

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

DISSERTATION

*Prädiktion der Letalität beim schweren akuten  
Lungenversagen*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Jannis Matthias Ziegler  
aus Berlin

Datum der Promotion: 06.09.2019

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Balzer F, Menk M, Ziegler J, Pille C, Wernecke KD, Spies C, Schmidt M, Weber-Carstens S, Deja M. Predictors of survival in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): an observational study. *BMC Anesthesiology* 2016 Nov 8; 16(1):108

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>2</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstrakt</b> .....	<b>7</b>
<b>Abstract entsprechend</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungen</b> .....	<b>11</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1. Akutes Lungenversagen (ARDS)</b> .....	<b>13</b>
1.1.1. Schweregradeinteilungen .....	13
1.1.2. Ursachen.....	16
1.1.3. Epidemiologie.....	16
1.1.4. Pathophysiologie.....	17
1.1.5. Konservative Therapie .....	18
<b>1.2. Prädiktion der Letalität</b> .....	<b>20</b>
1.2.1 Risikofaktoren.....	20
1.2.2. Stellenwert der Oxygenierung in der Prädiktion der Letalität .....	21
<b>1.3. Fragestellungen und Ziele der Arbeit</b> .....	<b>24</b>
<b>2. Methodik</b> .....	<b>25</b>
<b>2.1. Studienprotokoll</b> .....	<b>25</b>
<b>2.2. Datenerfassung</b> .....	<b>26</b>
2.2.1. Demografische Daten .....	28
2.2.2. Parameter der Krankheitsschwere.....	28
2.2.3. Ätiologie des ARDS.....	29
2.2.4. Beatmungseinstellungen.....	30
2.2.5. Klassifikation der ARDS – Schweregrade .....	30
2.2.6. Outcomeparameter .....	31

<b>2.3. ARDS - Therapie</b> .....	<b>32</b>
<b>2.4. Statistische Analysen</b> .....	<b>33</b>
2.4.1. Analysen zur Beschreibung der Patientengruppe .....	33
2.4.2. ROC-Analysen zur Vorhersagequalität der Letalität mittels verschiedener Definitionen.....	34
2.4.3. Überlebenskurven nach Kaplan-Meier.....	35
2.4.4. Analysen zur Patientengruppe im Verlauf.....	35
2.4.5. Analysen zum Outcome .....	36
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>37</b>
<b>3.1. Patientencharakteristika bei Studieneinschluss</b> .....	<b>37</b>
3.1.1. Demografische und anamnestische Daten, Parameter der Krankheitsschwere.....	37
3.1.2. ARDS-Therapie .....	39
3.1.3. Ätiologie des Lungenversagens .....	40
3.1.4. Klassifikation der Schwere des Lungenversagens .....	41
3.1.5. Beatmungseinstellungen.....	43
<b>3.2. Prädiktive Wertigkeit der Schweregradeinteilungen des ARDS</b> .....	<b>46</b>
3.2.1. Prädiktive Wertigkeit der Schweregradeinteilungen im Verlauf der ersten sieben Tage nach Beginn der Erkrankung im Zentrum bzw. Übernahme ins ARDS-Zentrum.....	48
<b>3.3. Beschreibung des Patientenkollektivs an Tag drei des Lungenversagens</b> .....	<b>52</b>
3.3.1. Beatmungsparameter und Parameter der Oxygenierung und der Blutgasanalyse .....	52
3.3.2. Klassifikation der ARDS-Schweregrade an Tag drei des Lungenversagens im ARDS-Zentrum .....	54
<b>3.4. Überlebenskurven anhand der ARDS-Schweregrade an Tag drei</b> .....	<b>57</b>
<b>3.5. Cox-Regressionsanalysen</b> .....	<b>59</b>
<b>3.6. Outcome-Parameter</b> .....	<b>64</b>
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>66</b>
<b>4.1. Einordnung des Patientenkollektivs</b> .....	<b>67</b>
<b>4.2. Prädiktive Wertigkeit der AECC-Definition, Berlin-Definition, des PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> und OI</b> .....	<b>76</b>
<b>4.3. Prädiktoren der Letalität</b> .....	<b>81</b>

<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>85</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>86</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>99</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>100</b>
<b>Anteilerklärung an erfolgten Publikationen .....</b>	<b>101</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>102</b>



## Abstrakt

**Einleitung:** Schweregradeinteilungen des akuten Lungenversagens (acute respiratory distress syndrome, ARDS), die eine zuverlässige Vorhersage des Outcomes, insbesondere des Überlebens, ermöglichen, können als Kriterien für Interventionsstudien dienen, unterstützen die Therapiezielfestlegung und können zur Ressourcenplanung genutzt werden. Diese Arbeit untersucht hinsichtlich der prädiktiven Validität für die Letalität verschiedene Parameter wie Schweregradeinteilungen nach der ARDS-Konsensuskonferenz, der Berlin-Definition, den Oxygenationsindex ( $\text{FiO}_2/\text{PaO}_2 \times \text{Pmean} \times 100$ ) und weitere klinische Parameter zum Zeitpunkt der Übernahme und im Verlauf der ersten sieben Tage in einem Zentrum zur Behandlung des Lungenversagens.

**Methoden:** Diese retrospektive Studie wurde an einer universitären 14-Bett-Intensivstation mit Schwerpunkt der Behandlung des akuten Lungenversagens durchgeführt. Die Vorhersagequalität der verschiedenen Parameter für die Letalität wurde anhand von ROC-Analysen und Cox-Regressionsanalysen bestimmt. In einer univariaten Cox-Regressionsanalyse wurden signifikante Risikofaktoren der Letalität für diese Patientengruppe identifiziert und dann mittels multivariater Analyse auf ihre Unabhängigkeit auf die jeweils anderen Faktoren bezüglich der Prädiktion der Letalität überprüft. Die Daten wurden aus der elektronischen Patientenakte und der elektronisch geführten Patientendokumentation der Intensivstation (patient data management system, PDMS) COPRA entnommen.

**Ergebnisse:** Es wurden 442 Patienten mit ARDS in die Studie eingeschlossen. In einem multivariaten Regressionsmodell war der Oxygenationsindex mit Berücksichtigung des Atemwegsmitteldrucks und der daraus resultierenden Oxygenationsleistung als am besten zur Prädiktion der Letalität geeignet. Für alle Parameter war eine Prädiktion der Sterblichkeit ab Tag drei nach Aufnahme bzw. Beginn des ARDS als Kompromiss zwischen Genauigkeit und Frühzeitigkeit am besten geeignet. Ein Wert für den Oxygenationsindex an Tag drei über 15 war mit höherer Letalität, längerer Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus und einer längeren Beatmungsdauer verbunden. Außerdem beobachteten wir bei den verstorbenen Patienten eine signifikant längere Verweil- und Beatmungsdauer vor Verlegung der zuweisenden Klinik in unser nationales Behandlungszentrum.

**Schlussfolgerung:** Die Oxygenationsleistung unter Berücksichtigung des Atemwegsmitteldrucks als Ausdruck der Beatmungsinvasivität ermöglicht im Vergleich zur Schweregradeinteilung nach Berlin-Definition oder der Konsensuskonferenz eine bessere Prädiktion der Sterblichkeit im frühen Verlauf nach Übernahme in ein Zentrum. Möglicherweise wird die Prädiktion der Sterblichkeit im frühen Verlauf im Zentrum besser, wenn die aus anderen Kliniken und Intensivstationen übernommenen Patienten nach Durchlaufen des im Zentrum etablierten Behandlungsalgorithmus besser beurteilbar sind. Einheitliche Kriterien zur Beurteilung von Patienten wie etwa festgelegte Beatmungsparameter könnten Grundlage für geeignete Verlegungskriterien in spezialisierte Zentren sein. Patienten mit einem erhöhten Letalitätsrisiko könnten von einer rechtzeitigen Verlegung in ein spezialisiertes Zentrum profitieren.

## **Abstract entsprechen**

**Introduction:** There is currently no ARDS definition or classification system that allows for the adequate prediction of mortality in ARDS patients. Reliable outcome prediction can be used as an intermediate endpoint of interventional studies, helps defining therapy goals and is useful for resource allocation. This study intended to investigate the predictive values of the AECC, Berlin Definition and the oxygenation index ( $\text{FiO}_2/\text{PaO}_2 \times \text{Pmean} \times 100$ ) obtained at admission in a centre specialized on treatment of ARDS and in the course of the first seven consecutive days. Predictive values of clinical and respiratory parameters were assessed as well.

**Methods:** This retrospective study was performed at a 14-bed university intensive care unit specialized on treatment of ARDS. Predictive validity of mortality of the examined parameters was assessed with the help of ROC analyses and Cox regression analyses. Significant predictors of mortality were identified in univariate Cox regression analyses. These were then entered in a multivariate analysis to identify independent risk factors of mortality. Data was obtained from the electronic patient data management system COPRA<sup>®</sup> on the intensive care unit.

**RESULTS:** 442 critically ill patients admitted for ARDS were analysed. Multivariate Cox regression suggested the oxygenation index as the most accurate parameter for mortality prediction. On day three after ARDS criteria were met at our hospital prediction of mortality by oxygenation index was found to represent the best compromise between earliness and accuracy of prognosis of mortality regarding the time of assessment. An oxygenation index of 15 or greater was associated with higher mortality, longer length of stay in ICU and hospital and longer duration of mechanical ventilation. In addition, non-survivors had a significantly longer length of stay and duration of mechanical ventilation in referring hospitals before admitted to our national reference centre than survivors.

**CONCLUSION:** The oxygenation index considering the mean airway pressure as an index of invasiveness of mechanical ventilation allows a more accurate prediction of mortality than the stages described by the AECC-Definition or the Berlin Definition after transfer to a specialized centre. A standardized therapy algorithm including different treatment options might help

identifying patients at risk for extended treatment in specialized centres and might enhance the early prediction of mortality. Patients at risk could benefit when transferred to specialized ICU centres as soon as possible for further treatment.

## Abkürzungen

aBGA	arterielle Blutgasanalyse
AECC	American-European consensus conference (amerikanisch europäische Konsensuskonferenz)
ALI	acute lung injury
APACHE II	acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	acute respiratory distress syndrome
AUC	area under curve (Fläche unter der Kurve)
BMI	body mass index
CAP	community acquired pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie)
cm	Zentimeter
cmH <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CPAP	continuous positive airway pressure
Crs	Compliance des respiratorischen Systems
d	day (Tag)
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EKV	extrakorporale Lungenersatzverfahren
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
HAP	hospital acquired pneumonia (nosokomiale Pneumonie)
HR	Hazard Ratio
ICD	international classification of diseases
ICU	intensive care unit (Intensivtherapiestation)
iNO	inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid
LIS	lung injury score

LOS	length of stay (Verweildauer, Dauer des Aufenthalts)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
OI	Oxygenationsindex
$\Delta P$	Differenz zwischen Atemwegsspitzen- und positiv-endexpiratorischem Druck (driving pressure)
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PBW	predicted body weight (erwartetes Körpergewicht)
PDMS	patient data management system (Patientendatenmanagementsystem)
pECLA	pumpless extracorporeal lung assist (pumpenloses extrakorporales Lungenunterstützungsverfahren)
PEEP	positive end-expiratory pressure (positiver endexpiratorischer Druck)
Pmean	mean airway pressure (mittlerer Atemwegsdruck)
Ppeak	peak airway pressure (Atemwegsspitzen- und positiv-endexpiratorischer Druck)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ROC	receiver operating characteristics
SAPS II	simplified acute physiology score
SOP	standard operation procedures
SpO <sub>2</sub>	pulsoxymetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung des Hämoglobins
TISS	therapeutic and interventional scoring system
VFD	ventilator-free days (Respirator-freie Tage)
VILI	ventilator-induced lung injury (beatmungsinduzierter Lungenschaden)
V <sub>T</sub>	Tidalvolumen

# 1. Einleitung

## 1.1. Akutes Lungenversagen (ARDS)

### 1.1.1. Schweregradeinteilungen

Kennzeichnend für das akute Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) ist die akute Unfähigkeit der Lunge zum ausreichenden Sauerstofftransfer. Die dadurch entstehende Hypoxämie ist Leitsymptom und gleichzeitig in den gebräuchlichen Definitionen entscheidendes Kriterium in der Festlegung der Schweregrade des akuten Lungenversagens. Daneben ergänzen neu aufgetretene bilaterale Infiltrate in der Thoraxbildgebung, ein akuter Beginn und der Ausschluss eines kardial bedingten hydrostatischen Lungenödems die diagnostischen Säulen des ARDS.<sup>1</sup> Diese haben sich seit der Erstbeschreibung durch Ashbaugh und Kollegen im Jahre 1967 nur in Details verändert.<sup>2</sup>

Die Schweregrade werden durch den erreichten arteriellen Sauerstoffpartialdruck im Blut ( $\text{PaO}_2$ ) im Verhältnis zur eingestellten inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ ) definiert. Die 2012 vorgestellte Berlin-Definition<sup>1</sup> unterscheidet in Abhängigkeit des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Wertes drei Schweregrade: leicht, moderat und schwer. Sie löst die seit 1994 gültige Definition der amerikanisch europäischen Konsensuskonferenz (AECC)<sup>3</sup> ab, die ARDS mit einem  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg und eine mildere Verlaufsform, das „acute lung injury“ (ALI) mit einem  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 201 - 300$  mmHg, unterschied. Ein Vergleich der beiden Definitionen mit den diagnostischen Merkmalen findet sich in Tabelle 1.

Wesentlicher Kritikpunkt der AECC-Definition ist eine mangelnde Berücksichtigung des positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) als eine wesentliche Determinante des alveoloarteriellen Gasaustausches bei beatmeten Patienten. In einer prospektiven Studie des spanischen ARDS Netzwerkes konnte sehr deutlich gezeigt werden, dass die ermittelten Schweregrade wesentlich von dem eingestellten PEEP-Niveau in Verbindung mit der  $\text{FiO}_2$  abhängig sind.<sup>4</sup> Dies hat zur Konsequenz, dass die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT), deren Patienteneinschluss auf Grundlage der AECC-Definition erfolgte, wahrscheinlich auf sehr heterogenen Schweregraden beruhen, durch die eine Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse infrage gestellt werden kann.

	<b>AECC-Definition</b>	<b>Berlin-Definition</b>
<b>Zeitraum</b>	Akuter Beginn	Innerhalb von 7 Tagen nach einem auslösenden Krankheitsereignis oder neu aufgetretene bzw. sich verschlechternde respiratorische Symptome
<b>Bildgebung</b>	Bilaterale Infiltrate im Röntgenthorax	Bilaterale Infiltrate in der Thoraxbildgebung (Röntgen oder CT), die nicht vollständig durch Pleuraergüsse, Atelektasen oder Rundherde erklärbar sind.
<b>Ursprung des Ödems</b>	Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck < 18 mmHg	Respiratorische Insuffizienz, die nicht vollständig durch Herzinsuffizienz oder Hypervolämie erklärbar ist. Ist kein Risikofaktor vorhanden, muss ein objektives Untersuchungsverfahren zum Ausschluss eines hydrostatischen Lungenödems angewendet werden.
<b>Oxygenierung</b>	<p><u>ALI</u>: <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 300</math> mmHg unabhängig von der Höhe des eingestellten PEEP</p> <p><u>ARDS</u>: <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 200</math> mmHg unabhängig von der Höhe des eingestellten PEEP</p>	<p><u>Leichtes ARDS</u>: <math>PaO_2/FiO_2</math> 201-300 mmHg; PEEP/CPAP <math>\geq 5</math> cmH<sub>2</sub>O; invasive oder nichtinvasive Beatmung</p> <p><u>Moderates ARDS</u>: <math>PaO_2/FiO_2</math> 101-200 mmHg, PEEP <math>\geq 5</math> cmH<sub>2</sub>O; invasive Beatmung</p> <p><u>Schweres ARDS</u>: <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 100</math> mmHg; PEEP <math>\geq 5</math> cmH<sub>2</sub>O; invasive Beatmung</p>

**Table 1: Vergleich der ARDS Definitionen**

AECC: American-European consensus conference; ALI: Acute lung injury; ARDS: Acute respiratory distress syndrome; cmH<sub>2</sub>O: Zentimeter Wassersäule; CPAP: Continuous positive airway pressure; CT: Computertomografie; FiO<sub>2</sub>: Inspiratorische Sauerstofffraktion; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; PaO<sub>2</sub>: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; PEEP: Positive end-expiratory pressure;

Als weitere Schweregraddefinition ist der sogenannte Oxygenationsindex (OI), der durch die Hinzunahme des mittleren Atemwegsdruckes ( $P_{mean}$ ) die Invasivität der Beatmung mitberücksichtigt, untersucht. Dieser wurde zuerst beim akuten Lungenversagen von Kindern als Prädiktor der Letalität beschrieben und dient als Anschlusskriterium für extrakorporale Lungenersatzverfahren (EKV).<sup>5,6</sup> Auch bei Erwachsenen wurde der OI in zwei kleineren Studien als Prädiktor der Letalität beschrieben.<sup>7,8</sup>

$$\text{Oxygenationsindex} = \text{FiO}_2 / \text{PaO}_2 \times 100 \times P_{mean}$$

**Abbildung 1: Formel zur Berechnung des Oxygenationsindexes (OI)<sup>106</sup>**

$\text{FiO}_2$ : Inspiratorische Sauerstofffraktion;  $\text{PaO}_2$ : Arterieller Sauerstoffpartialdruck;  $P_{mean}$ : mittlerer Atemwegsdruck

Eine alternative Definition stellte Murray 1988 mit dem sogenannten „lung injury score“ (LIS) vor, der bereits PEEP-Werte berücksichtigte.<sup>9</sup> Dafür werden für vier Variablen Punktwerte vergeben und das Ergebnis am Ende durch vier geteilt (siehe Tabelle 2). Aufgrund mangelnder Korrelation mit der Letalität in verschiedenen Studien konnte sich der Murray Score nicht durchsetzen.<sup>10</sup> Er wird heute dennoch zur Charakterisierung von Studienkollektiven genutzt.

	<b>0 Punkte</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>	<b>4 Punkte</b>
<b>Röntgenthorax</b>	Keine Infiltrate	Infiltrate in 1 Quadranten	Infiltrate in 2 Quadranten	Infiltrate in 3 Quadranten	Infiltrate in 4 Quadranten
<b>Hypoxämie (<math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2</math>) [mmHg]</b>	$\geq 300$	225 – 299	175 – 224	100 – 174	$< 100$
<b>PEEP [cmH<sub>2</sub>O]</b>	$\leq 5$	6 – 8	9 - 11	12 - 14	$\geq 15$
<b>Compliance des respiratorischen Systems [ml/cmH<sub>2</sub>O]</b>	$\geq 80$	60 - 79	40 – 59	20 – 39	$\leq 19$

**Tabelle 2: Lung injury score nach Murray<sup>9</sup>**

$\text{cmH}_2\text{O}$ : Zentimeter Wassersäule;  $\text{FiO}_2$ : Inspiratorische Sauerstofffraktion;  $\text{ml}$ : Milliliter;  $\text{mmHg}$ : Millimeter Quecksilbersäule;  $\text{PaO}_2$ : Arterieller Sauerstoffpartialdruck;  $\text{PEEP}$ : Positive end-expiratory pressure;

### 1.1.2. Ursachen

Als häufigste Ursachen werden in der Literatur eine bakterielle Pneumonie bzw. eine nicht-pulmonale Sepsis angegeben.<sup>11,12</sup> Grundsätzlich kann das akute Lungenversagen durch eine Vielzahl von Erkrankungen als Endstrecke infolge direkter oder indirekter Lungenschädigung auftreten (Tabelle 3 nach ARDS Berlin-Definition Task Force<sup>1</sup>).

Direkte Lungenschädigung	Indirekte Lungenschädigung
Pneumonie	Nicht-pulmonale Sepsis
Aspiration von Mageninhalt	Schweres Trauma
Inhalationstrauma	Pankreatitis
Lungenkontusion	Schwere Verbrennungen
Pulmonale Vaskulitis	Nicht-kardiogener Schock
Beinahe ertrinken	Drogenintoxikation
	Massivtransfusion oder TRALI

**Tabelle 3: Ursachen des ARDS nach der ARDS Berlin-Definition Task Force<sup>1</sup>**

*ARDS: Acute respiratory distress syndrome; TRALI: Transfusion-associated acute lung injury*

### 1.1.3. Epidemiologie

Die Inzidenz des akuten Lungenversagens wird mit 1,5 bis 78,9 Fällen/100.000 Einwohner angegeben.<sup>11,13</sup> Dies umfasst die mildere Verlaufsform ALI und die schwere Verlaufsform ARDS. Die Sterblichkeit des Lungenversagens wird in epidemiologischen Studien mit 32% bis 54,7% beziffert.<sup>1,12,14,15</sup> Der vermutete Trend einer über die Zeit gesunkenen Letalität konnte vorerst nicht bestätigt werden.<sup>16</sup> Die Prognose wird auch durch die Grunderkrankung bestimmt.<sup>17</sup> ARDS infolge eines Traumas hat beispielsweise gegenüber einem durch Sepsis ausgelösten Lungenversagens eine deutlich geringere Sterblichkeit (24,1% versus 40,6% bzw. 11% versus 43%).<sup>11,18,19</sup> Als Todesursache überwiegt die Entwicklung eines Multiorganversagens eine Hypoxämie, die laut einer australischen Studie bei lediglich 9% der ARDS-Patienten zum Versterben führte.<sup>15,20</sup>

Die große Streuung der epidemiologischen Kennzahlen wird auf eine große methodische Varianz der zugrunde liegenden Studien zurückgeführt.<sup>21</sup> Eine neuere Studie aus Minnesota legt einen Rückgang der Inzidenz, insbesondere des im Krankenhaus erworbenen ARDS, seit dem Jahr 2000 nahe.<sup>22</sup> Als verantwortlich dafür werden Therapien wie das Konzept der lungenprotektiven Beatmung, restriktive Transfusionsregimes und Therapieprotokolle für Sepsis und Pneumonie diskutiert.<sup>21</sup> Bisher gibt es keine verallgemeinerbaren prospektiven epidemiologischen Studien zur Berlin-Definition, in denen diese Therapiemaßnahmen ausreichend berücksichtigt werden.

#### **1.1.4. Pathophysiologie**

Alle auslösenden Ursachen führen zu einer gemeinsamen Endstrecke, die durch eine inflammatorische Schädigung des alveolären Epithels und des Kapillarendothels gekennzeichnet ist.<sup>10</sup>

Aufgrund der Schädigung der alveolo-kapillären Integrität bildet sich ein proteinreiches Permeabilitätsödem im Sinne einer Erhöhung des extravaskulären Lungenwassers. Dieses führt zur Ausbildung von Atelektasen und damit zu einer pulmonalen Shunt-Perfusion als wesentliche Ursache für die schwere Hypoxämie.<sup>23</sup> Die Diffusionsstrecke für den Gasaustausch nimmt außerdem zu.<sup>24</sup> Gleichzeitig bedingt die alveolo-kapilläre Schädigung eine Freisetzung und Aktivierung von Entzündungsmediatoren. Diese Entzündungsreaktion (Plättchenaktivierung, Mediatoren, Ödem, aktivierte Leukozyten) führt unter anderem zu Mikrothrombenbildung und Obliteration kleiner Gefäße.<sup>17</sup> Im Rahmen der Entzündung und der Schädigung von Typ-II-Pneumozyten sind der Surfactant inaktiviert und dessen Synthese und zellulärer Umsatz gestört.<sup>25</sup> Die hypoxische Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus), die physiologisch zu einer Verringerung der intrapulmonalen Shunt-Fraktion über Umverteilung des Blutes von minder in besser ventilierte Areale beitragen soll, ist gestört.<sup>10,23</sup>

Klinisch imponieren dadurch eine schwere Gasaustauschstörung mit Hypoxämie, die Bildung von Atelektasen in Verbindung mit einem erhöhten intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt, eine verringerte Compliance, erhöhte Totraumventilation und eine akute Rechtsherzbelastung.

