

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Klinik und Polyklinik für Innere Medizin II  
(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

## **Die frühe Vorhersagefähigkeit geeigneter Scores und Parameter auf die 28-Tage-Mortalität bei Intensiv-Patienten mit ARDS**

Michael Christoph Onofrio Findeisen

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Wolfgang Huber (schriftliche Beurteilung)  
Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer (mündliche Prüfung)
2. apl. Prof. Dr. Petra Barthel

Die Dissertation wurde am 06.08.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 08.04.2020 angenommen.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Wolfgang Huber gewidmet,  
der viel zu früh und plötzlich von uns gegangen ist.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>8</b>
<b>1.1 ARDS</b>	<b>8</b>
1.1.1 Definition nach AECC	9
1.1.2 Definition nach Berlin (2012)	9
1.1.3 Mortalität des ARDS	10
<b>1.2 Therapieoptionen beim ARDS</b>	<b>10</b>
1.2.1 Beatmung des Patienten mit ARDS	10
1.2.2 Adjuvante Maßnahmen	12
1.2.3 ECLS und ECMO	12
<b>1.3 Scoring-Systeme in der Intensivmedizin</b>	<b>14</b>
1.3.1 Murray-Score (LIS-Score)	15
1.3.2 APACHE II-Score	15
1.3.3 SOFA-Score	16
<b>1.4 Fragestellung</b>	<b>16</b>
<b>2 Patienten, Material und Methodik</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Klinisches Umfeld</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Patientenauswahl</b>	<b>18</b>
2.2.1 Einschlusskriterien	18
2.2.2 Ausschlusskriterien	19
<b>2.3 Diagnostische Kriterien des ARDS und Zeitpunkt der ersten Messung</b>	<b>19</b>
<b>2.4 Datenerhebung und Datenerfassung</b>	<b>19</b>
<b>2.5 Auswahl der in die Wertung eingehenden Parameter</b>	<b>20</b>
<b>2.6 Fehlende Daten oder nicht zu erhebende Daten</b>	<b>20</b>
<b>2.7 Einmalige Erhebung der Basisdaten</b>	<b>20</b>
2.7.1 Diagnosen und Besonderheiten	20
2.7.2 Körpergröße und Körpergewicht	21
2.7.3 Beatmungsbeginn versus Erfüllung der ARDS-Kriterien	21
2.7.4 Beatmungszugang und Beatmungsverlauf	22
2.7.5 Indikation zur Beatmung: pulmonal versus extrapulmonal	22
<b>2.8 Tägliche Erhebung der Verlaufsdaten</b>	<b>22</b>

2.8.1	Beatmungsparameter	22
2.8.1.1	Beatmungsform und -modi	23
2.8.1.2	Lagerung	23
2.8.1.3	Tidalvolumen	23
2.8.1.4	Atemfrequenz (Af)	23
2.8.1.5	Atemminutenvolumen (AMV)	23
2.8.1.6	Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP)	23
2.8.1.7	Maximaler Beatmungsdruck ( $P_{max}$ )	24
2.8.1.8	Mittlerer Beatmungsdruck ( $P_{mean}$ )	24
2.8.1.9	Oxygenierungsindex (OI)	24
2.8.1.10	Sauerstofffraktion ( $F_{iO_2}$ )	24
2.8.2	Blutgasanalysen arteriell (BGA)	25
2.8.2.1	pH-Wert	25
2.8.2.2	Partialdruck Kohlenstoffdioxid ( $PaCO_2$ )	25
2.8.2.3	Partialdruck Sauerstoff ( $PaO_2$ )	25
2.8.2.4	Sauerstoffsättigung ( $SaO_2$ )	25
2.8.2.5	Bicarbonat aktuell ( $HCO_3^-$ )	25
2.8.2.6	Base Excess (BE)	25
2.8.2.7	Hämoglobin (Hb)	25
2.8.3	Definitionen nach AECC und Berlin	26
2.8.4	PiCCO®-Messungen	26
2.8.5	Murray-Score (Punkteverteilung)	26
2.8.5.1	Horowitz-Index ( $PaO_2/F_{iO_2}$ )	27
2.8.5.2	Radiologische Kriterien	27
2.8.5.3	PEEP	27
2.8.5.4	Compliance	27
2.8.6	APACHE II-Score (Punkteverteilung)	28
2.8.6.1	Alterspunkte	29
2.8.6.2	Gesundheitspunkte	30
2.8.6.3	Aufnahmestatus	30
2.8.6.4	Mortalitätsraten	30
2.8.7	SOFA-Score (Punkteverteilung)	31
2.8.7.1	Lunge	32
2.8.7.2	Gerinnung	32

2.8.7.3	Leber	32
2.8.7.4	Herz-Kreislauf	32
2.8.7.5	Neurologie	32
2.8.7.6	Niere	32
2.8.8	Abgeleitete Größen	33
2.8.8.1	Sauerstoffgehalt (CaO <sub>2</sub> )	33
2.8.8.2	WoHu-Index (Oxygenierungsindex x PaCO <sub>2</sub> )	33
2.8.8.3	MiFi-Index (Oxygenierungsindex x PaCO <sub>2</sub> / CaO <sub>2</sub> )	33
<b>2.9</b>	<b>Outcome-Daten</b>	<b>33</b>
<b>2.10</b>	<b>Statistische Grundlagen und Vorgehensweise zum Verständnis der Auswertung</b>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
<b>3.1</b>	<b>Deskriptive Statistik: Patientenkollektiv</b>	<b>35</b>
<b>3.2</b>	<b>Analyse der 28-Tage-Mortalität mittels ROC-Kurven</b>	<b>38</b>
3.2.1	Tag 1 – alle ARDS-Patienten	38
3.2.1.1	Parametergruppe 1	38
3.2.1.2	Parametergruppe 2	39
3.2.1.3	Parametergruppe 3	40
3.2.2	Tag 1 – nur pulmonales ARDS	40
3.2.2.1	Parametergruppe 1	40
3.2.2.2	Parametergruppe 2	41
3.2.2.3	Parametergruppe 3	42
3.2.3	Tag 2 – alle ARDS-Patienten	42
3.2.3.1	Parametergruppe 1	42
3.2.3.2	Parametergruppe 2	43
3.2.3.3	Parametergruppe 3	44
3.2.4	Tag 2 – nur pulmonales ARDS	45
3.2.4.1	Parametergruppe 1	45
3.2.4.2	Parametergruppe 2	46
3.2.4.3	Parametergruppe 3	47
3.2.5	Tag 3 – alle ARDS-Patienten	47
3.2.5.1	Parametergruppe 1	47
3.2.5.2	Parametergruppe 2	48
3.2.5.3	Parametergruppe 3	49

3.2.6	Tag 3 – nur pulmonales ARDS	49
3.2.6.1	Parametergruppe 1	49
3.2.6.2	Parametergruppe 2	50
3.2.6.3	Parametergruppe 3	51
3.2.7	Tag 4 – alle ARDS-Patienten	52
3.2.7.1	Parametergruppe 1	52
3.2.7.2	Parametergruppe 2	53
3.2.7.3	Parametergruppe 3	54
3.2.8	Tag 4 – nur pulmonales ARDS	54
3.2.8.1	Parametergruppe 1	54
3.2.8.2	Parametergruppe 2	55
3.2.8.3	Parametergruppe 3	56
3.2.9	ROC-Analysen: Zusammenfassung der Ergebnisse	56
<b>3.3</b>	<b>Multivariate Analyse</b>	<b>58</b>
3.3.1	Tag 1 – binäre Regression	58
3.3.2	Tag 2 – binäre Regression	58
3.3.3	Tag 3 – binäre Regression	59
3.3.4	Tag 4 – binäre Regression	59
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>78</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis	78
7.2	Tabellenverzeichnis	79
7.3	Danksagung	80

## Abkürzungsverzeichnis

$\Delta P$	Driving Pressure
AaDO <sub>2</sub>	alveoloarterielle Sauerstoffdruckdifferenz
AF	Atemfrequenz
ALI	Acute Lung Injury
AMV	Atemminutenvolumen
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APRV	Airway Pressure Release Ventilation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASB	Assisted Spontaneous Breathing
AUC	Area Under the Curve
BGA	Blutgasanalyse
BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
CaO <sub>2</sub>	Sauerstoffgehalt im Blut
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CPI	Cardiac Power Index
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
dP <sub>max</sub>	linksventrikuläre Kontraktilität
ECLS	Extracorporeal Live Support
ECMO	Extracorporeal Membran Oxygenation
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasser Index
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDI	Global Enddiastolischer Volumen Index
GEF	Globale Auswurfraction
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
IBW	Ideal Body Weight, Idealkörpergewicht
ICU	Intensiv Care Unit
IMC	Intermediate Care

ITBI	Intrathorakaler Blutvolumen Index
KI	Konfidenzintervall
LIS	Lung Injury Score
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
mbar	Millibar
NIV	Nicht-invasive Ventilation
NYHA	New York Heart Association
OI	Oxygenierungsindex
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCHI	Pulskontur Herz Index
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PECLA	Pumpless Extracorporeal Lung Assist
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output (Pulskonturanalyse)
P <sub>insp</sub>	inspiratorischer Beatmungsdruck
P <sub>max</sub>	maximaler Beatmungsdruck
P <sub>mean</sub>	mittlerer Beatmungsdruck
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROSC	Return Of Spontaneous Circulation
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SVI	Schlagvolumen Index
SVRI	Systemisch vaskulärer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumen Variation
VILI	Ventilator Induced Lung Injury
V <sub>Te</sub>	expiratorisches Tidalvolumen
ZNS	Zentralnervensystem
ZVD	zentraler Venendruck
ZVK	zentraler Venenkatheter

# 1 Einleitung

Die Intensivmedizin erfährt seit Jahrzehnten eine rasante Weiterentwicklung. Durch bessere und differenziertere Behandlungsansätze, neue Medikamente und nicht zuletzt den technischen Fortschritt mit Miniaturisierung und Digitalisierung von medizintechnischen Geräten und neuen extrakorporalen Organersatzverfahren können heute viele Erkrankungen effektiven Behandlungsmethoden zugeführt werden.

Eine der Herausforderungen in der Behandlung intensivpflichtiger Patienten liegt in der korrekten Risikostratifizierung. Durch die richtige Einschätzung der Krankheitsschwere und die Erstellung eines Risikoprofils können Patienten der bestmöglichen Therapie zugeführt werden.

Dabei gilt es, die Schwerkranken von den leichter Erkrankten zu unterscheiden, um die Verfahren in einem vernünftigen Nutzen-Risikoverhältnis anwenden zu können.

Dabei muss einerseits vermieden werden, Patienten mit mildereren Krankheitsverläufen durch zu viel an Diagnostik und Therapie zu gefährden. Auf der anderen Seite darf schwerkranken Patienten die notwendige Diagnostik und Therapie nicht durch Fehleinschätzung vorenthalten werden. Da Krankheitsentwicklungen immer dynamisch verlaufen, kann sich der Zustand eines Patienten in beide Richtungen ändern, was eine Anpassung der weiteren Strategie nach sich ziehen kann.

