „matched“ Kohortenstudie an älteren mit ambulant erworbener Pneumonie hospitalisierten Patienten (>65 Jahre, N=562) zeigen, dass allein ein Jahr nach Hospitalisierung die subjektiv wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität 16-18% abgenommen hatte. Im Unterschied zu unserer Patientenkohorte waren die CAP Patienten in der Untersuchung bei Mangan, et al. allerdings nicht intensivmedizinisch therapiert und entwickelten kein ARDS, was die Vergleichbarkeit stark einschränkt<sup>115</sup>.

Auch Honselmann, et al. 2015 kommen in einer retrospektiven Kohortenstudie, an Intensivstationspatienten mit Pneumonie und/oder Sepsis, zu dem Ergebnis, dass die Lebensqualität bei diesen Patienten ein Jahr nach Entlassung signifikant eingeschränkt ist. Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich bei Honselmann, et al. sowohl im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Intensivstationsaufenthalt aber mit vergleichbaren Komorbiditäten (matched control group) als auch im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung. Ein Jahr nach Entlassung war die Lebensqualität bei den ITS-Patienten, ermittelt mittels visueller Analogskala (VAS), signifikant gegenüber der Kontrollgruppe vermindert ( $50\% \pm 25\%$  vs.  $70 \pm 20\%$ ;  $p < .001$ ). 29% der Patienten gaben an, dass sich ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität in Folge ihres Intensivstationsaufenthaltes gegenüber ihrem vorherigen Status verringert habe. Im Vergleich zur Kontrollgruppe und Normalbevölkerung zeigten sich im „Euro Quality of life- 5 Dimension“ (EQ-5D) bei den ITS-Patienten wesentlich höhere Raten moderater bis schwerer Einschränkungen in den

Dimensionen Bewegung, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Angst/Niedergeschlagenheit. Bei Schmerzen zeigte sich bei Honselmann, et al. kein Unterschied zwischen den drei Gruppen. Ein direkter Vergleich der Einschränkungen durch Schmerzen zwischen unseren Patienten und der ITS-Kohorte bei Honselmann, et al. gestaltet sich aufgrund der unterschiedlichen Messinstrumente schwierig. Bei Honselmann berichteten etwa 55% der Patienten über moderate bis schwere Einschränkungen durch Schmerzen, von unseren Patienten gaben 65% Einschränkungen durch Schmerzen im Alltag an, 43% mäßige bis sehr starke<sup>116</sup>.

Weiterhin sind Erinnerungen an einen Intensivstationsaufenthalt, welche in unserer Untersuchung nicht erfasst wurden, mit einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Entlassung assoziiert. Zu diesem Ergebnis kommen Orwelius, et al. 2016 in einer prospektiven Multicenter- Studie unter Einschluss von 313 Intensivstationspatienten<sup>117</sup>.

Die prospektive, multizentrische Längsschnittstudie von Orwelius, et al. 2010 zeigte auch drei Jahre nach Entlassung bei einer gemischten Intensivpatientenkohorte eine eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>114</sup>. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der in dieser Arbeit betrachteten Patientenkohorte. An einem sehr umschriebenen Patientenkollektiv mit sCAP und ARDS konnte zusätzlich gezeigt werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch nach vier Jahren eingeschränkt ist.

Faktoren, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei sCAP-Patienten im Langzeitergebnis beeinflussen und welchen Einfluss diese zum Beispiel auch in Bezug auf eine Rückkehr in die Berufstätigkeit bei diesen schwer kranken Patienten hat, ist in der bisherigen Literatur wenig bekannt. Neue Erkenntnisse hierüber lassen sich aus den kommenden Ergebnissen der aktuell innerhalb des „ARDS Netzwerks Deutschland“ durchgeführten prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie (vgl. Brandstetter, et al., „DACAPO“- Studie) erwarten<sup>7</sup>.

In einem Review der internationalen Literatur, zu Krankheitskosten und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP), von Jacob, et al. 2011, kommen diese zu der Schlussfolgerung, dass sowohl zu Krankheitskosten als auch zur Lebensqualität bei diesem Patientenkollektiv keine verwertbaren Erkenntnisse vorliegen und leiten in diesem Bereich einen erheblichen Forschungsbedarf ab<sup>2</sup>.

Es lässt sich zusammenfassend festhalten, dass unsere hier untersuchten Patienten nach ambulant erworbener Pneumonie und ARDS auch vier Jahre nach Entlassung von Intensivstation eine deutliche Einschränkung der kognitiven Funktion aufweisen, aber keine Einschränkung der psychischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität angeben. Weiterhin

geben Patienten deutliche Einschränkungen in der körperlichen Dimension der HRQoL an. Insbesondere werden körperliche Einschränkungen und Schmerzen von den Patienten genannt.

#### 4.1.4 Lungenfunktion

In den gemessenen Parametern der Lungenfunktion unterschieden sich H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten vier Jahre nach Entlassung nicht signifikant. Jedoch war bei beiden Gruppen die Vitalkapazität sowie das forcierte Ein-Sekunden-Volumen leicht vermindert (vgl. Kapitel 3.5, Tabelle 22).

Diese Ergebnisse decken sich mit denen einer prospektiven Längsschnittstudie von Herridge, et al. 2003, die binnen des ersten Jahres nach Entlassung von Intensivstation bei ARDS Patienten gemischter Ätiologie zwar eine Steigerung der Vitalkapazität sowie des forcierten Ein-Sekunden-Volumens zeigten, wobei diese jedoch auch nach zwölf Monaten unterhalb des Niveaus Alters-, Gewicht- und Körpergröße-adaptierter Referenzwerte blieben (Tabelle 25)<sup>50</sup>. Im Kontrast zu unseren Ergebnissen steht eine prospektive Kohortenstudie von Luyt, et al. 2012, die ein Jahr nach ARDS bei Patienten mit H1N1-Infektion ((A)H1N1pmd09) eine nahezu normalisierte Vital- und Einsekundenkapazität beobachten konnten. Klinisch relevant ist in dieser Untersuchung allerdings vor allem die Belastungsdyspnoe, die bei jedem zweiten der Patienten auftrat und unabhängig von der normalisierten Vital- und Einsekundenkapazität in der Lungenfunktionsmessung eine starke Einschränkung der Patienten im Alltag darstellt (Tabelle 25)<sup>1</sup>. Der Vergleich unserer Ergebnisse mit den H1N1-Patienten von Luyt, et al. zeigt, dass sCAP und ARDS bei Patienten im Langzeitergebnis nicht zwangsläufig zu Einschränkungen messbarer Parameter in der Lungenfunktion führen, jedoch unabhängig davon mit für den Alltag der Patienten relevanten körperlichen Einschränkungen einhergehen können, die sich in einer Reduktion der körperlichen Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln.

Vier bis Fünf Jahre nach ARDS zeigte sich, in einer prospektiven, longitudinalen Kohortenstudie von Herridge, et al. 2011, an 109 ARDS Patienten, eine fortbestehende leichte Verminderung der Lungenfunktion (Tabelle 25). Im Unterschied zu unserer Studienpopulation handelte es sich in der Untersuchung von Herridge, et al. 2011 um ARDS-Patienten gemischter Ätiologie und nicht ausschließlich durch sCAP, sowie zum Teil durch H1N1-Infektionen verursachte Lungenversagen. Weiterhin erholten sich bei Herridge, et al. jüngere Patienten schneller als ältere. Die Altersverteilung war insgesamt mit der dieser Arbeit zugrundeliegenden vergleichbar<sup>35</sup>.

