

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

**Prognosestellung bei Patienten mit acute respiratory distress  
syndrome (ARDS): Eine Kohortenstudie zur frühen Vorhersage des  
Outcomes mittels ARDS-Definitionen und anderer  
ARDS-assoziiertes Parameter und Scores**

Paul Leonhard Schmidle

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer
2. apl. Prof. Dr. Manfred Blobner

Die Dissertation wurde am 28.04.2020 bei der Technischen Universität München ein-  
gereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.12.2020 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1 Definition ARDS.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2 Primäres und sekundäres ARDS .....</b>	<b>13</b>
<b>1.3 Pathophysiologie oder die drei Phasen des ARDS .....</b>	<b>13</b>
<b>1.4 ARDS-Definitionen im Wandel der Zeit .....</b>	<b>14</b>
<b>1.5 Inzidenz und Mortalität.....</b>	<b>17</b>
<b>1.6 Therapie .....</b>	<b>17</b>
1.6.1 Nicht pharmakologische Therapieoptionen .....	18
1.6.2 Pharmakologisch Therapieoptionen.....	20
<b>1.7 Therapieeskalation bei schwerem ARDS - Die Antwort kann ECMO heißen.....</b>	<b>22</b>
1.7.1 Prinzip der klassischen ECMO.....	22
1.7.2 Risiken und Nebenwirkungen .....	23
1.7.3 Neue Entwicklungen .....	24
1.7.4 Ausblick auf Therapie der Zukunft.....	25
<b>1.8 Prognostischer Wert der Definitionen und Wichtigkeit von Scores .....</b>	<b>26</b>
1.8.1 Lung Injury Score.....	26
1.8.2 AECC-Definition.....	26
1.8.3 Berlin-Definition .....	27
<b>1.9 Weitere intensivmedizinische Parameter.....</b>	<b>28</b>
1.9.1 Sequential organ failure assessment score (SOFA-Score) .....	28
1.9.2 Acute physiology and chronic health evaluation II score (APACHE-II-Score) .....	29
1.9.3 Oxygenations-Index (OI).....	29
1.9.4 Extravascular lungwater index (EVLWI).....	30
<b>2. Problemstellung .....</b>	<b>32</b>
<b>3. Material und Methodik.....</b>	<b>33</b>
<b>3.1 Design der Studie .....</b>	<b>33</b>
<b>3.2 Patientenpopulation der Studie.....</b>	<b>33</b>
<b>3.3 Datengewinnung.....</b>	<b>33</b>
<b>3.4 Statistische Analyse.....</b>	<b>36</b>

<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>37</b>
<b>4.1 Das Patientenkollektiv</b> .....	<b>37</b>
4.1.1 Patientencharakteristika und Verteilungen im Gesamtkollektiv .....	37
4.1.2 Charakteristika innerhalb verschiedener Subgruppen .....	39
<b>4.2 28-Tages-Mortalität</b> .....	<b>40</b>
<b>4.3 Prädiktive Aussagekraft einzelner Parameter berechnet durch ROC-Analysen</b> .	<b>42</b>
4.3.1 Prädiktion der 28-Tages Mortalität verschiedener Parameter im Gesamtkollektiv	42
4.3.2 Prädiktion der 28-Tages Mortalität verschiedener Parameter bei Patienten unterteilt in primäres und sekundäres ARDS .....	54
4.3.3 Prädiktion der 28-Tages Mortalität bei Patienten mit gegenüber Patienten ohne PiCCO-Messung.....	66
4.3.4 Prädiktion der 28-Tages Mortalität bei Patienten mit PiCCO-Messung unterteilt nach primärem und sekundärem ARDS.....	86
4.3.5 Modell aus OI, EVLWI und SOFA-Score.....	100
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>120</b>
<b>5.1 Das Patientenkollektiv und die Mortalität</b> .....	<b>122</b>
<b>5.2 Die Parameter</b> .....	<b>124</b>
5.2.1 ARDS-Definitionen und Murray-Score .....	124
5.2.2 Oxygenations-Index (OI).....	125
5.2.3 SOFA- und APACHE-II-Score.....	127
5.2.4 Extravascular Lungwater-Index (EVLWI) und Kombination aus OI und EVLWI.	129
5.2.5 Modell aus OI, EVLWI und SOFA-Score.....	133
<b>5.3 Das Timing</b> .....	<b>135</b>
<b>5.4 Stärken der Studie</b> .....	<b>137</b>
<b>5.5 Limitationen der Studie</b> .....	<b>137</b>
<b>5.6 Ausblick in die Zukunft</b> .....	<b>138</b>
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>139</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>141</b>
<b>8. Anhang</b> .....	<b>151</b>
<b>9. Danksagung</b> .....	<b>165</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick der Patientendaten.....	37
Tabelle 2: Verteilung des ARDS-Schweregrad zu Beobachtungsbeginn nach der Berlin- Definition (n=99) .....	37
Tabelle 3: Verteilung des ARDS hinsichtlich primär vs. Sekundär (n=99) .....	38
Tabelle 4: Verteilung des ARDS hinsichtlich primär vs. Sekundär (n=99) .....	38
Tabelle 5: Weitere Parameter, die den Schweregrad der Erkrankung wiedergeben .....	38
Tabelle 6: Mittelwerte und Mediane verschiedener Scores, die den Schweregrad der Erkrankung anzeigen für die Subgruppen <i>primäres ARDS</i> und <i>sekundäres ARDS</i> an Tag 1 .....	39
Tabelle 7: Mittelwerte und Mediane verschiedener Scores, die den Schweregrad der Erkrankung anzeigen für Patienten mit und Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 1 .....	40
Tabelle 8: 28-Tages-Mortalität unter 99 Patienten (n=99).....	40
Tabelle 9: 28-Tages-Mortalität je Schweregrad nach der Berlin-Definition (n=99) .....	41
Tabelle 10: 28-Tages-Mortalität nach ARDS-Typ (n=99).....	41
Tabelle 11: 28-Tages-Mortalität bei Patientin mit PiCCO-Messung vs. ohne PiCCO-Messung .....	41
Tabelle 12: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=99).....	43
Tabelle 13: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für SOFA- und APACHE-II-Score (n=99) .....	44
Tabelle 14: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=92).....	45
Tabelle 15: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für SOFA- und APACHE-II-Score (n=92) .....	46
Tabelle 16: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag für OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=80).....	47
Tabelle 17: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für SOFA- und APACHE-II-Score (n=80) .....	48
Tabelle 18: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für OI, Berlin-, AECC-Definition, Murray-, SOFA- und APACHE-II-Score (n=75) .....	50
Tabelle 19: ROC-AUC Zusammenfassung für die respiratorischen Parameter für die Tage 1- 4 im Gesamtkollektiv.....	51
Tabelle 20: ROC-AUC Zusammenfassung für SOFA- und APACHE-II-Score für die Tage 1-4 im Gesamtkollektiv.....	52
Tabelle 21: Ausgewählte Trennwerte für verschiedene Parameter im Gesamtkollektiv .....	54
Tabelle 22: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für ausgewählte Parameter bei Patienten mit primärem ARDS (n=40).....	55
Tabelle 23: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für ausgewählte Parameter bei Patienten mit sekundärem ARDS (n=59) .....	56
Tabelle 24: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für ausgewählte Parameter bei Patienten mit primärem ARDS (n=34).....	58
Tabelle 25: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für ausgewählte Parameter bei Patienten mit sekundärem ARDS (n=56) .....	59
Tabelle 26: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für Patienten mit primärem ARDS (n=34).....	60
Tabelle 27: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für Patienten mit sekundärem ARDS (n=45) .....	61
Tabelle 28: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für Patienten mit primärem ARDS (n=32).....	62
Tabelle 29: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für Patienten mit sekundärem ARDS (n=42) .....	63
Tabelle 30: Thermoplot der ROC-AUC für SOFA-, APACHE-II-Score und die respiratorischen Parameter für die Tage 1-4 bei Patienten mit primärem und sekundärem ARDS.....	64

Tabellen 31: Cut-Off-Werte für Patienten mit primärem ARDS .....	65
Tabellen 32: Cut-Off-Werte für Patienten mit sekundärem ARDS.....	66
Tabelle 33: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für OI, EVLWI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=49).....	67
Tabelle 34: Binäre Regressionsanalyse hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität für die respiratorischen Parameter und EVLWI.....	68
Tabelle 35: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für OI*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score (n=49) .....	69
Tabelle 36: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für SOFA- und APACHE-II-Score sowie respiratorische Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung (n=50) .....	70
Tabelle 37: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für OI, EVLWI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=46).....	72
Tabelle 38: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für OI*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score (n=46) .....	73
Tabelle 39: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für ausgewählte Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung (n=44).....	74
Tabelle 40: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für OI, EVLWI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=45).....	75
Tabelle 41: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für OI*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score (n=45) .....	76
Tabelle 42: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für ausgewählte Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung (n=34).....	77
Tabelle 43: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für OI, EVLWI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=39).....	78
Tabelle 44: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für OI*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score (n=39) .....	78
Tabelle 45: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für ausgewählte Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung (n=35).....	80
Tabelle 46: Binäre Regressionsanalyse hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität für den SOFA- und APACHE-II-Score sowie die Tatsache, ob eine PiCCO-Messung durchgeführt wurde .....	80
Tabelle 47: Thermoplot für Patienten mit PiCCO-Messung ( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***) .....	81
Tabelle 48: Thermoplot der ROC-AUCs für einzelne Parameter für Patienten ohne PiCCO-Messung (*= $p < 0,05$ ; **= $p < 0,01$ ; ***= $p < 0,001$ ).....	83
Tabelle 49: Ausgewählte Cut-Off-Werte bei Patienten mit PiCCO-Messung.....	85
Tabelle 50: Ausgewählte Cut-Off-Werte für Patienten ohne PiCCO-Messung .....	86
Tabelle 51: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=17) .....	87
Tabelle 52: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=32) .....	89
Tabelle 53: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=17) .....	90
Tabelle 54: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=29) .....	92
Tabelle 55: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=17) .....	93
Tabelle 56: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=15) .....	94

Tabelle 57: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=28) .....	96
Tabelle 58: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=24) .....	97
Tabelle 59: Thermoplot der ROC-AUCs einzelner Parameter für Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (*=p<0,05; **= p<0,01; ***=p<0,001) .....	98
Tabelle 60: Thermoplot der ROC-AUCs einzelner Parameter für Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (*=p<0,05; **= p<0,01; ***=p<0,001).....	98
Tabelle 61 und 62: Cut-Off-Werte für Patienten mit PiCCO-Messung und primärem sowie sekundärem ARDS .....	100
Tabelle 63: Binäre Regressionsanalyse hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität für den OI, den EVLWI und den SOFA-Score .....	101
Tabelle 64: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score im Gesamtkollektiv (n=49).....	103
Tabelle 65: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score im Gesamtkollektiv (n=46).....	103
Tabelle 66: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score im Gesamtkollektiv (n=45).....	104
Tabelle 67: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score im Gesamtkollektiv (n=39).....	105
Tabelle 68: Thermoplot der ROC-AUCs für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei allen Patienten mit PiCCO-Messung über die Tage 1-4 .....	106
Tabelle 69: Cut-Off-Werte für alle Patienten mit PiCCO-Messung.....	107
Tabelle 70: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=17) .....	109
Tabelle 71: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=17).....	110
Tabelle 72: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=17).....	111
Tabelle 73: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=15).....	112
Tabelle 74: Thermoplot der ROC-AUCs für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS über die Tage 1-4 .....	112
Tabelle 75: Cut-Off-Werte bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS .....	113
Tabelle 76: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=32) .....	115
Tabelle 77: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=29) .....	116
Tabelle 78: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=28) .....	117

Tabelle 79: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=24) .....	118
Tabelle 80: Thermoplot der ROC-AUCs für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS über die Tage 1-4 (p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***) .....	118
Tabelle 81: Cut-Off-Werte für Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS .....	119

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lung Injury Score nach Murray et al. (Murray et al. 1988).....	15
Abbildung 2: Prinzip der klassischen ECMO aus Bein et al. (Bein et al. 2008) .....	23
Abbildung 3: Verteilung der Komplikationen aus Bein et al. (Bein et al. 2008) nach Hemmila et al. (Hemmila et al. 2004).....	24
Abbildung 4: Schematisches Prinzip der iLA aus Bein et al. (Bein al. 2008) .....	24
Abbildung 5: Prädiktive Vorhersagekraft respiratorischer Parameter an Tag 1 (n=99).....	43
( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	43
Abbildung 6: Prädiktive Vorhersagekraft SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 1 (n=99) ( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	44
Abbildung 7: Prädiktive Vorhersagekraft respiratorischer Parameter an Tag 2 (n=92).....	45
( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	45
Abbildung 8: Prädiktive Vorhersagekraft SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 2 (n=92) ( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	46
Abbildung 9: Prädiktive Vorhersagekraft respiratorischer Parameter an Tag 3 (n=80).....	47
Abbildung 10: Prädiktive Vorhersagekraft SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 3 (n=80) ( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	48
Abbildung 11: Prädiktive Vorhersagekraft respiratorischer Parameter an Tag 4 (n=75).....	49
Abbildung 12: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 4 (n=75) ( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	50
Abbildung 13: Zusammenfassung der ROC-AUCs im Gesamtkollektiv .....	51
( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	51
Abbildung 14: Graphischer Verlauf der ROC-AUCs im Gesamtkollektiv .....	52
Abbildung 15: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten mit primärem ARDS an Tag 1 (n=40).....	55
( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	55
Abbildung 16: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten mit sekundärem ARDS an Tag 1 (n=59) .....	56
Abbildung 17: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten mit primärem ARDS an Tag 2 (n=34).....	57
Abbildung 18: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten mit sekundärem ARDS an Tag 2 (n=56) .....	58
Abbildung 19: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischen Parametern bei Patienten mit primärem ARDS an Tag 3 (n=34).....	60
( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	60
Abbildung 20: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischen Parametern bei Patienten mit sekundärem ARDS an Tag 3 (n=45) ...	61
( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	61
Abbildung 21: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischen Parametern bei Patienten mit primärem ARDS an Tag 4 (n=32).....	62
( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	62
Abbildung 22: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischen Parametern bei Patienten mit sekundärem ARDS an Tag 4 (n=42) ...	63
( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	63
Abbildung 23: Zusammenfassung der ROC-AUCs bei Patienten mit primärem und sekundärem ARDS ( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	64
Abbildung 24: Prädiktive Vorhersagekraft EVLWI, OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray- Score an Tag 1 (n=49) ( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	67
Abbildung 25: Prädiktive Vorhersagekraft von OI*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE- II-Score an Tag 1 (n=49) ( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	69
Abbildung 26: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischen Parametern bei Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 1 (n=50)....	70
( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	70
Abbildung 27: Prädiktive Vorhersagekraft EVLWI, OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray- Score an Tag 2 (n=46) ( $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***).....	71



Abbildung 28: Prädiktive Vorhersagekraft von OI*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 2 (n=46) (p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	72
Abbildung 29: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 2 (n=44).....	73
Abbildung 30: Prädiktive Vorhersagekraft EVLWI, OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score an Tag 3 (n=45) (p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	74
Abbildung 31: Prädiktive Vorhersagekraft von OI*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 3 (n=45) (p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	75
Abbildung 32: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 3 (n=34) (p<0,05 *; p<0,01 **)	76
Abbildung 33: Prädiktive Vorhersagekraft von EVLWI, OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score an Tag 4 (n=39).....	77
Abbildung 34: Prädiktive Vorhersagekraft OI*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 4 (n=39).....	78
Abbildung 35: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 4 (n=35).....	79
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	79
Abbildung 36: Graphischer Verlauf der ROC-AUCs verschiedener Parameter für Patienten mit PiCCO-Messung.....	82
Abbildung 37: Graphischer Verlauf der ROC-AUCs verschiedener Parameter für Patienten ohne PiCCO-Messung.....	83
Abbildung 38: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI*EVLWI bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 1 (n=17)..	87
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	87
Abbildung 39: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI*EVLWI bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 1 (n=32)	88
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	88
Abbildung 40: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI*EVLWI bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 2 (n=17)..	90
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	90
Abbildung 41: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI*EVLWI bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 2 (n=29)	91
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	91
Abbildung 42: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI*EVLWI bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 3 (n=17)..	93
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	93
Abbildung 43: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI*EVLWI bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 4 (n=15)..	94
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	94
Abbildung 44: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI*EVLWI bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 3 (n=28)	95
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	95
Abbildung 45: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI*EVLWI bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 4 (n=24)	96
Abbildung 46: Graphische Darstellung der ROC-AUCs der verschiedenen Parameter über 4 Tage bei PiCCO-Patienten unterteilt nach primärem und sekundärem ARDS .....	97
Abbildung 47: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei allen Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 1 (n=49) (p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	102
Abbildung 48: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei allen Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 2 (n=46) (p<0,05 *; p<0,001 **; p<0,001 ***).....	103

Abbildung 49: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei allen Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 3 (n=45) (p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	104
Abbildung 50: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei allen Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 4 (n=39) (p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	105
Abbildung 51: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 1 (n=17).....	108
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	108
Abbildung 52: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 2 (n=17).....	109
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	109
Abbildung 53: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 3 (n=17).....	110
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	110
Abbildung 54: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 4 (n=15).....	111
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	111
Abbildung 55: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 1 (n=32).....	114
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	114
Abbildung 56: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 2 (n=29).....	115
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	115
Abbildung 57: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 3 (n=28).....	116
(p<0,05 *; p<0,01 **; p<0,001 ***).....	116
Abbildung 58: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 4 (n=24).....	117
Abbildung 59: APACHE-II-Score Erhebungsbogen ( <a href="http://www.intensivcareunit.de/download/apache2.pdf">http://www.intensivcareunit.de/download/apache2.pdf</a> ).....	163
Abbildung 60: SOFA-Score nach Vincent et al. (Vincent al. 1996) mit Dosierung der Katecholamine in [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ].....	164

## Abkürzungsverzeichnis

AA	Arrhythmia absoluta
A ECC	American European Consensus Conference
ALI	Acute lung injury
AMV	Atemminutenvolum
APACHE-II-Score	Acute physiology and chronic health evaluation II score
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AUC	Area under the curve
CI	Herzindex
cmH <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
ECLA	Extracorporeal lung assist
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
ELAD	Extracorporeal lung assist device
EVLW	Extravascular lung water
EVLWI	Extravascular lungwater index
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow coma scale
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GEDVI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
GM-CSF	Granulocyte-monocyte colony stimulation factor
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bikarbonat
ICU	Intensive care unit
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
KI	Konfidenzintervall
LIS	Lung injury score
MAP	Mean arterial pressure
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MSC	Mesenchymal stem cells
NMBA	Neuromuscular blocking agent
OI	Oxygenation index
PaCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
pECLA	Pumpless extracorporeal lung assist
PEEP	Positive endexpiratory pressure

PiCCO	Puls Contour Cardiac Output
P <sub>max</sub>	Maximaler Beatmungsdruck
P <sub>mittel</sub>	Mittlerer Beatmungsdruck
PVP	Pulmonalvaskuläre Permeabilität
PVPI	Pulmonaler Permeabilitätsindex
ROC	Receiver operating curve
SaO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SOFA-Score	Sequential organ failure assessment score
SR	Sinusrhythmus
SVRI	Systemischer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumenvariation
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## **1. Einleitung**

Viele der Patienten, die aufgrund einer schweren Erkrankung oder einer akuten Zustandsverschlechterung auf Intensivstationen behandelt werden, leiden an einem Organversagen. Oft sind dabei nicht nur ein, sondern mehrere Organsysteme betroffen – es wird dann von einem Multiorganversagen gesprochen. Neben dem Herz-Kreislauf-System, der Niere, der Leber oder dem Gerinnungssystem ist häufig vor allem auch die Lunge betroffen. Kommt es dabei zu einer akuten Verschlechterung der Lungenfunktion, wird auch von einem *acute respiratory distress syndrome*, kurz ARDS gesprochen. Dabei wird von einer Prävalenz von ca. 10% auf Intensivstationen ausgegangen (Bellani et al. 2016).

### **1.1 Definition ARDS**

Das *acute respiratory distress syndrome*, zu Deutsch „Akutes Atemnot-Syndrom“, ist die gemeinsame Endstrecke einer Vielzahl die Lunge betreffender Erkrankungen, bei der es aufgrund äußerer oder innerer Einflüsse zu einer heftigen Lungenreaktion mit diffuser alveolärer Schädigung kommt. Klinisch steht dabei vor allem eine akut auftretende, schwer behandelbare Hypoxämie im Vordergrund, die durch Störungen im Gasaustausch verursacht wird. (Ware und Matthay 2000)

### **1.2 Primäres und sekundäres ARDS**

Unterschieden werden muss dabei zwischen direkten, also primären Lungenschädigungen - z.B. durch Pneumonie oder Aspiration von Magensaft - und sekundären Schädigungen, die erst im Verlauf die Lunge betreffen und primär auf andere Ursachen wie Sepsis, Traumata - mit oder ohne Schock in der Folge - oder seltenere Ursachen wie Pankreatitiden oder Leberzirrhosen, um nur einige Beispiele zu nennen, zurückzuführen sind. (Ware und Matthay 2000)

### **1.3 Pathophysiologie oder die drei Phasen des ARDS**

Beiden Entitäten, also sowohl dem primären als auch dem sekundären ARDS, ist der zugrunde liegende Pathomechanismus dabei jedoch gleich.

Unterteilt werden kann der Verlauf eines ARDS in drei Phasen, die bereits 1977 von Bachofen und Weibel beschrieben wurden (Bachofen und Weibel 1977).

In der ersten akuten oder auch exsudativen Phase, die ca. sieben Tage dauert, kommt es durch Schädigung des Gefäßendothels der kleinen Lungengefäße auf der einen und des Alveolarepithels auf der anderen Seite zum Übertritt proteinreicher Flüssigkeit in die Alveolen

und Atemwege, was sich klinisch als nicht-kardiales Lungenödem präsentiert. Parallel dazu kommt es zu einer Invasion neutrophiler Granulozyten und Makrophagen, die - mediatorvermittelt - ihrerseits eine weitere Lungenschädigung bedingen.

In der zweiten oder auch subakuten Phase zwischen Tag 7 und 14 werden Teile des Lungenödems bereits wieder resorbiert. Neben einer Reparaturreaktion durch sich teilende Typ II Alveolarepithelzellen kommt es zur Einwanderung von Fibroblasten und im Verlauf zu einem ersten fibrotischen Umbau der Lunge.

Die sich daran anschließende dritte Phase ist durch weitere Reparaturmechanismen und Wiederherstellung der Lungenfunktion charakterisiert. Dabei kann es sowohl zu einer vollständigen Erholung der Lungenfunktion als auch zu einer bleibenden funktionellen Einschränkung mit dauerhaft herabgesetzter Compliance kommen. (Bachofen und Weibel 1977, Ware und Matthay 2000, Matthay und Zemans 2011)

#### **1.4 ARDS-Definitionen im Wandel der Zeit**

Neben den zuvor beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen ist es für die Praxis relevant zu wissen, unter welchen Voraussetzungen und klinischen Gegebenheiten ein ARDS diagnostiziert werden darf.

Erstmals Erwähnung in der Literatur findet das ARDS, das zu diesem Zeitpunkt allerdings noch nicht als solches bezeichnet wurde, bereits 1967 durch Ashbough et al. (Ashbaugh et al. 1967), die in ihrer Arbeit bei 12 Patienten akut aufgetretene Lungenveränderungen beschreiben. Dabei werden unter anderem bereits die heute noch für das ARDS charakteristischen, pathologischen Veränderungen, wie Hypoxämie, beidseitige pulmonale Infiltrate, diffuse alveoläre Schädigung und herabgesetzte Compliance erwähnt. Eine eigene Krankheitsdefinition gab es zu diesem Zeitpunkt allerdings noch nicht.

Diese erste Veröffentlichung könnte als eine Art Startschuss bezeichnet werden, das akute Lungenversagen exakter und präziser zu definieren und in bestimmte, prognostisch bedeutende Schweregrade einzuteilen, wobei dieser Prozess einer bis dato währenden Dynamik unterliegt.

Ein wichtiger Meilenstein in diesem Zusammenhang ist die Publikation von Murray et al. (Murray et al. 1988), die 1988 versuchte, durch ihren, auch heute noch verwendeten Lung Injury Score (LIS), eine einfache, leicht handhabbare Beurteilungsgrundlage für das ARDS zu

schaffen. Dabei errechnet sich dieser - auch als Murray-Score bekannte und in der Folge immer wieder als solcher bezeichnete - Wert durch Vergabe von 0 bis 4 Punkten, entsprechend dem jeweiligen Schweregrad der vier Kriterien PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PEEP, Compliance und Röntgen-Infiltrat. Anschließend werden die Punkte addiert und durch die Anzahl der berücksichtigten Komponenten dividiert.

Der berechnete Quotient soll eine einfache Unterteilung in die drei Kategorien *keine Lungenschädigung*, *milde bis moderate Lungenschädigung* und *schwere Lungenschädigung (ARDS)* und darüber hinaus eine zuverlässige Prognosestellung ermöglichen.

Parameter	Punkte				
	0	1	2	3	4
pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg]	≥ 300	225-299	175-224	100-174	< 100
PEEP [cmH <sub>2</sub> O]	≤ 5	6-8	9-11	12-14	≥ 15
Compliance [ml/cmH <sub>2</sub> O]	≥ 80	60-79	40-59	20-39	≤ 19
Anzahl infiltrierter Quadranten im Röntgen	0	1	2	3	4
Addition der Punkte und Division durch Anzahl der Parameter ↓ Score					
Lungenschaden		kein	mild-moderat	schwer	
bei Score		0	0,1-2,5	> 2,5	

Abbildung 1: Lung Injury Score nach Murray et al. (Murray et al. 1988)

Bereits einige Jahre später wurde diese Einteilung durch die Definition der American-European-Consensus-Conference (AECC) (Bernard et al. 1994) modifiziert.

So wurde sich 1994 darauf verständigt, das ARDS durch folgende vier Punkte zu definieren:

1. Akuter Beginn
2. Bilaterale Infiltrate auf einer AP-Thorax-Röntgenaufnahme
3. Lungenkapillarverschlussdruck ≤ 18 mmHg oder fehlender klinischer Anhalt für linksatriale Druckerhöhung
4. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 mmHg unabhängig vom PEEP-Level

Eine Sonderstellung sollten dabei zusätzlich Oxygenierungswerte von  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  einnehmen, die man als Acute Lung Injury (ALI), eine Art Vorstufe des ARDS, definierte.

Aber auch diese Definition hatte Schwachstellen, weshalb sie 2012 überarbeitet und durch die auch heute noch gebräuchliche Berlin-Definition des ARDS (Ranieri et al. 2012) ersetzt wurde. Das Ziel der Berlin-Definition: „Umsetzbarkeit, Verlässlichkeit, Validität und objektive Beurteilbarkeit ihrer eigenen Performance“ (Ranieri et al. 2012).

Sie setzt sich aus den folgenden vier Punkten zusammen:

1. Timing: innerhalb einer Woche Auftreten eines klinischen Schadens oder neuer oder sich verschlechternder Symptome
2. Radiologie: beidseitige Infiltrate in Röntgen-Thorax oder CT-Scan, die sich nicht durch eine andere sinnvolle Ursache erklären lassen
3. Ödem-Ursache: respiratorisches Versagen wird nicht vollständig durch Herzversagen oder Hypervolämie erklärt (zum Ausschluss z.B. Echokardiographie)
4. Oxygenierung:
  - mildes ARDS:  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  und  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
  - moderates ARDS:  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$  und  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
  - schweres ARDS:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$  und  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

In der Berlin-Definition wurde vor allem Wert darauf gelegt, eine bis dato in der alten Definition fehlende, genauere Beschreibung des Begriffes „akut“ zu ergänzen, wobei man sich auf ein Auftreten oder sich verschlechternde Symptome innerhalb einer Woche verständigte.

Außerdem einigte man sich darauf, die - laut Autoren oft verwirrende Unterteilung in ALI und ARDS - zugunsten einer Einteilung in leichtes, moderates und schweres ARDS zu ersetzen. Hinzu kamen Überlegungen, zusätzliche Faktoren wie Compliance, PEEP, weitere radiologische Kriterien oder das Ausatemvolumen in die Definition aufzunehmen (Ranieri et al. 2012). Aus Gründen der Übersichtlichkeit, bei fehlendem prädiktiven Nutzen, wurde darauf im Endeffekt jedoch verzichtet, sodass die voranstehend erwähnte Fassung der heute gültigen Berlin-Definition entspricht.



## 1.5 Inzidenz und Mortalität

Nachdem die Kriterien für die Diagnose eines ARDS erläutert sind, stellt sich die Frage, wie häufig dieses Krankheitsbild tatsächlich auftritt.

Die oftmals postulierte Zahl von bis zu 75 Patienten pro 100.000 Einwohnern, die auf eine Studie der *American Lung Program Task Force of the National Heart and Lung Institute* aus dem Jahre 1972 zurückgeht (Disease et al. 1972), scheint nach neueren Erkenntnissen zu hoch gegriffen. Da es allerdings bis heute nur wenig neuere Studien zur Inzidenz des ARDS gibt und diese aufgrund unterschiedlicher Datenerhebung und Beobachtungszeiträumen in ihren Angaben zwischen 5 und 7,2 pro 100.000 Einwohner in europäischen Kollektiven (Linko et al. 2009, Villar et al. 2011, Sigurdsson et al. 2013) und 33,8 pro 100.000 Einwohner in einer amerikanischen Arbeit (Li et al. 2011) erheblich schwanken, ist es kaum möglich, hierzu eine abschließende Aussage zu treffen.

Als gesichert gilt im Gegensatz dazu die weiterhin sehr hohe Mortalität zwischen 40-50%, je nach Schweregrad des ARDS und untersuchender Studie (Villar et al. 2011, Bellani et al. 2016).

Trotz zahlreicher unterschiedlicher neuer Therapieansätze in den letzten Jahren konnte die Mortalitätsrate nur geringfügig gesenkt werden. Dies wird offensichtlich, wenn man verschiedene Studien zur Mortalität aus den Jahren 2000, 2011 und 2016 miteinander vergleicht (Network 2000, Villar et al. 2011, Bellani et al. 2016).

Allein daran zeigt sich, wie schwierig die Behandlung eines ARDS auf der einen und wie wichtig eine gute frühzeitige Prognosestellung auf der anderen Seite sind, um besonders gefährdete Patienten durch entsprechend geeignete therapeutische Maßnahmen sinnvoll zu behandeln.

## 1.6 Therapie

Die wichtigste Strategie zur Behandlung eines ARDS besteht in erster Linie in der Therapie der auslösenden Erkrankung wie beispielsweise einer Antibiotikatherapie bei septischen Patienten.

Ergänzend dazu ist in den meisten Fällen eine supportive Therapie notwendig, wobei sich hier zunächst einen Überblick über die verschiedenen Therapiesäulen der Behandlung verschafft werden sollte.

So lässt sich eine grobe Einteilung in nicht-pharmakologische, darunter die Bereiche Beatmung und Lagerung, und pharmakologische Therapieoptionen wie die neuromuskuläre Blockade, vornehmen.

Weitere Ansätze wie restriktives Volumenmanagement, Stammzelltherapie sowie der Einsatz antiinflammatorischer Medikamente zeigen in Studien entweder nur unzureichende Erfolge oder sind Gegenstand aktueller Forschung. Zur Vervollständigung werden sie im nachfolgenden Abschnitt dennoch kurz erwähnt.

Da eine Reduktion der Mortalität in Studien vor allem durch eine lungenprotektive Beatmung mit kleinen Tidalvolumina (Network 2000), durch Bauchlagerung (Guérin et al. 2013) und auf pharmakologischer Seite durch die neuromuskuläre Blockade (Papazian et al. 2010) gezeigt werden konnte, soll im Folgenden auf diese Punkte ein besonderes Augenmerk gelegt werden.

### 1.6.1 Nicht pharmakologische Therapieoptionen

#### a) *Beatmung:*

Eine invasive Beatmung sollte primär nicht bei allen Patienten prophylaktisch initiiert werden. Ist jedoch eine gewisse Dynamik im Krankheitsverlauf und eine zunehmende Verschlechterung der Oxygenierung erkennbar, sollte schnell gehandelt und intubiert werden, um Folgeschäden zu vermeiden.

Eine Möglichkeit stellt hierbei die konventionelle Beatmung dar. Vor Beginn der Therapie sollte jedoch darauf geachtet werden, die Beatmungsparameter im Sinne einer lungenprotektiven Beatmung einzustellen.

Vor allem wichtig zu erwähnen sind dabei in erster Linie die vergleichsweise kleinen Tidalvolumina von 6 ml/kg Soll-KG und die Beschränkung des inspiratorischen Plateaudrucks auf  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O, die bereits in der sogenannten ARMA-Studie (Network 2000), später aber auch in weiteren multizentrischen Studien und Metaanalysen (Putensen et al. 2009, Needham et al. 2012, Petrucci und De Feo 2013, Needham et al. 2015) einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten zeigten und mittlerweile zum Standard-Beatmungsregime bei ARDS zählen.

Die zugrunde liegende Idee ist es, den durch die maschinelle Beatmung bedingten mechanischen Schaden der Lunge und eine damit verbundene Inflammation zu minimieren, um so einer weiteren Lungenfunktionsverschlechterung entgegenzuwirken (Ranieri et al. 1999).

Toleriert wird dabei ein durch die geringen Beatmungsdrücke provoziertes CO<sub>2</sub>-Anstieg, auch als permissive Hyperkapnie bezeichnet, der im Extremfall eine externe CO<sub>2</sub>-Elimination notwendig machen kann.

Auf die Frage, wie hoch der PEEP eingestellt werden sollte und ob eine Beatmungsstrategie mit hohem PEEP, der hoch genug sein sollte, um eine ausreichende Rekrutierung nicht belüfteter Alveolen zu gewährleisten, ohne dabei jedoch zu einer Überblähung der Alveolen oder zu einer verminderten pulmonalen Perfusion durch erhöhten intrathorakalen Druck zu führen, einen Überlebensvorteil bringt, gibt die Literatur aktuell nur unzureichend Antwort. Weitere multizentrische Studien werden hier für eine abschließende Beurteilung erforderlich sein.

Es gibt allerdings bereits eine Tendenz dahingehend zu urteilen, dass eine Kombination aus niedrigen Tidalvolumina und ausreichend hohem PEEP - zusammen auch als Open-Lung-Konzept bezeichnet – das Risiko für einen durch die Beatmung induzierten Lungenschaden reduzieren und das Gesamtüberleben verbessern kann (Villar et al. 2006).

Sollte eine gewöhnliche Beatmungstherapie, vor allem bei schwerem therapierefraktärem ARDS, auch bei optimaler Einstellung der Beatmungsparameter jedoch als Behandlung nicht ausreichend sein, besteht die Möglichkeit, die Therapie im Sinne einer „Rescue-Therapie“ weiter zu eskalieren. Erwähnt werden muss hier in erster Linie die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Es handelt sich dabei um ein Verfahren, bei dem - ähnlich der Nierendialyse - dem Patienten Blut aus dem Körper geleitet und dort, also extrakorporal, von CO<sub>2</sub> befreit und in der Folge wieder mit Sauerstoff beladen wird.

Aufgrund seiner Invasivität und den potentiellen Risiken für den Patienten wurde dieses Verfahren lange Zeit nur von ausgewiesenen Spezialzentren durchgeführt. Neue Entwicklungen aber scheinen diese Behandlungsmöglichkeit nun auch für weniger spezialisierte Zentren zu einer Therapieoption werden zu lassen, weshalb in einem separaten Abschnitt detailliert auf dieses Verfahren eingegangen werden soll (vgl. Kapitel 1.7).

*b) Lagerung:*

Vor allem bei Patienten mit schwerem ARDS kann eine zeitweilig durchgeführte Beatmung in Bauchlage zu einem Überlebensvorteil führen, wie es die PROSEVA-Studie (Guérin et al. 2013), aber auch weitere Metaanalysen (Sud et al. 2010, Hu et al. 2014, Park et al. 2015) gezeigt haben. Die Idee hinter diesem Manöver ist folgende: das durch die Ventilation in Rückenlage entstandene Ventilations-Perfusions-Missverhält-

nis wird durch die Umlagerung aus der Rückenlage um 130°-180° in Bauchlage ausgeglichen. Ein weiterer beobachteter Effekt ist die Mobilisation des sich dorsal ausbreitenden Lungenödems, welches so teilweise wieder in den Kreislauf rückverlagert werden kann. In jedem Fall resultiert daraus ein besserer Gasaustausch und somit eine verbesserte Oxygenierung des Blutes (Pelosi et al. 1998).

c) *Volumentherapie:*

Ein konservatives Volumenmanagement im Rahmen der ARDS-Therapie, mit dem Ziel das Lungenödem zu reduzieren, erscheint sinnvoll. Wiedemann et al. konnten in ihrer Studie 2006 allerdings keine direkten Vorteile im Sinne eines längeren Überlebens aufzeigen. Eine verbesserte Lungenfunktion und eine verkürzte Beatmungsdauer ließen sie dennoch eine Empfehlung für ein restriktives Vorgehen aussprechen (Wiedemann et al. 2006).

## 1.6.2 Pharmakologisch Therapieoptionen

Als einzig wirksam praktizierte supportive Therapie auf pharmakologischer Ebene gilt aktuell die neuromuskuläre Blockade. Darüber hinaus gibt es immer wieder vielversprechende Ansätze in präklinischen Studien. Die Hoffnung auf neue medikamentöse Therapiemöglichkeiten, die dadurch regelmäßig geschürt wird, kann sich in der klinischen Praxis meist jedoch nicht erfüllen.

Ansätze, die seit Längerem verfolgt und erforscht werden, sind dabei, neben der neuromuskulären Blockade, vor allem die Verbesserung der pulmonalen Reparaturmechanismen sowie der Versuch, durch eine antiinflammatorische Therapie einen größeren Lungenschaden bereits im Ansatz zu ersticken.

a) *Neuromuskuläre Blockade:*

2004 konnte eine Arbeitsgruppe aus Marseille bei beatmeten ARDS-Patienten mit  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150\text{mmHg}$  durch die zusätzliche Gabe von *neuromuscular blocking agents* (NMBAs) – in diesem Fall Cisatracurium für 48 Stunden - eine verbesserte Oxygenierung erreichen (Gainnier et al. 2004). Weitere Publikationen der selben Autorengruppe konnten im Verlauf zudem eine geringere proinflammatorische Antwort der Lunge bei Einsatz von neuromuskulären Blockern (Forel et al. 2006) sowie in einer größer angelegten Studie einen signifikanten Überlebensvorteil in der 90-Tage-Mortalität und einen Anstieg der ventilationsfreien Tage zeigen (Papazian et al. 2010).

Dabei geht man davon aus, dass es durch die Relaxierung und der dadurch erleichterten lungenprotektiven Beatmung zu einem geringeren Baro- und Volutrauma der

Lunge kommt, was in Kombination mit der geringeren Inflammation für die beschriebenen Ergebnisse verantwortlich scheint (Forel et al. 2006, Papazian et al. 2010).

*b) Verbesserung der pulmonalen Reparaturmechanismen:*

Weder der Einsatz von granulocyte-monocyte colony stimulating factor (GM-CSF) (Paine et al. 2012, Duggal et al. 2015) noch der von mesenchymalen Stammzellen (MSCs) (Zheng et al. 2014) konnte die in präklinischen Studien gezeigte Wirkung am lebenden Patienten bestätigen. Für eine finale Beurteilung sollten allerdings weitere, größere Studien abgewartet werden.

*c) Antiinflammatorische Therapien:*

Mehrere Studien konnten in den 90er Jahren bereits zeigen, dass hohe Level an neutrophilen Granulozyten und proinflammatorischen Zytokinen das Outcome von ARDS-Patienten negativ beeinflussen (Steinberg et al. 1994, Headley et al. 1997). Der daraus gezogene Schluss, dass antientzündliche Medikamente eine geeignete Therapieoption sein könnten, konnte so allerdings nicht bestätigt werden. Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte lediglich in zwei von mehreren durchgeführten Metaanalysen mit intravenös applizierten Glukokortikoiden gezeigt werden (Tang et al. 2009, Meduri et al. 2016).

Ein weitere Ansatz ist der Einsatz von Makrolid-Antibiotika, der am Tiermodell vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat (Leiva et al. 2008), in klinischen Studien aber erst noch seine abschließende Wirksamkeit unter Beweis stellen muss.

Dies gilt ebenso für eine mögliche Kombination aus inhalativen Glukokortikoiden und langwirksamen  $\beta$ -2-Mimetika. Auch hier müssen die Ergebnisse von laufenden Studien abgewartet werden, um eine abschließende Bewertung bezüglich eines etwaigen Nutzens zuzulassen.

*d) Weitere Therapieversuche:*

Weder der bei Kindern wirksame therapeutische Einsatz von Surfactant (Davidson et al. 2006, Willson et al. 2015) noch der Gebrauch von Ibuprofen (Bernard et al. 1997), Ketokonazol (The 2000), Statinen (McAuley et al. 2014) oder intravenös appliziertem Prostaglandin E1 (Abraham et al. 1999), um hier nur einige weitere untersuchte Substanzen zu nennen, konnten bei Erwachsenen einen Therapieerfolg zeigen. Einige der genannten Medikamente verschlechterten sogar das Outcome.

## **1.7 Therapieeskalation bei schwerem ARDS - Die Antwort kann ECMO heißen**

Wie bereits vorangehend erwähnt, besteht die Möglichkeit, die Therapie bei schwerem, therapierefraktärem ARDS oder aber akuter Hypoxie-Gefahr zu eskalieren. Eine geeignete Option kann hier die extrakorporale Membranoxygenierung - kurz ECMO - darstellen. Zum ersten Mal erfolgreich zur ARDS-Behandlung eingesetzt wurde dieses Verfahren bereits vor mehr als 40 Jahren bei einem jungen polytraumatisierten Patienten (Hill et al. 1972). Seither wurde und wird immer wieder diskutiert, inwieweit die ECMO die Therapie bei schwerem ARDS revolutionieren könnte. Während in der groß angelegten, multizentrischen CESAR-Studie von Peek et al. (Peek et al. 2009) ein Überlebensvorteil für Patienten mit schwerem ARDS und ECMO gezeigt werden konnte, fand sich in der kürzlich publizierte EOLIA-Studie (Combes et al. 2018) lediglich eine tendenzielle, nicht aber signifikante Reduktion der Mortalität durch den Einsatz von ECMO. Insgesamt äußern sich die Autoren weiterhin vorsichtig und sprechen keine klaren Empfehlungen aus.

In diesem Zusammenhang wird immer wieder auf den großen technischen, personellen und finanziellen Aufwand einerseits und die hohen Risiken für den Patienten andererseits verwiesen, die bis heute als limitierende Faktoren bei der Durchführbarkeit einer ECMO-Therapie angesehen werden.

Diese Bedenken scheinen jedoch zunehmend ausgeräumt zu werden (Gattinoni et al. 2011, MacLaren et al. 2012).

Der Grund: bedingt durch neue technische Entwicklungen in den letzten Jahren ist das extrakorporale Sauerstoff-Austausch-Verfahren heute risikoärmer für den Patienten, einfacher durchführbar für das medizinische Fachpersonal und kostengünstiger für die Kliniken.

Nachfolgend wird zunächst das klassische Prinzip der ECMO erläutert und im Anschluss auf die neuen Entwicklungen eingegangen.

### **1.7.1 Prinzip der klassischen ECMO**

Zwei großlumige Gefäße, z.B. die V. femoralis oder V. subclavia, werden kanüliert. Anschließend wird sauerstoffarmes, CO<sub>2</sub>-reiches Blut, unter Umgehung der Lunge, durch eine der Kanülen aus dem Körper gepumpt – die Pumpe erzeugt dabei einen Blutfluss von ca. 4 l/min - und antikoaguliert. Durch einen Membran-Oxygenator, eine Art „Ersatz-Lunge“, wird das Blut von Kohlendioxid befreit, erneut mit Sauerstoff versorgt und reoxygeniert über eine weitere

Kanüle dem Kreislauf wieder zugeführt. Dabei wird das Blut dem venösen Schenkel des Kreislaufs entnommen und, bei guter Pumpleistung des Herzens, entweder in den venösen, bei schlechter Pumpleistung, in den arteriellen Schenkel des Kreislaufs zurückgespeist (Kopp et al. 2004).

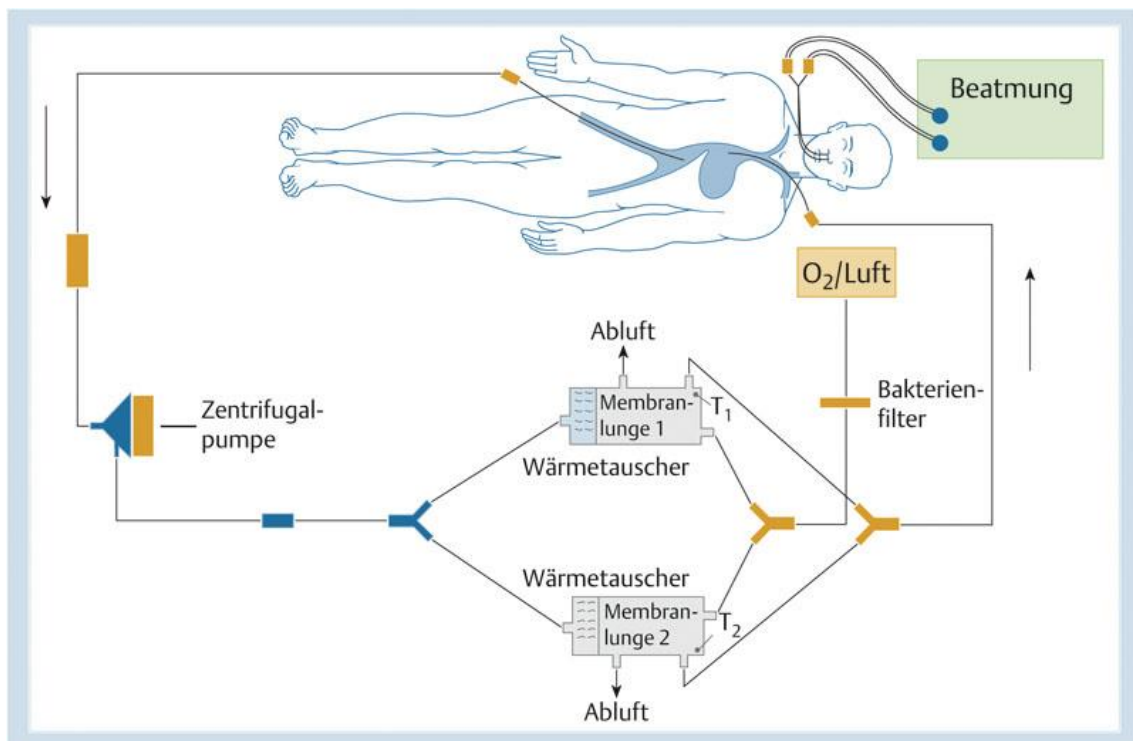


Abbildung 2: Prinzip der klassischen ECMO aus Bein et al. (Bein et al. 2008)

### 1.7.2 Risiken und Nebenwirkungen

So gut die zugrunde liegende Idee auch ist, sind es neben den hohen Kosten vor allem die vielfältigen unerwünschten, teils gefährlichen Nebenwirkung, die den Anwendungsbereich des beschriebenen klassischen Verfahrens begrenzen.