Histopathologisch kennzeichnend ist ein diffuser Alveolarschaden. Bereits frühzeitig kommt es im Verlauf zu Remodulierungsprozessen und zur Ausbildung hyaliner Membranen und Fibrosierung.<sup>26</sup> Die früher gebräuchliche Darstellung des phasenhaften Verlaufs in eine

nacheinander verlaufende exsudative, proliferative und Erholungsphase wird dadurch in Frage gestellt. Diese frühzeitigen Fibrosierungen werden allerdings in einer neueren Studie, die post mortem am Menschen durchgeführt wurde, nicht bestätigt.<sup>27</sup>

### **1.1.5. Konservative Therapie**

Die Behandlung des ARDS beruht auf einem multimodalen Therapiekonzept, das auf den Erhalt der Hämodynamik, der Mikrozirkulation und Nutrition mit dem Ziel der Erhaltung der Organfunktionen und der Vermeidung eines Mehrorganversagens ausgelegt ist. Die Durchführung der maschinellen Beatmung spielt wegen des durch die Invasivität der Beatmung möglichen zusätzlichen Schadens (beatmungsassoziierter Schaden) eine zentrale Rolle. Das Therapiekonzept zielt neben einer intensivmedizinischen Basistherapie wie einer konsequenten metabolischen Kontrolle mit ausreichender Ernährung, Physiotherapie und Prävention von Infektionen und thromboembolischen Ereignissen auf die konsequente Diagnostik und Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung. Zum modularen Therapiekonzept gehören regelhaft die Anwendung von Bauchlagerung, die Optimierung der Hämodynamik, einschließlich der Behandlung der erhöhten Rechtsherzbelastung beispielsweise mittels selektiver Vasodilatoren wie inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid (iNO), ebenso wie der Einsatz von extrakorporalen Lungenersatzverfahren. Negativbilanzierung mit Reduktion des Lungenödems stellt das Ergebnis aller erfolgreichen Maßnahmen dar.<sup>28</sup>

Ziel der maschinellen Beatmung ist die Sicherstellung einer adäquaten Oxygenierung unter Vermeidung eines beatmungsinduzierten Lungenschadens (ventilator-induced lung injury; VILI). Dieser kann durch Baro-, Volu-, Bio- oder Atelekttrauma ausgelöst werden, wodurch die Entzündungsreaktion der Lunge zusätzlich unterhalten werden kann.<sup>23</sup> Aus diesem Grunde hat sich das Konzept der lungenprotektiven Beatmung durchgesetzt. Dabei werden niedrige Tidalvolumina mit Begrenzung auf 6 ml/kg ideales Körpergewicht<sup>29</sup> und ein adäquates PEEP-Niveau empfohlen.<sup>30</sup> Die Titration eines optimalen PEEP bleibt ein kontrovers diskutierter Gegenstand aktueller Forschung.<sup>31</sup> Einen vielversprechenden aber noch nicht ausreichend evaluierten Ansatz stellt die transpulmonale Druckmessung mit Hilfe einer Ösophagussonde dar. In einer Studie von Talmor et al.<sup>32</sup> führte die Einstellung der PEEP- und FiO<sub>2</sub>-Werte anhand des transpulmonalen Druckes in der Interventionsgruppe zu höheren PEEP-Werten und nach 72 Stunden zu besseren PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Verhältnissen, höherer Compliance und geringerer 28-Tage-Letalität im Vergleich zur Kontrollgruppe, die anhand der PEEP-Tabelle des ARDS-Networks<sup>30</sup>

eingestellt wurde. Bei der Einstellung der Beatmung gilt es hohe Druckdifferenzen zwischen inspiratorischem Spitzendruck und PEEP ( $\Delta P$ ) zu vermeiden. Hohe  $\Delta P$ , die in der englischsprachigen Literatur auch als „driving pressure“ bezeichnet werden, sind mit einer erhöhten Letalität assoziiert.<sup>33,34</sup>

Bauchlage führt über Reduktion des intrapulmonalen Shunts und Rekrutierung von Gasaustauschfläche zu einer verbesserten Oxygenierung der Patienten.<sup>35</sup> In einer wegweisenden prospektiven randomisierten Studie mit 466 Patienten wurde eine Senkung der 28- bzw. 90-Tage-Letalität beim schweren akuten Lungenversagen ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$ ,  $\text{FiO}_2 > 0,6$ ,  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) in Bauchlagegruppe gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt (16% versus 33% bzw. 24% versus 41%).<sup>36</sup> Metaanalysen bestätigen diese Ergebnisse.<sup>37,38</sup> Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Oxygenierungsverbesserung und einer möglichen Letalitätsreduktion konnte nicht nachgewiesen werden.<sup>39</sup> Ein Effekt wurde insbesondere dann beobachtet, wenn begleitend lungenprotektiv beatmet wurde, so dass Bauchlage wahrscheinlich eher über intensivierete Prävention eines VILI als durch eine verbesserte Oxygenierung zum höheren Überleben der Patienten beiträgt.<sup>35,40,41</sup>

In der Phase einer akuten Hypoxie kann der Einsatz von iNO und weiterer Vasodilatoren über selektive Vasodilatation in ventilierten Arealen zu einer Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses führen und die Rechtsherzbelastung senken.<sup>42,43</sup> In Metaanalysen mit jeweils über 1200 Patienten konnte zwar eine vorübergehende Verbesserung der Oxygenierung jedoch kein Einfluss auf Letalität, Beatmungsdauer und Anzahl Respiratorfreier Tage (ventilator-free days; VFD) nachgewiesen werden.<sup>44,45</sup> Inhalative Vasodilatoren finden dennoch bei Patienten mit schwerer Hypoxämie als Rescuetherapie Anwendung.<sup>46</sup>

In spezialisierten Zentren wie dem ARDS-Zentrum der Charité stehen weitere Therapieoptionen, wie verschiedene extrakorporale Lungenersatzverfahren, zur Verfügung. Wie in aktuellen Analysen gezeigt wird, ist der Einfluss auf die Sterblichkeit bei der flächendeckenden Anwendung von extrakorporalen Verfahren umstritten, wenn man Sterblichkeiten zu Versorgungssystemen in Zentren vergleicht.<sup>47</sup> Extrakorporale Lungenersatzverfahren dienen der Überbrückung der lebensbedrohlichen Folgen von Hypoxie und Hyperkapnie. Darüber hinaus kann die Invasivität der Beatmung bis zur erfolgreichen Behandlung der Ursache, wie z.B. eine Pneumoniebehandlung der Lunge gesenkt werden, um den durch Beatmung zusätzlich induzierten Schaden (Barotrauma, Volutrauma) gering zu halten.<sup>23</sup> Mit Hilfe der pumpenlosen extrakorporalen Lungenunterstützung (pumpless extracorporeal lung assist; pECLA) kann im

Fälle eines hyperkapnischen Lungenversagens  $\text{CO}_2$  eliminiert werden. Die extrakorporale Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation; ECMO) erlaubt als pumpenbetriebenes Verfahren im Gegensatz zur pECLA höhere Blutflüsse und ermöglicht so neben der  $\text{CO}_2$ -Elimination zusätzlich eine Oxygenierung des Blutes. Im Falle von schweren Lungenversagen kann laut Peek et al. der Einsatz von ECMO das Überleben ohne Einschränkungen verbessern, auch wenn diese Studie relevante Mängel aufweist.<sup>48</sup>

## **1.2. Prädiktion der Letalität**

Eine zuverlässige Prädiktion der Letalität ist in vielerlei Hinsicht von klinischer und wissenschaftlicher Relevanz. Sie ermöglicht:

- Eine Stratifizierung von Studienpatienten hinsichtlich ihres Letalitätsrisikos.
- Hilfe bei der Festlegung des Therapieziels, insbesondere im Angehörigengespräch.
- Gezielte Ressourcenplanung.<sup>49</sup>

Geeignete Outcome-Parameter in der ARDS-Forschung sind die Sterblichkeit an definierten Zeitpunkten oder z.B. die Anzahl Respirator-freier Tage. Von einigen Wissenschaftlern werden intermediäre Endpunkte für Studien gefordert, damit beispielsweise die Wirksamkeit von Therapiemaßnahmen zunächst in kleineren Pilotstudien überprüft werden kann. Dadurch könnten Ressourcen für unnötig große Studien mit Letalität als Endpunkt vermieden werden. Endpunkte in Pilotstudien könnten valide Letalitätsprädiktoren sein.<sup>50</sup>

### **1.2.1 Risikofaktoren**

Risikofaktoren bzw. Prädiktoren der Letalität werden mithilfe von Regressionsanalysen bestimmt. Für das akute Lungenversagen lässt sich beispielsweise eine Einteilung nach patienten- und krankheitsabhängigen Risikofaktoren der Letalität (siehe Tabelle 4) vornehmen.

Patientenabhängige Faktoren	Krankheitsabhängige Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter<sup>11</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Komorbiditäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chronische Lebererkrankungen<sup>13</sup></li> <li>- Leberzirrhose<sup>8</sup></li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Krankheitsschwere:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SAPS II<sup>8,12,51,52</sup></li> <li>- APACHE II<sup>13</sup></li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pulmonale Faktoren:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhtes Totraumvolumen<sup>52</sup></li> <li>- Erhöhtes extravaskuläres Lungenwasser<sup>53</sup></li> <li>- Pulmonal vaskuläre Dysfunktion<sup>54</sup></li> </ul> </li> </ul>

**Table 4: Risikofaktoren für Sterblichkeit bei Patienten mit Lungenversagen**

*APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation; SAPS II: Simplified acute physiology score*

In epidemiologischen Studien wurden insbesondere die Krankheitsschwere beschreibende Faktoren und Komorbiditäten in den Vordergrund gerückt. Die Behandlungsqualität kann in epidemiologischen Studien nicht ausreichend berücksichtigt werden, wodurch falsche Schlüsse gezogen werden könnten.

### **1.2.2. Stellenwert der Oxygenierung in der Prädiktion der Letalität**

In einer großen Metaanalyse von Ware über den Einfluss prognostischer Determinanten des akuten Lungenversagens auf das Design klinischer Studien wurde gezeigt, dass in keiner der 13 untersuchten Studien die initialen Schweregrade nach der AECC-Definition in einer multivariaten Regressionsanalyse unabhängige Risikofaktoren der Letalität waren (siehe Tabelle 5).<sup>55</sup>

In der Berlin-Definition wird eine Schweregradeinteilung vorgenommen, die bezüglich der Sterblichkeit einen besseren Vorhersagewert besitzen soll als die AECC-Definition. Methodisch wurde mittels ROC-Analysen retrospektiv aus einem großen Patientenkollektiv die signifikant bessere Vorhersage ermittelt.<sup>1</sup> ROC-Analysen untersuchen die Trennschärfe eines Testes bezüglich zweier Ereignisse. Regressionsanalysen, die eine Unabhängigkeit der untersuchten

Ereignisse von anderen relevanten Faktoren untersuchen und wie sie in den von Ware zusammengefassten Studien hinsichtlich eines Risikozusammenhangs zwischen Schweregrad und Letalität verwendet wurden, kamen bei der Untersuchung der Task Force der Berlin-Definition nicht zum Einsatz. Rückschlüsse auf die Letalität, insbesondere hinsichtlich eines hypothetisch höheren Sterberisikos mit höherem Schweregrad, anhand der Arbeit zur Berlin-Definition sind daher nur sehr eingeschränkt möglich.

Autor	Jahr	Assoziation des initialen PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mit Versterben		Patienten
		Univariat	Multivariat	
Bone <sup>56</sup> †	1989	Nein	Nicht berechnet	ARDS mit PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 150 mmHg bzw. < 200 mmHg mit PEEP
Sloane <sup>57</sup> †	1992	Nein	Nein	ALI mit PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 mmHg
Knaus <sup>58</sup> †	1994	Nein	Nein	ARDS mit PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> und ICD-9
Doyle <sup>59</sup>	1995	Nein	Nein	ARDS
Zilberberg <sup>60</sup>	1998	Nein	Nein	ALI/ARDS
Monchi <sup>8</sup>	1998	Nein	Nein	ARDS
Luhr <sup>13</sup>	1999	Nein	Nein	ALI/ARDS
Luhr <sup>61</sup>	2000	Nein	Nein	ARDS
Estenssoro <sup>62</sup>	2002	Ja	Nein	ARDS
Nuckton <sup>52</sup>	2002	Ja	Nein	ARDS
Bersten <sup>15</sup>	2002	Ja	Nicht berechnet	ALI/ARDS
Venet <sup>63</sup>	2003	Nein	Nein	ARDS
Brun-Buisson <sup>12</sup>	2004	Ja	Nein	ALI/ARDS

**Tabelle 5: Assoziation der Oxygenierung zu Studieneinschluss mit der Letalität in klinischen Studien zum ARDS übernommen von Ware<sup>55</sup>**

ALI: Acute lung injury; ARDS: Acute respiratory distress syndrome; ICD-9: International classification of diseases, neunte Version; FiO<sub>2</sub>: Inspiratorische Sauerstofffraktion; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; PaO<sub>2</sub>: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; PEEP: Positive end-expiratory pressure

† Keine Verwendung der Definition nach amerikanisch-europäischer Konsensuskonferenz. Alle anderen definierten ALI/ARDS dieser Definition folgend.

Solche Regressionsanalysen zur Überprüfung des Letalitätsrisikos anhand der Schweregrade nach Berlin-Definition liegen in einer multizentrischen prospektiven Observationsstudie von Hernu et al. aus dem Jahre 2013 für ein Kollektiv von 278 ARDS-Patienten vor.<sup>51</sup> Dort waren die Schweregrade nach Berlin-Definition in einer multivariaten Regressionsanalyse, analog zu den von Ware betrachteten Studien, ebenfalls keine ausreichend unabhängigen Prädiktoren der Letalität.

### **1.3. Fragestellungen und Ziele der Arbeit**

Die Therapie des akuten Lungenversagens erfolgt oftmals in spezialisierten Behandlungszentren wie dem ARDS-Zentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Diese Zentren zeichnen sich durch die Möglichkeit zusätzlicher Behandlungsoptionen wie den Einsatz verschiedener extrakorporaler Lungenverfahren (ECMO, pECLA) aus. Übernahmen in das Zentrum erfolgen insbesondere dann, wenn beispielsweise wegen einer refraktären Hypoxämie trotz invasiver maschineller Beatmung und wegen fehlender therapeutischer Möglichkeiten der verlegenden Klinik keine ausreichende Versorgung der kritisch kranken Patienten gewährleistet werden kann.<sup>64</sup> Daraus resultiert eine besondere Patientenkohorte schwerstkranker ARDS-Patienten im Zentrum, die durch eine besonders hohe Invasivität der Beatmung gekennzeichnet ist. Insbesondere beim Erstkontakt der zuweisenden Klinik bzw. zum Zeitpunkt der Übernahme erfolgen Gespräche über eine sinnvolle Übernahmeoption in ein Behandlungszentrum.

Die retrospektive Datenanalyse dieser Arbeit galt daher der Beantwortung folgender Fragen:

1. Unterscheiden sich am Aufnahmetag in einem Zentrum bzw. zu Beginn des ARDS die verschiedenen Schweregrade in den Definitionen des ARDS bezüglich der Prädiktion der Letalität?
2. Ist eine Reevaluation der Schweregrade über den zeitlichen Verlauf von prognostischer Relevanz?
3. Welche weiteren klinischen Parameter sind in dieser Studienpopulation aussagekräftig für die Prädiktion der Letalität?

## **2. Methodik**

Für die vorliegende Studie wurden retrospektiv Daten von Patienten ausgewertet, die in dem Zeitraum Januar 2007 bis Dezember 2013 auf der Intensivstation 8i der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operativer Intensivmedizin auf dem Campus Virchow Klinikum der Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Die Station ist eine 14-Bett Intensivtherapiestation (intensive care unit; ICU) und spezialisiertes Zentrum zur Behandlung des schweren Lungenversagens. Sie bietet mit der Möglichkeit des Anschlusses an extrakorporale Verfahren pECLA und ECMO besondere Optionen bei der Behandlung der therapierefraktären Hyperkapnie und Hypoxämie. Die Station ist Mitglied im deutschen ARDS-Network.

### **2.1. Studienprotokoll**

Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die an einem Behandlungstag während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation einen  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  kleiner 300 mmHg aufwiesen. Der erste Behandlungstag, an dem dieser Wert unterschritten wurde, wurde als Tag eins des Lungenversagens festgelegt. Die Patienten wurden bis zur Entlassung von der Intensivstation bzw. zur Entlassung aus der Klinik beobachtet. Um Schwankungen durch kurzfristige Veränderungen wie eine Diskonnektion des Beatmungsschlauchs oder Interventionen wie z.B. eine Bronchoskopie auszugleichen wurden Tageswerte ermittelt.

Für die Berechnung des Tagesmedianwertes wurden die Behandlungstage (00:00 Uhr – 24:00 Uhr) in vier Intervalle mit je sechs Stunden unterteilt. In jedem Intervall wurde für die Berechnung des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Wertes diejenige arterielle Blutgasanalyse (aBGA) ausgewählt, für die im zuvor zeitlich kürzesten Abstand Beatmungsparameter dokumentiert worden sind. Aus den vier Werten wurde der Tagesmedian gebildet.

Beatmungsparameter werden entweder bei Änderung ansonsten halbstündlich automatisiert vom Respirator an das Patientendatenmanagementsystem (PDMS) Copra® (COPRA System GmbH, Sasbachwalden) übertragen. Die klinische Diagnose des ARDS zur Kodierung der Erkrankung in der Akte erfolgte anhand der Kriterien der Konsensuskonferenz.<sup>3</sup>

## 2.2. Datenerfassung

Es wurden Daten in folgenden Kategorien erhoben bzw. berechnet:

Demografische Daten, anamnestische Daten, Parameter der Krankheitsschwere, Ätiologie des ARDS, Beatmungseinstellungen, Schweregrade des ARDS, ARDS-Therapie, Outcome-Parameter

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die erhobenen Daten und den Zeitpunkt der Erhebung.

Parameter		Zeitpunkt der Datenerfassung
<b>Demografische Daten</b>	Erhoben: Alter [Jahre], Geschlecht, Gewicht [kg], Körpergröße [cm], Berechnet: BMI [kg/m <sup>2</sup> ], PBW (Männer) [kg] = 50,0 + 0,91 x (Körpergröße [cm] – 152,4) PBW (Frauen) [kg] = 45,5 + 0,91 x (Körpergröße [cm] – 152,4)	1
<b>Anamnestische Daten</b>	Aufenthaltsdauer in externer Klinik, Aufenthaltsdauer auf externer ICU, Dauer invasive Beatmung jeweils vor Übernahme ins ARDS-Zentrum und in [d]	1
<b>Parameter der Krankheitsschwere</b>	APACHE II, SAPS II, SOFA, TISS	1 2
<b>Ätiologie des ARDS</b>	Pneumonie, Sepsis extrapulmonalen Ursprung, Immuninkompetenz/ Immunsuppression, Trauma, akut – auf – chronisch, andere	1
<b>Beatmungseinstellungen</b>	Erhoben: FiO <sub>2</sub> , PEEP [mbar], P <sub>mean</sub> [mbar], P <sub>peak</sub> [mbar], ΔP [mbar], PaO <sub>2</sub> [mmHg], PaCO <sub>2</sub> [mmHg], pH-Wert Berechnet: V <sub>T</sub> [ml], V <sub>T</sub> /PBW [ml/kg], Statische Compliance [ml/mbar] PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , OI = FiO <sub>2</sub> /PaO <sub>2</sub> x P <sub>mean</sub>	2

Parameter (Fortsetzung Tabelle 6)		Zeitpunkt der Datenerfassung
<b>Klassifikation der ARDS - Schweregrade</b>	Nach AECC-Definition und Berlin-Definition	2
<b>ARDS - Therapie</b>	Bauchlagerung (ja/nein)	2
	iNO (ja/nein)	2
	Extrakorporale Verfahren (ja/ nein):	
	- pECLA	2
	- ECMO	2
	- pECLA und ECMO	2
<b>Outcome-Parameter zum Aufenthalt im ARDS-Zentrum und nachbehandelnden Stationen der Charité</b>	Überleben, Versterben, LOS Charité [d], LOS auf einer ICU der Charité [d], Beatmungsdauer [h]	3

**Tabelle 6: Übersicht über die erhobenen Parameter und den jeweiligen Zeitpunkt der Erhebung: 1 = Einmalig bei Aufnahme, 2 = Bei Diagnose des ARDS und 7 folgende Behandlungstage, 3 = Bei Entlassung laut Patientendatenmanagementsystem**

*APACHE II*: Acute physiology and chronic health evaluation II; *ARDS*: Acute respiratory distress syndrome; *BMI*: Body mass index, berechnet durch Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])<sup>2</sup>; *d*: Tage; *ECMO*: Extracorporeal membrane oxygenation; *FiO<sub>2</sub>*: Inspiratorische Sauerstofffraktion; *h*: Stunden; *iNO*: Inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid; *ICU*: Intensivtherapiestation (englisch: intensive care unit); *kg*: Kilogramm; *LOS*: length of stay; *m*: Meter; *mbar*: Millibar; *OI*: Oxygenationsindex, berechnet als Tagesmedian von vier Tagesintervallen à 6 Stunden;  $\Delta P$ : Driving pressure ( $P_{Peak}$ -PEEP) [mbar]; *PaCO<sub>2</sub>*: Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; *PaO<sub>2</sub>*: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; *PBW*: Predicted body weight, *PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>*: Angabe ebenfalls als Tagesmedian; *PEEP*: Positive end-expiratory pressure; *P<sub>mean</sub>*: mittlerer Atemwegsdruck; *P<sub>peak</sub>*: Atemwegspitzendruck; *TISS*: Therapeutic intervention scoring system, *V<sub>T</sub>*: Tidalvolumen

Die anamnestischen Daten zur Dauer des Aufenthaltes in den vorbehandelnden Kliniken, deren Intensivtherapiestationen und die Dauer der invasiven Beatmung vor Übernahme in das ARDS-Zentrum wurden den Verlegungsbriefen der vorbehandelnden Kliniken und dem Übernahmeprotokoll entnommen. Zeitliche Angaben zum stationären Verlauf, Informationen zum Outcome und Art der Verlegung bei Entlassung aus der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden aus dem Krankenhausinformationssystem SAP (SAP NetWeaver, © SAP Deutschland AG & Co. KG, 69190 Walldorf) übernommen. Alle weiteren erhobenen Daten wurden aus Monitoring- und Beatmungssystemen übernommen, die automatisch in das PDMS Copra ® übertragen werden. PDMS ermöglichen eine komplette elektronische Dokumentation

medizinischer Parameter und direkten Zugriff auf Laborergebnisse. Dieses PDMS ist an jedem Bettplatz des ARDS-Zentrums der Charité vorhanden. Die Daten der Monitorsysteme (Philips Deutschland, Hamburg) sowie die Ergebnisse der mit dem Blutgasanalyseautomaten ABL800 FLEX® (Radiometer GmbH, Willich) gewonnenen Parameter wurden automatisiert an Copra® übertragen. Ebenso waren die eingesetzten Beatmungsgeräte (Evita® 4 edition bzw. Evita® XL, beide Drägerwerk AG & Co. KG, Lübeck) über das Vuelink®-Modul (Philips Deutschland, Hamburg) mit dem Monitor und Copra® verbunden.

### **2.2.1. Demografische Daten**

Die demografischen Daten zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurden dem PDMS Copra® entnommen. Das predicted body weight (PBW) ist das ideale Körpergewicht in Abhängigkeit von Körpergröße und Geschlecht (siehe Abbildung 2). Es reflektiert die eigentliche Lungengröße besser als das absolute Körpergewicht. Dies ist wichtig bei der Applikation gezielter Tidalvolumina bezogen auf das Körpergewicht. Das absolute Körpergewicht würde zu exzessiven Tidalvolumina bei adipösen und zu niedrigen Tidalvolumina bei untergewichtigen Patienten führen.<sup>65</sup> Es wurde gemäß den Formeln des amerikanischen ARDS-Network aus Copra® anhand der dort eingegeben Körperlänge und des Körpergewichts automatisch berechnet und steht den Mitarbeitern in der klinischen Routine berechnet zur Verfügung.<sup>29</sup>

Männer:	$PBW = 50,0 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$
Frauen:	$PBW = 45,5 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$

**Abbildung 2: Berechnungsformeln für das predicted body weight (PBW)**

*cm*: Zentimeter;

### **2.2.2. Parameter der Krankheitsschwere**

Zur Vergleichbarkeit der Krankheitsschwere der Patienten wurden der APACHE II Score (acute physiology and chronic health evaluation II)<sup>66</sup>, SAPS II Score (simplified acute physiology score

II)<sup>67</sup> und der TISS Score (therapeutic intervention scoring system) zur Beschreibung der Krankheitsschwere und zum Versorgungsaufwand erhoben.<sup>68</sup> Mögliche Organversagen wurden täglich mittels des SOFA Scores (sequential organ failure assessment)<sup>69,70</sup> evaluiert. Die Erhebung der Scores ist in internen Standardvorgehen (standard operation procedure; SOP) geregelt und werden in der Regel während der Visite durch den behandelnden Arzt eingetragen.<sup>64</sup>

### **2.2.3. Ätiologie des ARDS**

Bei der Ätiologie des Lungenversagens wurden die Patienten den nachfolgenden Gruppen zugeordnet. Die Zuordnung wurde von zwei Fachärzten anhand der Krankenakte festgelegt.

1. Pneumonie: (bakteriell, viral, Pilzpneumonie, ambulant erworbene Pneumonie (community acquired pneumonia; CAP), nosokomiale Pneumonie (hospital acquired pneumonia; HAP)
2. Sepsis extrapulmonalen Ursprungs
3. Trauma
4. Immundefizienz/-suppression
5. Akute – auf – chronische Lungenerkrankung
6. Andere Erkrankungen/ Pathologien, die unter 1-5 nicht aufgeführt sind

Patienten mit HIV-positiven Befunden, Patienten nach Organ- oder Knochenmarkstransplantation oder Patienten mit aktiven hämatologischen Tumoren wurden als immunsupprimiert angesehen. Erhielten Patienten eine Chemotherapie im Rahmen der Behandlung eines soliden Malignoms oder eine systemische Glukokortikoidtherapie von mindestens 20 mg/d Prednisolon bzw. ein alternatives Präparat in äquivalenter Dosis innerhalb der letzten sechs Monate vor Einweisung auf die Intensivstation, wurden sie ebenfalls als immunsupprimiert betrachtet. Bei Patienten mit einer Pneumonie und mit einer Immuninkompetenz oder Immunsuppression führte letzteres zur Klassifikation Immunsuppression.

Trauma als zugrunde liegendes Ereignis lag dann vor, wenn die Einweisung auf die Intensivstation direkte Folge eines Traumas bzw. dessen Komplikationen war.

Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen werden bei der Ätiologie des Lungenversagens in die Gruppe „akut-auf-chronisch“ zugeordnet. Zu dieser Gruppe zählten Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) GOLD-Stadium 4, Mukoviszidose und bereits vorbestehender diagnostizierter Lungenfibrose.

#### **2.2.4. Beatmungseinstellungen**

Folgende Respiratoreinstellungen zur Beschreibung der Invasivität der Beatmung wurden erhoben: Positiv endexpiratorischer Druck, Spitzendruck ( $P_{\text{peak}}$ ), mittlerer Atemwegsdruck ( $P_{\text{mean}}$ ), Tidalvolumen ( $V_T$ ), das auf das ideale Körpergewicht bezogene Tidalvolumen ( $V_T/\text{PBW}$ ). Außerdem wurde neben der  $\text{FiO}_2$  die vom Respirator gemessene statische Compliance erhoben. Die Compliance wird als Maß der Dehnbarkeit der Lunge und als ein indirekter Parameter für die Schwere des Lungenschadens betrachtet. Der Quotient  $V_T/\text{PBW}$  diente der Evaluation der lungenprotektiven Beatmung gemäß des amerikanischen ARDS-Network.<sup>29</sup> Der pH-Wert und Werte für den  $\text{PaO}_2$  und  $\text{PaCO}_2$  wurden den korrespondierenden Blutgasanalysen entnommen. Sämtliche Werte vom Respirator und vom Blutgasanalysegerät wurden automatisch an das PDMS Copra ® übermittelt. Alle Werte sind als Tagesmedianwerte gemäß dem Studienprotokoll angegeben.

Alle Patienten im Zentrum werden druckkontrolliert beatmet und nicht wie im angelsächsischen Raum eher üblich volumenkontrolliert. Es konnte daher kein Plateaudruck erhoben werden. Der Spitzendruck entspricht bei der druckkontrollierten Beatmung näherungsweise dem Plateaudruck. Eine Überlegenheit einer Beatmungsform über die andere bleibt Gegenstand der Forschung.<sup>71</sup>

#### **2.2.5. Klassifikation der ARDS – Schweregrade**

Die Schweregrade des Lungenversagens wurden gemäß der AECC-Definition (ALI:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  201 - 300 mmHg und ARDS:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg) und Berlin-Definition des ARDS (mild:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  201 – 300 mmHg, moderat:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  101 – 200 mmHg, schwer  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg) aus Copra ® ermittelt.