Im direkten Vergleich der Lungenfunktion unserer Patientenkohorte mit der der Studienpopulation von Herridge, et al. 2011, zeigen sich im Langzeitergebnis sehr ähnliche Werte der Vitalkapazität. Die forcierte Ein-Sekunden-Kapazität war bei unseren Patienten 10-15% geringer als bei der Patientenkohorte von Herridge, et al. 2011, Alters- und Geschlechtsverteilung waren vergleichbar. Unabhängig von der Ätiologie des ARDS waren beim Vergleich dieser beiden Studienpopulationen die Langzeitergebnisse in der Lungenfunktion der Patienten vergleichbar. Die Ätiologie des ARDS scheint also auf die Langzeitergebnisse in Bezug auf die Vitalkapazität bei Patienten keinen besonderen Einfluss zu haben. Die bei unseren Patienten gegenüber Herridge, et al. 2003 und 2011 um 10-15% verminderte Einsekundenkapazität kann bei gleichzeitiger Betrachtung der Patienten der Untersuchung von Luyt, et al. 2012, bei denen sich bei sCAP-ARDS-Patienten nach einem Jahr normale Werte zeigen, nicht auf die Ätiologie des ARDS unserer Patienten zurückgeführt werden.

**Tabelle 25: Vergleich der Lungenfunktionsparameter verschiedener ARDS-Patientenpopulationen internationaler Literatur mit unserer Patientenpopulation**

<b>Studienpopulation</b>	<b>Herridge, et al. 2003<sup>50</sup> (N= 80)</b>	<b>Herridge, et al. 2011<sup>35</sup> (N=63)</b>	<b>Luyt, et al. 2012<sup>1</sup> ECLA (N=12)</b>	<b>Luyt, et al. 2012<sup>1</sup> No ECLA (N=25)</b>	<b>Follow-up-Patienten (N=22)</b>
<b>ARDS-Ursache</b>	Gemischte Ätiologie	Gemischte Ätiologie	sCAP, H1N1	sCAP, H1N1	sCAP, H1N1 und non-H1N1
<b>Zeit zwischen Entlassung und Follow-up</b>	1 Jahr	4 Jahre	1 Jahr	1 Jahr	4 Jahre
<b>Alter</b>	45 [36;58]	43 [34;56]	36 [30;39]	42 [33;51]	45 [33;59]
<b>männlich</b>	56%	52%	42%	52%	57%

<b>Intensivstationsaufenthalt in Tagen</b>	25 [15;45]	26 [16;49]	38 [19;67]	19 [12;27]	29 [24;54]
<b>Beatmungsdauer in Tagen</b>	21 [12;40]	24 [12;41]	36 [18;62]	13 [8;21]	22 [12;35]
<b>VK % der Norm</b>	85 [71;98]	84 [70;100]	97 [85;111]	100 [93;112]	82 [74;92]
<b>FEV1 % der Norm</b>	86 [74;100]	85 [68;100]	91 [73;103]	103 [83;120]	74 [52;92]

*Anmerkung: Statistische Analysemethoden der betrachteten Studien: Angaben in Median [Perzentile25/75]; VK= Vitalkapazität, FEV1= forciertes expiratorisches Ein- Sekunden- Volumen, ARDS= acute respiratory distress syndrome, ECLA= extracorporeale lung assist (extrakorporale Lungenunterstützung), sCAP= severe community acquired pneumonia (schwere ambulant erworbene Pneumonie).*

#### 4.1.5 Beruflicher Status - Rückkehr ins Berufsleben nach ARDS

Die Rückkehr ins Berufsleben nach ARDS insbesondere in Folge einer sCAP wurde in bestehender Literatur bisher wenig adressiert<sup>8</sup>.

In der untersuchten Patientenkohorte gingen vier Jahre nach Entlassung nur 30% der Patienten einer beruflichen Tätigkeit nach, während 70% keinen Beruf ausübten. Hierbei waren von diesen Patienten 26% frühpensioniert oder erwerbsunfähig auf Dauer, die weiteren 44% verteilten sich auf Ausbildung/Studium, Arbeitslosigkeit/arbeitssuchend oder Altersrente (vgl. Kapitel 3.6).

Im Vergleich zu einer Querschnitts-Beobachtungsstudie mit 700 eingeschlossenen ARDS-Patienten von Schittko, et al. 2017, war der Anteil Patienten, die als Langzeitfolge keiner beruflichen Tätigkeit nachgingen in unserer Untersuchung 10% höher. Insgesamt waren bei Schittko, et al. 60% der Patienten nicht beruflich tätig. Weiterhin lag in der Untersuchung von Schittko, et al. das mediane Alter der Patienten mit 58 Jahren wesentlich höher, was erklärt, dass 42% der Patienten bereits berentet waren. Die fehlenden 18% verteilten sich auf Tätigkeiten im häuslichen Bereich, Arbeitssuchende und sonstiges. Weiterhin war trotz des höheren Alters der Patienten bei Schittko, et al. 2017 der Anteil der Vollzeitbeschäftigten knapp 10% höher als in unserer Patientenkohorte (Unsere Untersuchung: 17% vs. Schittko, et al.: 26%)<sup>8</sup>. Ein erklärender wesentlicher Unterschied für den höheren Anteil an Beschäftigung der Patientenkohorte der Beobachtungsstudie ist der Einschluss von ARDS-Patienten aller

Schweregrade: leicht (14%), moderat (48%), schwer (38%). In unsere Untersuchung wurden ausschließlich Patienten mit sCAP und schwerem ARDS eingeschlossen. Aus dem Vergleich unserer Ergebnisse mit der Arbeit von Schittko, et al. lässt sich ableiten, dass bei Patienten nach schwerem ARDS die Wahrscheinlichkeit einer Rückkehr in die Berufstätigkeit geringer ist, als bei Patienten mit einem milderen Verlauf.

Auch in der prospektiven Längsschnittstudie von Herridge, et al. 2003 bei der die eingeschlossenen ARDS-Patienten ein vergleichbar junges Alter (45 [36;58] Jahre) aufwiesen wie in unserer Kohorte (45 [33;59] Jahre), war der Anteil an Rückkehrern ins Berufsleben wesentlich höher. Nach zwölf Monaten waren bei Herridge, et al. 49% der Patienten wieder arbeitstätig und von diesen 78% im gleichen Anstellungsverhältnis wie vor dem Krankheitsausfall durch ARDS. In einer Langzeitevaluation fünf Jahre nach Entlassung von Herridge, et al. 2011 bei ARDS-Patienten gemischter Ätiologie waren zum gleichen Zeitpunkt wie in unserer Studie (vier Jahre nach Entlassung) 73% der Patienten wieder arbeitstätig, fünf Jahre nach Entlassung sogar 77%<sup>81</sup>. Im direkten Vergleich war der Anteil Arbeitstätiger bei Herridge, et al. nach vier Jahren also 43% höher als in unserer Untersuchung. Selbst wenn man davon ausginge, dass arbeitssuchende Patienten unserer untersuchten Studienpopulation und diejenigen, die zum Zeitpunkt des Follow-up einer Ausbildung oder Studium nachgingen im Verlauf eine Beschäftigung aufnahmen, läge die maximal erreichbare Berufstätigkeit bei 61% und damit immer noch unterhalb der beobachteten bei Herridge, et al. zum gleichen Zeitpunkt (73%). Auch dieser wesentlich höhere Anteil an Patienten, die ins Berufsleben zurückkehrten, lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass in der Veröffentlichung von Herridge, et al. Patienten unabhängig von der Ätiologie und schon bei einem Oxygenierungsindex von <200 mmHg oder weniger und damit ab einem moderaten ARDS (vgl. Kapitel 1.1.1, Tabelle 2) in die Studie eingeschlossen wurden.