Um sich diesem Problem objektiv zu nähern, wurden zahlreiche Scores – nicht nur in der Intensivmedizin – entwickelt und validiert (Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985; Moreno et al., 1999).

Gerade beim Thema Lungenversagen (ARDS) gibt es intensive Forschungsbemühungen, um geeignetere Werkzeuge zur Diagnose und validen Abschätzung der Prognose zu etablieren (Balzer et al., 2016; Rezoagli, Fumagalli, & Bellani, 2017).

## 1.1 ARDS

Die Lunge als zentrales Organ kann auf vielerlei Art und Weise geschädigt werden. Neben direkten Schäden – wie etwa Pneumonie, Trauma oder Inhalation toxischer Stoffe – können auch Erkrankungen in anderen Körperregionen zu einer schweren Lungenschädigung führen (wie zum Beispiel Pankreatitis, Sepsis oder allgemein inflammatorische Prozesse). So ist das akute Lungenversagen (ARDS) keine eigene Entität, sondern stellt lediglich eine gemeinsame Endstrecke verschiedener Ursachen dar (Gattinoni & Quintel, 2016).

Erstmals beschrieben wurde das ARDS 1967 von Ashbaugh (Ashbaugh, Bigelow, Petty, & Levine, 1967).

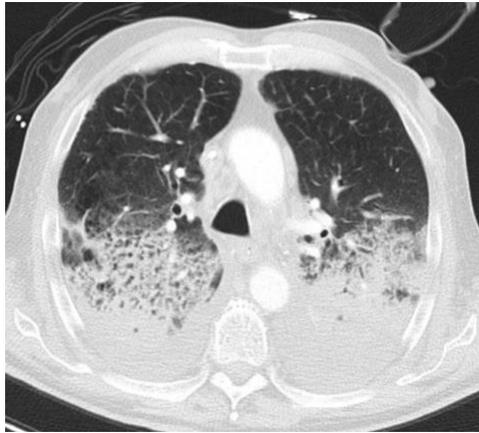


Abbildung 1: CT-Bild der Lunge eines Patienten mit schwerem ARDS (Quelle: eigenes Material, 2018)

#### 1.1.1 Definition nach AECC

Um die Schwere des Lungenschadens quantifizieren und objektivieren zu können, wurden 1994 Kriterien niedergeschrieben, an Hand derer erstmals eine Schweregradeinteilung möglich wurde.

Die Definition des ARDS nach den Kriterien der American-European Consensus Conference (AECC) von 1994 erfordert folgende Kriterien (Bernard et al., 1994):

- Akuter Beginn
- Das Vorhandensein beidseitiger Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme
- Lungenkapillarverschlussdruck (PCWP, Wedge-Druck)  $<18$  mmHg oder fehlender klinischer Anhalt auf einen erhöhten Druck im linken Vorhof bzw. echokardiographischer Ausschluss einer Linksherzdekompensation
- Horowitz-Index  $\leq 200$  mmHg. Die AECC-Definition bezeichnet ein Lungenversagen mit einem Horowitz-Index von 200-300 mmHg als ALI (Acute Lung Injury).

#### 1.1.2 Definition nach Berlin (2012)

Einige Jahre später erfuhren die AECC-Kriterien eine Weiterentwicklung, auch um eine bessere Trennschärfe der Schweregrade zu ermöglichen.

Die Aktualisierung der Definition des ARDS erfolgte schließlich durch die 2012 veröffentlichten Berlin-Kriterien (Force et al., 2012). Hier wurde neben einer Präzisierung des akuten Beginns weiterhin der radiologische Nachweis bilateraler Infiltrate gefordert. Zudem waren für den Ausschluss einer linksventrikulären Dekompensation weniger invasive

Verfahren ausreichend und erstmals fanden sich Minimalanforderungen für Beatmungseinstellungen (PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O). Anhand des Horowitz-Index (P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>) wurde das ARDS nun zusätzlich in ein moderates ( $\leq 200$ ) und schweres ( $\leq 100$ ) ARDS unterteilt.

### 1.1.3 Mortalität des ARDS

Die Sterblichkeit des ARDS ist auch 50 Jahre nach Erstbeschreibung weiterhin hoch, abhängig von dessen Schweregrad. So zeigen aktuelle Daten eine Krankenhausmortalität von bis zu 35% für das milde ARDS, 40% für das moderate und 46% für das schwere ARDS (Bellani et al., 2016).

Maca et al stellen indes dar, weshalb sich die Outcomedaten in verschiedenen Studien teils extrem unterscheiden. So finden sich Mortalitätsangaben von 11-87% (Maca et al., 2017). Unbestritten ist aber letztlich eine weiterhin erhebliche Sterblichkeit von >40% über alle Schweregrade hinweg (Thompson, Chambers, & Liu, 2017; Villar, Sulemanji, & Kacmarek, 2014).

Bei notwendiger invasiver Beatmung – auch ohne ARDS – liegt die Krankenhausmortalität bei 31% (Biermann & Geissler, 2016).

Einige der heute verfügbaren Therapieoptionen und Interventionen konnten eine Verbesserung für das Überleben der Patienten zeigen, andere wiederum brachten heterogene Ergebnisse oder konnten ihre Wirksamkeit letztlich nicht belegen.

## 1.2 Therapieoptionen beim ARDS

Neben der Behandlung der Grunderkrankung als wesentlichem Baustein in der Therapie des ARDS stehen einige unterstützende Maßnahmen und Verfahren zur Verfügung, die in bestimmten Konstellationen indiziert sind. In der 2017 veröffentlichten S3-Leitlinie der DGAI zur „invasiven Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ wird zu den möglichen Therapieoptionen und Verfahren Stellung genommen (Fachgesellschaften, 2017).

### 1.2.1 Beatmung des Patienten mit ARDS

Benötigt ein Patient eine invasive Beatmung, so entsteht immer eine unphysiologische Situation: die Patientenlunge wird mit Überdruck beatmet, was zu einem Scherstress im luftleitenden und gasaustauschenden System führt. VILI bezeichnet hierbei den Lungenschaden durch die Scherkräfte der Beatmung selbst (Gattinoni, Tonetti, & Quintel, 2017). Da das ARDS

an sich schon dazu führt, dass nur ein Teil des Lungenparenchyms für den Gasaustausch zur Verfügung steht, hat sich der Begriff der Baby-lung (oder auch low tidal ventilation) etabliert: er verdeutlicht die Notwendigkeit die schwer erkrankte Lunge durch geringe Tidalvolumina zu beatmen, um die rekrutierbaren Areale möglichst optimal zu ventilieren und Überdehnungen zu vermeiden. Der Zielwert für die Beatmung eines Patienten mit ARDS liegt nach derzeitigem Kenntnisstand bei  $\leq 6$  ml/kg ideales Körpergewicht (Brower et al., 2000; Bruells, Rossaint, & Dembinski, 2012; Henderson, Chen, Amato, & Brochard, 2017). Unter Therapie mit vv-ECMO liegt dieser Wert mit 3-4 ml/kg ideales Körpergewicht nochmals deutlich darunter (Combes, Pesenti, & Ranieri, 2017)

Ebenso wichtig wie ein korrektes Tidalvolumen ist das Thema der Vordehnung der Alveolen: Mittels des applizierten PEEP werden auch in der Phase der Expiration die Alveolen offengehalten, ein Kollaps wird verhindert. Die Frage nach dem idealen PEEP (best PEEP) ist nicht immer einfach zu beantworten. Es wurden Tabellen erarbeitet, die einer erforderlichen Sauerstoffkonzentration einen jeweils hierzu adäquaten PEEP-Wert nahelegen (Amato et al., 2015; Barbas et al., 2005; Brower et al., 2004; Laffey et al., 2016). Weitere Verfahren wurden entwickelt, um den „best PEEP“ eines individuellen Patienten zu bestimmen (Brochard, 2014; Mauri et al., 2016; Sahetya, Goligher, & Brower, 2017).

Der Driving Pressure ( $\Delta P = VT/C$ ) ist der Druck, der über den PEEP-Wert hinaus aufgebracht werden muss um die Lunge zu belüften. Er errechnet sich aus dem Plateaudruck minus PEEP (Aoyama, Yamada, & Fan, 2018). Auch dieser Wert soll möglichst klein gehalten werden ( $<15$  cmH<sub>2</sub>O), um zusätzlichen Lungenschaden und damit eine erhöhte Mortalität zu vermeiden (Amato et al., 2015; Chiumello, Carlesso, Brioni, & Cressoni, 2016; Guerin et al., 2016; Laffey et al., 2016). Umgekehrt betrachtet resultiert aus PEEP und  $\Delta P$  der endinspiratorische Plateaudruck. Dieses obere Druckniveau soll möglichst  $<30$  cmH<sub>2</sub>O gehalten werden, um Lungenschaden zu verhindern. Für eine möglichst präzise Steuerung des PEEP-Wertes sollte der transpulmonale Druck gemessen werden, um einerseits einen Kollaps von Alveolen zu verhindern und andererseits eine Überblähung zu vermeiden (Henderson et al., 2017; Talmor et al., 2008). Gattinoni et al geben einen Überblick über die Gesamtenergie, die auf die beatmete Patientenlunge einwirkt. In diesem Zusammenhang hat Gattinoni den Begriff der „Mechanical Power“ geprägt, um alle beteiligten Kräfte zu bündeln und zu gewichten (Gattinoni et al., 2017).

Die Maßnahmen im Rahmen der Beatmungseinstellungen als Ganzes bündeln sich in dem Begriff der „protektiven Beatmung“. Wobei unter *protektiv* in diesem Zusammenhang eher von „weniger schädlich“ gesprochen werden muss: Auch unter konsequent protektiven

Beatmungseinstellungen kommt es über die Zeit zu beatmungsinduzierten Lungenveränderungen bis hin zum Lungenschaden (VILI).

Der Begriff der „permissiven Hyperkapnie“ geht in eine ähnliche Richtung: hier wird ein pH-Wert  $>7,2$  toleriert, um im Gegenzug die Invasivität der Beatmungsdrücke möglichst gering zu halten. Anders ausgedrückt würde eine Ventilation zum Erreichen von Normwerten (in den Blutgasanalysen) derart aggressiv sein müssen, dass die Toleranz abweichender Laborparameter bis zu einem gewissen Grad deutlich weniger schädlich zu sein scheint.

### 1.2.2 Adjuvante Maßnahmen

Neben der lungenprotektiven Beatmung gibt es eine ganze Reihe ergänzender Maßnahmen zur Verbesserung der pulmonalen Situation. Einige flankierende Maßnahmen haben keinen günstigen Effekt zeigen können, andere wiederum sind derzeit integraler Bestandteil einer ARDS-Therapie (Alessandri, Pugliese, & Ranieri, 2018). Auch die aktuelle S3-Leitlinie zur invasiven Beatmung (2017) nimmt eine Bewertung einiger dieser Maßnahmen vor (Fachgesellschaften, 2017).