### **2.2.6. Outcomeparameter**

Der Letalität wurde das Versterben im Krankenhaus zugrunde gelegt. Als weitere Outcomeparameter wurden die Gesamtverweildauer in der Charité (length of stay; LOS), die Gesamtbehandlungsdauer auf einer Intensivstation der Charité und die Gesamtbeatmungsdauer auf der Intensivstation der Charité erhoben. Die Beatmungstunden wurden automatisch aus den Daten im PDMS (Copra ®) ermittelt.

### 2.3. ARDS - Therapie

Die Therapie des akuten Lungenversagens im ARDS-Zentrum orientierte sich an der klinikinternen SOP.<sup>64</sup> Die Diagnostik und die Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung sind Bestandteil der Basistherapie. Neben der derzeit anerkannten Standardtherapie des ARDS<sup>42</sup> wurde insbesondere die Therapie der Sepsis und eine zielwertorientierte Behandlung von Delir, Angst und Schmerz und das Entwöhnen von der Beatmung entsprechend der klinikinternen SOP gesteuert. Diagnostik und Therapie mit Antiinfektiva wurden kalkuliert auf Grundlage des webbasierten Programms ABx<sup>72</sup> vorgenommen. Eine resistenzgerechte Umstellung erfolgte nach Erregerdifferenzierung und Resistogramm und im Rahmen einer wöchentlichen Visite zur antiinfektiven Therapie unter Teilnahme des zuständigen Oberarztes, Ärzten in Weiterbildung, Studierenden und klinischen Mikrobiologen.

Der Algorithmus zur ARDS Behandlung beinhaltet die Indikationen und Beendigung für Bauchlagerung, der inhalativen Gabe von Stickstoffmonoxid (iNO), ECMO, ECLA, Flüssigkeitsbilanzierung, PEEP-Einstellung und PIP-Einstellung sowie der Atemfrequenz. Die Indikationen für den Beginn bzw. für die Beendigung der jeweiligen Therapiemaßnahmen zur Behandlung des ARDS inklusive der Implementierung einer lungenprotektiven Beatmung und Entwöhnung vom Respirator wurden ebenfalls gemäß der lokalen SOPs festgestellt.<sup>42,64</sup>

Zeigte sich trotz Ausschöpfen der konservativen Therapieoptionen eine Hypoxie, definiert als  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50 \text{ mmHg}$  bzw. Sauerstoffsättigung ( $\text{SpO}_2$ )  $< 90\%$  für mehr als zwei Stunden, bestand laut Algorithmus die Indikation zum schnellen Anschluss an die ECMO.<sup>42</sup> Dabei wurden im Vorfeld des Anschlusses sehr hohe Beatmungsdrücke zur Verbesserung der Oxygenierung in Kauf genommen ( $P_{\text{peak}}$  bis  $35 \text{ cmH}_2\text{O}$ ), die für sich bereits einen beatmungsinduzierten Lungenschaden verursachen können.<sup>73</sup> War auch nach 48 Stunden im Zentrum ein Spitzendruck von mehr als  $30 \text{ cmH}_2\text{O}$  zur Herstellung eines ausreichenden Gasaustausches erforderlich bestand laut Algorithmus die relative Indikation für ein extrakorporales Lungenersatzverfahren. Eine Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose ( $\text{PaCO}_2 > 70 \text{ mmHg}$ , pH – Wert  $< 7,2$ ) und suffizienter Oxygenierung ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 80 \text{ mmHg}$ ) wurde mit pECLA behandelt.<sup>42</sup> Angaben bezüglich des Einsatzes extrakorporaler Lungenersatzverfahren (pECLA und ECMO) wurden dem PDMS (Coproa ®) entnommen.

## **2.4. Statistische Analysen**

Für die Bestimmung der Vorhersagequalität der Letalität wurden Gruppenvergleiche von überlebenden und verstorbenen ARDS-Patienten im Zentrum, ROC-Analysen, Überlebenskurven nach Kaplan-Meier und Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Die Eignung der Methode wurde von einem externen Statistiker evaluiert.

### **2.4.1. Analysen zur Beschreibung der Patientengruppe**

Statistischen Auswertungen wurden in R (Vers. 3.0.2, The R Foundation for Statistical Computing ®) und SPSS Statistics (Version 22, IBM ®) durchgeführt.

Die allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs an Tag eins des ARDS erfolgte tabellarisch anhand der unter 2.1. beschriebenen Parameter.

Die Parameter sind, sofern nicht anders angegeben, als Median mit dem Interquartilabstand zwischen 25. und 75. Quartile dargestellt. Es wurden Subkollektive „Überleben“ und „Versterben“ gebildet. Mittels Chi-Quadrat-Test für nichtparametrische Stichproben mit kategorialen Variablen wurden die beiden Subkollektive auf signifikante Unterschiede untersucht. Kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben ausgewertet. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigt lediglich signifikante Unterschiede der Mittelwerte der jeweiligen Parameter der betrachteten Gruppen an und erlaubt keine prädiktiven Rückschlüsse auf die Letalität. Ein signifikanter Unterschied eines Parameters zwischen Verstorbenen und Überlebenden gibt einen Hinweis darauf, ob ein Parameter ein Prädiktor sein könnte.

Zur Ermittlung von Prädiktoren der Letalität wurden Cox-Regressionsanalysen durchgeführt.<sup>74</sup> Ergebnisse werden als sogenannte Hazard Ratios (HR) angegeben. Sie beschreiben den Einfluss eines oder mehrerer Faktoren auf den Zeitpunkt des Versterbens. Eine höhere  $HR > 1$  bedeutet ein höheres Risiko zu versterben. Eine  $HR < 1$  weist einen Faktor als protektiv aus. Ist die  $HR = 1$  hat ein Faktor keinen Einfluss auf die Letalität. Für die signifikant unterschiedlichen Parameter wurden in einem ersten Schritt univariate HR berechnet und die Signifikanz bestimmt. Von den univariat signifikanten Parametern wurden jene mit besonderer klinischer Relevanz für die Berechnung des multivariaten Regressionsmodells ausgewählt.

Das multivariate adjustierte Regressionsmodell wurde mittels Rückwärtsselektion berechnet. Dabei wurde die Berechnung mit allen in Frage kommenden Variablen begonnen. Nach und nach wurden nicht signifikante Variablen eliminiert, bis das Regressionsmodell nicht mehr zu verbessern war. Dabei wird vorausgesetzt, dass der Einfluss eines Risikofaktors auf das untersuchte Outcome nur unter der Annahme gilt, dass die übrigen Werte des Modells dem Durchschnitt des betrachteten Kollektivs entsprechen. Es galt ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

#### **2.4.2. ROC-Analysen zur Vorhersagequalität der Letalität mittels verschiedener**

##### **Definitionen**

Der Bestimmung des Zeitpunktes für die bestmögliche Prädiktion der Letalität wurden receiver operating characteristics (ROC)-Analysen durchgeführt. Dafür wurden ROC-Kurven jeweils für die ersten sieben Tage des Lungenversagens für die AECC und Berlin-Definition, sowie den  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Wert und den OI hinsichtlich der Letalität berechnet. In ROC-Kurven werden alle möglichen Wertepaare der Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests in einem Diagramm eingetragen, in dem die Y-Achse die Werte der Sensitivität und die X-Achse die Werte für die Spezifität umfassen. Die Fläche unter der ROC Kurve (area under curve; AUC) gilt als Repräsentant dafür, wie genau ein Test die gewünschten Outcomeparameter, hier Überleben und Versterben, diskriminieren kann. Eine AUC von 0,5 bedeutet, dass Überleben und Versterben mit der Genauigkeit vergleichbar eines Münzwurfs unterschieden werden können. Ab einer AUC von 0,7 kann man von einer akzeptablen Diskrimination sprechen. Werte über 0,9 lassen eine statistisch sehr gute Diskrimination zu. Die AUC geben also Auskunft über die prädiktive Wertigkeit eines Parameters. Als bester Zeitpunkt wurde ein Kompromiss aus Größe der AUC und Frühzeitigkeit der Prädiktion gebildet.

Für ROC-Analysen lassen sich mit Hilfe des Youden-Indexes Cut-Off-Werte für die stetige Variablen berechnen. Der Youden-Index ist definiert als Summe von Sensitivität und Spezifität minus eins.<sup>75</sup> Er kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Medizinische Testverfahren werden dann als sinnvoll anerkannt, wenn er Werte zwischen 0 und 1 erreicht.

Für den anhand der ROC-Analysen ermittelten Tag wurden Cut-Off-Werte des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  und des OI berechnet. Für die AECC-Definition und die Berlin-Definition wurde kein Cut-Off-Wert berechnet, da es sich hierbei um kategoriale Variablen handelt.

Das Verfahren der extrakorporalen Membranoxygenierung dient unter anderem dem Anheben des Sauerstoffpartialdrucks. Somit könnte ein bei einem Patienten mit ECMO gemessener Sauerstoffpartialdruck zu einer anderen Schweregradklassifikation führen als ohne ECMO und damit mittelbar die Vorhersagequalität der Schweregrade beeinflussen. Um den Einfluss der extrakorporalen Lungenersatzverfahren auf die Validität der Vorhersage der Letalität abzuschätzen, wurden zusätzliche ROC-Analysen für Patienten betrachtet, die im Verlauf an EKV angeschlossen wurden und für Patienten, die im Verlauf keine EKV erhalten hatten.

### **2.4.3. Überlebenskurven nach Kaplan-Meier**

Kaplan-Meier-Kurven dienen der Visualisierung von Überlebenszeiten. Dabei werden die Überlebensraten zu einem bestimmten Zeitpunkt in ein Koordinatensystem eingetragen. Die Überlebensrate wird auf der Y-Achse und die Zeit auf der X-Achse aufgetragen. Sie dienen der Überprüfung der Frage, ob höhere Schweregrade einen Einfluss auf die Zeit bis zum Versterben haben.

Zum einen wurden Kaplan-Meier-Kurven sowohl für die reevaluierte Berlin-Definition an Tag drei für die Schweregrade mild, moderat und schwer als auch für die beiden Schweregrade gemäß AECC-Definition an Tag drei berechnet. Zum anderen wurde das Patientenkollektiv anhand der berechneten Cut-Off-Werte (siehe 2.4.2.) für den  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Wert und den OI jeweils an Tag drei aufgeteilt und Überlebenskurven wurden für diese Subkollektive erstellt.

### **2.4.4. Analysen zur Patientengruppe im Verlauf**

Für den dritten Tag des ARDS wurden die Schweregrade anhand des Tagesmedianwertes gemäß der Grenzen für  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Wert nach der AECC und Berlin-Definition reevaluiert und gemeinsam mit Beatmungsparametern und Parametern der Blutgasanalyse an Tag drei des Lungenversagens dargestellt. Zur Identifizierung potentieller Prädiktoren der Letalität im Verlauf wurden Unterschiede in den Subkollektiven Überlebende und Verstorbene analog zu

2.4.1. mittels nichtparametrischem Chi-Quadrat-Test bzw. nichtparametrischem Mann-Whitney-U-Test auf ihre Signifikanz überprüft. Dabei wurden Ergebnisse mit einem p-Wert  $< 0,05$  als signifikant angesehen. Die Werte des dritten Tages wurden mit den Werten des ersten Tages verglichen.

#### **2.4.5. Analysen zum Outcome**

Die erfassten Outcome-Parameter Letalität, Verweildauer in der Charité, Verweildauer auf einer Intensivstation der Charité und die Gesamtbeatmungsdauer in der Charité wurden tabellarisch dargestellt. Zusätzlich wurden gemäß des aus den ROC-Analysen resultierenden Cut-Off-Wertes für den OI an Tag drei Subkollektive gebildet (siehe auch 2.4.2.). Diese Darstellung sollte Unterschiede des Outcomes in Abhängigkeit der Höhe des OI reflektieren. Unterschiede in den Subkollektiven hinsichtlich der Outcome-Daten wurden mittels nichtparametrischem Chi-Quadrat- bzw. nichtparametrischem Mann-Whitney-U-Test auf ihre Signifikanz untersucht. Es galt ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

### **3. Ergebnisse**

Im Studienzeitraum (Januar 2007 – Dezember 2013) wurden 442 Patienten in die Studie eingeschlossen.

#### **3.1. Patientencharakteristika bei Studieneinschluss**

##### **3.1.1. Demografische und anamnestische Daten, Parameter der Krankheitsschwere**

Die Krankenhausletalität des Gesamtkollektivs lag bei 45,7%. Die Überlebenden waren signifikant jünger, ein Geschlechtsunterschied bestand nicht hinsichtlich der Letalität, wobei insgesamt zwei Drittel des Studienkollektivs männlich waren (siehe Tabelle 7). Verstorbene Patienten wiesen ein signifikant niedrigeres Gewicht und einen niedrigeren BMI auf (siehe Tabelle 7).

Die mittlere Dauer der Vorbehandlung vor der Übernahme in das ARDS-Zentrum betrug sieben Tage. Davon wurden die Patienten durchschnittlich vier Tage im zuweisenden Krankenhaus auf einer Intensivstation behandelt. Die verstorbenen Patienten unterschieden sich bezüglich des Voraufenthaltes signifikant von den überlebenden Patienten in allen betrachteten Parametern. So wurden sie durchschnittlich fünf Tage länger insgesamt im zuweisenden Krankenhaus und zwei Tage länger auf einer Intensivstation im zuweisenden Krankenhaus behandelt. Zudem wurden die verstorbenen Patienten vor Übernahme ins Zentrum signifikant länger im zuweisenden Krankenhaus beatmet. Dabei betrug der Unterschied zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten einen Tag (siehe Tabelle 7).

Alle erhobenen Scores zur Krankheitsschwere, APACHE II, SAPS II, TISS und SOFA, waren bei den verstorbenen Patienten signifikant höher. Die Höhe der Scores war gemessen an der maximal möglichen Punktzahl in der gesamten Patientengruppe sehr hoch (siehe Tabelle 7).

	<b>Gesamtkollektiv</b> n = 442	<b>Überlebende</b> n = 240	<b>Verstorbene</b> n = 202	<b>p - Wert</b>
<b>Alter</b>	50,0 (37,0;61,0)	46,0 (34,0;60,0)*	53,0 (42,0;64,0)*	0,001*
<b>Geschlecht (männlich)</b>	285 (65,4%)	158 (55,4%)	127 (44,6%)	0,602
<b>Gewicht</b>	80,0 (70,0;95,0)	83,0 (70,0;100)*	80,0 (69,5;90,0)*	0,001*
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	26,2 (23,4;30,9)	26,9 (24,2;33,1)*	25,7 (22,5;29,0)*	< 0,001*
<b>Aufnahme von externer Klinik</b>	307 (69,5%)	165 (53,7%)	142 (46,3%)	0,878
<b>LOS in externer Klinik vor Übernahme ins Zentrum [d]</b>	7,0 (3,0;15,0)	6,0 (3,0;10,2)*	11,0 (4,0;23,0)*	< 0,001*
<b>LOS auf externer ICU vor Übernahme ins Zentrum [d]</b>	4,0 (2,0;11,0)	4,0 (2,0;7,0)*	6,0 (2,0;13,5)*	0,002*
<b>Dauer invasive Beatmung vor Übernahme ins Zentrum [d]</b>	3,0 (2,0;7,0)	3,0 (2,0;6,0)*	4,0 (2,0;11,0)*	0,002*
<b>APACHE II</b>	28,0 (20,0;35,0)	25,0 (18,0;35,2)*	29,0 (24,0;37,0)*	< 0,001*
<b>SAPS II</b>	54,0 (39,0;70,0)	49,0 (37,0;63,0)*	61,0 (42,5;73,0)*	< 0,001*
<b>TISS</b>	50,0 (43,0;58,0)	47,0 (42,0;56,0)*	53,0 (45,0;59,0)*	< 0,001*

<i>Fortsetzung</i> <i>Tabelle 7</i>	<b>Gesamtkollektiv</b> <b>n = 442</b>	<b>Überlebende</b> <b>n = 240</b>	<b>Verstorbene</b> <b>n = 202</b>	<b>p - Wert</b>
<b>SOFA</b>	12,0 (9,0;15,0)	11,0 (9,0;14,0)*	13,0 (9,0;16,0)*	< 0,001*

***Tabelle 7: Demografische Daten des Gesamtkollektivs und Vergleich von überlebenden und verstorbenen Patienten hinsichtlich der demografischen Parameter***

Es werden Vergleiche zwischen Überlebenden und Verstorbenen am ersten Tag nach Beginn des Lungenversagens bzw. nach Übernahme ins Zentrum wegen Lungenversagen durchgeführt. Qualitative Daten sind als Mengenangaben bzw. als Prozentwert des jeweils betrachteten Kollektivs angegeben. Sie wurden mit dem Chi-Quadrat-Test für non-parametrische Stichproben analysiert. Kontinuierliche Variablen sind als Median mit 25%/75%-Perzentile angegeben und wurden mit dem non-parametrischen Mann-Whitney-U-Test ausgewertet.

\*  $p < 0,05$ ;

*APACHE II*: Acute physiology and chronic health evaluation II; *BMI*: Body mass index, berechnet durch Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])<sup>2</sup>. *d*: Tage; *ICU*: Intensive care unit; *kg*: Kilogramm; *LOS*: Length of stay (Aufenthaltsdauer); *m*: Meter; *n*: Anzahl; *SAPS II*: Simplified acute physiology score II; *SOFA*: Sequential organ failure assessment; *TISS*: Therapeutic interventional scoring system

### **3.1.2. ARDS-Therapie**

Insgesamt wurden 256 Patienten im Verlauf an ein extrakorporales Lungenverfahren angeschlossen. Das entsprach 57,9% der Patienten des gesamten Studienkollektivs. Die Letalität unter extrakorporaler Therapie lag bei 57,0%. Dabei erhielten Patienten, die verstarben, signifikant häufiger ein extrakorporales Verfahren (146 vs. 110,  $p < 0,001$ ). 57,0% der Patienten, die ein extrakorporales Verfahren erhielten, wurden ausschließlich an eine ECMO angeschlossen. Es machte hinsichtlich der Letalität keinen Unterschied, welche Art extrakorporaler Verfahren die Patienten erhielten. Sie lag bei allen eingesetzten Verfahren und Kombination derer zwischen 54,0% und 58,3% (vergleiche Tabelle 8). 40,5% der Patienten wurden im Verlauf in Bauchlagerung gebracht. 62% der Patienten, die Bauchlagerung erhielten, überlebten das ARDS (siehe Tabelle 8).

Es lagen keine Unterschiede hinsichtlich des Einsatzes von iNO an Tag eins vor. Rund drei Viertel der Patienten erhielten am ersten Tag des Lungenversagens iNO. Dies entsprach 79,2% der verstorbenen und 70,4% der überlebenden Patienten. Das Überleben mit der Gabe von iNO an Tag eins lag bei 51,4% (siehe Tabelle 8).

	<b>Gesamtkollektiv</b> n = 442	<b>Überlebende</b> n = 240	<b>Verstorbene</b> n = 202	<b>p-Wert</b>
<b>iNO</b>	329 (74,4%)	169 (51,4%)	160 (48,6%)	0,063
<b>Bauchlage</b>	179 (40,5%)	111 (62,0%)*	68 (38,0%)*	0,010*
<b>EKV*</b>				< 0,001*
Kein EKV	186 (42,1%)	130 (69,9%)	56 (30,1%)	
Mit EKV	256 (57,9%)	110 (43,0%)	146 (57,0%)	
Nur ECMO	146 (33,0%)	61 (41,8%)	85 (58,2%)	
Nur ECLA	74 (16,7%)	34 (46,0%)	40 (54%)	
ECLA + ECMO	36 (8,14%)	15 (41,7%)	21 (58,3%)	

***Tabelle 8: ARDS-Therapie im Gesamtkollektiv und Vergleich von überlebenden und verstorbenen Patienten hinsichtlich der ARDS-Therapie***

Es werden Vergleiche zwischen Überlebenden und Verstorbenen am ersten Tag nach Beginn des Lungenversagens bzw. nach Übernahme ins Zentrum wegen Lungenversagen durchgeführt. Qualitative Daten sind als Mengenangaben bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Chi-Quadrat-Test für nicht parametrische Stichproben analysiert. Prozentwerte der Subkollektive Überleben und Versterben beschreiben die Verteilung des betrachteten Parameters auf diese. \*  $p < 0,05$ ;

*ECLA*: Extracorporeal lung assist; *ECMO*: Extracorporeal membrane oxygenation; *EKV*: Extrakorporales Lungenersatzverfahren; *iNO*: Inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid; *n*: Anzahl

### **3.1.3. Ätiologie des Lungenversagens**

Häufigste Ursache des akuten Lungenversagens war in 54,7% der Fälle eine Pneumonie (siehe Tabelle 9). Die Letalität unterschieden sich zum Teil deutlich. ARDS durch extrapulmonale Sepsis oder Trauma wurde mit Raten größer 60% häufiger überlebt als ARDS bei Patienten mit Immundefizienz. Der Unterschied hinsichtlich der Ätiologie war in den Subkollektiven der verstorbenen und überlebenden Patienten jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 9).

	<b>Gesamtkollektiv</b> n = 442	<b>Überleben</b> n = 240	<b>Tod</b> n = 202	<b>p - Wert</b>
<b>Ätiologie des ARDS</b>				0,137
Pneumonie	242 (54,7%)	133 (55.0%)	109 (45.0%)	
Immundefizienz	67 (15.1%)	30 (44.8%)	37 (55.2%)	
Akute auf chronische Lungenerkrankung	55 (12.4%)	26 (47.3%)	29 (52,7%)	
Trauma	29 (6,6%)	20 (69.0%)	9 (31.0%)	
Sepsis extrapulmonalen Ursprungs	27 (6.1%)	17 (63.0%)	10 (37.0%)	
Andere	22 (5.0%)	14 (63.3%)	8 (36.7%)	

**Tabelle 9: Ätiologie des akuten Lungenversagens und Vergleich von überlebenden und verstorbenen Patienten hinsichtlich der Ätiologie**

Es werden Vergleiche zwischen Überlebenden und Verstorbenen am ersten Tag nach Beginn des Lungenversagens bzw. nach Übernahme ins Zentrum wegen Lungenversagen durchgeführt. Qualitative Daten sind als Prozentwert des jeweils betrachteten Kollektivs angegeben. Prozentwerte der Subkollektive Überleben und Versterben beschreiben die Verteilung des betrachteten Parameters auf die Subkollektive. Sie wurden mit dem Chi-Quadrat-Test für non-parametrische Stichproben analysiert; \* p < 0,05

### **3.1.4. Klassifikation der Schwere des Lungenversagens**

Überlebende und verstorbene Patienten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des initialen Schweregrades des ARDS im ARDS-Zentrum. Dies galt sowohl für die AECC-Definition als auch für die Berlin-Definition. 22,4% Patienten hatten an Tag eins des Studienprotokolls ein ALI und 77,6% ein ARDS gemäß der Grenzen des PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Wertes der AECC-Definition. Dies entsprach gemäß Berlin-Definition einem Anteil von 22,4% mildem ARDS, 47,5% moderatem ARDS und 30,1% schwerem ARDS (siehe Tabelle 10).

	<b>Gesamtkollektiv</b> n = 442 (%)	<b>Überleben</b> n = 240	<b>Tod</b> n = 202	<b>p - Wert</b>
<b>AECC-Definition</b>				0,170
Kein ARDS	0	0	0	
ALI	99 (22,4%)	60 (60,6%)	39 (39,4%)	
ARDS	343 (77,6%)	180 (52,5%)	163 (47,5%)	
<b>Berlin-Definition</b>				0,149
Kein ARDS	0	0	0	
Mild	99 (22,4%)	60 (60,6%)	39 (39,4%)	
Moderat	210 (47,5%)	117 (55,7%)	93 (44,3%)	
Schwer	133 (30,1%)	63 (47,4%)	70 (52,6%)	
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [mmHg]</b>	137 (92,5;193)	142 (95,0;199)*	123 (89,4;178)*	0,026*
<b>OI</b>	16,9 (11,6;27,4)	16,4 (11,1;25,9)	18,5 (12,6;28,2)	0,063

**Tabelle 10: Schweregrade des Lungenversagens nach AECC-Definition und Berlin-Definition bei dessen Diagnose im Zentrum für das Gesamtkollektiv und Vergleich von überlebenden und verstorbenen Patienten hinsichtlich der Schweregrade**

Es werden Vergleiche zwischen Überlebenden und Verstorbenen am ersten Tag nach Beginn des Lungenversagens bzw. nach Übernahme ins Zentrum wegen Lungenversagen durchgeführt. Qualitative Daten sind als Mengenangaben bzw. als Prozentwert angegeben. Prozentwerte der Subkollektive Überleben und Versterben beschreiben die Verteilung des betrachteten Parameters auf die Subkollektive. Qualitative Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test für non-parametrische Stichproben analysiert. Kontinuierliche Variablen sind als Median mit 25%/75%-Perzentile angegeben und wurden mit dem non-parametrischen Mann-Whitney-U-Test ausgewertet; \* p < 0,05.

*AECC*: American-European consensus conference on ARDS; *ALI*: Acute lung injury; *ARDS*: Acute respiratory distress syndrome; *n*: Anzahl; *OI*: Oxygenationsindex, berechnet als Tagesmedian von vier Tagesintervallen je sechs Stunden durch  $OI = (FiO_2 / PaO_2[\text{mmHg}]) \times P_{\text{mean}} \times 100$ ; *PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>*: Angabe ebenfalls als Tagesmedian

Die Letalität des ALI lag bei 39,4% gegenüber 47,5% beim ARDS nach AECC-Definition. Der steigende Schweregrad gemäß Berlin-Definition ging mit einer steigenden Letalität einher (mildes ARDS 39,4%, moderates ARDS 44,3%, schweres ARDS 52,6%).

Hinsichtlich der Oxygenierungsleistung der Lunge am ersten Tag des Lungenversagens unterschieden sich die  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werte überlebender und verstorbener Patienten signifikant (142 mmHg vs. 123 mmHg,  $p = 0,026$ ). Unter Berücksichtigung der applizierten mittleren Atemwegsdrücke beim OI fand sich ebenfalls eine Differenz zwischen der Gruppe Verstorben (18,5) und Überleben (16,4). Dieser Unterschied war im Gegensatz zum  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  – Quotienten nicht signifikant ( $p = 0,063$ ) (siehe Tabelle 10).