Luyt, et al. kamen in einer der wenigen veröffentlichten Untersuchungen zum Langzeitergebnis von H1N1pdm09-ARDS-Patienten (N= 37) 2012 in einer prospektiven Kohortenstudie, sogar auf noch höhere Zahlen bei der Arbeitstätigkeit als Herridge, et al. 2003. Schon ein Jahr nach Entlassung waren 70% der Patienten (26 von 37) in ein Arbeitsverhältnis zurückgekehrt, womit dieser Anteil ebenfalls wesentlich höher lag als in unserer Untersuchung<sup>1</sup>. Im Unterschied zu Herridge, et al. schlossen Luyt, et al. allerdings ausschließlich Patienten mit schwerem A(H1N1)-assoziiertem ARDS ein. Die Altersverteilung der Patienten zu unserer Kohorte war vergleichbar. Auch bei der in Ätiologie und Schwere des ARDS vergleichbaren Patientenkohorte von Luyt, et al. zu der unseren, lag der Anteil an ins Berufsleben Zurückkehrenden also wesentlich höher. Bei genauer, gegenüberstellender Betrachtung der

Ausschlusskriterien lässt sich dieser große Unterschied im Langzeitergebnis am ehesten erklären. Luyt, et al. schlossen zwar ausschließlich Patienten mit schwerem ARDS ein, gleichzeitig aber alle Patienten mit wesentlichen Vorerkrankungen aus (Asthma, COPD, restriktive oder andere chronische Lungenerkrankungen, Patienten unter Immunsuppression, Diabetes mellitus, neuromuskulären Erkrankungen, Krebserkrankungen, BMI>35kg/m<sup>2</sup>, kardiale Vorerkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, Leberversagen, Schlaganfall oder schwere neurologische Erkrankungen). In die Ergebnisse unserer Untersuchung gingen im Gegensatz hierzu alle Patienten mit schwerem ARDS ohne Ausschlusskriterien für Vorerkrankungen ein. Bei Patienten mit Komorbiditäten und ARDS unserer Studienpopulation zeigt sich also eine wesentlich geringere Rate an Rückkehrern in ein Beschäftigungsverhältnis im Vergleich zu Patienten ohne Komorbiditäten bei Luyt, et al. Der Vergleich der Ergebnisse der Patientenkohorten von Schittko, et al., Herridge, et al., Luyt, et al. und unserer Untersuchung lassen verschiedene Schlussfolgerungen zu: 1. Das Patientenalter alleine scheint nicht der Hauptprädiktor für Rückkehr ins Berufsleben zu sein (die Altersverteilungen bei Herridge, et al., Luyt, et al. und unserer Untersuchung sind vergleichbar, der Anteil an Rückkehrern ins Berufsleben unterschiedlich), 2. Der Schweregrad eines ARDS scheint einen Einfluss auf die Rückkehr in die Arbeitswelt zu haben (vgl. Schittko vs. unsere Untersuchung), 3. Da bei Luyt, et al. trotz höherer ARDS- Schweregrade als bei Herridge, et al. ein Jahr nach Entlassung ein höherer Prozentsatz wieder arbeitstätig ist, kann auch der ARDS-Schweregrad allein nicht die Wahrscheinlichkeit für eine Rückkehr ins Berufsleben bedingen, 4. A(H1N1) als Auslöser für ein ARDS führt im Vergleich zu anderen Ätiologien nicht zwangsläufig zu einem schlechteren Langzeitergebnis bei der Rückkehr in die Berufstätigkeit (vgl. Luyt, et al. vs. Herridge, et al.), 5. Wahrscheinlich sind die zusätzlichen Komorbiditäten der ARDS-Patienten mit ausschlaggebend für die spätere Rückkehr in ein Arbeitsverhältnis (vgl. Unsere Untersuchung: 30% vs. Luyt: 70%).

Vorerkrankungen kritisch Kranker könnten also nicht nur, wie aus einer prospektiven-longitudinalen Multicenter-Studie bei gemischtem Intensivpatientenkollektiv von Orwelius, et al. 2010 hervorgeht, wesentlicher prädiktiver Faktor für die subjektiv wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität im Langzeitergebnis sein, sondern auch für die Rückkehr ins Berufsleben dieser Patienten eine entscheidende Rolle spielen<sup>114</sup>.

Es lässt sich festhalten, dass in unserer untersuchten Patientenkohorte, für dieses vergleichsweise junge Patientenkollektiv, der Anteil an Patienten, der vier Jahre nach Entlassung keiner beruflichen Tätigkeit mehr nachgegangen war, im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen als verhältnismäßig hoch anzusehen ist. Schwere CAP ist mit einem Anteil

von 26% an Patienten, die schon vor dem Erreichen des gesetzlichen Rentenalters frühpensioniert oder erwerbsunfähig auf Dauer waren, eine sozioökonomisch relevante Erkrankung, die bei jungen Patienten zu einer Erwerbslosigkeit beitragen kann.

Die wahrscheinlichen Ursachen und Beschwerden der Patienten, die zu dauerhafter Erwerbsunfähigkeit und Frühpensionierung führen, sind bei genauer Betrachtung der zugrundeliegenden Daten am wahrscheinlichsten multifaktoriell. Vermutlich spielen Schmerzen im Alltag genauso eine Rolle, wie eine subjektiv wahrgenommene, sowie tatsächliche Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit und des Gesundheitszustandes, wesentlich mitbedingt durch schon vorbestehende/chronische Erkrankungen (vgl Kapitel 3.4- 3.6). Interessanterweise scheinen auf der anderen Seite das subjektive psychische Wohlbefinden, sowie kognitive Dysfunktionen im Langzeitergebnis auf den Beschäftigungsstatus in unserer Untersuchung keinen besonders großen Einfluss zu haben. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer prospektiven Beobachtungsstudie um Rothenhäusler, et al. 2001, die bei ARDS-Patienten im Langzeitergebnis sechs Jahre nach Entlassung, ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion und Beschäftigungsstatus identifizierten<sup>112</sup>.

Neben sozialer Unterstützung und bestmöglicher Therapie der sCAP und des ARDS muss im klinischen Setting auch die adäquate Therapie von vorbestehenden Erkrankungen in den Fokus gerückt werden<sup>114</sup>.

Es ist sinnvoll und sozioökonomisch relevant, zukünftige Studiendesigns methodisch auf die Identifizierung von Risikofaktoren für eine geringe Wiederaufnahme beruflicher Tätigkeiten von Patienten mit sCAP und ARDS auszurichten und diese auf Interventionsmöglichkeiten während der intensivmedizinischen Therapie zu fokussieren, so wie es in der aktuell laufenden „DACAPO“-Multizentrums-Längsschnittstudie zum schweren Lungenversagen mit 75 teilnehmenden Kliniken der Fall ist (vgl. Brandstetter, et al. 2015: „Das schwere akute Lungenversagen des Erwachsenen: Einfluss der Versorgungsqualität und individueller Patientenmerkmale auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Überlebenden (DACAPO)“)<sup>7</sup>.



## **4.2 Schwächen der vorliegenden Arbeit**

### **4.2.1 Geringe Fallzahl**

Die geringe Größe der der Arbeit zugrundeliegenden Studienpopulation als hauptsächlich limitierender Faktor der Interpretation und Übertragbarkeit der Ergebnisse muss hervorgehoben werden. Es bedarf daher einer zurückhaltenden Betrachtung der Ergebnisse und Deutung dieser Arbeit, immer vor dem Hintergrund der Stichprobengröße.

Eine vergleichende statistische Betrachtung zwischen H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten mit Delir und ohne Delir während der intensivmedizinischen Hospitalisierung ist auf der Basis der erhobenen Daten nicht möglich, da in der untersuchten Patientenkohorte die Anzahl an Patienten ohne Delir in beiden Subgruppen zu gering war.