Vor allem Kreislaufinstabilität, Blutungen aufgrund der Invasivität und nötigen Heparinisierung, Thrombosen, Kanülen- oder Oxygenator-Dysfunktion, sollten hier als Beispiele genannt werden (Hemmila et al. 2004).

Komplikation	Häufigkeit (%)
<b>mechanisch bedingt</b>	
Kanülen-Dysfunktion	21,2
Oxygenator-Dysfunktion	20,8
Thrombosierung	20,7
<b>Blutung</b>	
Blutung bei Kanülierung	31,4
„chirurgische“ Blutung	26,7
Hämolyse	11,8
<b>kardio-vaskulär</b>	
Kreislaufinstabilität	71,8
Herzrhythmusstörungen	37,3
Reanimation während ECMO	13,3

Abbildung 3: Verteilung der Komplikationen aus Bein et al. (Bein et al. 2008) nach Hemmila et al. (Hemmila et al. 2004)

### 1.7.3 Neue Entwicklungen

Abhilfe schaffen hier bereits heute weniger invasive, pumpenlose pECLA („pumpless extracorporeal lung assist“) oder pumpen-getriebene ECLA wie z.B. die iLA-active. Das Grundprinzip: durch Punktion einer Arterie wird der arterielle Blutdruck genutzt, um das Blut aus dem Körper heraus durch ein Schlauchsystem zu pumpen. Auf seinem extrakorporalen Weg passiert es dabei einen Oxygenator und wird – wie der Name bereits verrät – mit Sauerstoff beladen und von CO<sub>2</sub> befreit (Kopp et al. 2004).

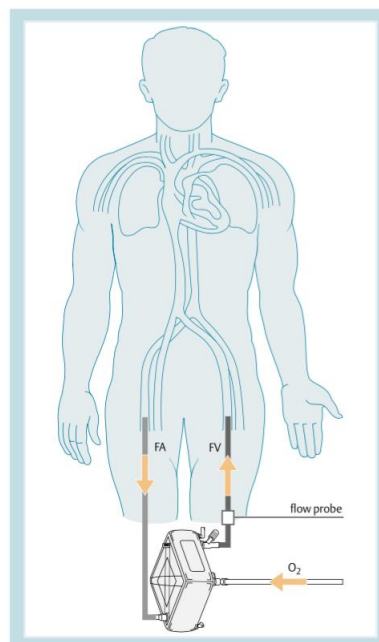


Abbildung 4: Schematisches Prinzip der iLA aus Bein et al. (Bein al. 2008)



Der große Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass der Blutfluss zu großen Teilen durch den arteriellen Druck aufrechterhalten werden kann und dadurch keine, beziehungsweise nur noch viel kleinere Pumpensysteme benötigt werden. Auch ist das Verfahren mittlerweile deutlich weniger invasiv und benutzt kleinere Kanülen, was es für den Patienten weniger traumatisch und für das medizinische Personal bei der Anwendung einfacher handhabbar macht.

Doch auch bei diesem Verfahren können unerwünschte Nebenwirkung auftreten, z.B. die durch arterielle Punktion verursachte Luft- oder Thromboembolien, die konsekutiv zu ischämischen Durchblutungsstörungen, vor allem der unteren Extremitäten, führen können (Kopp et al. 2004). Diesem Problem kann durch weitere Verkleinerung der Kanülenlumina begegnet werden, wodurch jedoch gewisse Nachteile entstehen. Bei oftmals ausreichender CO<sub>2</sub>-Elimination ist es die im Vergleich zur klassischen ECMO geringere Oxygenierung des Blutes, die als limitierender Faktor erwähnt werden muss. Neben dem reduzierten Blutfluss ist es vor allem die Tatsache, dass aus dem arteriellen Schenkel des Kreislaufs bereits relativ stark oxygeniertes Blut aus dem Körper ausgeleitet wird, welche zu einer geringeren Oxygenierungskapazität führt. (Kopp et al. 2004)

#### **1.7.4 Ausblick auf Therapie der Zukunft**

Diese limitierenden Faktoren führen dazu, dass die neueren ECMO-Verfahren für eine „ultima ratio“-Therapie, wie die ECMO derzeit im Rahmen der ARDS-Therapie verstanden wird, nicht potent genug und daher ungeeignet scheint.

Allerdings könnte sich in näherer Zukunft der gesamte Therapiealgorithmus insofern ändern, als dass extrakorporale Lungenunterstützung bereits bei beginnendem, leichtem bis moderatem ARDS eingesetzt wird, um auf diese Weise eine invasive Beatmung hinauszuzögern oder zu verkürzen. Der Lunge wird so die nötige Zeit zur Regeneration gegeben. Denn egal wie protektiv eine Beatmung auch durchgeführt wird, kann ein gewisser Schaden nicht vermieden werden oder wie es Pesenti et al. formulieren: „Mechanical Ventilation: A Life-Saving Procedure That Can Kill The Lung“ (Pesenti et al. 2010).

Studien, wie z.B. die EXODUS-Studie (NCT02550600), die exakt diese neuen Verfahren extrakorporaler Oxygenierung und CO<sub>2</sub>-Elimination untersuchen sollen, sind bereits auf den Weg gebracht und werden in naher Zukunft Ergebnisse liefern.

Aber unabhängig davon, wohin „die Reise“ auf therapeutischer Ebene in Zukunft auch führt, fehlt nach wie vor die Antwort auf die Frage, welcher Patient zu welchem Zeitpunkt durch welche Behandlung therapiert werden sollte. Dafür entscheidend sind die weiter oben bereits

erwähnten Scores und Definitionen. Daher sollen sie an dieser Stelle erneut erwähnt und auf ihre prädiktive Vorhersagekraft hin untersucht werden.

## **1.8 Prognostischer Wert der Definitionen und Wichtigkeit von Scores**

Ziel eines jeden Scores und jeder Definition ist es, eine besonders gute Vorhersage bezüglich der Prognose zu treffen, um so eine gute Entscheidungsgrundlage z.B. für Therapieoptionen im Verlauf einer Erkrankung zu sein. Diesen Anspruch verfolgen auch die beim ARDS gebräuchlichen AECC- und Berlin-Definitionen sowie der LIS-Score, weshalb im Folgenden nun ein kurzer Blick auf die in der Literatur diskutierte Validität dieser Scores geworfen werden soll.

### **1.8.1 Lung Injury Score**

Eine 1995 von Doyle et al. (Doyle et al. 1995) an 123 ARDS-Patienten durchgeführte Studie zeigte bereits früh, dass weder der Lung Injury Score als Gesamtes noch seine einzelnen Komponenten eine wirklich prädiktive Aussage über das Überleben von Patienten treffen konnte. So konnte gezeigt werden, dass nach einem Beobachtungszeitraum von 72 Stunden kein signifikanter Unterschied zwischen dem Lung Injury Score von überlebenden im Vergleich zu gestorbenen Patienten bestand.

Ähnliche Ergebnisse konnten im Verlauf auch von anderen Studien reproduziert werden. So zum Beispiel von Zilberberg et al. (Zilberberg und Epstein 1998), die 1998 bei 107 untersuchten Patienten, für positives wie negatives Outcome, einen LIS von  $2,6 \pm 0,1$  unter allen Patienten und einen LIS von  $2,8 \pm 0,1$  für Patienten mit  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg errechneten (Zilberberg und Epstein 1998) .

Gleiches gilt für die Studie von Kangelaris et al. (Kangelaris et al. 2014), die sowohl für den LIS als auch die Berlin-Definition lediglich eine schwache prädiktive Validität finden konnte und die zu Beginn der Publikation provokativ gestellte Frage, ob es denn in Zeiten der Berlin-Definition überhaupt noch eine Rolle für den LIS gebe, verneinend beantwortet.

### **1.8.2 AECC-Definition**

Bei gerade gezeigter Aussagekraft des Lung Injury Score scheint es nachvollziehbar, dass schon bald nach Einführung überlegt wurde, wie eine bessere Einteilung des ARDS geschaffen werden könne. Dies führte schließlich zur Einführung der AECC-Definition. Allerdings gehen auch hier die Meinungen bezüglich der prädiktiven Aussagekraft auseinander.

Bersten et al. (Bersten et al. 2002) fanden in ihrer Studie für Patienten, mit laut AECC-Definition an Tag 1 diagnostizierter ALI, eine 28-Tages-Mortalität von 32%, die bei Patienten mit ARDS nur unwesentlich höher, bei 34%, lag. Ein Unterschied in der Mortalität zeigte sich jedoch, als man lediglich Patienten anschaute, die zu keinem Zeitpunkt ihrer Erkrankung die Schwelle zu einem „wirklichen“ ARDS überschritten hatten, also über den gesamten Erkrankungszeitraum einen  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$  mmHg aufwiesen. Hier lag die 28-Tages-Mortalität mit 15% signifikant tiefer.

Luhr et al. (Luhr et al. 1999), die in ihrer Studie die 90-Tages-Mortalität zwischen ALI und ARDS an skandinavischen Patienten untersuchten, fanden mit Werten von 41,2% in beiden Gruppen ebenfalls keinen Unterschied bezüglich der Mortalität.

Im Gegensatz dazu konnten Roupie et al. (Roupie et al. 1999) in ihrer Arbeit einen Mortalitätsunterschied von 31% zu 60% zwischen ALI- und ARDS-Patienten finden.

Sehr ähnliche Ergebnisse zeigte auch die ALIVE-Studie von Bruin-Buisson et al. (Bruin-Buisson et al. 2004). Hier lag die Krankenhaus-Mortalität mit 33% zu 58% in der ARDS-Gruppe fast doppelt so hoch.

### **1.8.3 Berlin-Definition**

Allein die Tatsache, dass die oben zitierten Studien zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen gelangen, zeigt erneut, wie schwierig es ist, einen prognostisch validen Score zu schaffen. Auch deswegen wurde die bestehende ARDS-Definition der AECC verlassen und durch die heute gültige Berlin-Definition ersetzt.

In der originalen Arbeit von Ranieri et al. zur Berlin-Definition (Ranieri et al. 2012) weisen die Autoren dabei selbst darauf hin, dass die neue Definition die Mortalität signifikant besser voraussagt als die AECC-Definition, und zwar mit einer ROC-AUC von 0,577 im Vergleich zu 0,536.

Dies geht aus den insgesamt 4457 untersuchten Patienten aus vier verschiedenen multizentrischen Studien (Bersten et al. 2002, Rubenfeld et al. 2005, Needham et al. 2006, Britos et al. 2011) und drei Einzelzentrums-Studien (Terragni et al. 2007, Terragni et al. 2009, Bellani et al. 2011) hervor, die als Grundlage für diese erste Validierung der Berlin-Definition dienten.

Zudem rücke die Berlin-Definition einige Unklarheiten der AECC-Definition gerade, darunter vor allem die Problematik mit dem zuvor nicht exakt definierten Terminus des „akuten Beginns“ und sei außerdem mittlerweile international nicht nur sehr gut angenommen sondern darüber hinaus auch Grundlage für die meisten aktuell laufenden ARDS-Studien, wie es Sorbo et al.

(Del Sorbo et al. 2016) in ihrem Editorial der Mai Ausgabe 2016 der *Critical Care Medicine* ausdrücklich erwähnen.

Andere Studien, wie die von Hernu et al. (Hernu et al. 2013) jedoch, können den verbreiteten Optimismus nicht teilen. Bei der Untersuchung ihrer 239 untersuchten Patienten konnten sie keine Korrelation zwischen 28-Tages-Mortalität und der Einteilung in die Kategorien leicht, moderat und schwer finden. Es fällt dabei auf, dass die Mortalität in jener Studie mit 30,9 % bei Patienten mit leichtem ARDS im Vergleich zu 27,9% unter den als moderat eingestuften Patienten etwas höher liegt.

Kritiker wie Villar et al. (Villar et al. 2015) werfen der Berlin-Definition darüber hinaus vor, durch Einteilung der ARDS-Stadien zu Beginn der Erkrankung, zu einer falschen Risikostratifizierung zu gelangen und fordern daher eine neue Bewertung der Situation 24 Stunden nach Beatmungsbeginn. In ihrer Publikation postulieren sie, dadurch eine bessere Vorhersagewahrscheinlichkeit erreicht zu haben.

Egal wie man es also dreht: auch wenn die Berlin-Definition in gewisser Weise einige Unklarheiten wie den akuten Beginn des ARDS oder die verwirrende Bezeichnung des ALI neu definiert respektive komplett aus der Welt geschafft hat, bleiben doch erhebliche Zweifel, ob sie ein geeignetes Werkzeug zur Stadieneinteilung des ARDS sein kann und als solches zur Evaluation etwaiger Therapieoptionen herangezogen werden sollte.

## **1.9 Weitere intensivmedizinische Parameter**

Im Folgenden sollen nun vier in der Intensivmedizin gebräuchliche Scores und Parameter vorgestellt werden, deren Einsatz auch bei Patienten mit ARDS zur Vorhersage des Outcomes sinnvoll erscheint.

### **1.9.1 Sequential organ failure assessment score (SOFA-Score)**

Der *sequential organ failure assessment score*, kurz SOFA-Score, ist ein klinischer Score zur Beurteilung von Ausmaß und Schweregrad einer Organschädigung bei intensivpflichtigen Patienten.

Der Score berechnet sich durch separate Punktevergabe für die Funktion des respiratorischen Systems ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), des kardiovaskulären Systems (MAP oder Einsatz von Vasopressoren),

des hepatischen Systems (Bilirubin), der Koagulation (Thrombozyten-Zahl), der Nierenfunktion (Kreatinin oder Ausscheidungsmenge) und des neurologischen Status (Glasgow Coma Scale) mit anschließender Addition.

Dabei können Werte zwischen 0 und 24 erreicht werden, wobei eine höhere Punktzahl mit einem schlechteren Outcome einhergeht. (Vincent et al. 1996, Vincent et al. 1998)

Zu Einzelheiten hinsichtlich der genauen Berechnung wird auf die Abbildung 60 im Anhang verwiesen.

### **1.9.2 Acute physiology and chronic health evaluation II score (APACHE-II-Score)**

Der *acute physiology and chronic health evaluation II score*, kurz APACHE-II-Score, ist, wie der SOFA-Score, ein Scoring-System, welches der Vorhersage von Überlebenschancen von Patienten auf Intensivstationen dienen soll. Berechnet wird er durch Addition des *acute physiology score*, der *age points* sowie der *chronic health points*.

Erreicht werden können Punktwerte zwischen 0 und 71, wobei auch hier ein negativer Zusammenhang besteht: je höher der Score, desto schlechter das Outcome. (Knaus et al. 1985)

Zu Einzelheiten hinsichtlich der genauen Berechnung wird auf die Abbildung 59 im Anhang verwiesen.

### **1.9.3 Oxygenations-Index (OI)**

Der Oxygenations-Index (OI) ist ein einfach zu bestimmender Parameter, der ursprünglich als Entscheidungskriterium für oder gegen eine ECMO-Behandlung bei Patienten mit neonatalem Lungenversagen in der Pädiatrie entwickelt wurde (Heiss und Bartlett 1989).

Er berechnet sich durch Multiplikation des mittleren Beatmungsdrucks mit dem Kehrwert der P/F-Ratio:

$$OI = \frac{P_{\text{mittel}} \times FiO_2}{PaO_2} \times 100\%$$

Ein niedriger Wert geht mit einer guten Oxygenation einher, ein hoher im Umkehrschluss mit einer schlechten. Auch wird postuliert, dass höhere Werte mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind. (Ortiz et al. 1987)

Weiterhin gibt es Anzeichen, dass der OI im Vergleich zur P/F-Ration die Mortalität bei Patienten mit ARDS besser vorhersagt (Seeley et al. 2008, Dechert et al. 2014).

#### 1.9.4 Extravascular lungwater index (EVLWI)

Das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) und in seiner auf das Körpergewicht bezogenen Form als extravaskulärer Lungenwasser-Index (EVLWI) ist ein Parameter, der – wie der Name bereits vermuten lässt – die intrathorakale Flüssigkeit außerhalb der Lungengefäße quantifiziert. Er kann unter anderem bei Erkrankungen wie dem ARDS erhöht sein, bei denen es zu einer Permeabilitätsstörung der Lungengefäße kommt (Ware und Matthay 2000, Jozwiak et al. 2015).

Bestimmt werden kann das EVLW zum Beispiel über eine PiCCO-Messung.

Hierbei handelt es sich um ein intensivmedizinisches Verfahren, das über transpulmonale Thermodilution (TPTD) verschiedene hämodynamische Parameter bestimmen kann.

Technisch wird dabei dem Patienten ein definierter Bolus einer kalten Indikatorlösung über einen venösen Katheter herznah injiziert. Nach Passage des Lungenkreislaufs wird über eine arterielle Sonde die Temperaturänderung gemessen, woraus sich, gegen die Zeit aufgetragen, eine Thermodilutionskurve ergibt. Mit Hilfe dieser lassen sich verschiedene Parameter wie zum Beispiel das intrathorakale Thermovolumen (ITTV), das intrapulmonale Blutvolumen (PBV) oder das gesamte enddiastolische Volumen (GEDV) bestimmen, aus denen sich wiederum das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) berechnet.

Dabei gilt für das EVLW folgende Annahme:

$$EVLW = ITTV - ITBV$$

Geht man nun davon aus, dass sich das ITBV aus PBV und GEDV zusammensetzt, erhält man folgende Gleichung:

$$EVLW = ITTV - (PBV + GEDV)$$

Da beim Menschen das PBV ungefähr 25% des GEDV beträgt, kann näherungsweise folgender Zusammenhang angenommen werden:

$$EVLW = ITTV - 1,25 \times GEDV$$

Wird das EVLW nun auf das Körpergewicht des Patienten bezogen, erhält man den extravaskulären Lungenwasser-Index, EVLWI. (Huber und Rockmann 2008, Jozwiak et al. 2015)

Von verschiedenen Autoren wird dieser als prognostischer Faktor hinsichtlich Schweregrad und Outcome schwer kranker Patienten gesehen. (Phillips et al. 2008, Cordemans et al. 2012, Jozwiak et al. 2013)

## **2. Problemstellung**

Da die ARDS-Therapie an sich, vor allem aber auch in ihren Eskalationsstufen wie der ECMO, aufwendig, teuer und für den Patienten mit großen Risiken behaftet sein kann, ist es von absoluter Wichtigkeit, ein Prognosewerkzeug zur Hand zu haben, welches die richtigen Patienten der richtigen Therapie zum richtigen Zeitpunkt zuführt.

Da es unseres Wissens nach allerdings keine Studien gibt, die sequenziell an verschiedenen aufeinanderfolgenden Tagen über einen längeren Beobachtungszeitraum die ARDS-Definitionen und Scores verfolgt und auf deren prognostische Wertigkeit hin überprüft hat, soll genau dies der Ansatzpunkt vorliegender Arbeit sein.

Dabei sollen nicht nur die klassischen AECC- und Berlin-Definitionen sowie der Lung Injury Score betrachtet werden, sondern auch der SOFA- und APACHE-II-Score, der Oxygenations-Index und andere, für das ARDS bisher nicht gebräuchliche, in der Intensivmedizin aber durchaus verbreitete Parameter wie der extravaskuläre Lungenwasser-Index - kurz EVLWI.



### **3. Material und Methodik**

#### **3.1 Design der Studie**

Zur Lösung dieser Fragestellung wurde zwischen Mai 2015 und September 2016 eine prospektive Beobachtungsstudie auf der internistischen Intensivstation 2/11 (im Verlauf R3a) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt (343/18S) und die Studie registriert (ISRCTN32938630).

#### **3.2 Patientenpopulation der Studie**

Eingeschlossen wurden sämtliche beatmeten Patienten über 18 Jahren, die laut Berlin-Definition die Kriterien eines „Acute Respiratory Distress Syndroms“ erfüllten:

1. Timing: innerhalb einer Woche Auftreten eines klinischen Schadens oder neuer oder sich verschlechternder Symptome
2. Radiologie: beidseitige Infiltrate in Röntgen-Thorax oder CT-Scan, die nicht durch eine andere sinnvolle Ursache erklärt werden können
3. Ödem-Ursache: respiratorisches Versagen wird nicht vollständig durch Herzversagen oder Hypervolämie erklärt (zum Ausschluss z.B. Echokardiographie)
4. Oxygenierung:
  - mildes ARDS:  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  und  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
  - moderates ARDS:  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$  und  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
  - schweres ARDS:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$  und  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

Als primärer Endpunkt wurde die 28-Tages-Mortalität definiert.

#### **3.3 Datengewinnung**

Mithilfe eines speziell für diese Studie angefertigten Erhebungsbogens (vgl. Anhang S. 150 ff) wurden für jeden Patienten einmalig an Tag 1 der Beobachtung folgende Daten protokolliert:

- Name, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht
- genauer Zeitpunkt des Beatmungsbeginns
- genauer Zeitpunkt, an dem erstmalig die ARDS-Kriterien erfüllt werden
- Art des ersten Beatmungszuges
- Indikation (pulmonal oder nicht pulmonal)

- Diagnose

Des Weiteren wurden für jeden Patienten, über einen Zeitraum von 10 Tagen, täglich in einem Abstand von etwa 24 Stunden, folgende relevanten Beatmungsparameter dokumentiert:

- Uhrzeit der Messung
- Beatmungsform
- Lagerung
- Tidalvolumen (ml)
- Atemfrequenz gesamt (/min)
- Atemminutenvolumen AMV (l/min)
- PEEP (mbar)
- $P_{\max}$ . (mbar), gemessen
- $P_{\text{mittel}}$  (mbar), gemessen
- $FiO_2$

Zusätzlich ergänzt wurden die Daten durch folgende Werte aus arteriellen Blutgasanalysen:

- pH-Wert
- $PaCO_2$  (mmHg)
- $PaO_2$  (mmHg)
- $SaO_2$  (%)
- Bicarbonat  $HCO_3^-$  (mmol/l)
- Base Excess (mmol/l)

Um später SOFA- bzw. APACHE II-Score zu ermitteln, wurden weiterhin folgende Werte aus der Kurve bzw. dem serologischen Labor übernommen:

- Körpertemperatur (°C)
- MAP (mmHg)
- Herzfrequenz (/min)
- Atemfrequenz (/min)
- Oxygenierung (bei  $FiO_2 < 0,5 \rightarrow PaO_2$ ; bei  $FiO_2 \geq 0,5 \rightarrow AaDO_2$  (vgl. Abbildung 59))
- Natrium (mmol/l)
- Kalium (mmol/l)
- Kreatinin (mg/dl)
- Hämatokrit (%)

- Leukozyten (x1000/ $\mu$ l)
- Thrombozyten (x10<sup>3</sup>/  $\mu$ l)
- Bilirubin (mg/dl)
- kreislaufstabilisierende Medikament (Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin ( $\mu$ g/h))
- Diurese ( > 500 ml,  $\leq$  500 ml oder  $\leq$  200 ml)

Zudem wurde, in Zusammenschau aus Laborparametern und Klinik, das Vorliegen eines akuten Nierenversagens mit ja oder nein beantwortet und täglich die Glasgow Coma Scale (GCS) beurteilt, wobei bei sedierten Patienten ein Wert vor Sedierung oder Intubation bestimmt wurde.

Mithilfe der protokollierten Daten wurden danach für Tag 1 bis 10 folgende Scores bestimmt:

- Lung Injury Scores ohne radiologischer Punkte (vgl. Abbildung 1)
- Oxygenations-Index ( $P_{\text{mittel}} \cdot \text{FiO}_2 / \text{PaO}_2$ )
- AECC-Definition (ALI oder ARDS)
- Berlin-Definition (leichtes, moderates oder schweres ARDS)
- SOFA-Score (vgl. Abbildung 60 im Anhang)
- APACHE II-Score (vgl. Abbildung 59 im Anhang)

Dabei wurden der Lung Injury Score, der Oxygenationsindex, die AECC- und Berlin-Definition jeweils aus Parametern zu Beginn des ARDS berechnet. Für den SOFA- und APACHE-II-Score wurden die jeweils schlechtesten Werte innerhalb der ersten 24 Stunden nach ARDS-Beginn zur Berechnung herangezogen.

Zusätzlich wurden bei Patienten, bei denen parallel ein PiCCO-Monitoring durchgeführt wurde, die folgenden von der Arbeitsgruppe „PiCCO“ gemessenen Werte mit freundlicher Genehmigung übernommen:

- ZVK-Einlage (jugulär oder femoral)
- Herzrhythmus (SR oder AA)
- ZVD (mmHg)
- Pulskontur-Herzindex (PCHI (l/min/m<sup>2</sup>))
- SVRI (dyn x sec x cm<sup>-5</sup> x m<sup>2</sup>)
- dPmax (mmHg/s)<sub>SEP</sub>
- GEDI (ml/m<sup>2</sup>)<sub>SEP</sub>
- SVV (L/min/m<sup>2</sup>)

- PPV (%)<sup>[1][2]</sup><sub>SEP</sub>
- ELWI (ml/kg)<sup>[1][2]</sup><sub>SEP</sub>
- SVI (ml/m<sup>2</sup>)
- HI (l/min/m<sup>2</sup>)
- GEF (%)<sup>[1][2]</sup><sub>SEP</sub>
- PVP<sup>[1][2]</sup><sub>SEP</sub>
- CPI (W/m<sup>2</sup>)

Um das Outcome der Patienten zu bewerten, wurden die gesamten Beatmungstage, die beatmungsfreien Tage über 28 Tage, die 28-Tages-, die ICU- und die Krankenhausmortalität sowie die Todesursache (soweit beurteilbar) bestimmt.

Sämtliche dokumentierten und errechneten Daten wurden in einer mithilfe von Microsoft® Excel® für Mac 2011 erstellten Tabelle übersichtlich festgehalten.

### 3.4 Statistische Analyse

Mit dem Ziel folgende Scores und Definitionen, also

- den Lung Injury Score ohne radiologischer Punkte
- den Oxygenations-Index
- die AECC-Definition
- die Berlin-Definition
- den EVLWI
- den SOFA-Score
- den APACHE II-Score

hinsichtlich ihrer prädiktiven Wertigkeit, bezogen auf die 28-Tages-Mortalität, für die jeweiligen Tage nach ARDS-Beginn zu vergleichen, wurden für jeden Tag nach Intubation separate ROC-Analysen durchgeführt.

Numerische Variablen unabhängiger Stichproben wurden hinsichtlich ihrer Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht, kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat-Test.

Zur Beurteilung der separaten Signifikanz einzelner Parameter in einem abschließend gestaltetem Modell wurde eine binäre Regression durchgeführt.

Alle Analysen wurden mithilfe von SPSS 24 von IBM durchgeführt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Das Patientenkollektiv**

#### **4.1.1 Patientencharakteristika und Verteilungen im Gesamtkollektiv**

Insgesamt wurden Daten von 100 konsekutiven ARDS-Patienten dokumentiert. Da für einen Patienten aufgrund frühzeitiger Verlegung in ein anderes Krankenhaus die Information über die 28-Tages-Mortalität fehlt, beziehen sich die folgenden Ergebnisse auf die vollständigen Datensätze von 99 Patienten. Die relevanten Patientendaten werden in Tabelle 1 vorgestellt.

<b>Kategorie</b>	<b>Patientencharakteristika</b>
Alter [Jahre]	62 ± 14
Geschlecht [männlich]	54/99 (54,5%)
Größe [cm]	172 ± 8
Gewicht [kg]	76 ± 14

Tabelle 1: Überblick der Patientendaten

Bei Betrachtung der Verteilung zwischen mildem, moderatem und schwerem ARDS zu Beatmungsbeginn, eingeteilt nach der Berlin-Definition für ARDS, ergibt sich folgendes Bild:

<b>Verteilung an Tag 1 nach der Berlin-Definition</b>	
Mild	50/99 (50,5%)
Moderat	39/99 (39,4%)
Schwer	10/99 (10,1%)

Tabelle 2: Verteilung des ARDS-Schweregrad zu Beobachtungsbeginn nach der Berlin-Definition (n=99)

Bezüglich der Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem ARDS, also zwischen einem direkten oder einem durch eine andere Grunderkrankung verursachten Lungenschaden, zeigte sich folgende Verteilung:

<b>ARDS-Typ</b>	
Primär	40/99 (40,4%)
Sekundär	59/99 (59,6%)

Tabelle 3: Verteilung des ARDS hinsichtlich primär vs. Sekundär (n=99)

Darüber hinaus wurde das Patientenkollektiv in eine Gruppe mit zusätzlicher PiCCO-Messung und eine Gruppe ohne PiCCO-Messung unterteilt. Die Verteilung stellt sich wie folgt dar:

<b>PiCCO-Messung</b>	
Ja	49/99 (49,5%)
Nein	50/99 (50,5%)

Tabelle 4: Verteilung des ARDS hinsichtlich primär vs. Sekundär (n=99)

Die in Tabelle 5 aufgeführten Mittelwerte verschiedener, häufig in der Intensivmedizin eingesetzter Parameter wie dem APACHE-II-Score, dem SOFA-Score, der P/F-Ratio oder dem OI lassen eine erste Beurteilung über Schweregrad und die zu erwartende Mortalität des Kollektivs zu. Diese liegt bei gegebenem APACHE-II- und SOFA-Score zwischen 40-50% (Knaus et al. 1985, Vincent et al. 1998), was den tatsächlichen Ergebnissen in unserem Kollektiv entspricht, wie weiter unten gezeigt wird (vgl. Tabelle 8).

<b>Weitere Parameter</b>	
APACHE-II (n=99)	21,63 ± 7,37
SOFA (n=99)	10,60 ± 4,47
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (n=99)	191 ± 68
OI (n=99)	8,41 ± 6,47

Tabelle 5: Weitere Parameter, die den Schweregrad der Erkrankung wiedergeben

#### 4.1.2 Charakteristika innerhalb verschiedener Subgruppen

a) *Primäres (n=40) vs. sekundäres (n=59) ARDS:*

Wird das Gesamtkollektiv in die Gruppen *primäres ARDS* und *sekundäres ARDS* unterteilt, fällt auf, dass bei ähnlichen APACHE-II-Werten in beiden Gruppen die Subgruppe mit der primär respiratorischen Problematik eine im Vergleich deutlich schlechtere P/F-Ratio und einen deutlich höheren OI aufweist. Das erscheint logisch, da eben diese beiden Parameter Indikatoren für einen Lungenschaden sein können. Ebenso logisch ist auch, dass der SOFA-Score, der verschiedene lungenferne Pathologien in seine Wertung miteinbezieht, in der Gruppe der Patienten mit sekundärem ARDS deutlich höher liegt. Hier ist der Unterschied mit  $p < 0,001$  sogar hoch signifikant.

	Primäres ARDS			Sekundäres ARDS			p-Wert
	Mittelwert	Median	SD	Mittelwert	Median	SD	
APACHE-II-Score	21,13	20,50	7,25	21,97	21,00	7,49	0,528
SOFA-Score	8,48	8,00	4,51	12,03	12,00	3,86	<0,001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	180	176	66	197	202	68	0,253
OI	9,58	7,14	8,41	7,64	5,91	4,71	0,162

Tabelle 6: Mittelwerte und Mediane verschiedener Scores, die den Schweregrad der Erkrankung anzeigen für die Subgruppen *primäres ARDS* und *sekundäres ARDS* an Tag 1

b) *Patienten mit PiCCO-Messung (n=49) vs. Patienten ohne PiCCO-Messung (n=50):*

Unterteilt man das Gesamtkollektiv in Patienten, bei denen eine PiCCO-Messung durchgeführt und Patienten, bei denen keine PiCCO-Messung durchgeführt wurde, zeigen sich – mit Ausnahme des OI, der in beiden Gruppen ähnlich hoch ist – für erstere Subgruppe schlechtere Werte. Die Patienten bei denen eine PiCCO-Messung durchgeführt wurde, sind demnach tendenziell, nicht jedoch signifikant, kränker.

	Patienten mit PiCCO			Patienten ohne PiCCO			p-Wert
	Mittelwert	Median	SD	Mittelwert	Median	SD	
APACHE-II-Score	22,24	21,22	7,702	21,02	20,50	7,05	0,456
SOFA-Score	11,45	12,00	4,58	9,76	9,00	4,24	0,070
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	188	176	62	195	203	73	0,398
OI	8,41	4,578	4,40	8,41	5,94	8,02	0,116

Tabelle 7: Mittelwerte und Mediane verschiedener Scores, die den Schweregrad der Erkrankung anzeigen für Patienten mit und Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 1

#### 4.2 28-Tages-Mortalität

Im folgenden Abschnitt soll nun ein Augenmerk auf die 28-Tages-Mortalität im Gesamtkollektiv sowie den einzelnen Untergruppen gelegt werden.

Hier zeigt sich für die 28-Tages-Mortalität ein Wert von 40,4%, was den in epidemiologischen Studien beschriebenen Werten entspricht (Villar et al. 2011, Bellani et al. 2016).

	28d-Mortalität
<b>Gesamtkollektiv</b>	40/99 (40,4%)

Tabelle 8: 28-Tages-Mortalität unter 99 Patienten (n=99)

Schlüsselt man die Mortalitätsanalyse für die jeweiligen ARDS-Schweregrade auf, zeigt sich, dass gerade bei Patienten mit schwerem ARDS viel Raum zur Therapieoptimierung gegeben ist. Eine dieser Therapieoptionen kann z.B. die zuvor beschriebene, extrakorporale Membranoxygenierung sein.



ARDS-Schweregrad	28d-Mortalität
Mild	15/50 (30%)
Moderat	15/39 (38,5%)
Schwer	10/10 (100%)

Tabelle 9: 28-Tages-Mortalität je Schweregrad nach der Berlin-Definition (n=99)

Betrachtet man nun die Verteilung der 28-Tages-Mortalität hinsichtlich der ursprünglichen Indikation, also nach primärem und sekundärem ARDS, zeigt sich, dass diese in der Gruppe der Patienten mit sekundären ARDS höher liegt, wobei der Unterschied nicht signifikant ist.

Dennoch kann durch die erkennbare Tendenz postuliert werden, dass nicht die Lungenpathologie als solche, sondern die Begleiterkrankungen primär über die Prognose entscheiden.

ARDS-Typ			
	Primär	Sekundär	p-Wert
28-d-Mortalität	14/40 (35%)	26/59 (44,1%)	0,367

Tabelle 10: 28-Tages-Mortalität nach ARDS-Typ (n=99)

Vergleicht man nun die 28-Tages-Mortalität des Patientenkollektivs, bei dem eine PiCCO-Messung durchgeführt wurde mit dem Kollektiv ohne PiCCO-Messung, zeigt sich bei letzterem eine deutlich höhere Mortalität. Bei fehlender Signifikanz kann jedoch lediglich von einer Tendenz gesprochen werden, die darauf hindeutet, dass durch eine PiCCO-Messung ein besseres Patientenmonitoring erreicht werden kann.

PiCCO-Messung			
	Ja	Nein	p-Wert
28-d-Mortalität	16/49 (32,7%)	24/50 (48%)	0,120

Tabelle 11: 28-Tages-Mortalität bei Patientin mit PiCCO-Messung vs. ohne PiCCO-Messung

### 4.3 Prädiktive Aussagekraft einzelner Parameter berechnet durch ROC-Analysen

Im Folgenden wird die prädiktive Aussagekraft der einzelnen Parameter bezüglich der 28-Tages-Mortalität betrachtet. Hierfür wurden separate ROC-Analysen für die einzelnen Parameter und Tage nach Beatmungsbeginn durchgeführt.

Die *Receiver Operating Characteristic Analyse* (ROC-Analyse) ist dabei ein statistisches Mittel, mit dessen Hilfe festgestellt werden soll, inwieweit ein Ereignis durch ein anderes, z.B. einen Score oder Parameter, vorhergesagt werden kann. Um die prädiktive Vorhersagekraft zu beurteilen, wird dabei die *area under the curve* (AUC) zu Hilfe genommen, also die Fläche unter der Kurve, die durch Sensitivität und Spezifität des untersuchten Scores oder Parameters bestimmt wird. Die Sensitivität wird hier definiert als richtig vorhergesagte positive Ereignisse unter allen positiven Ereignissen (Richtig-Positiv-Rate). Je höher sie ist, desto sicherer kann man sein, sämtliche positive Ereignisse auch berücksichtigt zu haben.

Im Gegensatz dazu ist die Spezifität definiert als richtig vorhergesagte negative Ereignisse unter allen negativen Ereignissen (Richtig-Negativ-Rate). Sie gibt also an, wie genau man ausschließlich die Ereignisse ausgewählt hat, die ausgewählt werden sollten.

Um eine gute Vorhersagekraft zu erreichen, sollte daher also sowohl auf eine hohe Sensitivität als auch auf eine hohe Spezifität geachtet werden.

Trägt man nun für jeden Wert eines untersuchten Parameters die jeweilige Sensitivität auf der y-Achse gegen 1-Spezifität auf der x-Achse auf, erhält man als Verbindungslinie dieser Punkte als graphisches Äquivalent eine ROC-Kurve. Sie besagt letztlich: je größer die AUC dieser ROC-Kurve, desto besser die prädiktive Aussage eines Parameters. (Metz 1978, Hanley und McNeil 1982)

#### 4.3.1 Prädiktion der 28-Tages Mortalität verschiedener Parameter im Gesamtkollektiv

##### a) Tag 1:

*Murray-Score, Berlin- und AECC-Definition sowie Oxygenations-Index (OI) (n=99):*

Zuerst sollen der Murray-Score ohne radiologische Punkte, die Berlin- und AECC-Definition sowie der Oxygenations-Index (OI) miteinander verglichen werden. Die größte Fläche unter der Kurve zeigt sich dabei für den OI (AUC=0,689, 95% Konfidenzintervall: 0,576-0,801,  $p < 0,01$ ), gefolgt von der Berlin-Definition (AUC=0,664, 95% Konfidenzintervall: 0,551-0,777,  $p < 0,01$ ). Sowohl der OI als auch die Berlin-Definition sind dabei signifikant. Nicht signifikant sind hingegen die AECC-Definition (AUC=0,614, 95% Konfidenzintervall: 0,501-0,728,  $p = 0,055$ ) sowie der Murray-Score (AUC=0,562, 95% Konfidenzintervall: 0,441-0,683,  $p = 0,296$ ) (vgl. Abbildung 5 und Tabelle 12).

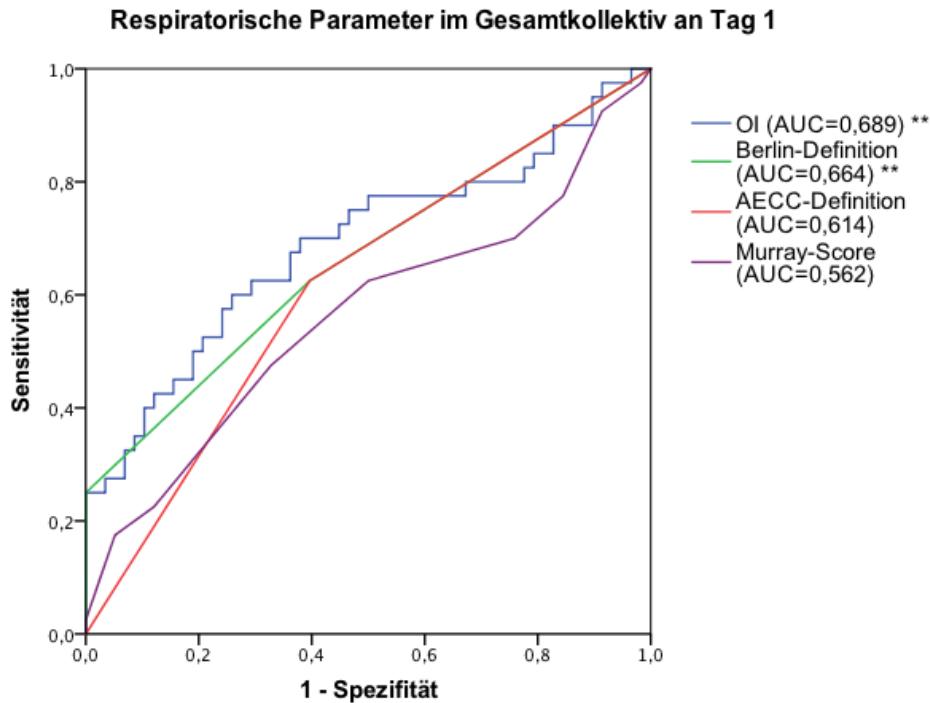


Abbildung 5: Prädiktive Vorhersagekraft respiratorischer Parameter an Tag 1 (n=99)  
 (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Oxygenations-Index	,689	,057	,002	,576	,801
Berlin-Definition	,664	,058	,006	,551	,777
AECC-Definition	,614	,058	,055	,501	,728
Murray-Score	,562	,062	,296	,441	,683

Tabelle 12: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=99)

*SOFA- und APACHE-II-Score (n=99):*

Schaut man sich nun den SOFA- und APACHE-II-Score bezüglich ihrer prädiktiven Wertigkeit an Tag 1 hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität an, zeigt sich für den SOFA- (AUC=0,763, 95% Konfidenzintervall: 0,669-0,856, p<0,01) eine deutlich größere Fläche unter der Kurve als für den APACHE-II-Score (AUC=0,666, 95% Konfidenzintervall: 0,559-0,776, p<0,01).

Beide Scores sind dabei signifikant in ihrer Aussagekraft. Verglichen mit den respiratorischen Parametern zeigt der OI eine größere AUC als der APACHE-II-Score (0,689 vs. 0,666).

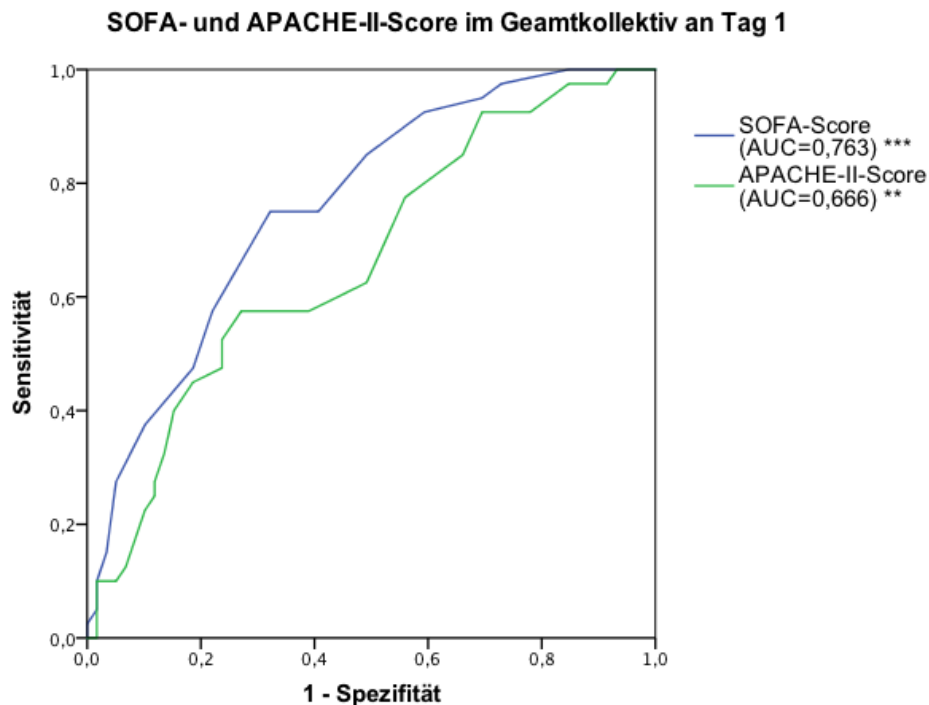


Abbildung 6: Prädiktive Vorhersagkraft SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 1 (n=99) ( $p < 0,05$  \*,  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,763	,047	,000	,669	,856
APACHE-II-Score	,666	,055	,005	,559	,776

Tabelle 13: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für SOFA- und APACHE-II-Score (n=99)

**b) Tag 2:**

*Murray-Score, Berlin- und AECC-Definition sowie Oxygenations-Index (OI) (n=92):*

Betrachtet man die AUCs der respiratorischen Parameter an Tag 2, fällt auf, dass diese für die Berlin-Definition (AUC=0,644, 95% Konfidenzintervall: 0,526-0,762,  $p=0,021$ ) und den

OI (AUC=0,632, 95% Konfidenzintervall: 0,513-0,752, p=0,034) kleiner werden und die Signifikanz sinkt. Die AECC-Definition (AUC=0,620, 95% Konfidenzintervall: 0,502-0,739, p=0,054) vergrößert ihre AUCs leicht, ist an Tag 2 jedoch knapp nicht signifikant, genau wie der Murray-Score (AUC=0,582, 95% Konfidenzintervall: 0,459-0,704, p=0,192), der erneut nicht signifikant ist bezüglich der Mortalitätsvorhersage.

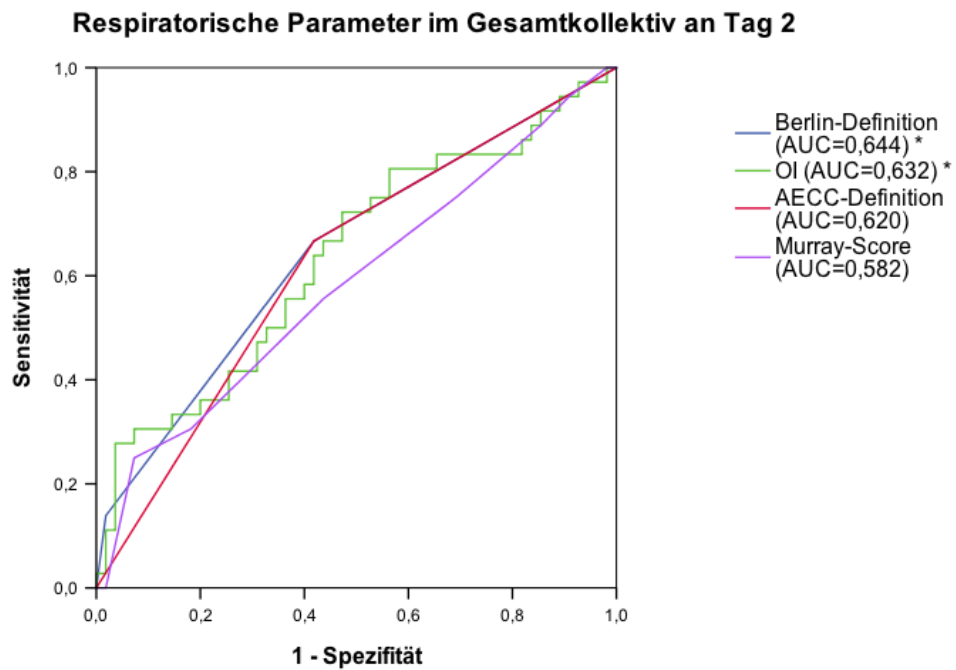


Abbildung 7: Prädiktive Vorhersagekraft respiratorischer Parameter an Tag 2 (n=92) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Berlin-Definition	,644	,060	,021	,526	,762
Oxygenations-Index	,632	,061	,034	,513	,752
AECC-Definition	,620	,060	,054	,502	,739
Murray-Score	,582	,062	,192	,459	,704

Tabelle 14: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=92)

**SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 2 (n=92):**

Im Gegensatz dazu vergrößern sich die AUCs von SOFA- und APACHE-II-Score im Vergleich zum ersten Tag. Dabei liegt, wie an Tag 1, die AUC des SOFA- (AUC=0,780, 95% Konfidenzintervall: 0,686-0,875,  $p < 0,001$ ) deutlich über der des APACHE-II-Score (AUC=0,680, 95% Konfidenzintervall: 0,570-0,790,  $p < 0,01$ ). Beide Scores sind signifikant bezüglich der Vorhersage der 28-Tages-Mortalität.