### **3.1.5. Beatmungseinstellungen**

Die Patienten wurden am ersten Tag des Lungenversagens im Zentrum durchschnittlich mit einem mittleren Atemwegsdruck von 24 mbar bei einem Spitzendruck von 35 mbar und einem PEEP von 17 mbar beatmet (siehe Tabelle 11). Im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden lag bei den verstorbenen Patienten ein signifikant höherer Spitzendruck und ein signifikant niedrigerer PEEP vor (siehe Tabelle 11). Dies spiegelt sich auch in einem ebenfalls signifikanten Unterschied des  $\Delta P$  wider. Überlebende und Verstorbene unterschieden sich nicht hinsichtlich der mittleren Atemwegsdrücke. Die Compliance der Lunge war bei den Verstorben signifikant geringer als bei überlebenden Patienten (Überlebende: 34,2 ml/mbar, Verstorbene: 23,8 ml/mbar) (siehe Tabelle 11).

	<b>Gesamtkollektiv</b> n = 442	<b>Überleben</b> n = 240	<b>Tod</b> n = 202	<b>p-Wert</b>
<b>FiO<sub>2</sub></b>	88,2 (66,0;99,5)	83,0 (65,0;99,0)	92,8 (70,0;100)	0,066
<b>PEEP [mbar]</b>	17,0 (15,0;20,0)	17,3 (15,0;20,0)*	16,0 (14,2;19,6)*	0,014*
<b>P<sub>mean</sub> [mbar]</b>	24,0 (21,0;27,6)	24,0 (21,8;27,5)	24,0 (21,0;27,7)	0,560
<b>P<sub>peak</sub> [mbar]</b>	35,0 (31,3;38,0)	34,2 (31,0;37,8)*	35,5 (32,0;39,0)*	0,017*
<b>ΔP [mbar]</b>	18,0 (14,2;21,0)	17,0 (14,0;20,0)*	19,0 (16,0;22,0)*	<0,001*
<b>V<sub>T</sub> [ml]</b>	388 (284;496)	430 (328;518)*	350 (244;452)*	< 0,001*
<b>V<sub>T</sub>/PBW [ml/kg PBW]</b>	5,95 (4,58;7,41)	6,37 (5,06;7,68)*	5,50 (3,96;7,02)*	< 0,001*
<b>PaO<sub>2</sub> [mmHg]</b>	97,1 (75,7;130)	100 (79,9;135)*	91,3 (71,6;123)*	0,021*
<b>PaCO<sub>2</sub> [mmHg]</b>	52,6 (42,7;63,4)	49,5 (40,9;57,9)*	56,5 (44,7;66,1)*	< 0,001*
<b>pH-Wert</b>	7,33 (7,26;7,41)	7,35 (7,29;7,41)*	7,31 (7,22;7,39)*	< 0,001*
<b>Compliance [ml/mbar]</b>	28,3 (19,4;40,9)	34,2 (24,7;47,0)*	23,8 (15,3;32,0)*	< 0,001*

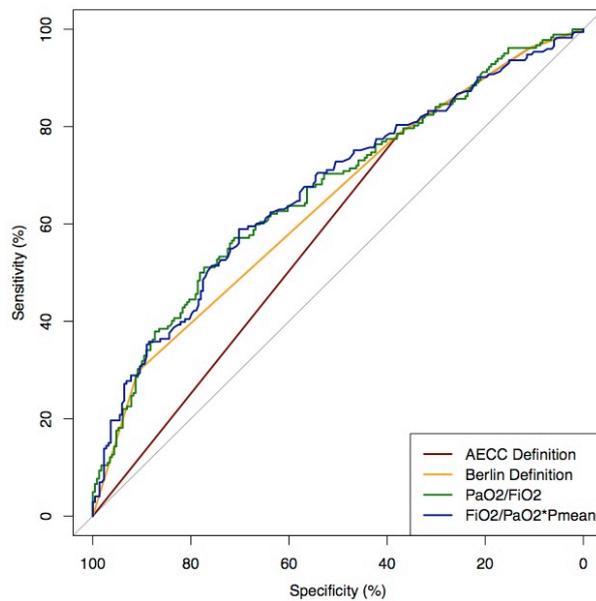
**Tabelle 11: Beatmungseinstellungen, pulmonale Funktionsparameter und pH-Wert am ersten Tag des Lungenversagens für das Gesamtkollektiv und Vergleich von überlebenden und verstorbenen Patienten hinsichtlich dieser Parameter**

Es werden Vergleiche zwischen Überlebenden und Verstorbenen am ersten Tag nach Beginn des Lungenversagens bzw. nach Übernahme ins Zentrum wegen Lungenversagen durchgeführt. Kontinuierliche Variablen sind als arithmetisches Mittel mit 25%/75%-Perzentile angegeben und wurden mit dem non-parametrischen Mann-Whitney-U-Test ausgewertet; \* p < 0,05 *Compliance*: berechnet nach  $C = [ml / mbar] = V_T [ml] / (P_{peak} [mbar] - PEEP [mbar])$ ; *FiO<sub>2</sub>*: Inspiratorische Sauerstofffraktion; *kg*: Kilogramm; *mbar*: Millibar; *ml*: Milliliter; *mmHg*: Millimeter Quecksilbersäule; *n*: Anzahl; *ΔP*: Driving pressure ( $P_{peak} - PEEP$ ) [mbar]; *PaCO<sub>2</sub>*: Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; *PaO<sub>2</sub>*: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; *PBW*: Predicted body weight, berechnet nach  $PBW = 50,0 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$  für männliche Patienten und  $PBW = 45,5 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$  für weibliche Patienten; *PEEP*: Positive end-expiratory pressure; *P<sub>mean</sub>*: mittlerer Atemwegsdruck; *P<sub>peak</sub>*: Atemwegspitzendruck; *V<sub>T</sub>*: Tidalvolumen

Verstorbene Patienten wurden mit einem signifikant geringeren auf das ideale Körpergewicht adjustierten Tidalvolumen (5,5 ml/ kg) als überlebende Patienten beatmet (6,37 ml/kg) ( $p < 0,001$ ). Dabei wurde eine lungenprotektive Beatmung gemäß den Vorgaben des amerikanischen ARDS-Network erreicht.<sup>29</sup> Dies galt ebenfalls für die absoluten Tidalvolumina (Überleben 430 ml versus Tod 350 ml,  $p < 0,001$ ). Im Gegensatz zu den überlebenden Patienten wiesen die pH-Werte aus arteriellen Blutgasanalysen bei Aufnahme bei im Verlauf verstorbenen Patienten eine signifikante Azidose auf (Überleben pH = 7,35 versus Tod 7,31,  $p < 0,001$ ). Im Gesamtkollektiv lag mit einem durchschnittlichen PaCO<sub>2</sub>-Wert von 52,6 mmHg eine Hyperkapnie vor. Der arterielle CO<sub>2</sub>-Partialdruck war in der Gruppe Versterben signifikant höher als in der Gruppe Überleben ( $p < 0,001$ ).

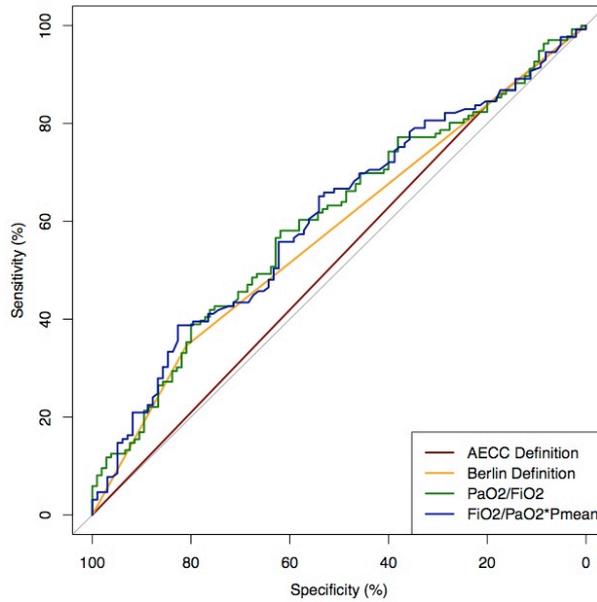
### 3.2. Prädiktive Wertigkeit der Schweregradeinteilungen des ARDS

Visuell wird deutlich, dass die ROC-Kurven für die verschiedenen Schweregrade aus den Definitionen, des Oxygenationsindex und des PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> für den Tag eins kaum voneinander abgrenzbar sind. Die ROC-Kurven liegen nahe der grauen Zufallskurve (siehe Abbildungen 3, 4 und 5).



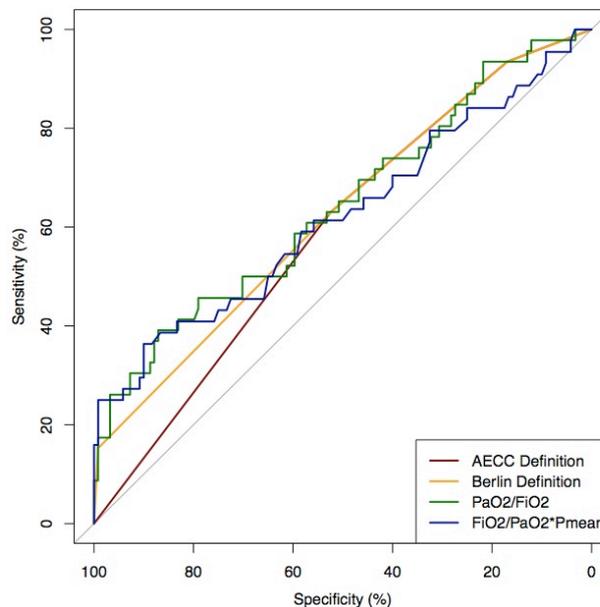
**Abbildung 3: ROC-Kurven hinsichtlich Letalität an Tag eins für das Gesamtkollektiv**

AECC: American-European consensus conference;  $FiO_2/PaO_2 \cdot P_{mean}$  entspricht dem Tagesmedianwert für den Oxygenationsindex OI an Tag eins des ARDS;  $FiO_2$ : Inspiratorische Sauerstofffraktion;  $PaO_2$ : arterieller Sauerstoffpartialdruck;  $P_{mean}$ : Mittlerer Atemwegdruck; ROC: Receiver operating characteristics



**Abbildung 4: ROC-Kurven hinsichtlich Letalität an Tag eins für Patienten mit extrakorporalen Lungenersatzverfahren im Therapieverlauf**

AECC: American-European consensus conference;  $FiO_2/PaO_2 \cdot P_{mean}$  entspricht dem Tagesmedianwert für den Oxygenationsindex OI an Tag eins des ARDS;  $FiO_2$ : Inspiratorische Sauerstofffraktion;  $PaO_2$ : Arterieller Sauerstoffpartialdruck;  $P_{mean}$ : Mittlerer Atemwegdruck; ROC: Receiver operating characteristics



**Abbildung 5: ROC-Kurven hinsichtlich Letalität an Tag eins für Patienten ohne extrakorporale Lungenersatzverfahren im Therapieverlauf**

AECC: American-European consensus conference;  $FiO_2/PaO_2 \cdot P_{mean}$  entspricht dem Tagesmedianwert für den Oxygenationsindex OI an Tag eins des ARDS;  $FiO_2$ : Inspiratorische Sauerstofffraktion;  $PaO_2$ : Arterieller Sauerstoffpartialdruck;  $P_{mean}$ : Mittlerer Atemwegdruck; ROC: Receiver operating characteristics

### **3.2.1. Prädiktive Wertigkeit der Schweregradeinteilungen im Verlauf der ersten sieben Tage nach Beginn der Erkrankung im Zentrum bzw. Übernahme ins ARDS-Zentrum**

Sämtliche untersuchten Parameter erzielten an Tag eins des ARDS in allen Gruppen die niedrigsten Werte für die AUC und damit für die Trennschärfe bei der Vorhersage der Ereignisse Überleben bzw. Versterben. An Tag sieben lagen die größten Werte für alle untersuchten Parameter in den untersuchten Gruppen vor. Die ermittelten Werte für die AUC der ersten sieben Tage sind in Tabelle 12 dargestellt.

Die AUC-Werte für die Berlin-Definition lagen dabei mit Ausnahme des ersten Tages in der Gruppe ohne EKV stets über den Werten des AECC-Definition, auch wenn die Vorhersagegenauigkeit mittels Berlin-Definition begrenzt ist (siehe Tabelle 12).

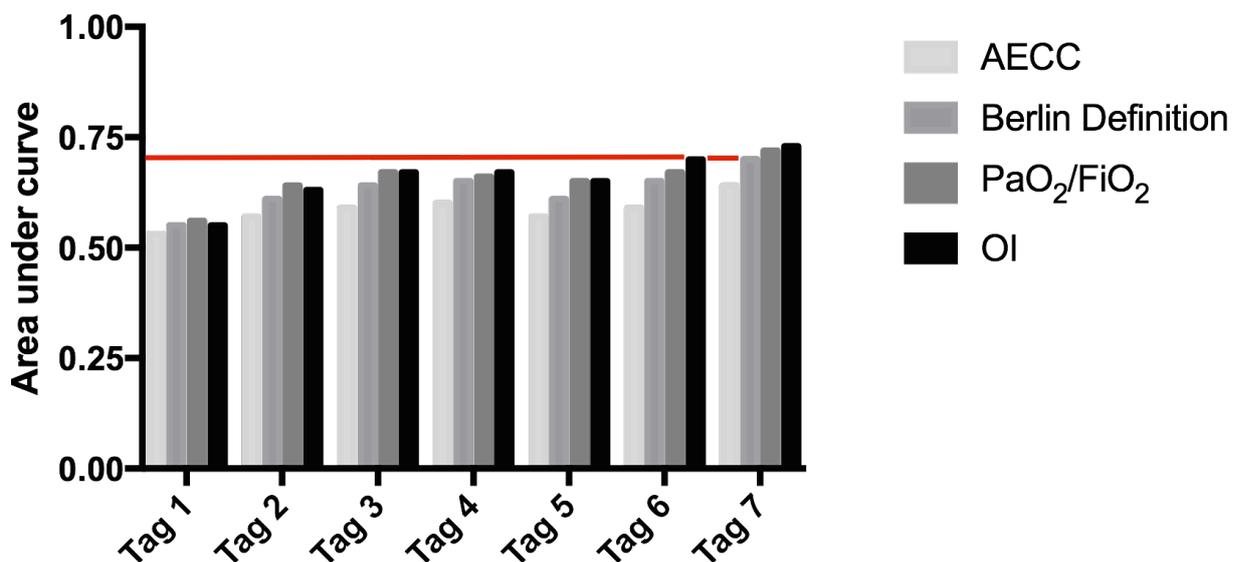
Bei jedem untersuchten Parameter lagen die Werte für die AUC im Gesamtkollektiv über den Werten für die Untergruppen EKV und kein EKV. Die einzigen Ausnahmen bildeten die Berlin-Definition und die AECC-Definition an Tag zwei, an dem die Werte für die Gruppe EKV über den AUC – Werten für das Gesamtkollektiv lagen. Die Vorhersage der Letalität war somit an allen Tagen für alle Parameter im Gesamtkollektiv unabhängig davon ob EKV eingesetzt wurden oder nicht am besten. Für die weiteren Betrachtungen wurde aufgrund dessen stets das Gesamtkollektiv betrachtet (siehe Tabelle 12).

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
<b>AECC-Definition</b>							
<i>Alle</i>	0,53	0,57	0,59	0,60	0,57	0,59	0,64
<i>Mit EKV</i>	0,50	0,58	0,59	0,58	0,54	0,54	0,57
<i>Ohne EKV</i>	0,52	0,51	0,52	0,56	0,54	0,57	0,61
<b>Berlin-Definition</b>							
<i>Alle</i>	0,55	0,61	0,64	0,65	0,61	0,65	0,70
<i>Mit EKV</i>	0,54	0,62	0,62	0,63	0,56	0,56	0,59
<i>Ohne EKV</i>	0,50	0,53	0,58	0,59	0,58	0,64	0,64
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>							
<i>Alle</i>	0,56	0,64	0,67	0,66	0,65	0,67	0,72
<i>Mit EKV</i>	0,54	0,54	0,54	0,54	0,60	0,57	0,62
<i>Ohne EKV</i>	0,50	0,57	0,61	0,60	0,59	0,64	0,69
<b>OI</b>							
<i>Alle</i>	0,55	0,63	0,67	0,67	0,65	0,70	0,73
<i>Mit EKV</i>	0,54	0,62	0,62	0,63	0,59	0,61	0,67
<i>Ohne EKV</i>	0,50	0,57	0,61	0,61	0,58	0,66	0,69

**Tabelle 12: Vergleich der Fläche unter der ROC-Kurve für AECC-Definition, Berlin-Definition, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> und Oxygenationsindex im Gesamtkollektiv und den Subkollektiven von Patienten die im Therapieverlauf extrakorporale Lungenersatzverfahren erhalten bzw. nicht erhalten haben**

*AECC*: American-European consensus conference; *EKV*: Extrakorporales Lungenersatzverfahren; *FiO<sub>2</sub>*: Inspiratorische Sauerstofffraktion; *OI*: Oxygenationsindex berechnet durch  $OI = (FiO_2 / PaO_2[\text{mmHg}]) \times P_{\text{mean}} \times 100$ ; *PaO<sub>2</sub>*: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; *P<sub>mean</sub>*: Atemwegsmitteldruck; *ROC*: Receiver operating characteristics. Die für die weiteren Betrachtungen wesentliche Spalte ist mit doppelter Umrandung markiert.

Das Gesamtkollektiv (Tabelle 12) ist für die ersten sieben Tage in Abbildung 6 zusätzlich grafisch dargestellt, um die Unterschiede besser erkennbar zu machen. Die Vorhersage anhand der beiden ARDS Definition, des OI und des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  erreicht am Tag drei für alle Schweregradeinteilungen die beste Aussagekraft bzgl. der Vorhersagegenauigkeit der Letalität im Sinne einer frühen Prädiktion. Die maximalen Werte für die Vorhersagegenauigkeit wurden bei allen untersuchten Schweregradeinteilungen an den Tagen sechs und sieben erzielt. Aus dieser Abbildung wurde auch ersichtlich, dass die Oxygenierungsquotienten  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  und OI als einzelne Parameter stets höhere Werte für die Vorhersagegenauigkeit der Letalität erzielten als die AECC bzw. die Berlin-Definition (siehe Tabelle 12).



**Abbildung 6: Verläufe der Flächen unter der ROC-Kurve über die ersten sieben Tage des Lungenversagens im Gesamtkollektiv für die AECC-Definition, Berlin-Definition,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  und den Oxygenationsindex im Gesamtkollektiv**

*AECC*: American-European consensus conference; *OI*: Oxygenationsindex berechnet durch  $\text{OI} = (\text{FiO}_2 / \text{PaO}_2[\text{mmHg}]) \times P_{\text{mean}} \times 100$ ; *PaO<sub>2</sub>*: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; *P<sub>mean</sub>*: Mittlerer Atemwegsdruck; *ROC*: Receiver – operating characteristics. Flächenwerte > 0,7 (rote Linie) gelten als akzeptable Werte für die Diskrimination zweier Ereignisse

An Tag drei betrug der Cut-Off-Wert gemäß des Youden-Indexes mit der bestmöglichen Kombination aus Sensitivität und Spezifität für den OI 15,2. Die dazugehörige Sensitivität betrug 59,0%. Die Spezifität betrug 70,5%. Der Test galt als richtig positiv, wenn ein Patient mit einem Wert für den OI an Tag drei  $\geq 15,2$  im weiteren Verlauf der Behandlung verstarb. Für den  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  an Tag drei lag der Cut-off-Wert gemäß Youden-Index bei 137 mmHg. Die korrespondierenden Werte für die Sensitivität und Spezifität betragen 57,0% bzw. 71,5%.

Analog galt der Test als richtig positiv, wenn ein Patient mit einem  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  an Tag drei  $\leq 137$  mmHg verstarb. Cut-off-Werte können lediglich für stetige Variablen wie  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  und der OI berechnet werden. Bei den Kategorien der AECC bzw. Berlin-Definition ließ sich aufgrund des kategorialen Charakters keine Paar für Sensitivität und Spezifität berechnen.

### **3.3. Beschreibung des Patientenkollektivs an Tag drei des Lungenversagens**

An Tag drei waren 32 Patienten verstorben. Das entsprach 7,8% der Patienten des Gesamtkollektivs. Das Kollektiv umfasste nunmehr 411 Patienten.

#### **3.3.1. Beatmungsparameter und Parameter der Oxygenierung und der Blutgasanalyse**

Im Vergleich zu Tag eins waren an Tag drei die Tidalvolumina sowohl absolut (Tag eins: 389ml, Tag drei: 348 ml) als auch relativ bezogen auf das ideale Körpergewicht (Tag eins: 5,95 ml/kg Tag eins, Tag drei: 5,33 ml/kg) weiter niedrig, wobei der Zielwert von maximal 6 ml/PBW bei überlebenden und versterbenden Patienten erreicht wurde (siehe Tabelle 13). Patienten, die im Verlauf verstarben, hatten allerdings weiterhin signifikant geringere Tidalvolumina als überlebende Patienten, wobei auch die Compliance bei den Verstorbenen signifikant geringer war. Die Compliance war in allen Kollektiven nahezu identisch mit der Compliance an Tag eins nach Übernahme wegen Lungenversagen oder nach Beginn des Lungenversagens im Zentrum. Die erreichten PaCO<sub>2</sub>-Werte waren dabei im Normbereich. Insgesamt konnten die Beatmungsdrücke gegenüber dem ersten Tag des Lungenversagens gesenkt werden: So wurde der Spitzendruck von 35,0 mbar auf 31,6 mbar reduziert. Der mittlere Atemwegsdruck wurde von 24 mbar auf 22 mbar vermindert. Der PEEP wurde von 17 mbar auf nunmehr durchschnittlich 16 mbar eingestellt. Allerdings konnten die Beatmungsdrücke nicht unter 30 mbar gesenkt werden, wobei die verstorbenen Patienten mit einem signifikant höheren Spitzendruck oberhalb des Zielwertes von 30 mbar beatmet wurden. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied des  $\Delta P$  zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten (siehe Tabelle 13).

	<b>Gesamtkollektiv</b> <b>n = 411</b>	<b>Überleben</b> <b>n = 229</b>	<b>Tod</b> <b>n = 182</b>	<b>p-Wert</b>
<b>FiO<sub>2</sub></b>	63,2 (47,5;81,0)	59,0 (45,0;75,0)*	71,5 (51,0;91,1)*	< 0,001*
<b>PEEP [mbar]</b>	16,0 (14,0;19,4)	16,1 (14,0;19,4)	16,0 (14,2;19,0)	0,943
<b>P<sub>mean</sub> [mbar]</b>	22,0 (19,0;24,4)	22,0 (19,0;24,0)	22,1 (19,0;25,0)	0,114
<b>P<sub>peak</sub> [mbar]</b>	31,6 (28,7;34,1)	31,3 (28,2;33,5)*	32,0 (29,0;35,2)*	0,011*
<b>ΔP [mbar]</b>	15,6 (12,0;18,3)	15,2 (12,2;18,3)	16,0 (13,0;20,0)	0,131
<b>V<sub>T</sub> [ml]</b>	348 (193;451)	386 (243;481)*	282 (159;415)*	< 0,001*
<b>V<sub>T</sub>/PBW [ml/kg PBW]</b>	5,33 (2,92;6,83)	5,99 (4,00;7,22)*	4,39 (2,57;6,30)*	< 0,001*
<b>PaO<sub>2</sub> [mmHg]</b>	90,6 (75,3;112)	95,8 (80,5;116)*	81,4 (69,5;104)*	< 0,001*
<b>PaCO<sub>2</sub> [mmHg]</b>	45,8 (40,5;53,8)	46,2 (41,3;53,8)	45,7 (40,2;53,9)	0,520
<b>pH-Wert</b>	7,38 (7,33;7,43)	7,39 (7,34;7,44)*	7,38 (7,31;7,42)*	0,016*
<b>Compliance [ml/mbar]</b>	30,0 (19,8;42,5)	34,4 (24,8;49,7)*	23,7 (15,2;34,2)*	< 0,001*

**Tabelle 13: Beatmungsparameter, pulmonale Funktionsparameter und pH-Wert am dritten Tag des Lungenversagens für das Gesamtkollektiv und Vergleich von überlebenden und verstorbenen Patienten hinsichtlich dieser Parameter**

Es werden Vergleiche zwischen Überlebenden und Verstorbenen am dritten Tag nach Beginn des Lungenversagens bzw. nach Übernahme ins Zentrum wegen Lungenversagen durchgeführt. Qualitative Daten sind als Mengenangaben bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale, non-parametrische Stichproben analysiert. Kontinuierliche Variablen sind als Median mit 25%/75%-Perzentile angegeben und wurden mit dem non-parametrischen Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. \* p < 0,05; *Compliance*: berechnet nach  $C = V_T \text{ [ml]} / (P_{\text{peak}} \text{ [mbar]} - \text{PEEP} \text{ [mbar]})$ ; *FiO<sub>2</sub>*: Inspiratorische Sauerstofffraktion; *kg*: Kilogramm; *mbar*: Millibar; *ml*: Milliliter; *mmHg*: Millimeter Quecksilbersäule; *n*: Anzahl; *OI*: Oxygenationsindex berechnet durch  $\text{OI} = \text{FiO}_2 / \text{PaO}_2 \text{ [mmHg]} \times P_{\text{mean}} \times 100$ ;  $\Delta P$ : Driving pressure ( $P_{\text{peak}} - \text{PEEP}$ ) [mbar]; *PaCO<sub>2</sub>*: Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; *PaO<sub>2</sub>*: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; *PBW*: Predicted body weight, berechnet nach  $\text{PBW} = 50,0 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$  für männliche Patienten und  $\text{PBW} = 45,5 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$  für weibliche Patienten; *P/F* berechnet durch  $\text{P/F} = \text{PaO}_2 \text{ [mmHg]} / \text{FiO}_2$ ; *PEEP*: Positive end-expiratory pressure; *P<sub>mean</sub>*: Mittlerer Atemwegsdruck; *P<sub>peak</sub>*: Atemwegspitzendruck; *V<sub>T</sub>*: Tidalvolumen

Bei den pH-Werten des Blutes fand sich kein signifikanter Unterschied an Tag drei. Alle Patienten, sowohl überlebende als auch verstorbene Patienten, waren zu diesem Zeitpunkt im Mittel im physiologischen Normbereich.