Ist der Horowitz-Index  $<150$ , soll eine Bauchlage durchgeführt werden. Arbeiten zeigen, dass die Bauchlage  $>16$  Stunden durchgeführt werden soll (Bein et al., 2016; Guerin et al., 2013). Rekrutierungsmanöver scheinen nicht regelhaft sinnvoll, können aber in bestimmten Situationen erwogen werden. Auch zu inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO), Steroiden und Muskelrelaxantien gibt es unterschiedliche Ergebnisse (Papazian et al., 2010). Ein restriktives Volumenmanagement ist indiziert, sofern von Seiten der Hämodynamik möglich.

### 1.2.3 ECLS und ECMO

Extracorporeal Life Support (ECLS) und extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) beschreiben medizintechnische Verfahren, die eine Kreislauf- bzw. Lungenunterstützung erlauben.

Diese pumpengetriebenen Systeme unterscheiden sich vor allem in der Art der Gefäßkanülierung: Veno-venöse Kanülierungen dienen der Lungenunterstützung bei ARDS/Lungenversagen, wo hingegen veno-arterielle Kanülierungen auch eine echte Kreislaufunterstützung erlauben (Abrams & Brodie, 2015). Beide Verfahren – veno-venös und veno-arteriell – kommen auch kombiniert zum Einsatz im Sinne einer v-a-v-Kanülierung, etwa bei Kreislaufversagen plus schwerem ARDS.

Der Frage, ob durch diese Verfahren eine Reduktion der nach wie vor hohen Mortalität bei schwerem ARDS erreicht werden kann, wurde inzwischen in einigen Arbeiten nachgegangen,

wobei die Datenlage weiterhin nicht eindeutig ist (Combes et al., 2018; Del Sorbo, Ranieri, & Ferguson, 2016; Peek et al., 2009). Auch diese groß angelegten ECMO-Studien der letzten Jahre konnten keinen durchschlagenden Erfolg in der Mortalitätsreduktion bei ARDS durch den Einsatz der vv-ECMO zeigen.

Aufgrund der heterogenen Datenlage hat die vv-ECMO zur Behandlung des ARDS in der aktuellen Leitlinie von 2017 (Fachgesellschaften, 2017) nur eine Empfehlung als Rescue-Therapie bei schwerem ARDS bekommen.

Auch in der aktuell noch laufenden EXODUS-Studie um Prof. Huber wird der Frage nachgegangen, in welcher Konstellation die Verwendung eines extrakorporalen Lungenersatzverfahrens für die Patienten von Vorteil ist (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02550600>).

Neben den pumpengetriebenen (ECLS, ECMO) sind pumpenlose Systeme verfügbar (PECLA), die das Herz des Patienten als Pumpe benötigen und durch ihre extrakorporale Membran im Wesentlichen eine Decarboxilierung des arteriellen Blutes ermöglichen. Eine relevante Oxygenierung des Blutes ist mit diesen Systemen kaum möglich. Hierfür ist einerseits der Blutfluss systembedingt zu gering und andererseits das Partialdruckgefälle des arteriellen Blutes in der Membran geringer als im venösen System. Seit Entwicklung der miniaturisierten pumpengetriebenen Systeme verlieren die pumpenlosen Verfahren zunehmend an Bedeutung.



Abbildung 2: Patientin mit schwerem ARDS in Bauchlage, mit vv-ECMO (Quelle: eigenes Material, 2018)

### 1.3 Scoring-Systeme in der Intensivmedizin

Aufgrund der Schwierigkeit, im individuellen Fall einen Krankheitsverlauf treffend vorherzusagen und entsprechend frühzeitig geeignete Therapiestrategien anwenden zu können, wurde eine Vielzahl von Scoring-Systemen entwickelt, um z. B. frühzeitig eine entsprechende Risikokonstellation erfassen zu können. Neben der Krankheitsschwere können mit Hilfe von Scores auch neue Therapieverfahren evaluiert, Eingruppierungen in Studienarme vollzogen oder als Steuerungsinstrument verwendet werden (Unertl & Kottler, 1997).

Anfänglich großen Vorbehalten ausgesetzt, sind Scoring-Systeme zwischenzeitlich aus der Intensivmedizin nicht mehr wegzudenken.

Den Score-Systemen ist praktisch allen gemein, dass sie – für die jeweilige Fragestellung – möglichst geeignete Parameter herausgreifen und – je nach Abweichung von der Norm – werten bzw. mit einem Punktwert versehen.

Bei den erkrankungsbezogenen Scoring-Systemen ergibt sich das individuelle Risiko für den Patienten aus der Summe des Scores. Je nach zugeordneter Gruppe können sich hieraus dann Indikationen für diagnostische oder therapeutische Maßnahmen ergeben. Zu beachten ist

allerdings, dass die Zuordnung zu einer Risikogruppe aufgrund eines Score-Wertes allein noch keine Aussage über den *individuellen* Verlauf erlaubt (Abizanda & Rodriguez, 1996).

### 1.3.1 Murray-Score (LIS-Score)

Der Lung Injury Score wurde 1988 von Murray und Mitarbeitern entwickelt und wird daher auch als Murray Lungen Score bezeichnet. Er verwendet die Parameter Horowitz-Index, Höhe des PEEP, die Compliance der Lunge und die betroffenen Quadranten im Röntgen der Lunge zur Einschätzung der Schwere einer Lungenerkrankung (Murray, Matthay, Luce, & Flick, 1988). Bis zu einem Score-Wert von 2,5 liegt ein leichtes bis mittelschweres ARDS vor. Ab einem Score-Wert 2,5 oder größer liegt ein schweres ARDS vor nach diesen Kriterien.

Aufgrund der Fehleranfälligkeit bei der visuellen Interpretation der Röntgenbilder, wird in einigen Arbeiten auf diesen Parameter verzichtet und der Score somit leicht modifiziert. Kangelaris zeigte, dass die radiologischen Kriterien aufgrund der subjektiven Interpretationsmöglichkeiten keine signifikante Aussagekraft haben (Kangelaris et al., 2014).

### 1.3.2 APACHE II-Score

Der APACHE-Score wurde erstmals 1981 von Knaus und seiner Arbeitsgruppe publiziert (Knaus, Zimmerman, Wagner, Draper, & Lawrence, 1981). Neben einer Bewertung des allgemeinen Gesundheitsstatus vor Aufnahme in das Krankenhaus sowie einem Wert für das Alter fragt der APACHE-Score physiologische Parameter ab und vergibt bei zunehmender Abweichung von der Norm Punkte. Normwerte erhalten 0 Punkte, Abweichungen bis zu 4 Punkte.

Aufgrund der Komplexität der ersten Version mit 34 physiologischen Parametern wurde eine Überarbeitung des Scores vorgenommen, um damit die Praxistauglichkeit zu verbessern.

1985 publizierte die Arbeitsgruppe um Knaus den APACHE II-Score, der bis heute breite Anwendung in der Intensivmedizin findet (Knaus et al., 1985). Der APACHE II-Score ergibt Werte zwischen 0 und 71. Eine höhere Punktzahl deutet auf eine höhere Mortalität hin. Genaueres hierzu siehe unter 2.8.6.

Weiterentwicklungen des APACHE konnten sich bisher nicht durchsetzen und zeigten keinen Vorteil gegenüber dem frei verfügbaren APACHE II (Lee, Shon, Kim, Paik, & Park, 2014).

Verschiedene Arbeitsgruppen haben die Validität des APACHE II-Scores an unterschiedlichen Patientengruppen und in diversen Settings bestätigt (Chung et al., 2012; Del Bufalo et al., 1995; Kangelaris et al., 2014).

### 1.3.3 SOFA-Score

Der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score wurde in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts auf Betreiben der europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM) entwickelt. Er bewertet – im Gegensatz zu anderen etablierten Scores mit Abschätzung der Mortalität – in erster Linie die Entwicklung von Organversagen (Vincent et al., 1996). Hierzu werden sechs Organsysteme in ihrer Funktion bewertet und entsprechend der Abweichung von der Norm mit einem Punktwert von 0-4 belegt (vgl. 2.8.7). Im Einzelnen werden die Organsysteme Lunge, Gerinnungssystem, Leber, Herz-Kreislauf, Niere und zentrales Nervensystem betrachtet.

Der SOFA-Score wurde zur Abschätzung der Organdysfunktion entwickelt. Hierbei zeigt sich nicht nur der Wert bei Aufnahme, sondern auch die Änderung im Verlauf als prognostisch bedeutend (Moreno et al., 1999).

Der Score konnte bereits 1998 an einer großen Patientenzahl validiert werden (Vincent et al., 1998).

Die Bedeutung des Scores zeigt sich auch in der aktuellen Empfehlung der Sepsis Definitions Task Force, den SOFA-Score anstelle der bisher verwendeten SIRS-Kriterien zur Detektion einer (beginnenden) Sepsis zu verwenden (Singer et al., 2016). Für das bettseitige und präklinische Setting wurde zudem eine vereinfachte Version entwickelt: mit dem qSOFA kann bei klinischem Verdacht auf eine Infektion anhand der Parameter Atemfrequenz, systolischer Blutdruck und Delir eine rasche Einordnung getroffen werden. Diese Definition und Empfehlung hebt die Erkenntnis in den Vordergrund, dass die Organdysfunktion das wesentliche Moment für die Schwere eines septischen Geschehens ist.

## 1.4 Fragestellung

Nach wie vor gibt es nur ungenügende Evidenz bezüglich Scores oder Einzelparametern, die den Verlauf eines ARDS frühzeitig und exakt abschätzen können.

In dieser Arbeit wurden die Definitionen nach AECC und Berlin sowie geeignete Scores, Beatmungs- und Oxygenierungsparameter an einem Patientengut auf einer internistischen Intensivstation eines Klinikums der Maximalversorgungsstufe mit hohem Anteil an

Akutpatienten und breit gestreuten Pathologien untersucht, um sich der Frage zu nähern, wie frühzeitig welche Scores oder Parameter eine valide Prognose bezüglich der 28-Tage-Mortalität bei diesem Patientengut zulassen.

## 2 Patienten, Material und Methodik

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im Text nur die männliche Form gewählt, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige beider Geschlechter.

### 2.1 Klinisches Umfeld

Die Datenerhebung dieser prospektiven Studie erfolgte auf der Internistischen Intensivstation des Städtischen Klinikum München GmbH, Standort Harlaching. Die Intensivstation verfügt über 12 Beatmungsbetten sowie einen Reanimationsplatz. Zudem befindet sich hier auch die seit 2018 DGP-zertifizierte Weaning-Station mit 5 Beatmungsbetten. Die Intensivstation unterliegt der pneumologischen Leitung.

Es handelt sich um ein Klinikum der maximalen Versorgungsstufe ("Städtisches Klinikum München GmbH," 2018). Im November 2018 fand ein Namenswechsel statt: Nun heißt das Klinikum „München Klinik Harlaching“.

Zudem verfügt das Klinikum über eine anästhesiologisch geführte operative Intensivstation, neurologische Intensivstation, Stroke Unit und eine pädiatrische Intensivstation. Die Internistische IMC mit eingebetteter Chest Pain Unit unterliegt der kardiologischen Leitung.