### **4.2.2 Auswahl der neurokognitiven Tests und zeitliche Verlaufsbeurteilung**

In vielen Veröffentlichungen zu den kognitiven Langzeitfolgen nach stattgehabtem Delir wird zur Evaluation des kognitiven Verlaufes der Patienten der Mini-Mental-Status-Test (MMST) genutzt<sup>45</sup>. Dieser beinhaltet Aufgaben zu verschiedenen Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit und soll auf einer Skala von 0-30 ein allgemeines, vergleichbares Maß für die globale kognitive Funktion liefern (Vgl. Katz, et al. 2001)<sup>43,44,46</sup>. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse unserer Studienpopulation mit bereits bestehender Literatur wäre die zusätzliche Verwendung des MMST, ebenfalls als Maß für die globale kognitive Funktion, möglich gewesen. Die zusätzliche Erhebung eines abschätzenden IQ-Wertes für den Zeitpunkt der 4-Jahres Follow-up-Untersuchung im Vergleich zum WST, wie in der Untersuchung von Hopkins, et al. 1999, mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene durchgeführt, hätte ebenfalls zusätzliche aufschlussreiche Daten und ein Maß für die globale kognitive Funktion liefern können<sup>39</sup>.

Ziel bei der neurokognitiven Testung war es jedoch, ein robusteres Abbild verschiedener kognitiver Dimensionen zu erfassen und nicht nur einen Wert für die globale kognitive Performance zu ermitteln. Durch die Verwendung der CANTAB, des VLMT und des Stroop-Farb-Wort-Interferenztests konnte diese genauere Betrachtung einzelner Dimensionen erfolgen. Die Aussagekraft hätte hierbei weiterhin durch die Verwendung einer größeren Normstichprobe erhöht werden können.

Weiterhin werden in bestehender Literatur zur besseren Beurteilbarkeit des Verlaufs häufig mehrere Follow-up-Untersuchungen zu verschiedenen Testzeitpunkten, im Sinne einer prospektiven Längsschnittstudie, durchgeführt. Wie beispielsweise in einer Studie von Katz, et

al. 2001, die binnen des ersten Jahres nach Entlassung mehrere Testzeitpunkte erfasst: Bei Entlassung, drei Monate und zwölf Monate nach Entlassung<sup>44</sup>. Ein Studiendesign zur Erfassung des Verlaufs über mehrere Follow-up-Untersuchungen hinweg hätte zusätzliche Informationen über die Langzeitfolgen und den zeitlichen Erholungsverlauf bei der untersuchten Patientenkohorte liefern können. Die Durchführung der gleichen neurokognitiven Tests zu drei Zeitpunkten, beispielsweise bei Entlassung, ein Jahr und vier Jahre nach Entlassung der Patienten von der Intensivstation, hätte weitere Erkenntnisse über den Verlauf der verschiedenen Dimensionen geliefert. Hopkins, et al. konnten in ihrer prospektiven Beobachtungsstudie von 1999 an ARDS Patienten zeigen, dass kognitive Einschränkungen bei 100% der Patienten, zum Zeitpunkt vier bis null Tage unmittelbar vor Entlassung, nachweisbar sind<sup>39</sup>. Diese zeigten sich in Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Konzentrationsfähigkeit und einer allgemeinen Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest). Im Ein-Jahres Follow-up zeigten sich hier bei 30% der Patienten verminderte Werte im Intelligenztest und bei 78% der Patienten Einschränkungen in mindestens einem der Bereiche Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit<sup>39</sup>. Aufbauend auf den Erkenntnissen dieser Untersuchung wäre die Beantwortung der Frage nach dem zeitlichen Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des beruflichen Status unserer untersuchten Patientenkohorte im Vergleich, aufschlussreich gewesen.

### **4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Insgesamt konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass ein durch sCAP ausgelöstes ARDS mit für Patienten relevanten Einschränkungen im Langzeitergebnis einhergeht. Verhältnismäßig junge Patienten haben sowohl kognitive Einschränkungen, eine verringerte gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch ein erhöhtes Risiko für eine Erwerbslosigkeit vier Jahre nach Entlassung.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen relevanten Forschungsbedarf, in größer angelegten Längsschnittstudiendesigns, zum Langzeitergebnis bei sCAP Patienten und ARDS auf. Wie Jacob, et al. 2011 in einem Review internationaler Literatur zu Krankheitskosten und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie feststellen, liegen zu den Krankheitskosten der CAP ausschließlich nicht auf Deutschland übertragbare, veraltete Daten, sowie keine verwertbaren Erkenntnisse zur Lebensqualität nach CAP vor<sup>2</sup>.

In der vorliegenden Arbeit gibt es Hinweise darauf, dass Komorbiditäten bei Patienten mit sCAP und ARDS einen Faktor für eine geringere Wiederaufnahme einer beruflichen Tätigkeit darstellen. Daher ist es sinnvoll und sozioökonomisch relevant, zukünftige Studiendesigns methodisch auf die Identifizierung von Risikofaktoren für eine geringe Wiederaufnahme beruflicher Tätigkeiten von Patienten mit sCAP und ARDS auszurichten und diese auf Interventionsmöglichkeiten während der intensivmedizinischen Therapie zu fokussieren, so wie es in der aktuell laufenden „DACAPO“- Studie der Fall ist (vgl. Brandstetter, et al. 2015)<sup>7</sup>. Neben der adäquaten Behandlung von Komorbiditäten ist auch das leitliniengerechte regelmäßigen Screening auf delirante Symptome (mindestens alle acht Stunden) und die adäquate Prävention sowie therapeutische Intervention bei Feststellung eines Delirs von Bedeutung<sup>87</sup>. So könnten durch die Verminderung der Delir-Inzidenz und Delir-Dauer Langzeitfolgeschäden der kognitiven Leistungsfähigkeit eingeschränkt werden.

Bei der untersuchten Patientenkohorte handelt es sich um eine relevante Patientenpopulation, da das Auftreten von Delir einerseits und Langzeitfolgeschäden andererseits bei Patienten mit sCAP und ARDS und insbesondere bei Patienten nach H1N1-Infektion in der bestehenden internationalen Literatur wenig untersucht sind. Zu den Langzeitfolgen einer sCAP mit ARDS bei H1N1-Infektion gibt es beispielsweise nur eine Veröffentlichung von Luyt, et al. 2012 mit 37 eingeschlossenen Patienten zum Untersuchungszeitpunkt ein Jahr nach Entlassung<sup>1</sup>. Unsere Untersuchung analysierte erstmalig Patienten vier Jahre nach Entlassung und gibt Hinweise auf relevante Langzeitfolgeschäden. Um diese Hinweise zu konkretisieren, empfiehlt sich ein Studiendesign unter Einschluss einer höheren Patientenzahl dieses Kollektivs.