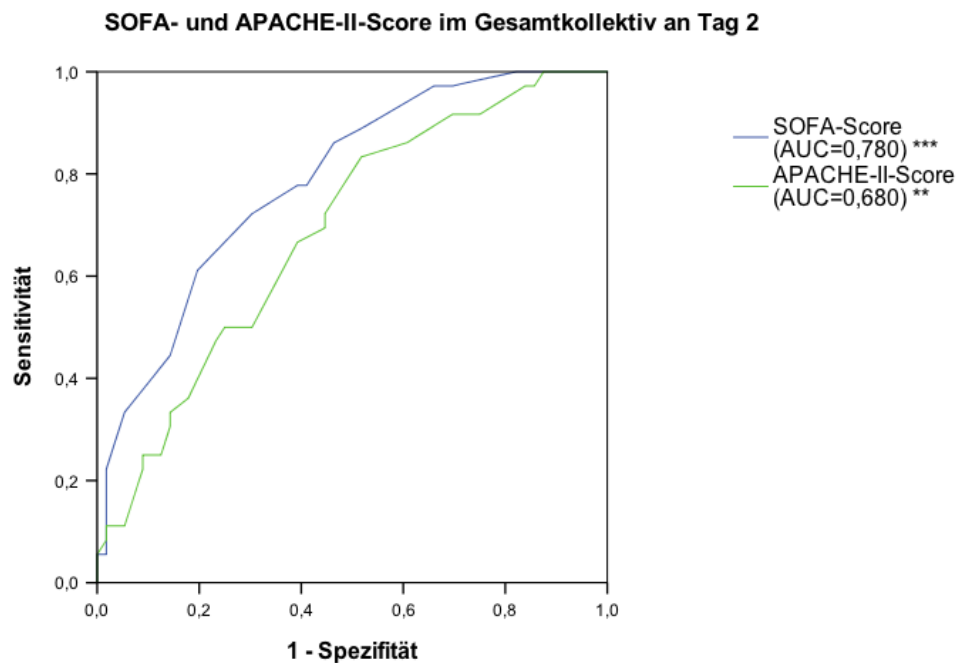


Abbildung 8: Prädiktive Vorhersagkraft SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 2 (n=92) ( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,780	,047	,000	,686	,875
APACHE-II-Score	,680	,055	,004	,570	,790

Tabelle 15: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für SOFA- und APACHE-II-Score (n=92)

**c) Tag 3:**

*Murray-Score, Berlin- und AECC-Definition sowie OI (n=80):*

An Tag 3 sagt, anders als an den Tagen zuvor, keiner der respiratorischen Parameter die 28-Tages-Mortalität signifikant voraus.

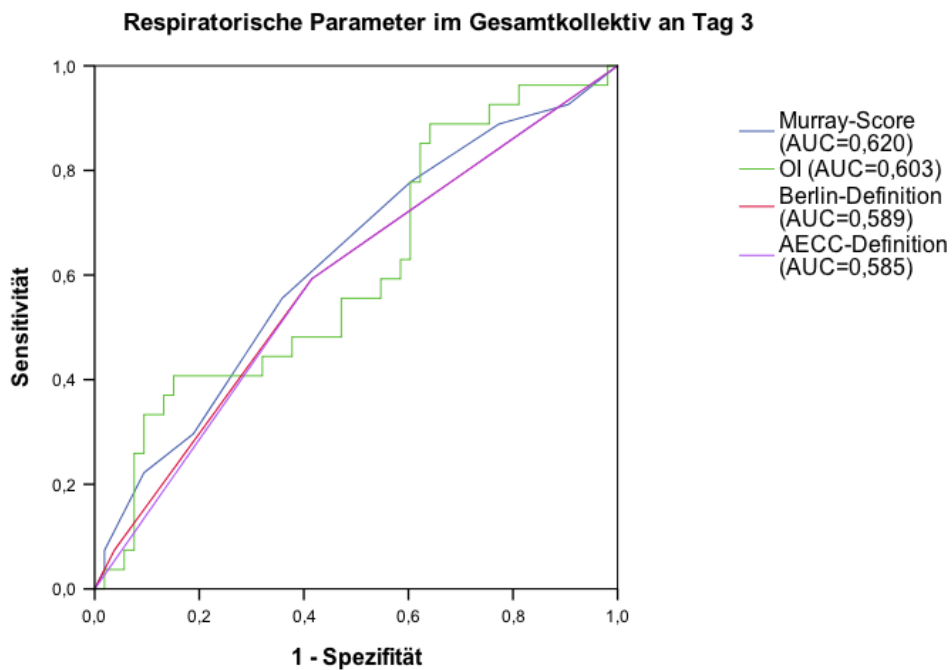


Abbildung 9: Prädiktive Vorhersagekraft respiratorischer Parameter an Tag 3 (n=80)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Murray-Score	,620	,067	,082	,489	,751
OI	,609	,067	,134	,470	,736
Berlin-Definition	,593	,068	,196	,456	,722
AECC-Definition	,589	,068	,219	,452	,718

Tabelle 16: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag für OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=80)

*SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 3 (n=80):*

Im Gegensatz zu den respiratorischen Parametern zeigen sich sowohl der SOFA-Score (AUC=0,796, 95% KI: 0,696-0,895,  $p < 0,001$ ) als auch der APACHE-II-Score (AUC=0,684, 95% KI: 0,563-0,806,  $p < 0,01$ ) in ihren AUCs und ihrer Signifikanz stabil.

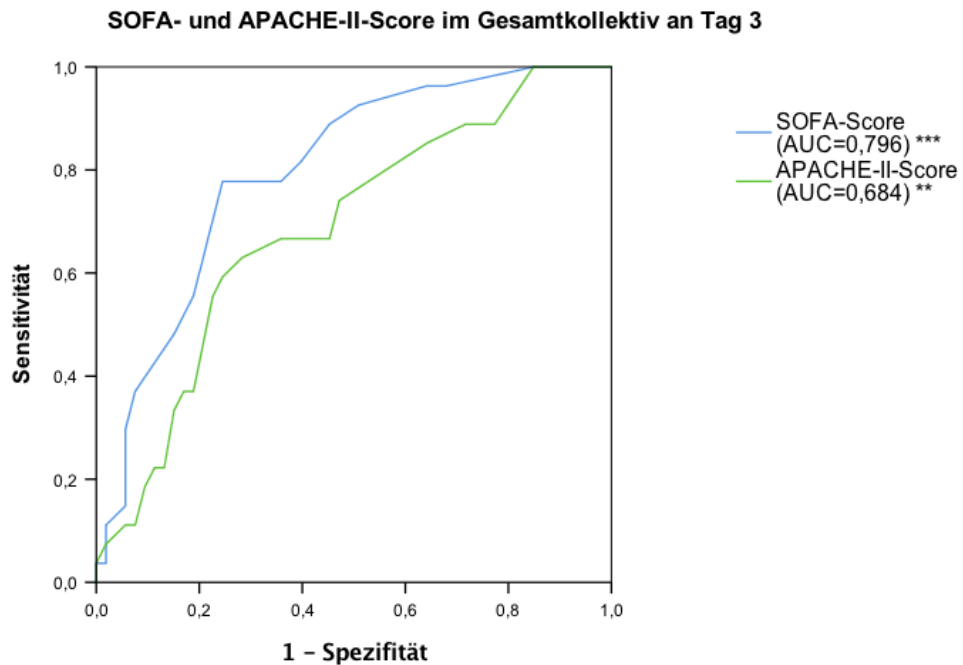


Abbildung 10: Prädiktive Vorhersagkraft SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 3 (n=80) ( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,796	,050	,000	,696	,895
APACHE-II-Score	,684	,062	,008	,562	,806

Tabelle 17: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für SOFA- und APACHE-II-Score (n=80)



**d) Tag 4**

SOFA-, APACHE-II-, Murray-Score, Berlin- und AECC-Definition sowie OI (n=75):

Das Bild an Tag 4 gleicht dem von Tag 3. Keiner der respiratorischen Parameter sagt die 28-Tages-Mortalität signifikant voraus. Im Gegensatz dazu zeigen der SOFA- und APACHE-II-Score nahezu identische AUCs (0,790 respektive 0,674) und sind in ihrer Aussage wie am Vortag signifikant ( $p < 0,001$  respektive  $p = 0,015$ ).

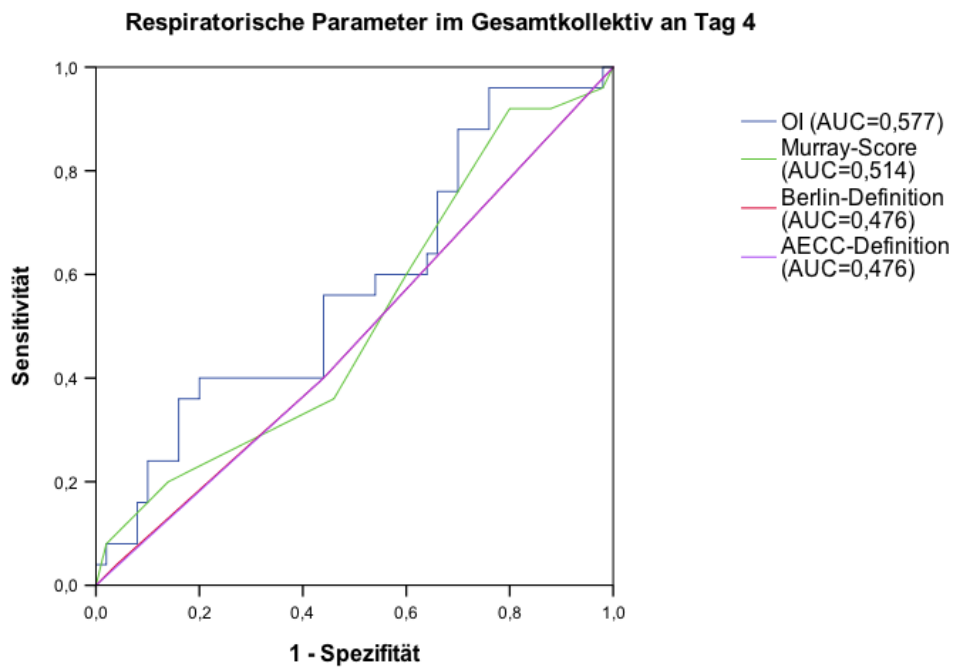


Abbildung 11: Prädiktive Vorhersagekraft respiratorischer Parameter an Tag 4 (n=75)

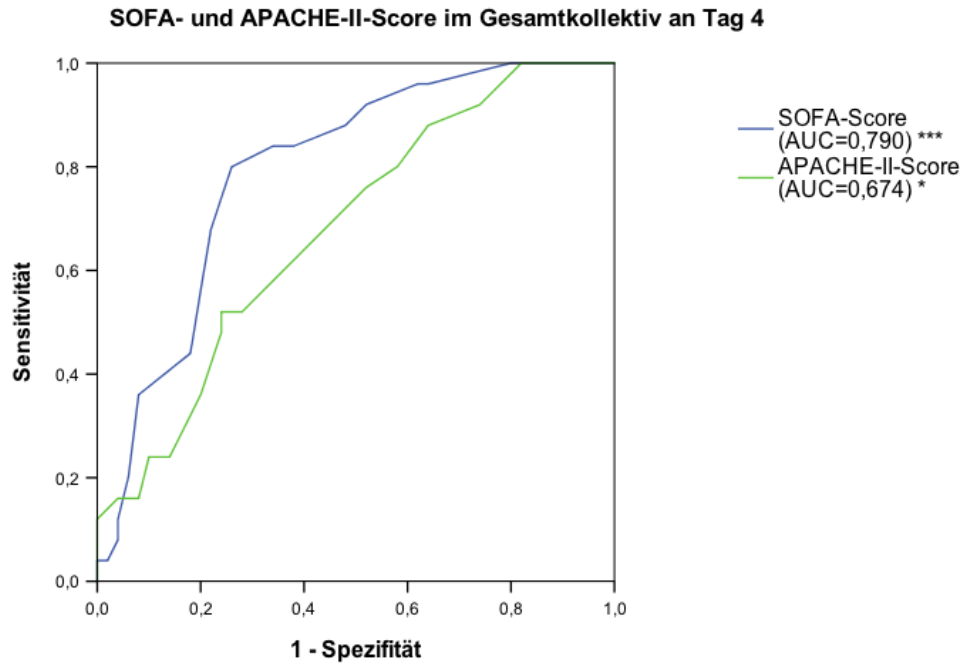


Abbildung 12: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 4 (n=75) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,790	,052	,000	,686	,894
APACHE-II-Score	,674	,063	,015	,549	,800
Oxygenations-Index	,577	,071	,280	,439	,716
Murray-Score	,514	,071	,841	,375	,654
Berlin-Definition	,476	,071	,740	,337	,616
AECC-Definition	,476	,071	,732	,336	,615

Tabelle 18: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für OI, Berlin-, AECC-Definition, Murray-, SOFA- und APACHE-II-Score (n=75)

**e) Zusammenfassung:**

Mit Blick auf die zusammenfassende Darstellung in Abbildung 13 und den Tabelle 19 und 20, lässt sich festhalten, dass der SOFA-Score die beste prädiktive Vorhersagekraft aller Scores besitzt (AUC Mittelwert=0,782). An Tag 1 sagt der OI die 28-Tages-Mortalität jedoch besser voraus als der APACHE-II-Score und alle anderen respiratorischen Parameter. Auch ansonsten zeigte der OI die größte prädiktive Vorhersagekraft unter den respiratorischen Parametern (AUC Mittelwert=0,625). Des Weiteren zeigt sich deutlich, dass sich die AUCs der zwei klassischen Intensiv-Scores - SOFA und APACHE-II - im Verlauf über die

Tage vergrößern, die Vorhersage im Verlauf also besser wird, wobei zwischen Tag 3 und 4 ein Plateau erreicht wird. Im Gegensatz dazu verlieren die respiratorischen Parameter über die Tage an prädiktiver Vorhersagekraft, was sich zum einen an kleiner werdenden AUCs, zum anderen aber auch an fehlender Signifikanz zeigt. Die besten Vorhersagewerte errechnen sich für die respiratorischen Parameter dabei an Tag 1 (AUC Mittelwert=0,632) und Tag 2 (AUC Mittelwert=0,620).

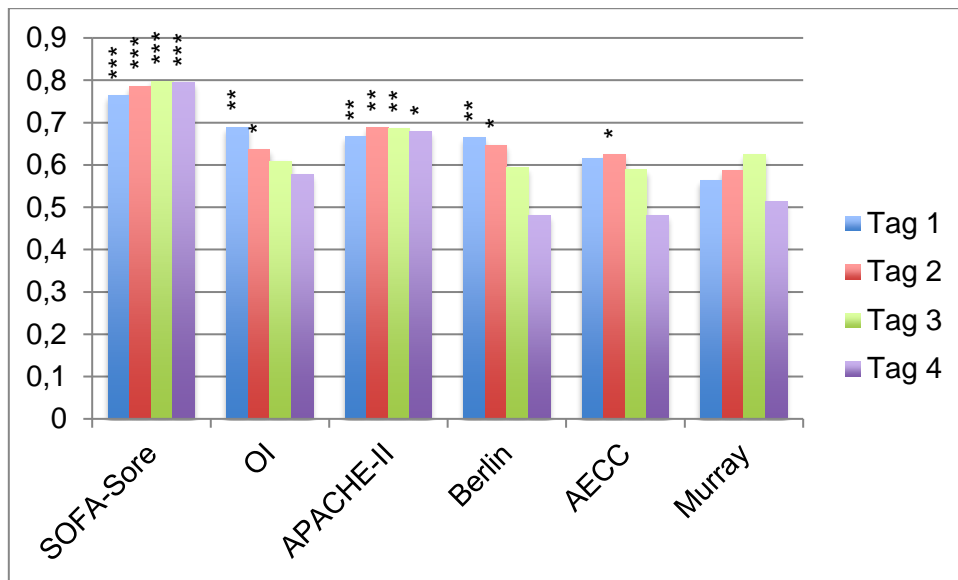


Abbildung 13: Zusammenfassung der ROC-AUCs im Gesamtkollektiv (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC				AUC Mittelwert
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	
OI	0,689 **	0,632 *	0,603	0,577	0,625
Berlin	0,664 **	0,644 *	0,589	0,476	0,593
AECC	0,614	0,620	0,585	0,476	0,574
Murray	0,562	0,586	0,620	0,514	0,577
AUC Mittelwert	0,632	0,620	0,599	0,513	

Tabelle 19: ROC-AUC Zusammenfassung für die respiratorischen Parameter für die Tage 1-4 im Gesamtkollektiv

	AUC				
Parameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	AUC Mittelwert
SOFA-Score	0,763 ***	0,780 ***	0,796 ***	0,790 ***	0,782
APACHE-II	0,666 **	0,680 **	0,684 **	0,674 *	0,676
AUC Mittelwert	0,715	0,730	0,740	0,732	

Tabelle 20: ROC-AUC Zusammenfassung für SOFA- und APACHE-II-Score für die Tage 1-4 im Gesamtkollektiv

Dass der Verlauf der prädiktiven Vorhersagekraft für SOFA- und APACHE-II-Score über die vier Tage stabil und tendenziell eher leicht besser wird, im Gegensatz dazu die AUCs für die respiratorischen Parameter ab Tag 3 – mit Ausnahme des Murray-Score – kleiner werden, lässt sich besonders deutlich an Abbildung 14 nachvollziehen.

Graphischer Verlauf der ROC-AUCs verschiedener Parameter über 4 Tage im Gesamtkollektiv

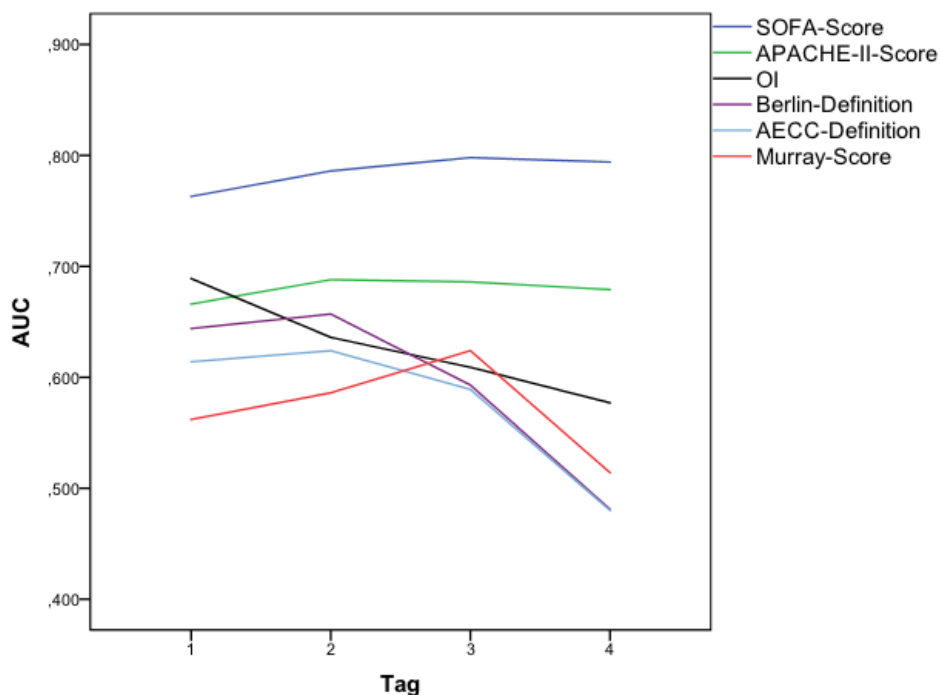


Abbildung 14: Graphischer Verlauf der ROC-AUCs im Gesamtkollektiv

Abschließend zu diesem Kapitel soll noch ein Blick auf entsprechende Cut-Off-Werte für die einzelnen Parameter und deren jeweilige Spezifität und Sensitivität geworfen werden.

Theoretische Grundlage ist dabei die Tatsache, dass jedem Punkt auf einer ROC-Kurve, also jedem Wert eines Parameters, eine Sensitivität, d.h. die Anzahl der richtigerweise positiven aus allen positiven Ereignissen und eine Spezifität, also die Anzahl der richtigerweise negativen aus allen negativen Ereignissen, zugeordnet wird.

Dabei zeichnet sich ein besonders guter, trennscharfer Cut-Off-Wert sowohl durch eine möglichst hohe Spezifität als auch durch eine möglichst große Sensitivität aus. (Metz 1978, Hanley und McNeil 1982)

Hierbei liegt es immer im Ermessen des Entscheiders, ob ein Vorhersageparameter nun besonders sensitiv, also alle betroffenen Patienten erfassend, oder besonders spezifisch, also nur die auch tatsächlich betroffenen Patienten erfassend, gewählt wird.

Als Entscheidungshilfe kann dabei der Youden-Index dienen, der angibt, bei welchem Trennwert die Sensitivität und Spezifität die höchste Summe bilden und sich als

$\text{Youden-Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$  berechnet. (Youden 1950)

Betrachtet man nun die ausgewählten Trennwerte in Tabelle 21, zeigen sich vor allem für den SOFA-Score und hier besonders an den Tagen 3 und 4 die besten Ergebnisse. Sowohl für die Sensitivität als auch die Spezifität werden an diesen Tagen Werte erreicht, die an die 80% heranreichen. Bei allen anderen Parametern wird der Entscheider vor das Problem gestellt, dass eine hohe Sensitivität mit einer niedrigeren Spezifität einhergeht und umgekehrt.

<b>Ausgewählte Cut-Off Werte im Gesamtkollektiv</b>					
<b>Tag</b>	<b>Parameter</b>	<b>Cut-Off</b>	<b>Sensitivität [%]</b>	<b>Spezifität [%]</b>	<b>Youden-Index</b>
<b>1</b>	SOFA-Score	11,5	75	67,8	0,428
	APACHE-II	22,5	57,7	72,9	0,304
	OI	7,1	60	74,1	0,341
	Murray-Score	6,5	47,5	67,2	0,147
<b>2</b>	SOFA-Score	11,5	72,2	69,6	0,418
	APACHE-II	17,5	83,3	48,2	0,315
	OI	4,8	80,6	43,6	0,242
	Murray-Score	5,5	55,6	56,4	0,120

<b>3</b>	SOFA-Score	11,5	77,8	75,5	0,533
	APACHE-II	23,5	59,3	75,5	0,348
	OI	8,3	40,7	84,9	0,256
	Murray-Score	5,5	55,6	64,2	0,198
<b>4</b>	SOFA-Score	11,5	80	74	0,54
	APACHE-II	23,5	52	76	0,28
	OI	7,85	40	80	0,2
	Murray-Score	3,5	92	20	0,12

Tabelle 21: Ausgewählte Trennwerte für verschiedene Parameter im Gesamtkollektiv

#### 4.3.2 Prädiktion der 28-Tages Mortalität verschiedener Parameter bei Patienten unterteilt in primäres und sekundäres ARDS

Im folgenden Abschnitt wird nicht das Gesamtkollektiv betrachtet, sondern die Patienten nach der ARDS-Entität - also primärem und sekundärem ARDS - in zwei Subgruppen unterteilt, die separat analysiert werden.

##### a) Tag 1:

*APACHE-II-, SOFA-Score und respiratorische Parameter für Patienten mit primärem ARDS an Tag 1 (n=39):*

Es fällt auf, dass bei Patienten mit primärem ARDS, der APACHE-II-Score (AUC=0,869, 95% KI: 0,740-0,997,  $p < 0,001$ ) die größte AUC zeigt, vor dem SOFA-Score (AUC=0,836, 95% KI: 0,709-0,962,  $p < 0,01$ ) und den respiratorischen Parametern, unter denen die Berlin-Definition (AUC=0,813, 95% KI: 0,666-0,959,  $p < 0,01$ ) knapp vor dem OI (AUC=0,797, 95% KI: 0,647-0,9947,  $p < 0,01$ ), der AECC-Definition (AUC=0,749, 95% KI: 0,589-0,908,  $p < 0,05$ ) und dem Murray-Score (AUC=0,691, 95% KI: 0,505-0,878,  $p = 0,05$ ) liegt. Dabei sind alle Parameter, bis auf den Murray-Score, hochgradig signifikant in ihrer Aussage bezüglich der 28-Tages-Mortalität.

**SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorische Parameter bei Patienten mit primärem ARDS an Tag 1**

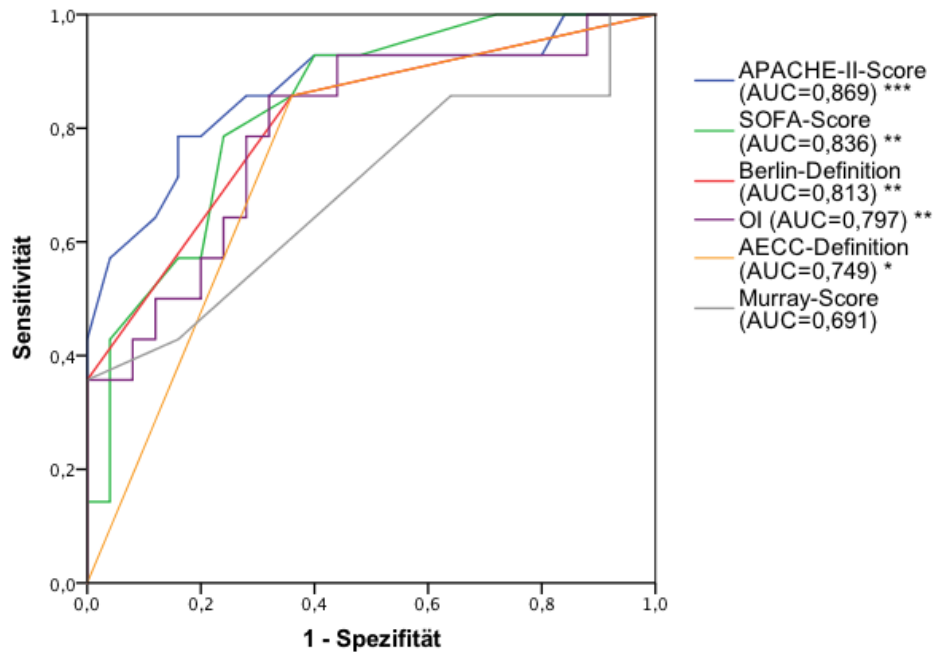


Abbildung 15: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten mit primärem ARDS an Tag 1 (n=40) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
APACHE-II-Score	,869	,065	,000	,740	,997
SOFA-Score	,836	,065	,001	,709	,962
Berlin-Definition	,813	,075	,001	,666	,959
OI	,797	,077	,002	,647	,947
AECC-Definition	,749	,081	,011	,589	,908
Murray-Score	,691	,095	,050	,505	,878

Tabelle 22: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für ausgewählte Parameter bei Patienten mit primärem ARDS (n=40)

*APACHE-II-, SOFA-Score und respiratorische Parameter für Patienten mit sekundärem ARDS an Tag 1 (n=59):*

Für Patienten mit sekundärem ARDS ist lediglich der SOFA-Score (AUC=0,724, 95% KI: 0,593-0,855, p=0,003) signifikant. Die AUC ist jedoch deutlich kleiner als die bei Patienten

mit primärem ARDS. Die klassischen respiratorischen Parameter sind in ihrer Aussagekraft kaum besser als der Zufall, was wenig verwundert, da es sich in dieser Subgruppe um Patienten mit sekundärem, also nicht primär durch eine Lungenpathologie ausgelöstes ARDS handelt.

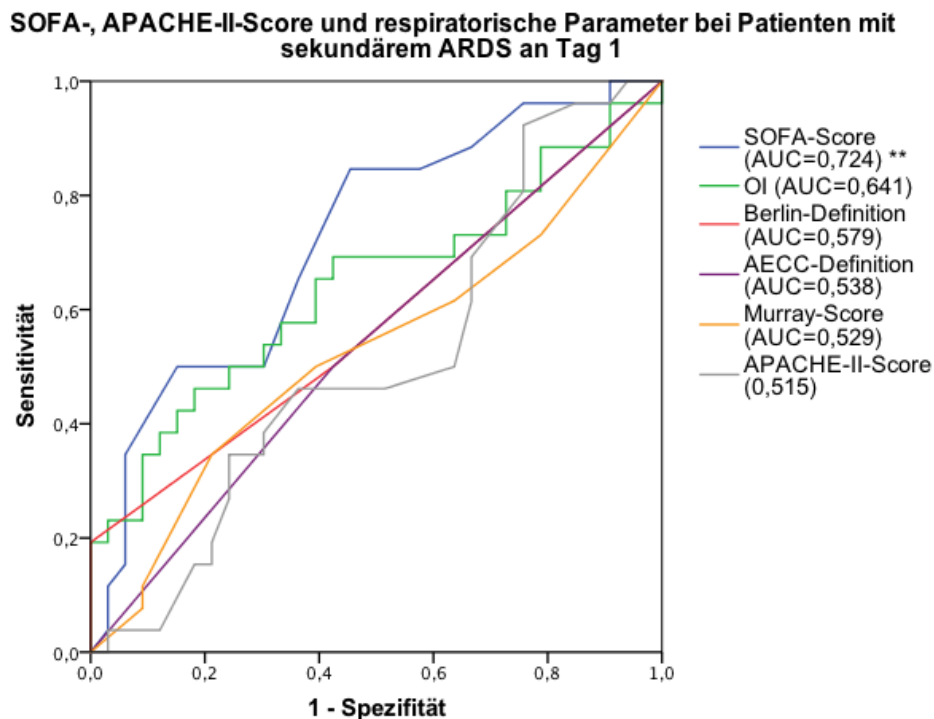


Abbildung 16: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten mit sekundärem ARDS an Tag 1 (n=59)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,724	,067	,003	,593	,855
OI	,641	,075	,065	,493	,789
Berlin-Definition	,579	,077	,303	,428	,730
AECC-Definition	,538	,076	,620	,389	,687
Murray-Score	,529	,078	,703	,376	,682
APACHE-II-Score	,515	,077	,843	,365	,665

Tabelle 23: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für ausgewählte Parameter bei Patienten mit sekundärem ARDS (n=59)



**b) Tag 2:**

*APACHE-II-, SOFA-Score und respiratorische Parameter für Patienten mit primärem ARDS an Tag 2 (n=34):*

Am zweiten Tag bestätigt sich das Bild von Tag 1. SOFA- und APACHE-Score zeigen die größten AUCs (0,858 respektive 0,854), die vergleichbar sind mit denen von Tag 1 (SOFA-Score: 0,836 vs. 0,858; APACHE-II-Score: 0,869 vs. 0,854). Alle Parameter, mit Ausnahme des OI ( $p=0,056$ ), sind signifikant. Jedoch sind die AUCs der respiratorischen Parameter, bis auf die des Murray-Scores, kleiner als an Tag 1, was für eine schlechtere prädiktive Vorhersagekraft an Tag 2 spricht (Berlin-Definition: 0,813 vs. 0,746; AECC-Definition: 0,749 vs. 0,712; OI: 0,797 vs. 0,701, Murray-Score: 0,691 vs. 0,712).

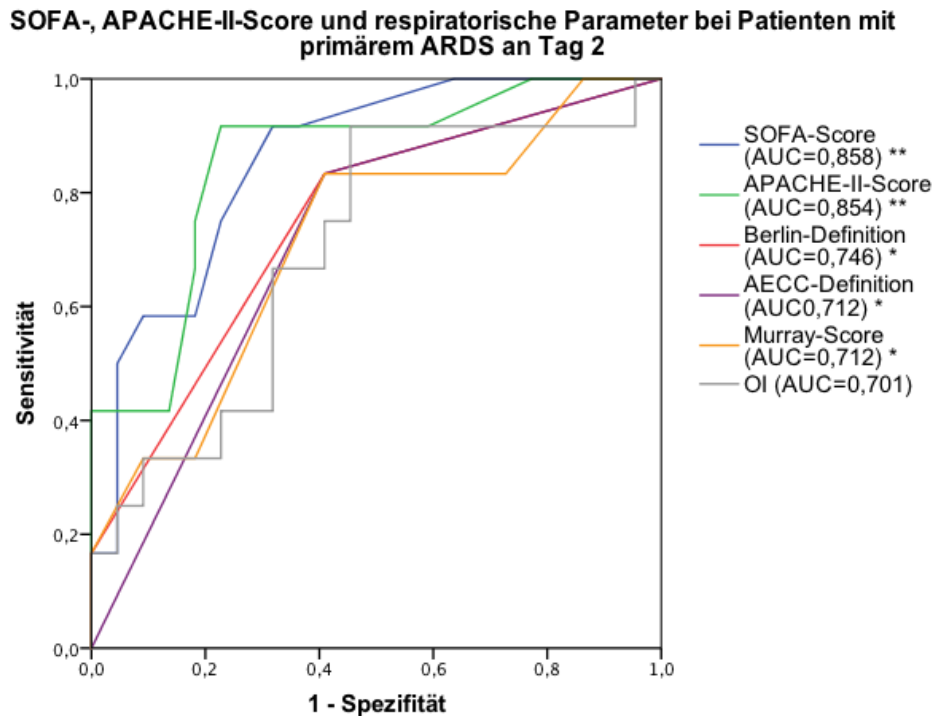


Abbildung 17: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten mit primärem ARDS an Tag 2 (n=34)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,858	,064	,001	,733	,983
APACHE-II-Score	,854	,069	,001	,718	,990
Berlin-Definition	,746	,089	,019	,571	,921
AECC-Definition	,712	,092	,044	,532	,892
Murray-Score	,712	,094	,044	,527	,897
OI	,701	,096	,056	,513	,888

Tabelle 24: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für ausgewählte Parameter bei Patienten mit primärem ARDS (n=34)

*APACHE-II-, SOFA-Score und respiratorische Parameter für Patienten mit sekundärem ARDS an Tag 2 (n=56):*

Für Patienten mit sekundärem ARDS ist, wie bereits an Tag 1, an Tag 2 der Beobachtung lediglich der SOFA-Score (AUC=0,740, 95% KI: 0,610-0,870,  $p < 0,01$ ) signifikant in seiner Aussage bezüglich der 28-Tages-Mortalität. Alle anderen Parameter sind nicht signifikant und verfehlen einen Wert für  $p < 0,05$  deutlich.

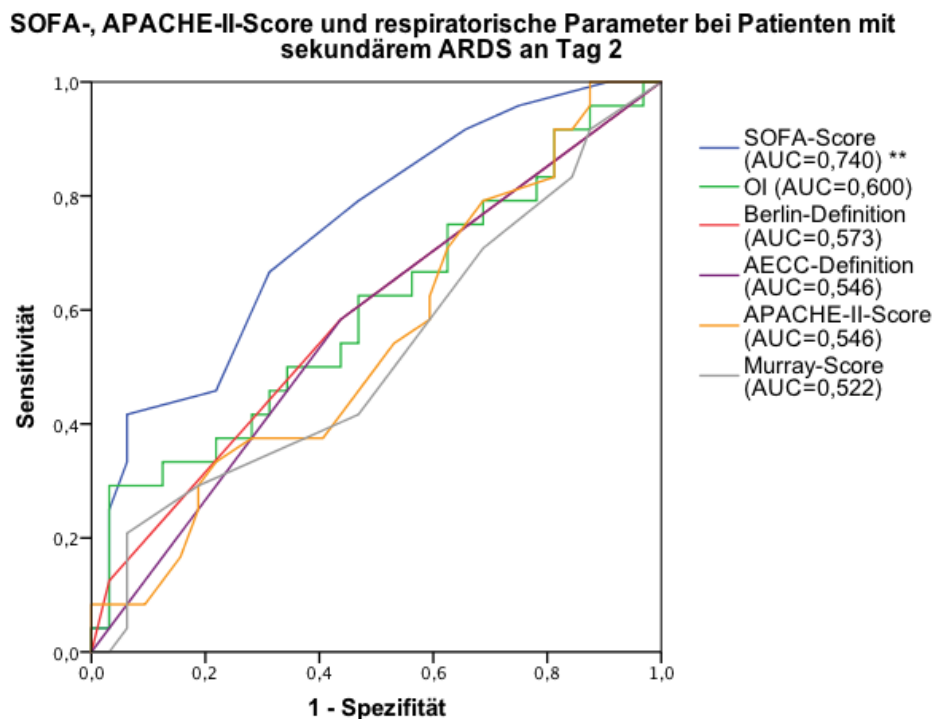


Abbildung 18: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten mit sekundärem ARDS an Tag 2 (n=56)

Parameter	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,740	,066	,002	,610	,870
OI	,600	,078	,202	,447	,754
Berlin-Definition	,591	,078	,246	,439	,744
AECC-Definition	,573	,078	,354	,420	,725
APACHE-II-Score	,546	,078	,562	,393	,699
Murray-Score	,522	,080	,778	,366	,679

Tabelle 25: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für ausgewählte Parameter bei Patienten mit sekundärem ARDS (n=56)

**c) Tag 3 und 4:**

*APACHE-II-, SOFA-Score und respiratorische Parameter für Patienten mit primärem ARDS an Tag 3 (n=34) und Tag 4 (n=32) und sekundärem ARDS an Tag 3 (n=45) und Tag 4 (n=42):*

Für Patienten mit primärem ARDS sind lediglich der SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 3 (0,844 respektive 0,864) und 4 (0,855 respektive 0,843) signifikant, die respiratorischen Parameter sind es nicht mehr. Betrachtet man die Patienten mit sekundärem ARDS, zeichnet sich ein vergleichbares Bild zu den vorangegangenen Tagen. Lediglich der SOFA-Score sagt in dieser Subgruppe die 28-Tages-Mortalität (Tag 3: 0,779 und p=0,02; Tag 4: 0,752 und p=0,07) signifikant voraus.

**SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorische Parameter bei Patienten mit primärem ARDS an Tag 3**

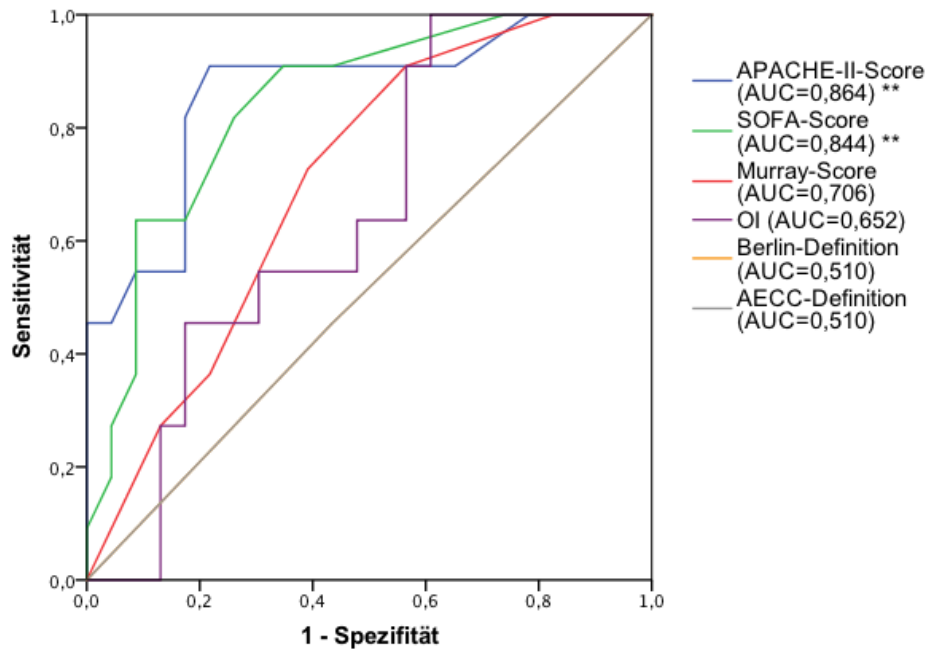


Abbildung 19: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischen Parametern bei Patienten mit primärem ARDS an Tag 3 (n=34) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
APACHE-II-Score	,864	,071	,001	,724	1,000
SOFA-Score	,844	,070	,001	,707	,981
Murray-Score	,706	,090	,056	,530	,881
OI	,652	,095	,156	,466	,838
Berlin-Definition	,510	,107	,927	,299	,720
AECC-Definition	,510	,107	,927	,299	,720

Tabelle 26: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für Patienten mit primärem ARDS (n=34)

**SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorische Parameter bei Patienten mit sekundärem ARDS an Tag 3**

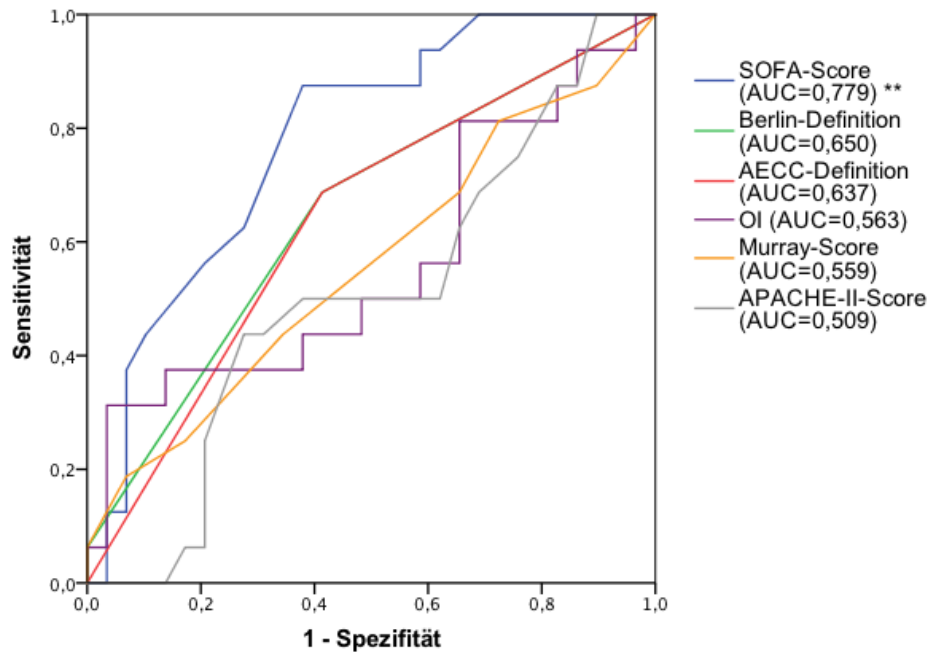


Abbildung 20: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischen Parametern bei Patienten mit sekundärem ARDS an Tag 3 (n=45) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	Fläche	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,779	,069	,002	,643	,915
Berlin-Definition	,650	,087	,099	,480	,820
AECC-Definition	,637	,087	,132	,467	,807
OI	,563	,096	,492	,375	,750
Murray-Score	,559	,093	,514	,378	,741
APACHE-II-Score	,509	,091	,924	,331	,686

Tabelle 27: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für Patienten mit sekundärem ARDS (n=45)

**SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorische Parameter bei Patienten mit primärem ARDS an Tag 4**

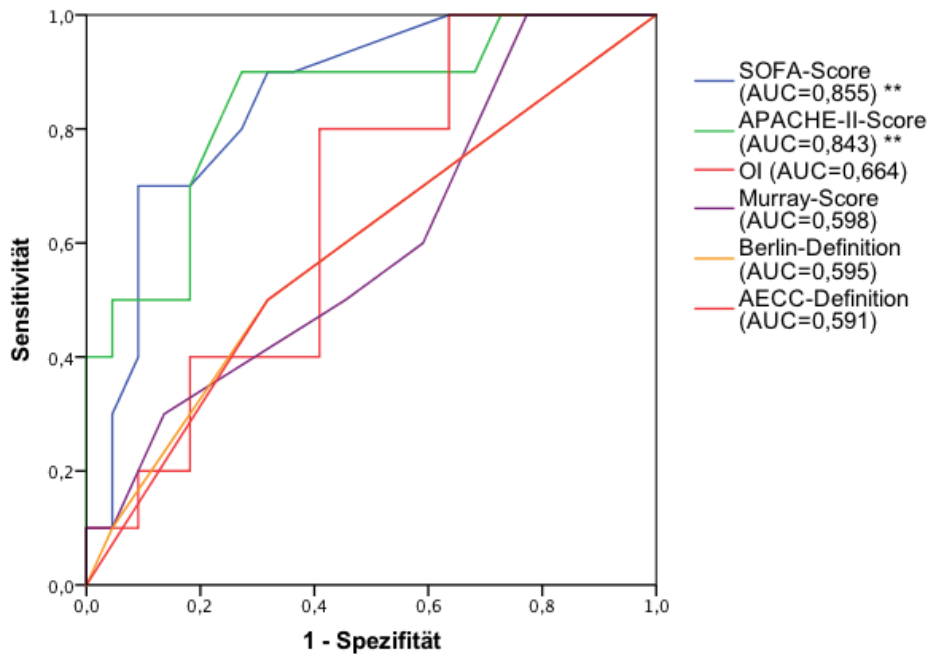


Abbildung 21: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischen Parametern bei Patienten mit primärem ARDS an Tag 4 (n=32) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,855	,069	,002	,720	,990
APACHE-II-Score	,843	,078	,002	,691	,995
OI	,664	,098	,143	,472	,855
Murray-Score	,598	,108	,382	,386	,809
Berlin-Definition	,595	,112	,393	,376	,814
AECC-Definition	,591	,111	,416	,373	,809

Tabelle 28: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für Patienten mit primärem ARDS (n=32)

**SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorische Parameter bei Patienten mit sekundärem ARDS an Tag 4**

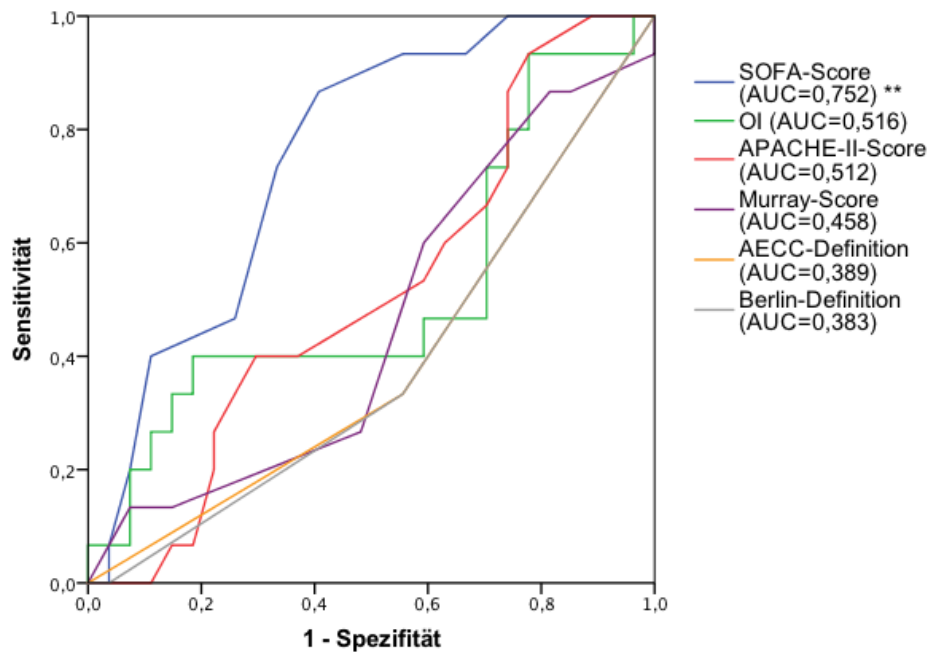


Abbildung 22: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischen Parametern bei Patienten mit sekundärem ARDS an Tag 4 (n=42) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,752	,075	,007	,605	,899
OI	,516	,100	,865	,321	,711
APACHE-II-Score	,512	,091	,896	,333	,691
Murray-Score	,458	,093	,655	,275	,641
AECC-Definition	,389	,091	,238	,210	,567
Berlin-Definition	,383	,090	,212	,207	,559

Tabelle 29: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für Patienten mit sekundärem ARDS (n=42)

**d) Zusammenfassung:**

Mit Blick auf die Zusammenfassung der ROC-AUCs in Abbildung 23 und Tabelle 30 fällt der Unterschied in der prädiktiven Vorhersagekraft der jeweiligen Parameter zwischen Patienten mit primärem und sekundärem ARDS auf. Sind es in der ersten Gruppe vor allem

der APACHE-II- und SOFA-Score sowie an den ersten beiden Tagen auch die respiratorischen Parameter, die die 28-Tages-Mortalität signifikant vorhersagen, ist es in der Gruppe der Patienten mit sekundärem ARDS lediglich der SOFA-Score, der die Mortalität zuverlässig vorhersagt.