Das Patientengut der Internistischen Intensivstation rekrutiert sich zum Großteil aus der Zuweisung über die Integrierte Leitstelle München (ILST) und den Rettungsleitstellen aus dem Umland. Zudem erfolgen Übernahmen aus anderen Kliniken bei speziellen Indikationen (Sekundärverlegungen). Übernahmen von stationären Patienten im Hause erfolgen bei gegebener Indikation aus allen Fachbereichen.

Medizinische Schwerpunkte der Internistischen Intensivstation liegen in der Versorgung von Patienten nach Reanimation, septische Krankheitsbilder, Lungenerkrankungen und ARDS jedweder Genese (Harlaching, 2019). Darüber hinaus werden bei Bedarf auf dieser Intensivstation auch Patienten mit anderen als internistischen Krankheitsbildern behandelt.

Medizintechnisch werden auf der Internistischen Intensivstation neben alle gängigen intensivmedizinischen Verfahren auch extrakorporale Ersatzverfahren angeboten, wie Dialyse (Genius®), ECMO und Impella®.

Das Monitoring erfolgt mittels der Monitoranlage der Firma Philips (Hamburg, Deutschland). Diese setzt sich aus einer patientenfernen Zentrale und bettseitigen Monitoren (IntelliVue MP70) zusammen. Für den Patiententransport sind jeweils IntelliVue X2-Module am Monitor gekoppelt. Erweiterungen mittels Moduleinschieben erlauben einen individuellen Ausbau des Monitorings bei Bedarf.

## 2.2 Patientenauswahl

Ab dem 01.01.2016 wurden konsekutiv alle Patienten der Internistischen Intensivstation, die einer nicht-invasiven oder invasiven Beatmung bedurften, systematisch gescreent und bei Erfüllung der ARDS-Kriterien nach Berlin-Definition in die Studie eingeschlossen. Die Patientenrekrutierung (n=100) konnte bis Juli 2017 abgeschlossen werden. Das Protokoll wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München, Fakultät für Medizin, genehmigt (343/18 S). Auf die Notwendigkeit einer Einwilligung nach Aufklärung wurde aufgrund des Beobachtungsdesigns verzichtet.

### 2.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem beatmungspflichtigen ARDS nach Berlin-Definition (Force et al., 2012):

- Beginn: innerhalb einer Woche nach akutem Ereignis oder neu aufgetretenen bzw. verschlechterten Symptomen
- Radiologische Kriterien (Röntgen/CT): bilaterale Verdichtungen, nicht allein durch Erguss, Pneumothorax oder Rundherd erklärt
- Ursache des Ödems: Ausschluss allein kardialer Genese oder Volumenüberladung, ggf. mittels Echokardiographie
- Oxygenierung: drei Schweregrade anhand des Horowitz-Index ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )
  - mild: Horowitz-Index  $>200$  bis  $\leq 300$  mmHg und  $\text{PEEP/CPAP} \geq 5$  cmH<sub>2</sub>O
  - moderat: Horowitz-Index  $>100$  bis  $\leq 200$  mmHg und  $\text{PEEP} \geq 5$  cmH<sub>2</sub>O
  - schwer: Horowitz-Index  $\leq 100$  mmHg und  $\text{PEEP} \geq 5$  cmH<sub>2</sub>O

Eingeschlossen wurden sowohl invasiv beatmete Patienten als auch Patienten, die – meist nur zunächst – nicht-invasiv beatmet wurden.

#### 2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten <18 Jahren und offensichtlich moribunde Patienten.

### 2.3 Diagnostische Kriterien des ARDS und Zeitpunkt der ersten Messung

Eingeschlossen wurden sukzessiv alle Patienten, die die Kriterien für ein ARDS nach Berlin-Definition erfüllten.

Ursprünglich werden bei der Erhebung des APACHE II-Score diejenigen Werte der letzten 24 Stunden gewertet, die am meisten von der Norm abweichen: somit die schlechtesten Werte (Knaus et al., 1985). Um hier eine Verzerrung zu vermeiden und die Patienten nicht fälschlich kränker zu machen („Upscoring“), wurden am Tag des Einschlusses (in der Regel der Tag der Intubation) die Werte zu einem „stabilen“ Zeitpunkt nach Intubation erhoben. Gerade im Kontext der Intubation/Narkoseeinleitung hätten ansonsten deutlich höhere Score-Werte resultiert. Auch wurden etwa bei Z. n. Reanimation nicht die Reanimation als solche mit ihren Extremwerten erhoben, sondern die Werte einige Stunden nach Wiedererlangen eines Spontankreislaufes (ROSC).

### 2.4 Datenerhebung und Datenerfassung

Die Datenerhebung erfolgte prospektiv. Es wurden nur Daten aus dem Routinebetrieb der Intensivstation erhoben.

Die Blutwerte wurden den routinemäßig durchgeführten Laborabnahmen entnommen. Vitalwerte und andere dynamische Werte direkt dem bettseitigen Monitoring oder aus der Intensivkurve.

Zunächst wurden alle Daten in ein Studienprotokoll aufgenommen. Nach Komplettierung erfolgte die Digitalisierung mittels Microsoft® Excel für Mac in der jeweils aktuellen Version. Die statistische Auswertung wurde mit SPSS (Version 25) durchgeführt. Die Textbearbeitung erfolgte mit Microsoft® Word für Mac in der jeweils aktuellen Version.

## 2.5 Auswahl der in die Wertung eingehenden Parameter

Das Ziel dieser Studie war es, einen möglichst aussagekräftigen Verlauf über den Beobachtungszeitraum zu erlangen. Hierzu war es erforderlich die Werte zu definierten Zeiten zu erheben, an denen eine mögliche Verzerrung durch spezielle Interventionen oder typische Ausreißer reduziert waren. Daher wurden die Werte – sofern möglich und vollständig vorliegend – zu dem Zeitpunkt der pflegerischen Mittagsübergabe erhoben: In diesem Zeitraum waren die Anordnungen der Vormittagsvisite meist umgesetzt, die Beatmungseinstellungen optimiert und die relevanten Werte (BGA, Labor, Beatmungseinstellungen) zeitnah vorhanden. Bei besonderen Interventionen (z.B. Anlage ECMO oder dilatatives Tracheostoma) oder Operationen wurde von diesem Zeitpunkt abgewichen.

## 2.6 Fehlende Daten oder nicht zu erhebende Daten

Konnten einzelne Werte nicht erhoben werden (weil zum Beispiel zum Zeitpunkt der Erhebung keine valide Compliance-Messung möglich war), so wurde das entsprechende Feld im Studienprotokoll mit einem „/“ versehen und in der zugehörigen Excel-Tabelle sowie in SPSS der sonst nicht vorkommende Wert „9999“ vermerkt (für „fehlende Daten“).

## 2.7 Einmalige Erhebung der Basisdaten

Zu Beginn erfolgte die Erhebung einiger unveränderlicher Basisdaten: Zuordnung einer Patienten-ID, Geburtsdatum und Geschlecht.

### 2.7.1 Diagnosen und Besonderheiten

Die Dokumentation der Diagnosen erfolgte als Freitext. Erfasst wurden Aufnahme- und relevante Nebendiagnosen. Aufgrund der großen Heterogenität des Patientenguts wurde auf eine Einordnung in Diagnosegruppen verzichtet.

Besonderheiten wurden ebenfalls als Freitext dokumentiert und dienten der besseren Einordnung und Interpretation von Sonderfällen und Ausreißern. So wurden hier beispielsweise ECMO-Therapien mit Zeitdaten vermerkt, um plötzlich extreme Verbesserungen der Oxygenierung in den Blutgasanalysen nachvollziehbar zu machen.

### 2.7.2 Körpergröße und Körpergewicht

Die Körpergröße wurde – wo möglich – erfragt. War dies nicht möglich, so erfolgte eine Messung der Patientenlänge auf der Intensivstation.

Die Erhebung der korrekten Körpergröße ist notwendig für die Berechnung des Idealkörpergewichts. Dieses wiederum ist Grundlage für die Bestimmung des Ziel-Tidalvolumen von 6 ml/kg IBW bei Beatmung eines Patienten mit ARDS. (Brower et al., 2000).

Der Wert für das dokumentierte Körpergewicht erfolgte auf Basis des realen, also Ist-Körpergewichts. Hintergrund ist die Notwendigkeit der Kenntnis des Verteilungsvolumens der Katecholamine bei der Erhebung des SOFA-Score (Vincent et al., 1998).

Das Ist-Körpergewicht wurde wo möglich erfragt, ansonsten geschätzt. Insbesondere bei sehr übergewichtigen Patienten mit Lagerung in Spezialbetten erfolgte die Gewichtsbestimmung durch Messung der in das Bett integrierten Patientenwaage. Etwaige – teils erhebliche – Schwankungen des Ist-Körpergewichts im Verlauf durch therapeutische Interventionen (Bilanzierung) wurden nicht berücksichtigt.

Somit erfolgte sowohl die Erhebung des Idealen Körpergewichts (berechnet) als auch die Dokumentation des Ist-Körpergewichts bei Aufnahme.

### 2.7.3 Beatmungsbeginn versus Erfüllung der ARDS-Kriterien

In der Regel wurden bei den Patienten mit dem Beginn der Beatmung auch die ARDS-Kriterien nach Berlin-Definition erfüllt, so dass der Beatmungsbeginn und der Zeitpunkt der Erfüllung der ARDS-Kriterien zusammenfielen.

Gelegentlich fehlte zum Zeitpunkt der Intubation das Kriterium der beidseitigen Infiltrate (Röntgen/CT) oder der Horowitz-Index lag über den geforderten 300 mmHg.

Diese Patienten wurden weiterhin beobachtet und bei Erfüllung aller Kriterien in die Studie eingeschlossen. Die Erfassung erfolgte dann vom Zeitpunkt des Beatmungsbeginns an. Die Nicht-Erfüllung aller ARDS-Kriterien zu diesem Zeitpunkt wurde aber erfasst.

Insbesondere waren dies folgende Konstellationen: Patienten mit infektexacerbiertes schwerer COPD mit anfänglich im Vordergrund stehenden hyperkapnischen Lungenversagen. Die schwere Oxygenierungsstörung zeigte sich in einzelnen Fällen erst etwas später im Verlauf.

Andererseits fanden sich Patienten gerade nach präklinischer Reanimation, die im Röntgen-Thorax bei Aufnahme noch keine beidseitigen Infiltrate zeigten, diese waren bei stattgehabter Aspiration dann in der Regel am Folgetag sichtbar.

Kangelaris et al konnten in einer Arbeit zeigen, dass das Kriterium der radiologischen Befunde bei der Erhebung des Murray-Score ohne signifikante Aussage war. (Kangelaris et al., 2014, p. 6). Insofern scheint der Nachweis von Infiltraten für die Einstufung der Schwere der Lungenschädigung nicht ganz unproblematisch zu sein.