### **3.3.2. Klassifikation der ARDS-Schweregrade an Tag drei des Lungenversagens im ARDS-Zentrum**

Am dritten Behandlungstag erreichten die Unterschiede der Schweregrade bei Verstorbenen und Überlebenden statistische Signifikanz (siehe Tabelle 14). Das zeigte sich besonders deutlich in der Gruppe des schweren ARDS nach Berlin-Definition. Lag die Letalität des schweren ARDS an Tag eins bei 52%, verstarben an Tag drei 72% der Patienten mit einem schweren ARDS im weiteren Verlauf. Im Gegensatz dazu änderte sich die Sterblichkeit des milden und moderaten ARDS geringfügiger von 40% an Tag eins auf 34% an Tag drei beim milden ARDS bzw. 44% auf 42% beim moderaten ARDS.

	<b>Gesamtkollektiv</b> n = 411	<b>Überleben</b> n = 229	<b>Versterben</b> n = 182	<b>p -Wert</b>
<b>AECC-Definition*</b>				0,001*
Kein ARDS	32 (7,79%)	25 (78,1%)	7 (21,9%)	
ALI	93 (22,6%)	61 (65,6%)	32 (34,4%)	
ARDS	286 (69,6%)	143 (50,0%)	143 (50,0%)	
<b>Berlin-Definition*</b>				< 0,001*
Kein ARDS	32 (7,79%)	25 (78,1%)	7 (21,9%)	
Mild	93 (22,6%)	61 (65,6%)	32 (34,4%)	
Moderat	211 (51,3%)	122 (57,8%)	89 (42,2%)	
Schwer	75 (18,2%)	21 (28,0%)	54 (72,0%)	
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [mmHg]</b>	157 (114;213)	173 (130;233)*	126 (96,1;191)*	< 0,001*
<b>OI</b>	13,7 (9,8;20,0)	11,8 (8,7;16,6)*	16,9 (11,6;25,0)*	< 0,001*

**Tabelle 14: Vergleich der Schweregrade des Lungenversagens nach der AECC und Berlin-Definition von überlebenden und verstorbenen Patienten an Tag drei**

Es werden Vergleiche zwischen Überlebenden und Verstorbenen am dritten Tag nach Beginn des Lungenversagens bzw. nach Übernahme ins Zentrum wegen Lungenversagen durchgeführt. Qualitative Daten sind als Mengenangaben bzw. als Prozentwert angegeben. Sie wurden mit dem Chi-Quadrat-Test für non-parametrische Stichproben analysiert. Prozentwerte in den Subkollektiven Überleben und Versterben beschreiben die Verteilung des betrachteten Parameters auf diese. Kontinuierliche Variablen sind als Median mit 25%/75%-Perzentile angegeben und wurden mit dem non-parametrischen Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. \* p < 0,05 AECC: American-European consensus conference; ALI: Acute lung injury; ARDS: Acute respiratory distress syndrome; n: Anzahl; OI: Oxygenationsindex, berechnet als Tagesmedian von vier Tagesintervallen à 6h durch  $OI = (FiO_2 / PaO_2[mmHg]) \times P_{mean} \times 100$ ; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Angabe ebenfalls als Tagesmedian

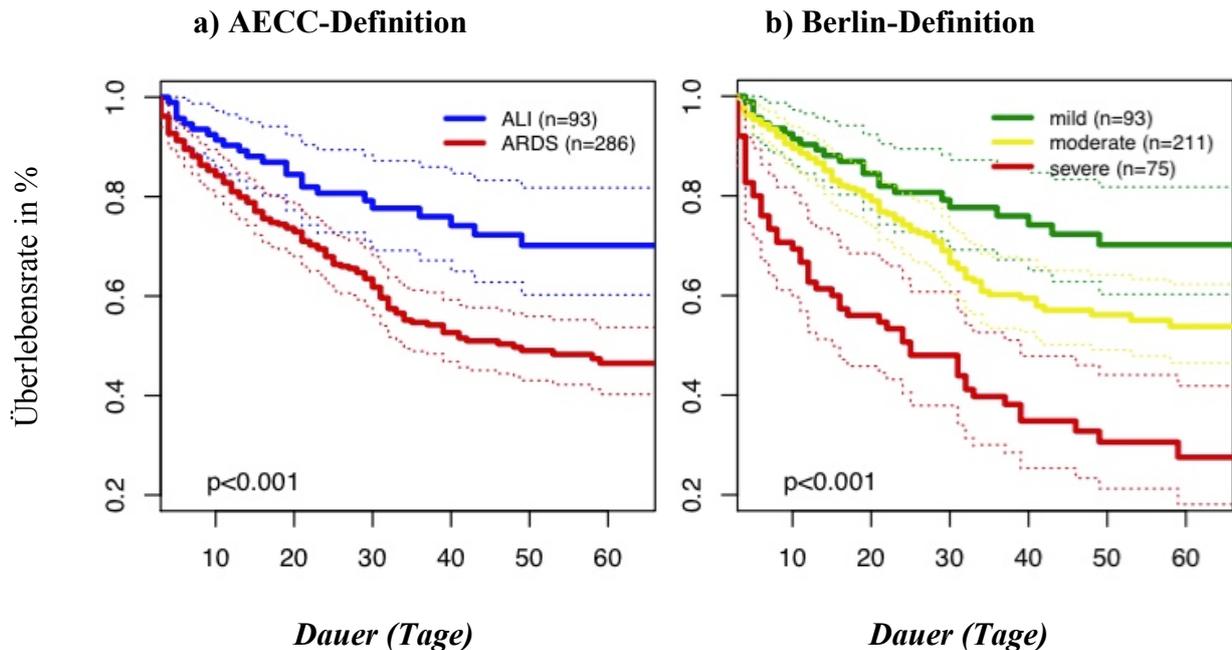
Im Gegensatz zum ersten Behandlungstag des ARDS fand sich am dritten Tag ein signifikanter Unterschied in beiden Indizes zur Beschreibung der Oxygenierungsleistung der Lunge. So hatten im weiteren Verlauf verstorbene Patienten zu diesem Zeitpunkt einen signifikant niedrigeren PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Wert (Überleben: 173 mmHg vs. Verstorben: 126 mmHg; p < 0,001). Die unterschiedliche Oxygenierung spiegelt sich insbesondere in dem höheren OI (16,9) der

verstorbenen Patienten im Vergleich zu den überlebenden wider (Überleben: 11,8 vs. Verstorben: 16,9;  $p < 0,001$ ). In der Summe wurde die Oxygenierung bezogen auf das Gesamtkollektiv verbessert. Bei überlebenden Patienten verbesserte sich der OI von 16,4 an Tag eins auf 11,8 an Tag drei. Der OI verstorbener Patienten verbesserte sich geringfügiger von 18,7 an Tag eins auf 16,9 an Tag drei.

Von 32 Patienten, die an Tag drei nach den Studienkriterien kein ARDS mehr hatten, verstarben 7 Patienten (21,9%).

### 3.4. Überlebenskurven anhand der ARDS-Schweregrade an Tag drei

Zur Unterscheidung von Schweregraden bei den Oxygenierungsquotienten wurde mittels Youden – Index der Cut-Off-Wert für den OI bzw. den PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Wert an Tag drei im Gesamtkollektiv ermittelt. Für den OI betrug dieser 15,2 mmHg. Für den PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> lag er bei 137 mmHg (siehe Abbildungen 7 und 8).



**Abbildung 7: Vergleich der Überlebensraten der einzelnen Schweregrade des ARDS anhand der a) AECC-Definition und b) der Berlin-Definition an Tag drei des Lungenversagens**

Überlebenskurven nach Kaplan – Meier. X-Achse: Zeit in Tagen beginnend mit Tag drei; Y-Achse: Überlebensrate (1,0 = 100%)

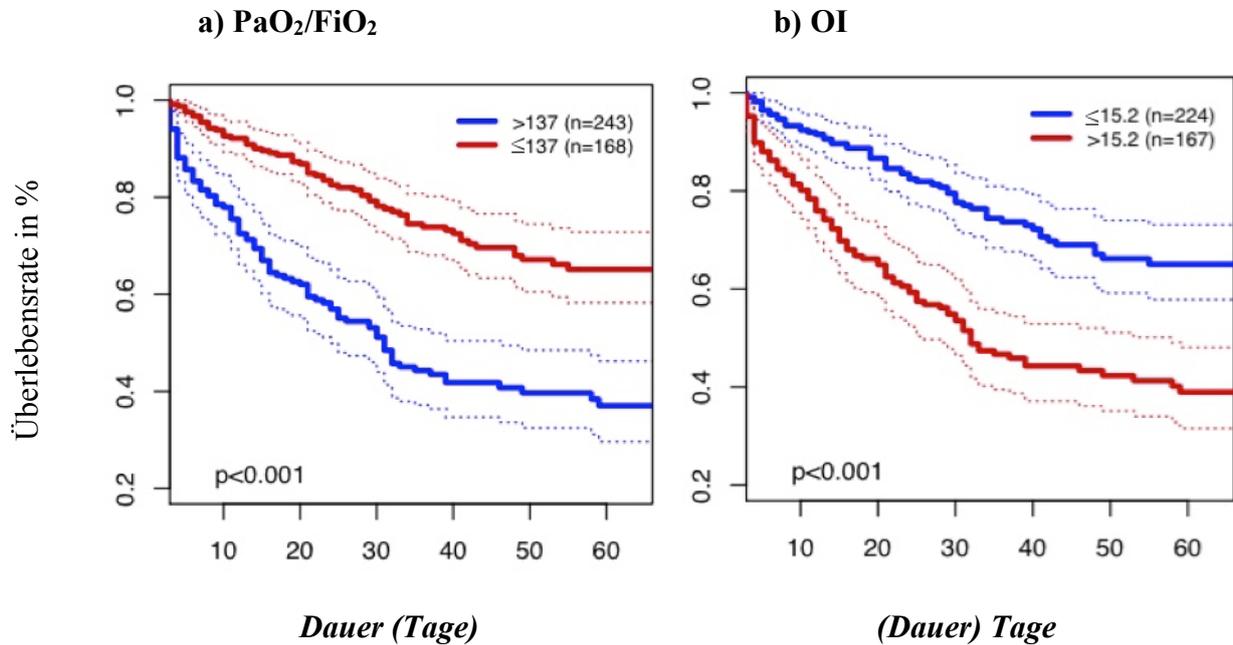
Abb. 7a: Vergleich der Gruppen ALI und ARDS gemäß AECC-Definition an Tag drei des Lungenversagens

Abb. 7b: Vergleich der Gruppen mild, moderate und severe (schweres) ARDS gemäß Berlin – Definition an Tag drei des Lungenversagens

AECC: American-European consensus conference; ALI: Acute lung injury; ARDS: Acute respiratory distress syndrome; n: Anzahl

Die Überlebensraten unterschieden sich wie in den Überlebenskurven nach Kaplan-Meier dargestellt jeweils für alle betrachteten Schweregrade signifikant ( $p_{\text{Log Rank}} < 0,0001$ ). Je höher der Schweregrad gemäß den Definitionen war, desto geringer war die Überlebensrate zu einem Zeitpunkt t. Dabei unterschieden sich die Überlebensraten von ALI und ARDS nach der AECC-Definition zu jedem Zeitpunkt klar abgrenzbar voneinander. Ebenso die Überlebensraten anhand

der berechneten Cut-Off-Werte für den PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Unterschiede zwischen den Überlebensraten von mildem und moderatem ARDS an Tag drei sind visuell ab Tag sieben auszumachen.



**Abbildung 8: Vergleich der Überlebensraten anhand der Schwere der Oxygenierungsstörung gemäß a) des PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - Wertes und b) des OI an Tag drei des Lungenversagens**

Überlebenskurven nach Kaplan – Meier. X-Achse: Zeit in Tagen beginnend mit Tag drei; Y-Achse: Überlebensrate (1,0 = 100%)

Abb. 8a Vergleich der Gruppen von Werten für den PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 137 bzw. ≤ 137 an Tag drei. Der berechnete Cut-Off-Wert leitete sich aus dem zu dem höchsten Youden – Index korrespondierenden Wert für den PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> gemäß der ROC - Analysen an Tag drei im Gesamtkollektiv ab. Youden – Index = Sensitivität + Spezifität – 1.

Abb. 8b Vergleich der Gruppen von Werten für den OI an Tag drei ≥15,2 bzw. < 15,2. Der berechnete Cut-Off-Wert leitet sich aus dem zu dem höchsten Youden – Index korrespondierenden Wert für den OI gemäß der ROC - Analysen an Tag drei im Gesamtkollektiv ab.

FiO<sub>2</sub>: Inspiratorische Sauerstofffraktion; n: Anzahl; OI: Oxygenationsindex, berechnet als Tagesmedian von vier Tagesintervallen à 6h durch  $OI = (FiO_2 / PaO_2[mmHg]) \times P_{mean} \times 100$ ; PaO<sub>2</sub>: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; P<sub>mean</sub>: Atemwegsmitteldruck

### 3.5. Cox-Regressionsanalysen

In der univariaten Regressionsanalyse erwiesen sich folgende Parameter mit jeweils ansteigenden Werten für die HR als signifikante Risikofaktoren der Letalität (siehe fortgesetzte Tabelle 15):

Alter, LOS externe Klinik vor Übernahme, LOS externe ICU vor Übernahme, Beatmungsdauer vor Übernahme, APACHE II bei Aufnahme, SAPS II bei Aufnahme, TISS bei Aufnahme, SOFA,  $P_{\text{peak}}$ ,  $FiO_2$ , OI an Tag drei, EKV-Therapie nur mit ECMO, EKV-Therapie nur mit ECLA, ARDS nach AECC-Definition, schweres ARDS nach Berlin-Definition.

	HR	p – Wert	95% CI
<b><i>Studienbeginn</i></b>			
<b>Alter (pro Jahr)</b>	1,01*	0,002*	1,01-1,02*
<b>Gewicht (pro kg)</b>	0,99	0,012	0,69-1,23
<b>BMI (pro 1kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,97*	0,011*	0,95-0,99*
<b>LOS in externer Klinik vor Übernahme ins Zentrum (pro Tag)</b>	1,01*	<0,001*	1,01-1,02*
<b>LOS auf externer ICU vor Übernahme ins Zentrum (pro Tag)</b>	1,02*	0,007*	1,01-1,04*
<b>Dauer invasive Beatmung vor Übernahme ins Zentrum (pro Tag)</b>	1,03*	0,001*	1,01-1,04*
<b>APACHE II (pro Punkt)</b>	1,03*	<0,001*	1,02-1,05*
<b>SAPS II (pro Punkt)</b>	1,01*	0,001*	1,01-1,02*
<b>TISS (pro Punkt)</b>	1,03*	<0,001*	1,02-1,05*
<b>SOFA (pro Punkt)</b>	1,05*	0,012*	1,01-1,09*

<i>Fortsetzung Tabelle 15</i>	<b>HR</b>	<b>p – Wert</b>	<b>95% CI</b>
<b>Extrakorporale Verfahren</b>		<0,001*	
<b>Keine</b>	Referenz	Referenz	
<b>Nur ECLA (ja)</b>	1,81*	0,004*	1,21-2,72
<b>Nur ECMO (ja)</b>	2,27*	< 0,001*	1,62-3,19
<b>ECMO und ECLA (ja)</b>	1,40	0,187	0,85-2,33
<b>Tag drei</b>			
<b>pH (pro 0,1 Punkte)</b>	0,68*	<0,001*	0,00-0,81*
<b>PaCO<sub>2</sub> (pro 1 mmHg)</b>	1,01	0,376	0,99-1,02
<b>V<sub>T</sub>/PBW (pro 1ml/kg KG)</b>	0,89*	<0,001*	0,08-0,94*
<b>V<sub>T</sub> (pro 1 ml)</b>	1,00	<0,001	1,00-1,00
<b>P<sub>mean</sub> (pro 1 mbar)</b>	1,03	0,104	0,99-1,07
<b>P<sub>peak</sub> (pro 1 mbar)</b>	1,04*	0,020*	1,01-1,07*
<b>PEEP (pro 1 mbar)</b>	1,01	0,766	0,97-1,05
<b>Compliance (pro 1 ml/mbar)</b>	0,97*	<0,001*	0,97-0,98*
<b>PaO<sub>2</sub> (pro 1 mmHg)</b>	0,99	0,005	0,99-1,00
<b>FiO<sub>2</sub> (pro 1 mmHg)</b>	1,02*	<0,001*	1,01-1,03

<i>Fortsetzung Tabelle 15</i>	<b>HR</b>	<b>p – Wert</b>	<b>95% CI</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (pro 1 mmHg)</b>	0,99	<0,001	0,99-1,00
<b>OI (pro 1 Punkt)</b>	1,04*	<0,001*	1,03-1,06*
<b>iNO (ja/nein)</b>	1,28	0,208	0,87-1,88
<b>Bauchlage (ja/nein)</b>	0,88*	0,015*	0,79-0,98
<b>AECC-Definition</b>		0,002*	
<b>ALI</b>	1,58	0,273	0,70-3,58
<b>ARDS</b>	2,60*	0,014*	1,22-5,56*
<b>Berlin-Definition</b>		<0,001*	
<b>Mild</b>	1,58	0,273	0,70-3,58
<b>Moderat</b>	2,11	0,058	0,98-4,55
<b>Schwer</b>	4,23*	<0,001*	1,92-9,30

**Tabelle 15 Risiko ausgewählter Parameter zu Beginn und an Tag drei des ARDS für die Krankenhausletalität anhand univariater Cox-Regressionsanalysen**

Ergebnisse der unadjustierte Cox-Regression sind als Hazard Ratio mit korrespondierendem 95% Konfidenzintervall und p-Wert angegeben. \* p<0,05

*ALI*: Acute lung injury; *APACHE II*: Acute physiology and chronic health evaluation II; *ARDS*: Acute respiratory distress syndrome; *BMI*: Body mass index, berechnet durch Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])<sup>2</sup>; *CI*: Konfidenzintervall; *FiO<sub>2</sub>*: Inspiratorische Sauerstofffraktion; *HR*: Hazard Ratio; *iNO*: inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid; *ICU*: Intensivtherapiestation; *OI*: Oxygenationsindex, berechnet als Tagesmedian von vier Tagesintervallen à 6h durch  $OI = (FiO_2 / PaO_2[mmHg]) \times P_{mean} \times 100$ ; *PaCO<sub>2</sub>*: Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; *PaO<sub>2</sub>*: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; *PBW*: Predicted body weight, berechnet nach  $PBW = 50,0 + 0,91 \times (Körpergröße [cm] - 152,4)$  für männliche Patienten und  $PBW = 45,5 + 0,91 \times (Körpergröße [cm] - 152,4)$  für weibliche Patienten, *PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>*: Angabe ebenfalls als Tagesmedian; *PEEP*: Positive end-expiratory pressure; *P<sub>mean</sub>*: mittlerer Atemwegsdruck; *P<sub>peak</sub>*: Atemwegspitzendruck; *SAPS II*: Simplified acute physiology score II; *SOFA*: *Sequential organ failure assessment*; *TISS*: Therapeutic and Interventional Scoring System; *V<sub>T</sub>*: Tidalvolumen

Das Vorliegen eines schweren ARDS an Tag drei nach Berlin-Definition bzw. das Vorliegen eines ARDS an Tag drei nach AECC-Definition stellten in der univariaten Analyse die größten Risikofaktoren für das Versterben im Krankenhaus dar. Mit steigenden Schweregraden nach

Berlin-Definition stieg das Risiko zu versterben an. Das Risiko unter ECMO-Therapie zu versterben war 2,27-fach erhöht. Ein steigender OI ging mit einem pro Punkt 1,04-fach höheren Risiko zu versterben einher. Das entspricht einem um 27 bzw. um vier Prozent erhöhtem Risiko.

Protektive Faktoren waren ein höherer BMI, steigender pH-Wert, steigende  $V_T$ /PBW, höhere statische Compliance und Bauchlagerung.

Mit Bauchlagerung sank das Risiko zu versterben um den Faktor 0,88 bzw. 12%. Bei Anstieg des pH-Wertes um 0,1 Punkte sank das Sterberisiko um den Faktor 0,68 bzw. 38%. Der PaCO<sub>2</sub> alleine war kein signifikanter Risikofaktor. Der Anstieg des BMI um einen Punkt bedeutete ein 1% geringeres Risiko zu versterben.

In dem, unter Berücksichtigung der signifikanten Risikofaktoren aus der univariaten Cox-Regressionsanalyse ermittelten, multivariaten Regressionsmodell zur Darstellung der Unabhängigkeit der Risikofaktoren der Letalität wurden folgende Parameter als Risikofaktoren der Letalität identifiziert: OI an Tag drei, Alter und TISS bei Aufnahme. Als protektive Faktoren wurden ein höherer BMI, Bauchlagerung, ein steigender pH und eine steigende Compliance ermittelt (siehe Tabelle 16).

Der SOFA und der APACHE II waren für sich genommen keine signifikanten Risikofaktoren zu versterben und waren sowohl bei den Verstorbenen als auch bei den Überlebenden hoch. Der Krankheitsschweregrad spielt wie in zahlreichen Studien gezeigt eine relevante Rolle für die Letalität und ist damit mögliche Einflussgrößen des Modells insgesamt, so dass das Modell um den Krankheitsschweregrad adjustiert wurde.

	<b>HR</b>	<b>p – Wert</b>	<b>95% CI</b>
<b>OI Tag drei (pro Punkt)</b>	1,03*	< 0.001*	1.015 - 1.047
<b>TISS bei Aufnahme (pro Punkt)</b>	1.03*	0.006*	1.007 - 1.043
<b>Alter (pro Jahr)</b>	1.02*	0.003*	1.006 - 1.029
<b>APACHE II (pro Punkt)</b>	1.02	0.128	0.996 - 1.036
<b>Compliance Tag drei (pro 1ml/mbar)</b>	0.98*	0.002*	0.969 - 0.993

<i>Fortsetzung Tabelle 16</i>	<b>HR</b>	<b>p – Wert</b>	<b>95% CI</b>
<b>BMI (pro kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.98*	0.045*	0.950 - 0.996
<b>SOFA Tag drei (pro Punkt)</b>	0.96	0.105	0.909 - 1.009
<b>Bauchlage (ja/nein)</b>	0.82*	0.004*	0.718 - 0.940
<b>pH an Tag drei (pro 0,1 Punkt)</b>	0.69*	0.002*	0.537 - 0.837

**Tabelle 16: Risikofaktoren für den Zeitpunkt des Versterbens im Krankenhaus anhand einer multivariaten adjustierten Cox – Regressionsanalyse**

Alle signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Überleben und Versterben aus den Punkten 3.1. und 3.3 wurden in einer multivariaten logistischen bzw. Cox - Regressionsanalyse nach dem Prinzip der Rückwärtsselektion untersucht. Die Ergebnisse sind als Hazard Ratio mit korrespondierendem Konfidenzintervall und p-Wert angegeben. \*  $p < 0,05$ ; Alle in den endgültigen Regressionsmodellen vorhandenen Parameter finden sich unabhängig von ihrer Signifikanz in der Tabelle wieder. Zusätzlich wurde um den Schweregrad der Erkrankung (APACHE II und SOFA-Score) adjustiert.

*APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II; CI: Konfidenzintervall; FiO<sub>2</sub>: Inspiratorische Sauerstofffraktion; HR: Hazard Ratio; iNO: inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid, LOS: Length of stay (Aufenthaltsdauer); OI: Oxygenationsindex berechnet durch  $OI = (FiO_2 / PaO_2[mmHg]) \times P_{mean} \times 100$ ; PaO<sub>2</sub>: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; P<sub>mean</sub>: Mittlerer Atemwegsdruck; P<sub>peak</sub>: Spitzendruck; PBW: Predicted body weight, berechnet nach  $PBW = 50,0 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$  für männliche Patienten und  $PBW = 45,5 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$  für weibliche Patienten; SAPS II: Simplified acute physiology score II; SOFA: Sequential organ failure assessment; TISS: Therapeutic intervention scoring system; V<sub>T</sub>: Tidalvolumen*

Größte Risikofaktoren für das Versterben waren der OI an Tag drei sowie der TISS bei Aufnahme. Eine Steigerung des OI um einen Punkt bedeutete ein um 3% höheres Risiko zu versterben unter der Berücksichtigung der um die Durchschnittswerte des Kollektivs adjustierten Parameter des Regressionsmodells. Dabei addiert sich das Risiko zu versterben bei einem Anstieg des OI um zwei Punkte auf 6%. Ein Anstieg des OI um zwei Punkte ergibt sich beispielsweise, wenn zum Erreichen der an Tag drei erzielten Durchschnittswerte (PaO<sub>2</sub> = 90,6 mmHg, P<sub>mean</sub> = 22 mbar mit OI = 15,3, vergleiche Tabelle 11) die FiO<sub>2</sub> von 0,63 auf 0,71 angehoben werden muss. Andersherum ergibt sich ebenfalls ein Anstieg des OI um zwei Punkte von 15,3 auf 17,3, wenn bei einem P<sub>mean</sub> von 22 mbar mit einer FiO<sub>2</sub> von 0,63, wie sie an Tag drei eingestellt waren, nur noch ein PaO<sub>2</sub> von 80,6 mmHg statt 90,6 mmHg erreicht würde.

Wichtigster protektiver Faktor war ein Anstieg des pH-Wertes um 0,1 Punkte, der mit einem 31% geringerem Risiko zu versterben einherging. Diese Werte sind vor dem Hintergrund des in dem Patientenkollektiv ermittelten Wertebereichs zu betrachten. Da die Patienten überwiegend

eine Normokapnie mit pH-Werten im Normbereich aufwiesen (siehe Tabelle 13) ist ein Anstieg des pH-Wertes aus dem azidotischen Bereich in den Normbereich als protektiv zu werten. Ein Anstieg in den alkalotischen Bereich kann hingegen nicht als protektiv angesehen werden. Bei Patienten, die mit Bauchlagerung behandelt wurden sank das Risiko zu versterben um 18%.