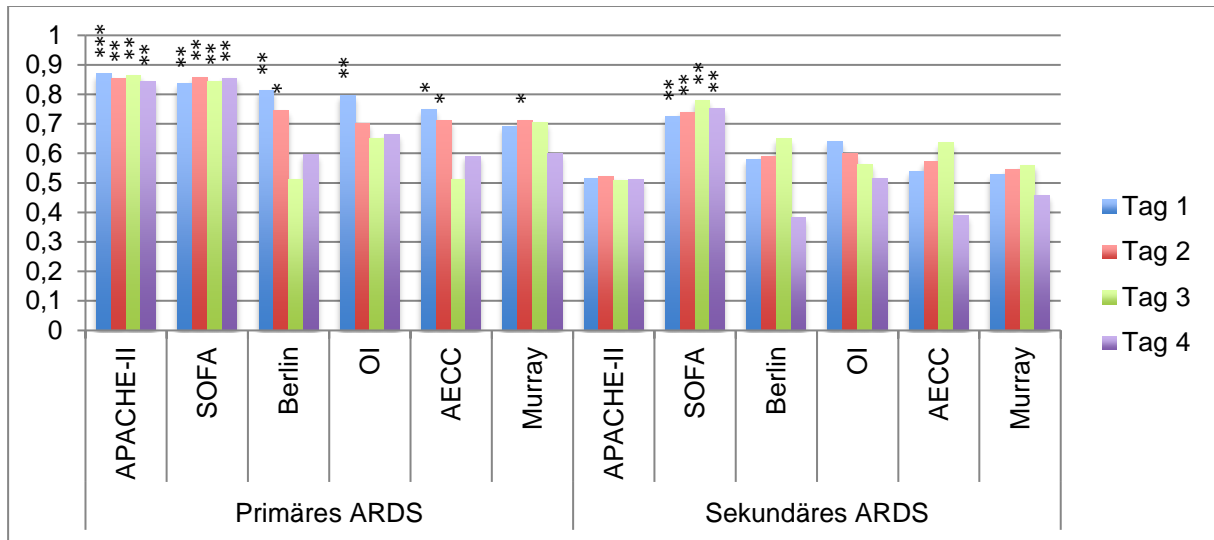


Abbildung 23: Zusammenfassung der ROC-AUCs bei Patienten mit primärem und sekundärem ARDS (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC							
	Primäres ARDS				Sekundäres ARDS			
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
APACHE-II	0,869 ***	0,854 **	0,864 **	0,843 **	0,515	0,522	0,509	0,512
SOFA	0,836 **	0,858 **	0,844 **	0,855 **	0,724 **	0,740 **	0,779 **	0,752 **
Berlin	0,813 **	0,746 *	0,51	0,595	0,579	0,591	0,65	0,383
OI	0,797 **	0,701	0,652	0,664	0,641 *	0,6	0,563	0,516
AECC	0,749 *	0,712 *	0,51	0,591	0,538	0,573	0,637	0,389
Murray	0,691	0,712 *	0,706	0,598	0,529	0,546	0,559	0,458

Tabelle 30: Thermoplot der ROC-AUC für SOFA-, APACHE-II-Score und die respiratorischen Parameter für die Tage 1-4 bei Patienten mit primärem und sekundärem ARDS



Auch in den Subgruppen primäres und sekundäres ARDS soll ein Blick auf die Trennwerte geworfen werden. Hier fällt auf, dass in der Gruppe der Patienten mit primärem ARDS (vgl. Tabelle 31) vor allem der APACHE-II-Score in Kombination von Sensitivität und Spezifität zu überzeugen weiß, beispielsweise mit einer Sensitivität von 78,6% und Spezifität von 84% an Tag 1 bei einem Cut-Off-Wert von 23. Aber auch der SOFA-Score und mit Abstrichen der OI zeigen annehmbare Werte. In der Gruppe der Patienten mit sekundärem ARDS erreicht keiner der Parameter annähernd so gute Trennwerte (vgl. Tabelle 32). Der Parameter, der in dieser Subgruppe noch die vergleichsweise besten Ergebnisse liefert, ist der SOFA-Score an Tag 3 mit einer Sensitivität und Spezifität von 87,5% respektive 62,1% bei einem Cut-Off-Wert von 11,5.

<b>Ausgewählte Cut-Off Werte bei Patienten mit primärem ARDS</b>					
<b>Tag</b>	<b>Parameter</b>	<b>Cut-Off</b>	<b>Sensitivität [%]</b>	<b>Spezifität [%]</b>	<b>Youden-Index</b>
<b>1</b>	APACHE-II	23	78,6	84	0,626
	SOFA-Score	8,5	78,6	76	0,546
	OI	7,07	85,7	68	0,537
	Murray-Score	6,5	71,4	52	0,234
<b>2</b>	APACHE-II	21,5	91,7	77,3	0,690
	SOFA-Score	8	75	77,3	0,523
	OI	6,16	66,7	68,2	0,349
	Murray-Score	5,5	83,3	59,1	0,424
<b>3</b>	APACHE-II	21,5	90,9	78,3	0,692
	SOFA-Score	8	81,8	73,9	0,557
	OI	6,85	54,5	69,6	0,241
	Murray-Score	5,5	72,7	60,9	0,336
<b>4</b>	APACHE-II	20	90	72,7	0,627
	SOFA-Score	11	70	90,9	0,609
	OI	5,83	80	59,1	0,391
	Murray-Score	5,5	50	54,5	0,045

Tabellen 31: Cut-Off-Werte für Patienten mit primärem ARDS

Ausgewählte Cut-Off Werte für Patienten mit sekundärem ARDS					
Tag	Parameter	Cut-Off	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Youden-Index
1	SOFA-Score	14,5	50	84,8	0,348
	OI	5,57	69,2	57,6	0,268
	Murray-Score	5,5	50	60,6	0,106
	APACHE-II	22,5	46,2	63,6	0,098
2	SOFA-Score	12,5	66,7	68,7	0,354
	OI	5,68	62,5	53,1	0,156
	Murray-Score	6,5	29,2	81,2	0,104
	APACHE-II	25,5	33,3	78,1	0,114
3	SOFA-Score	11,5	87,5	62,1	0,496
	OI	8,10	37,5	86,2	0,237
	Murray-Score	5,5	43,8	65,5	0,093
	APACHE-II	24,5	43,8	72,4	0,162
4	SOFA-Score	11,5	86,7	59,3	0,46
	OI	7,85	40	81,5	0,215
	Murray-Score	4,5	60	40,7	0,007
	APACHE-II	24	40	0,704	0,104

Tabellen 32: Cut-Off-Werte für Patienten mit sekundärem ARDS

#### 4.3.3 Prädiktion der 28-Tages Mortalität bei Patienten mit gegenüber Patienten ohne PiCCO-Messung

##### a) Tag 1:

*EVLWI, OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=49):*

Bei 49 der 100 Patienten konnten über eine PiCCO-Messung zusätzliche Parameter bestimmt werden, darunter auch der extravaskuläre Lungenwasser-Index (EVLWI). Betrachtet man nun in der ROC-Analyse die Flächen unter der Kurve, zeigt an Tag 1 der OI (AUC=0,789, 95% KI: 0,647-0,931,  $p < 0,01$ ) die größte AUC, allerdings dicht gefolgt vom EVLWI (AUC=0,712, 95% KI: 0,562-0,862,  $p = 0,018$ ). Knapp dahinter reiht sich die Berlin-

Definition (AUC=0,697, 95% KI: 0,535-0,860, p=0,027) ein. Alle drei Parameter sind dabei in ihrer Aussagekraft signifikant. Deutlich kleinere AUCs zeigen sowohl der Murray-Score (AUC=0,659, 95% KI: 0,499-0,819, p=0,075) als auch die AECC-Definition (AUC=0,656, 95% KI: 0,494-0,819, p=0,80), die beide nicht signifikant sind.

**EVLWI und respiratorische Parameter bei Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 1**

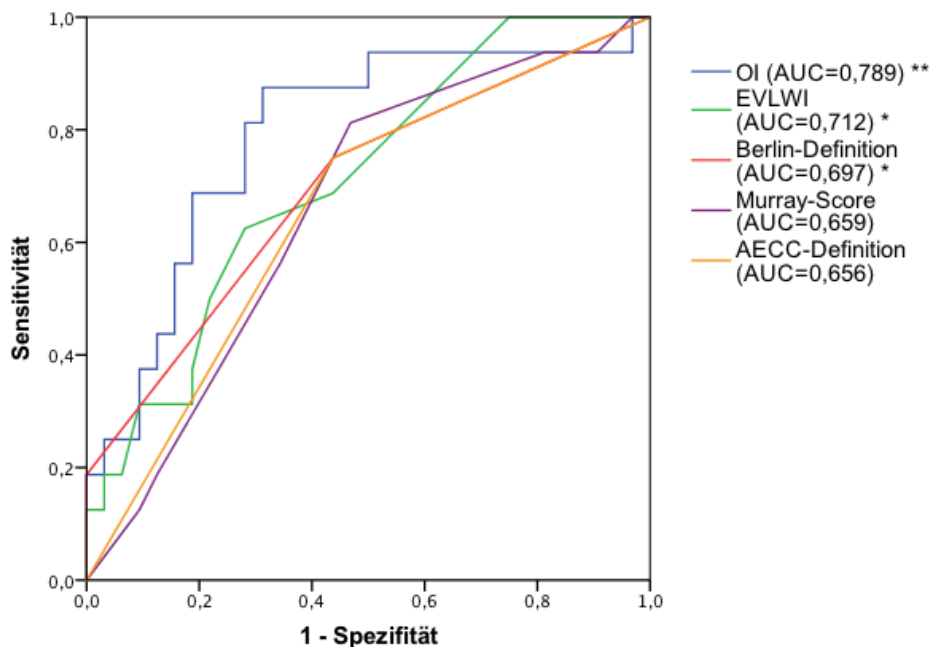


Abbildung 24: Prädiktive Vorhersagkraft EVLWI, OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score an Tag 1 (n=49) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Oxygenations-Index	,789	,073	,001	,647	,931
EVLWI	,712	,076	,018	,562	,862
Berlin-Definition	,697	,083	,027	,535	,860
Murray-Score	,659	,081	,075	,499	,819
AECC-Definition	,656	,083	,080	,494	,819

Tabelle 33: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für OI, EVLWI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=49)

In einer binären Regressionsanalyse hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität für die respiratorischen Parameter inklusive EVLWI über die ersten 4 Tage der Beobachtung zeigten sich lediglich der OI ( $p=0,006$ ) und der EVLWI ( $p=0,007$ ) unabhängig assoziiert mit der 28-Tages Mortalität. Interessanterweise fanden sich ähnliche B- (-0,124 und -0,105), Wald- (7,435 und 7,294) und p-Werte ( $p=0,006$  und  $p=0,007$ ) für den OI und EVLWI (vgl. Tabelle 34). Dies lässt den Schluss zu, dass einfache Multiplikation (OI\*EVLWI) oder Addition (OI+EVLWI) beider Parameter eine ähnliche prädiktive Vorhersagkraft besitzen wie komplexere Prädiktionsmodelle. In der Folge sollen nun diese einfachen Modelle mit in die Analyse einbezogen werden.

	Parameter	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	Signifikanz	Exp(B)
Schritt 1 <sup>a</sup>	OI	-0,153	0,078	3,867	0,049	0,858
	Berlin-Definition	-0,339	0,452	,562	0,454	0,713
	AECC-Definition	0,721	0,603	1,432	0,231	2,057
	Murray-Score	-0,010	0,158	,004	0,949	0,990
	EVLWI	-0,107	0,040	7,337	0,007	0,898
	Konstante	2,676	0,867	9,522	0,002	14,529
Schritt 2 <sup>a</sup>	OI	-0,156	0,064	5,972	0,015	0,856
	Berlin-Definition	-0,334	0,445	,562	0,453	0,716
	AECC-Definition	0,714	0,592	1,452	0,228	2,042
	EVLWI	-0,107	0,039	7,398	0,007	0,898
	Konstante	2,641	0,669	15,577	0,000	14,023
Schritt 3 <sup>a</sup>	OI	-0,163	0,062	6,884	0,009	0,849
	AECC-Definition	0,479	0,499	,921	0,337	1,615
	EVLWI	-0,109	0,040	7,621	0,006	0,897
	Konstante	2,549	0,656	15,079	0,000	12,790
Schritt 4 <sup>a</sup>	OI	-0,124	0,045	7,435	0,006	0,883
	EVLWI	-0,105	0,039	7,294	0,007	0,900
	Konstante	2,917	0,542	28,983	0,000	18,488

Tabelle 34: Binäre Regressionsanalyse hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität für die respiratorischen Parameter und EVLWI

*OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 1 (n=49):*

Multipliziert man bei Patienten mit PiCCO-Messung den OI (%) mit dem EVLWI, zeigt sich in der ROC-Analyse eine Fläche unter der Kurve von 0,816 (AUC=0,816, 95% KI: 0,677-0,955,  $p<0,001$ ). Addiert man den OI (%) mit dem EVLWI beträgt die AUC 0,801 (AUC=0,801, 95% KI: 0,662-0,940,  $p<0,01$ ). Beide AUCs sind damit größer als die Flächen

für den SOFA- (AUC=0,774, 95% KI: 0,637-0,912,  $p<0,01$ ) und den APACHE-II-Score (AUC=0,627, 95% KI: 0,459-0,795,  $p=0,155$ ), wobei letzterer in der Vorhersage nicht signifikant ist.

**OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score für Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 1**

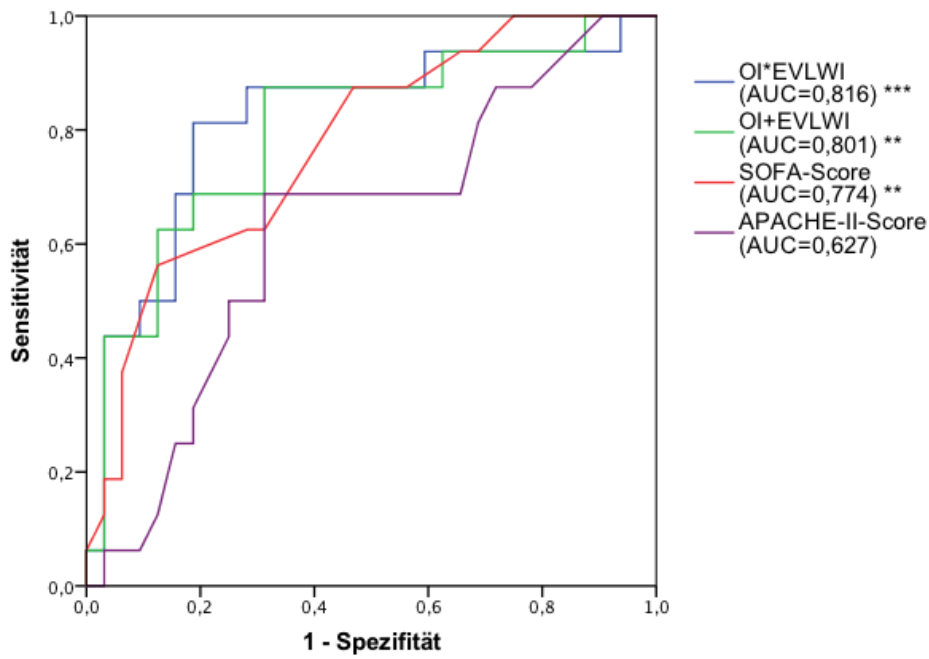


Abbildung 25: Prädiktive Vorhersagekraft von OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 1 (n=49) ( $p<0,05$  \*;  $p<0,01$  \*\*;  $p<0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
OI*EVLWI	,816	,071	,000	,677	,955
OI+EVLWI	,801	,071	,001	,662	,940
SOFA-Score	,774	,070	,002	,637	,912
APACHE-II-Score	,627	,086	,155	,459	,795

Tabelle 35: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score (n=49)

*APACHE-II-, SOFA-Score und respiratorische Parameter für Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 1 (n=50):*

Betrachtet man ausschließlich die Patienten, bei denen keine PiCCO-Messung durchgeführt wurde, zeigen lediglich der SOFA- (AUC=0,819, 95% KI: 0,701-0,937,  $p<0,001$ ) und

APACHE-II-Score (AUC=0,723, 95% KI: 0,581-0,865,  $p < 0,01$ ) signifikante Ergebnisse in der Vorhersage. Für sämtliche respiratorische Parameter gilt dies nicht.

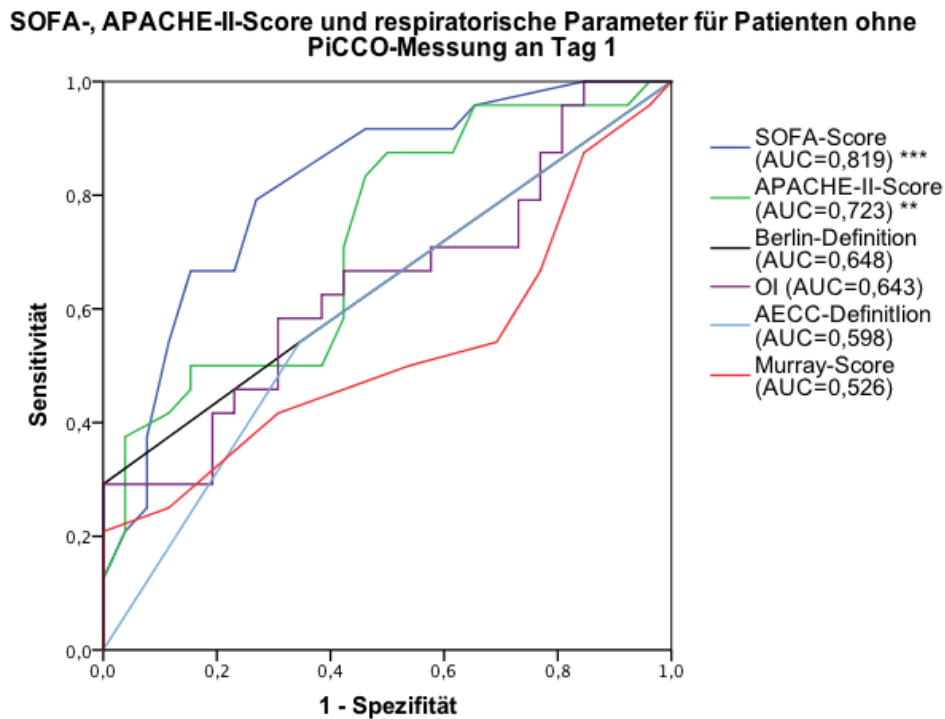


Abbildung 26: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischen Parametern bei Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 1 (n=50) ( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,819	,060	,000	,701	,937
APACHE-II-Score	,723	,072	,007	,581	,865
Berlin-Definition	,648	,079	,072	,492	,804
OI	,643	,079	,084	,487	,798
AECC-Definition	,598	,081	,236	,439	,757
Murray-Score	,526	,085	,756	,359	,693

Tabelle 36: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für SOFA- und APACHE-II-Score sowie respiratorische Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung (n=50)

**b) Tag 2:**

*EVLWI, OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=46):*

Die ROC-Analyse an Tag 2 für die 46 Patienten mit PiCCO-Messung ergibt für den EVLWI (AUC=0,786, 95% KI: 0,653-0,919, p=0,001) die mit Abstand größte Fläche unter der Kurve. Es folgen der OI (AUC=0,734, 95% KI: 0,558-0,880, p=0,09), die Berlin-Definition (AUC=0,683, 95% KI: 0,518-0,847, p=0,041) und der Murray-Score (AUC=0,675, 95% KI: 0,513-0,838, p=0,049). Die schlechtesten Werte liefert die AECC-Definition (AUC=0,646, 95% KI: 0,481-0,811, p=0,101), die im Gegensatz zu allen anderen Parametern, bezüglich eines Signifikanzniveaus von  $p < 0,05$ , als einzige nicht signifikant ist.

**EVLWI und respiratorische Parameter bei Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 2**

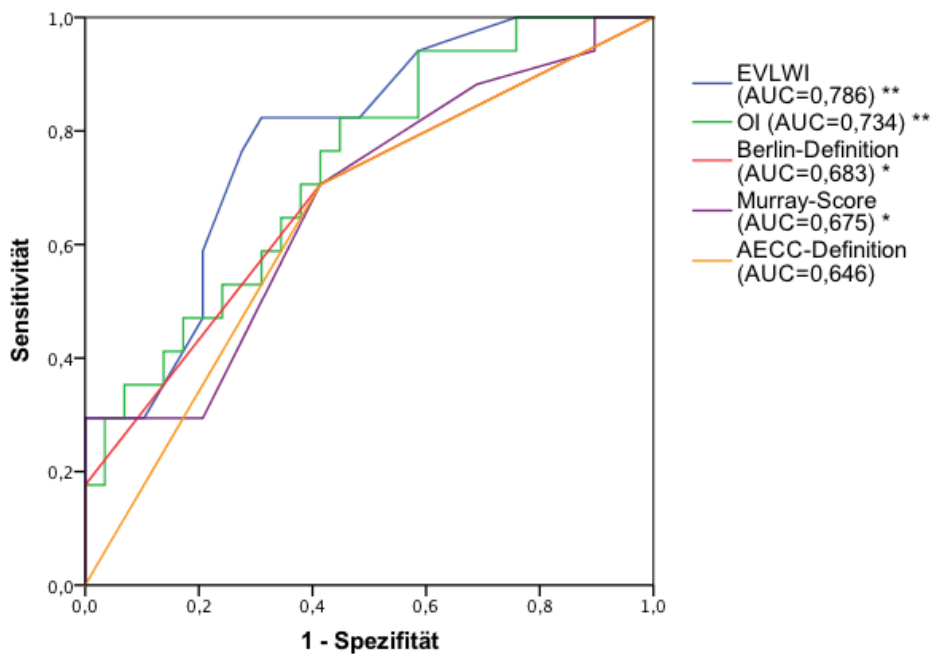


Abbildung 27: Prädiktive Vorhersagkraft EVLWI, OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score an Tag 2 (n=46) ( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
EVLWI	,786	,068	,001	,653	,919
OI	,734	,074	,009	,588	,880
Berlin-Definition	,683	,084	,041	,518	,847
Murray-Score	,675	,083	,049	,513	,838
AECC-Definition	,646	,084	,101	,481	,811

Tabelle 37: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für OI, EVLWI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=46)

*OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 2 (n=46):*

An Tag 2 zeigt sich in der ROC-Analyse ein ähnliches Bild wie am ersten Beobachtungstag. Die größte AUC errechnet sich hier für den OI+EVLWI (AUC=0,824, 95% KI: 0,705-0,942,  $p < 0,001$ ), die noch größer ist als an Tag 1 (AUC=0,801). Knapp dahinter folgt die Kombination aus OI\*EVLWI (AUC=0,822, 95% KI: 0,704-0,939,  $p < 0,001$ ). Ebenfalls signifikant ist der SOFA-Score (AUC=0,775, 95% KI: 0,638-0,912,  $p < 0,01$ ). Der APACHE-II-Score (AUC=0,614, 95% KI: 0,451-0,776,  $p = 0,203$ ) ist wie an Tag 1 erneut nicht signifikant ( $p = 0,203$ ).

**OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score für Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 2**

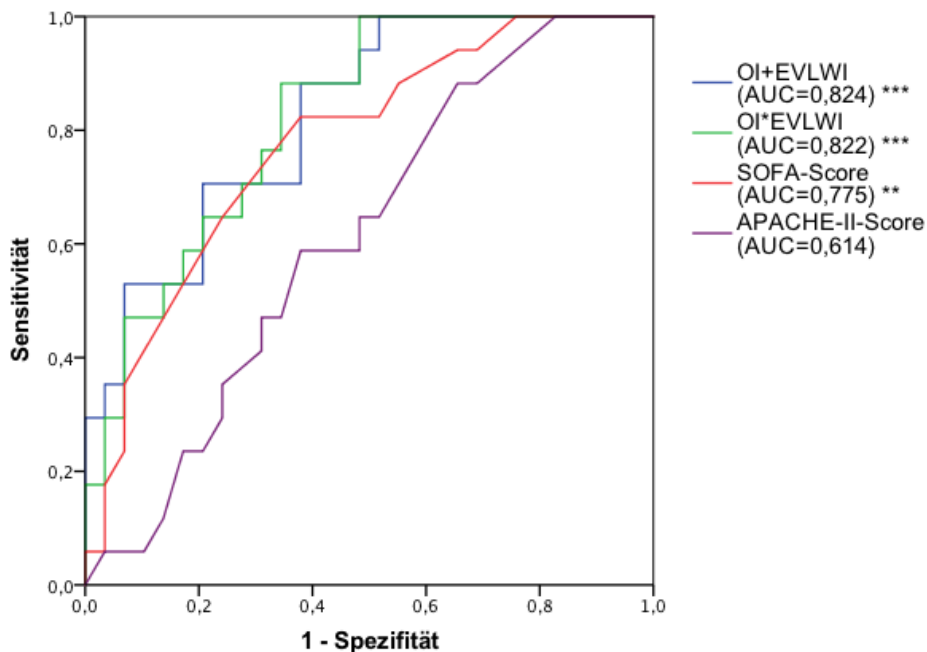


Abbildung 28: Prädiktive Vorhersagekraft von OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 2 (n=46) ( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)



Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
OI+EVLWI	,824	,061	,000	,705	,942
OI*EVLWI	,822	,060	,000	,704	,939
SOFA-Score	,775	,070	,002	,638	,912
APACHE-II-Score	,614	,083	,203	,451	,776

Tabelle 38: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score (n=46)

*APACHE-II-, SOFA-Score und respiratorische Parameter für Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 2 (n=44):*

Am zweiten Tag bestätigen sich die Ergebnisse, die sich bereits am ersten Tag gezeigt hatten. Lediglich SOFA- und APACHE-II-Score sind in ihrer Aussage hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität signifikant. Dabei zeigt der SOFA-Score eine AUC von 0,803, was per Definition einer guten Vorhersagekraft entspricht, der APACHE-II-Score eine AUC von 0,741.

**SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorische Parameter für Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 2**

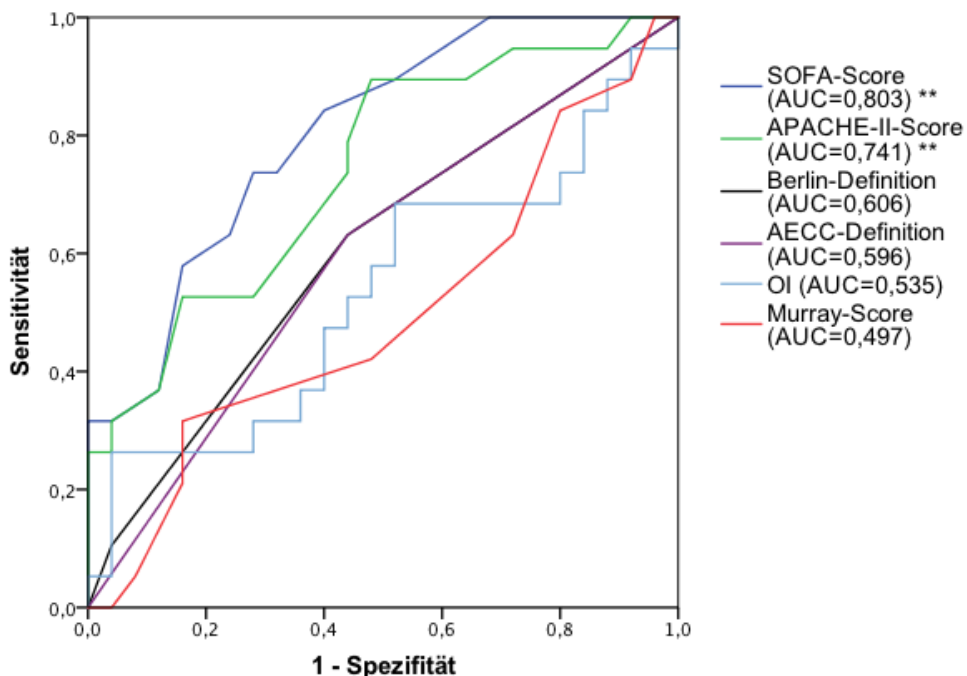


Abbildung 29: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 2 (n=44)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,803	,065	,001	,676	,930
APACHE-II-Score	,741	,075	,007	,593	,889
Berlin-Definition	,606	,087	,231	,436	,777
AECC-Definition	,596	,087	,281	,425	,766
OI	,535	,091	,696	,355	,714
Murray-Score	,497	,090	,972	,320	,674

Tabelle 39: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für ausgewählte Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung (n=44)

**c) Tag 3:**

*EVLWI, OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=45):*

An Tag 3 der Beobachtung zeigt der EVLWI (AUC=0,692, 95% KI: 0,531-0,852, p=0,035) erneut die größte Fläche unter der Kurve. Er ist dabei auch der einzige in seiner Aussage signifikante unter den respiratorischen Parametern, die im Vergleich zum Vortag allesamt kleinere AUCs zeigen.

**EVLWI und respiratorische Parameter bei Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 3**

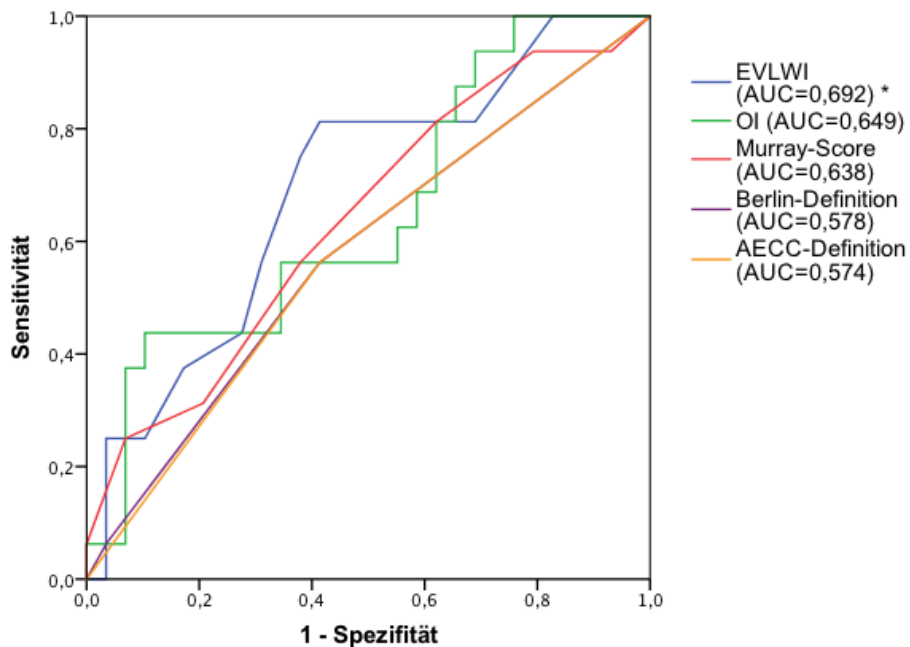


Abbildung 30: Prädiktive Vorhersagekraft EVLWI, OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score an Tag 3 (n=45) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
EVLWI	,692	,082	,035	,531	,852
OI	,649	,087	,102	,479	,818
Murray-Score	,638	,087	,129	,468	,808
Berlin-Definition	,578	,090	,393	,401	,754
AECC-Definition	,574	,090	,413	,398	,751

Tabelle 40: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für OI, EVLWI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=45)

*OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 3 (n=45):*

Sowohl die Multiplikation als auch die Addition von OI und EVLWI zeigen an Tag 3 eine größere AUC als EVLWI respektive OI alleine. Dabei liegt der OI+EVLWI (AUC=0,711, 95% KI: 0,552-0,942, p=0,020) hinsichtlich AUC knapp vor dem OI\*EVLWI (AUC=0,703, 95% KI: 0,543-0,862, p=0,026). Beide Modelle liegen jedoch hinter dem SOFA-Score (AUC=0,755, 95% KI: 0,610-0,901, p=0,005). Die drei genannten Parameter sind dabei, im Gegensatz zum APACHE-II-Score (p=0,275), signifikant in ihrer Aussage.

**OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score für Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 3**

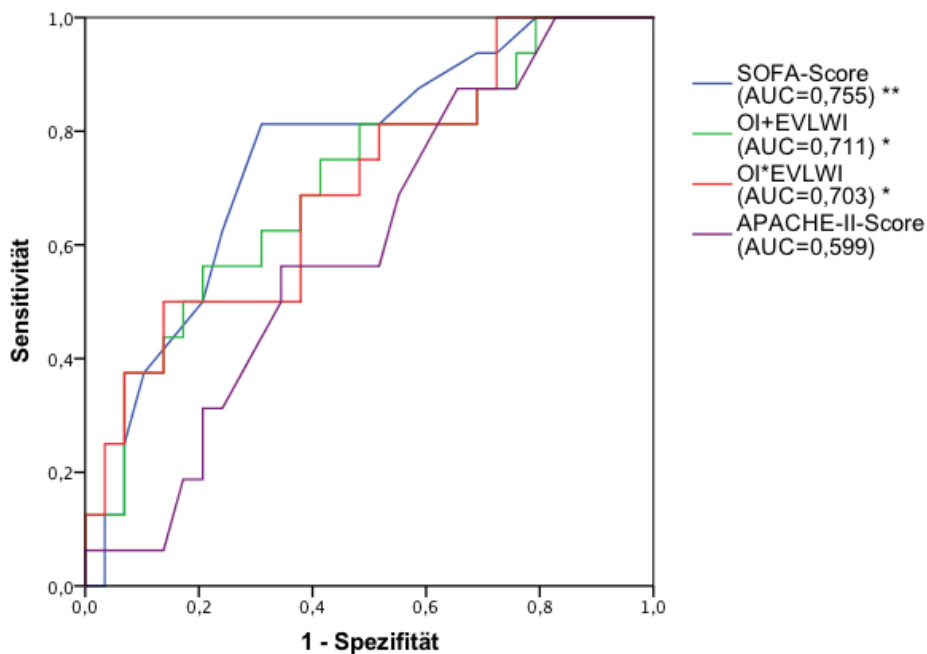


Abbildung 31: Prädiktive Vorhersagekraft von OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 3 (n=45) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,755	,074	,005	,610	,901
OI+EVLWI	,711	,081	,020	,552	,942
OI*EVLWI	,703	,081	,026	,543	,862
APACHE-II-Score	,599	,085	,275	,432	,766

Tabelle 41: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score (n=45)

*APACHE-II-, SOFA-Score und respiratorische Parameter für Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 3 (n=34):*

Wie an den beiden Tagen zuvor, sagen lediglich der SOFA- und APACHE-II-Score die Mortalität signifikant voraus. Dabei sind die AUCs mit Werten von 0,862 für den SOFA- und 0,791 für den APACHE-II-Score noch einmal größer als an den Vortagen (0,803 respektive 0,741).

**SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorische Parameter für Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 3**

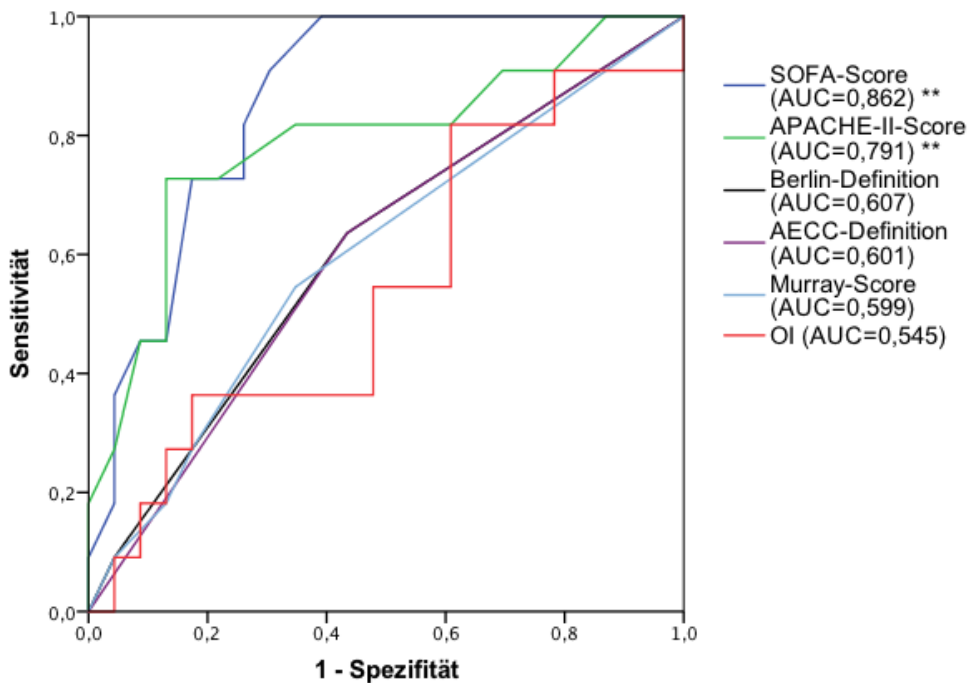


Abbildung 32: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 3 (n=34) ( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,862	,062	,001	,741	,982
APACHE-II-Score	,791	,091	,007	,613	,968
Berlin-Definition	,607	,105	,320	,401	,812
AECC-Definition	,601	,105	,348	,396	,806
Murray-Score	,599	,106	,357	,391	,807
OI	,545	,109	,672	,332	,759

Tabelle 42: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für ausgewählte Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung (n=34)

**d) Tag 4:**

*OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score, EVLWI, OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=39):*

An Tag 4 ist lediglich der SOFA-Score (AUC=0,712, 95% KI: 0,545-0,878,  $p < 0,05$ ) in seiner Aussage bezüglich der 28-Tages-Mortalität signifikant, jedoch keiner der weiteren Parameter. Auch ist die AUC des SOFA-Scores kleiner als an den Tagen zuvor.

**EVLWI und respiratorische Parameter bei Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 4**

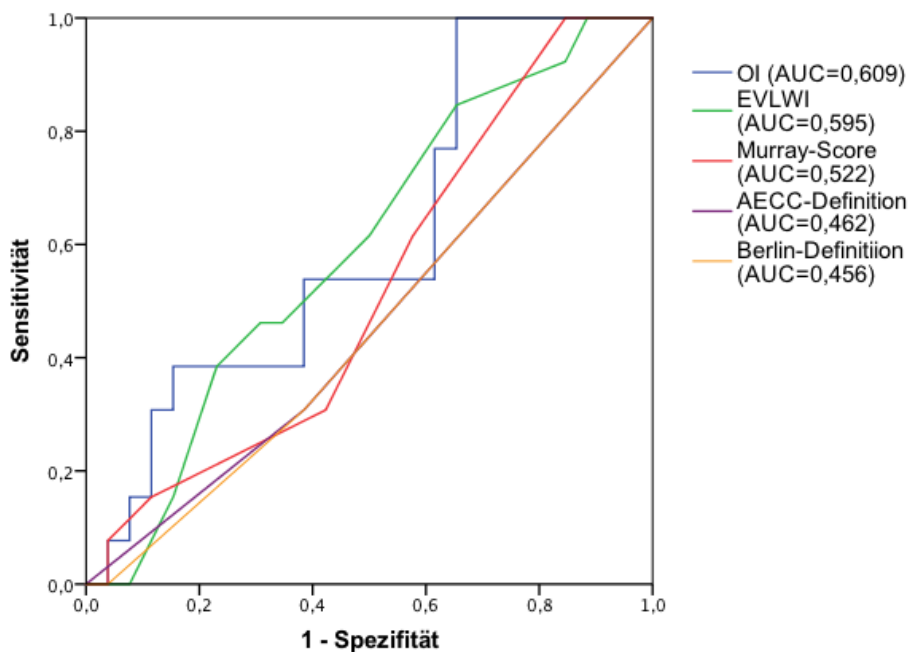


Abbildung 33: Prädiktive Vorhersagekraft von EVLWI, OI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score an Tag 4 (n=39)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
OI	,609	,094	,270	,425	,794
EVLWI	,595	,093	,340	,412	,778
Murray-Score	,522	,095	,823	,335	,709
AECC-Definition	,462	,098	,699	,269	,654
Berlin-Definition	,456	,097	,655	,265	,646

Tabelle 43: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für OI, EVLWI, Berlin-, AECC-Definition und Murray-Score (n=39)

OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score für Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 4

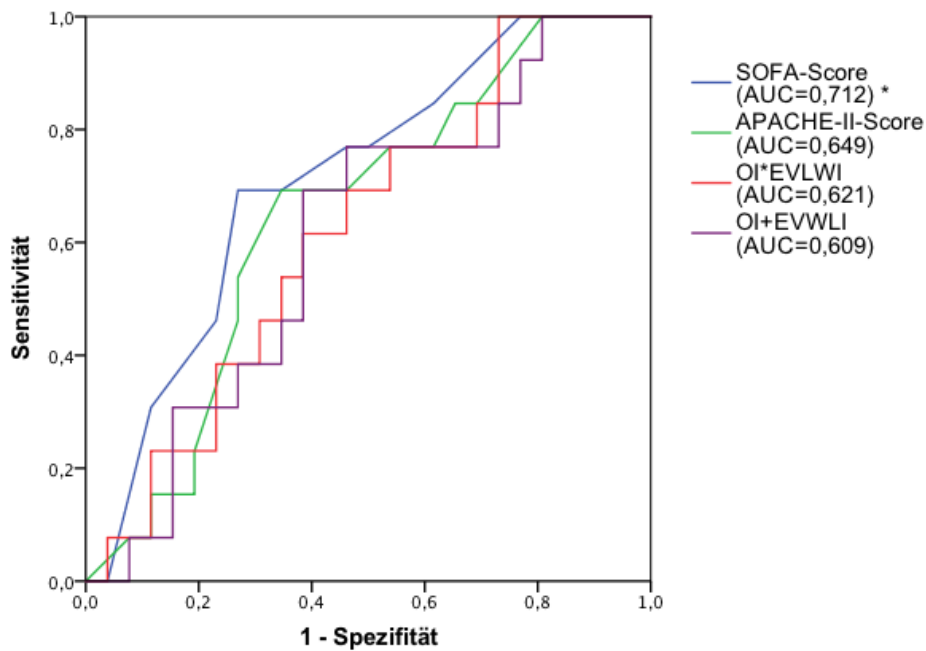


Abbildung 34: Prädiktive Vorhersagekraft OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score an Tag 4 (n=39)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,712	,085	,033	,545	,878
APACHE-II-Score	,649	,090	,132	,473	,826
OI*EVLWI	,621	,091	,222	,443	,800
OI+EVLWI	,609	,093	,270	,427	,792

Tabelle 44: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für OI\*EVLWI, OI+EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score (n=39)

APACHE-II-, SOFA-Score und respiratorische Parameter für Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 4 (n=35):

Auch für den vierten Tag der Beobachtung sind in der Subgruppe der Patienten ohne PiCCO-Messung nur die etablierten Intensivscores, also der SOFA- und APACHE-II-Score prädiktiv ( $p < 0,001$  respektive  $p = 0,044$ ). Dabei fällt auf, dass der SOFA-Score seine Aussagekraft an Tag 4 weiter verbessert und eine größere AUC zeigt als am Tag zuvor (0,873 vs. 0,862). Als Erklärungsansatz für die im Verlauf besser werdende Prädiktion kann die Tatsache dienen, dass der SOFA-Score auch Pathologien in seine Wertung miteinbezieht, die sich erst über mehrere Tage entwickeln, wie z.B. ein Nierenversagen oder eine Bilirubinrhöhung als Indikator einer Leberschädigung.

**SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorische Parameter für Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 4**

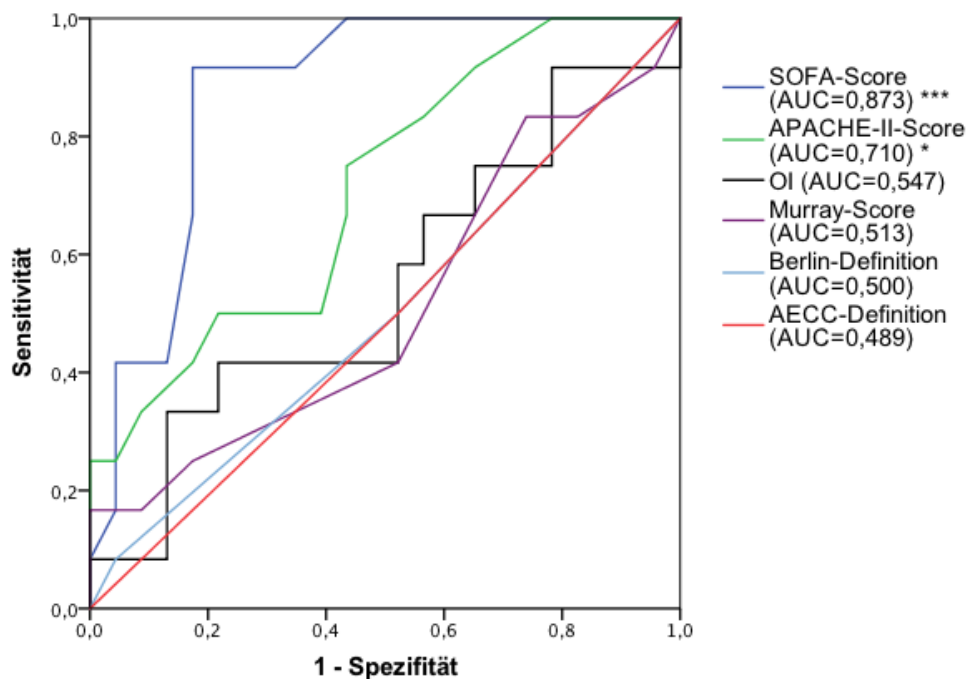


Abbildung 35: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score und respiratorischer Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung an Tag 4 (n=35)

( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,873	,060	,000	,756	,990
APACHE-II-Score	,710	,091	,044	,532	,888
OI	,547	,107	,651	,337	,757
Murray-Score	,513	,108	,903	,301	,724
Berlin-Definition	,500	,106	1,000	,293	,707
AECC-Definition	,489	,104	,917	,285	,693

Tabelle 45: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für ausgewählte Parameter bei Patienten ohne PiCCO-Messung (n=35)

In einer binären Regressionsanalyse hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität für den SOFA- und APACHE-II-Score sowie die Tatsache, ob eine PiCCO-Messung durchgeführt wurde, zeigten lediglich der SOFA-Score ( $p < 0,001$ ) und Durchführung einer PiCCO-Messung ( $p = 0,007$ ) eine signifikante Assoziation mit einer niedrigeren 28-Tages-Mortalität (vgl. Tabelle 46).