#### 2.7.4 Beatmungszugang und Beatmungsverlauf

Erfasst wurde, ob die Beatmung invasiv (also über einen endotrachealen Tubus) oder mit nicht-invasiver Beatmung (NIV) begonnen wurde. Häufig kam es bei diesen schwerkranken Patienten zu einem NIV-Versagen und es erfolgte die endotracheale Intubation. Die Kombinationsmöglichkeiten beider Techniken wurden entsprechend statistisch erfasst.

#### 2.7.5 Indikation zur Beatmung: pulmonal versus extrapulmonal

Hier wurde erfasst, ob die Patienten aufgrund einer pneumogenen Ursache (insbesondere Pneumonie, Aspiration) beatmungspflichtig wurden, oder ob eine andere Genese für das Lungenversagen vorlag (septischer Schock mit anderem Fokus, nach schwerer Intoxikation etc.).

### 2.8 Tägliche Erhebung der Verlaufsdaten

Die Verlaufsdaten wurden einmal in 24 Stunden erhoben. Ab Tag 2 erfolgte die Dokumentation vornehmlich gegen Mittag, da hier alle relevanten Daten aus der Stationsroutine vorlagen.

#### 2.8.1 Beatmungsparameter

Die maschinelle Beatmung der Patienten erfolgte mit Intensivrespiratoren EVITA 4® der Firma Dräger, zuletzt gelegentlich auch mit dem turbinengetriebenen Intensivrespirator Savina 300® (Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck).

Im Rahmen der Routinedokumentation wurden durch das betreuende Intensivteam alle Beatmungseinstellungen und resultierenden Werte in einem Beatmungsprotokoll diskontinuierlich erfasst.

#### *2.8.1.1 Beatmungsform und -modi*

Als Beatmungsformen kamen druckkontrollierte (BiPAP, BiPAP/ASB, BiPAP<sub>Assist</sub>, APRV) und druckunterstützte Beatmungsmodi (CPAP/ASB) zum Einsatz. Volumenkontrollierte Beatmungsmodi wurden nicht eingesetzt.

#### *2.8.1.2 Lagerung*

Bauchlage wurde nur erfasst, wenn der Patient zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Bauchlage gelagert war. Bauchlagerung erfolgte jeweils über einen Zeitraum von >16 Stunden. Insbesondere bei persistierender Verschlechterung der Beatmung in Bauchlage oder hämodynamischer Instabilität konnte die Bauchlagerung jederzeit beendet werden.

#### *2.8.1.3 Tidalvolumen*

Das Tidalvolumen wurde expiratorisch an dem Beatmungsgerät bestimmt und in ml angegeben.

Bei nicht-invasiver Beatmung über Maske konnte dieser Wert falsch niedrig sein aufgrund Leckage. Die Verwendung des inspiratorisch abgegebenen Tidalvolumens hätte hingegen falsch hohe Werte ergeben aufgrund der geräteseitigen Leckagekompensation. Daher wurde bei Erfassung des Tidalvolumen unter Maskenbeatmung (NIV) auf eine ausreichende Abdichtung der Maske vor Erhebung des Wertes besonders geachtet.

#### *2.8.1.4 Atemfrequenz (Af)*

Die Atemfrequenz wurde in Atemzügen pro Minute angegeben. Bei maschineller Frequenzvorgabe und spontaner Zuatmung durch den Patienten wurde immer die Gesamtfrequenz erfasst.

#### *2.8.1.5 Atemminutenvolumen (AMV)*

Das expiratorische Atemminutenvolumen wurde in l/min angegeben.

Die Limitationen bezüglich der korrekten Erfassung unter NIV entsprechen denen des oben erläuterten Tidalvolumens.

#### *2.8.1.6 Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP)*

Der PEEP-Wert wurde in mbar aus den generierten Messwerten der Beatmungsmaschine übernommen. Die Angaben in der Literatur arbeiten überwiegend mit der Einheit cmH<sub>2</sub>O.

Aufgrund der beinahe gleichwertigen Ergebnisse (1 mbar = 1,02 cm H<sub>2</sub>O) erfolgte keine Umrechnung von mbar in cmH<sub>2</sub>O. Diese ganzzahligen Werte wurden 1:1 gewertet. Der hierdurch entstehende systematische Fehler wurde als vernachlässigbar betrachtet.

Bei Verwendung des APRV-Modus kann ein exakter PEEP-Wert nicht eingestellt werden. Hier erfolgt die Einstellung des PEEP durch die ultrakurze Expirationszeit mit Abbruch der Expirations-Flowkurve. Zur Bestimmung des resultierenden PEEP wurde jeweils der intrinsische PEEP (PEEP<sub>i</sub>) mittels geräteseitigem Messmanöver bestimmt.

#### *2.8.1.7 Maximaler Beatmungsdruck (P<sub>max</sub>)*

Der maximale Beatmungsdruck (P<sub>max</sub>) wurde in mbar im Messwerte-Journal des Beatmungsgerätes ausgegeben.

#### *2.8.1.8 Mittlerer Beatmungsdruck (P<sub>mean</sub>)*

Der mittlere Beatmungsdruck (P<sub>mean</sub>) wurde ebenso wie der P<sub>max</sub> in mbar im Messwerte-Journal des Beatmungsgerätes ausgegeben.

Aus den Werten P<sub>mean</sub> und dem PEEP lassen sich der Driving Pressure nach der Formel  $\Delta P = P_{\text{mean}} - \text{PEEP}$  berechnen (Amato et al., 2015; Guerin & Papazian, 2017).

#### *2.8.1.9 Oxygenierungsindex (OI)*

Der Oxygenierungsindex (OI) berechnet sich aus der zugeführten Sauerstofffraktion, dem arteriellen Sauerstoffdruck unter Einbeziehung des mittleren Atemwegsdrucks nach der Formel  $\text{OI} = 100 \times F_{\text{iO}_2} \times P_{\text{mean}} / \text{PaO}_2$ . Werte <25 cmH<sub>2</sub>O/mmHg sind mit gutem Outcome assoziiert. Bei Werten >40 cmH<sub>2</sub>O/mmHg sollte der Einsatz einer ECMO erwogen werden.

Lediglich in der deutschsprachigen Literatur wird der OI mit dem Horowitz-Index häufig gleichgesetzt. (Ortiz, Cilley, & Bartlett, 1987). In der vorliegenden Arbeit wurde der OI unter Einbeziehung des P<sub>mean</sub> verwendet.

#### *2.8.1.10 Sauerstofffraktion (F<sub>iO<sub>2</sub></sub>)*

Als Sauerstofffraktion wurde die am Respirator eingestellte Sauerstoffkonzentration (in %) als Dezimalwert dokumentiert. Möglich war somit eine Sauerstoffkonzentration von 21 – 100% entsprechend einer Sauerstofffraktion von 0,21 – 1,0.

## 2.8.2 Blutgasanalysen arteriell (BGA)

Die Werte der arteriellen Blutgasanalysen wurden den Routinemessungen der Intensivstation entnommen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass eine BGA-Probe zeitnah zu den abgelesenen Beatmungseinstellungen Verwendung fand.

Die Messung der Blutgasanalysen erfolgte mit den Gerätetypen „RapidLab 1265“ und „RapidPoint 500“ der Firma Siemens Healthcare Diagnostics GmbH (Eschborn, Deutschland).

### 2.8.2.1 pH-Wert

Der pH-Wert wurde ohne Einheiten ausgegeben. Normwert 7,35-7,45.

### 2.8.2.2 Partialdruck Kohlenstoffdioxid ( $\text{PaCO}_2$ )

Der Wert des Partialdruckes des Kohlenstoffdioxids wurde in mmHg angegeben. Sein Normwert liegt bei 35-45 mmHg.

### 2.8.2.3 Partialdruck Sauerstoff ( $\text{PaO}_2$ )

Der Wert des Sauerstoffpartialdrucks wurde in mmHg angegeben. Sein Normwert liegt bei 75-97 mmHg und ist stark altersabhängig. Mit zunehmendem Alter sinkt der Normwert ab.

### 2.8.2.4 Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ )

Die Sauerstoffsättigung wurde in Prozent angegeben und hat ihren Normbereich bei 95-99%.

### 2.8.2.5 Bicarbonat aktuell ( $\text{HCO}_3^-$ )

Der Wert des aktuellen Bicarbonats wurde in mmol/l angegeben. Sein Normwert liegt bei 21-26 mmol/l.

### 2.8.2.6 Base Excess (BE)

Der Base Excess wurde in mmol/l angegeben. Sein Normwert liegt bei -2 bis +3 mmol/l.

### 2.8.2.7 Hämoglobin (Hb)

Der Hämoglobinwert wurde in g/dl erfasst. Der Normwert liegt für Frauen bei 12-16 g/dl und für Männer bei 13,5-17,5 g/dl.

### 2.8.3 Definitionen nach AECC und Berlin

Die Erfassung des Schweregrades des ARDS erfolgte nach den AECC-Definitionen von 1994 (Bernard et al., 1994) und nach Berlin Definition von 2012 (Force et al., 2012).

### 2.8.4 PiCCO®-Messungen

Sofern vorhanden, wurden die PiCCO®-Daten den durchgeführten Messungen des Intensivteams entnommen. Die PiCCO®-Technologie wird von der Firma PULSION Medical Systems SE (Feldkirchen, Deutschland) angeboten. Die HZV-Messung mittels PiCCO®-Technologie erfolgte mit dem IntelliVue kHZV/HZV-Modul der Firma Philips (Hamburg, Deutschland). Aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit transthorakaler Echokardiographie als Steuerungsinstrument für das Volumenmanagement finden sich nur bei 22% (n=22) der Patienten PiCCO®-Daten. Neben dem Zeitpunkt der Messung und des Gefäßzuganges des ZVK wurden folgende Parameter dokumentiert: Pulskontur Herz Index PCHI in l/min/m<sup>2</sup>, Systemisch vaskulärer Widerstandsindex SVRI in dyn\*sec\*cm<sup>5</sup>\*m<sup>2</sup>, Linksventrikuläre Kontraktilität dPmax in mmHg/sec, Global Enddiastolischer Volumen Index GEDI in ml/m<sup>2</sup>, Intrathorakaler Blutvolumen Index ITBI in ml/m<sup>2</sup>, Schlagvolumen Variation SVV in l/min/m<sup>2</sup>, Extravaskulärer Lungenwasser Index ELWI in ml/kg, SVI in ml/m<sup>2</sup>, Herzindex HI in l/min/m<sup>2</sup>, Globale Auswurfraction GEF in %, Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex PVPI (dimensionslos) und Cardiac Power Index CPI W/m<sup>2</sup>.