### **3.6. Outcome-Parameter**

Die Krankenhausletalität des Studienkollektivs lag bei 45,7%. Die Patienten wurden durchschnittlich 36 Tage auf einer Intensivstation der Charité mit einer Beatmungsdauer von 22 Tagen behandelt. Der Gesamtaufenthalt in der Charité betrug durchschnittlich 43 Tage. Unterteilt man die Patienten nach dem von uns ermittelten Cut-Off-Wert für den OI von 15,2 Punkten in 2 Gruppen konnten wir neben dem signifikanten Unterschieds bzgl. des Überlebens signifikante Unterschiede bzgl. der Aufenthaltsdauer und auch der Beatmungsdauer ermitteln (siehe Tabelle 17).

	<b>Gesamtkollektiv</b> <b>n = 442</b>	<b>OI Tag 3 &lt; 15,2</b> <b>n = 275</b>	<b>OI Tag 3 ≥ 15,2</b> <b>n = 167</b>	<b>p - Wert</b>
<b>Outcome*</b>				<b>&lt; 0,001*</b>
Überleben	240 (54,3%)	175 (63,6%)	65 (38,9%)	
Verstorben	202 (45,7%)	100 (36,4%)	102 (61,1%)	
<b>LOS auf einer ITS der Charité[d]</b>	36,0 (25,0;57,0)	33,0 (22,0;53,0)*	43,0 (31,0;61,0)*	0,013*
<b>LOS Charité[d]</b>	43,0 (27,8;66,0)	41,0 (24,5;62,5)*	48,0 (34,0;72,0)*	0,025*
<b>Dauer invasive Beatmung [h]</b>	524 (320;862)	458 (266;788)*	692 (497;1007)*	< 0,001*

**Tabelle 17: Outcome-Daten des Gesamtkollektivs und Vergleich der Outcome-Daten für die Gruppen OI an Tag drei ≥ 15,2 und OI an Tag drei < 15,2**

Qualitative Daten sind als Mengenangaben bzw. als Prozentwert des jeweils betrachteten Kollektivs angegeben. Sie wurden mit dem Chi-Quadrat-Test für nicht parametrische Stichproben analysiert. Kontinuierliche Variablen sind als Median mit 25%/75%-Perzentile angegeben und wurden mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. \* p < 0,05

*d*: Tage; *h*: Stunden; *n*: Anzahl; *OI*: Oxygenationsindex berechnet durch  $OI = (FiO_2 / PaO_2[mmHg]) \times P_{mean} \times 100$ . Der berechnete Cut-Off-Wert leitet sich aus dem zu dem höchsten Youden – Index korrespondierenden Wert für den OI gemäß der ROC - Analysen an Tag drei im Gesamtkollektiv ab. Youden – Index = Sensitivität + Spezifität – 1. *P<sub>mean</sub>*: mittlerer Atemwegsdruck

## 4. Diskussion

Die hier untersuchten Patienten mit akutem Lungenversagen in einem spezialisierten Zentrum weisen einen hohen Schweregrad bezüglich des Organversagens auf und werden zu einem großen Anteil mit extrakorporalen Lungenersatzverfahren versorgt (57,9%). Im gesamten Kollektiv beträgt die Überlebensrate 54,5%. Die Schweregradeinteilungen an Tag eins des ARDS im Zentrum ließen sowohl anhand der AECC bzw. Berlin-Definition als auch anhand des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  und des OI in diesem Kollektiv keine aussagekräftige Prädiktion der Krankenhausletalität zu. Erst mit zunehmendem zeitlichen Verlauf und unter Anwendung der in einem Algorithmus festgelegten Behandlungsstrategie mit festgelegten Indikationen zur Anwendung und zur Beendigung spezieller Behandlungsoptionen im Zentrum stieg die Wertigkeit der Letalitätsprädiktion der verschiedenen untersuchten Schweregradeinteilungen. Eine frühe Prädiktion der Letalität im Zentrum schien erstmalig am dritten Tag mit ARDS aussagekräftig. An Tag drei im Zentrum reevaluierte Schweregrade gingen bei steigendem Schweregrad mit einer signifikant höheren Sterblichkeit und geringeren Überlebenszeiten einher. Patienten, die früher in das Zentrum überwiesen wurden, wiesen eine höhere Überlebensrate auf.

Die Schweregradeinteilungen in den gebräuchlichen Definitionen der AECC und der Berliner Definition, bei denen die angewendeten Beatmungsdrücke keine Berücksichtigung finden, weisen eine schlechtere Prädiktion auf als der OI, der die Invasivität der Beatmung mittels des mittleren Beatmungsdrucks in die Berechnung mit einfließen lässt. Aber auch der OI leistet mit einer Sensitivität von 59,0% und Spezifität von 70,5% nur eine mäßige Prädiktion an Tag drei.

In einem adjustierten Modell weisen weitere in der wissenschaftlichen Literatur diskutierten Prädiktoren wie das Alter und der Behandlungsaufwand anhand des TISS eine mit dem OI vergleichbare Prädiktion der Letalität auf.

Die Anwendung der Bauchlagerung, Übergewicht mit einem mittleren BMI von  $26 \text{ kg/m}^2$ , ein steigender pH-Wert von 0,1 Punkten von z.B. pH von 7,3 auf pH 7,4 und eine bessere respiratorische Compliance gingen in diesem selektierten Kollektiv im Zentrum mit einem geringeren Sterberisiko einher.

#### **4.1. Einordnung des Patientenkollektivs**

Die Letalität des Lungenversagens ist im Vergleich zu anderen Studien mit 47,5% hoch. In dem Zentrumskollektiv war eine hohe Invasivität der Beatmung mit einem PEEP im Mittel von 17 mbar und einem durchschnittlichen Spitzendruck von 35,0 mbar nötig, um eine minimale alveoläre Ventilation mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg PBW zu gewährleisten. Das erklärt die hohe Anwendungsrate von extrakorporalen Ersatzverfahren von 57,9% unter Anwendung der schriftlich festgelegten Indikationen für ECMO in den SOP.

Um eine lungenprotektive Beatmung zu gewährleisten wurde eine Hyperkapnie mit einem PaCO<sub>2</sub> von 52,6 mmHg gestattet und belegt eine respiratorische Globalinsuffizienz der Patienten. So wurden verstorbene Patienten als Ausdruck des größeren Ausmaßes des Lungenschadens unter Einhaltung der Druckobergrenzen mit signifikant niedrigeren Tidalvolumina beatmet als überlebende Patienten.

Eine Verlegung dieser schwer kranken ARDS- Patienten aus den zuweisenden Krankenhäusern in unser Zentrum erfolgt in der Regel wegen der Möglichkeit zur Anwendung von extrakorporalen Lungenersatzverfahren.

Die Ergebnisse der Berlin-Definition wurden bisher in zwei größeren multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudien evaluiert. In der Arbeit von Hernu et al. an französischen Krankenhäusern aus dem Jahre 2013 mit 10 teilnehmenden Intensivstationen bei 3504 Aufnahmen betrug die Letalität von ALI/ARDS 35% und war damit deutlich geringer als die Letalität des Zentrumskollektivs (vergleiche fortgesetzte Tabelle 18).<sup>51</sup> Übereinstimmend mit den Ergebnissen im Zentrum wiesen im Verlauf verstorbene Patienten einen initial niedrigeren PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> auf. Ebenfalls waren verstorbene Patienten signifikant älter und hatten einen höheren Punktwert für den SAPS II Score. Die Beatmungsparameter wurden in den Schweregraden nicht verglichen. Es konnte übereinstimmend mit unserem Ergebnis keine signifikante Assoziation zwischen den ARDS-Ursachen und der Letalität gefunden werden, wobei Hernu et al. zwischen Pneumonie, extrapulmonaler Sepsis und Aspiration unterschieden. Diese zuvor genannten signifikanten Gruppenunterschiede bzgl. der Ursache des Lungenversagens werden von weiteren epidemiologischen Studien gestützt.<sup>8,12,15,62</sup> Einen Unterschied in der Sedierung zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten fand sich nicht, wobei die Sedierung von Hernu et al. dichotom im Sinne „sediert“ und „nicht sediert“ und nicht in Abstufungen beispielsweise anhand des RASS-Wertes angegeben wurde. Damit ist deren Ergebnis schwer interpretierbar, da viele

ARDS-Patienten in feinen Abstufungen mild sediert werden und eine reine Dichotomie diesem Umstand nicht gerecht wird.

	<b>Charité</b>	<b>Berlin-Definition<sup>1</sup></b>	<b>Hernu<sup>51</sup></b>	<b>Caser<sup>76</sup></b>
<b>Gesamtletalität [%] †</b>	45,7%	34,2%	35%	38,5%
<b>AECC-Definition</b>				
ALI non ARDS [%]	39,4%	26%	34,5%	30,6%
ARDS [%]	47,5%	37%	36,7%	43,0%
<b>Berlin-Definition</b>				
Mild [%]	39,4% (k.a.)	27% (24;30)	30,9% (13;42)	30,6% (k.a.)
Moderat [%]	44,3% (k.a.)	32% (29;34)	27,9% (34;122)	43% (k.a.)
Schwer [%]	52,6% (k.a.)	45% (42;48)	49,3% (37;75)	46% (k.a.)
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [mmHg]</b>	137 (92,5;193)	150 (± 65,1)	137* (k.a.)	178* (k.a.)
<b>OI</b>	16,9 (11,6;27,4)	k.a.	k.a.	k.a.
<b>FiO<sub>2</sub> [%]</b>	88,2 (66,0;99,5)	k.a.	70,0*	k.a.

<i>Fortsetzung Tabelle 18</i>	<b>Charité</b>	<b>Berlin-Definition<sup>1</sup></b>	<b>Hernu<sup>51</sup></b>	<b>Caser<sup>76</sup></b>
<b>PEEP [cmH<sub>2</sub>O]</b>	17,0 (15,0;20,0)	8,1 (± 4,1)	8,5 (k.a.)	10,8 (± 3,0)
<b>P<sub>plat</sub> / P<sub>peak</sub> [cmH<sub>2</sub>O]</b>	k.a. / 35,7 (31,3;38,0)	k.a.	22*/ k.a. (k.a.)	26,8 / 29,6 (±4,8 /± 5,6)
<b>ΔP [mbar]</b>	18,0 (14,2;21,0)	k.a.	k.a.	k.a.
<b>V<sub>T</sub>/PBW [ml/kg]</b>	5,95 (4,58;7,41)	k.a.	7,0* (k.a.)	9,0* (k.a.)
<b>Compliance [ml/cmH<sub>2</sub>O]</b>	28,9 (19,8;41,7)	34,0 (±13,9)	k.a.	k.a.
<b>Alter [Jahre]</b>	50,0 (37,0;61,0)	54,5 (±16,6)	61,8* (k.a.)	44,2 (±15,9)
<b>Geschlecht (männlich) [%]</b>	65,4%	57%	71%*	61,5%
<b>LOS ICU [Tage]</b>	36,0 (25,0;57,0)	k.a.	k.a.	26,4 (± 18,7)
<b>LOS Krankenhaus [Tage]</b>	43,0 (27,8;66,0)	k.a.	k.a.	k.a.
<b>Beatmungsdauer [Tage]</b>	22 (13,3;35,9)	k.a.	k.a.	21 (±15)
<b>APACHE II [Punktwert]</b>	28,0 (20,0;35,0)	k.a.	k.a.	20,7 (± 7,9)

<i>Fortsetzung Tabelle 18</i>	<b>Charité</b>	<b>Berlin-Definition<sup>1</sup></b>	<b>Hernu<sup>51</sup></b>	<b>Caser<sup>76</sup></b>
<b>SAPS II [Punktwert]</b>	54,0 (39,0;70,0)	k.a.	55,7 (k.a.)	k.a.
<b>SOFA [Punktwert]</b>	12,0 (9,0;15,0)	k.a.	9,5 (k.a.)	k.a.

***Tabelle 18: Vergleich der Letalität der Schweregrade zu Studienbeginn und ausgewählte Patientencharakteristika dieser Arbeit mit ausgewählten Studien***

Statistische Analysemethoden der betrachteten Studien:

Charité: Median mit 25%/75% Perzentile, Berlin-Definition: Mean mit Standardabweichung; Bei Prozentangaben mit 95% Konfidenzintervall Hernu: Letalität als Prozentangaben mit 95% Konfidenzintervall; Wurden keine direkten Angaben gemacht, wurden sie vom Autor aus Gruppenangaben in der Veröffentlichung berechnet und mit \* gekennzeichnet. Caser: Angaben als Mean der ersten 7 Tage mit Standardabweichung.

† In der Berlin-Definition wurde die 90-Tage-Letalität betrachtet. Hernu und Caser untersuchten die 28-Tage-Letalität.

*APACHE II*: Acute physiology and chronic health evaluation II; *k.a.*: Keine Angaben;  $\Delta P$ : Driving pressure ( $P_{\text{peak}} - P_{\text{EEP}}$ ) [mbar]; *PEEP*: Positive end-expiratory pressure;  $P_{\text{peak}}$ : Atemwegspitzendruck;  $P_{\text{plat}}$ : Plateaudruck; *SAPS II*: Simplified acute physiology score II; *SOFA*: *Sequential organ failure assessment*

Im Vergleich wurden die Patienten in allen drei anderen Studien mit niedrigerem PEEP von im Mittel unter 10 mbar und entsprechend geringeren Spitzendrücken bzw. Plateaudrücken beatmet. Gleichzeitig überschritten die Tidalvolumina 6ml/PBW und erfüllten im Gegensatz zu den Zentrumspatienten damit nicht die Kriterien einer lungenprotektiven Beatmung. Daraus resultierte ein höherer  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  in diesen Studien (vergleiche Tabelle 18). Die Beatmungseinstellung lässt auf Patienten mit höheren Schweregraden im Zentrum schließen und kann Ursache für die höhere Sterblichkeit im Zentrum sein. Die Krankheitsschwere anhand des SAPS II-Wertes ist im Gegensatz zu den anderen Studien in der Studie von Hernu et al. angegeben und vergleichbar zu den SAPS II – Werten in unserem ARDS-Zentrums. Allerdings erzielte gleichzeitig der SOFA Score, der das Organversagen erfasst, bei Hernu et al. einen deutlich geringeren Wert. Die ECMO-Rate ist in den anderen Studien nicht angegeben. Die Patienten scheinen also in den drei Studien, die die Letalität in den Gruppen nach der Berlin-Definition untersuchten, einen deutlich geringen Schweregrad der Erkrankung aufzuweisen als Patienten in unserem ARDS-Zentrum.

Hernu konnte in seiner Arbeit für im Vergleich zur vorgelegten Arbeit weniger invasiv beatmete und weniger kranke Patienten zeigen, dass es wie in unserer Studie im Zentrum ( $p < 0,01$ ) signifikante Unterschiede in der Letalität zwischen mildem gegenüber moderatem und schwerem ARDS gab. Die Untersucher konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen mildem und moderatem ARDS zeigen ( $p = 0,70$ ). Auch hinsichtlich der AECC-Definition gab es keine signifikanten Sterblichkeitsunterschiede zwischen ALI und ARDS ( $p = 0,44$ ) in der Studie von Hernu et al.. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass es übereinstimmend mit Hernu et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Letalität und Schweregraden nach der Berlin-Definition gibt.

Hernu et al. brachten zur Frage von Letalitätsunterschieden eine Regressionsanalyse zur Anwendung und konnten unter Anwendung der Berlin-Definition keine Vorhersagefähigkeit darstellen. Allerdings fällt auf, dass die Letalität der Patienten mit mildem ARDS bei Hernu höher war als die der Patienten mit moderatem ARDS. Eine Ursache dafür könnte sein, dass 12% der Patienten mit mildem ARDS mit nicht-invasiver Beatmung (noninvasive ventilation; NIV) ventiliert wurden. Es ist gut belegt, dass eine verzögerte Intubation von Patienten mit ARDS bzw. mit protrahierter Hypoxämie mit einer erhöhten Letalität einhergeht.<sup>77</sup> Nicht-invasive Beatmung ist insbesondere bei Patienten mit Hyperkapnie oder Erschöpfung der Atempumpe indiziert.<sup>64</sup> Andere Gründe wie ein Unterschätzen der Schweregrade aufgrund höherer Invasivität der Beatmung in den beiden Gruppen ist nicht wahrscheinlich, da in beiden Gruppen mit einem PEEP von 7 bzw. 8 cmH<sub>2</sub>O, einem Plateaudruck von 21 cmH<sub>2</sub>O und einem Tidalvolumen von 7 ml/kg PBW sehr ähnlich beatmet wurde. Aufgrund der höheren Invasivität der Beatmung in unserem ARDS-Zentrum im Vergleich zu Hernu könnte es sein, dass die Schweregrade im Zentrum eher unterschätzt werden. Es konnte in mehreren randomisierten prospektiven Studien gezeigt werden, dass höhere PEEP und FiO<sub>2</sub>-Werte das PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Verhältnis positiv beeinflussen und somit zu einer Verzerrung der Schweregrade führen können.<sup>30,78,79</sup> In diesem Zusammenhang schlug Villar 2007 zur Adressierung dieses Problems in einer vielbeachteten Arbeit vor, Standardbeatmungseinstellungen über 24 Stunden anzuwenden, um eine bessere Schweregradeinteilung für Studien zu ermöglichen.<sup>4</sup> Er konnte darin zeigen, dass 24 Stunden Beatmung mit einem PEEP von 10 cmH<sub>2</sub>O und einer FiO<sub>2</sub>  $\geq 0,5$  bei den zuvor als ARDS- Patienten eingestuften Patienten, zu einer Verbesserung des paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> führte, so dass ein erheblicher Anteil der Patienten keine ARDS Kriterien mehr aufwies bzw. der am Vortrag bestandene Schweregrad des ARDS entsprach einer niedrigeren Kategorie und musste zugunsten eines moderaten und milden ARDS korrigiert werden. Abweichende

Beatmungseinstellungen führen demnach zu  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werten, durch die je nach Einstellungen im Vergleich zu den Standardeinstellungen der Schweregrad über- bzw. unterschätzt wird. Eine Unterschätzung der Schweregrade ist in unserem Zentrum angesichts der hohen PEEP und  $\text{FiO}_2$ -Werte somit wahrscheinlich und erklärt die höhere Sterblichkeit unserer Patienten. Diese mögliche Unterschätzung des Schweregrades bei hoher PEEP-Einstellung im Vergleich zu Patienten mit niedriger PEEP-Einstellung macht die Vergleichbarkeit von ARDS-Studien im Allgemeinen schwer.

Eine weitere prospektive Beobachtungsstudie von Caser et al. aus Brasilien (14 Intensivstationen bei 7133 Aufnahmen) untersucht ebenfalls die Wertigkeit der Berlin-Definition. Caser et al. zeigen wie Hernu et al., dass es hinsichtlich der 28-Tage-Sterblichkeit weder zwischen den Schweregraden der AECC-Definition ( $p = 0,132$ ) noch zwischen den Schweregraden der Berlin-Definition ( $p = 0,35$ ) signifikante Unterschiede gab.<sup>76</sup> Die Letalität betrug 38,5%. Gruppenvergleiche überlebender und verstorbener Patienten wurden nicht durchgeführt. Es fällt im Gegensatz zu Hernu auf, dass sich die Letalität des moderaten ARDS zwar deutlich von der des milden jedoch nur gering von der Sterblichkeit des schweren ARDS unterscheidet (siehe Tabelle 18). Trotz des jüngeren Alters der Patienten und eines geringeren durchschnittlichen APACHE II Wertes und eines eher überschätzten Schweregrades, wenn man die PEEP-Einstellungen und den erreichten  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$  betrachtet, war bei Caser die Letalität des moderaten ARDS mit 43% hoch (vergleiche Tabelle 18).

Der APACHE II Score ist für das akute Lungenversagen validiert.<sup>80</sup> Die erwartete Letalität eines APACHE II Wertes von 20 Punkten wie bei Caser liegt bei einer respiratorischen Infektion als Aufnahmegrund auf die ICU bei 35% und bei einer Sepsis bei 38%.<sup>66</sup> Etwa 30% der Patienten der brasilianischen Studien hatten jeweils entweder eine Pneumonie oder eine Sepsis. Dies steht in Diskrepanz zur höheren Sterblichkeit des moderaten und schweren ARDS von 43% bzw. 46%. Eine Ursache dafür könnte die Ausbildung eines VILI insbesondere bei moderatem und schwerem ARDS sein, da durchschnittlich über 7 Tage mit einem relativ hohen Druckunterschied ( $\Delta P$ ) zwischen PEEP (10  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) und  $P_{\text{peak}}$  (30  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) beatmet wurde, der mit hohen Tidalvolumina von 9  $\text{ml/kg}$  PBW verbunden war und nicht den Empfehlungen für eine lungenprotektive Beatmung mit einem Tidalvolumen von 6  $\text{ml/PBW}$  entsprach. In unserem Zentrum lag die Letalität von 45% bei einem APACHE II von 28 sogar unter dem erwarteten Bereich von 51% Letalität bei nicht operierten Patienten.<sup>66</sup> Lediglich das schwere ARDS mit einer Letalität von 52% lag bei uns innerhalb des erwarteten Bereichs. Aufgrund der geringeren

PEEP-Werte in der Studie von Caser et al. im Vergleich zu den Empfehlungen des amerikanischen ARDS-Networks könnten die Schweregrade in der Untersuchung von Caser et al. zusätzlich unterschätzt worden sein.

Bevor eine neue Beschreibung der Schweregrade mittels der Berlin-Definition 2012 von einem Expertengremium vorgenommen wurde, wurden die Zusammenhänge zwischen Letalität und Schweregraden unter anderem in einer europäischen multizentrischen Studie (ALIVE) aus dem Jahre 2004 untersucht (78 ICUs aus 10 Ländern mit 6.522 Aufnahmen), in der zusätzlich Risikofaktoren für die Ausbildung eines Lungenversagens und Prädiktoren der Letalität untersucht wurden.<sup>12</sup> Die Letalität des ALI/ARDS lag bei 54,7%. Für das dort als „mildes ALI“ bezeichnete Lungenversagen, was der Kategorie des heutigen milden ARDS nach Berlin-Definition entspricht, wurde eine Letalität von 32,7% angegeben. Zudem konnte für PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Gruppen in 50 mmHg-Schritten eine steigende Letalität mit sinkendem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> gezeigt werden. Die Krankenhausletalität war höher bei Patienten mit einem initialen PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> unter 150 mmHg (62,5%) als bei Patienten mit einem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> über 150 mmHg (42,4%, p = 0,001), so dass grundsätzlich ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Oxygenierungsstörung und der Letalität angenommen werden kann und dieser Zusammenhang aber durch die bisher beschriebenen Schweregrade nicht aussagekräftig abgebildet wird.

Die Patienten wurden in der ALIVE Studie im Vergleich weniger invasiv mit einem PEEP von 7,7 cmH<sub>2</sub>O und einem Tidalvolumen von 9,5 ml/kg PBW beatmet, wodurch die Schweregrade in unserem Zentrum im Vergleich dazu unterschätzt worden sein könnten. Dennoch war die Letalität mit 54,7% höher als in unserem Zentrum. Ein Grund könnte angesichts der hohen Tidalvolumina ein beatmungsinduzierter Lungenschaden sein. Eine weitere Ursache für die hohe Letalität in der ALIVE Studie könnte der relativ hohe Anteil von 20% Patienten mit Immundefizienz sein. Immundefizienz wurde in dieser Studie auch als ein Prädiktor der Letalität identifiziert. In unserer Untersuchung war der Anteil von Patienten mit Immundefizit mit 15% etwas geringer und auch in unserer Untersuchung war die Letalität bei den Patienten mit Immundefizienz vergleichbar hoch (55%, siehe Tabelle 9). Die ALIVE-Studie stammt zudem aus einer Zeit, in der die Patienten zur Beatmung tief analgosediert wurden. Wir wissen heute, dass eine tiefe Sedierung mit einem vermehrten Auftreten von Komplikationen (Delir, kognitive Dysfunktion, Infektion) und mit einer erhöhten Letalität verbunden ist.<sup>81-83</sup>

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse in unserer Untersuchung die Ergebnisse großer epidemiologischer Studien, dass die initialen Schweregrade weder nach AECC-Definition noch

nach Berlin-Definition mit der Letalität assoziiert sind. Die höhere Invasivität der Beatmung in unserem Zentrum führt zu einer Unterschätzung der Schweregrade im Vergleich zu Studien mit geringerer Beatmungsinvasivität. Eine höhere als anhand von Scoringsystemen prädizierte Letalität in den hier betrachteten epidemiologischen Studien könnte z.B. auf einen beatmungsinduzierten Lungenschaden zurückzuführen sein, da in den epidemiologischen Studien die Umsetzung der lungenprotektiven Beatmung nicht beurteilt wurde. Auch in der Arbeit zur Berlin-Definition von Ranieri et al. wird ein Patientenkollektiv betrachtet, das mit einem PEEP von 8 cmH<sub>2</sub>O im Vergleich zu 17 cmH<sub>2</sub>O in unserem Zentrum deutlich weniger invasiv beatmet wurde.<sup>1</sup> Eine Vergleichbarkeit zwischen Ranieri et al. und unserer Studie bzgl. der Sterblichkeit ist daher aus den oben bereits genannten Gründen nicht sicher gegeben. Die Berücksichtigung eines minimalen PEEP in der Berlin-Definition von 5 cmH<sub>2</sub>O ist zwar eine Verbesserung gegenüber der Konsensusdefinition, in der eingestellte Druckwerte keine Rolle spielen.<sup>3</sup> Aufgrund der möglichen Unterschätzung der Schweregrade gerade bei höherer Beatmungsinvasivität wie in unserer Untersuchung sollte für einen Vergleich der ARDS-Schweregrade nach Berlin-Definition in Studien dennoch stets die Beatmungsinvasivität berücksichtigt werden. Dem Problem der Anfälligkeit des PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> auf PEEP-Änderungen ist in der Entwurfsfassung der Berlin-Definition durchaus begegnet worden. Für ein schweres ARDS wurde zunächst neben weiteren Variablen u.a. ein PEEP von mindestens 10 cmH<sub>2</sub>O festgelegt. In der finalen Version wurde die Festlegung auf einen PEEP von 10 cmH<sub>2</sub>O verworfen, da sich dadurch die Anzahl der betrachteten Patienten erheblich verkleinerte. Dabei konnte aufgrund der retrospektiven Herangehensweise nicht untersucht werden, wie die individuelle Veränderung der Schweregrade bei einem höheren PEEP gewesen wäre. Insgesamt muss vor dem Hintergrund des speziellen Kollektivs in unserem Zentrum und der Ergebnisse der prospektiven Evaluationsstudien zur Berlin-Definition der Schluss gezogen werden, dass die Schweregrade anhand der Berlin-Definition in der jetzigen Form keine ausreichend sichere Beurteilung der tatsächlichen Schweregrade und keine ausreichend sichere Prädiktion der Letalität erlauben.