Vor allem im Hinblick auf mögliche endemische oder pandemische Verläufe bei Infektionen mit dem Influenzavirus des Subtyps A(H1N1), aber auch mit anderen möglichen hoch-humanpathogenen Subtypen, lohnt sich die Untersuchung des Therapieerfolges schwerer Verläufe. Außerdem ist eine Analyse des Langzeitergebnisses der Patienten nach Therapie sinnvoll, um in Zukunft die für den Patienten bestmögliche Therapiestrategie wählen zu können. Um eine größere Fallzahl bei einer solchen Untersuchung erreichen zu können, wäre die Zusammenarbeit mehrerer überregionaler intensivmedizinischer Zentren sinnvoll, die schon zu Beginn einer möglichen neuen Epidemie oder Pandemie, Patienten bei Hospitalisierung und Nachweis einer H1N1-Infektion unter vorher gemeinsam festgelegten Kriterien in eine Langzeitstudie einschließen könnten. Hierdurch wäre es möglich, eine breitere Datenbasis zum Langzeitergebnis schwerer Verläufe von H1N1-Infektionen zu schaffen. Wie auch von Hurt, et al. 2016 in einer Veröffentlichung über die lebhaftige Debatte zur Verwendung von Oseltamivir bei Influenza kritisiert, sollte die Therapieentscheidung bei schweren Verläufen der Erkrankung

nicht auf der Basis der Beobachtungen bei leichten Verläufen einer Influenza-Infektion basieren<sup>25</sup>. Weitere Untersuchungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Verwendung von Oseltamivir, vor allem bei Patienten mit schweren Verläufen einer H1N1-Infektion, bezüglich neuropsychiatrischer Nebenwirkungen und dem kognitiven und körperlichen Langzeitergebnis sollten angestrebt werden, um die wissenschaftliche Diskussion mit einer breiteren Datenbasis führen zu können. Auch im Sinne einer weiterführenden Analyse bezüglich der Langzeitfolgen von deliranten Zuständen während einer Hospitalisierung kann die Betrachtung von H1N1-Patienten aufschlussreiche Erkenntnisse liefern. Bei einem Großteil der Veröffentlichungen zum Thema Delir und dessen Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit und weitere Langzeiteinschränkungen, liegen der Analyse Patientenkohorten, verhältnismäßig hohen Alters (60-80 Jahre alt) zu Grunde<sup>5, 43,44,46</sup>. Im Unterschied hierzu können bei einer guten Kontrolle einflussnehmender Variablen und unter Ausschluss bekannter Risikofaktoren für ein Delir mit hohem Evidenzgrad wie höheres Alter, vorbestehender Demenz, arterieller Hypertonie<sup>79</sup>, wichtige neue Erkenntnisse über die Folgeschäden und Langzeitauswirkungen von stattgehabtem Delir an einer verhältnismäßig jungen Patientenpopulation (Unsere Untersuchung: 42 [29;54] Jahre, Median [Perzentile25/75]) gewonnen werden. Untersuchungen an einer größeren Patientenkohorte zum Erkenntnisgewinn über die Verwendung von Oseltamivir bei schweren Verläufen von H1N1-Infektion einerseits und andererseits Auswirkungen von deliranten Episoden, während intensivmedizinischer Therapiebedürftigkeit, bei verhältnismäßig jungen Patienten im Langzeitergebnis, sollten angestrebt werden.

## Literaturverzeichnis

1. Luyt C-E, Combes A, Becquemin M-H, Beigelman-Aubry C, Hatem S, Brun A-L, Zraik N, Carrat F, Grenier PA, Richard J-CM, Mercat A, Brochard L, Brun-Buisson C, Chastre J. Long-term Outcomes of Pandemic 2009 Influenza A(H1N1)-Associated Severe ARDS. *Chest* 2012;142(3):583–92.
2. Jacob C, Mittendorf T, Graf von der Schulenburg J-M. Krankheitskosten sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (hrQoL) bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP) – ein systematisches Review. *Pneumologie* 2011;65(8):498–502.
3. Toovey S, Rayner C, Prinssen E, Chu T, Donner B, Thakrar B, Dutkowski R, Hoffmann G, Breidenbach A, Lindemann L, Carey E, Boak L, Gieschke R, Sacks S, Solsky J, Small I, Reddy D. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: A comprehensive review. *Drug Saf* 2008;31(12):1097–114.
4. Toovey S, Prinssen EP, Rayner CR, Thakrar BT, Dutkowski R, Koerner A, Chu T, Sirzen-Zelenskaya A, Britschgi M, Bansod S, Donner B. Post-Marketing Assessment of Neuropsychiatric Adverse Events in Influenza Patients Treated with Oseltamivir: An Updated Review. *Adv Ther* 2012;29(10):826–48.
5. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, Canonico AE, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010;38(7):1513–20.
6. Alimi Y, Lim WS, Lansbury L, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J. Clin. Virol.* 2017;95:26–35.
7. Brandstetter S, Dodoo-Schittko F, Blecha S, Sebök P, Thomann-Hackner K, Quintel M, Weber-Carstens S, Bein T, Apfelbacher C. Influence of quality of care and individual patient characteristics on quality of life and return to work in survivors of the acute respiratory distress syndrome: protocol for a prospective, observational, multi-centre patient cohort study (DACAPO). *BMC Health Serv Res* 2015;15:563.
8. Dodoo-Schittko F, Brandstetter S, Brandl M, Blecha S, Quintel M, Weber-Carstens S, Kluge S, Meybohm P, Rolfes C, Ellger B, Bach F, Welte T, Muders T, Thomann-Hackner K, Bein T, Apfelbacher C. Characteristics and provision of care of patients with the acute respiratory distress syndrome: descriptive findings from the DACAPO cohort baseline and comparison with international findings. *J Thorac Dis* 2017;9(3):818–30.
9. Ewig S, Höffken G, Kern W V., Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gatermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, De Roux A, Schaaf B, Schaberg T, Schütte H, Welte T. S3- Leitlinie: Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2016. *Pneumologie* 2016;70(3):151–200.
10. Robert Koch Institut. Nationaler Pandemieplan Teil II Nationaler Pandemieplan Teil II – Wissenschaftliche Grundlagen –. 2009;
11. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, Schraeder P, Welte T, Hoeffken G. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009;64(12):1062–9.
12. Rubenfeld G, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin D, Neff M, Stern E, Hudson L. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353(16):1685–93.

13. Ginsberg M, Hopkins J, Maroufi A, Dunne G, Sunega D, Giessick J, McVay P, Lopez K, Kriner P, Munday S, Harriman K, Sun B, Chavez G, Hatch D, Schechter R, Vugia D, Louie J, Chung W, Pascoe N, Penfield S, Zoretic J, Fonseca V, Blair P, Faix D, Tueller J, Gomez T, Averhoff F, Alavradio-Ram F, Waterman S, Neatherlin J, Finelli L, Jain S, Brammer L, Bresee J, Bridges C, Doshi S, Donis R, Garten R, Katz J, Klimov S, Jerigan D, Lindstrom S, Shu B, Uyeki T, Xu X, Cox N. Swine Influenza A ( H1N1 ) Infection in Two Children --- Southern California , March--April. *Case Reports* 2009;58(15):3–6.
14. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361(7):680–9.
15. Weber-Carstens S, Goldmann A, Quintel M, Kalenka A, Kluge S, Peters J, Putensen C, Müller T, Rosseau S, Zwißler B, Moerer O. Extrakorporale lungenersatztherapie bei akutem Lungenversagen durch H1N1-infektion: Erfahrungen des deutschen ARDS netzwerks. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(33–34):543–50.
16. Jain S, Benoit SR, Skarbinski J, Bramley AM, Finelli L. Influenza-Associated Pneumonia Among Hospitalized Patients With 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus--United States, 2009. *Clin Infect Dis* 2012;54(9):1221–9.
17. Dawood FS, Iuliano a. D, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY, Bandaranayake D, Breiman RF, Brooks WA, Buchy P, Feikin DR, Fowler KB, Gordon A, Hien NT, Horby P, Huang QS, Katz M a., Krishnan A, Lal R, Montgomery JM, Mølbak K, Pebody R, Presanis AM, Razuri H, Steens A, Tinoco YO, Wallinga J, Yu H, Vong S, Bresee J, Widdowson MA. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: A modelling study. *Lancet Infect Dis* 2012;12(9):687–95.
18. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, Van Kerkhove MD, Mounts AW, Paget WJ, Echenique H, Savy V, Muscatello D, MacIntyre CR, Dwyer DE, Azziz-Baumgartner E, Homaira N, Moura FEA, Schuck C, Akwar H, Schanzer D, Viboud C, et al. Global Mortality Estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR Project: A Modeling Study. *PLoS Med* 2013;10(11).
19. World Health Organization. H1N1 in post-pandemic period [Internet]. [cited 2015 Apr 29];Available from: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1\\_vpc\\_20100810/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/index.html)
20. World Health Organization. Standardization of terminology of the pandemic A(H1N1)2009 virus. [Internet]. [cited 2015 Apr 29];Available from: [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/terminology\\_ah1n1pdm09/en/index.html](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_ah1n1pdm09/en/index.html)
21. Arznei-telegram. arznei-telegram: WHO - Oseltamivir (TAMIFLU) nicht mehr “unentbehrlich.” 2017;48(70).
22. World Health Organization. WHO List of Essential Medicines (EML) 20th edition. 2017;(20th Edition):62.
23. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, Guevara H, Uyeki TM. Treatment With Neuraminidase Inhibitors for Critically Ill Patients With Influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 2012;55(9):1198–204.
24. Rodríguez A, Díaz E, Martín-Loeches I, Sandiumenge A, Canadell L, Díaz JJ, Figueira JC, Marques AN, Lvarez-Lerma F, Vallé S J, Rbara Baladín B, García-Ló Pez F,