### 2.8.5 Murray-Score (Punkteverteilung)

Der Score ergibt sich aus der Summe der Punkte der einzelnen Parameter dividiert durch die Anzahl der Parameter (Murray et al., 1988):

Tabelle 1: Murray-Score

Punkte \ Parameter	0	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (on 100% O <sub>2</sub> )	≥40 kPa 300 mmHg	30-40 kPa 225-299 mmHg	23-30 kPa 175-224 mmHg	13-23 kPa 100-174 mmHg	<13 kPa <100 mmHg
CXR quadrants	Normal	1	2	3	4
PEEP	≤5	6-8	9-11	12-14	≥15

(cmH <sub>2</sub> O)					
Compliance (ml/cmH <sub>2</sub> O)	≥80	60-79	40-59	20-39	≤19

Die Berechnung des Murray-Score erfolgte mit dem medizinischen Rechner „MedCalX“ in der Version 3.3.1 (als App für iOS)

#### 2.8.5.1 Horowitz-Index ( $PaO_2/FiO_2$ )

Der Horowitz-Index berechnet sich aus  $PaO_2/FiO_2$  und gilt als Maß für die Oxygenierung. Der Wert zeigt unter ECMO-Therapie durch die extrakorporale Oxygenierung hohe Werte und spiegelt nicht den aktuellen Lungenschaden wider. Der Schaden der Lunge wird also zu gering eingeschätzt.

#### 2.8.5.2 Radiologische Kriterien

Die Verwendung der radiologischen Kriterien ist nicht ganz unproblematisch. Durch die letztlich subjektive Bildinterpretation kann eine Verzerrung des Punktwertes geschehen (Kangelaris et al., 2014). Daher wird der Murray-Score etwa im Rahmen der EXODUS-Studie ohne diesen radiologischen Parameter erhoben. Für die vorliegende Arbeit wurden die radiologischen Befunde allerdings berücksichtigt.

#### 2.8.5.3 PEEP

Der PEEP-Wert (mbar) wurde in der Regel anhand der ARDSNet-Tabelle eingestellt (Brower et al., 2000). Bei speziellen Konstellationen wurde hiervon abgewichen, wie etwa bei Vorliegen einer Rechtsherzdekompensation, schwerster pulmonaler Überblähung oder intrakranieller Blutung. Die Werte wurden direkt vom Beatmungsgerät abgelesen oder dem Beatmungsprotokoll entnommen.

#### 2.8.5.4 Compliance

Die Compliance-Werte (ml/cmH<sub>2</sub>O) wurden dem Beatmungsprotokoll entnommen. Aufgrund der Messung im dynamischen System sind hier Messungenauigkeiten möglich, insbesondere bei Vorhandensein von Spontanatmung bzw. druckunterstützter Atmung.

### 2.8.6 APACHE II-Score (Punkteverteilung)

Die Werte für die Berechnung des APACHE II-Score wurden den Routinemessungen der Intensivstation entnommen. Die Punkteverteilung erfolgt hier nach Abweichung von der Norm: je höher die Abweichung – in beide Richtungen – desto größer die Punktzahl (Knaus et al., 1985).

Die Temperatur wurde in °C erfasst. Die Messung erfolgte in der Regel im Ohr. Patienten in der Post-Reanimationsphase wurden einer kontrollierten milden Hypothermie zugeführt mit einer Zieltemperatur von 32-34°C über 24 Stunden. Hiernach schloss sich eine Aufwärmphase an mit 0,20°C pro Stunde. Das Temperaturmanagement erfolgte mit einer Oberflächenkühlung (ArcticSun® 2000 und 5000, Fa. Medivance, zuletzt Fa. Bard Medical, Corvington, Georgia, USA).

Patienten, die einer Nierenersatztherapie zugeführt werden mussten, wurden mit Genius-Dialyse (Fa. Fresenius, Medical Care, Bad Homburg) dialysiert.

Der GCS-Wert wurde wo möglich aktuell bestimmt bzw. der Wert aus der letzten ärztlichen Dokumentation entnommen.

Tabelle 2: APACHE II-Score

Physiologische Variable	0	1	2	3	4
Temperatur (°C)	36,0-38,4	34,0-35,9 oder 38,5-38,9	32,0-33,9	30,0-31,9 oder 39,0-40,9	≤29,9 oder ≥41
MAP (mmHg)	70-109		50-69 oder 110-129	130-159	≤49 oder ≥160
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	70-109		55-69 oder 110-139	40-54 oder 140-179	≤39 oder ≥180
Atemfrequenz (min <sup>-1</sup> )	12-24	10-11 oder	6-9	35-49	≤5 oder

		25-34			≥50
<b>Oxygenierung: AaDO<sub>2</sub> oder PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	AaDO <sub>2</sub> >200 oder PaO <sub>2</sub> >70	PaO <sub>2</sub> 61-70	AaDO <sub>2</sub> 200-349	AaDO <sub>2</sub> 350-499 oder PaO <sub>2</sub> 55-60	AaDO <sub>2</sub> ≥500 oder PaO <sub>2</sub> <55
<b>pH arteriell</b>	7,33-7,49	7,50-7,59	7,25-7,32	7,15-7,24 oder 7,60-7,69	<7,15 oder ≥7,70
<b>Natrium i.S. (mmol/l)</b>	130-149	150-154	120-129 oder 155-159	111-119 oder 160-179	≤110 oder ≥180
<b>Kalium i.S. (mmol/l)</b>	3,5-5,4	3,0-3,4 oder 5,5-5,9	2,5-2,9	6,0-6,9	<2,5 oder ≥7,0
<b>Kreatinin i.S. (mg/dl)*</b>	0,6-1,4		<0,6 oder 1,5-1,9	2,0-3,4	≥3,5
<b>Hämatokrit (%)</b>	30,0-45,9	46,0-49,9	20,0-29,9 oder 50,0-59,9		<20,0 oder ≥60,0
<b>Leukozyten (x10<sup>3</sup>/μl)</b>	3,0-14,9	15,0-19,9	1,0-2,9 oder 20,0-39,9		<1,0 oder ≥40,0
<b>Glasgow Coma Scale</b>	Punktzahl = 15 minus aktueller GCS				

\* Verdopplung des Wertes bei akutem Nierenversagen

### 2.8.6.1 Alterspunkte

Entsprechend dem Lebensalter fließen die folgenden Zusatzpunkte in die Berechnung mit ein.

Tabelle 3: APACHE II - Zusatzpunkte nach Lebensjahren

Punkte	0	2	3	5	6
Alter in Jahren	≤44	45-54	55-64	65-74	≥75

### 2.8.6.2 Gesundheitspunkte

Fünf zusätzliche Punkte werden für bestehende Vorerkrankungen addiert: Leberzirrhose, portale Hypertonie, obere gastrointestinale Blutung, hepatische Enzephalopathie, NYHA Klasse IV, schwere gefäßbedingte Erkrankungen mit Leistungseinschränkung, schwere chronische Ateminsuffizienz oder pulmonale Hypertension, chronische Dialyse, Immunsuppression durch Chemotherapie, Bestrahlung oder Steroide, Erkrankungen mit Immunsuppression wie Leukämie, Lymphom oder AIDS.

Auch bei Vorliegen mehrerer Erkrankungen werden diese Zusatzpunkte nur einmal gewertet.

### 2.8.6.3 Aufnahmestatus

Der Aufnahmestatus wird mit fünf zusätzlichen Punkten gewertet bei medizinischen oder akut-chirurgischen Aufnahmen. Bei elektiver chirurgischer Aufnahme werden lediglich zwei Punkte addiert.

Die Berechnung des APACHE II-Score erfolgte mit dem medizinischen Rechner „MedCalX“ in der Version 3.3.1 (als App für iOS)

### 2.8.6.4 Mortalitätsraten

Erreicht werden können somit 0-71 Punkte. Wie Knaus et al. zeigen konnte, steigt mit höherem Punktwert das Mortalitätsrisiko.

Tabelle 4: Mortalitätsrate (%) in Abhängigkeit des APACHE II-Score-Wertes (Knaus et al., 1985)

<b>Punktzahl</b>	<b>nicht-operativ</b>	<b>operativ</b>
0-4	4	1
5-9	6	3
10-14	12	6
15-19	22	11
20-24	40	29
25-29	51	37
30-34	71	71
≥35	82	87

### 2.8.7 SOFA-Score (Punkteverteilung)

Bei der Vergabe der Punkte wird jedes der sechs Organsysteme gleich gewichtet. Erreichbare Punktzahl 0-24.

Tabelle 5: SOFA-Score

<b>Punkte</b> <b>Parameter</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Lunge:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	≥400	<400	<300	<200	<100
<b>Gerinnung:</b> Thrombozyten (x10 <sup>3</sup> /μl)	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Leber:</b> Bilirubin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12,0
<b>Herz-Kreislauf:</b> Hypotension (Katecholamin- Dosierung in μg/kg/min)	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin ≤5 oder Dobutamin	Dopamin >5 Adrenalin ≤0,1 Noradrenalin ≤0,1	Dopamin >15 Adrenalin >0,1 Noradrenalin >0,1
<b>ZNS:</b> Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Niere:</b> Kreatinin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥5,0
Urinproduktion (ml/d)				<500	<200

Die Berechnung des SOFA-Score erfolgte mit dem medizinischen Rechner „MedCalX“ in der Version 3.3.1 (als App für iOS)

#### *2.8.7.1 Lunge*

Der Horowitz-Index zur Wertung des Organs Lunge wurde den routinemäßigen Blutgasanalysen der Intensivstation entnommen.

#### *2.8.7.2 Gerinnung*

Zur Abbildung der Gerinnung wird der Wert der Thrombozyten verwendet. Dieser Wert wurde den Routinemessungen der Intensivstation entnommen.

#### *2.8.7.3 Leber*

Als Marker für die Funktion der Leber findet der Wert des Gesamt-Bilirubin Anwendung. Der Wert wurde den Routinemessungen der Intensivstation entnommen. Sofern dieser Wert an einem Tag nicht bestimmt wurde, fand eine Mittelung der angrenzenden Werte (Vortag und Tag danach) statt, sofern es sich um stabile Werte handelte.

#### *2.8.7.4 Herz-Kreislauf*

Für das Maß der Hypotonie wird der mittlere arterielle Druck (MAP) herangezogen bzw. die Menge an Katecholaminen, die zum Erreichen eines adäquaten Blutdruckes notwendig ist. Hierbei wird die Dosis in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  angegeben. Als Körpergewicht wurde hier das tatsächliche Körpergewicht berücksichtigt, da es hier um Verteilungsvolumina der Medikamente geht.

#### *2.8.7.5 Neurologie*

Zur Beurteilung der Neurologie wurde der aktuelle GCS-Wert ermittelt. Dieser wurde bettseitig bestimmt oder dem tagesaktuellen Intensivkurvenblatt entnommen. Allerdings wird auf der Internistischen Intensivstation des Klinikum Harlaching die Vigilanz mittels der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) erhoben. Die Übertragung der RASS-Skala in einen GCS ist nicht validiert. Auch Tallgren et al beschreiben die Problematik der korrekten Erhebung des GCS-Wertes bei analgosedierten Patienten (Tallgren, Backlund, & Hynninen, 2009).

#### *2.8.7.6 Niere*

Die Werte wurden den Routinemessungen der Intensivstation entnommen. Die Diurese findet sich in der Bilanz des Intensivkurvenblattes.

## 2.8.8 Abgeleitete Größen

Aus den bisher dokumentierten Messwerten wurden die folgenden Parameter abgeleitet.