	Parameter	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	Signifikanz	Exp(B)
Schritt 1 <sup>a</sup>	SOFA-Score	-0,281	0,074	14,270	0,000	0,755
	APACHE-II-Score	-0,031	0,038	0,660	0,417	0,970
	PiCCO ja/nein	1,450	0,537	7,282	0,007	4,265
	Konstante	3,473	0,944	13,528	0,000	32,219
Schritt 2 <sup>a</sup>	SOFA-Score	-0,303	0,070	18,859	0,000	0,739
	PiCCO ja/nein	1,441	0,535	7,237	0,007	4,223
	Konstante	3,040	0,754	16,250	0,000	20,896

Tabelle 46: Binäre Regressionsanalyse hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität für den SOFA- und APACHE-II-Score sowie die Tatsache, ob eine PiCCO-Messung durchgeführt wurde



**e) Zusammenfassung:**

Ein Blick auf den Thermoplot in Tabelle 47, bei dem die Felder dunkler rot werden, je größer der Wert für die AUC und dunkler blau, je kleiner der Wert für die AUC, zeigt in der Gruppe der Patientin mit PiCCO-Messung vor allem für die ersten beiden Tage nach Beobachtungsbeginn eine sehr gute prädiktive Vorhersagekraft der Parameter. Während bereits die einzelnen Komponenten mit großen ROC-AUCs überzeugen, ist es vor allem die Kombination aus OI und EVLWI, sowohl in Addition als auch Multiplikation, die herausragt und an den ersten beiden Tagen eine bessere Vorhersage zulässt als der SOFA-Score.

Parameter	AUC			
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
OI*EVLWI	0,816 ***	0,822 ***	0,703 *	0,621
OI+EVLWI	0,801 **	0,824 ***	0,711 *	0,609
OI	0,789 **	0,734 **	0,649	0,609
SOFA	0,774 **	0,775 **	0,755 **	0,712 *
EVLWI	0,712 *	0,786 **	0,692 *	0,595
Berlin	0,697 *	0,683 *	0,578	0,456
Murray	0,659	0,675 *	0,638	0,522
AECC	0,656	0,646	0,574	0,462
APACHE-II	0,627	0,614	0,599	0,649

Tabelle 47: Thermoplot für Patienten mit PiCCO-Messung ( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Dass sich die Vorhersagekraft der Parameter für Patienten mit PiCCO-Messung, mit Ausnahme des APACHE-II-Scores, nach Tag 2 deutlich verschlechtert, lässt sich gut in Abbildung 36 nachvollziehen.

**Graphischer Verlauf der ROC-AUCs verschiedener Parameter über 4 Tage für Patienten mit PiCCO-Messung**

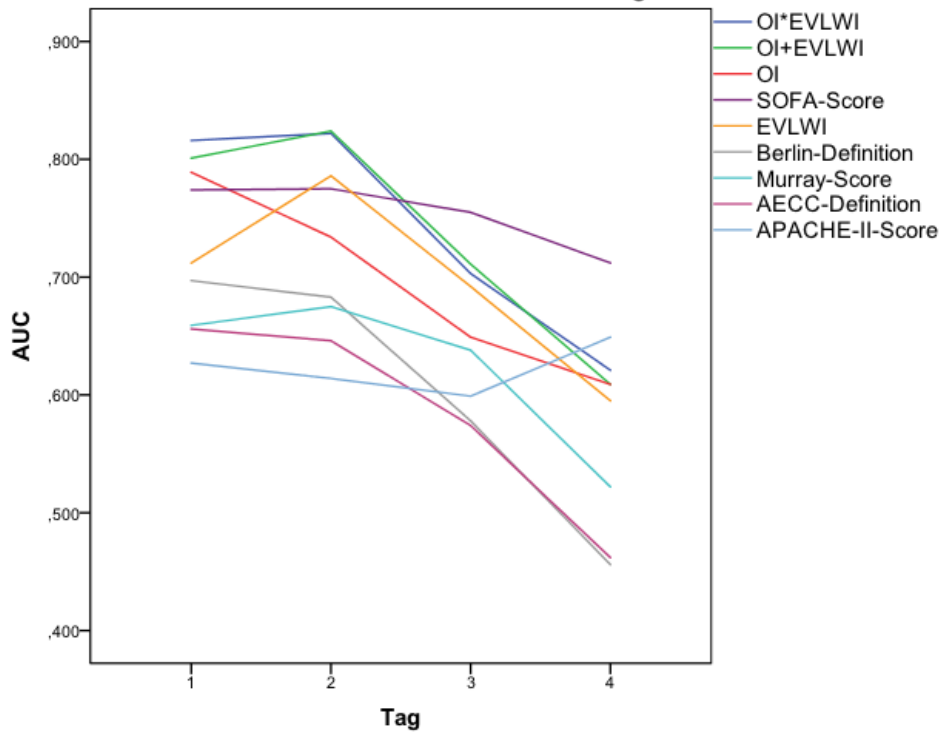


Abbildung 36: Graphischer Verlauf der ROC-AUCs verschiedener Parameter für Patienten mit PiCCO-Messung

Im Gegensatz zu den Patienten mit PiCCO-Messung sind in der Gruppe ohne PiCCO-Messung lediglich der SOFA- und APACHE-II-Score signifikant. Dabei steigt vor allem der SOFA-Score im Verlauf in seiner prädiktiven Vorhersagekraft an, was sich im Thermoplot in Tabelle 48 oder in der graphischen Darstellung über die Tage in Abbildung 37 nachvollziehen lässt.

	AUC			
Parameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
SOFA	0,819 ***	0,803 **	0,862 **	0,873 ***
APACHE-II	0,723 **	0,741 **	0,791 **	0,710 *
Berlin	0,648	0,606	0,607	0,500
OI	0,643	0,535	0,545	0,547
AECC	0,598	0,596	0,601	0,489
Murray	0,526	0,497	0,599	0,513

Tabelle 48: Thermoplot der ROC-AUCs für einzelne Parameter für Patienten ohne PiCCO-Messung (\*=p<0,05; \*\*= p<0,01; \*\*\*=p<0,001)

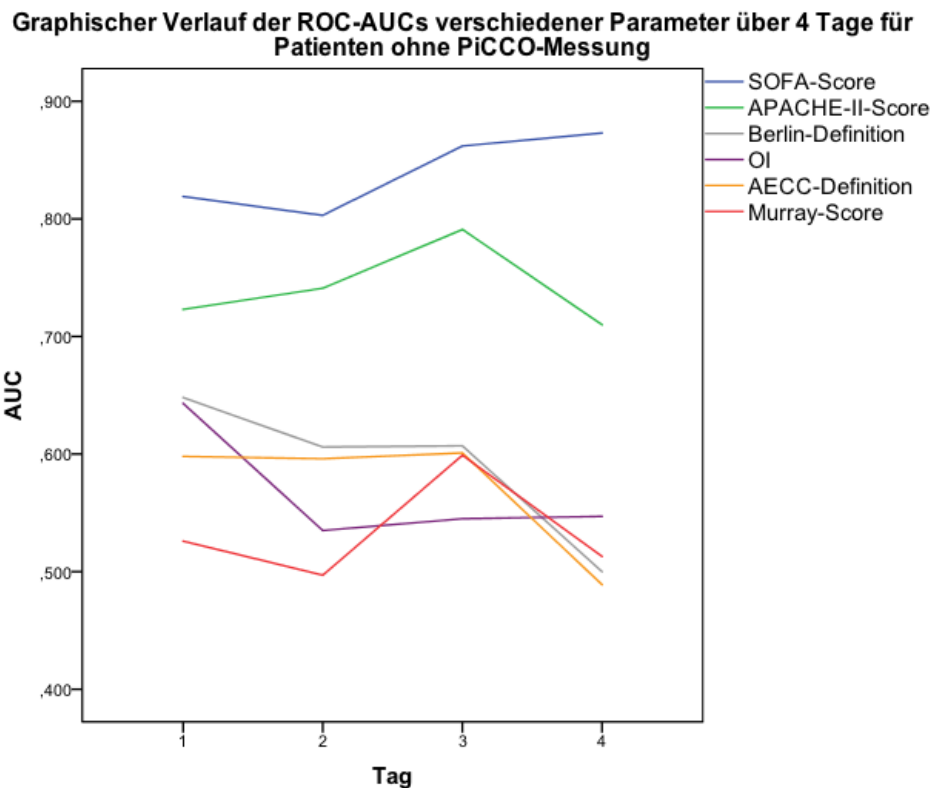


Abbildung 37: Graphischer Verlauf der ROC-AUCs verschiedener Parameter für Patienten ohne PiCCO-Messung

Ein abschließender Blick auf die Cut-Off-Werte für Patienten mit PiCCO-Messung zeigt an Tag 1 für die Kombination aus OI\*EVLWI die besten Ergebnisse. Bei einem Trennwert von 105,8 wird dabei eine Sensitivität und Spezifität von jeweils über 80% erreicht. Ebenfalls überzeugen kann an Tag 1 der OI mit einer Sensitivität von über 80% und einer Spezifität von über 70%. Am zweiten Tag der Beobachtung zeigt das Modell OI+EVLWI mit einer Sensitivität von 70,6% und Spezifität von 79,3% bei einem Cut-Off-Wert von 18,8 ansprechende Ergebnisse. Aber auch der EVLWI, mit einer Spezifität von 72,4% bei einer Sensitivität von 76,5% bei einem Trennwert von 11,5 ml/kg, sollte beachtet werden.

<b>Ausgewählte Cut-Off Werte für Patienten mit PiCCO-Messung</b>					
<b>Tag</b>	<b>Parameter</b>	<b>Cut-Off</b>	<b>Sensitivität [%]</b>	<b>Spezifität [%]</b>	<b>Youden-Index</b>
<b>1</b>	OI*EVLWI	105,8	81,3	81,2	0,625
	OI+EVLWI	19,0	87,5	68,7	0,562
	SOFA-Score	14,5	56,3	87,5	0,438
	APACHE-II	22,5	68,8	68,7	0,375
	OI	7,14	81,3	71,9	0,532
	EVLWI	12	62,5	71,9	0,344
	Murray-Score	5,5	81,3	52,1	0,344
<b>2</b>	OI*EVLWI	58,3	88,2	65,5	0,537
	OI+EVLWI	18,8	70,6	79,3	0,499
	SOFA-Score	11,5	82,4	62,1	0,445
	APACHE-II	21,5	58,8	62,1	0,209
	OI	5,41	82,4	55,2	0,376
	EVLWI	11,5	76,5	72,4	0,489
	Murray-Score	5,5	70,6	58,6	0,292
<b>3</b>	OI*EVLWI	95,4	50	86,2	0,362
	OI+EVLWI	20,2	56,3	79,3	0,356
	SOFA-Score	11,5	81,3	69	0,503
	APACHE-II	22,5	56,3	65,5	0,218
	OI	8,28	43,8	89,7	0,335
	EVLWI	10,5	81,3	58,6	0,399
	Murray-Score	5,5	56,3	62,1	0,184

<b>4</b>	OI*EVLWI	57,5	61,5	61,5	0,230
	OI+EVLWI	15,36	69,2	61,5	0,307
	SOFA-Score	12,5	69,2	73,1	0,423
	APACHE-II	21,5	69,2	65,4	0,346
	OI	5,91	53,8	61,5	0,153
	EVLWI	10,5	52,8	57,7	0,115
	Murray-Score	4,5	61,5	42,3	0,038

Tabelle 49: Ausgewählte Cut-Off-Werte bei Patienten mit PiCCO-Messung

Bei den Patienten ohne PiCCO-Messung sticht im Vergleich vor allem der SOFA-Score an Tag 4 heraus. Bei einem Trennwert von 11,5 erreicht er eine beachtliche Spezifität von 82,6% bei einer sehr guten Sensitivität von 91,7%. Für alle anderen Parameter lassen sich lediglich Trennwerte bestimmen, die entweder zu Lasten der Sensitivität oder zu Lasten der Spezifität gehen.

<b>Ausgewählte Cut-Off Werte für Patienten ohne PiCCO-Messung</b>					
<b>Tag</b>	<b>Parameter</b>	<b>Cut-Off</b>	<b>Sensitivität [%]</b>	<b>Spezifität [%]</b>	<b>Youden-Index</b>
<b>1</b>	SOFA-Score	11,5	66,7	84,6	0,513
	APACHE-II	18,5	83,3	53,8	0,371
	OI	6,3	58,3	69,2	0,275
	Murray-Score	6,5	41,7	69,2	0,109
<b>2</b>	SOFA-Score	10,5	73,7	72	0,457
	APACHE-II	18	89,5	52	0,415
	OI	5,0	68,4	48	0,164
	Murray-Score	6,5	31,6	84	0,156
<b>3</b>	SOFA-Score	11,5	72,7	82,6	0,553
	APACHE-II	24	72,7	87	0,597
	OI	4,5	81,8	39,1	0,209
	Murray-Score	5,5	54,5	65,2	0,197

<b>4</b>	SOFA-Score	11,5	91,7	82,6	0,743
	APACHE-II	17,5	75	56,5	0,315
	OI	8,4	41,7	78,3	0,200
	Murray-Score	5,5	41,7	47,8	-0,105

Tabelle 50: Ausgewählte Cut-Off-Werte für Patienten ohne PiCCO-Messung

#### 4.3.4 Prädiktion der 28-Tages Mortalität bei Patienten mit PiCCO-Messung unterteilt nach primärem und sekundärem ARDS

Im folgenden Abschnitt werden die Patienten mit PiCCO-Messung in die Subgruppen primäres und sekundäres ARDS eingeteilt und separat analysiert.

##### a) Tag 1:

*SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI für Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS an Tag 1 (n=17):*

In der Gruppe der Patienten mit primärem ARDS zeigen die Modelle aus Multiplikation und Addition von OI und EVLWI die größten AUCs (AUC=0,891, 95% KI: 0,723-1,000,  $p < 0,05$ ). An dritter Stelle liegt der SOFA-Score (AUC=0,865, 95% KI: 0,680-1,000,  $p < 0,05$ ), gefolgt vom EVLWI (AUC=0,855, 95% KI: 0,618-1,000). Alle genannten Parameter sind dabei - im Gegensatz zum APACHE-II-Score und dem OI - signifikant in ihrer Vorhersagekraft.

**OI\*EVLWI, OI+EVLWI, OI, EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 1**

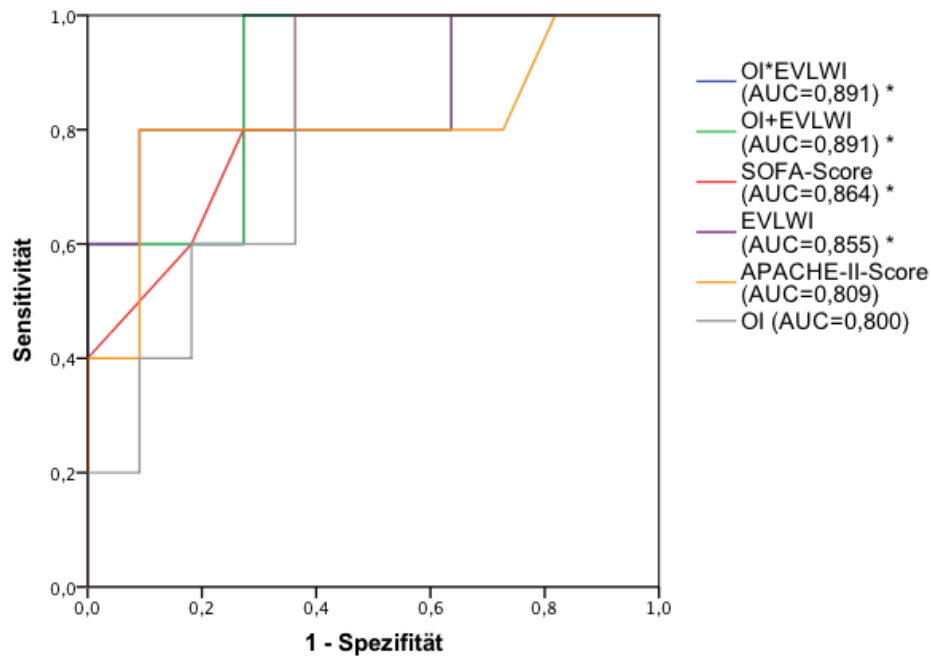


Abbildung 38: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 1 (n=17) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
OI*EVLWI	,891	,086	,015	,723	1,000
OI+EVLWI	,891	,086	,015	,723	1,000
SOFA-Score	,864	,094	,023	,680	1,000
EVLWI	,855	,121	,027	,618	1,000
APACHE-II-Score	,809	,142	,054	,531	1,000
OI	,800	,112	,062	,580	1,000

Tabelle 51: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=17)

SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI für Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 1 (n=32):

Auch in der Gruppe der Patienten mit sekundärem ARDS zeigt das Modell der Multiplikation aus OI und EVLWI (AUC=0,779, 95% KI: 0,586-0,973, p=0,010) neben dem SOFA-Score (AUC=0,779, 95% KI: 0,612-0,947, p=0,010) die größte AUC. Neben diesen beiden sind darüber hinaus sowohl der OI alleine (AUC=0,762, 95% KI: 0,570-0,953, p=0,016) als auch in seiner mit dem EVLWI addierten Form (AUC=, 95% KI: 0,563-0,952, p=0,018) in ihrer Aussage signifikant. Dies gilt nicht für den EVLWI und den APACHE-II-Score. Es fällt außerdem auf, dass die ROC-AUCs deutlich kleiner sind als bei den Patienten mit primärem ARDS.

**OI\*EVLWI, OI+EVLWI, OI, EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 1**

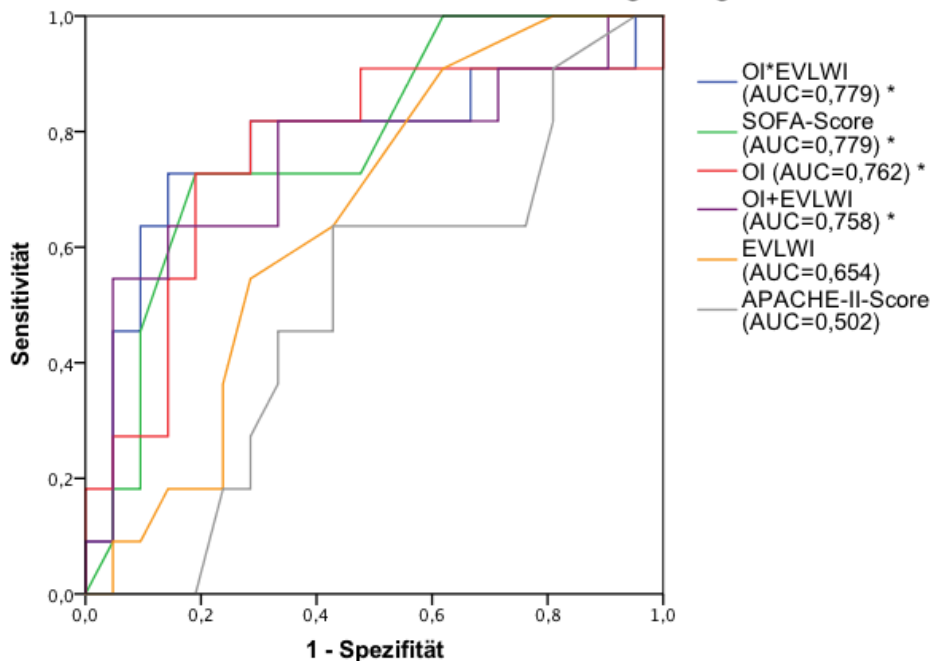


Abbildung 39: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 1 (n=32) ( $p < 0,05$  \*,  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,001$  \*\*\*)



Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
OI*EVLWI	,779	,099	,010	,586	,973
SOFA-Score	,779	,086	,010	,612	,947
OI	,762	,098	,016	,570	,953
OI+EVLWI	,758	,099	,018	,563	,952
EVLWI	,654	,097	,159	,464	,843
APACHE-II-Score	,502	,107	,984	,293	,711

Tabelle 52: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=32)

**b) Tag 2:**

*SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI für Patienten mit primärem ARDS und PiCCO Messung an Tag 2 (n=17):*

Am zweiten Tag der Beobachtung zeigt der SOFA-Score die größte AUC (AUC=0,907, 95% KI: 0,765-1,000, p=0,005), allerdings dicht gefolgt von OI+EVLWI (AUC=0,871, 95% KI: 0,703-1,000, p=0,011) und EVLWI (AUC=0,871, 95% KI: 0,699-1,000, p=0,011), die jedoch kleinere AUCs zeigen als an Tag 1. APACHE-II-Score (AUC=0,864, 95% KI: 0,670-1,000, p=0,013), OI\*EVLWI (AUC=0,857, 95% KI: 0,677-1,000, p=0,015) und OI (AUC=0,800, 95% KI: 0,589-1,000, p=0,040) reihen sich dahinter ein. Darüber hinaus fällt auf, dass sämtliche Parameter an Tag 2 in ihrer Aussagekraft signifikant sind.

**OI\*EVLWI, OI+EVLWI, OI, EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 2**

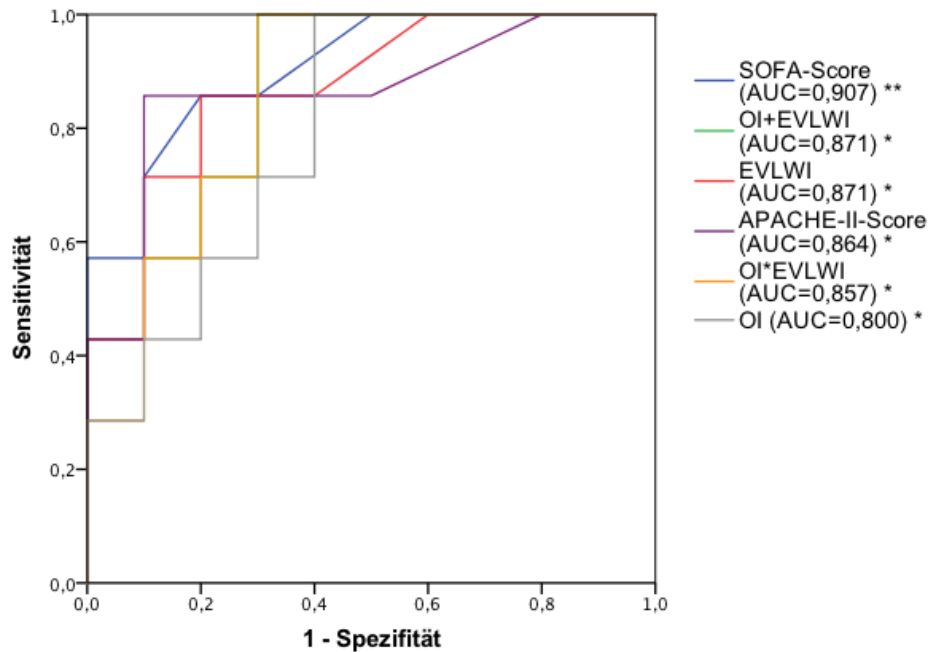


Abbildung 40: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 2 (n=17) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,907	,072	,005	,765	1,000
OI+EVLWI	,871	,086	,011	,703	1,000
EVLWI	,871	,088	,011	,699	1,000
APACHE-II-Score	,864	,099	,013	,670	1,000
OI*EVLWI	,857	,092	,015	,677	1,000
OI	,800	,108	,040	,589	1,000

Tabelle 53: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=17)

SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI für Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 2 (n=29):

An Tag 2 der Beobachtung zeigen in der Gruppe der Patienten mit sekundärem ARDS die Modelle aus OI\*EVLWI (AUC=0,795, 95% KI: 0,629-0,960, p=0,010) und OI+EVLWI (AUC=0,795, 95% KI: 0,628-0,962, p=0,010) die größten AUCs, die zudem auch größer sind als am Vortag. Neben diesen beiden ist lediglich der SOFA-Score (AUC=0,768 95% KI: 0,596-0,941, p=0,019) signifikant, die restlichen Parameter jedoch nicht.

**OI\*EVLWI, OI+EVLWI, OI, EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 2**

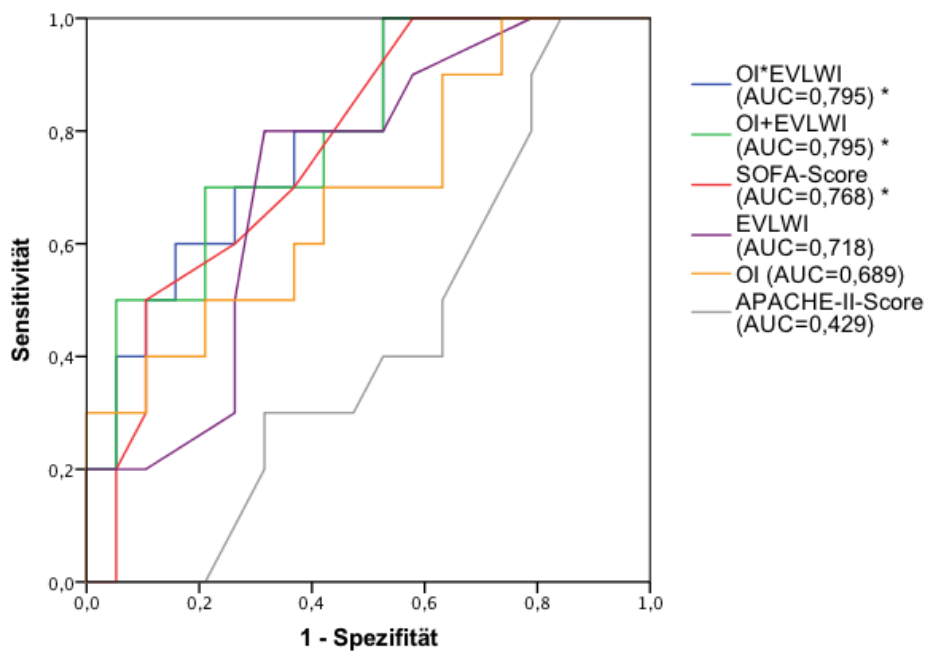


Abbildung 41: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 2 (n=29) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
OI*EVLWI	,795	,084	,010	,629	,960
OI+EVLWI	,795	,085	,010	,628	,962
SOFA-Score	,768	,088	,019	,596	,941
EVLWI	,718	,097	,057	,528	,909
OI	,689	,105	,099	,483	,896
APACHE-II-Score	,429	,107	,536	,219	,639

Tabelle 54: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=29)

**c) Tag 3 und 4:**

*SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI für Patienten mit primärem ARDS und PiCCO Messung an Tag 3 (n=17) und Tag 4 (n=15):*

An Tag 3 ist lediglich der SOFA-Score mit einer AUC von 0,818 signifikant in seiner Aussage ( $p=0,035$ ). Dabei ist die AUC jedoch kleiner als am Vortag. An Tag 4 sind sowohl der APACHE-II- ( $p=0,029$ ) als auch der SOFA-Score ( $p=0,034$ ) mit AUCs von 0,843 respektive 0,833 signifikant in der Vorhersage. Allerdings sind die AUCs kleiner als an Tag 2. Zusätzliche Informationen oder eine genauere Prädiktion der 28-Tages-Mortalität zeigen sich zu späteren Beobachtungszeitpunkten also nicht.

**OI\*EVLWI, OI+EVLWI, OI, EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 3**

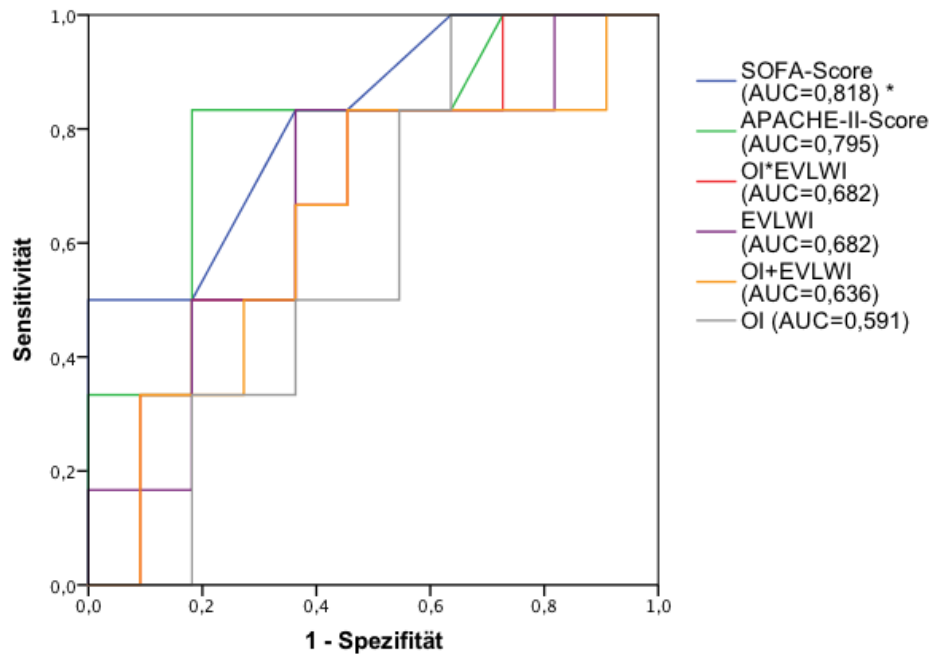


Abbildung 42: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 3 (n=17) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,818	,108	,035	,607	1,000
APACHE-II-Score	,795	,120	,050	,561	1,000
OI*EVLWI	,682	,135	,228	,418	,946
EVLWI	,682	,140	,228	,408	,955
OI+EVLWI	,636	,147	,366	,348	,925
OI	,591	,139	,546	,318	,864

Tabelle 55: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=17)

**OI\*EVLWI, OI+EVLWI, OI, EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 4**

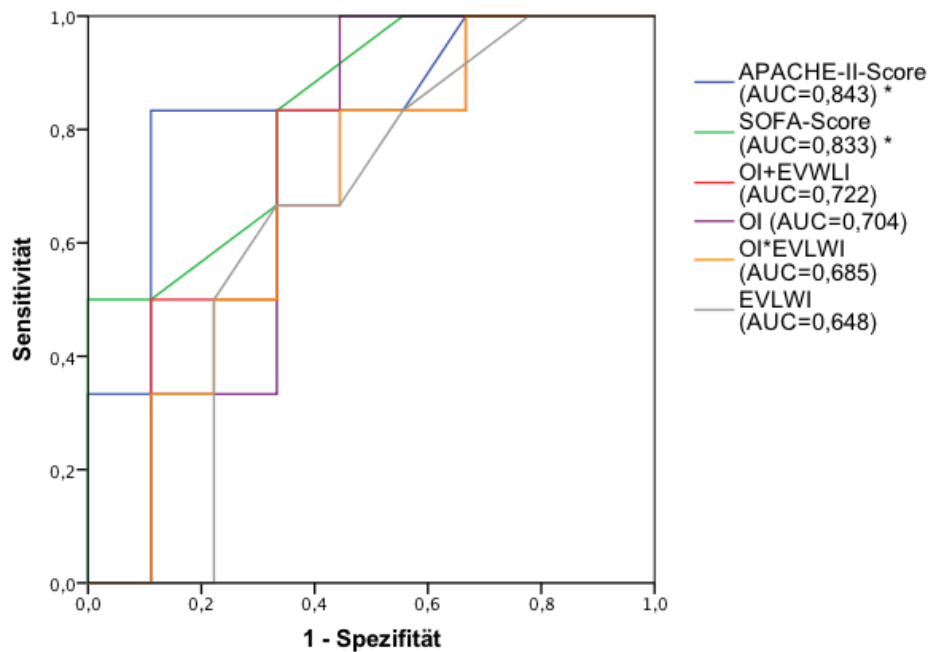


Abbildung 43: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 4 (n=15) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
APACHE-II-Score	,843	,112	,029	,624	1,000
SOFA-Score	,833	,106	,034	,625	1,000
OI+EVLWI	,722	,137	,157	,453	,991
OI	,704	,138	,195	,432	,975
OI*EVLWI	,685	,140	,239	,410	,960
EVLWI	,648	,147	,346	,360	,937

Tabelle 56: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=15)

SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI für Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 3 (n=28) und Tag 4 (n=24):

In der Gruppe der Patienten mit sekundärem ARDS sind an Tag 3 lediglich der SOFA-Score (p=0,026) und die Kombination aus OI+EVLWI (p=0,035) signifikant mit AUCs von 0,758 respektive 0,744. Diese sind jedoch kleiner als an Tag 2 (0,768 respektive 0,795). An Tag 4 ist keiner der untersuchten Parameter signifikant in seiner Aussage. Auch für diese Subgruppe gilt daher, dass eine gute Prädiktion vor allem frühzeitig im Verlauf getroffen werden kann.

**OI\*EVLWI, OI+EVLWI, OI, EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 3**

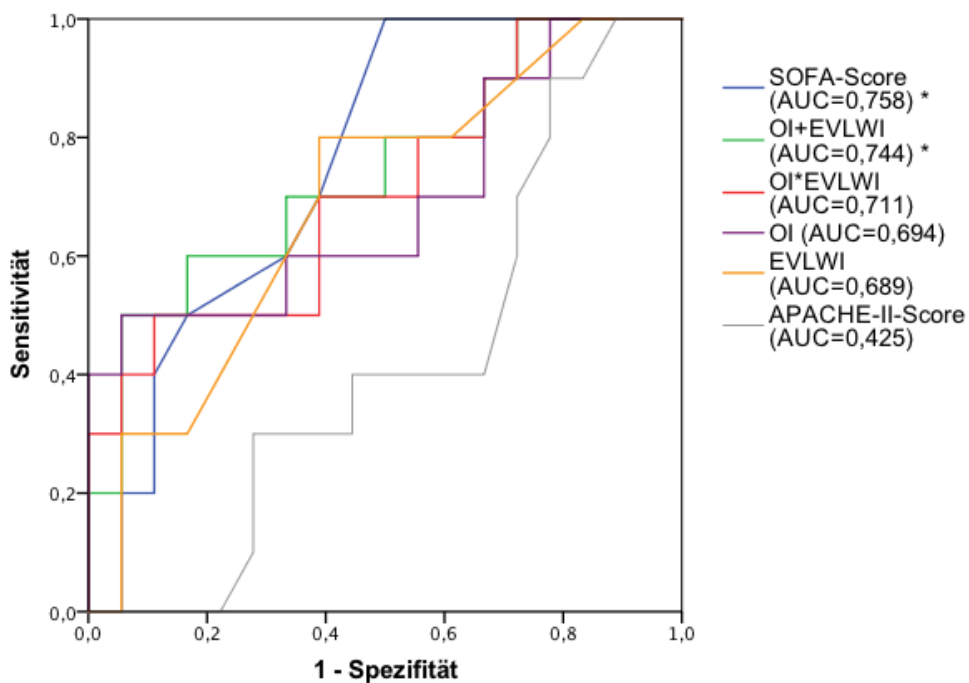


Abbildung 44: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 3 (n=28) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,758	,090	,026	,582	,935
OI+EVLWI	,744	,101	,035	,547	,942
OI*EVLWI	,711	,105	,068	,506	,916
OI	,694	,112	,093	,474	,914
EVLWI	,689	,104	,103	,486	,892
APACHE-II-Score	,425	,111	,517	,208	,642

Tabelle 57: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=28)

**OI\*EVLWI, OI+EVLWI, OI, EVLWI, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 4**

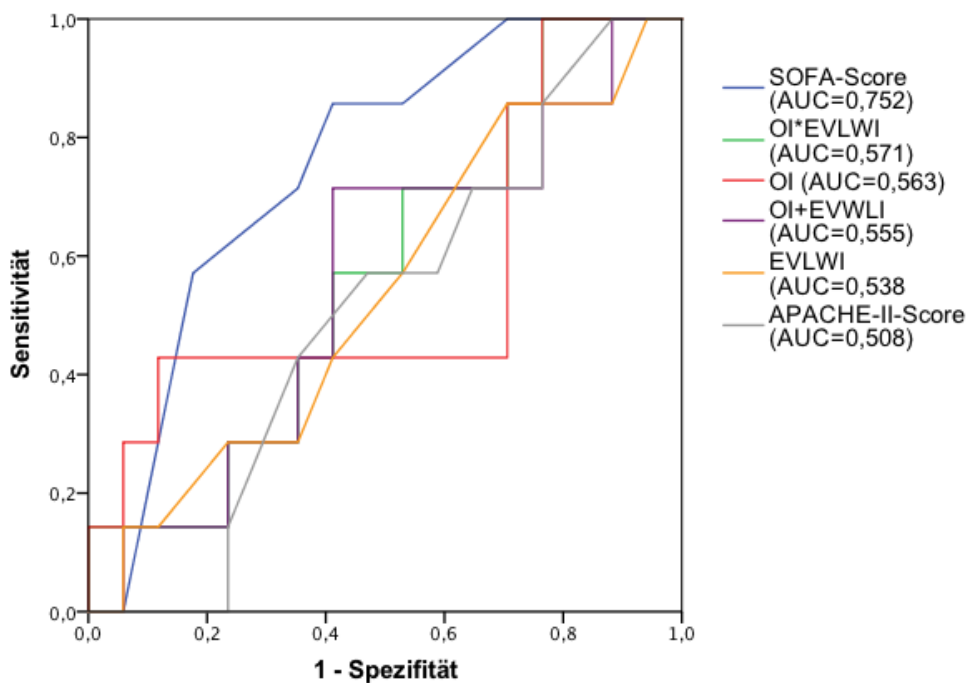


Abbildung 45: Prädiktive Vorhersagekraft von SOFA-, APACHE-II-Score, OI, EVLWI und OI\*EVLWI bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 4 (n=24)



Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,752	,103	,057	,551	,954
OI*EVLWI	,571	,125	,589	,327	,816
OI	,563	,143	,634	,283	,844
OI+EVLWI	,555	,129	,680	,301	,808
EVLWI	,538	,129	,775	,285	,791
APACHE-II-Score	,508	,123	,949	,267	,750

Tabelle 58: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für OI, EVLWI, deren Kombinationen, SOFA- und APACHE-II-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=24)

**d) Zusammenfassung:**

Die zusammenfassende Abbildung 46 verdeutlicht, dass die Aussagekraft vor allem in der Gruppe der Patienten mit primärem ARDS gut ist. In dieser Subgruppe zeigen die Modelle aus OI und EVLWI die besten Vorhersagen an Tag 1, der SOFA-Score mit vergleichbaren Werten an Tag 2.

Aber auch für Patienten mit sekundärem ARDS bieten die Modelle aus OI und EVLWI eine gute Entscheidungsgrundlage. Auch hier ist die Aussagekraft dieser Modelle mit der des SOFA-Scores vergleichbar, was sich in den farbkodierten Thermoplots in Tabelle 59 und 60 gut nachvollziehen lässt.

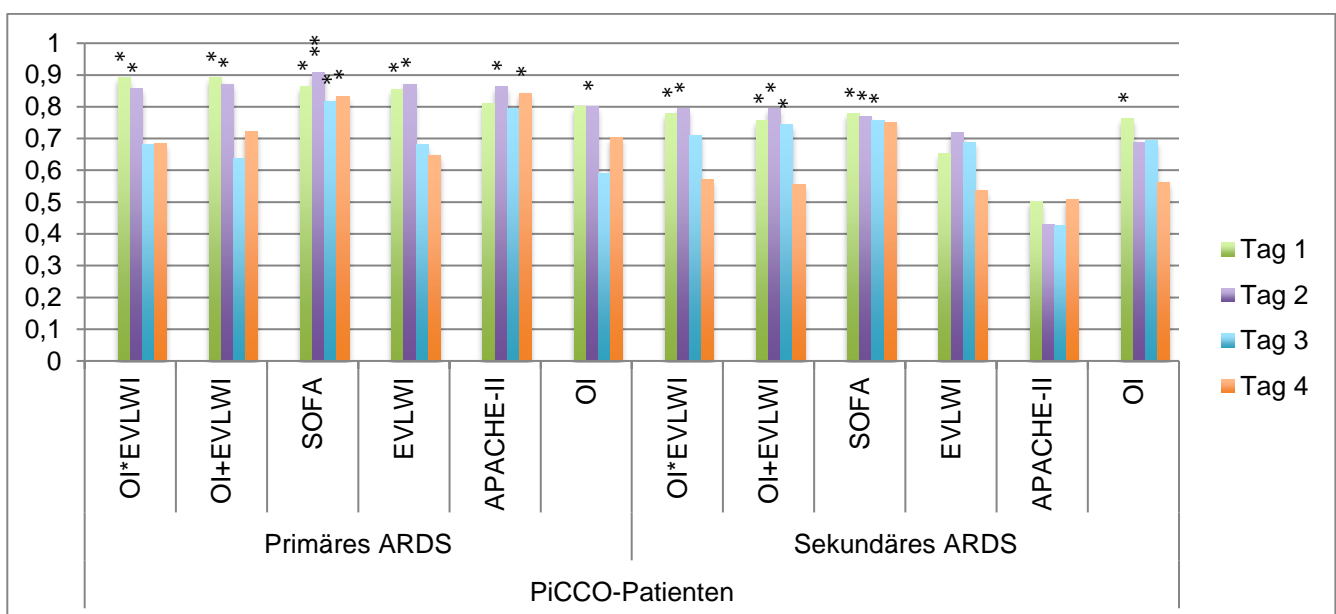


Abbildung 46: Graphische Darstellung der ROC-AUCs der verschiedenen Parameter über 4 Tage bei PiCCO-Patienten unterteilt nach primärem und sekundärem ARDS

	AUC			
Parameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
OI*EVLWI	0,891 *	0,857 *	0,682	0,685
OI+EVLWI	0,891 *	0,871 *	0,636	0,722
SOFA	0,864 *	0,907 **	0,818 *	0,833 *
EVLWI	0,855 *	0,871 *	0,682	0,648
APACHE-II	0,809	0,864 *	0,795	0,843 *
OI	0,800	0,800 *	0,591	0,704

Tabelle 59: Thermoplot der ROC-AUCs einzelner Parameter für Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (\*=p<0,05; \*\*= p<0,01; \*\*\*=p<0,001)

	AUC			
Parameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
OI*EVLWI	0,779 *	0,795 *	0,711	0,571
SOFA	0,779 *	0,768 *	0,758 *	0,752
OI	0,762 *	0,689	0,694	0,563
OI+EVLWI	0,758 *	0,795 *	0,744 *	0,555
EVLWI	0,654	0,718	0,689	0,538
APACHE-II	0,502	0,429	0,425	0,508

Tabelle 60: Thermoplot der ROC-AUCs einzelner Parameter für Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (\*=p<0,05; \*\*= p<0,01; \*\*\*=p<0,001)

Auch am Ende dieses Kapitels soll wiederum ein kurzer Blick auf ausgewählte Cut-Off-Werte der verschiedenen Parameter geworfen werden. Bei den Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (vgl. Tabelle 61) zeigen an Tag 1 sowohl das Modell aus  $OI \cdot EVLWI$  bei einem Trennwert von 91,9 als auch das Modell aus  $OI + EVLWI$  bei einem Trennwert von 19,3 mit Sensitivitäten von jeweils 100% und Spezifitäten von 72,2% sehr gute Ergebnisse. Gleiches gilt für den EVLWI, der bei einem Cut-Off-Wert von 14,5 ml/kg eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von herausragenden 90,9% zeigt. Identische Werte errechnen sich an Tag 1 auch für den APACHE-II-Score bei einem Cut-Off von 22,5.

Ähnlich gute Werte wie am ersten Tag zeigen sich für nahezu alle Parameter auch am zweiten Tag der Beobachtung, wobei der APACHE-II-Score bei einem Cut-Off von 21,5, einer Sensitivität von 85,7 und einer Spezifität von 90% heraussticht.

In der Gruppe der Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (vgl. Tabelle 62) zeigen an Tag 1 das Modell  $OI \cdot EVLWI$  (Cut-Off: 107,7; Sensitivität: 72,7%; Spezifität: 85,7%), der  $OI$  (Cut-Off: 8,8; Sensitivität: 72,7%; Spezifität: 81%) und der SOFA-Score (Cut-Off: 14,5; Sensitivität: 72,7%; Spezifität: 82%) die besten Ergebnisse. Am zweiten Tag kann vor allem das Modell  $OI + EVLWI$  (Cut-Off: 18,8; Sensitivität: 70%; Spezifität: 78,9%) zu überzeugen.

<b>Ausgewählte Cut-Off Werte für Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS</b>					
<b>Tag</b>	<b>Parameter</b>	<b>Cut-Off</b>	<b>Sensitivität [%]</b>	<b>Spezifität [%]</b>	<b>Youden-Index</b>
<b>1</b>	$OI \cdot EVLWI$	91,9	100	72,2	0,727
	$OI + EVLWI$	19,3	100	72,2	0,727
	EVLWI	14,5	80	90,9	0,709
	$OI$	7,1	100	63,6	0,636
	SOFA-Score	8,5	80	72,7	0,527
	APACHE-II	22,5	80	90,9	0,709
<b>2</b>	$OI \cdot EVLWI$	58,6	100	70	0,700
	$OI + EVLWI$	15,9	100	70	0,700
	EVLWI	13	71,4	90	0,614
	$OI$	5,3	100	60	0,600
	SOFA-Score	6,5	85,7	80	0,657
	APACHE-II	21,5	85,7	90	0,757

Ausgewählte Cut-Off Werte für Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS					
Tag	Parameter	Cut-Off	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Youden-Index
1	OI*EVLWI	107,7	72,7	85,7	0,584
	OI+EVLWI	23,7	63,6	85,7	0,493
	OI	8,8	72,7	81	0,537
	EVLWI	12	54,5	71,4	0,259
	SOFA-Score	14,5	72,7	82	0,537
	APACHE-II	22,5	63,6	57,1	0,207
2	OI*EVLWI	95,4	60	84,2	0,442
	OI+EVLWI	18,8	70	78,9	0,489
	OI	7,9	50	78,9	0,289
	EVLWI	11,5	80	68,4	0,484
	SOFA-Score	13,5	60	73,7	0,337
	APACHE-II	21,5	40	47,4	-0,126

Tabelle 61 und 62: Cut-Off-Werte für Patienten mit PiCCO-Messung und primärem sowie sekundärem ARDS

#### 4.3.5 Modell aus OI, EVLWI und SOFA-Score

Wie in den vorangegangenen Abschnitten gezeigt, scheinen einfache Modelle aus OI und EVLWI in ihrer Aussagekraft derer des SOFA-Scores zu entsprechen. Deshalb soll im folgenden Abschnitt ein Modell aus OI, EVLWI und SOFA-Score mit Blick auf seine prädiktive Vorhersagekraft hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität genauer untersucht werden.

In einer binären Regressionsanalyse hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität für den OI, den EVLWI und den SOFA-Score zeigten sich sowohl der OI ( $p=0,022$ ) als auch der EVLWI ( $p=0,018$ ) und der SOFA-Score ( $p=0,015$ ) unabhängig assoziiert mit der 28-Tages Mortalität. Interessanterweise fanden sich ähnliche B- ( $-0,105$  respektive  $-0,093$  respektive  $-0,104$ ), Wald- ( $5,225$  respektive  $5,578$  respektive  $5,950$ ) und p-Werte ( $p=0,022$  respektive  $p=0,018$  respektive  $p=0,015$ ) für den OI, den EVLWI und den SOFA-Score (vgl. Tabelle 63).