Eine Möglichkeit zur Berücksichtigung der Beatmungsinvasivität bietet der OI, der weder in den bisher genannten epidemiologischen Studien noch in der Berlin-Definition berechnet wurde. Der mittlere Atemwegsdruck ändert sich bei allen Änderungen des PEEPs oder Änderungen des Verhältnisses von Inspiration zu Expiration. Der OI ändert sich in Abhängigkeit des mittleren Atemwegsdruckes. Deshalb sollte der OI die Einschränkung des Gasaustausches der Lunge besser als der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> allein beschreiben können. Tendenziell unterschied sich der OI

zwischen überlebenden und nicht überlebenden Patienten in unserem Zentrum um 2 cmH<sub>2</sub>O/mmHg am ersten Studientag, wobei Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0,063 knapp nicht erreicht wurde. In der Literatur sind diesbezüglich unterschiedliche Ergebnisse beschrieben, die nachfolgend analysiert werden.

In einer prospektiven multizentrischen Studie aus Argentinien von Estenssoro et al. mit 217 Patienten fand sich kein signifikanter Unterschied des OI zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten.<sup>62</sup> Er betrug dort durchschnittlich 13,9 cmH<sub>2</sub>O/mmHg im Vergleich zu 16,9 cmH<sub>2</sub>O/mmHg bei den Patienten in unserer Studie. Aufgrund des nicht signifikanten Unterschiedes wurde der OI in der Arbeit von Estenssoro et al. in Regressionsanalysen nicht berücksichtigt. Dadurch lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob der initiale OI nicht auch in der Untersuchung von Estenssoro et al. ein Prädiktor für die Letalität bei Patienten mit Lungenversagen hätte sein können.

In einer retrospektiven kanadischen Studie von Seeley et al. mit 149 Patienten lag der Wert des OI durchschnittlich bei 11,9 cmH<sub>2</sub>O/mmHg.<sup>7</sup> Die Patienten dieser Studie wurden folglich ebenfalls weniger invasiv im Vergleich zu unseren Patienten beatmet. Hier unterschieden sich überlebende und verstorbene Patienten signifikant hinsichtlich des initialen OI. Die Besonderheit der Studie von Seeley et al. ist, dass in einer multivariaten Regressionsanalyse der OI erstmals als ein unabhängiger Prädiktor der Letalität für ARDS-Patienten mit lungenprotektiver Beatmung beschrieben wurde. Monchi et al. beschrieben 1998 in einer großen prospektiven Arbeit (259 Patienten mit PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 mmHg bei 3511 ICU-Aufnahmen) den OI ebenfalls als Prädiktor der Letalität beim ARDS vor Durchsetzen des Konzeptes der lungenprotektiven Beatmung.<sup>8</sup>

Zusammenfassend aus diesen Untersuchungen und unseren Ergebnissen ist der OI ein gut evaluierter Prädiktor der Letalität. Die Einbeziehung des mittleren Atemwegsdruckes in die Berechnung macht ihn sowohl in Studien mit Einhaltung als auch mit Nichteinhaltung der lungenprotektiven Beatmung nach aktueller Datenlage zu einem robusten Prädiktor der Letalität.

#### 4.2. Prädiktive Wertigkeit der AECC-Definition, Berlin-Definition, des $PaO_2/FiO_2$ und OI

Die Genauigkeit der Prädiktion der Letalität mittels ROC-Analysen war für das gesamte Kollektiv stets besser als Vergleiche in den Subgruppen von Patienten mit und ohne EKV. Die primäre Annahme, dass die prädiktive Wertigkeit der betrachteten Schweregrade durch die Anwendung von extrakorporalen Lungenersatzverfahren aufgrund der Beeinflussung des  $PaO_2$  durch das Lungenersatzverfahren beeinträchtigt wird, konnte mittels der durchgeführten ROC-Analysen für unserer Patientenkollektiv nicht belegt werden. Hintergrund könnte der geringe Unterschied des  $PaO_2$  bei Patienten mit veno-venöser ECMO sein. Der  $PaO_2$  bei veno-venöser ECMO wird in erster Linie durch das Verhältnis von Pumpenblutfluss zum Herzzeitvolumen des Patienten determiniert und erreicht bei Patienten mit ARDS selten höhere Werte als 70-90 mmHg, weil die Patienten in der Regel ein hohes Herzzeitvolumen aufweisen wie z.B. im pneumogenen septischen Schock. In unserer Untersuchung hatten 57,9% der Patienten ein EKV. Eine gemeinsame Betrachtung der aller Patienten mit und ohne EKV erwies sich als geeigneter als eine getrennte Betrachtung, da sie die Prädiktion verbesserte.

Die in dieser Arbeit berechneten AUCs für die AECC und Berlin-Definition sind mit denen anderer Studien wie der Arbeit zur Berlin-Definition und der Arbeit von Caser et al. vergleichbar.<sup>1,76</sup> Für die AECC-Definition wurde in unserem Kollektiv eine AUC von 0,53 und für die Berlin-Definition von 0,55 an Tag eins berechnet. Caser et al. ermittelten 0,54 nach AECC bzw. 0,57 nach Berlin-Definitionen. Die Berlin-Definition Task Force errechnete in ihrem Kollektiv 0,56 bzw. 0,58. Für den  $PaO_2/FiO_2$  und den OI wurden in unserer Studie mit 0,56 und 0,51 ähnliche Werte erreicht. In einer Arbeit von Britos et al. wurden mit 0,57 für den  $PaO_2/FiO_2$  und 0,58 für den OI vergleichbare Werte ermittelt.<sup>84</sup> AUC-Werte über 0,7 bedeuten eine akzeptable Prädiktion, ab AUC-Werten  $> 0,9$  gilt ein Testverfahren als zuverlässig. Gemeinsam ist allen Studien in der Regel die Betrachtung zur Prädiktion der Letalität bei Beginn des Lungenversagens und nicht eine Betrachtung im Krankheitsverlauf.

Kao et al. untersuchen in einer Studie die prädiktive Wertigkeit des  $PaO_2/FiO_2$  und des OI am dritten Tag des respiratorischen Versagens. Dieses ist im Unterschied zu unserer Arbeit als Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung von Intensivpatienten für länger als 24 Stunden deutlich liberaler definiert. Kao et al. messen mit einer AUC für den OI an Tag drei von 0,72 gegenüber 0,67 in unserem Kollektiv nur leicht höhere Werte.<sup>49</sup> Dies entspricht einer

akzeptablen Genauigkeit der Prädiktion. In der Studie von Kao et al. wurden vier Schweregrade anhand des OI an Tag drei gebildet, (1)  $0 < \text{OI} < 5$ , (2)  $5 < \text{OI} < 10$ , (3)  $10 < \text{OI} < 15$ , (4)  $\text{OI} \geq 15$ , die laut Autoren bei steigendem Schweregrad mit signifikant geringeren Überlebenszeiten assoziiert sind (log-rank-Test  $p < 0,001$ ).<sup>49</sup> Die Überlebenskurven der Schweregrade überschneiden sich in der Studie von Kao, was gegen eine zeitliche Konstanz der Letalitätsunterschiede der betrachteten Gruppen spricht. Diese ist jedoch Voraussetzung für die Durchführung des log-rank-Tests, der die resultierenden Kurven vergleicht.<sup>85</sup> Das Ergebnis ist demnach statistisch nicht aussagekräftig. In den Kaplan-Meier-Kurven unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die erhobenen Schweregrade signifikant mit geringeren Überlebenszeiten einhergingen je höher der Schweregrad war.

Eine Überschneidung der Kurven kam in unseren Analysen zu keinem Zeitpunkt vor. Dies bedeutet, dass eine Schweregradeinteilung an Tag drei in jeder der betrachteten Definitionen signifikant zwischen Schweregraden mit abweichenden Überlebenszeiten unterscheidet. Gleichzeitig ist die Grundvoraussetzung für die statistische Gültigkeit und die Cox-Regression gegeben. Wir konnten zeigen, dass die Prädiktion am Tag drei die AUC sowohl für den  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  als auch für den OI deutlich besser gelingt, weil die AUC einen Wert von 0,67 erreicht. Die Berlin-Definition an Tag drei erzielte an Tag drei mit 0,64 höhere Werte für die AUC als die AECC-Definition mit 0,59. Bezüglich der Berlin-Definition oder der AECC sind uns keine Untersuchungen zu Referenzwerten im Verlauf bekannt.

Sowohl der OI als auch der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  sind für Tag drei als robuste Prädiktoren der Letalität in der Literatur beschrieben.<sup>49,62,86</sup> Dennoch ist bislang nicht geklärt, warum eine spätere Erfassung der Schweregrade oder des OIs besser mit der Letalität zusammenhängen als initial erhobene Werte. In einer prospektiven Studie von Estenssoro et al. wurde an Tag drei ein deutlicher Unterschied der Oxygenierung und des Ausmaßes von Organversagen überlebender und nicht überlebender Patienten beobachtet.<sup>62</sup> Insbesondere bei nicht überlebenden Patienten werden in der Untersuchung von Estenssoro et al die anhaltende Aktivierung von Entzündungsmechanismen zur Erklärung dieser Effekte diskutiert, wobei am Tag drei 58% der Patienten bereits verstorben waren. Ursächlich dafür war zumeist ein Mehrorganversagen im Rahmen eines septischen Schocks.<sup>62</sup> In unserem Patientenkollektiv sind lediglich 7% der Patienten bis Tag drei verstorben. Der hohe Punktwert des SOFA-Scores von 13 belegt sowohl bei Verstorbenen als auch Überlebenden (siehe Tabelle 7), ein Mehrorganversagen und hohe

Erkrankungsschwere unserer Patienten. Dieser Zusammenhang war nicht Gegenstand der Untersuchung dieser Arbeit.

Vielmehr kommen in der vorliegenden Arbeit als Erklärung für die bessere Prädiktion an Tag drei in diesem Kollektiv schwer erkrankter Patienten der Einfluss der zentrumsspezifischen Therapiemaßnahmen in Betracht, die eine Stabilisierung des Zustands der Patienten ermöglichen und die Patientendaten vergleichbar machen.

Hinweise für einen Letalitätssenkenden Effekt durch den Einsatz von extrakorporalen Lungenersatzverfahren werden von Studien bei Patienten im Rahmen der Epidemie mit Schweinegrippe beschrieben.<sup>48,87</sup> Die Ergebnisse dieser RCTs konnten aufgrund der Heterogenität der Kohorten noch nicht in einer Metaanalyse miteinander korrespondiert werden, sodass sie nicht verallgemeinerbar sind.<sup>88</sup> Hinweise für eine Reduktion von Überleben mit Einschränkungen wurden von Peek et al beschrieben, wobei die Studie wegen methodischer Mängel kritisiert wird. Zum Beispiel wurden die Patienten lediglich in einem einzigen Zentrum nach dem Studienstandard versorgt wurden. Die Versorgung der Patienten, die nicht dem ECMO-Zentrum überwiesen wurden, fand in zahlreichen anderen Krankenhäusern ohne die Durchführung des Standards statt. Zusätzlich wurden bereits randomisierte Patienten zu einem relevanten Anteil nicht an ECMO angeschlossen, aber weiterhin zur ECMO Gruppe zugeordnet, obwohl sie konservativ behandelt wurden.

Unter extrakorporaler Therapie ist zudem eine extreme Form der lungenprotektiven Beatmung möglich. Bein et. al konnten in der prospektiven XTRAVENT-Studie zeigen, dass ein beatmungsinduzierter Lungenschaden durch den frühzeitigen Einsatz von pECLA und einer Senkung der Tidalvolumina von 6 auf 3 ml/kg PBW reduziert werden kann.<sup>89</sup> Als Outcomeparameter wählten Bein et al. eine erfolgreiche Entwöhnung vom Beatmungsgerät. Für ECMO-Therapie ist noch nicht eindeutig nachgewiesen, ob durch ihre Anwendung die Invasivität der Beatmung und ihre Folgen gesenkt werden kann. Vor Randomisierung wurden die Patienten über 24 Stunden lungenprotektiv und mit einem hohen PEEP größer gleich 12 cmH<sub>2</sub>O beatmet und stabilisiert.

Hager et al. demonstrierten, dass es keine „sicheren“ Obergrenzen für applizierte Spitzendrücke gibt, wie z.B. die oben angegebenen und vom ARDS-Network empfohlenen 30 cmH<sub>2</sub>O, und dass somit jedweder applizierte Druck potentiell schädlich ist.<sup>73</sup> Spitzendrücke über 30 cmH<sub>2</sub>O in einem Zeitraum von 24 bis 48 Stunden Therapie im Zentrum unter Ausschöpfung der additiven Therapiemaßnahmen inkl. Bauchlage sind im Zentrum laut SOP ein ECMO-

Anschlusskriterium. Für hohe PEEP-Werte wurde in den vergangenen Jahren sogar ein protektiver Effekt bezüglich Überleben vermutet. Dieser konnte für hohe PEEP-Werte in randomisierten kontrollierten Studien nicht nachgewiesen werden.<sup>30,78,79,90,91</sup> Allerdings gibt es Hinweise, dass höhere PEEP Werte in Kombination mit lungenprotektiver Beatmung die Letalität günstig beeinflussen.<sup>92</sup> Neuere Methoden zu PEEP Einstellungen wie transpulmonale Druckmessungen sind in RCTs bisher nicht untersucht. Stattdessen ist eine verbesserte Oxygenierung und eine geringere Letalität bei PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Werten < 200 mmHg in einer Cochrane Analyse belegt.<sup>90</sup>

74% der Patienten erhielten für eine bessere Oxygenierung oder zur Senkung des pulmonal arteriellen Druckes iNO. In einer jüngeren Metanalyse von Adhikari et al. konnten eine verbesserte Oxygenierung aber keine signifikanten Letalitätssenkenden Effekte nachgewiesen werden.<sup>45</sup> Adaptionsmechanismen auf Rezeptorebene und die teilweise Bildung toxischer Metabolite könnten die fehlende Nachweisbarkeit eines Langzeiteffektes erklären.<sup>93,94</sup> Gerade das Abwarten der kurzfristigen Effekte, die mittelbar über eine verbesserte Oxygenierung den Schweregrad beeinflussen, macht eine Reevaluation der Schweregrade nach 72 Stunden sinnvoll. Eine Reduktion der Sterblichkeit konnten auch wir in diesem Patientenkollektiv nicht nachweisen. Eine eventuelle Vermeidung von EKV unter iNO-Therapie wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Überlebende Patienten wurden in unserem Zentrum signifikant häufiger in Bauchlage gebracht als verstorbene Patienten. Die Bauchlagerungen wurden nach SOP bezüglich Indikation und Response anhand Oxygenierungsverbesserung oder Complianceverbesserung angewandt. Bei Patienten, bei denen eine entsprechende Response bei den ersten beiden Lagerungsmaßnahmen ermittelt wurde, kann von einem Profit von der Lagerungstherapie ausgegangen werden. Non-Responder bezüglich Verbesserung von Oxygenierung oder Compliance erhalten nach den ersten beiden Lagerungsmaßnahmen entsprechend der SOP keine weitere Bauchlagerung. Das könnte bedeuten, dass nur die Patienten Bauchlage erhalten, die davon auch profitieren. Einen kausalen Zusammenhang können wir mit unserem Studiendesign nicht ableiten. In der PROSEVA-Studie wurde eine signifikante Senkung der 28-Tage- bzw. 90-Tages-Letalität in der Bauchlagegruppe gezeigt.<sup>36</sup> Es existieren in der Studie methodische Limitationen zum Beispiel trotz Randomisierung nicht mittels Matchingmethoden aneinander angepasste Gruppen, Kontraindikationen für die Bauchlagerung und Intervention für ein stark selektiertes Patientenkollektiv (u.a. Ausschluss von Patienten mit extrakorporaler Therapie oder Therapie

mit iNO).<sup>17</sup> Die Ergebnisse erscheinen vor diesem Hintergrund nicht uneingeschränkt verallgemeinerbar, obwohl formal ein RCT damit vorliegt.

In der ALIVE-Studie konnte nachgewiesen werden, dass bereits das Vorliegen einer Sepsis allein einen Risikofaktor für die Letalität darstellt. In Verbindung mit einer Pneumonie stieg das Risiko zu Versterben auf 72%.<sup>12</sup> Mit rund 55% der Patienten ist die Pneumonie mit pneumogener Sepsis die häufigste Ursache des Lungenversagens in unserem Zentrum. 1995 betrug in unserem Zentrum der Anteil von Patienten mit Pneumonie als primärer ARDS-Ursache 15%.<sup>95</sup> Auch bei immundefizienten Patienten, die 15% des Kollektivs ausmachten, treten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit begleitende Infektionen auf. Ein wirksames Infektionsmanagement ist demnach eine wesentliche Säule der frühen Phase der ARDS-Therapie.<sup>28</sup>

Die Prädiktion der Letalität über den zeitlichen Verlauf war besser als bei Aufnahme im Zentrum, unabhängig davon, welche Schweregraddefinition betrachtet wurde. Dabei erzielten der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> und der OI bessere Ergebnisse als die AECC oder Berlin-Definition. Die Berlin-Definition ist der AECC-Definition vor allem mit zunehmendem zeitlichen Verlauf überlegen. Obwohl an Tag sieben die besten Ergebnisse für die Prädiktion der Letalität erzielt wurden, ist dies ein später Zeitpunkt um noch von einer frühen Prädiktion zu sprechen. In unserem Patientenkollektiv ist der Tag drei der frühestmögliche Tag mit einer akzeptablen prädiktiven Genauigkeit. Grund für den Vorteil einer späteren Prädiktion als bei Aufnahme könnte der Effekt der Wirkung der Therapiemaßnahmen für alle Patienten nach SOP im Zentrum sein. Die genauen Mechanismen lassen sich anhand dieser Arbeit nicht klären.

### **4.3. Prädiktoren der Letalität**

Übereinstimmend mit der Datenlage wurde Alter als ein Prädiktor der Letalität identifiziert.<sup>12,13,51,96,97</sup> Hohes Alter von ARDS-Patienten ist zudem mit einer längeren Beatmungs- und ICU-Verweildauer assoziiert.<sup>96</sup>

Eine steigende Azidose an Tag drei prädizierte eine steigende Letalität. Dies bestätigt die Ergebnisse vorheriger Arbeiten, in denen niedrige pH-Werte sich prognoseverschlechternd auswirkten.<sup>12,98</sup> Limitierend ist, dass die Patienten am dritten Tag in unserem Zentrum im Mittel normokapnisch eingestellt waren. Dies wurde nicht zuletzt durch die extrakorporale Lungenersatztherapie herbeigeführt. Da der PaCO<sub>2</sub>-Wert an Tag drei univariat kein signifikanter Letalitätsprädiktor war, könnte die steigende Letalität bei steigender Azidose eher auf eine metabolische als auf eine respiratorische Ursache der Azidose hindeuten. Die Azidose spiegelt hier wahrscheinlich eine Einschränkung der Mikroperfusion wider. Genaue Rückschlüsse sind auf Grundlage dieser Arbeit aber nicht möglich. In einer kürzlich erschienen Arbeit ist das Vorliegen einer Hyperkapnie als unabhängiger Prädiktor der Letalität beschrieben.<sup>98</sup> Aufgrund der Normokapnie, kann dieses Ergebnis durch unsere Arbeit nicht evaluiert werden.

Extrakorporale Therapie war univariat mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden. Dies könnte eher dem besonders kritischen Zustand der Patienten geschuldet sein, die an ein extrakorporales Verfahren angeschlossen wurden als dem Verfahren selbst. Wie oben beschrieben, wirkt sich ECMO wahrscheinlich prognoseverbessernd aus. In wie fern die Letalität der Patienten, die ECMO erhielten, ohne ein extrakorporales Verfahren gestiegen wäre, kann retrospektiv nicht gesagt werden. Ebenso wenig wurden Patientencharakteristika von ECMO Patienten isoliert und im Vergleich zu Nicht-ECMO-Patienten betrachtet, da dies nicht der Fragestellung dieser Arbeit entsprach. Weitere Untersuchungen, die die Indikation und Kontraindikationen von ECMO berücksichtigen, wären hierzu interessant.

Ein niedriger BMI war Prädiktor der Letalität. Die Rolle des BMI bei ARDS-Patienten erscheint aktuell noch nicht ausreichend untersucht. Übergewicht wurde zwar als ein Risikofaktor zur Ausbildung eines ARDS beschrieben. Mit einer erhöhten Letalität war er nicht assoziiert<sup>99</sup> Für Intensivpatienten wurde in einer prospektiven Studie ein hoher BMI als nachteilig für das Überleben nachgewiesen.<sup>100</sup> Für postchirurgische ARDS-Patienten hingegen ist ein höheres Gewicht als prognoseverbessernd beschrieben.<sup>101</sup> Diese Ambivalenz zwischen Prognoseverbesserung und Prognoseverschlechterung in verschiedenen Patientenuntergruppen ist auch in anderen medizinischen Settings wie beispielsweise Koronarinterventionen

beschrieben.<sup>102,103</sup> Eine Erklärung für ein verbessertes Outcome könnte laut einer Studie von Stapleton et al. eine abgeschwächte Entzündungsreaktion bei übergewichtigen ARDS-Patienten sein.<sup>104</sup> Mit steigendem BMI waren dort sinkende Plasmakonzentrationen proinflammatorischer Zytokine zu beobachten. Dies galt insbesondere für Patienten mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>

Die univariat signifikanten Angaben zur Dauer und Setting der Vorbehandlung waren trotz univariater Signifikanz im finalen multivariaten Modell nicht enthalten. Der Einfluss anderer Faktoren wog statistisch schwerer. Dies könnte dennoch ein starker Hinweis darauf sein, Patienten mit ARDS frühestmöglich in ein spezialisiertes Behandlungszentrum zu verlegen. Wissenschaftliche Untersuchungen zu dieser Fragestellung konnten wir nicht identifizieren.

ICU Scoring Systeme sind anerkannte Mittel, Patienten mit erhöhtem Sterblichkeitsrisiko zu erkennen.<sup>8,12,13,49,51,52</sup> Im multivariaten Regressionsmodell wird um den SOFA an Tag drei und den APACHE II Score bei Aufnahme adjustiert, ohne dass diese selbst das nötige Signifikanzniveau erreichen, um in diesem Kollektiv Prädiktor der Letalität zu sein. Ursache kann der sehr hohe Punktwert der Scores bei allen Patienten sein. Alle Patienten weisen ein Mehrorganversagen mit hohem SOFA Score auf. Organversagen sind wesentlicher Grund für eine Verlegung ins Zentrum. Eine Adjustierung der Risikoanalysen an den Schweregrad bzw. Organversagen erscheint dennoch sinnvoll vor dem Hintergrund des besonders kranken Kollektivs, auch wenn der Score selbst kein Prädiktor der Letalität ist.

Von den respiratorischen Parametern waren  $V_T/PBW$ , Ppeak und  $FiO_2$  im multivariaten Modell aufgrund der Rückwärtsselektion nicht berücksichtigt. Das Nichtvorhandensein des Ppeak im endgültigen Modell könnte die im Vergleich zu klinischen ARDS-Studien höheren Druckgrenzen trotz eines erhöhten Risikos für beatmungsinduzierten Lungenschaden in unserem Zentrum rechtfertigen. Der signifikante Unterschied der Tidalvolumina ist insbesondere auf die schlechtere Compliance der nicht überlebenden Patienten zurückzuführen, die konsekutiv bei vergleichbar hohen Drücken mit signifikant geringeren Tidalvolumina beatmet wurden (vergleiche Tabelle 13). Die statische Compliance als Ausdruck der Schwere des Lungenschadens war sowohl uni- als auch multivariat ein Prädiktor der Letalität. Die Datenlage ist diesbezüglich nicht eindeutig. In einer prospektiven Studie von Nuckton et al. war die Compliance neben dem SAPS II und einem erhöhten Totraumvolumen ein Prädiktor der Letalität.<sup>52</sup> In einer weiteren Studie von Seeley et al., die dazu den OI als einen wichtigen Prädiktor der Letalität herausfand, war sie multivariat nicht vertreten.<sup>7</sup> Dies könnte mit der relativ geringen Patientenzahl der Studie von n = 149 zusammenhängen. Zusätzlich bedeutet eine mit unseren Patienten identische Compliance von 28 ml/cmH<sub>2</sub>O bei bedeutend niedrigeren

Beatmungsdrücken ( $P_{\text{mean}}$  14 cmH<sub>2</sub>O vs. 24 cmH<sub>2</sub>O) an, dass die Respiratoreinstellungen aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar erscheinen. Mit einem durchschnittlichen  $V_T$  von 7,6 ml/kg PBW wurde die lungenprotektive Beatmung bei niedrigeren Beatmungsdrücken zu unseren Patienten dennoch nicht eingehalten.

Das  $\Delta P$  war in unserem Kollektiv an Tag drei nicht signifikant unterschiedlich zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten. Damit war er nicht Bestandteil der weiteren Regressionsmodelle. Ein niedriges  $\Delta P$  bzw. „driving pressure“ ist 2015 von Amato et al. im Rahmen einer retrospektiven Subanalyse mehrerer prospektiver Studien des amerikanischen ARDS-Networks mit einem Überlebensvorteil assoziiert worden.<sup>33</sup> Als Cut-off-Wert wird in der Studie eine Differenz von 15 cmH<sub>2</sub>O vorgeschlagen. An Tag eins betrug er 17 mbar. An Tag drei lag er bei knapp über 15 mbar (vergleiche Tabelle 11, S. 44 und Tabelle 13, S. 53). In einer großen Beobachtungsstudie war neben niedrigen inspiratorischen Spitzendrücken, hohen PEEP-Niveaus und einer niedrigen Atemfrequenz auch ein niedriges  $\Delta P$  unabhängig mit einem höheren Überleben assoziiert.<sup>105</sup> Auch bei ARDS-Patienten unter extrakorporaler Therapie ist hohes  $\Delta P$  als unabhängiger Prädiktor der Letalität identifiziert worden.<sup>34</sup> Als Ausdruck der Compliance spiegelt das  $\Delta P$  nur einen Teil der wesentlichen pathophysiologischen Aspekte des ARDS wider und vernachlässigt beispielsweise die Schwere der Oxygenierungsstörung als Leitsymptom des. Deshalb ist er vielmehr ein direkter Parameter zur Beurteilung der Schwere des Lungenschadens. Bettseitig ist das  $\Delta P$  ein schnell zu erfassender Parameter zur Evaluation einer lungenprotektiven Beatmung.