### 2.8.8.1 Sauerstoffgehalt ( $CaO_2$ )

Der Sauerstoffgehalt als einfach zu errechnende Größe zur Abschätzung der Gewebeoxygenierung errechnet sich nach der Formel

$$CaO_2 = (Hb \times 1,39) \times SaO_2 / 100 + (PaO_2 \times 0,0031)$$

### 2.8.8.2 WoHu-Index (Oxygenierungsindex $\times PaCO_2$ )

Um eine Decarboxylierungsstörung als Maß der Ventilationsstörung angemessen zu berücksichtigen und in vorhandene etablierte Parameter zu integrieren, wurde der  $PaCO_2$  mit dem Oxygenierungsindex multipliziert.

$$\text{WoHu-Index} = (100 \times FiO_2 \times P_{\text{mean}} / PaO_2) \times PaCO_2$$

Diesen neuen Index bezeichneten wir als WoHu-Index.

### 2.8.8.3 MiFi-Index (Oxygenierungsindex $\times PaCO_2 / CaO_2$ )

In Erweiterung des WoHu-Index wurde der Sauerstoffgehalt in die Gleichung einbezogen. Da niedrigere Werte eine zunehmende Störung anzeigen, findet sich der Sauerstoffgehalt im Nenner:

$$\text{MiFi-Index} = (100 \times FiO_2 \times P_{\text{mean}} / PaO_2) \times PaCO_2 / CaO_2$$

Diesen neuen Index bezeichneten wir als MiFi-Index.

## 2.9 Outcome-Daten

Als Outcome-Daten wurden folgende Parameter erfasst:

- Beatmungstage
- beatmungsfreie Tage über 28 Tage
- ICU-Mortalität
- 28-Tage-Mortalität
- Hospital-Mortalität

Zudem wurde vermerkt, ob bei Versterben eine Therapiezieländerung zugrunde lag und ob die Todesursache pulmonaler oder anderer/gemischter Genese war.

Eine Therapiezieländerung wurde vermerkt, wenn eine Änderung der Therapie trotz offener Prognose quoad vitam durchgeführt wurde. Dies traf insbesondere auf Patienten mit komplexen Komorbiditäten zu. Therapiebegrenzungen in den letzten Stunden des Lebens bei insgesamt infauster Prognose wurden nicht in dieser Kategorie gewertet, sondern dem entsprechend ursächlichen Organ zugeordnet.

## 2.10 Statistische Grundlagen und Vorgehensweise zum Verständnis der Auswertung

Die Daten wurden zunächst in Microsoft Excel® für Mac (in der jeweils aktuellsten Version) sukzessive erfasst und nach Abschluss der Datenerhebung in SPSS 25 transferiert.

Mit dem *Chi-Quadrat-Test* nach Pearson wurden nominal skalierte Werte auf ihre stochastische Unabhängigkeit überprüft. Hierbei wurden die beobachteten Häufigkeiten mit den erwarteten Häufigkeiten verglichen.

Der *t-Test* wurde zum Vergleich zweier Mittelwerte herangezogen. Mit ihm ist – unter der Voraussetzung einer Normalverteilung – eine Aussage möglich, ob ein verschiedener Mittelwert zweier Gruppen rein zufälliger Natur ist oder auf tatsächlichen Unterschieden beruht. Der *t-Test* wurde für verbundene und unverbundene Stichproben angewendet.

Bei Nichterfüllung der Voraussetzungen für den *t-Tests* wurde der *Wilcoxon-Test* für abhängige Stichproben verwendet. Er testet bei nicht normalverteilten Daten, ob die Mittelwerte zweier abhängiger Proben voneinander verschieden sind und das Ergebnis somit als signifikant gewertet werden kann.

In dieser Studie wurde ein Fehlerniveau von  $p < 0,05$  (also  $< 5\%$ ) als statistisch signifikant angesehen. Anders ausgedrückt: bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $< 5\%$  liegt das beobachtete Ergebnis für die untersuchte Stichprobe ausreichend sicher nicht rein zufällig in dem angegebenen Bereich. Diesen sogenannten Fehler 1. Art (oder Alpha-Fehler) zu begehen würde bedeuten, die Nullhypothese zu verwerfen, obwohl sie zutrifft.

Alle Ergebnisse sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Um die prognostischen Eigenschaften der Scores und Organfunktionsvariablen miteinander zu vergleichen, wurde eine *ROC-Statistik (Receiver Operating Characteristics)* durchgeführt.

ROC-Kurven erlauben auch visuell die Darstellung der Sensitivität und Spezifität eines Tests bezüglich eines unabhängigen Merkmals. Üblicherweise wird auf der y-Achse die Sensitivität (richtig positiv) angegeben, wohingegen auf der x-Achse die falsch-positiven Werte (1-Spezifität) zur Darstellung kommen. Werte auf der Diagonalen (45° Achse) bedeuten Zufallsbefunde. Idealerweise steigt die ROC-Kurve zunächst steil an und geht erst spät in x-Richtung. Je größer die AUC (area under the curve) der entstehenden Kurve ist bzw. je größer die Abweichung von der Diagonalen, desto höher ist die Qualität des Klassifikators. Als Endpunkt wurde die 28-Tage-Mortalität gewählt.

Mittels *multipler Regression* wurde überprüft, in welcher Gewichtung die in der Stichprobe gemessenen unabhängigen Variablen (=Prädiktoren) mit dem Kriterium der 28-Tage-Mortalität korrelieren. Ziel war hier, die Übertragbarkeit der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Stichprobe auf die Gesamtheit der ARDS-Patienten zu untersuchen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik: Patientenkollektiv

In die Studie wurden n=100 Patienten eingeschlossen, davon waren 37 Patienten weiblich und 63 männlich. Das Durchschnittsalter betrug 68 Jahre ( $\pm 14$ ). Die durchschnittliche Größe lag bei 174 cm ( $\pm 10$ ), bei einem Minimum von 140 cm und einem Maximum von 196 cm. Das tatsächliche Körpergewicht lag im Mittel bei 78 kg ( $\pm 18$ ), minimales Gewicht 25 kg, maximales Gewicht 120 kg. Die mittlere Atemfrequenz an Tag 1 lag bei 21/min ( $\pm 4$ ), bei einem minimalen Wert von 12/min und maximal 35/min.

Bei 32% der Patienten wurde primär ein NIV-Versuch unternommen, 68% der Patienten wurden primär invasiv beatmet. Dabei wurden 92 Patienten (93%) druckkontrolliert und 7 (7%) druckunterstützt beatmet. Druckunterstützt wurden insbesondere Patienten mit NIV-Beatmung an Tag 1. Der PEEP-Wert lag minimal bei 5 mbar und maximal bei 18 mbar (Mittelwert 10 mbar  $\pm 3$ ). Der  $P_{\max}$  lag zwischen 15 und 35 mbar (Mittelwert 25 mbar  $\pm 4$ ). Der  $P_{\text{mean}}$  minimal bei 8 mbar und maximal bei 25 mbar (Mittelwert 16 mbar  $\pm 4$ ).

Nach Erreichen stabiler Initialwerte lag der Horowitz-Index  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  an Tag 1 zwischen minimal 42 mmHg und 367 mmHg (Mittelwert 188  $\pm 63$ ). Der Oxygenierungsindex minimal bei 2,82 und maximal bei 33,3 cmH<sub>2</sub>O/mmHg (Mittelwert bei 9,9 cmH<sub>2</sub>O/mmHg  $\pm 6,2$ ). Der Hämoglobin-Wert initial minimal bei 6,0 und maximal bei 18,6 g/dl (Mittelwert 11,9 g/dl  $\pm 2,8$ ).

Der Sauerstoffgehalt entsprechend in einem Bereich von 8,0 bis 23,2 ml/100 ml (Mittelwert bei 15,3 ml/100 ml  $\pm$ 3,6).

Bei n = 11 lagen an Tag 2 PiCCO-Werte vor. Hier fand sich ein ELWI von 12 ml/kg als Mittelwert ( $\pm$ 4).

96 Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung an Tag 1 in Rückenlage gelagert und 4 Patienten in Bauchlage. Von den 100 Patienten hatten 76% ein primär pulmonales ARDS und 24% ein sekundäres ARDS unterschiedlicher Genese.

Nach AECC-Definition hatten an Tag 1 36 Patienten (36%) ein ALI und 60 Patienten (61%) ein ARDS. Kein ALI oder ARDS wiesen 3 Patienten auf, da sie zu diesem Zeitpunkt zwar beatmet und schon erfasst wurden, das Kriterium der eingeschränkten Oxygenierung (Horowitz  $<$ 300 mmHg) aber erst im Verlauf auftrat. Nach Berlin-Definition traf dies auf 2 Patienten zu: kein ARDS. 37 Patienten wiesen ein mildes ARDS auf, 52 Patienten ein moderates ARDS und 8 Patienten ein schweres ARDS zum Zeitpunkt der Erfassung an Tag 1.

Der APACHE II-Score zeigte einen Mittelwert von 27  $\pm$ 7 Punkte bei Aufnahme und einen SOFA-Score von 10,7  $\pm$ 3,6.

Die ICU-Mortalität lag bei 40%, die 28-Tage-Mortalität bei 42% und die Hospitalmortalität bei 46%. Die Todesursache war bei 12 (26%) der Verstorbenen eine pulmonale Genese, bei 29 Verstorbenen (63%) lag eine andere oder gemischte Ursache vor. Lediglich bei 5 Patienten (11%) wurde eine Therapiezieländerung vollzogen.

Eine tabellarische Übersicht findet sich nachfolgend.