	Parameter	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	Signifikanz	Exp(B)
Schritt 1 <sup>a</sup>	OI	-0,105	0,046	5,225	0,022	0,900
	EVLWI	-0,093	0,040	5,578	0,018	0,911
	SOFA-Score	-0,104	0,042	5,950	0,015	0,902
	Konstante	3,780	0,695	29,625	0,000	43,825

Tabelle 63: Binäre Regressionsanalyse hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität für den OI, den EVLWI und den SOFA-Score

Aufgrund dieser Tatsache wurde ein Modell kreiert, das OI und EVLWI auf der einen Seite mit dem Punktwert des SOFA-Scores auf der anderen Seite addiert. Dabei wurde sich bewusst für die Summe aus OI und EVLWI und gegen das multiplizierte Modell (OI\*EVLWI) entschieden, um so eine annähernd gleiche Gewichtung zwischen OI+EVLWI und SOFA-Score zu gewährleisten.

Zunächst sollen alle Patienten mit PiCCO-Messung über einen Zeitraum von 4 Tagen betrachtet werden, um dann im weiteren Verlauf ein separates Augenmerk auf die Subgruppen von Patienten mit primärem und sekundärem ARDS zu legen.

#### a) Tag 1-4 bei allen Patienten mit PiCCO-Messung

*(OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score für alle Patienten mit PiCCO-Messung (n=49):*

Unter den 49 Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 1 (vgl. Abbildung 47 und Tabelle 64) zeigt das Modell aus (OI+EVLWI)+SOFA-Score die größte AUC von 0,850, was per Definition einer guten Vorhersage entspricht. Dabei ist dieses Modell mit einem  $p < 0,001$  auch hoch signifikant in seiner Aussage. Signifikant sind auch der OI+EVLWI mit einer AUC von 0,801 ( $p=0,001$ ), gefolgt von dem SOFA-Score mit einer AUC von 0,774 ( $p=0,002$ ).

Schaut man auf die 46 Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 2 (vgl. Abbildung 48 und Tabelle 65), zeigen sowohl das Modell (OI+EVLWI)+SOFA-Score als auch der OI+EVLWI mit einer AUC von 0,856 respektive 0,824 größere Flächen unter der Kurve als am Vortag. Auch sind beide Modelle mit  $p < 0,001$  hoch signifikant. Der SOFA-Score hingegen erreicht mit einer AUC 0,775 nahezu identische Werte wie an Tag 1 und ist ebenfalls signifikant ( $p=0,002$ ).

An Tag 3 der Beobachtung (vgl. Abbildung 49 und Tabelle 66) findet man für die 45 verbliebenen Patienten bei allen drei Parametern fallende AUCs, wobei das Modell aus (OI+EVLWI)+SOFA-Score mit einem Wert von 0,796 weiterhin die größte Fläche unter der Kurve aufweist. Dahinter liegt der SOFA-Score mit einer AUC von 0,755, gefolgt von dem Modell aus OI+EVLWI mit einer AUC von 0,711.

Waren an Tag 3 noch alle Parameter signifikant, ist es an Tag 4 (vgl. Abbildung 50 und Tabelle 67) lediglich noch der SOFA-Score bei den verbliebenen 39 Patienten mit einer AUC von 0,712 und einem  $p=0,033$ , der in seiner Aussage knapp signifikant ist. Weder das Modell (OI+EVLWI)+SOFA-Score mit einer AUC von 0,666 noch das Modell OI+EVLWI mit einer AUC von 0,609 erreichen dieses statistische Gütekriterium.

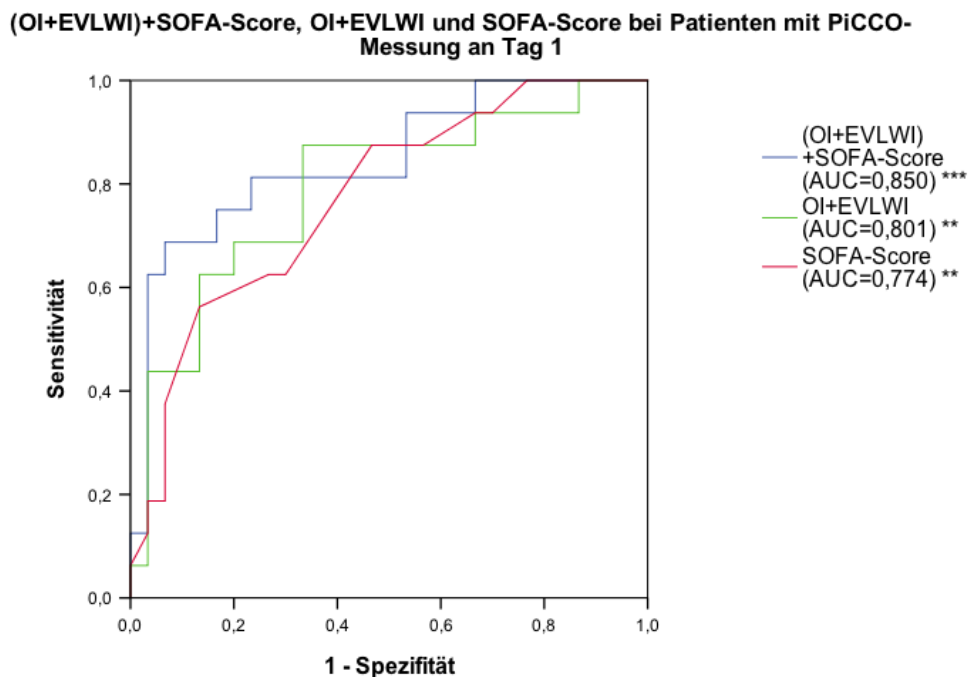


Abbildung 47: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei allen Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 1 (n=49) ( $p<0,05$  \*;  $p<0,01$  \*\*;  $p<0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
(OI+EVLWI)+SOFA	,850	,063	,000	,722	,970
OI+EVLWI	,801	,071	,001	,662	,940
SOFA-Score	,774	,070	,002	,637	,912

Tabelle 64: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score im Gesamtkollektiv (n=49)

(OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 2

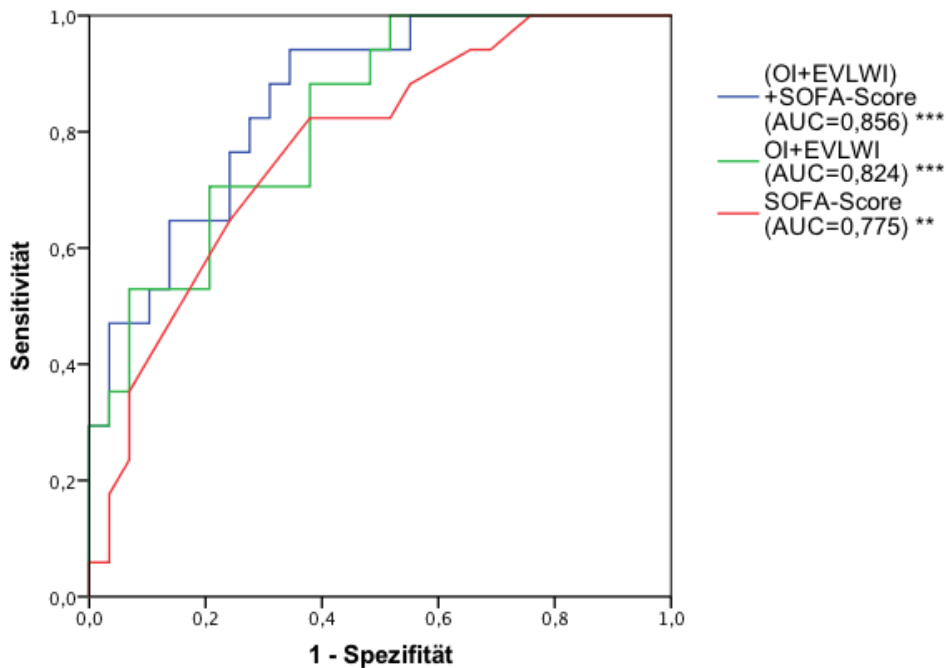


Abbildung 48: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei allen Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 2 (n=46) ( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,001$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
(OI+EVLWI)+SOFA	,856	,054	,000	,750	,962
OI+EVLWI	,824	,061	,000	,705	,942
SOFA-Score	,775	,070	,002	,638	,912

Tabelle 65: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score im Gesamtkollektiv (n=46)

**(OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 3**

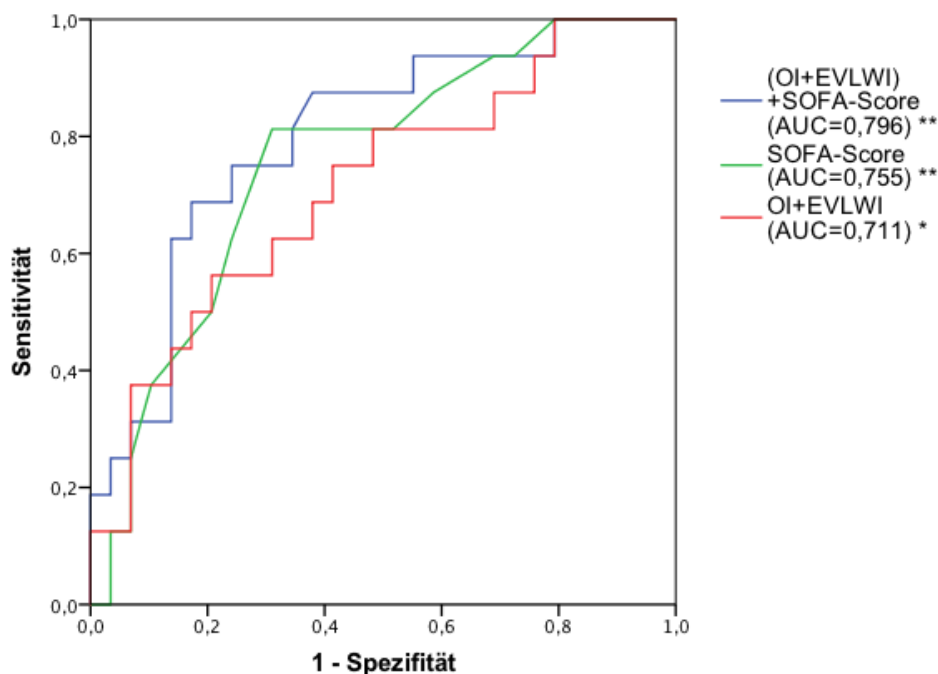


Abbildung 49: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei allen Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 3 (n=45) ( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
(OI+EVLWI)+SOFA	,796	,069	,001	,660	,933
SOFA-Score	,755	,074	,005	,610	,901
OI+EVLWI	,711	,081	,020	,552	,870

Tabelle 66: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score im Gesamtkollektiv (n=45)



**(OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 4**

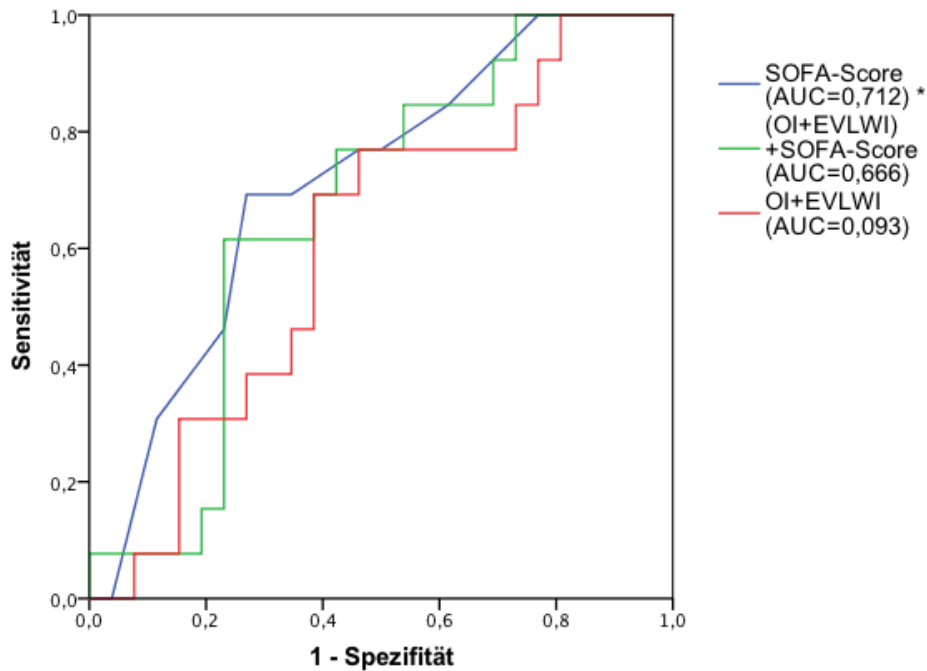


Abbildung 50: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei allen Patienten mit PiCCO-Messung an Tag 4 (n=39) ( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,712	,085	,033	,545	,878
(OI+EVLWI)+SOFA	,666	,088	,095	,492	,839
OI+EVLWI	,609	,093	,270	,427	,792

Tabelle 67: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score im Gesamtkollektiv (n=39)

Im zusammenfassenden Thermoplot in Tabelle 68 lässt sich die gute Vorhersagekraft des Modells aus (OI+EVLWI)+SOFA-Score nachvollziehen, die an Tag 2 ihr Maximum erreicht. Ebenso fällt auf, dass die Vorhersagekraft der jeweiligen Parameter im Verlauf über die vier Beobachtungstage abnimmt.

AUC			
Tag	(OI+EVLWI)+SOFA	OI+EVLWI	SOFA-Score
1	,850 ***	,801 **	,774 **
2	,856 ***	,824 ***	,775 **
3	,796 **	,711 *	,755 **
4	,666	,609	,712 *

Tabelle 68: Thermoplot der ROC-AUCs für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei allen Patienten mit PiCCO-Messung über die Tage 1-4

Schaut man sich die Cut-Off-Werte für die drei untersuchten Parameter im Gesamtkollektiv an (vgl. Tabelle 69), kann besonders das Modell (OI+EVLWI)+SOFA-Score an Tag 1 (Cut-Off: 36,1; Sensitivität: 75%; Spezifität: 83,3%), Tag 2 (Cut-Off: 30,8; Sensitivität: 76,5%; Spezifität: 75,9%) und Tag 3 der Beobachtung (Cut-Off: 30,9; Sensitivität: 75%; Spezifität: 75,9%) überzeugen. An Tag 1 (Cut-Off: 19,0; Sensitivität: 87,5%; Spezifität: 66,7%) und Tag 2 (Cut-Off: 18,8; Sensitivität: 70,6%; Spezifität: 79,3%) gilt dies auch für das Modell OI+EVLWI, an Tag 3 mit Abstrichen auch für den SOFA-Score (Cut-Off: 11,5; Sensitivität: 81,3%; Spezifität: 69%).

Ausgewählte Cut-Off Werte für (OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung					
Tag	Parameter	Cut-Off	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Youden-Index
1	(OI+EV-LWI)+SOFA	36,1	75	83,3	0,583
	(OI+EVLWI)	19,0	87,5	66,7	0,542
	SOFA-Score	12,5	62,5	70	0,325
2	(OI+EV-LWI)+SOFA	30,8	76,5	75,9	0,524
	(OI+EVLWI)	18,8	70,6	79,3	0,499
	SOFA-Score	11,5	82,4	62,1	0,445
3	(OI+EV-LWI)+SOFA	30,9	75	75,9	0,509
	(OI+EVLWI)	18,1	62,5	69	0,315
	SOFA-Score	11,5	81,3	69	0,503
4	(OI+EV-LWI)+SOFA	31,5	61,5	76,9	0,384
	(OI+EVLWI)	15,4	69,2	61,5	0,307
	SOFA-Score	12,5	69,2	73,1	0,423

Tabelle 69: Cut-Off-Werte für alle Patienten mit PiCCO-Messung

**b) Tag 1-4 bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS**

*(OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score für Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS:*

Betrachtet man nur die 17 Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS an Tag 1 (vgl. Abbildung 51 und Tabelle 70), besitzt das Modell (OI+EVLWI)+SOFA-Score mit einer AUC von 0,940 gemäß Definition sogar eine sehr gute Vorhersagewahrscheinlichkeit. Mit einem  $p=0,007$  ist es dabei ebenso signifikant, wie das Modell aus OI+EVLWI mit einer AUC von 0,880 ( $p=0,020$ ) und der SOFA-Score mit einer AUC von 0,850 ( $p=0,032$ ).

An Tag 2 (vgl. Abbildung 52 und Tabelle 71) zeigt unter den 17 beobachteten Patienten weiterhin das Modell (OI+EVLWI)+SOFA-Score mit 0,914 die größte AUC, gefolgt vom

SOFA-Score mit einer AUC von 0,907 und dem OI+EVLWI mit einer AUC von 0,871. Alle Parameter sind am zweiten Tag in ihrer Aussage signifikant.

Am dritten Tag der Beobachtung (vgl. Abbildung 53 und Tabelle 72) ist es bei n=17 lediglich der SOFA-Score mit einer AUC von 0,818 und  $p=0,035$ , der die 28-Tages-Mortalität signifikant vorhersagt. Für die Modelle aus (OI+EVLWI)+SOFA-Score mit einer AUC=0,788 und OI+EVLWI mit einer AUC=0,636 gilt dies nicht mehr.

An Tag 4 (vgl. Abbildung 54 und Tabelle 73) bestätigt sich, was sich bereits am dritten Tag angedeutet hatte. Lediglich der SOFA-Score ist mit einer AUC von 0,833 und  $p=0,034$  bei den verbliebenen 15 Patienten signifikant, (OI+EVLWI)+SOFA-Score (AUC=0,796) und OI+EVLWI (AUC=0,722) sind es nicht.

**(OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score für Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 1**

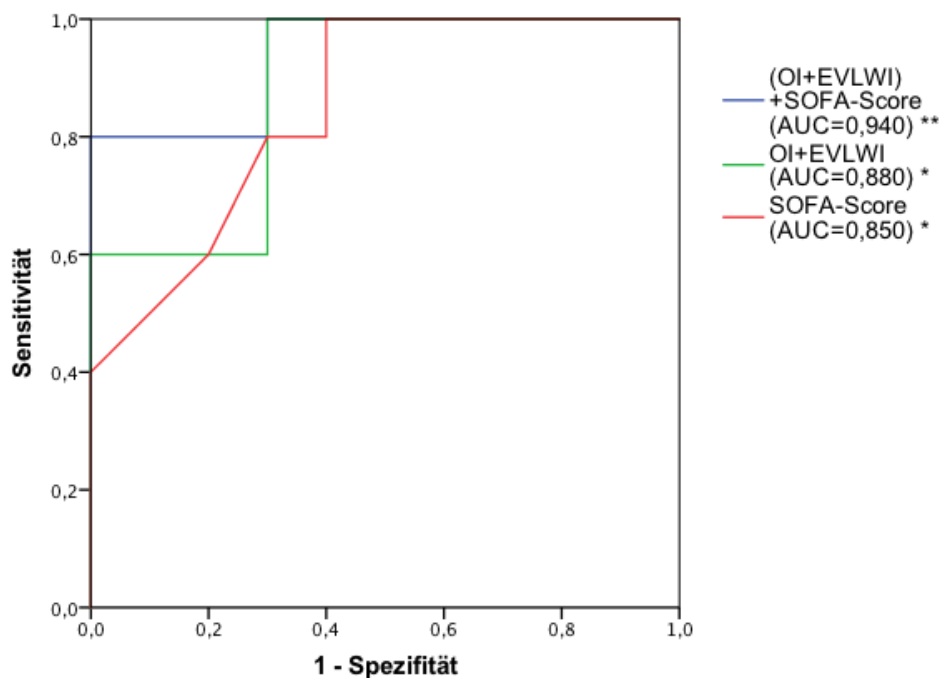


Abbildung 51: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 1 (n=17) ( $p<0,05$  \*;  $p<0,01$  \*\*;  $p<0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
(OI+EVLWI)+SOFA	,940	,066	,007	,810	1,000
OI+EVLWI	,880	,093	,020	,697	1,000
SOFA-Score	,850	,102	,032	,651	1,000

Tabelle 70: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=17)

**(OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score für Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 2**

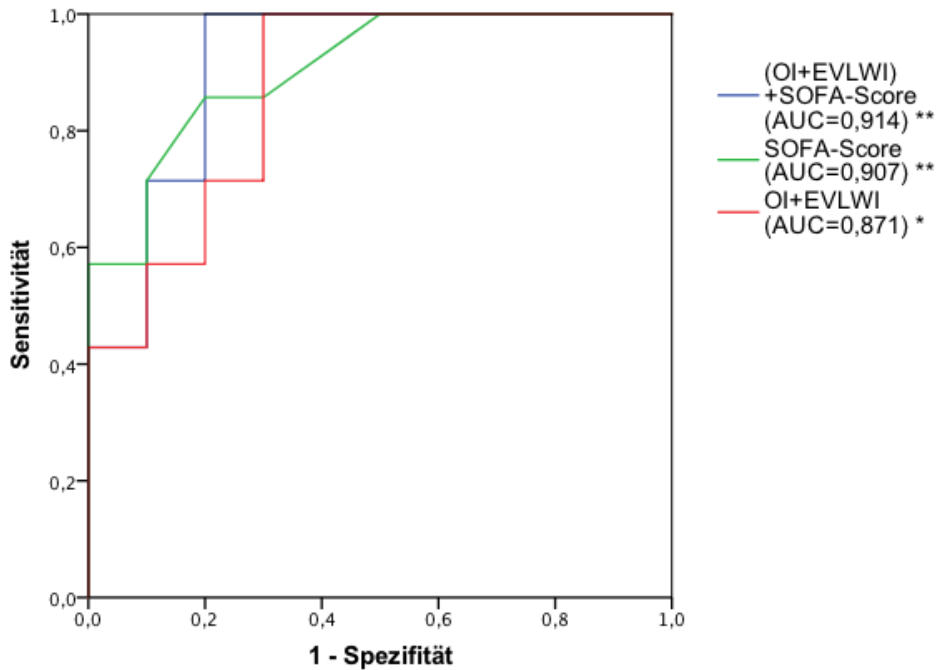


Abbildung 52: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 2 (n=17)

( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
(OI+EVLWI)+SOFA	,914	,070	,005	,777	1,000
SOFA-Score	,907	,072	,005	,765	1,000
OI+EVLWI	,871	,086	,011	,703	1,000

Tabelle 71: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=17)

(OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score für Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 3

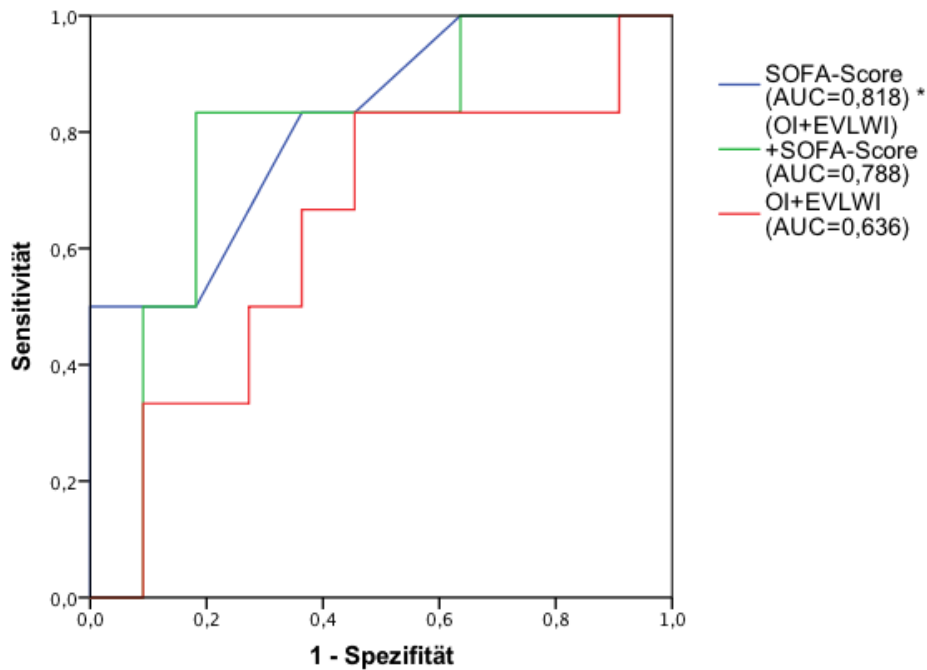


Abbildung 53: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 3 (n=17)

( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,818	,108	,035	,607	1,000
(OI+EVLWI)+SOFA	,788	,120	,056	,553	1,000
OI+EVLWI	,636	,147	,366	,348	,925

Tabelle 72: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=17)

(OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score für Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 4

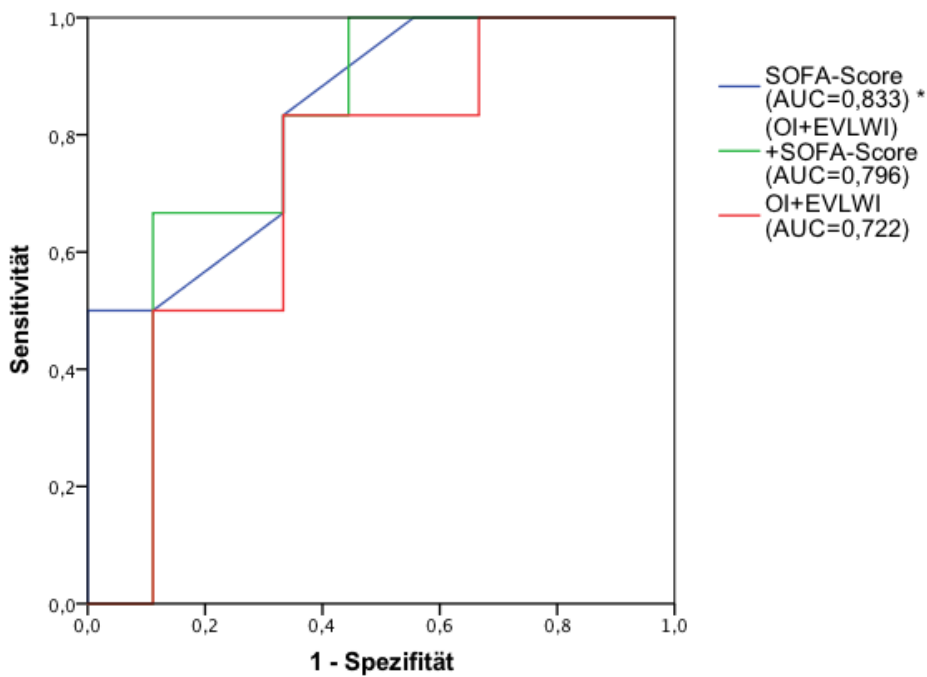


Abbildung 54: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit primärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 4 (n=15)

( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,833	,106	,034	,625	1,000
(OI+EVLWI)+SOFA	,796	,121	,059	,559	1,000
OI+EVLWI	,722	,137	,157	,453	,991

Tabelle 73: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (n=15)

Der Thermoplot in Tabelle 74 zeigt, dass die beste Voraussage an den Tagen 1 und 2 durch das Modell aus (OI+EVLWI)+SOFA-Score möglich ist. Auch sieht man, dass der SOFA-Score als einziger Parameter über alle vier Tage in seiner Aussagekraft hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität signifikant ist.

AUC			
Tag	(OI+EVLWI)+SOFA	OI+EVLWI	SOFA-Score
1	,940 **	,880 *	,850 *
2	,914 **	,871 *	,907 **
3	,788	,636	,818 *
4	,796	,722	,833 *

Tabelle 74: Thermoplot der ROC-AUCs für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS über die Tage 1-4

Betrachtet man die Cut-Off-Werte für die drei Parameter bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS (vgl. Tabelle 75), liefert das Modell (OI+EVLWI)+SOFA-Score an Tag 1 (Cut-Off: 38,6; Sensitivität: 80%; Spezifität: 100%) ein herausragendes und auch an Tag 2 (Cut-Off: 26,8; Sensitivität: 85,7%; Spezifität: 80%) und Tag 3 (Cut-Off: 30,5; Sensitivität: 83,3%; Spezifität: 81,8%) noch immer sehr gute Ergebnisse. Aber auch der OI+EVLWI an Tag 1 (Cut-Off: 19,3; Sensitivität: 100%; Spezifität: 70%) und Tag 2 (Cut-Off: 16,3; Sensitivität: 85,7%; Spezifität: 70%) sowie der SOFA-Score an Tag 2 (Cut-Off: 6,5; Sensitivität: 85,7%; Spezifität: 80%) zeigen sehr gute Ergebnisse.



Ausgewählte Cut-Off Werte für (OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS					
Tag	Parameter	Cut-Off	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Youden-Index
1	(OI+EV-LWI)+SOFA	38,6	80	100	0,800
	(OI+EVLWI)	19,3	100	70	0,700
	SOFA-Score	8,5	80	70	0,500
2	(OI+EV-LWI)+SOFA	26,8	85,7	80	0,657
	(OI+EVLWI)	16,3	85,7	70	0,557
	SOFA-Score	6,5	85,7	80	0,657
3	(OI+EV-LWI)+SOFA	30,5	83,3	81,8	0,651
	(OI+EVLWI)	18,1	66,7	63,6	0,303
	SOFA-Score	6,5	83,3	63,6	0,469
4	(OI+EV-LWI)+SOFA	31,5	66,7	88,9	0,556
	(OI+EVLWI)	14,9	83,3	66,7	0,500
	SOFA-Score	6	83,3	66,7	0,500

Tabelle 75: Cut-Off-Werte bei Patienten mit PiCCO-Messung und primärem ARDS

**c) Tag 1-4 bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS**

*(OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score für Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS:*

Wird nun die Subgruppe der Patienten betrachtet, bei denen ein sekundäres ARDS diagnostiziert und parallel eine PiCCO-Messung durchgeführt wurde, zeigt an Tag 1 (n=32) das Modell aus (OI+EVLWI)+SOFA-Score die größte Fläche unter der Kurve (AUC=0,795), knapp gefolgt vom SOFA-Score (AUC=0,782) und der Summe OI+EVLWI (AUC=0,750). Alle Parameter liegen dabei unter dem Signifikanzniveau von p=0,05 (vgl. Abbildung 55 und Tabelle 76).

Gleiches gilt auch an Tag 2 (n=29), an dem wiederum alle drei Parameter in ihrer Aussagekraft signifikant sind. Im Gegensatz zum Vortag folgt auf den (OI+EVLWI)+SOFA-Score

mit einer AUC von 0,837 an zweiter Stelle der OI+EVLWI mit einer AUC von 0,795. Erst dahinter reiht sich der SOFA-Score mit einer AUC von 0,768 ein (vgl. Abbildung 56 und Tabelle 77).

Am dritten Tag der Beobachtung (n=28) fällt auf, dass die Flächen unter der Kurve, im Vergleich zu Tag 2, kleiner werden. Dem (OI+EVLWI)+SOFA-Score mit einer AUC von 0,803 folgt der SOFA-Score mit einer AUC von 0,758 und der OI+EVLWI mit einer AUC von 0,744. Auch an Tag 3 sagen alle Parameter die 28-Tages-Mortalität signifikant voraus (vgl. Abbildung 57 und Tabelle 78).

Dies gilt nicht mehr für Tag 4 der Beobachtung (n=24), an dem weder der SOFA-Score noch das Modell aus (OI+EVLWI)+SOFA-Score oder OI+EVLWI ein Signifikanzniveau von  $p=0,05$  erreichen (vgl. Abbildung 58 und Tabelle 79).

**(OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score für Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 1**

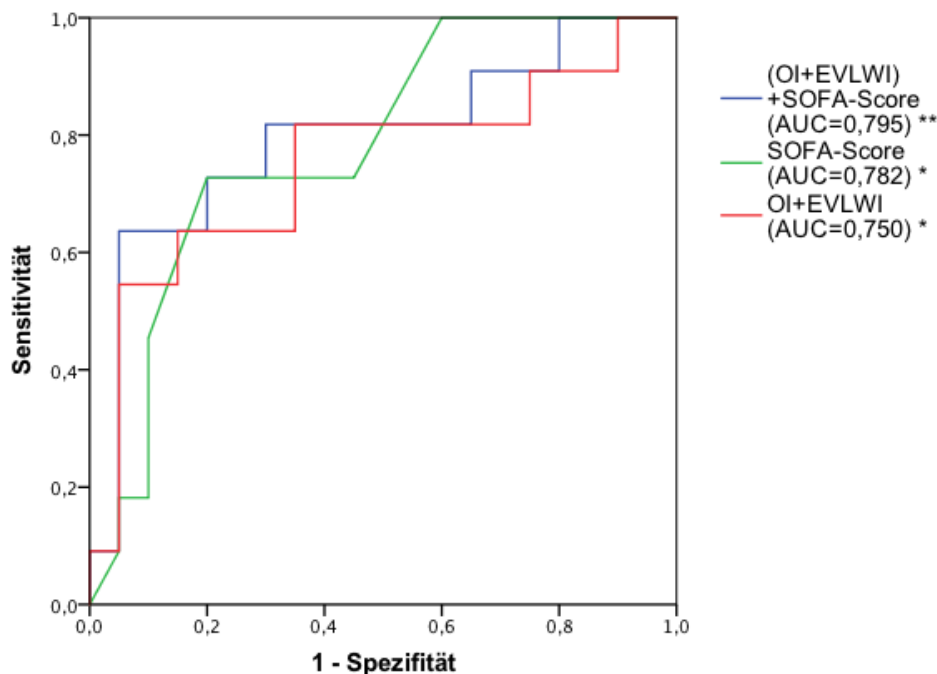


Abbildung 55: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 1 (n=32)

( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
(OI+EVLWI)+SOFA	,795	,092	,007	,616	,975
SOFA-Score	,782	,085	,010	,615	,949
OI+EVLWI	,750	,101	,023	,551	,949

Tabelle 76: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 1 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=32)

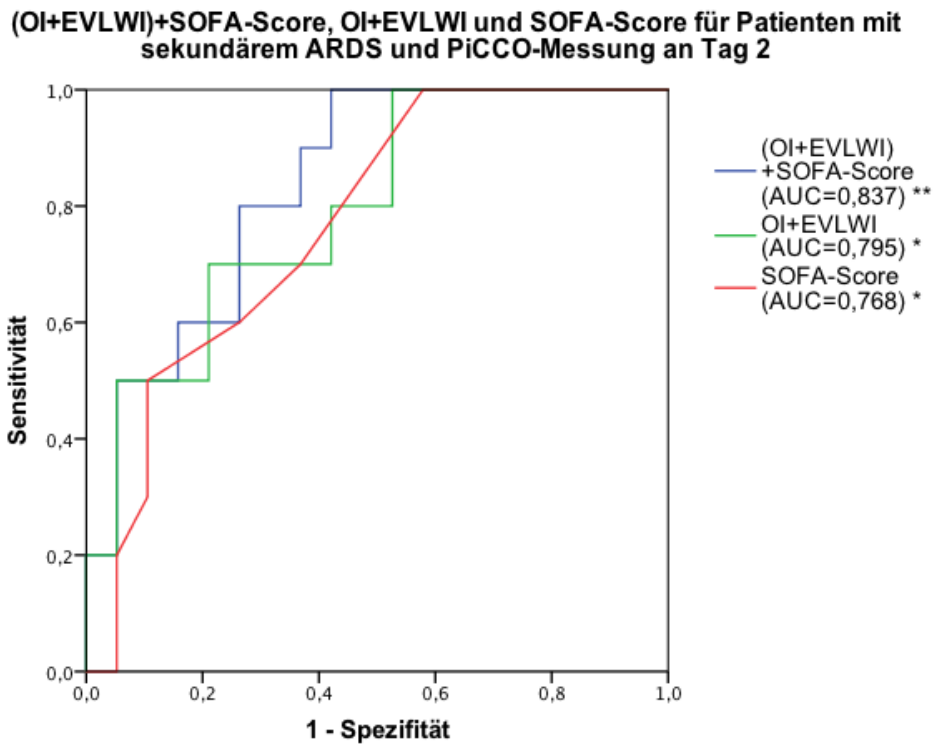


Abbildung 56: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 2 (n=29) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
(OI+EVLWI)+SOFA	,837	,073	,003	,693	,981
OI+EVWLI	,795	,085	,010	,628	,962
SOFA-Score	,768	,088	,019	,596	,941

Tabelle 77: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 2 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=29)

(OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score für Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 3

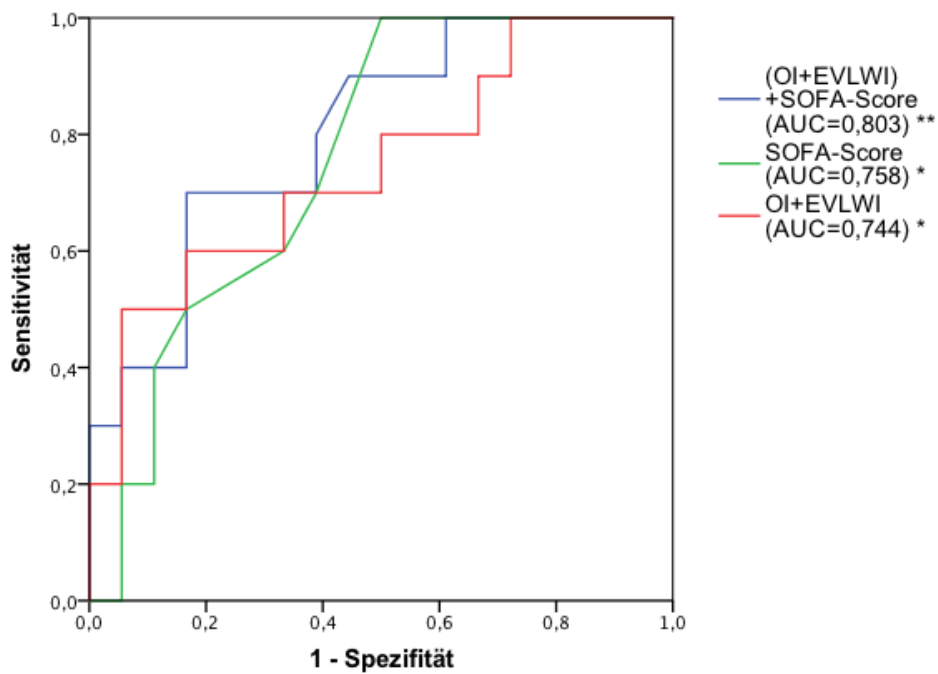


Abbildung 57: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 3 (n=28) (p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*)

Parameter	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
(OI+EVLWI)+SOFA	,803	,085	,009	,637	,969
SOFA-Score	,758	,090	,026	,582	,935
OI+EVLWI	,744	,101	,035	,547	,942

Tabelle 78: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 3 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=28)

(OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score für Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 4

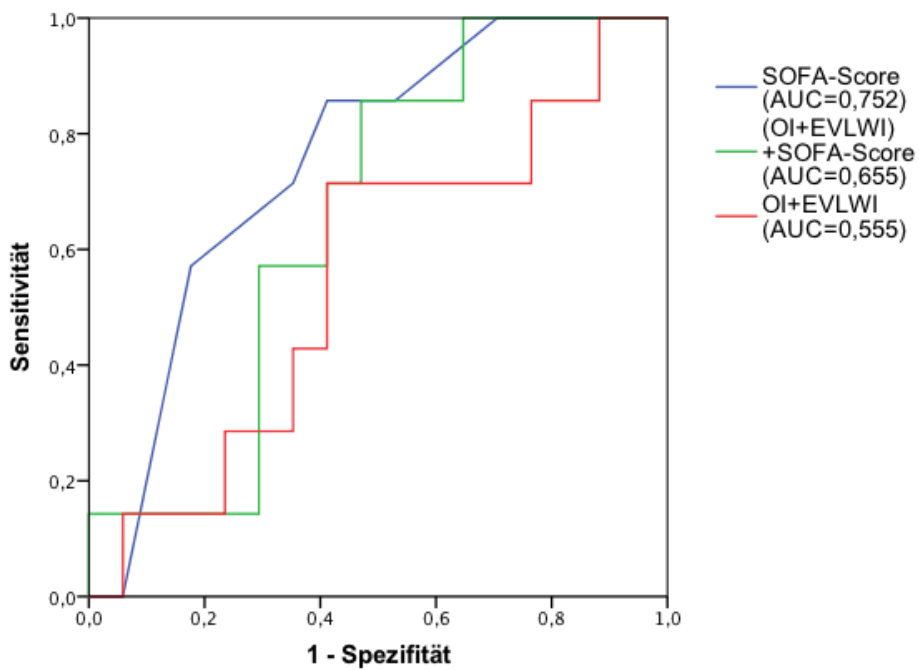


Abbildung 58: ROC-Kurven für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit sekundärem ARDS und PiCCO-Messung an Tag 4 (n=24)

Parameter	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SOFA-Score	,752	,103	,057	,551	,954
(OI+EVLWI)+SOFA	,655	,114	,240	,433	,878
OI+EVLWI	,555	,129	,680	,301	,808

Tabelle 79: AUC, Standardfehler, Signifikanz und 95% Konfidenzintervall an Tag 4 für SOFA-Score und die Modelle aus OI, EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS (n=24)

Der Thermoplot in Tabelle 80 fasst oben beschriebene Ergebnisse noch einmal zusammen. Die größte AUC zeigt sich dabei an Tag 2 für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA-Score. Dieses Modell ist auch an den Tagen 1 und 3 den anderen beiden Parametern in seiner Vorhersagekraft überlegen. Lediglich an Tag 4 zeigt der SOFA-Score als einzelner Parameter eine größere AUC, wobei an diesem Tag der Beobachtung keiner der drei Parameter in seiner Aussage signifikant ist.

AUC			
Tag	(OI+EVLWI)+SOFA	OI+EVLWI	SOFA-Score
1	,795 **	,750 *	,782 *
2	,837 **	,795 *	,768 *
3	,803 **	,744 *	,758 *
4	,655	,555	,752

Tabelle 80: Thermoplot der ROC-AUCs für das Modell (OI+EVLWI)+SOFA, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS über die Tage 1-4 ( $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*)

Schaut man sich die Cut-Off-Werte für die Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS an, zeigen das Modell aus (OI+EVLWI)+SOFA-Score an Tag 1 (Cut-Off: 36,1; Sensitivität: 72,7%; Spezifität: 80%), an Tag 2 (Cut-Off: 30,8; Sensitivität: 80%; Spezifität: 73,7%) und an Tag 3 (Cut-Off: 31,9; Sensitivität: 70%; Spezifität: 83,3%) gute Ergebnisse.

Gleiches gilt für den SOFA-Score an Tag 1 (Cut-Off: 14,5; Sensitivität: 72,7%; Spezifität: 80%) und das Modell aus OI+EVLWI an Tag 2 (Cut-Off: 18,8; Sensitivität: 70%; Spezifität: 78,9%).

<b>Ausgewählte Cut-Off Werte für (OI+EVLWI)+SOFA-Score, OI+EVLWI und SOFA-Score bei Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS</b>					
<b>Tag</b>	<b>Parameter</b>	<b>Cut-Off</b>	<b>Sensitivität [%]</b>	<b>Spezifität [%]</b>	<b>Youden-Index</b>
<b>1</b>	(OI+EV-LWI)+SOFA	36,1	72,7	80	0,527
	(OI+EVLWI)	23,7	63,6	85	0,486
	SOFA-Score	14,5	72,7	80	0,527
<b>2</b>	(OI+EV-LWI)+SOFA	30,8	80	73,7	0,537
	(OI+EVLWI)	18,8	70	78,9	0,489
	SOFA-Score	13,5	60	73,7	0,337
<b>3</b>	(OI+EV-LWI)+SOFA	31,9	70	83,3	0,533
	(OI+EVLWI)	19,9	60	83,3	0,433
	SOFA-Score	12,5	70	61,1	0,311
<b>4</b>	(OI+EV-LWI)+SOFA	26,9	85,7	52,9	0,386
	(OI+EVLWI)	15,4	71,4	58,8	0,302
	SOFA-Score	13,5	71,4	64,7	0,361

Tabelle 81: Cut-Off-Werte für Patienten mit PiCCO-Messung und sekundärem ARDS

## 5. Diskussion

Auch über 50 Jahre nachdem das *acute respiratory distress syndrome* – kurz ARDS – erstmalig als eigene Krankheitsentität beschrieben wurde (Ashbaugh et al. 1967), stellt es mit einer Mortalität zwischen 40 und 50 %, je nach Schweregrad und untersuchender Studie (Villar et al. 2011, Bellani et al. 2016), in seiner Therapie nach wie vor eine große Herausforderung für behandelnde Ärzte auf Intensivstationen dar.

Im Behandlungsalgorithmus des ARDS konnten sich bis heute lediglich drei Ansätze klinikübergreifend durchsetzen, die das Outcome der Patienten verbessern und in Studien validiert werden konnten. Unter diesen Ansätzen befinden sich die mechanische Beatmung mit *low tidal volume*, d.h. kleinen Beatmungsmengen von maximal 6ml/kgKG (Network 2000), außerdem das zeitweilige Beatmen in *prone position*, also in Bauchlage (Guérin et al. 2013) sowie der Einsatz von *neuromuscular blocking agents* – kurz NMBA (Papazian et al. 2010) – die durch ihre muskelrelaxierende Wirkung einen zusätzlichen Lungenschaden durch die maschinelle Ventilation verhindern und so eine deutlich lungenschonendere Beatmung erst möglich machen können (vgl. Kapitel 1.6).

Ein weiterer, durch neue technische Entwicklungen der letzten Jahre zunehmend interessant gewordener Therapieansatz scheint außerdem die *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) zu sein, bei der dem Blut – ähnlich der Dialyse – unter Umgehung der Lunge extrakorporal CO<sub>2</sub> entzogen und O<sub>2</sub> wieder zugeführt wird (vgl. Kapitel 1.7). Dieses, in seiner ursprünglichen Form vergleichsweise kosten-, personal- sowie risikointensive Verfahren, wurde in den letzten Jahren so weiterentwickelt, dass sowohl die Kosten aber vor allem auch die Risiken für den Patienten merklich reduziert werden konnten (vgl. Kapitel 1.7.3).

Es scheint daher möglich, dass die ECMO künftig nicht mehr nur als *ultima ratio* sondern bereits frühzeitig zur Therapie bestimmter ARDS-Patienten eingesetzt werden könnte. Eine Beatmung mit *very low tidal volumes* von maximal 3ml/kgKG, die durch den zusätzlichen Einsatz einer extrakorporalen CO<sub>2</sub>-Elimination durch ECMO möglich ist, ist hier ein interessanter Ansatz, um einen beatmungsassoziierten Lungenschaden zu minimieren. Bein et al. (Bein et al. 2013) konnten 2013 in ihrer Studie an 79 ARDS-Patienten zeigen, dass die Beatmung mit *very low tidal volumes* zu einer signifikanten Reduktion der maschinellen Beatmungstage im Vergleich zu einem konventionellen, lungenschonenden *low tidal volume* Beatmungsregime führte.

Dabei gilt für jede intensivierete Therapie: um die Effektgröße zu steigern, muss auf der einen Seite frühzeitig mit der Intervention begonnen werden, auf der anderen Seite dürfen aber nur diejenigen Patienten eingeschlossen werden, die auch tatsächlich von einer intensivierten



Therapie profitieren.

Bei der ECMO-Behandlung von ARDS-Patienten wird davon ausgegangen, dass zum einen zusätzliche Faktoren wie hohes Alter, Immunsuppression, ein hoher SOFA oder Reversibilität des Lungenversagens die Effektgröße beeinflussen, zum anderen aber vor allem auch das Timing der Therapie eine entscheidende Rolle spielt. Retrospektive Analysen verschiedener ECMO-Register bestätigen dies und legen die Vermutung nahe, dass die Effektgröße kleiner wird, je später man mit der ECMO-Therapie beginnt. (Pappalardo et al. 2013, Schmidt et al. 2013, Schmidt et al. 2014, Cheng et al. 2016, Hsin et al. 2016, Wu et al. 2016) Analog zu den anderen validierten Therapieansätzen des ARDS - *low tidal volume* (Network 2000), *prone position* (Guérin et al. 2013) und *neuromuscular blocking agents* (Papazian et al. 2010) -, die frühzeitig im Krankheitsverlauf eingesetzt werden, scheint dies auch für die ECMO-Therapie zu gelten.