- Rodriguez A, Diaz E, Martin-Loeches I, Sandiumenge A, Canadell L, Diaz JJ, Figueira JC, Marques AN, Ribas A, et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(5):1140–9.
25. Hurt AC, Kelly H. Oseltamivir Use for Seasonal and Pandemic Influenza. *2016;22(6):949–55.*
  26. Ashbaugh D, Boyd Bigelow D, Petty T, Levine B. Acute Respiratory Distress in Adults. *Lancet* 1967;290(7511):319–23.
  27. Petty T, Ashbaugh D. The Adult Respiratory Distress Syndrome : Clinical Features , Factors Influencing Prognosis and Principles of Management The Adult Respiratory Distress Syndrome \*. *Chest* 1971;60(3):233–9.
  28. Murray J, Matthay M, Luce J, Flick M. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(3):720–3.
  29. Bernard G, Artigas A, Brigham K, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall J, Morris A, Spragg R. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994;20(3):225–32.
  30. “The ARDS Definition Task Force,” Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Cadwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA J Am Med Assoc* 2012;307(23):2526–33.
  31. Luhr O, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell C, Bonde J. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):1849–61.
  32. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, The Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Incidence and Mortality of Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome in Three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(13):443–8.
  33. Hughes M, MacKirby FN, Ross J, Norrie J, Grant IS. Acute respiratory distress syndrome: an audit of incidence and outcome in Scottish intensive care units. *Anaesthesia* 2003;58(9):838–45.
  34. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand J, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004;30(1):51–61.
  35. Herridge M, Tansey C, Matté A, Tomlinson G, Diaz-granados N, Sc M, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudlow P, Sc B, Cook D, Slutsky AS, Cheung AM. Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2011;364(14):1293–304.
  36. Modrykamien AM, Gupta P. The acute respiratory distress syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015;28(2):163–71.
  37. Töpfer L, Menk M, Weber-Carstens S, Spies C, Wernecke KD, Uhrig A, Lojewski C, Jörres A, Deja M. Influenza A (H1N1) vs non-H1N1 ARDS: Analysis of clinical course. *J Crit Care* 2014;29(3):340–6.
  38. Dembinski R, Mielck F. ARDS – Ein Update – Teil 2: Therapie und Outcome. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerztherapie* 2018;53(2):112–25.

39. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-Lohr V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):50–6.
40. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, Localio AR, Demissie E, Hopkins RO, Angus DC. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(12):1307–15.
41. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):340–7.
42. Ely EW, Shiantani A, Truman B, Theodore S, Sharon M, Frank E, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA J Am Med Assoc* 2004;291(14):1753–62.
43. Dolan MM, Hawkes WG, Zimmerman SI, Morrison RS, Gruber-Baldini AL, Hebel JR, Magaziner J. Delirium on hospital admission in aged hip fracture patients: prediction of mortality and 2-year functional outcomes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55(9):M527–34.
44. Katz IR, Curyto KJ, TenHave T, Mossey J, Sands L, Kallan MJ. Validating the diagnosis of delirium and evaluating its association with deterioration over a one-year period. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(2):148–59.
45. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189–98.
46. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Éric B, Francois P. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ* 2001;165(5):575–83.
47. Francis J, Kapoor WN. Prognosis after Hospital Discharge of Older Medical Patients with Delirium. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(6):601–6.
48. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Halonen P, Verkkoniemi a, Niinistö L, Notkola IL, Sulkava R. Delirium in the non-demented oldest old in the general population: risk factors and prognosis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(4):415–21.
49. Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. *Age Ageing* 1999;28(6):551–6.
50. Herridge M, Cheung A, Tansey C, Matte-Martyn A, Sc B, Diaz-granados N, Sc B, Al-saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Ph D, Cook D, Slutsky AS, Critical C, Trials C. One-Year Outcomes in Survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(8):683–93.
51. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BRH, Fontaine DK, Ramsay M a, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the Intensive Care Unit: executive summary. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70(1):53–8.
52. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason JWW, Pun BT, Canonico AE, Light RW, Pandharipande P, Laskowitz DT. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007;35(1):112–7.



53. van Eijk MMJ, Slooter a JC. Delirium in intensive care unit patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;14(2):141–7.
54. Pandhirpande P, Cotton B, Shinatani A. Prevalence and Risk Factors for development of delirium in surgical and trauma icu patients. *J Trauma* 2008;65(1):34–41.
55. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, Weigand M a. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med* 2008;34(3):431–6.
56. Bryczkowski SB, Lopreiato MC, Yonclas PP, Sacca JJ, Mosenthal AC. Risk factors for delirium in older trauma patients admitted to the surgical intensive care unit. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77(6):944–51.
57. Tsuruta R, Nakahara T, Miyauchi T, Kutsuna S, Ogino Y, Yamamoto T, Kaneko T, Kawamura Y, Kasaoka S, Maekawa T. Prevalence and associated factors for delirium in critically ill patients at a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32(6):607–11.
58. ICD-10-GM-2017 F05.- Delir, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt [Internet]. [cited 2017 Aug 17];Available from: <http://www.icd-code.de/suche/icd/code/F05.-.html?sp=Sdelir>
59. Neufeld KJ, Thomas C. Delirium: definition, epidemiology, and diagnosis. *J Clin Neurophysiol* 2013;30(5):438–42.
60. European Delirium Association and American Delirium Society. The DSM-5 criteria , level of arousal and delirium diagnosis : inclusiveness is safer. *BMC Med* 2014;12(141).
61. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste D V, Paulsen JS, Petersen RC. Classifying neurocognitive disorders : the DSM - 5 approach. *Nat Publ Gr* 2014;10(11):634–42.
62. Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Elseviers M, Bossaert L. A comparison of the CAM-ICU and the NEECHAM Confusion Scale in intensive care delirium assessment: an observational study in non-intubated patients. *Crit Care* 2008;12(1):R16.
63. Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D, Herridge M, Steinberg M, Granton J, Ferguson N, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Mallick R, Reynolds S, Keenan S, Burry L. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Delirium in Mechanically Ventilated Adults\*. *Crit Care Med* 2015;43(3):557–66.
64. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP. Delirium in Mechanically Ventilated Patients: Validity and Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *J Am Med Assoc* 2001;286(21):2703–10.
65. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12(Suppl 3):S3.
66. Girard TD, Ely EW. Delirium in The Critically Ill Patient. *Handb Clin Neurol* 2008;90:39–56.
67. Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM, Papadopoulos S, Korth L, Ehtisham A, Nold J, Agarwal S, Azocar R, Burke P. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med* 2009;37(6):1898–905.
68. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and

- consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007;33(1):66–73.
69. Sharma A, Malhotra S, Grover S, Jindal SK. Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in intensive care unit: A study from India. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34(6):639–46.
  70. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, Blasquez P, Ugarte S, Ibanez-Guzman C, Centeno J V, Laca M, Grecco G, Jimenez E, Árias-Rivera S, Duenas C, Rocha MG. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care* 2010;14(6):R210.
  71. Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW. The association between delirium and cognitive decline: A review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev* 2004;14(2):87–98.
  72. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles R a, Truman B, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32(4):955–62.
  73. Weinrebe W, Johannsdottir E, Karaman M, Füsgen I. What does delirium cost? *Z Gerontol Geriatr* 2016;49:52–8.
  74. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium Predicts 12-Month Mortality. *Arch Intern Med* 2002;162:457–63.
  75. Pisani M a., Kong SYJ, Kasl S V., Murphy TE, Araujo KLB, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(11):1092–7.
  76. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry* 1992;161(6):843–5.
  77. Kalabalik J, Brunetti L, El-Srougy R. Intensive Care Unit Delirium: A Review of the Literature. *J Pharm Pract* 2014;27(2):195–207.
  78. Ouimet S, Riker R, Bergeon N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: Evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007;33(6):1007–13.
  79. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJC. A Systematic Review of Risk Factors for Delirium in the ICU\*. *Crit Care Med* 2015;43(1):40–7.
  80. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, Kress JP, Davidson JE, Spencer FA. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013;41(9 Suppl 1):30–8.
  81. Herridge MS. Recovery and long-term outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 2011;27(3):685–704.
  82. Denke C, Brosinsky G, Balzer F, Menk M, Szur S, Tafelski S, Wernecke K-D, Deja M. Long-term sequelae of acute respiratory distress syndrome caused by severe community-acquired pneumonia: Delirium-associated cognitive impairment and post-traumatic stress disorder. *J Int Med Res* 2018;0(0):1–19.
  83. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Kruger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2013;110(suppl 1):i98–105.
  84. Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Fründ A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl

- W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefer R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stingele R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-guideline 2015) - short version. *GMS Ger Med Sci* 2015;13:2–42.
85. Ely EW, Truman B, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients: Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama* 2003;289(22):2983–91.
86. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal P V, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK, O'Neal P V., Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation–Sedation Scale Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1338–44.
87. “Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin” (DGAI), “Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin” (DIVI). S3-Leitlinie Analgesie , Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin ( DAS - Leitlinie 2015 ). AWMF 2015;(1):1–217.
88. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). 2001;29(7):1370–9.
89. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, Putensen C, Bergeron N, Skrobik Y, Dubois MJ, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK, Cole MG, McCusker J, Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Al. E, Association AP, Liptzin B, et al. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care* 2010;25(1):144–51.
90. Ely EW, Pun BT, Putensen C, Günther U. Die „Confusion Assessment Method (CAM)“ für Intensivstationen (CAM-ICU) Übungsleitfaden [Internet]. 2002 [cited 2017 Sep 18]; Available from: [http://www.icudelirium.org/docs/CAM\\_ICU\\_training\\_German.pdf](http://www.icudelirium.org/docs/CAM_ICU_training_German.pdf)
91. Otter H, Martin J, Bäsell K, Heymann C Von, Hein OV, Böllert P, Jansch P, Behnisch I, Wernecke K, Konertz W, Loening S. Validity and Reliability of the DDS for Severity of Delirium in the ICU. *Neurocrit Care* 2005;2(2):150–8.
92. Bürkle H, Eggers V, Horter J, Kessler P, Kleinschmidt S, Meiser A, Müller A, Putensen C, Scholz J, Spies C, Trieschmann U, Tonner P, Tryba M, Wappler F, Weiß B, Waydhas C, Hartl W, Freys S, Gerhard Schwarzmann H, Reinhard Schmitt H, Heppner H-J, Eckardt R, Dall P, Kochanek M, Schellongowski P, Schäfers R, Kristin Maria Käufer F, Braune S, Janssens U, Jungk C, Baron R, Binder A, Biniek R, Stingele R, Stefan Schröder P, Orth M, Fietze I, Eichler I, Gohrbandt Deutsche Schmerzgesellschaft Michael Schäfer Deutscher Verband für Physiotherapie Herr Andreas Fründ B, Demirakca S, Garten L, Irene Harth F, Huth R, Kumpf M, Roth B, Monika Schindler F, Weißhaar G. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015) - Addendum. AWMF [Internet] 2015 [cited 2017 Sep 18];(1). Available from: [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/001\\_Anaesthesiologie\\_und\\_Intensivmedizin/001-012a-km\\_S3\\_Analgesie\\_Sedierung\\_Delirmanagement\\_Intensivmedizin\\_2015-08.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/001_Anaesthesiologie_und_Intensivmedizin/001-012a-km_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08.pdf)

93. § 43 SGB VI Rente wegen Erwerbsminderung [Internet]. [cited 2017 Jul 12]; Available from: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbvi/43.html>
94. Schmidt K-H, Metzler P. Wortschatztest: WST. Beltz; 1992.
95. ICD-10-GM-2017 F70.- Leichte Intelligenzminderung - ICD10 [Internet]. [cited 2017 Aug 2]; Available from: <http://www.icd-code.de/icd/code/F70.-.html>
96. Owen AM, Downes JJ, Sahakian BJ, Polkey CE, Robbins TW. Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 1990;28(10):1021–34.
97. Sahakian BJ, Owen AM. Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper. *J R Soc Med* 1992;85(7):399–402.
98. CANTAB Cognitive Research Software | Cambridge Cognition [Internet]. [cited 2017 Jul 20]; Available from: <http://www.cambridgecognition.com/cantab/>
99. Brand N, Jolles J. Learning and Retrieval Rate of Words Presented Auditorily and Visually. *J Gen Psychol* 1985;112(2):201–10.
100. Sukantarat KT, Burgess PW, Williamson RCN, Brett SJ. Prolonged cognitive dysfunction in survivors of critical illness. *Anaesthesia* 2005;60(9):847–53.
101. Stroop JR. Studies of Interference in serial verbal reactions. *J Exp Psych* 1935;18(6):643–62.
102. Valentijn SAM, Boxtel AMPJ Van, Hooren ASAH Van, Bosma H, Becker HJM, Ponds RWHM, Jolles J. Change in Sensory Functioning Predicts Change in Cognitive Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(3):374–80.
103. Chrispin PS, Scotton H, Rogers J, Lloyd D, Ridley SA. Short Form 36 in the intensive care unit: assessment of acceptability, reliability and validity of the questionnaire. *Anaesthesia* 1997;52(1):15–23.
104. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med* 1995;41(10):1359–66.
105. Ware J, Kosinski M, Keller S. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Med Care* 1996;34(3):220–33.
106. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Prieto L, Sullivan M. Cross-Validation of Item Selection and Scoring for the SF-12 Health Survey in Nine Countries: Results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):1171–8.
107. Smith BJ, Grant KA, Bates JHT. Linking the Development of Ventilator-Induced Injury to Mechanical Function in the Lung. *Ann Biomed Eng* 2013;41(3):527–36.
108. Medizinische Statistik | Datenanalyse | Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman [Internet]. [cited 2017 Aug 2]; Available from: <https://www.medistat.de/glossar/korrelation-assoziation/rangkorrelationskoeffizient-nach-spearman/>
109. Rompaey B Van, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-baggett LM, Truijen S, Bossaert L, Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009;13(3):R77.
110. Hsieh SJ, Soto GJ, Hope AA, Ponea A, Gong MN. The Association between Acute Respiratory Distress Syndrome, Delirium, and In-Hospital Mortality in Intensive Care

- Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(1):71–8.
111. Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, Balas MC, Boustani MA, Heras G, Calle L, Cunningham C, Devlin JW, Elefante J, Han JH, Maclulich AM, Maldonado JR, Morandi A. The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med* 2017;43:1329–39.
  112. Rothenhäusler H-B, Ehrentraut S, Stoll C, Schelling G, Kapfhammer H-P. The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23(2):90–6.
  113. Medizinische Statistik | Datenanalyse | Chi- Quadrat- Test. [cited 2017 Aug 19]; Available from: <https://www.medistat.de/glossar/analyse-von-haeufigkeiten/chi-quadrat-test/>
  114. Orwelius L, Nordlund A, Nordlund P, Simonsson E, Bäckman C, Samuelsson A, Sjöberg F. Pre-existing disease: the most important factor for health related quality of life long-term after critical illness: a prospective, longitudinal, multicentre trial. *Crit Care* 2010;14(2):R67(1-10).
  115. Mangen M-JJ, Huijts SM, Bonten MJM, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):208.
  116. Honselmann KC, Buthut F, Heuwer B, Karadag S, Sayk F, Kurowski V, Thiele H, Droemann D, Wolfrum S. Long-term mortality and quality of life in intensive care patients treated for pneumonia and/or sepsis. Predictors of mortality and quality of life in patients with sepsis/pneumonia. *J Crit Care* 2015;30(4):721–6.
  117. Orwelius L, Teixeira-Pinto A, Lobo C, Costa-Pereira A, Granja C. The role of memories on health-related quality of life after intensive care unit care: an unforgettable controversy? *Patient Relat Outcome Meas* 2016;7:63–71.

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Confusion Assessment Method für Intensivstation (CAM- ICU), Flowsheet .....	27
Abb. 2: Delirium Detection Score (DDS) .....	28
Abb. 3: Protokollbogen Stroop-Farb-Wort-Interferenztest .....	34
Abb. 4: Patientenkohorte: Schematische Darstellung Studienpopulation.....	39
Abb. 5: Vergleichende Darstellung der Delir-Dauer der H1N1-Patienten und non-H1N1-Patienten in Tagen mittels Boxplot .....	43
Abb. 6: Allgemeiner Gesundheitszustand der Follow-up-Patienten erhoben mittels SF-12 (N=23) .....	55

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CRB-65-Index zur Evaluation des Schweregrades einer CAP (nach S3- Leitlinie: Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2016) <sup>9</sup> .....	2
Tabelle 2: Kriterien für Acute Lung Injury (ALI) und Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (nach Bernard, et al., The American- European Consensus Conference on ARDS) <sup>29</sup> .....	7
Tabelle 3: The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome (nach The ARDS Definition Task Force) <sup>30</sup> .....	8
Tabelle 4: Häufige Risikofaktoren für ARDS/ALI (nach Modrykamien, et al.) <sup>36</sup> .....	10
Tabelle 5: Erholung der Lungenfunktion bei Patienten mit ARDS während der ersten 12 Monate nach Entlassung von Intensivstation (nach Herridge, et al. 3: 3- 12 Monate, und Herridge, et al 2011: 4 Jahre <sup>35,49</sup> ) .....	13
Tabelle 6: DSM Klassifikationen des Delirs im Vergleich (nach European Delirium Association and American Delirium Society, 2014 <sup>59</sup> ) .....	14
Tabelle 7: Übersicht über die aus digitalen Patientenakten extrahierten Parameter, durchgeführte Testverfahren und den jeweiligen Zeitpunkt der Datenerhebung: .....	23
Tabelle 8: Die „Richmond Agitation and Sedation Scale“: RASS (nach Ely 2003, et al. und Sessler, et al. 2002 <sup>84,85</sup> ) .....	26
Tabelle 9: Testbogen: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) .....	32
Tabelle 10: Demographische und klinische Kenndaten aller überlebenden Patienten (H1N1-Patienten: N=15; non-H1N1-Patienten: N=27) .....	40
Tabelle 11: Demographische und klinische Kenndaten Follow-up-Patienten (N=23) und non-Follow-up-Patienten (N=19) .....	41
Tabelle 12: Vergleich: CANTAB zwischen Follow-up-Patienten (N=23) und Kontrollgruppe (N=20) .....	45
Tabelle 13: Vergleich: Verbale Lern- und Merkfähigkeit zwischen Follow-up-Patienten (N=23) und Kontrollgruppe (N=20) .....	47
Tabelle 14: Vergleich: SFWT zwischen Follow-up-Patienten (N=23) und Kontrollgruppe (N=20) .....	48
Tabelle 15: Vergleich: CANTAB zwischen H1N1-Patienten (N=8) und non-H1N1-Patienten (N=15) .....	49
Tabelle 16: Vergleich: VLMT zwischen H1N1-Patienten (N=8) und non-H1N1-Patienten (N=15) .....	50

---

Tabelle 17: Vergleich: SFWT zwischen H1N1-Patienten (N=8) und non-H1N1-Patienten (N=15): .....	51
Tabelle 18: Follow-up-Patienten (N=19): Spearman-Korrelation zwischen Delir-Dauer und CANTAB, VLMT, SFWT .....	53
Tabelle 19: Einschränkungen durch derzeitigen Gesundheitszustand bei Tätigkeiten im Alltag .....	55
Tabelle 20: Einschränkungen durch Schmerzen binnen der vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung von Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf .....	56
Tabelle 21: Beeinträchtigung sozialer Kontakte binnen der vergangenen 4 Wochen aufgrund des körperlichen Gesundheitszustandes oder seelischer Probleme .....	57
Tabelle 22: Spirometer Lungenfunktionsuntersuchung: Vergleich zwischen H1N1-Patienten (N=8) und non-H1N1- Patienten .....	58
Tabelle 23: Arterielle Blutgasanalyse - Vergleich H1N1-Patienten (N=5) vs. non-H1N1-Patienten .....	59
Tabelle 24: Beruflicher Status zum Zeitpunkt des Follow-up .....	61
Tabelle 25: Vergleich der Lungenfunktionsparameter verschiedener ARDS-Patientenpopulationen internationaler Literatur mit unserer Patientenpopulation .....	74



## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Georg Brosinsky, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kognitive Funktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Beschäftigungsstatus als Teil des Langzeitergebnisses bei Patienten mit ARDS als Folge einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum:

Unterschrift

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



---

## Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Jahr 2018 veröffentlicht.

Georg Brosinsky hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Claudia Denke<sup>1</sup>, Felix Baltzer<sup>1</sup>, Mario Menk<sup>1</sup>, Sebastian Szur<sup>1</sup>, **Georg Brosinsky<sup>1</sup>**, Sascha Tafelski<sup>1</sup>, Klaus-Dieter Wernecke<sup>2</sup>, Maria Deja<sup>3,4</sup>. **Long-term sequelae of acute respiratory distress syndrome caused by severe community-acquired pneumonia: Delirium-associated cognitive impairment and post-traumatic stress disorder.** Journal of International Medical Research, 2018.

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Campus Virchow- Klinikum, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany

<sup>2</sup> Charité - Universitätsmedizin Berlin and SOSTANA GmbH, Germany

<sup>3</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Campus Benjamin Franklin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany

<sup>4</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Luebeck, Luebeck, Germany.

**Key words:** Community-acquired pneumonia, analgesia, delirium, health related quality of life, long-term outcome, posttraumatic stress disorder

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Daten- Validierung, Datenauswertung, Entwicklung der Fragestellung, Hypothesenerstellung, Erstellung und Diskussion des Manuskripts der Publikation.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

## Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. Maria Deja für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit. Ihr und Dr. rer. nat. Claudia Denke verdanke ich viele Denkanstöße und kritische Diskussionen.

Frau Dr. rer. nat. Claudia Denke danke ich vor allem für die intensive Betreuung in der Endphase des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Auch allen anderen, die mich während des Zeitraumes der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben, aber namentlich unerwähnt geblieben sind, möchte ich danken.