Die vorliegende Arbeit zeigt in dem betrachteten Kollektiv die Einschränkungen zur Prädiktion der Letalität bei ARDS Patienten mittels der bekannten Definitionen und des OI auf. Allgemeine Risikofaktoren für die Letalität des Lungenversagens wie Alter und BMI können wir bestätigen. Ebenso weisen unsere Daten auf einen positiven Effekt von Bauchlage im Einklang mit der Literatur hin. Aufgrund der dem Kollektiv zugrundeliegenden hohen Krankheitsschwere bei Überlebenden wie bei Verstorbenen ließen sich Scores zur Beschreibung der Krankheitsschwere und des Ausmaßes an Organversagen entgegen der Literatur hier nicht als unabhängige Prädiktoren der Letalität bestätigen. Der Einfluss der extrakorporalen Therapie auf die Sterblichkeit kann aufgrund des Studiendesigns nicht ausreichend geklärt werden. Ebenso offen bleibt die genaue Rolle des pH-Wertes unter extrakorporaler Therapie und Normokapnie als ein

möglicher Prädiktor der Letalität. Zusätzlich können wir Hinweise für einen Überlebensvorteil für eine rechtzeitige Verlegung von Patienten in ein ARDS Zentrum geben.

Die Fragestellung kann anhand der in dieser Arbeit angewendeten retrospektiven, deskriptiven statistischen Verfahren beantwortet werden. Es ist zu beachten, dass in retrospektiven Analysen grundsätzlich keine Aussagen zu Kausalitäten getroffen werden können. Retrospektive Studien sind anfällig für Selektions- und Bestätigungsfehler. In der Methodik wurde versucht durch strenge Einschlusskriterien durch Mittelung der Schweregrade über einen Behandlungstag den Selektionsfehler zu senken. Patienten, die nur kurzfristig die ARDS-Kriterien erfüllen, sind demnach durch diese Studie nicht zu bewerten. Das monozentrische Design ist die größte Limitation hinsichtlich der externen Validität und der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse. Die ermittelten Schweregrade sind beispielsweise nicht auf Patienten übertragbar, die mit abweichenden Beatmungseinstellungen (z.B. nicht ausreichend hoher PEEP, keine lungenprotektive Beatmung) behandelt werden.

Um Letalitätssprädiktoren, insbesondere den OI im zeitlichen Behandlungsverlauf, zu evaluieren sind weitere prospektive Studien nötig. Diese sollten weitere Zentren mit vergleichbaren Behandlungsalgorithmen und Möglichkeiten der extrakorporalen Therapie einbeziehen.

## Schlussfolgerungen

Die ARDS Schweregrade ohne Berücksichtigung der Beatmungsinvasivität, wie sie in der AECC und Berlin-Definition genutzt werden, sind bei Patienten, die zur Behandlung in ein Zentrum vorgestellt werden, nicht geeignet um die Letalität vorherzusagen. Unter Berücksichtigung der Beatmungsinvasivität mit Einsatz des OI ist auch am ersten Tag nach Übernahme keine ausreichende Vorhersage bezüglich der Letalität möglich. Am Tag drei nach Übernahme ins ARDS Zentrum wird die Prädiktion der Letalität besser. Das deutet darauf hin, dass nach Anwendung eines in einem Algorithmus festgelegten Therapiestandards, der Indikationen für die Anwendung wie auch die Beendigung einer Maßnahme wie z.B. Bauchlagerung im multimodalen Behandlungskonzept festlegt, die Prädiktion der Letalität besser ist. Nach Durchlaufen des Algorithmus aller Patienten im Zentrum erscheint eine bessere Homogenität der Patientengruppe erreicht zu sein, so dass die Prädiktion der Letalität unter Berücksichtigung der Beatmungsinvasivität sicherer wird, auch wenn die Vorhersage allein damit limitiert ist.

70% der Patienten werden wegen des ARDS aus anderen Kliniken übernommen. Die unterschiedlichen Therapiestandards in den verschiedenen zuweisenden bzw. behandelnden Kliniken wurden in der Kritik anderer Studien als wesentliche Limitation zur Letalitätsvorhersage in der Vergangenheit bereits diskutiert (Peek et al.). In einem adjustierten Modell, das z.B. das Alter, die Krankheitsschwere und indirekte Parameter zur Schwere des Lungenschadens wie OI, pH-Wert und Compliance zusammenfasst, könnte eine zuverlässigere Prädiktion der Letalität möglich werden. Dieses Vorgehen könnte insbesondere für weitere klinische Studien zur besseren Identifizierung von Untergruppen von Patienten von Bedeutung sein, in denen die Wirksamkeit von Therapien überprüft werden soll. Eine standardisierte Beatmungseinstellung könnte in zuweisenden Kliniken zur Prognose und Verlegungsindikation beitragen.

## Literaturverzeichnis

1. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319-323. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4143721>. Accessed February 11, 2013.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-824.
4. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, Suárez-Sipmann F, López J, Lubillo S, Kacmarek RM. An early PEEP/FIO<sub>2</sub> trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(8):795-804. doi:10.1164/rccm.200610-1534OC.
5. Brudno DS, Boedy RF, Kanto WP. Compliance, alveolar-arterial oxygen difference, and oxygenation index changes in patients managed with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Pulmonol*. 1990;9(1):19-23.
6. Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, Bohn D. Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):206-211. doi:10.1164/rccm.200405-625OC.
7. Seeley E, McAuley DF, Eisner M, Miletin M, Matthay MA, Kallet RH. Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation. *Thorax*. 2008;63(11):994-998. doi:10.1136/thx.2007.093658.
8. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, Dhainaut JF, Brunet F. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1076-1081. doi:10.1164/ajrccm.158.4.9802009.
9. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720-723.

doi:10.1164/ajrccm/138.3.720.

10. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-1349. doi:10.1056/NEJM200005043421806.
11. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1685-1693. doi:10.1056/NEJMoa050333.
12. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand J-A, 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. doi:10.1007/s00134-003-2022-6.
13. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1849-1861. doi:10.1164/ajrccm.159.6.9808136.
14. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2912-2921. doi:10.1097/CCM.0b013e31817d20bd.
15. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):443-448. doi:10.1164/ajrccm.165.4.2101124.
16. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, Scales DC, Stather DR, Li A, Jones A, Gattas DJ, Hallett D, Tomlinson G, Stewart TE, Ferguson ND. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):220-227. doi:10.1164/rccm.200805-722OC.
17. Donahoe M. Acute respiratory distress syndrome: A clinical review. *Pulm Circ*. 1(2):192-211. doi:10.4103/2045-8932.83454.
18. Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, Schoenfeld D, Matthay MA. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*.

- 2001;164(2):231-236. doi:10.1164/ajrccm.164.2.2011093.
19. Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, Thompson BT, Parsons PE, Wheeler AP, Korpak A, Matthay MA. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2243-2250.
  20. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, Gandía F, Carriedo D, Mosteiro F, Basaldúa S, Fernández RL, Kacmarek RM. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011;37(12):1932-1941. doi:10.1007/s00134-011-2380-4.
  21. Blank R, Napolitano LM. Epidemiology of ARDS and ALI. *Crit Care Clin*. 2011;27(3):439-458. doi:10.1016/j.ccc.2011.05.005.
  22. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata C V, Kor DJ, Peters SG, Hubmayr RD, Gajic O. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1):59-66. doi:10.1164/rccm.201003-0436OC.
  23. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126-2136. doi:10.1056/NEJMra1208707.
  24. Sakka SG. Extravascular lung water in ARDS patients. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79(3):274-284.
  25. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, Ruzinski JT, Caldwell E, Wong WB, Hull W, Whitsett JA, Akino T, Kuroki Y, Nagae H, Hudson LD, Martin TR. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1843-1850. doi:10.1164/ajrccm.160.6.9901117.
  26. Dos Santos CC. Advances in mechanisms of repair and remodelling in acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2008;34(4):619-630. doi:10.1007/s00134-007-0963-x.
  27. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez J-M, Aramburu J-A, Vargas-Errázuriz P, Martín-Pellicer A, Lorente JA, Frutos-Vivar F. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *lancet Respir Med*. 2013;1(5):395-401. doi:10.1016/S2213-2600(13)70053-5.
  28. Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guerin C, Deja M, Brondani A, Mehta S. The

- standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):699-711. doi:10.1007/s00134-016-4325-4.
29. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801.
  30. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327-336. doi:10.1056/NEJMoa032193.
  31. Töpfer L, Weber-Carstens S, von Dossow-Hanfstingl V. [Which kind of therapy for which patient? Choosing the ventilator strategy in ARDS]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2012;47(10):626-635. doi:10.1055/s-0032-1329400.
  32. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, Novack V, Loring SH. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2095-2104. doi:10.1056/NEJMoa0708638.
  33. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard J-CM, Carvalho CRR, Brower RG. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372(8):747-755. doi:10.1056/NEJMsa1410639.
  34. Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LCP, Bein T, Brochard L, Beutel G, Combes A, Costa EL V., Hodgson C, Lindskov C, Lubnow M, Lueck C, Michaels AJ, Paiva J-A, Park M, Pesenti A, Pham T, Quintel M, Marco Ranieri V, Ried M, Roncon-Albuquerque R, Slutsky AS, Takeda S, Terragni PP, Vejen M, Weber-Carstens S, Welte T, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis. *Intensive Care Med.* 2016;42(11):1672-1684. doi:10.1007/s00134-016-4507-0.
  35. Guerin C, Baboi L, Richard JC. Mechanisms of the effects of prone positioning in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2014;40(11):1634-1642. doi:10.1007/s00134-014-3500-8.

36. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168. doi:10.1056/NEJMoa1214103.
37. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guérin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(6):448-454.
38. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NKJ, Latini R, Pesenti A, Guérin C, Mancebo J, Curley MAQ, Fernandez R, Chan M-C, Beuret P, Voggenreiter G, Sud M, Tognoni G, Gattinoni L. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):585-599. doi:10.1007/s00134-009-1748-1.
39. Albert RK, Keniston A, Baboi L, Ayzac L, Guérin C. Prone position-induced improvement in gas exchange does not predict improved survival in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(4):494-496. doi:10.1164/rccm.201311-2056LE.
40. Cornejo RA, Díaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, González RA, Repetto CA, Romero CM, Gálvez LR, Llanos O, Arellano DH, Neira WR, Díaz GA, Zamorano AJ, Pereira GL. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(4):440-448. doi:10.1164/rccm.201207-1279OC.
41. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, Devlin A, Loring SH, Talmor D, Malhotra A. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2014;40(3):332-341. doi:10.1007/s00134-013-3194-3.
42. Deja M, Hommel M, Weber-Carstens S, Moss M, von Dossow V, Sander M, Pille C, Spies C. Evidence-based therapy of severe acute respiratory distress syndrome: an algorithm-guided approach. *J Int Med Res*. 2008;36(2):211-221.
43. Fierobe L, Brunet F, Dhainaut JF, Monchi M, Belghith M, Mira JP, Dall'ava-Santucci J, Dinh-Xuan AT. Effect of inhaled nitric oxide on right ventricular function in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1414-1419.

doi:10.1164/ajrccm.151.5.7735594.

44. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg*. 2011;112(6):1411-1421. doi:10.1213/ANE.0b013e31820bd185.
45. Adhikari NKJ, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H, Park KJ, Mehta S, Slutsky AS, Friedrich JO. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):404-412. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a27909.
46. Pipeling MR, Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2010;304(22):2521-2527. doi:10.1001/jama.2010.1752.
47. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, Müller T, Windisch W. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):889-896. doi:10.1007/s00134-016-4273-z.
48. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-1363. doi:10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
49. Kao H-C, Lai T-Y, Hung H-L, Chen Y-M, Chou P-A, Wang C-C, Lin M-C, Fang W-F. Sequential oxygenation index and organ dysfunction assessment within the first 3 days of mechanical ventilation predict the outcome of adult patients with severe acute respiratory failure. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:413216. doi:10.1155/2013/413216.
50. Go L, Budinger GRS, Kwasny MJ, Peng J, Forel J-M, Papazian L, Jain M. Failure to improve the oxygenation index is a useful predictor of therapy failure in acute respiratory distress syndrome clinical trials. *Crit Care Med*. 2016;44(1):e40-4. doi:10.1097/CCM.0000000000001295.
51. Hernu R, Wallet F, Thiollière F, Martin O, Richard JC, Schmitt Z, Wallon G, Delannoy B, Rimmelé T, Démaret C, Magnin C, Vallin H, Lepape A, Baboi L, Argaud L, Piriou V, Allaouchiche B, Aubrun F, Bastien O, Lehot JJ, Ayzac L, Guérin C. An attempt to

- validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med.* October 2013. doi:10.1007/s00134-013-3122-6.
52. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet J-F, Eisner MD, Matthay MA. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(17):1281-1286. doi:10.1056/NEJMoa012835.
  53. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C, Teboul J-L, Monnet X. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2013;41(2):472-480. doi:10.1097/CCM.0b013e31826ab377.
  54. Bull TM, Clark B, McFann K, Moss M. Pulmonary vascular dysfunction is associated with poor outcomes in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(9):1123-1128. doi:10.1164/rccm.201002-0250OC.
  55. Ware LB. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: impact on clinical trial design. *Crit Care Med.* 2005;33(3 Suppl):S217-22.
  56. Bone RC, Maunder R, Slotman G, Silverman H, Hyers TM, Kerstein MD, Ursprung JJ. An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. The PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio and its differential response to conventional therapy. Prostaglandin E1 Study Group. *Chest.* 1989;96(4):849-851.
  57. Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, Albertine KH, Peters SP, Burns JR, Machiedo G, Fish JE. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(2):419-426. doi:10.1164/ajrccm/146.2.419.
  58. Knaus WA, Sun X, Hakim RB, Wagner DP. Evaluation of definitions for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(2):311-317. doi:10.1164/ajrccm.150.2.8049808.
  59. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):1818-1824. doi:10.1164/ajrccm.152.6.8520742.
  60. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1159-1164. doi:10.1164/ajrccm.157.4.9704088.

61. Luhr OR, Karlsson M, Thorsteinsson A, Rylander C, Frostell CG. The impact of respiratory variables on mortality in non-ARDS and ARDS patients requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2000;26(5):508-517.
62. Estensoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M, Pozo M, Gómez A, Baredes N, Jannello G, Osatnik J. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2002;30(11):2450-2456. doi:10.1097/01.CCM.0000034692.46267.02.
63. Venet C, Guyomarc'h S, Pingat J, Michard C, Laporte S, Bertrand M, Gery P, Page D, Vermesch R, Bertrand JC, Zeni F. Prognostic factors in acute respiratory distress syndrome: a retrospective multivariate analysis including prone positioning in management strategy. *Intensive Care Med.* 2003;29(9):1435-1441. doi:10.1007/s00134-003-1856-2.
64. Spies C, Kastrup M, Kerner T, Melzer-Gartzke C, Zielke H. *SOPs in Intensivmedizin Und Notfallmedizin: Alle Relevanten Standards Und Techniken Für Die Klinik.* 1st Edition. Stuttgart: Thieme; 2013.
65. Linares-Perdomo O, East TD, Brower R, Morris AH. Standardizing predicted body weight equations for mechanical ventilation tidal volume settings. *Chest.* 2015;148(1):73-78. doi:10.1378/chest.14-2843.
66. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829.
67. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270(24):2957-2963.
68. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med.* 1974;2(2):57-60.
69. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710.
70. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL,

- Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-1800.
71. Esteban A, Alía I, Gordo F, de Pablo R, Suarez J, González G, Blanco J. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest.* 2000;117(6):1690-1696.
  72. Tafelski S, Nachtigall I, Deja M, Tamarkin A, Trefzer T, Halle E, Wernecke KD, Spies C. Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock. *J Int Med Res.* 2010 Sep-Oct;38(5):1605-1616.
  73. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(10):1241-1245. doi:10.1164/rccm.200501-048CP.
  74. Cox D. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B.* 1972;34(2):187-220. [http://monet.stat.uqam.ca/shorrocks/mat3880/hanley2/cox\\_jrssB\\_1972\\_hi\\_res.pdf](http://monet.stat.uqam.ca/shorrocks/mat3880/hanley2/cox_jrssB_1972_hi_res.pdf). Accessed February 15, 2014.
  75. YOUDEN WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3(1):32-35.
  76. Caser EB, Zandonade E, Pereira E, Gama AMC, Barbas CS V. Impact of Distinct Definitions of Acute Lung Injury on Its Incidence and Outcomes in Brazilian ICUs: Prospective Evaluation of 7,133 Patients. *Crit Care Med.* October 2013. doi:10.1097/01.ccm.0000435676.68435.56.
  77. Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, Janz DR, Zhuo H, Matthay MA, Calfee CS. Timing of Intubation and Clinical Outcomes in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2016;44(1):120-129. doi:10.1097/CCM.0000000000001359.
  78. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, Lefrant J-Y, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L, Expiratory pressure (Express) study group for the positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2008;299(6):646. doi:10.1001/jama.299.6.646.
  79. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand

- LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-645. doi:10.1001/jama.299.6.637.
80. Saleh A, Ahmed M, Sultan I, Abdel-lateif A. Comparison of the mortality prediction of different ICU scoring systems (APACHE II and III, SAPS II, and SOFA) in a single-center ICU subpopulation with acute respiratory distress syndrome. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015;64(4):843-848. doi:10.1016/j.ejcdt.2015.05.012.
  81. Heymann A, Sander M, Krahne D, Deja M, Weber-Carstens S, MacGuill M, Kastrup M, Wernecke KD, Nachtigall I, Spies CD. Hyperactive delirium and blood glucose control in critically ill patients. *J Int Med Res*. 35(5):666-677.
  82. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-1762. doi:10.1001/jama.291.14.1753.
  83. Thomason JWW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care*. 2005;9(4):R375-81. doi:10.1186/cc3729.
  84. Britos M, Smoot E, Liu KD, Thompson BT, Checkley W, Brower RG. The value of positive end-expiratory pressure and Fio<sub>2</sub> criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2011;39(9):2025-2030. doi:10.1097/CCM.0b013e31821cb774.
  85. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(10):163-169. doi:10.3238/arztebl.2011.0163.
  86. Gajic O, Afessa B, Thompson BT, Frutos-Vivar F, Malinchoc M, Rubenfeld GD, Esteban A, Anzueto A, Hubmayr RD. Prediction of death and prolonged mechanical ventilation in acute lung injury. *Crit Care*. 2007;11(3):R53. doi:10.1186/cc5909.
  87. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, Sadique MZ, Sekhon JS, McAuley DF, Firmin RK, Harvey C, Cordingley JJ, Price S, Vuylsteke A, Jenkins DP, Noble DW, Bloomfield R, Walsh TS, Perkins GD, Menon D, Taylor BL, Rowan KM. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality

- among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011;306(15):1659-1668. doi:10.1001/jama.2011.1471.
88. Tramm R, Ilic D, Davies AR, Pellegrino VA, Romero L, Hodgson C. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;1:CD010381. doi:10.1002/14651858.CD010381.pub2.
  89. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewalka M, Philipp A, Wernecke K-D, Lubnow M, Slutsky AS. Lower tidal volume strategy ( $\approx 3$  ml/kg) combined with extracorporeal CO(2) removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):847-856. doi:10.1007/s00134-012-2787-6.
  90. Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R, Heredia R, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;6:CD009098. doi:10.1002/14651858.CD009098.pub2.
  91. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard J-CM, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-873. doi:10.1001/jama.2010.218.
  92. Villar J, Pérez-Méndez L, Basaldúa S, Blanco J, Aguilar G, Toral D, Zavala E, Romera MA, González-Díaz G, Nogal F Del, Santos-Bouza A, Ramos L, Macías S, Kacmarek RM. A risk tertiles model for predicting mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: age, plateau pressure, and P(aO(2))/F(IO(2)) at ARDS onset can predict mortality. *Respir Care*. 2011;56(4):420-428. doi:10.4187/respcare.00811.
  93. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, Busch T, Lewandowski K, Pappert DM, Rossaint R, Falke KJ. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):1008-1015. doi:10.1164/rccm.2108121.
  94. Lamb NJ, Quinlan GJ, Westerman ST, Gutteridge JM, Evans TW. Nitration of proteins in bronchoalveolar lavage fluid from patients with acute respiratory distress syndrome

- receiving inhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1031-1034. doi:10.1164/ajrccm.160.3.9810048.
95. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, Falke KJ. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(4):1121-1125. doi:10.1164/ajrccm.151.4.7697241.
96. Ely EW, Wheeler AP, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steinberg KP, Bernard GR. Recovery rate and prognosis in older persons who develop acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*. 2002;136(1):25-36.
97. Costa EL V, Amato MBP. The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(1):16-23. doi:10.1097/MCC.0b013e32835c50b1.
98. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, Raymondos K, Ríos F, Violi DA, Thille AW, González M, Villagomez AJ, Hurtado J, Davies AR, Du B, Maggiore SM, Soto L, D'Empaire G, Matamis D, Abroug F, Moreno RP, Soares MA, Arabi Y, Sandi F, Jibaja M, Amin P, Koh Y, Kuiper MA, Bülow H-H, Zeggwagh AA, Anzueto A, Sznajder JI, Esteban A, VENTILA Group. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017;43(2):200-208. doi:10.1007/s00134-016-4611-1.
99. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*. 2010;65(1):44-50. doi:10.1136/thx.2009.117572.
100. Goulenok C, Monchi M, Chiche J-D, Mira J-P, Dhainaut J-F, Cariou A. Influence of overweight on ICU mortality: a prospective study. *Chest*. 2004;125(4):1441-1445. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15078757>. Accessed March 15, 2016.
101. Memtsoudis SG, Bombardieri AM, Ma Y, Walz JM, Chiu YL, Mazumdar M. Mortality of patients with respiratory insufficiency and adult respiratory distress syndrome after surgery: the obesity paradox. *J Intensive Care Med*. 2012;27(5):306-311. doi:10.1177/0885066611411410.
102. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J*.

- 2007;153(1):74-81. doi:10.1016/j.ahj.2006.09.007.
103. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, Ahmed LM, Kent KM, Pichard AD, Suddath WO, Satler LF, Lindsay J. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):578-584.
  104. Stapleton RD, Dixon AE, Parsons PE, Ware LB, Suratt BT. The association between BMI and plasma cytokine levels in patients with acute lung injury. *Chest*. 2010;138(3):568-577. doi:10.1378/chest.10-0014.
  105. Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK, Brochard L, Clarkson K, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Heunks LM, Kurahashi K, Laake JH, Larsson A, McAuley DF, McNamee L, Nin N, Qiu H, Ranieri M, Rubenfeld GD, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A, LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1865-1876. doi:10.1007/s00134-016-4571-5.
  106. Ortiz RM, Cilley RE, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric respiratory failure. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34:39-46.

## **Lebenslauf**

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

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Jannis Matthias Ziegler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktoren der Letalität beim schweren akuten Lungenversagen“ 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.“

Berlin, 21.Februar 2019

Jannis Ziegler

## **Anteilerklärung an erfolgten Publikationen**

Jannis Ziegler hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Balzer F, Menk M, Ziegler J, Pille C, Wernecke KD, Spies C, Schmidt M, Weber-Carstens S, Deja M. Predictors of survival in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): an observational study. BMC Anesthesiol. 2016 Nov 8; 16(1):108

Beitrag im Einzelnen:

Der Autor wirkte zu relevanten Anteilen bei der Datenerhebung mit. Dies gilt insbesondere für nicht automatisiert aus Patientendatenmanagementsystemen abrufbaren Daten, die durch Archivrecherchen in der händischen Krankenakte aller eingeschlossenen Patienten oder durch Kontaktaufnahme mit vorbehandelnden Kliniken erhoben wurden (z.B. Daten zur Vorbehandlung vor Aufnahme ins ARDS-Zentrum). Im Zuge der Teilnahme an regelmäßigen Forschungstreffen mit den obigen Autoren beteiligte sich der Autor zudem relevant an der Datenanalyse und deren Interpretation und half als Autor bei dem Verfassen aller Teile des Manuskripts.

Berlin, 21. Februar 2019

Prof. Dr. med. Maria Deja

Jannis Ziegler

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. Maria Deja, nun Leitende Oberärztin des Bereiches Intensivmedizin der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikum Schleswig-Holsteins, für die Überlassung des Themas. Ihre Begeisterung für Forschung und ihre stets interessierte Betreuung sowie kritischen Anregungen waren mir die wichtigste Hilfe und Ansporn. Ihrer Förderung verdanke ich zu wesentlichen Teilen das Einschlagen meines bisherigen klinischen Weges, in dem ich mich immer wieder bestätigt sehe.

Bei Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Felix Balzer möchte ich mich aufrichtig für die Hilfe bei der Berechnung der Statistik und für die stete Hilfe bei allen kleinen und größeren Fragen bedanken.

Herrn Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke danke ich für die Beratung und Überprüfung der Statistik.

Mein Dank gilt weiterhin allen Teilnehmern der Arbeitsgruppe – Prof. Dr. med. Steffen Weber-Carstens, Dr. med. Mario Menk, Dr. med. Christian Pille und Dr. med. Maren Schmidt aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am Campus Virchow Klinikum der Charité-Universitätsmedizin Berlin - für ihre Anregungen und konstruktive Kritik im Zuge der Erstellung dieser Arbeit und begleitenden Publikationen.

Meiner Partnerin Stefanie Brückner gilt ein besonderer Dank. Ihr fortwährendes Interesse an meiner Tätigkeit und liebevolle und kluge Art sind mir nicht nur bei der Erstellung dieser Arbeit eine unschätzbare Stütze.

Nicht zuletzt danke ich meiner gesamten Familie für die Ermöglichung des Studiums und ihren ununterbrochenen Glauben an mich vor allem in kritischen Phasen. Meinen Eltern Claudia Ziegler und Jürgen Hein verdanke ich die Erziehung zu Neugier und selbstständigem Denken, die den Grundstein meines bisherigen Weges bilden.