Ungeklärt bleibt allerdings noch immer die entscheidende Frage, nämlich welche Patienten zu welchem Zeitpunkt nach welchen Kriterien für eine ECMO-Therapie oder eine die ECMO-Therapie untersuchende Studien ausgewählt werden sollten.

Genau hier setzte daher diese Studie an: so wurden für die ersten vier Tage nach ARDS-Beginn sowohl im Gesamtkollektiv von 99 final ausgewerteten Patienten als auch in den Subgruppen primäres/sekundäres ARDS und PiCCO-Messung/keine PiCCO-Messung separate ROC-Analysen durchgeführt. Hierzu wurden die bis heute zur Beurteilung von ARDS-Patienten gebräuchlichen Parameter wie der Murray-Score, die AECC- und Berlin-Definition (vgl. Kapitel 1.4) hinsichtlich ihrer prädiktiven Vorhersagekraft der 28-Tages-Mortalität untersucht. Weitere, in der Intensivmedizin häufig gebräuchliche Scores wie der SOFA- oder APACHE-II-Score sowie der vor allem bei neonatalen ARDS-Patienten zur Therapieentscheidung herangezogenen Oxygenations-Index wurden ebenfalls in die Analyse miteinbezogen (vgl. Kapitel 1.9). Zusätzlich konnten bei etwa der Hälfte der Patienten durch PiCCO-Messung weitere Parameter bestimmt werden. Hier gilt es, insbesondere den extravaskulären Lungenwasser-Index (EVLWI) hervorzuheben (vgl. Kapitel 1.9). Abschließend wurde ein einfaches Modell aus OI, EVLWI und SOFA-Score entwickelt und ebenfalls auf seine prädiktive Vorhersagekraft hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität untersucht.

Basierend auf dieser Methodologie kommt die vorliegende Studie zu folgenden Hauptergebnissen:

1. Der OI sagt die 28-Tages-Mortalität an Tag 1 besser voraus als Berlin-, AECC-Definition, APACHE-II- oder Murray-Score, wobei letzterer an keinem der Beobachtungstage Signifikanz bezüglich der Vorhersage aufweist (vgl. Kapitel 4.3.1).

2. SOFA- und APACHE-II erweisen sich als gute Prädiktoren. Ihre Vorhersagekraft ist konstant und steigt tendenziell im Beobachtungsverlauf an (vgl. Kapitel 4.3.1).
3. Bei Patienten mit primärem ARDS sind der APACHE-II- und SOFA-Score sowie die respiratorischen Parameter allesamt gute Prädiktoren (vgl. Kapitel 4.3.2).
4. Bei sekundärem ARDS ist lediglich der SOFA-Score als guter Prädiktor einzustufen (vgl. Kapitel 4.3.2).
5. Bei Patienten mit zusätzlicher PiCCO-Messung erweist sich an Tag 1 der OI, an Tag 2 der EVLWI als bester Vorhersageparameter, jeweils vor dem SOFA- und APACHE-II-Score (vgl. Kapitel 4.3.3).
6. Allein die Tatsache, dass ein PiCCO-Monitoring durchgeführt wurde, zeigt eine Reduktion der 28-Tages-Mortalität (vgl. Kapitel 4.3.3).
7. Sowohl ein Modell aus Multiplikation als auch ein Modell aus Addition von OI und EVLWI sagen an den Tagen 1 und 2 die 28-Tages Mortalität deutlich besser voraus als SOFA oder APACHE-II-Score (vgl. Kapitel 4.3.3).
8. Dies gilt sowohl für Patienten mit primärem wie auch für Patienten mit sekundärem ARDS (vgl. Kapitel 4.3.4).
9. Ein Modell, das OI, EVLWI und SOFA-Score addiert, sagt die 28-Tages-Mortalität an den ersten drei Tagen besser voraus als jegliche anderen Parameter (vgl. Kapitel 4.3.5).
10. Bei Patienten mit primärem ARDS sagt dieses Modell die 28-Tages-Mortalität an den Tagen 1 und 2 sogar mit einer - per definitionem - sehr guten Vorhersagewahrscheinlichkeit voraus (vgl. Kapitel 4.3.5).

In den folgenden Abschnitten sollen diese und weitere Erkenntnisse ausführlicher betrachtet, diskutiert und mit Ergebnissen anderer Studien verglichen werden.

### **5.1 Das Patientenkollektiv und die Mortalität**

Die 99 final ausgewerteten Patienten, darunter 54,5% männlich und 40,4% mit primärem ARDS, repräsentieren ein ausgeglichenes Kollektiv, verglichen mit anderen Studien, die das Auftreten von primärem ARDS auf 30-50% beziffern (Linko et al. 2009, Villar et al. 2011, Sigurdsson et al. 2013).

Die Gesamtmortalität liegt dabei bei 40,4%, und entspricht damit den Ergebnissen großer epidemiologischer Studien (Villar et al. 2011, Bellani et al. 2016). Auch die beobachteten Mittelwerte von APACHE-II- und SOFA-Score von 21,63 respektive 10,60 lassen eine Mortalität

zwischen 40-50% erwarten (Knaus et al. 1985, Vincent et al. 1998), was sich in der vorliegenden Studie bestätigt.

Die gefundene Mortalität in den Gruppen mildes, moderates und schweres ARDS liegt im Vergleich zu den Daten aus der Arbeit der Berlin-Definition (Ranieri et al. 2012) mit 30% vs. 27% respektive 38,5% vs. 32% respektive 100% vs. 45% vor allem in der Gruppe der Patienten mit schwerem ARDS deutlich höher. Das liegt zum einen an der geringen Fallzahl der Patienten mit schwerem ARDS im untersuchten Kollektiv (n=10), zum anderen aber auch an der Tatsache, dass lediglich bei einem dieser Patienten die Therapie mit Hilfe eines extrakorporalen Lungenersatzverfahrens eskaliert wurde.

Der im Durchschnitt signifikant höhere SOFA-Score in der Gruppe der Patienten mit sekundärem ARDS (8,48 vs. 12,03,  $p < 0,001$ ), erklärt sich dadurch, dass der SOFA-Score vor allem auch lungenferne Pathologien in seiner Wertung abbildet (vgl. Kapitel 1.9.1).

Dass sich dies auch tendenziell in der 28-Tage-Mortalität widerspiegelt (35% vs. 44,1%,  $p = 0,367$ ), hier allerdings nicht signifikant, bestätigt, dass die Mortalität bei ARDS-Patienten vor allem auch durch Komorbiditäten, lungenferne Pathologien und eine generalisierte Entzündungsreaktion des Körpers mitbestimmt wird. Dies wurde so unter anderem bereits von Villar et al. (Villar et al. 2011) und Stapleton et al. (Stapleton et al. 2005) postuliert. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass lungenprotektive Beatmungsstrategien bei Patienten mit primärem ARDS einen, durch die Beatmung induzierten weiteren Lungenschaden, eine generalisierte Entzündungsreaktion und damit letztlich ein Multiorganversagen verhindern können (Stapleton et al. 2005). In diesem Fall kann die bereits weiter oben erwähnte *very low tidal volume* Beatmungsstrategie ein sinnvoller Ansatz sein (Bein et al. 2013).

Interessant ist weiterhin die Beobachtung, dass diejenigen Patienten im untersuchten Kollektiv, bei denen zusätzlich eine PiCCO-Messung durchgeführt wurde, einen tendenziell höheren APACHE-II-Score (22,24 vs. 21,02,  $p = 0,456$ ), eine tendenziell niedrigere P/F-Ratio (188 vs. 195,  $p = 0,398$ ) und einen knapp nicht signifikanten höheren ( $p = 0,070$ ) SOFA-Score (11,45 vs. 9,76) aufwiesen. Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Raith et al. (Raith et al. 2017) konnte im untersuchten Kollektiv eine für jeden zusätzlichen SOFA-Punkt in etwa 7% höhere Mortalität feststellen. Dies würde eine in etwa 13% höhere Mortalität zwischen den entsprechenden Subgruppen dieser Studie erwarten lassen. Die 28-Tages-Mortalität liegt jedoch deutlich, wenn auch nicht signifikant, niedriger (32,7% vs. 48%,  $p = 0,120$ ) in der Gruppe der Patienten mit PiCCO-Messung. Das erstaunt zusätzlich, da in der Gruppe der Patienten mit PiCCO-Messung 63,3% an einem sekundären ARDS litten, was, wie weiter oben beschrieben, im

untersuchten Kollektiv mit einer höheren Mortalität einhergeht. Ebenfalls interessant ist, dass in der vorliegenden Studie allein die Tatsache einer durchgeführten PiCCO-Messung signifikant mit einer niedrigeren 28-Tages-Mortalität assoziiert ist. Diese Beobachtungen entsprechen den Ergebnissen einer Studie von Zhang et al., die für ein Kollektiv aus Patienten mit ARDS und septischem Schock vergleichbare Mortalitäten in der Gruppe an PiCCO-Patienten verglichen mit den Kontrollen fand, trotz einer durch SOFA- und APACHE-II-Score um etwa 17% höheren vorausgesagten Mortalität für erstere Gruppe (Huber et al. 2015, Zhang et al. 2015). Dies lässt, trotz aller Vorsicht, die Vermutung zu, dass der Einsatz einer zusätzlichen PiCCO-Messung ein besseres Patienten-Monitoring ermöglicht und daher flächendeckender eingesetzt werden sollte, auch bei Patienten mit ARDS.

## **5.2 Die Parameter**

### **5.2.1 ARDS-Definitionen und Murray-Score**

Verglichen mit der AECC-Definition und dem Murray-Score, sagt die Berlin-Definition im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie die 28-Tage-Mortalität am besten voraus. Dabei ist die Vorhersagekraft an Tag 1 mit einer AUC von 0,664 am größten. Dies entspricht per definitionem jedoch lediglich einer ausreichenden Vorhersage. Im Verlauf der Beobachtung über vier Tage werden die AUCs zudem zunehmend kleiner. Dies liegt daran, dass eben erwähnte Parameter maßgeblich durch Beatmungsparameter bestimmt werden, die jedoch mit beginnender maschineller Beatmung und entsprechender Optimierung der P/F-Ratio verzerrt werden. Eine frühe Entscheidung bezüglich einer Therapieeskalation scheint daher sinnvoll. Allerdings sollte prinzipiell überdacht werden, ob erwähnte Parameter hierzu überhaupt eingesetzt werden sollten.

Während im untersuchten Kollektiv die Berlin-Definition an den Tagen 1 und 2 und die AECC-Definition an Tag 2 in ihrer prädiktiven Vorhersagekraft signifikant sind, ist es der Murray-Score an keinem der Beobachtungstage. Eine Entscheidung über die weitere mögliche Behandlung auf Grundlage des Murray-Scores ist daher als nicht (mehr) zeitgemäß anzusehen. Gleiches gilt für den Einsatz des Murray-Scores als Einschlusskriterium für groß angelegte Studien. Dass der Murray-Score dabei in der vorliegenden Studie ohne radiologische Punkte berechnet wurde, hat auf die Wertigkeit der Aussage dabei keinen Einfluss. So konnte in Studien gezeigt werden, dass die Kategorie der radiologischen Punkte keinen zusätzlichen prädiktiven Nutzen hinsichtlich einer Mortalitätsvorhersage liefert (Kangelaris et al. 2014).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich dabei mit denen von Kangelaris et al. (Kangelaris et al. 2014). In ihrer Arbeit mit dem provokativen Titel *Is there still a role for the*

*lung injury score in the era of the Berlin definition ARDS?* kommen die Autoren zu dem Schluss, dass der Murray-Score im Vergleich zur Berlin-Definition keine zusätzlichen Informationen über die Krankheitsschwere liefern kann. Die in deren Arbeit für den Murray-Score beobachtete AUC von 0,58 ist dabei mit jener aus dem vorliegenden Patientenkollektiv an Tag 1 (AUC=0,562) vergleichbar. Die AUC für die Berlin-Definition liegt mit einem Wert von 0,6 dabei unter der in dieser Studie bestimmten (AUC=0,664).

Anlässlich solcher Ergebnisse wird mittlerweile nicht nur der Murray-Score sondern auch die Berlin-Definition in der Fachwelt zunehmend kritisch bewertet. Hernu et al. (Hernu et al. 2013) beispielsweise konnten in ihrer Arbeit die Berlin-Definition nicht validieren. Die Einteilung in mildes, moderates und schweres ARDS konnte in jenem Kollektiv die Mortalität nicht unabhängig voraussagen. Auch die Arbeit zur Berlin-Definition von Ranieri et al. (Ranieri et al. 2012) liefert weder für die Berlin- noch für die AECC-Definition mit AUCs von 0,577 respektive 0,536 überzeugende Vorhersagewerte. Als mögliche Erklärung für derartige Ergebnisse können zum einen die wenig validierten Cut-off-Werte von 100mmHg, 175mmHg, 200mmHg, 225mmHg und 300mmHg herhalten, die zur Stadieneinteilung oben genannter Definitionen und Scores herangezogen werden. Weiterhin konnte durch Allardet-Servent et al. (Allardet-Servent et al. 2009) gezeigt werden, dass P/F-Ratio und FiO<sub>2</sub>-Werte nicht linear zusammenhängen und die P/F-Ratio durch erhöhte FiO<sub>2</sub> deutlich ansteigt. Diesem Umstand wird weder durch Berlin- oder AECC-Definition noch durch den Murray-Score Rechnung getragen.

An dieser Stelle erwähnt werden sollte jedoch die Tatsache, dass die Berlin-Definition in einer hier untersuchten Subgruppe von Patienten mit primärem ARDS mit einer maximalen AUC von 0,813 an Tag 1 und Signifikanz an den ersten beiden Tagen eine gute Vorhersage hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität ermöglicht und eine Alternative zu anderen Vorhersageparametern darstellt. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Einteilung in die unterschiedlichen ARDS-Schweregrade in der Berlin-Definition – wie vorausgehend erwähnt - durch die P/F-Ratio getroffen wird, die die Oxygenierungsfunktion der Lunge direkt abbildet und daher bei Patienten mit primärer Lungenschädigung einen besonders genauen Prädiktor darstellt.

### **5.2.2 Oxygenations-Index (OI)**

Aufgrund eben erläuteter Schwächen, stellt sich also die Frage nach alternativen Parametern. Hier kann der Oxygenations-Index (vgl. Kapitel 1.9.3) als adäquate Option genannt werden. Dieser Index, der durch Heiss et al. (Heiss und Bartlett 1989) etabliert wurde, wird bei neugeborenen ARDS-Patienten zur Klärung der Frage nach Therapieeskalation durch ECMO bereits

seit den 90er Jahren herangezogen, hat sich bis heute allerdings nicht bei erwachsenen ARDS-Patienten als Vorhersageparameter der Mortalität etabliert.

Die Daten aus der vorliegenden Studie allerdings zeigen, dass der OI im Gesamtkollektiv mit einer AUC von 0,689 an Tag 1 die 28-Tages-Mortalität besser voraussagt als die restlichen respiratorischen Parameter (Berlin-Definition: AUC=0,664, AECC-Definition: AUC=0,614, Murray-Score: AUC=0,562) oder der APACHE-II-Score (AUC=0,666). Der OI bezieht auf der einen Seite die Oxygenierung, d.h. den therapeutischen Effekt in seine Wertung mit ein, berücksichtigt auf der anderen Seite durch den mittleren Beatmungsdruck aber auch die Intensität und Invasivität der mechanischen Beatmung. Dies wird so auch von Seeley et al. (Seeley et al. 2008) und Balzer et al. (Balzer et al. 2016) postuliert und wird unterstützt durch die Ergebnisse der im vorliegenden Kollektiv untersuchten Patienten mit primärem ARDS, bei denen der OI an Tag 1 mit einer sehr guten AUC von 0,797 die 28-Tage-Mortalität signifikant voraussagt.

Für Patienten mit sekundärem ARDS verfehlt der OI am ersten Tag der Beobachtung mit  $p=0,065$  zwar knapp das Signifikanzniveau, zeigt mit einer AUC von 0,641 aber eine größere Fläche unter der Kurve als alle anderen respiratorischen Parameter und der APACHE-II-Score. In der Subgruppe der Patienten, bei denen zusätzlich eine PiCCO-Messung durchgeführt wurde, sagt der OI an den Tagen 1 und 2 mit AUCs von 0,789 respektive 0,734 die Mortalität signifikant voraus. Am ersten Tag der Beobachtung ist die Voraussage sogar besser als die sämtlicher anderer untersuchter Parameter.

Dass der OI als prädiktiver Parameter Beachtung finden sollte, zeigen auch die Arbeiten anderer Autoren. In einer Studie von Monchi et al. (Monchi et al. 1998) wird beispielsweise postuliert, dass der OI im Gegensatz zu anderen respiratorischen Parameter einen prognostischen Wert hinsichtlich des Outcomes von ARDS-Patienten besitzt und ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität ist.

Auch Gajic et al. (Gajic et al. 2007) nehmen den OI in ihr Modell zur Prädiktion des Outcomes bei ARDS-Patienten auf, wobei dieser - in Kombination mit Alter und kardiovaskulärem Versagen - mit einer AUC von 0,73 an Tag 1 dem in der vorliegenden Studie beobachteten OI alleine nicht deutlich überlegen ist. Schlechtere Ergebnisse verglichen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit finden sich bei Dechert et al. (Dechert et al. 2014), die in ihrer Analyse der ALVEOLI Datenbank für den OI an Tag 1 lediglich eine AUC von 0,61 beobachten konnten, die unter den in diesem Kollektiv beobachteten 0,689 liegt.

Gute Ergebnisse für den OI finden sich wiederum von Balzer et al. publiziert (Balzer et al. 2016), die in ihrer Arbeit die prädiktive Vorhersagekraft der Mortalität von AECC- und Berlin-Definition, der P/F-Ratio und dem OI bei ARDS-Patienten miteinander verglichen. Die beste prädiktive Vorhersage findet sich hier für den OI jedoch erst an Tag 7 mit einer AUC von knapp über 0,7. Während die Daten aus dem Kollektiv der vorliegenden Studie dagegen klar anzeigen, dass die beste Vorhersage an Tag 1 möglich ist, steigen die AUCs der untersuchten Parameter bei Balzer et al. (Balzer et al. 2016) im Verlauf der Beobachtung an. Als bester Kompromiss für eine mögliche Therapieentscheidung wird von den Autoren der OI an Tag 3 mit einer AUC knapp unter 0,7 gewählt, der mit den Daten für den OI an Tag 1 in vorliegendem Kollektiv vergleichbar ist. Für die Diskrepanz der Ergebnisse sind vermutlich Unterschiede im untersuchten Patientenkollektiv verantwortlich. Wurden in der Studie von Balzer et al. 57,9% der Patienten mit *extracorporeal lung assist devices* (ELADs) behandelt, wodurch sich per se die Beatmungsdrücke verändern, waren es in dieser Studie lediglich zwei Patienten. Auch die Tatsache, dass bei Balzer et al. 69,5% der untersuchten Patienten aus anderen Krankenhäusern zuverlegt wurden, mag die Unterschiede in den Ergebnissen erklären.

Eine weitere Studie, die die prädiktive Vorhersagekraft des OI untersucht, wurde von Kao et al. (Kao et al. 2013) durchgeführt. Sie zeigt die besten Ergebnisse für den OI an Tag 3. Mit einer AUC von 0,72 und einer Sensitivität und Spezifität von 69% respektive 71% bei einem Cut-Off-Wert von 3,79, sind diese Ergebnisse vergleichbar mit denen in dem hier untersuchten Kollektiv an Tag 1 (AUC=0,689, Spezifität: 60%, Sensitivität: 74,1%, Cut-Off-Wert: 7,1). Die Einschätzung von Kao et al., wonach die initial gemessenen OI-Werte die Mortalität schlechter vorhersagen als zu späteren Zeitpunkten, kann anhand der in der vorliegenden Studie gefundenen Daten so nicht geteilt werden. Vielmehr lässt sich daraus schließen, dass eine initiale Bewertung des OI sinnvoll ist, um ein realistischeres Bild der Wirklichkeit abzubilden, das nicht durch personenabhängige Beatmungseinstellungen verzerrt wird.

Auch wenn nicht alle untersuchenden Studien den prädiktiven Nutzen des OI hinsichtlich der Mortalität uneingeschränkt teilen, sollte er dennoch als möglicher, alternativer Prädiktor Berücksichtigung finden, sowohl alleine als auch als Teil eines Modells aus verschiedenen Parametern, wie nachfolgend diskutiert wird.

### **5.2.3 SOFA- und APACHE-II-Score**

Zuvor soll jedoch noch ausführlicher auf den SOFA- und APACHE-II-Score eingegangen werden. Vorweg sei hier erwähnt, dass der APACHE-II-Score, der an sich als klassischer *admission score* nur zu Beginn einer Beobachtung bestimmt wird, in dieser Studie an jedem Beobachtungstag neu berechnet wurde. Hierdurch wird ein differenzierteres Bild der prädiktiven

Vorhersagekraft gezeichnet, da so der Tatsache Rechnung getragen wird, dass sich verschiedene, den Gesamtwert des Scores bestimmende Parameter, im Verlauf der Beobachtung teils gravierend verändern.

Sowohl der SOFA- als auch der APACHE-II-Score sind bei verschiedenen intensivmedizinischen Krankheitsbildern bezüglich ihrer Vorhersagekraft der Mortalität hinreichend untersucht. In mehreren vergleichenden Studien erreicht der APACHE-II-Score dabei - je nach untersuchender Arbeit und Patientenkollektiv - AUCs zwischen 0,620 und 0,880, der SOFA-Score zwischen 0,610 und 0,872. (Peres Bota et al. 2002, Gosling et al. 2006, Holtfreter et al. 2006, Ho et al. 2007)

Bei allen diesen Studien zeigte der APACHE-II-Score tendenziell die bessere prädiktive Vorhersagekraft im Vergleich zum SOFA-Score. Dies allerdings steht im Gegensatz zu den in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnissen.

Im untersuchten Gesamtkollektiv zeigt der SOFA-Score seine maximale AUC mit einem Wert von 0,796 an Tag 3. Diese liegt deutlich über der maximalen AUC des APACHE-II-Scores von 0,684, die ebenfalls am dritten Tag der Beobachtung erreicht wird.

Vergleicht man diese Zahlen mit denen anderer Autoren, die den SOFA- und APACHE-II-Score bei ARDS-Patienten untersuchen, finden sich für den APACHE-II-Score bei Cooke et al. (Cooke et al. 2008) mit einer AUC von 0,75 größere, bei Kangelaris et al. (Kangelaris et al. 2014) mit einer AUC von 0,66 jedoch kleinere Werte.

Für den SOFA-Score liegen die in diesem Kollektiv beobachteten Werte (AUC=0,796) mit einer Sensitivität und Spezifität von 77,8% respektive 75,5% bei einem Cut-Off-Wert von 11,5 deutlich über den beispielsweise von Kao et al. (Kao et al. 2013) präsentierten Ergebnissen (AUC=0,647, Sensitivität: 53%, Spezifität: 73%, Cut-Off: 5,5).

Dass der SOFA-Score im Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit eine hervorragende prädiktive Vorhersagekraft besitzt, liegt unter anderem daran, dass viele der beobachteten Patienten gleichzeitig an einer Grunderkrankung des hepatobiliären Systems litten. Im SOFA-Score wird dies, im Gegensatz zum APACHE-II-Score, durch Mitberücksichtigung des Bilirubinwertes abgebildet (vgl. Kapitel 1.9.1 und 1.9.2).

In der Gruppe der Patienten mit primärem ARDS liefern sowohl der APACHE-II- als auch der SOFA-Score sehr gute Ergebnisse. Der SOFA-Score liegt dabei mit einer maximalen AUC von 0,858 an Tag 2 knapp hinter dem APACHE-II-Score, der seine größte AUC von 0,869 an Tag 1 erreicht. Letzterer ist in der Subgruppe der Patienten mit primärem ARDS gar der beste Vorhersageparameter und zeigt an Tag 1 bei einem Cut-Off-Wert von 23 eine Sensitivität von



78,6% und eine Spezifität von 84%. Für den SOFA-Score liegen Sensitivität und Spezifität an Tag 2 bei einem Cut-Off von 8 bei 75% respektive 78%.

Die Beobachtung, dass in der Gruppe der Patienten mit sekundärem ARDS der SOFA-Score mit einer maximalen AUC von 0,779 an Tag 3 der einzig signifikante Parameter in der Prädiktion der 28-Tage-Mortalität ist, bestätigt die Vermutung, dass eine Vorhersage des Outcomes bei Patienten mit sekundärem ARDS deutlich schwieriger ist. Dies erscheint logisch, stehen bei diesen Patienten doch andere Grunderkrankungen im Vordergrund. Dass der APACHE-II-Score in dieser Subgruppe schlecht abschneidet, liegt an den bereits weiter oben erwähnten Komorbiditäten der in diesem Kollektiv untersuchten Patienten, werden doch beim APACHE-II-Score die Leberparameter nicht berücksichtigt.

Eine weitere interessante Beobachtung, die sich aus den Daten der vorliegenden Studie ergibt: sowohl SOFA- als auch APACHE-II-Score ermöglichen – im Gegensatz zu den respiratorischen Parametern - über den gesamten Beobachtungsverlauf hinweg eine stabile Vorhersage. Die ROC-AUCs nehmen im Verlauf sogar tendenziell an Größe zu und erreichen ihr Maximum erst am dritten Tag. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Ferreira et al. (Ferreira et al. 2001) und Bota et al. (Peres Bota et al. 2002) die ebenfalls einen Anstieg der prädiktiven Vorhersagekraft des SOFA-Scores im zeitlichen Verlauf beobachten konnten.

Als Erklärung dafür kann dienen, dass neben dem respiratorischen System, das eine Funktionsänderung über seine Parameter unmittelbar anzuzeigen weiß, auch Organsysteme wie etwa das renale System in den SOFA- und APACHE-II-Score einfließen. Diese Systeme benötigen mehr Zeit, bis sich eine Organverschlechterung durch Beurteilung von Parametern objektivieren lässt. So ändert sich der Kreatinin-Wert als Marker eines akuten Nierenversagens nicht innerhalb von Minuten, im Gegensatz beispielsweise zum Sauerstoffpartialdruck als Indikator der Lungenfunktion.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass der SOFA-, und mit Abstrichen auch der APACHE-II-Score, gute prädiktive Vorhersageparameter der 28-Tage-Mortalität bei ARDS-Patienten sind. Ihre Vorhersage wird zudem im Verlauf tendenziell genauer.

#### **5.2.4 Extravascular Lungwater-Index (EVLWI) und Kombination aus OI und EVLWI**

Bei fast der Hälfte der untersuchten Patienten (49/99) konnten im untersuchten Kollektiv durch PiCCO-Messung zusätzliche Parameter bestimmt werden. Hierbei gilt es vor allem den *extravascular lungwater index* (EVLWI) zu erwähnen. Dass dieser Parameter ein guter und unabhängiger Prädiktor der Mortalität für kritisch erkrankte Patienten ist, konnte bereits vor über 15 Jahren durch Sakka et al. (Sakka et al. 2002) gezeigt und später unter anderem von Huber et

al. (Huber et al. 2014) oder Zhang et al. (Zhang et al. 2012) bestätigt werden. Auch für Patienten mit Sepsis und septischem Schock sagt der EVLWI die Mortalität zuverlässig voraus, wie es etwa in den Arbeiten von Chung et al. (Chung et al. 2008), Mallat et al. (Mallat et al. 2012), Kuzkov et al. (Kuzkov et al. 2006) oder Chew et al. (Chew et al. 2012) gezeigt werden konnte. Letztere erwähnen dabei auch den zusätzlichen prädiktiven Nutzen bei Patienten mit akutem Lungenversagen.

Um zu verstehen, warum der Einsatz des EVLWI zur Prädiktion des Outcomes auch bei Patienten mit ARDS sinnvoll erscheint, reicht ein einfacher Blick auf die Pathophysiologie. Durch Zerstörung der alveolokapillären Membran kommt es bei diesen Patienten zu einem nichtkardialen Lungenödem (Ware und Matthay 2000, Jozwiak et al. 2015). Das extravaskuläre Lungenwasser als messbares Korrelat steigt dadurch an. Dass diese Tatsache mit einer guten Prädiktion der 28-Tages-Mortalität korreliert, zeigen die in der vorliegenden Studie gefundenen Daten.

An Tag 2 der Beobachtung sagt der EVLWI mit einer AUC von 0,778 die 28-Tages-Mortalität besser voraus als sämtliche andere Parameter, darunter auch der SOFA- und APACHE-II-Score. Die Sensitivität und Spezifität liegen bei einem Cut-Off-Wert von 11,5 ml/kg bei 76,5% respektive 72,4%. Dabei überzeugt vor allem die hohe Spezifität, soll doch die mögliche Zahl an übertherapierten Patienten im Endeffekt möglichst klein gehalten werden. Dass die besten Ergebnisse an Tag 2 erreicht werden, liegt vor allem daran, dass das Lungenwasser erst über die Zeit ansteigt, also kein unmittelbarer Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion ist wie beispielsweise der OI. Dennoch ist auch für die Tage 1 und 3 der Beobachtung der EVLWI signifikant in seiner Vorhersage.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich bei anderen Autoren. Craig et al. (Craig et al. 2010) fanden in ihrer Studie für den EVLWI eine maximale AUC von 0,8 mit einer Sensitivität und Spezifität von 75% respektive 78% bei einem Cut-Off-Wert von 16 ml/kg. Bei Jozwiak et al. (Jozwiak et al. 2013), die ein doppelt so großes Kollektiv wie in dieser Studie untersuchten, zeigten sich mit einer maximalen AUC von 0,67 und einer Sensitivität und Spezifität von 54% respektive 73% bei einem Cut-Off-Wert von 21 ml/kg jedoch schlechtere Ergebnisse. Ein zusätzlicher Schwachpunkt der Untersuchung von Jozwiak et al. liegt darin, dass für jeden Patienten der maximale EVLWI in die Berechnung einbezogen wurde. Eine exakte Aussage über den Tag der bestmöglichen Prädiktion, wie für eine Therapieentscheidung oder Studieneinschluss wichtig, kann hier also nicht getroffen werden.

An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, dass der beste Cut-Off-Wert für den EVLWI in der hier vorliegenden Studie deutlich unter denen der anderen Autoren liegt (11,5 kg/ml vs. 16 ml/kg vs. 21 ml/kg) (Craig et al. 2010, Jozwiak et al. 2013). Dies ist bei der in dieser Studie untersuchten Fragestellung allerdings gerade als positiv zu werten, sollen doch im Endeffekt genau die Patienten herausgefiltert werden, bei denen ein größtmöglicher therapeutischer Effekt durch intensivierete Therapie zu erwarten ist und bei denen es für eine Therapieeskalation noch nicht zu spät ist.

Betrachtet man nun lediglich die Gruppe der Patienten mit primärem ARDS aus der vorliegenden Studie, findet sich die maximale AUC für den EVLWI mit einem Wert von 0,871 ebenfalls am zweiten Tag der Beobachtung. Dabei errechnet sich für einen Cut-Off-Wert von 13 ml/kg eine Sensitivität und Spezifität von 71,4% respektive 90%. Diese guten Ergebnisse überraschen wenig, repräsentiert der EVLWI doch das extravaskuläre Lungenwasser, das direkten Einfluss auf die Lungenfunktion hat. Als Schwachpunkt bleibt die geringe Patientenzahl in dieser Subgruppe an Tag 2 von n=17 zu erwähnen. Gleiches gilt für die Studie von Phillips et al. (Phillips et al. 2008), die bei 19 Patienten mit ARDS durch septischen Schock eine AUC von 0,988 und bei einem Cut-Off-Wert von 16 ml/kg eine Sensitivität und Spezifität von 86% respektive 100% finden konnten.

Bei Patienten mit sekundärem ARDS ist - wie bereits vorangehend für andere Parameter diskutiert – die Vorhersage der Mortalität deutlich schwieriger. Dies spiegelt sich auch in den Werten für den EVLWI wider, der an keinem der Tage signifikant ist. Das Signifikanzniveau wird mit einer AUC von 0,718 und einem  $p=0,057$  am zweiten Tag der Beobachtung allerdings nur knapp verfehlt, was vermutlich auf die geringe Fallzahl von n=29 zurückzuführen ist.

Die Schlussfolgerung, dass sowohl die respiratorischen Parameter als auch der EVLWI wichtige Kriterien zur Beurteilung von ARDS-Patienten sind, wird so bereits von der Gruppe um Jozwiak et al. (Jozwiak et al. 2013) gezogen. Dem kann sich mit Blick auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie nur angeschlossen werden. Aus diesem Grund wurde der OI, als bester respiratorischer Parameter, mit dem EVLWI durch Multiplikation und Addition kombiniert und hinsichtlich der prädiktiven Vorhersagkraft der 28-Tage-Mortalität untersucht. Dabei zeigte die Kombination von  $OI \cdot EVLWI$  an Tag 2 mit einer maximalen AUC von 0,822 und eine Sensitivität und Spezifität von 70,6% respektive 72,4% bei einem Cut-Off-Wert 66,9 das beste Ergebnis. An Tag 1 konnte bei einer unwesentlich kleineren AUC von 0,816 bei einem Cut-Off-Wert von 105,8 eine Sensitivität und Spezifität von 81,3% respektive 81,2% beobachtet werden.

Für die Kombination von OI+EVLWI findet sich an Tag 2 mit einem Wert von 0,824 eine vergleichbare AUC. Die Sensitivität und Spezifität liegen mit 70,6% respektive 79,3% bei einem Cut-Off-Wert von 18,8 niedriger. Beide Kombinationen aus OI und EVLWI sind an den jeweiligen Tagen mit einem  $p < 0,001$  hoch signifikant und sagen an diesen Tagen die 28-Tage-Mortalität besser voraus als jegliche anderen Parameter. Auch am dritten Tag der Beobachtung wird für beide Modelle das Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  erreicht.

In der Gruppe der Patienten mit primärem ARDS sind beide Kombination mit einer identischen AUC von 0,891 und Signifikanz an Tag 1 die besten Vorhersageparameter und vergleichbar in ihrer Aussagekraft mit dem SOFA-Score, der an Tag 2 eine minimal größere AUC von 0,907 zeigt. Für den OI\*EVLWI errechnen sich zudem bei einem Cut-Off-Wert von 91,9, für den OI+EVLWI bei einem Cut-Off-Wert von 19,3 jeweils eine Sensitivität und Spezifität von 100% respektive 72,2%. Dies sind hervorragende Ergebnisse, die aufgrund der bereits weiter oben erwähnten geringen Fallzahl jedoch in größeren Kollektiven reproduziert werden müssen. Was zusätzlich überzeugt, ist die Tatsache, dass auch in der Gruppe der Patienten mit sekundärem ARDS sowohl die Kombination OI\*EVLWI als auch die Kombination OI+EVLWI mit einer maximalen AUC von 0,795 an Tag 2 die 28-Tages-Mortalität signifikant vorhersagt und das besser als alle anderen Parameter.

Es bleibt daher festzuhalten, dass der EVLWI alleine, aber gerade auch in Kombination mit dem OI, eine sehr gute, präzise Prädiktion ermöglicht.

Die Ansicht von LeTourneau et al. (LeTourneau et al. 2012) Michard et al. (Michard et al. 2012), Phillips (Phillips 2013), Chew (Chew 2013) oder Perel (Perel 2013), die sich allesamt für eine stärkere Beachtung des EVLWI zur Stadieneinteilung und Prognose bei ARDS-Patienten aussprechen, kann daher nur geteilt werden.

Die Argumente von Ferguson et al. (Ferguson et al. 2012), wonach es sinnvoll ist, dass der EVLWI als ergänzender Parameter nicht in die Berlin-Definition mitaufgenommen wurde, können nur eingeschränkt nachvollzogen werden. Eines der beiden Hauptargumente, dass der EVLWI nicht zwischen hydrostatischem und inflammatorischem Lungenödem unterscheiden könne, konnte mittlerweile durch Gruppen um Kushimoto et al. (Kushimoto et al. 2012) und Monnet et al. (Monnet et al. 2007) widerlegt werden. Das zweite Argument, wonach eine PiCCO-Messung zu teuer, invasiv und nicht überall verfügbar sei, kann insofern nachvollzogen werden, als dass diese zusätzliche Messung auch in der vorliegenden Studie nur bei gut der Hälfte der Patienten durchgeführt wurde. Dennoch erscheint – gestützt durch die in dieser Studie gezeigten Ergebnisse - ein flächendeckenderer Einsatz der PiCCO-Messung, gerade auch bei Patienten mit ARDS, sinnvoll. Dies wird weiterhin gestützt durch den Fakt, dass allein

die Tatsache eines durchgeführten PiCCO-Monitorings mit einer niedrigeren 28-Tages-Mortalität assoziiert war.

### 5.2.5 Modell aus OI, EVLWI und SOFA-Score

Getreu der Aussage des britischen Statistikers George Box „*all models are wrong but some are useful*“ (Box 1979), wonach alle menschengemachten Modelle im Grunde falsch sind, manche aber hilfreich sein können, sollte in dieser Studie zusätzlich ein einfach handhabbares Modell zur Vorhersage der Mortalität geschaffen werden. Dabei ging es explizit nicht um eine weitere komplizierte, multivariate Analyse wie bei anderen Autoren (Pappalardo et al. 2013, Schmidt et al. 2013, Enger et al. 2014, Schmidt et al. 2014, Hsin et al. 2016, Hilder et al. 2017). Hierzu wurden der OI, der EVLWI und der SOFA-Score addiert, also die drei Parameter, die in den vorherigen Analysen die besten Ergebnisse geliefert und sich in einer binären Regressionsanalyse unabhängig mit der 28-Tages-Mortalität assoziiert gezeigt hatten. Auch gehen diese Parameter von ihrer Gewichtung zu etwa gleichen Teilen in den Gesamtscore ein.

Das Ergebnis weiß dabei zu überzeugen. An den Tagen 1 und 2 liegt die AUC bei 0,850 respektive 0,856. Dabei ist die Vorhersage mit p-Werten von  $p < 0,001$  jeweils hoch signifikant. Für den ersten Tag errechnet sich zudem eine Sensitivität und Spezifität von 75% respektive 83,3% bei einem Cut-Off-Wert von 36,1, für den zweiten Tag von 76,5% respektive 75,9% bei einem Cut-Off-Wert von 30,8. Auch für den dritten Tag der Beobachtung zeigt sich mit einer AUC von 0,801 und einem  $p = 0,01$  ein signifikantes Ergebnis.

In der Gruppe der Patienten mit primärem ARDS findet sich an Tag 1 der Beobachtung gar eine AUC von 0,940, die bei einem Cut-Off-Wert von 38,6 eine Sensitivität und Spezifität von 80% respektive 100% liefert. Mit  $p = 0,07$  ist die Aussage dabei signifikant, was auch für Tag 2 gilt. Allerdings sollte auch hier die geringe Patientenzahl von  $n = 17$  nicht verschwiegen werden.

Auch bei den Patienten mit sekundärem ARDS finden sich mit einer maximalen AUC von 0,837 an Tag 2 und Signifikanz für die ersten drei Tage der Beobachtung sehr gute Ergebnisse. Dabei sagt dieses Modell die 28-Tage-Mortalität für die Tage 1 bis 3 besser voraus als die jeweiligen Einzelkomponenten und sämtliche andere Parameter.

Diese Ergebnisse entsprechen denen anderer Autoren. In der Arbeit von Cooke et al. (Cooke et al. 2009) beispielsweise zeigte sich für ein Modell aus Alter, 24h Flüssigkeitsbilanz, Hämatokrit und Bilirubin eine AUC von 0,71, die niedriger als die in dieser Studie beobachteten liegt.

In der Folge werden nun Studien und Scores diskutiert, die nur eingeschränkt mit den Daten der vorliegenden Studie verglichen werden können, da im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit Patienten untersucht wurden, die bereits durch ECMO anbehandelt waren. Das Ziel, einen Score zu finden, der eine Aussage darüber erlaubt, welche Patienten von einer intensivierten Therapie profitieren könnten, ist allerdings allen gleich. Eine Erwähnung entsprechender Studien und der Vergleich mit Ergebnissen der vorliegenden Arbeit erscheint daher dennoch sinnvoll.

Pappalardo et al. (Pappalardo et al. 2013) fanden für ihren *ECMOnet score* (Werte von 0 bis 10), der die Tage vor Beginn der ECMO, das Bilirubin, das Kreatinin, den Hämatokrit und den mittleren arteriellen Blutdruck in seine Wertung miteinbezieht, in ihren eigenen Daten eine AUC von 0,857, in einer externen Validierung jedoch nur eine AUC von 0,694. Auch ist das Patientenkollektiv hoch selektiv, da nur Patienten mit ARDS durch Influenza A (H1N1) untersucht wurden.

Bei Schmidt et al. (Schmidt et al. 2013) zeigte sich in ihrer Arbeit zum PRESERVE-Score (Werte von 0 bis 12), der sich aus 8 Kategorien zusammensetzt, darunter Alter, BMI, Immunkompetenz, Bauchlage, Tage maschineller Beatmung, SOFA-Score, Plateau-Druck und PEEP, eine AUC von 0,89. In einer externen Validierung durch Enger et al. (Enger et al. 2014) konnten diese Ergebnisse jedoch nicht reproduziert werden. Hier wurde lediglich eine AUC von 0,699 gefunden.

Weiterhin gilt es den RESP-Score (Werte von -22 bis 15) zu erwähnen, der von der gleichen Arbeitsgruppe um Schmidt et al. entwickelt wurde. Für diesen aus 12 Kategorien bestehenden Score, darunter Alter, Immunstatus, Art des ARDS, oder Einsatz von NMBA oder Stickstoffmonoxid vor ECMO, um nur einige zu nennen, zeigte sich in der eigenen Studie (Schmidt et al. 2014) an 2355 Patienten eine AUC von 0,73, in der externen Validierung eine AUC von 0,92. Allerdings wurden zur externen Validierung die Daten aus der PRESERVE-Studie (Schmidt et al. 2013) hergenommen, die lediglich 140 Patienten umfasst.

Enger et al. (Enger et al. 2014) konstruierten in ihrer Arbeit gleich zwei Modelle. Modell 1 (pre-ECMO) setzt sich aus 5 Kategorien (Alter, Immunstatus, Minutenvolumen, Hämoglobin und Lactat) zusammen, die sich allesamt auf Werte beziehen, die vor einer ECMO-Behandlung erhoben wurden. Hierfür geben die Autoren eine AUC zwischen 0,7 und 0,8 an, ohne jedoch genaue Zahlen zu nennen. Modell 2 vergibt Punkte für insgesamt 8 Kategorien. An die Stelle des Lactats aus Modell 1 treten vier Parameter ( $\text{FiO}_2$ , Fibrinogen, Norepinephrin und CRP), die an Tag 1 der ECMO-Behandlung bestimmt wurden. Für dieses Modell fanden die Autoren

eine AUC von 0,79. Außerdem wurden die AUCs für den SOFA- und PRESERVE-Score bestimmt, die bei 0,609 respektive 0,699 lagen.

In der Studie von Hsin et al. (Hsin et al. 2016) fanden sich für den ECMOnet score, den RESP-Score und den SOFA-Score AUCs von 0,616 respektive 0,662 respektive 0,667. Ein eigenes Modell bestehend aus Immunstatus, Tag der maschinellen Beatmung und SOFA-Score zeigte hingegen mit einem Wert von 0,779 eine deutlich größere AUC, die allerdings unter der in der hier vorliegenden Studie beobachteten liegt.

Auch Hilder et al. (Hilder et al. 2017) untersuchten in ihrer Arbeit den ECMOnet score, den RESP-Score und PRESERVE-Score und fanden dabei AUCs von 0,695 respektive 0,645 respektive 0,593, wobei letztere nicht signifikant war. Darüber hinaus entwickelten sie ein eigenes Modell, den PRESET-Score (Werte von 0 bis 15), der sich aus den 5 Kategorien Laktatwert, Tage vor ECMO-Therapie, mittlerer arterieller Druck, Thrombozytenzahl und arterieller pH-Wert zusammensetzt. In der ursprünglich untersuchten Kohorte fanden sie für diesen Score eine AUC von 0,823, in einer weiteren internen und externen Validierungskohorte AUCs von 0,845 respektive 0,700.

Allein die Tatsache, dass entsprechende Ergebnisse dieser Scores in externen Validierungsstudien häufig nicht reproduziert werden können, zeigt, wie schwierig es ist, einen guten, prädiktiven Vorhersagescore zu schaffen. Das in der vorliegenden Studie entwickelte, einfache Modell verfolgt dennoch diesen Anspruch. Dabei wird die unmittelbare Lungenfunktion durch den OI, ein verzögerter Lungenschaden durch den EVLWI aber auch allgemeine Komorbiditäten durch den SOFA-Score abgebildet, vermeintlich entscheidende Kriterien zur Bewertung des Outcomes bei ARDS-Patienten.

### **5.3 Das Timing**

Nach den optimalen Parametern bleibt abschließend noch die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt einer Entscheidung bezüglich einer Therapieeskalation oder eines Studieneinschlusses zu diskutieren. In ihrer Arbeit postulieren Villar et al. (Villar et al. 2015), dass durch Beurteilung der P/F-Ratio 24 Stunden nach Beginn einer standardisierten maschinellen Beatmung eine bessere Vorhersage des Outcomes erreicht werden kann, als zu Beginn des ARDS. Dabei geben sie einen Wert für die ROC-AUC von 0,693 an. Anhand der Daten in der vorliegenden Studie kann diese Einschätzung jedoch nur eingeschränkt geteilt werden. Die beste Vorhersage unter den respiratorischen Parameter findet sich im vorliegenden Kollektiv für den OI

gerade am ersten Tag der Beobachtung mit einer vergleichbaren ROC-AUC von 0,689. Wie bereits zuvor erwähnt, unterscheiden sich diese Daten dabei jedoch von denen von Balzer et al. (Balzer et al. 2016) und Kao et al. (Kao et al. 2013), die für den OI eine im Verlauf genauere Prädiktion beobachten konnten. Im Gegensatz zu Villar et al. (Villar et al. 2015), die davon ausgehen, dass eine personenabhängige Beatmungseinstellung zu Beginn des ARDS verzerrte Ergebnisse liefert, lässt sich aus den Ergebnissen dieser Studie schließen, dass gerade durch Bewertung der Beatmungsparameter an Tag 1 ein realistischeres Bild der Akutsituation und des Schweregrades abgebildet wird.

In Kombination mit dem EVLWI, der seine beste Vorhersagekraft an Tag 2 zeigt und dem SOFA-Score, für den dies am dritten Tag der Beobachtung gilt, findet sich die maximale AUC für ein Gesamtmodell aus OI+EVLWI+SOFA-Score am zweiten Beobachtungstag. Wie von Villar et al. (Villar et al. 2015) postuliert, scheint Tag 2 der Beobachtung ein guter Zeitpunkt und Kompromiss für eine Entscheidung zu sein, solange auch lungenferne Parameter mitberücksichtigt werden. Hierdurch wird auf der einen Seite dem akuten Lungenschaden, auf der anderen Seite aber auch sich langsamer entwickelnden sekundären Ursachen der Mortalität Rechnung getragen.

Weiterhin sollte der Zeitpunkt einer Entscheidung auch von der Krankheitsentität abhängig gemacht werden. Bei Patienten mit primärem ARDS steht vor allem die Lungenfunktion als Vorhersageparameter im Vordergrund. Hier zeigen die Daten der vorliegenden Studie, dass eine frühzeitige Entscheidung bereits an Tag 1 sinnvoll erscheint, bevor über personenabhängige Ventilationseinstellung eine mögliche Vorhersage verfälscht wird.

Insgesamt wird es daher kritisch bewertet, dass in die große CESAR-Studie (Peek et al. 2009) Patienten bis zum siebten Tag nach maschinelltem Beatmungsbeginn eingeschlossen wurden. Zu favorisieren ist daher ein Ansatz wie bei der EOLIA- (Combes et al. 2018) oder EXODUS-Studie (NCT02550600), Patienten frühzeitiger einzuschließen. Allerdings sollten hier endgültige Ergebnisse abgewartet werden, um eine abschließende Bewertung abgeben zu können.

Da im Verlauf der Beobachtung die Prädiktion nicht an Aussagekraft gewinnt und durch eine verzögerte Entscheidung eventuell wichtige Zeit ungenutzt verstrichen lassen wird, empfiehlt sich, gestützt durch die Daten der vorliegenden Studie, eine frühzeitige Entscheidung bezüglich intensiverer Therapie oder Studieneinschluss. Darüber hinaus müssen auch Parameter wie der OI, der EVLWI und der SOFA-Score bei der Beurteilung Berücksichtigung finden.



## 5.4 Stärken der Studie

Die vorliegende Studie weist verschiedene Stärken auf, allen voran die Tatsache, dass 100 (davon 99 final ausgewertete) konsekutive Patienten beobachtet wurden. Durch den prospektiven Charakter der Datenerhebung konnte ein realistisches Bild einer ARDS-Population auf einer Intensivstation gezeichnet werden. Auch wurden für jeden Tag die einzelnen Parameter, darunter auch normalerweise nur zu Beginn einer Beobachtung bestimmte Scores wie der APACHE-II-Score, neu berechnet. Auf diese Weise ließ sich eine differenziertere Aussage über die prädiktive Vorhersagekraft der einzelnen Parameter treffen.

Weiterhin gilt es, die PiCCO-Messung zu erwähnen. Durch die hierdurch gewonnenen zusätzlichen Informationen war es möglich, einen Parameter (EVLWI) zu untersuchen, der eine zuverlässigere prädiktive Vorhersage der 28-Tage-Mortalität zu ermöglichen scheint als bisher genutzte Scores und Definitionen. Darüber hinaus wurde in der 28-Tages Mortalität ein guter primärer Endpunkt gewählt, da auf der einen Seite ein genügend langer Beobachtungszeitraum hinsichtlich möglicher Folgeschäden durch ARDS gegeben wurde, ohne dass andere sekundäre Störfaktoren, die die Mortalität beeinflussen, einen zu großen Einfluss gewinnen.

## 5.5 Limitationen der Studie

Eine der Stärken dieser Studie ist gleichzeitig auch ihre größte Schwäche: nur bei gut der Hälfte der beobachteten Patienten konnte auf die zusätzlichen Informationen einer PiCCO-Messung zurückgegriffen werden. Dies kann allerdings – gestützt durch die hervorragenden Ergebnisse – auch als Ansporn verstanden werden, diese Methode des intensivmedizinischen Monitorings stärker in den klinischen Alltag einzubinden.

Weiterhin wurden in der vorliegenden Studie nur wenige Patienten mit schwerem ARDS (10%) eingeschlossen. Kritiker könnten vorhalten, dass es genau diese Patienten sind, die von einer Therapieeskalation im Sinne einer ECMO am meisten profitieren. Dem kann allerdings widersprochen werden, denn auch Patienten mit mildem ARDS weisen nach wie vor eine sehr hohe Mortalität auf. Dank neuer technischer Entwicklungen könnte die ECMO künftig auch im Sinne einer prophylaktischen Therapie eingesetzt werden.

Als weiteren Kritikpunkt hinsichtlich der Allgemeingültigkeit muss die Kollektivgröße von 100 Patienten erwähnt werden, ebenso wie die Tatsache, dass die Daten an nur einem Zentrum erhoben wurden. Größere Studien sind also notwendig, um die gezeigten Ergebnisse zu validieren und eine abschließende Beurteilung zuzulassen.

## 5.6 Ausblick in die Zukunft

Mit Blick auf die Zukunft müssen zwei Aspekte, die auch Gegenstand aktueller Forschung sind, für besonders erwähnt werden.

Zum einen könnte - wie bereits weiter oben diskutiert – der extravaskuläre Lungenwasserindex künftig eine tragendere Rolle als zusätzlicher Parameter zur Prädiktion von Mortalität und zum Therapiemonitoring von ARDS-Patienten erlangen. Hier sollten die Ergebnisse der aktuell laufenden HEAL-Studie (NCT00624650) abgewartet werden, welche untersucht, ob eine durch EVLWI-Messung geleitete Therapie ein besseres Outcome von ARDS-Patienten ermöglicht.

Zum anderen könnte sich in Zukunft die ECMO-Therapie bei ARDS-Patienten weg von einer *ultima ratio* hin zu einer prophylaktischen Therapie entwickeln. Aktuelle Studien, wie die bereits erwähnte EXODUS-Studie (NCT02550600), untersuchen derzeit, ob und inwiefern eine frühzeitige Therapieeskalation durch ECMO das Outcome verbessern kann. In diesem Zusammenhang sollte auch erneut die mögliche *very low tidal volume* Beatmungsstrategie, wie sie beispielsweise von Bein et al. (Bein et al. 2013) angedacht wird, Erwähnung finden. In weiteren Studien sollte untersucht werden, wie durch Einsatz einer ECMO Beatmungsvolumina weiter gesenkt und so ein zusätzlicher traumatischer Lungenschaden durch mechanische Beatmung vermieden werden kann.

Festzuhalten bleibt: das ARDS wird auch in Zukunft eine große Herausforderung für die handelnden Ärzte darstellen, aber verschiedene gute, praktikable Ansätze lassen für die Zukunft einen Durchbruch in der Behandlung dieser Patienten erhoffen.

## **6. Zusammenfassung**

Auch über 50 Jahre nach seiner Erstbeschreibung zeigt das *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) noch immer eine erschreckend hohe Mortalität zwischen 40 und 50 %, je nach Schweregrad und untersuchender Studie (Villar et al. 2011, Bellani et al. 2016). Dies allein zeigt die aktuelle klinische Relevanz dieses Themas.

Auch neue therapeutische Ansätze wie die maschinelle Beatmung mit *low tidal volume* (Network 2000), die zeitweilige Beatmung *in prone position* (Guérin et al. 2013) oder die Beatmung mit Hilfe von *neuromuscular blocking agents* (NMBAs) (Papazian et al. 2010) konnten diese Zahlen nur geringfügig senken.

Eine zusätzliche Therapieeskalation durch *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO), wie sie bereits seit vielen Jahren bekannt ist, erscheint daher zwar sinnvoll, wurde bisher allerdings häufig als zu aufwendig, zu teuer oder mit zu vielen Risiken für den Patienten behaftet, abgetan. Aktuelle technische Entwicklungen in den letzten Jahren, wie beispielsweise die der veno-venös getriebenen ECMO, entkräften diese Argumente allerdings zunehmend. Dennoch bleibt weiterhin ungeklärt, welche Patienten, zu welchem Zeitpunkt, unter Einbezug welcher Parameter, für eine ECMO-Therapie sinnvollerweise ausgewählt werden sollten.

Die vorliegende Studie, durchgeführt auf einer Intensivstation eines süddeutschen Universitätskrankenhauses der Maximalversorgung, untersuchte 100 (davon 99 final ausgewertete) konsekutive ARDS-Patienten über mehrere Tage, mit der Frage nach dem besten Zeitpunkt und dem besten Parameter zur Vorhersage der 28-Tages-Mortalität als mögliche Grundlage für Entscheidungen hinsichtlich Therapieeskalation oder Einschluss in ECMO-Studien bei ARDS-Patienten. Dabei konnte gezeigt werden, dass diese Entscheidung frühzeitig getroffen werden sollte, da hier die beste Prädiktion hinsichtlich des Outcomes möglich ist. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die bisher gebräuchlichen Beurteilungsparameter wie Berlin-Definition (maximale AUC=0,664 an Tag 1), AECC-Definition (maximale AUC=0,620 an Tag 2) oder Murray-Score (maximale AUC=0,620 an Tag 3) keine ausreichend gute prädiktive Vorhersagekraft hinsichtlich der Mortalität liefern. Daher sollten neben den klassischen Intensivscores wie SOFA- und APACHE-II-Score, die eine gute Prädiktion ermöglichen, andere Parameter wie der *oxygenation index* (OI) (maximale AUC=0,689 an Tag 1 im Gesamtkollektiv und maximale AUC=0,789 an Tag 1 bei Patienten mit PiCCO-Messung) oder der *extravascular lungwater index* (EVLWI) (maximale AUC=0,786 an Tag 2) in den Fokus gerückt werden und an deren Stelle treten. Darüber hinaus zeigte auch die einfache Kombination verschiedener Parametern hervorragende Ergebnisse (maximale AUC=0,856 für OI+EVLWI+SOFA-Score an Tag 2 und maximale AUC=0,940 an Tag 1 in der Subgruppe der Patienten mit primärem ARDS).

Das alles lässt den Schluss zu, dass – belegt durch die Ergebnisse dieser Studie – eine Entscheidung hinsichtlich der Therapie von ARDS-Patienten frühzeitig, in den ersten Tagen der Erkrankung getroffen werden sollte. Dabei sollten der OI und der EVLWI als wichtige Entscheidungsparameter miteinbezogen werden.

## **7. Literaturverzeichnis**

Abraham, E., R. Baughman, E. Fletcher, S. Heard, J. Lamberti, H. Levy, L. Nelson, M. Rumbak, J. Steingrub, J. Taylor, Y. C. Park, J. M. Hynds and J. Freitag (1999). "Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. TLC C-53 ARDS Study Group." Crit Care Med **27**(8): 1478-1485.

Allardet-Servent, J., J. M. Forel, A. Roch, C. Guervilly, L. Chiche, M. Castanier, N. Embriaco, M. Gainnier and L. Papazian (2009). "FIO<sub>2</sub> and acute respiratory distress syndrome definition during lung protective ventilation." Crit Care Med **37**(1): 202-207, e204-206.

Ashbaugh, D. G., D. B. Bigelow, T. L. Petty and B. E. Levine (1967). "Acute respiratory distress in adults." Lancet **2**(7511): 319-323.

Bachofen, M. and E. R. Weibel (1977). "Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia." Am Rev Respir Dis **116**(4): 589-615.

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

Bein, T., T. Muller and S. Weber-Carstens (2008). "[Extracorporeal lung support procedures (ECMO/iLA)]." Pneumologie **62**(3): 137-142.

Bein, T., S. Weber-Carstens, A. Goldmann, T. Muller, T. Staudinger, J. Brederlau, R. Muellenbach, R. Dembinski, B. M. Graf, M. Wewalka, A. Philipp, K. D. Wernecke, M. Lubnow and A. S. Slutsky (2013). "Lower tidal volume strategy ( approximately 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study." Intensive Care Med **39**(5): 847-856.

Bellani, G., L. Guerra, G. Musch, A. Zanella, N. Patroniti, T. Mauri, C. Messa and A. Pesenti (2011). "Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury." Am J Respir Crit Care Med **183**.

Bellani, G., J. G. Laffey, T. Pham, E. Fan, L. Brochard, A. Esteban, L. Gattinoni, F. van Haren, A. Larsson, D. F. McAuley, M. Ranieri, G. Rubenfeld, B. T. Thompson, H. Wrigge, A. S. Slutsky and A. Pesenti (2016). "Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries." Jama **315**(8): 788-800.

Bernard, G. R., A. Artigas, K. L. Brigham, J. Carlet, K. Falke, L. Hudson, M. Lamy, J. R. Legall, A. Morris and R. Spragg (1994). "The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination." Am J Respir Crit Care Med **149**(3 Pt 1): 818-824.

Bernard, G. R., A. P. Wheeler, J. A. Russell, R. Schein, W. R. Summer, K. P. Steinberg, W. J. Fulkerson, P. E. Wright, B. W. Christman, W. D. Dupont, S. B. Higgins and B. B. Swindell (1997). "The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group." N Engl J Med **336**(13): 912-918.

Bersten, A. D., C. Edibam, T. Hunt and J. Moran (2002). "Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States." Am J Respir Crit Care Med **165**.

Box, G. E. P. (1979). Robustness in the Strategy of Scientific Model Building A2 - LAUNER, ROBERT L. Robustness in Statistics. G. N. Wilkinson, Academic Press: 201-236.

Britos, M., E. Smoot, K. D. Liu, B. T. Thompson, W. Checkley and R. G. Brower (2011). "The value of positive end-expiratory pressure and PEEP criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome." Crit Care Med **39**.

Brun-Buisson, C., C. Minelli, G. Bertolini, L. Brazzi, J. Pimentel, K. Lewandowski, J. Bion, J. A. Romand, J. Villar, A. Thorsteinsson, P. Damas, A. Armaganidis, F. Lemaire and A. S. Group (2004). "Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study." Intensive Care Med **30**(1): 51-61.

Cheng, Y. T., M. Y. Wu, Y. S. Chang, C. C. Huang and P. J. Lin (2016). "Developing a simple preinterventional score to predict hospital mortality in adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation: A pilot study." Medicine (Baltimore) **95**(30): e4380.

Chew, M. S. (2013). "Extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome and the Berlin definition: time for real change." Crit Care **17**(6): 463.

Chew, M. S., L. Ihrman, J. Doring, L. Bergenzaun, A. Ersson, J. Uden, J. Ryden, E. Akerman and M. Larsson (2012). "Extravascular lung water index improves the diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock." Crit Care **16**(1): R1.

Chung, F. T., S. M. Lin, S. Y. Lin and H. C. Lin (2008). "Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit." Respir Med **102**(7): 956-961.

Combes, A., D. Hajage, G. Capellier, A. Demoule, S. Lavoue, C. Guervilly, D. Da Silva, L. Zafrani, P. Tirot, B. Veber, E. Maury, B. Levy, Y. Cohen, C. Richard, P. Kalfon, L. Bouadma, H. Mehdaoui, G. Beduneau, G. Lebreton, L. Brochard, N. D. Ferguson, E. Fan, A. S. Slutsky, D. Brodie and A. Mercat (2018). "Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome." N Engl J Med **378**(21): 1965-1975.

Cooke, C. R., J. M. Kahn, E. Caldwell, V. N. Okamoto, S. R. Heckbert, L. D. Hudson and G. D. Rubenfeld (2008). "Predictors of hospital mortality in a population-based cohort of patients with acute lung injury." Crit Care Med **36**.

Cooke, C. R., C. V. Shah, R. Gallop, S. Bellamy, M. Ancukiewicz, M. D. Eisner, P. N. Lanken, A. R. Localio and J. D. Christie (2009). "A simple clinical predictive index for objective estimates of mortality in acute lung injury." Crit Care Med **37**.

Cordemans, C., I. De laet, N. Van Regenmortel, K. Schoonheydt, H. Dits, W. Huber and M. Malbrain (2012). "Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance." Ann Intensive Care **2**(Suppl 1): S1.

Craig, T. R., M. J. Duffy, M. Shyamsundar, C. McDowell, B. McLaughlin, J. S. Elborn and D. F. McAuley (2010). "Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury." Crit Care Med **38**(1): 114-120.

- Davidson, W. J., D. Dorscheid, R. Spragg, M. Schulzer, E. Mak and N. T. Ayas (2006). "Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis." Crit Care **10**(2): R41.
- Dechert, R. E., P. K. Park and R. H. Bartlett (2014). "Evaluation of the oxygenation index in adult respiratory failure." J Trauma Acute Care Surg **76**(2): 469-473.
- Del Sorbo, L., V. M. Ranieri and N. D. Ferguson (2016). "The Berlin definition met our needs: yes." Intensive Care Medicine **42**(5): 643-647.
- Disease, T. F. o. R. i. R., N. Health and L. I. L. Program (1972). Respiratory Diseases: Task Force Report on Problems, Research Approaches, Needs, Lung Program, National Heart and Lung Institute.
- Doyle, R. L., N. Szaflarski, G. W. Modin, J. P. Wiener-Kronish and M. A. Matthay (1995). "Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality." Am J Respir Crit Care Med **152**.
- Duggal, A., A. Ganapathy, M. Ratnapalan and N. K. Adhikari (2015). "Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome: systematic review." Minerva Anesthesiol **81**(5): 567-588.
- Enger, T., A. Philipp, V. Videm, M. Lubnow, A. Wahba, M. Fischer, C. Schmid, T. Bein and T. Muller (2014). "Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study." Crit Care **18**(2): R67.
- Ferguson, N. D., E. Fan, L. Camporota, M. Antonelli, A. Anzueto, R. Beale, L. Brochard, R. Brower, A. Esteban, L. Gattinoni, A. Rhodes, A. S. Slutsky, J. L. Vincent, G. D. Rubenfeld, B. T. Thompson and V. M. Ranieri (2012). "The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material." Intensive Care Med **38**(10): 1573-1582.
- Ferreira, F. L., D. P. Bota, A. Bross, C. Melot and J. L. Vincent (2001). "Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients." Jama **286**(14): 1754-1758.
- Forel, J. M., A. Roch, V. Marin, P. Michelet, D. Demory, J. L. Blache, G. Perrin, M. Gainnier, P. Bongrand and L. Papazian (2006). "Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome." Crit Care Med **34**(11): 2749-2757.
- Gainnier, M., A. Roch, J. M. Forel, X. Thirion, J. M. Arnal, S. Donati and L. Papazian (2004). "Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome." Crit Care Med **32**(1): 113-119.
- Gajic, O., B. Afessa, B. T. Thompson, F. Frutos-Vivar, M. Malinchoc, G. D. Rubenfeld, A. Esteban, A. Anzueto, R. D. Hubmayr, V. the Second International Study of Mechanical and A. R.-n. Investigators (2007). "Prediction of death and prolonged mechanical ventilation in acute lung injury." Critical Care **11**(3): R53-R53.
- Gattinoni, L., E. Carlesso and T. Langer (2011). "Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation." Crit Care **15**(6): 243.
- Gosling, P., J. Czyz, P. Nightingale and M. Manji (2006). "Microalbuminuria in the intensive care unit: Clinical correlates and association with outcomes in 431 patients." Crit Care Med **34**(8): 2158-2166.

Guérin , C., J. Reignier , J.-C. Richard , P. Beuret , A. Gacouin , T. Boulain , E. Mercier , M. Badet , A. Mercat , O. Baudin , M. Clavel , D. Chatellier , S. Jaber , S. Rosselli , J. Mancebo , M. Sirodot , G. Hilbert , C. Bengler , J. Richecoeur , M. Gainnier , F. Bayle , G. Bourdin , V. Leray , R. Girard , L. Baboi and L. Ayzac (2013). "Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome." New England Journal of Medicine **368**(23): 2159-2168.

Hanley, J. A. and B. J. McNeil (1982). "The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve." Radiology **143**(1): 29-36.

Headley, A. S., E. Tolley and G. U. Meduri (1997). "Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome." Chest **111**(5): 1306-1321.

Heiss, K. F. and R. H. Bartlett (1989). "Extracorporeal membrane oxygenation: an experimental protocol becomes a clinical service." Adv Pediatr **36**: 117-135.

Hemmila, M. R., S. A. Rowe, T. N. Boules, J. Miskulin, J. W. McGillicuddy, D. J. Schuerer, J. W. Haft, F. Swaniker, S. Arbabi, R. B. Hirschl and R. H. Bartlett (2004). "Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults." Ann Surg **240**(4): 595-605; discussion 605-597.

Hernu, R., F. Wallet, F. Thiollere, O. Martin, J. C. Richard, Z. Schmitt, G. Wallon, B. Delannoy, T. Rimmele, C. Demaret, C. Magnin, H. Vallin, A. Lepape, L. Baboi, L. Argaud, V. Piriou, B. Allaouchiche, F. Aubrun, O. Bastien, J. J. Lehot, L. Ayzac and C. Guerin (2013). "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 **39**(12): 2161-2170.

Hilder, M., F. Herbstreit, M. Adamzik, M. Beiderlinden, M. Burschen, J. Peters and U. H. Frey (2017). "Comparison of mortality prediction models in acute respiratory distress syndrome undergoing extracorporeal membrane oxygenation and development of a novel prediction score: the PREdiction of Survival on ECMO Therapy-Score (PRESET-Score)." Crit Care **21**(1): 301.

Hill , J. D., T. G. O'Brien , J. J. Murray , L. Dontigny , M. L. Bramson , J. J. Osborn and F. Gerbode (1972). "Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome)." New England Journal of Medicine **286**(12): 629-634.

Ho, K. M., K. Y. Lee, T. Williams, J. Finn, M. Knuiman and S. A. Webb (2007). "Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score with organ failure scores to predict hospital mortality." Anaesthesia **62**(5): 466-473.

Holtfreter, B., C. Bandt, S. O. Kuhn, U. Grunwald, C. Lehmann, C. Schutt and M. Grundling (2006). "Serum osmolality and outcome in intensive care unit patients." Acta Anaesthesiol Scand **50**(8): 970-977.

Hsin, C. H., M. Y. Wu, C. C. Huang, K. C. Kao and P. J. Lin (2016). "Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure: Scores for mortality prediction." Medicine (Baltimore) **95**(25): e3989.

<http://www.intensivcareunit.de/download/apache2.pdf>.

Hu, S. L., H. L. He, C. Pan, A. R. Liu, S. Q. Liu, L. Liu, Y. Z. Huang, F. M. Guo, Y. Yang and H. B. Qiu (2014). "The effect of prone positioning on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials." Crit Care **18**(3): R109.



Huber, W., B. Henschel, R. M. Schmid and B. Haller (2015). "Comments on Zhang et al.: Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial." Intensive Care Med **41**(7): 1389-1390.

Huber, W., J. Hollthaler, T. Schuster, A. Umgelter, M. Franzen, B. Saugel, C. Cordemans, R. M. Schmid and M. L. Malbrain (2014). "Association between different indexations of extravascular lung water (EVLW) and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: a two-center study in 231 patients." PLoS One **9**(8): e103854.

Huber, W. and F. Rockmann (2008). "Invasive and non-invasive haemodynamic monitoring." Intensivmedizin und Notfallmedizin **45**(6): 337-359.

Jozwiak, M., S. Silva, R. Persichini, N. Anguel, D. Osman, C. Richard, J. L. Teboul and X. Monnet (2013). "Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome." Crit Care Med **41**(2): 472-480.

Jozwiak, M., J. L. Teboul and X. Monnet (2015). "Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications." Ann Intensive Care **5**(1): 38.

Kangelaris, K. N., C. S. Calfee, A. K. May, H. Zhuo, M. A. Matthay and L. B. Ware (2014). "Is there still a role for the lung injury score in the era of the Berlin definition ARDS?" Annals of Intensive Care **4**(1): 4.

Kao, H. C., T. Y. Lai, H. L. Hung, Y. M. Chen, P. A. Chou, C. C. Wang, M. C. Lin and W. F. Fang (2013). "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**: 413216.

Knaus, W. A., E. A. Draper, D. P. Wagner and J. E. Zimmerman (1985). "APACHE II: a severity of disease classification system." Crit Care Med **13**.

Kopp, R., D. Henzler, R. Dembinski and R. Kuhlen (2004). "Extrakorporale Membranoxygenierung beim akuten Lungenversagen." Der Anaesthetist **53**(2): 168-174.

Kushimoto, S., Y. Taira, Y. Kitazawa, K. Okuchi, T. Sakamoto, H. Ishikura, T. Endo, S. Yamanouchi, T. Tagami, J. Yamaguchi, K. Yoshikawa, M. Sugita, Y. Kase, T. Kanemura, H. Takahashi, Y. Kuroki, H. Izumino, H. Rinka, R. Seo, M. Takatori, T. Kaneko, T. Nakamura, T. Irahara, N. Saito and A. Watanabe (2012). "The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome." Crit Care **16**(6): R232.

Kuzkov, V. V., M. Y. Kirov, M. A. Sovershaev, V. N. Kuklin, E. V. Suborov, K. Waerhaug and L. J. Bjertnaes (2006). "Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury." Crit Care Med **34**(6): 1647-1653.

Leiva, M., A. Ruiz-Bravo and M. Jimenez-Valera (2008). "Effects of telithromycin in in vitro and in vivo models of lipopolysaccharide-induced airway inflammation." Chest **134**(1): 20-29.

LeTourneau, J. L., J. Pinney and C. R. Phillips (2012). "Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk\*." Crit Care Med **40**(3): 847-854.

Li, G., M. Malinchoc, R. Cartin-Ceba, C. V. Venkata, D. J. Kor, S. G. Peters, R. D. Hubmayr and O. Gajic (2011). "Eight-Year Trend of Acute Respiratory Distress Syndrome: A Population-based Study in Olmsted County, Minnesota." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **183**(1): 59-66.

Linko, R., M. Okkonen, V. Pettilä, J. Perttilä, I. Parviainen, E. Ruokonen, J. Tenhunen, T. Ala-Kokko and T. Varpula (2009). "Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study." Intensive Care Medicine **35**(8): 1352-1361.

Luhr, O. R., K. Antonsen, M. Karlsson, S. Aardal, A. Thorsteinsson, C. G. Frostell and J. Bonde (1999). "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 **159**(6): 1849-1861.

MacLaren, G., A. Combes and R. H. Bartlett (2012). "Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era." Intensive Care Medicine **38**(2): 210-220.

Mallat, J., F. Pepy, M. Lemyze, S. Barrailler, G. Gasan, L. Tronchon and D. Thevenin (2012). "Extravascular lung water indexed or not to predicted body weight is a predictor of mortality in septic shock patients." J Crit Care **27**(4): 376-383.

Matthay, M. A. and R. L. Zemans (2011). "The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment." Annu Rev Pathol **6**: 147-163.

McAuley, D. F., J. G. Laffey, C. M. O'Kane, G. D. Perkins, B. Mullan, T. J. Trinder, P. Johnston, P. A. Hopkins, A. J. Johnston, C. McDowell and C. McNally (2014). "Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome." N Engl J Med **371**(18): 1695-1703.

Meduri, G. U., L. Bridges, M.-C. Shih, P. E. Marik, R. A. C. Siemieniuk and M. Kocak (2016). "Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature." Intensive Care Medicine **42**(5): 829-840.

Metz, C. E. (1978). "Basic principles of ROC analysis." Semin Nucl Med **8**(4): 283-298.

Michard, F., E. Fernandez-Mondejar, M. Y. Kirov, M. Malbrain and T. Tagami (2012). "A new and simple definition for acute lung injury\*." Crit Care Med **40**(3): 1004-1006.

Monchi, M., F. Bellenfant, A. Cariou, L. M. Joly, D. Thebert, I. Laurent, J. F. Dhainaut and F. Brunet (1998). "Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis." Am J Respir Crit Care Med **158**.

Monnet, X., N. Anguel, D. Osman, O. Hamzaoui, C. Richard and J. L. Teboul (2007). "Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS." Intensive Care Med **33**(3): 448-453.

Murray, J. F., M. A. Matthay, J. M. Luce and M. R. Flick (1988). "An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome." Am Rev Respir Dis **138**.

Needham, D. M., E. Colantuoni, P. A. Mendez-Tellez, V. D. Dinglas, J. E. Sevransky, C. R. Dennison Himmelfarb, S. V. Desai, C. Shanholtz, R. G. Brower and P. J. Pronovost (2012). "Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study." BMJ : British Medical Journal **344**.

Needham, D. M., C. R. Dennison, D. W. Dowdy, P. A. Mendez-Tellez, N. Ciesla, S. V. Desai, J. Sevransky, C. Shanholtz, D. Scharfstein and M. S. Herridge (2006). "Study protocol: the Improving Care of Acute lung injury Patients (ICAP) study." Crit Care **10**.

Needham, D. M., T. Yang, V. D. Dinglas, P. A. Mendez-Tellez, C. Shanholtz, J. E. Sevransky, R. G. Brower, P. J. Pronovost and E. Colantuoni (2015). "Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study." Am J Respir Crit Care Med **191**(2): 177-185.

Network, T. A. R. D. S. (2000). "Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome." New England Journal of Medicine **342**(18): 1301-1308.

Ortiz, R. M., R. E. Cilley and R. H. Bartlett (1987). "Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric respiratory failure." Pediatr Clin North Am **34**(1): 39-46.

Paine, R., 3rd, T. J. Standiford, R. E. Dechert, M. Moss, G. S. Martin, A. L. Rosenberg, V. J. Thannickal, E. L. Burnham, M. B. Brown and R. C. Hyzy (2012). "A randomized trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor for patients with acute lung injury." Crit Care Med **40**(1): 90-97.

Papazian , L., J.-M. Forel , A. Gacouin , C. Penot-Ragon , G. Perrin , A. Loundou , S. Jaber , J.-M. Arnal , D. Perez , J.-M. Seghboyan , J.-M. Constantin , P. Courant , J.-Y. Lefrant , C. Guérin , G. Prat , S. Morange and A. Roch (2010). "Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome." New England Journal of Medicine **363**(12): 1107-1116.

Pappalardo, F., M. Pieri, T. Greco, N. Patroniti, A. Pesenti, A. Arcadipane, V. M. Ranieri, L. Gattinoni, G. Landoni, B. Holzgraefe, G. Beutel and A. Zangrillo (2013). "Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score." Intensive Care Med **39**(2): 275-281.

Park, S. Y., H. J. Kim, K. H. Yoo, Y. B. Park, S. W. Kim, S. J. Lee, E. K. Kim, J. H. Kim, Y. H. Kim, J. Y. Moon, K. H. Min, S. S. Park, J. Lee, C. H. Lee, J. Park, M. K. Byun, S. W. Lee, C. Rlee, J. Y. Jung and Y. S. Sim (2015). "The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials." J Thorac Dis **7**(3): 356-367.

Peek, G. J., M. Mugford, R. Tiruvoipati, A. Wilson, E. Allen, M. M. Thalanany, C. L. Hibbert, A. Truesdale, F. Clemens, N. Cooper, R. K. Firmin and D. Elbourne (2009). "Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial." Lancet **374**(9698): 1351-1363.

Pelosi, P., D. Tubiolo, D. Mascheroni, P. Vicardi, S. Crotti, F. Valenza and L. Gattinoni (1998). "Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury." Am J Respir Crit Care Med **157**(2): 387-393.

Perel, A. (2013). "Extravascular lung water and the pulmonary vascular permeability index may improve the definition of ARDS." Crit Care **17**(1): 108.

Peres Bota, D., C. Melot, F. Lopes Ferreira, V. Nguyen Ba and J. L. Vincent (2002). "The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction." Intensive Care Med **28**(11): 1619-1624.

Pesenti, A., N. Patroniti and R. Fumagalli (2010). "Carbon dioxide dialysis will save the lung." Crit Care Med **38**(10 Suppl): S549-554.

- Petrucci, N. and C. De Feo (2013). "Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome." Cochrane Database Syst Rev(2): Cd003844.
- Phillips, C. R. (2013). "The Berlin definition: real change or the emperor's new clothes?" Crit Care **17**(4): 174.
- Phillips, C. R., M. S. Chesnutt and S. M. Smith (2008). "Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival." Crit Care Med **36**(1): 69-73.
- Putensen, C., N. Theuerkauf, J. Zinserling, H. Wrigge and P. Pelosi (2009). "Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury." Ann Intern Med **151**(8): 566-576.
- Raith, E. P., A. A. Udy, M. Bailey, S. McGloughlin, C. Maclsaac, R. Bellomo and D. V. Pilcher (2017). "Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit." Jama **317**(3): 290-300.
- Ranieri, V. M., G. D. Rubenfeld, B. T. Thompson, N. D. Ferguson, E. Caldwell, E. Fan, L. Camporota and A. S. Slutsky (2012). "Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition." JAMA **307**.
- Ranieri, V. M., P. M. Suter, C. Tortorella, R. De Tullio, J. M. Dayer, A. Brienza, F. Bruno and A. S. Slutsky (1999). "Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial." Jama **282**(1): 54-61.
- Roupie, E., E. Lepage, M. Wysocki, J. Y. Fagon, J. Chastre, D. Dreyfuss, H. Mentec, J. Carlet, C. Brun-Buisson, F. Lemaire and L. Brochard (1999). "Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Societe de Reanimation de Langue Francaise." Intensive Care Med **25**(9): 920-929.
- Rubenfeld, G. D., E. Caldwell, E. Peabody, J. Weaver, D. P. Martin, M. Neff, E. J. Stern and L. D. Hudson (2005). "Incidence and outcomes of acute lung injury." N Engl J Med **353**.
- Sakka, S. G., M. Klein, K. Reinhart and A. Meier-Hellmann (2002). "Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients." Chest **122**(6): 2080-2086.
- Schmidt, M., M. Bailey, J. Sheldrake, C. Hodgson, C. Aubron, P. T. Rycus, C. Scheinkestel, D. J. Cooper, D. Brodie, V. Pellegrino, A. Combes and D. Pilcher (2014). "Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score." Am J Respir Crit Care Med **189**(11): 1374-1382.
- Schmidt, M., E. Zogheib, H. Roze, X. Repesse, G. Lebreton, C. E. Luyt, J. L. Trouillet, N. Brechot, A. Nieszkowska, H. Dupont, A. Ouattara, P. Leprince, J. Chastre and A. Combes (2013). "The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome." Intensive Care Med **39**(10): 1704-1713.
- Seeley, E., D. F. McAuley, M. Eisner, M. Miletin, M. A. Matthay and R. H. Kallet (2008). "Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation." Thorax **63**.

- Sigurdsson, M. I., K. Sigvaldason, T. S. Gunnarsson, A. Moller and G. H. Sigurdsson (2013). "Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years." Acta Anaesthesiologica Scandinavica **57**(1): 37-45.
- Stapleton, R. D., B. M. Wang, L. D. Hudson, G. D. Rubenfeld, E. S. Caldwell and K. P. Steinberg (2005). "Causes and timing of death in patients with ARDS." Chest **128**.
- Steinberg, K. P., J. A. Milberg, T. R. Martin, R. J. Maunder, B. A. Cockrill and L. D. Hudson (1994). "Evolution of bronchoalveolar cell populations in the adult respiratory distress syndrome." Am J Respir Crit Care Med **150**(1): 113-122.
- Sud, S., J. O. Friedrich, P. Taccone, F. Polli, N. K. J. Adhikari, R. Latini, A. Pesenti, C. Guérin, J. Mancebo, M. A. Q. Curley, R. Fernandez, M.-C. Chan, P. Beuret, G. Voggenreiter, M. Sud, G. Tognoni and L. Gattinoni (2010). "Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis." Intensive Care Medicine **36**(4): 585-599.
- Tang, B. M., J. C. Craig, G. D. Eslick, I. Seppelt and A. S. McLean (2009). "Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis." Crit Care Med **37**(5): 1594-1603.
- Terragni, P. P., L. Del Sorbo, L. Mascia, R. Urbino, E. L. Martin, A. Birocco, C. Faggiano, M. Quintel, L. Gattinoni and V. M. Ranieri (2009). "Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal." Anesthesiology **111**.
- Terragni, P. P., G. Rosboch, A. Tealdi, E. Corno, E. Menaldo, O. Davini, G. Gandini, P. Herrmann, L. Mascia, M. Quintel, A. S. Slutsky, L. Gattinoni and V. M. Ranieri (2007). "Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome." Am J Respir Crit Care Med **175**(2): 160-166.
- The, A. N. A. f. t. A. N. (2000). "Ketoconazole for Early Treatment of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Controlled Trial." JAMA **283**(15): 1995-2002.
- Villar, J., J. Blanco, J. M. Anon, A. Santos-Bouza, L. Blanch, A. Ambros, F. Gandia, D. Carriedo, F. Mosteiro and S. Basaldua (2011). "The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation." Intensive Care Med **37**.
- Villar, J., J. Blanco, R. del Campo, D. Andaluz-Ojeda, F. J. Diaz-Dominguez, A. Muriel, V. Corcoles, F. Suarez-Sipmann, C. Tarancon, E. Gonzalez-Higueras, J. Lopez, L. Blanch, L. Perez-Mendez, R. L. Fernandez and R. M. Kacmarek (2015). "Assessment of PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome." BMJ Open **5**(3): e006812.
- Villar, J., R. M. Kacmarek, L. Perez-Mendez and A. Aguirre-Jaime (2006). "A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial." Crit Care Med **34**(5): 1311-1318.
- Vincent, J. L., A. de Mendonca, F. Cantraine, R. Moreno, J. Takala, P. M. Suter, C. L. Sprung, F. Colardyn and S. Blecher (1998). "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 **26**(11): 1793-1800.

Vincent, J. L., R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, A. De Mendonca, H. Bruining, C. K. Reinhart, P. M. Suter and L. G. Thijs (1996). "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 **22**(7): 707-710.

Ware, L. B. and M. A. Matthay (2000). "The acute respiratory distress syndrome." N Engl J Med **342**(18): 1334-1349.

Wiedemann, H. P., A. P. Wheeler, G. R. Bernard, B. T. Thompson, D. Hayden, B. deBoisblanc, A. F. Connors, R. D. Hite and A. L. Harabin (2006). "Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury." N Engl J Med **354**.

Willson, D. F., J. D. Truwit, M. R. Conaway, C. S. Traul and E. E. Egan (2015). "The Adult Calfactant in Acute Respiratory Distress Syndrome Trial." Chest **148**(2): 356-364.

Wu, M. Y., C. C. Huang, T. I. Wu, C. L. Wang and P. J. Lin (2016). "Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults: Prognostic Factors for Outcomes." Medicine (Baltimore) **95**(8): e2870.

Youden, W. J. (1950). "Index for rating diagnostic tests." Cancer **3**(1): 32-35.

Zhang, Z., B. Lu and H. Ni (2012). "Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill patients: a systematic review of the literature." J Crit Care **27**(4): 420.e421-428.

Zhang, Z., H. Ni and Z. Qian (2015). "Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial." Intensive Care Med **41**(3): 444-451.

Zheng, G., L. Huang, H. Tong, Q. Shu, Y. Hu, M. Ge, K. Deng, L. Zhang, B. Zou, B. Cheng and J. Xu (2014). "Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study." Respir Res **15**: 39.

Zilberberg, M. D. and S. K. Epstein (1998). "Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome." Am J Respir Crit Care Med **157**.

## 8. Anhang

### Erhebungsbogen

Standort:     Rdl     Harlaching    Patientennummer fortlaufend:    Datum:     
Erhebungsbogen vollständig (Kürzel):    / in Excel vollständig erfasst (Kürzel):

#### Einschlusskriterien:

- Beatmungspflichtiges ARDS nach Berlin-Definition:
  - Beginn: innerhalb einer Woche nach akutem Ereignis oder neu aufgetretenen bzw. verschlechterten Symptomen
  - Radiologische Kriterien (Rö/CT): bilaterale Verdichtungen, nicht allein durch Erguß/Pneu oder Rundherd erklärt
  - Ursache des Ödems: Ausschluss allein kardialer Genese oder Volumenüberladung, ggf. mittels Echokardiographie
  - Oxygenierung: drei Schweregrade anhand des Horowitz-Index (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)
    - mild: Horowitz-Index 200 bis <300 mmHg und PEEP/CPAP mind. 5 cmH<sub>2</sub>O
    - moderat: Horowitz-Index 100 bis <200 mmHg und PEEP/CPAP mind. 5 cmH<sub>2</sub>O
    - schwer: Horowitz-Index <100 mmHg und PEEP/CPAP mind. 5 cmH<sub>2</sub>O

#### Ausschlusskriterien:

- Alter <18 Jahre
- moribunde Patienten

#### Fragestellungen:

- Score-Entwicklungen in der Frühphase des ARDS (bis Tag 10): AECC-, Berlin-Definition, Murray-Score, SOFA-Score, APACHE II-Score, Oxygenationsindex, EVLWI

**Stammdaten:**

<b>Patient (fortlaufende Nr.)</b>	
<b>Patienten-ID</b>	
<b>Nachname</b>	
<b>Vorname</b>	
<b>Geschlecht 1=männlich 2=weiblich</b>	
<b>Geburtsdatum (TT/MM/JJJJ)</b>	
<b>Größe (cm)</b>	
<b>Gewicht (kg)</b>	
<b>Erster Zeitpunkt, zu dem die ARDS-Kriterien erfüllt sind (TT/MM/JJJJ Std/Min)</b>	
<b>Beatmungsbeginn (TT/MM/JJJJ Std/Min)</b>	
<b>Erster Beatmungszugang 1=NIV 2=Intubation</b>	
<b>Indikation 1=nicht pulmonal 2=pulmonal</b>	
<b>Beatmungsverlauf 1=nur NIV 2=nur intubiert 3=NIV, dann Intubation</b>	
<b>Diagnose (Freitext)</b>	

▪



Station 1=Rdl, 2/11 2=KMH, 1. Intensiv	
Besondere Ereignisse (Freitext)	

**Zeitpunkte der Datenerhebung und Scorewertfassung:**

- **1. Tag:** Werte zu Beginn der Beatmung, die zugehörigen Scoring-Werte als „schlechtester Wert“ der letzten 24 Stunden
- **ab dem 2. Tag:** jeweils fixer Zeitpunkt etwa 24h später. Also punktuelle Erfassung der Werte einschließlich Score-Werte.  
Beim SOFA-Score muss die Tagesdiurese natürlich aus der Gesamtdiurese des betreffenden Kalendertages genommen werden
- **Missing data:** Fehlende Werte in der Excel-Tabelle mit 9999, in Papierform mit / füllen.

Tägliche Datenerhebung:

Parameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
<b>Beatmungsparameter</b>										
An diesem Kalendertag beatmet 1=ja 2=nein 3=zeitweise										
Uhrzeit (Std:Min)										
Beatmungsform 1=druckkontrolliert 2=druckunterstützt										
Lagerung (1=RL 2=BL)										
Tidavolumen (ml)										
Atemfrequenz gesamt (/min)										
Atemminutenvolumen AMV (l/min)										
PEEP (mbar)										
P max. (mbar) gemessen										

Parameter	Tage	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
P mittel (mbar), gemessen											
FiO2											
<b>Blutgasanalyse arteriell</b>											
pH-Wert											
PaCO2 (mmHg)											
PaO2 (mmHg)											
SaO2 (%)											
Bicarbonat HCO3- (mmol/l)											
Base Excess (mmol/l)											

Parameter	Tag	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
<b>Murray-Score</b>											
PaO2/FiO2 (mmHg)											
Radiologische Kriterien (Punkte)											
PEEP (mbar)											
Compliance (ml/cmH2O)											
Punkte Murray-Score											
<b>Definitionen</b>											
Berlin-Definition 0=kein ARDS 1=mild 2=moderat 3=schwer											
AECC-Definition 0= kein ALI/ARDS 1=ALI 2=ARDS											

Parameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
<b>PICCO</b>										
Uhrzeit (Std:Min)										
ZVK 1=jug./subcl. 2=fem.										
Herzfrequenz (/min)										
Herzrhythmus 1=SR bzw. Schrittmacher 2=absolute Arrhythmie										
ZVD (mmHg)										
Pulskontur-Herzindex, (PCHI bzw. KHI) (l/min/m <sup>2</sup> )										
SVRI (dyn x sec x cm <sup>-5</sup> x m <sup>2</sup> )										
dPmax (mmHg/s)										
GEDI (ml/m <sup>2</sup> )										
ITBI (ml/m <sup>2</sup> )										
SVV (L/min/m <sup>2</sup> )										
PPV (%)										

Parameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
ELWI (ml/kg)										
SVI (ml/m <sup>2</sup> )										
HI (l/min/m <sup>2</sup> )										
GEF (%)										
PVPI										
CPI (W/m <sup>2</sup> )										

Parameter	Tag	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
<b>APACHE II</b>											
Temperatur (°C)											
MAP (mmHg)											
Hf (/min)											
Af (/min)											
Oxygenierung (bei FIO2 <0,5 → PaO2; bei FIO2 =/>0,5 → AaDO2)											
pH											
Natrium (mmol/l)											
Kalium (mmol/l)											
Kreatinin (mg/dl)											
ANV 1=ja 2=nein											
Hämatokrit (%)											
Leukozyten (x1000/µl)											

Parameter	Tag	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
GCS											
Acute Physiology Score (Summe)											
Age Points											
Chronical Health Score											
Apache II (0-71 Punkte)											



Parameter	Tag	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
<b>SOFA-Score</b>											
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)											
Thrombozyten (x10 <sup>3</sup> /µl)											
Bilirubin (mg/dl)											
MAP (mmHg)											
Umrechnung in µg/kg/min in Excel	Dobutamin (µg/h)										
	Adrenalin (µg/h)										
	Noradrenalin (µg/h)										
Punkte Katecholamine											
GCS											
Kreatinin (mg/dl)											
Diurese 1= >500 ml/d 2= <500 ml/d 3=<200 ml/d											
SOFA-Score											

<b>Outcome</b>	
<b>Beatmungstage (Gesamtsumme)</b>	
<b>beatmungsfreie Tage über 28d</b>	
<b>ICU-Mortalität: 1=ja 2=nein</b>	
<b>28-Tage-Mortalität: 1=ja 2=nein</b>	
<b>Hospital-Mortalität: 1=ja 2=nein</b>	
<b>Todesursache: 0= kein Tod 1=pulmonal 2=andere oder gemischte Ursache 3=Therapiezieländerung</b>	



Organsystem	Punkte			
	1	2	3	4
<b>Respiration</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg]	< 400	< 300	< 200	< 100
<b>Gerinnung</b> Thrombozyten [x10 <sup>3</sup> /μl]	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Leber</b> Bilirubin [mg/dl]	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12
<b>Herz-Kreislauf</b> Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin	Dopamin > 5 Adrenalin ≤ 0,1 Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 Adrenalin >5 Noradrenalin > 5
<b>ZNS</b> Glasgow Coma Scale	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
<b>Niere</b> Kreatinin [mg/dl] bzw. Urinmenge/d	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 oder < 500 ml/d	> 5 oder < 200 ml/d

Abbildung 60: SOFA-Score nach Vincent et al. (Vincent al. 1996) mit Dosierung der Katecholamine in [μg/kg/min]

## **9. Danksagung**

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Wolfgang Huber, nicht nur für die Bereitstellung des Themas sondern vor allem auch für seine Inspiration, sein offenes Ohr, seine Ratschläge, die guten Gedanken und die Zeit, die er sich stets genommen hat, um diese Dissertation zu begleiten.

Ein weiterer Dank gilt Prof. Dr. med. Roland M. Schmid, ärztlicher Direktor der II. medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, für die Möglichkeit in seiner renommierten Klinik zu promovieren.

Weiterhin möchte ich den Ärzten, Schwestern und Pflegern der Station 2/11 (im Verlauf R3a) danken für ihre Unterstützung und Geduld.

Auch den Patientinnen und Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, soll an dieser Stelle gedankt werden. Erst die Bereitschaft von Patienten an Studien teilzunehmen, ermöglicht Fortschritt und Weiterentwicklung in der Medizin.

Der letzte Dank gilt meiner Familie. Mama, Papa, Julia und Ursel, ohne eure aufbauenden Worte, klugen Einwände und Nachfragen und nicht zuletzt euren großen Einsatz bei Korrektur und Verbesserung, wäre das Fertigstellen dieser Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen. Euch möchte ich diese Dissertation daher widmen.