*Tabelle 6: Charakteristika des Patientenkollektivs und Werte Tag 1 (n=100)*

<b>Charakteristika</b>	<b>absolute/relative Häufigkeiten (%)</b>	<b>Mittelwert (<math>\pm</math> Standardabweichung)</b>
Männer	63 (63%)	
Frauen	37 (37%)	
Alter (Jahre)		68 ( $\pm$ 14)
Größe (cm)		174 ( $\pm$ 10)
Gewicht (kg)		78 ( $\pm$ 18)
Atemfrequenz (1/min)		21 ( $\pm$ 4)
Erster Beatmungszugang		

<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIV</li> <li>• invasiv</li> </ul>	<p>32 (32%)</p> <p>68 (68%)</p>	
<p>initiale Beatmungsform</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• druckkontrolliert</li> <li>• druckunterstützt</li> </ul>	<p>92 (92%)</p> <p>7 (7%)</p>	
PEEP (mbar)		10 (± 3)
P <sub>max</sub> (mbar)		25 (± 4)
P <sub>mean</sub> (mbar)		16 (± 4)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		188 (± 63)
Oxygenierungsindex (cmH <sub>2</sub> 0/mmHg)		9,9 (± 6,2)
Hämoglobin (g/dl)		11,9 (± 2,8)
Sauerstoffgehalt (ml/100 ml)		15,3 (± 3,6)
ELWI (ml/kg) (n = 11)		12,4 (± 4)
<p>Lagerungsart</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückenlage</li> <li>• Bauchlage</li> </ul>	<p>96 (96%)</p> <p>4 (4%)</p>	
<p>Genese ARDS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (primär) = pulmonal</li> <li>• (sekundär) = extrapulmonal</li> </ul>	<p>76 (76%)</p> <p>24 (24%)</p>	
<p>AECC-Definition (am Aufnahmetag)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kein ALI/ARDS</li> <li>• ALI</li> <li>• ARDS</li> </ul>	<p>3 (3%)</p> <p>36 (36%)</p> <p>60 (60%)</p>	
<p>Berlin-Definition (am Aufnahmetag)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kein ARDS (Horowitz &gt;300 mmHg)</li> <li>• leicht (Horowitz ≤300 mmHg)</li> <li>• moderat (Horowitz ≤200 mmHg)</li> <li>• schwer (Horowitz ≤100 mmHg)</li> </ul>	<p>2 (2%)</p> <p>37 (37%)</p> <p>52 (52%)</p> <p>8 (8%)</p>	
APACHE II-Score		27 (± 7)
SOFA-Score		10,7 (± 3,6)
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICU-Mortalität</li> </ul>	<p>40 (40%)</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 28-Tage-Mortalität</li> <li>• Hospital-Mortalität</li> </ul>	<p>42 (42%)</p> <p>46 (46%)</p>	
<p>Todesursache (n=46)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pulmonal</li> <li>• andere oder gemischte Ursache</li> <li>• Therapiezieländerung</li> </ul>	<p>12 (26%)</p> <p>29 (63%)</p> <p>5 (11%)</p>	

Nominal skalierte Daten in Anzahl und Verhältnis (%). Verhältnisskalierte Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

### 3.2 Analyse der 28-Tage-Mortalität mittels ROC-Kurven

Untersucht wurden an den Tagen 1-4 jeweils drei Parametergruppen: In der Parametergruppe 1 wurden die Parameter  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (=Horowitz-Index), OI, AECC-Definition, Berlin-Definition, APACHE II-Score und SOFA-Score bezüglich der 28-Tage-Mortalität betrachtet. In der Parametergruppe 2 der Hb-Wert und  $\text{CaO}_2$ . In der Parametergruppe 3 der  $\Delta\text{P}$ ,  $\Delta\text{P}/\text{CaO}_2$ , WoHu-Index und MiFi-Index. Unterschieden wurden nochmals die Kollektive „ARDS pulmonaler Genese“ (n=76) und „alle Patienten mit ARDS“, also auch extrapulmonaler Genese (n=100).

#### 3.2.1 Tag 1 – alle ARDS-Patienten

##### 3.2.1.1 Parametergruppe 1

Für den Horowitz-Index ergab sich in der ROC-Analyse eine AUC von 0,490 ( $p = 0,868$ ; KI = 0,370-0,610), für den OI von 0,529 ( $p = 0,625$ ; KI = 0,411-0,647), für die AECC-Definition von 0,478 ( $p = 0,714$ ; KI = 0,360-0,596), für die Berlin-Definition ein Wert von 0,483 ( $p = 0,778$ ; KI = 0,364-0,602), für den APACHE II von 0,690 ( $p = 0,001$ ; KI = 0,584-0,797) und für den SOFA-Score ein Wert von 0,538 ( $p = 0,522$ ; KI = 0,420-0,656).

Somit zeigte sich an Tag 1 nur der APACHE II als prädiktiv. Die anderen Werte zeigten bezüglich der 28-Tage-Mortalität keine Signifikanz.

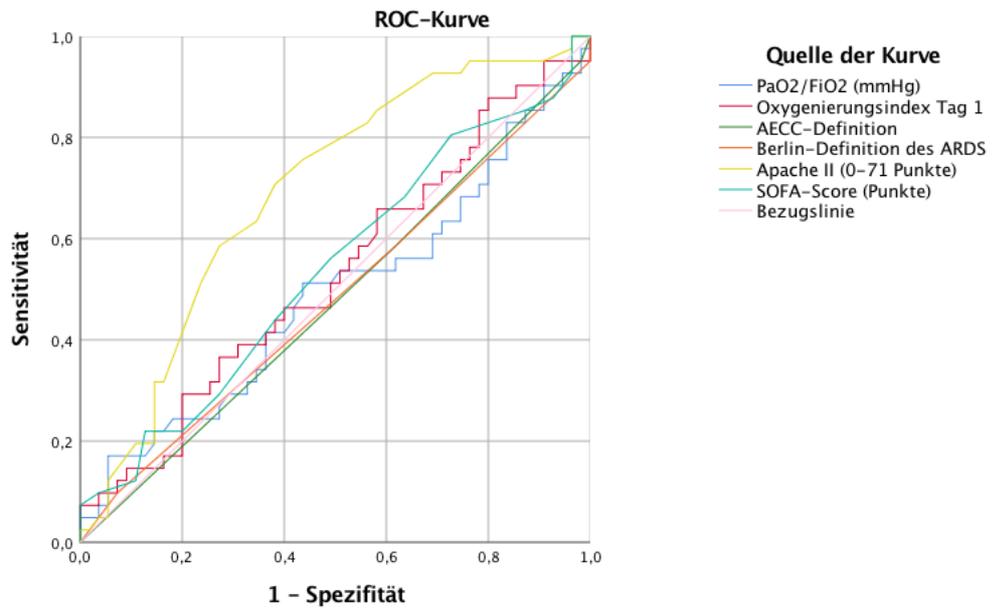


Abbildung 3: Analysen 28-Tage-Mortalität 1. Tag; alle Patienten: nur APACHE II prädiktiv

### 3.2.1.2 Parametergruppe 2

Für den Hämoglobinwert ergab sich bei Berücksichtigung aller Patienten in der ROC-Analyse eine AUC von 0,632 ( $p = 0,025$ ; KI = 0,520-0,743) und für den Sauerstoffgehalt von 0,649 ( $p = 0,011$ ; KI = 0,538-0,760).

In der Parametergruppe 2 zeigen sich an Tag 1 unter Berücksichtigung aller Patienten sowohl Hb-Wert als auch Sauerstoffgehalt signifikant.

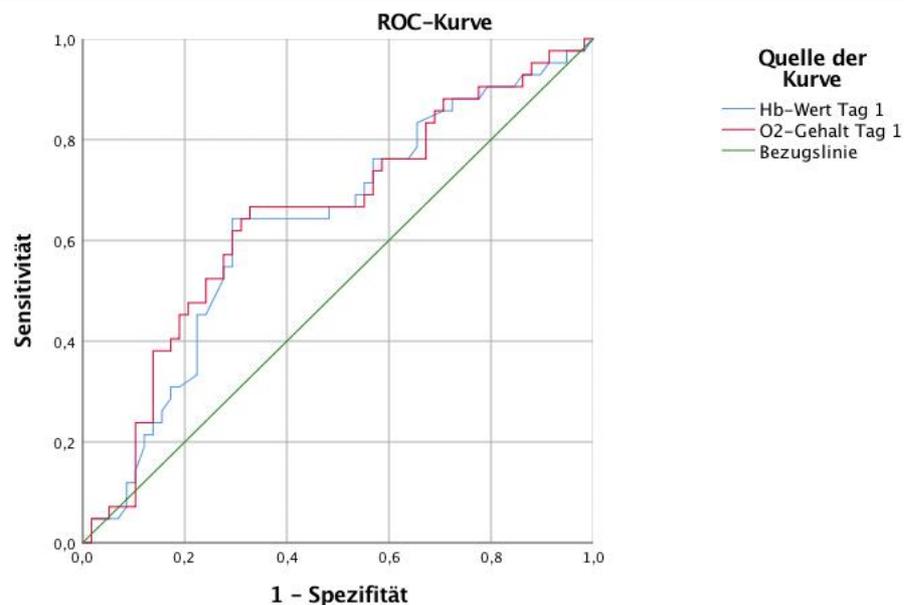


Abbildung 4: Tag 1, alle Patienten: Hb-Wert und Sauerstoffgehalt signifikant

### 3.2.1.3 Parametergruppe 3

Für den  $\Delta P$  ergab sich an Tag 1 bei allen Patienten in der ROC-Analyse eine AUC von 0,657 ( $p = 0,009$ ; KI = 0,542-0,772), für den  $\Delta P/\text{CaO}_2$  von 0,700 ( $p = 0,001$ ; KI = 0,589-0,812), für den WoHu-Index von 0,461 ( $p = 0,512$ ; KI = 0,340-0,581) und für den MiFi-Index ein Wert von 0,511 ( $p = 0,856$ ; KI = 0,391-0,631).

An Tag 1 zeigen sich bei Wertung aller Patienten der  $\Delta P$  und  $\Delta P/\text{CaO}_2$  als prädiktiv.

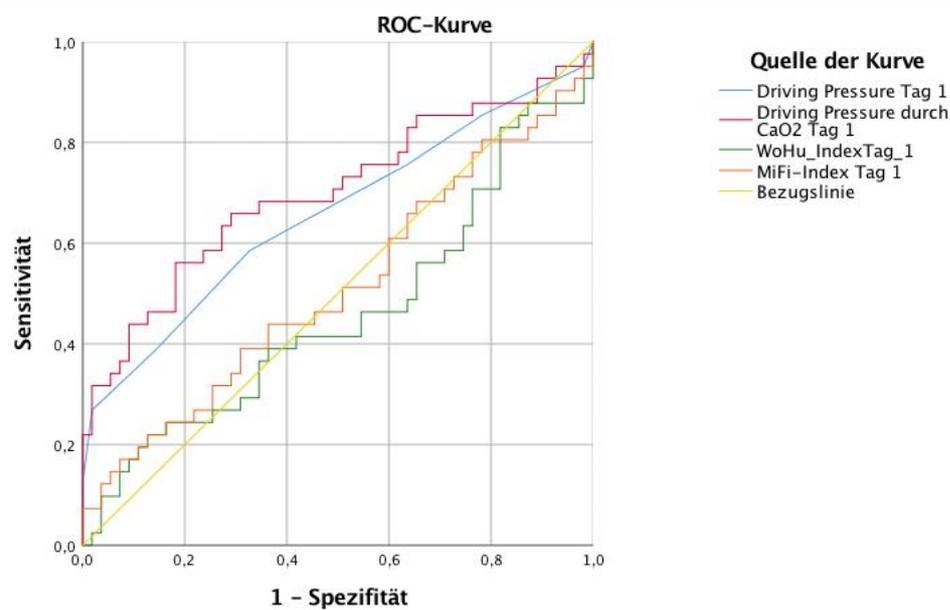


Abbildung 5: Tag 1, alle Patienten: Driving Pressure und Driving Pressure/Sauerstoffgehalt prädiktiv

### 3.2.2 Tag 1 – nur pulmonales ARDS

#### 3.2.2.1 Parametergruppe 1

Für den Horowitz-Index ergab sich bei Berücksichtigung der Patienten mit nur pulmonalem ARDS in der ROC-Analyse eine AUC von 0,430 ( $p = 0,315$ ; KI = 0,289-0,571), für den OI von 0,610 ( $p = 0,116$ ; KI = 0,477-0,743), für die AECC-Definition von 0,518 ( $p = 0,801$ ; KI = 0,382-0,654), für die Berlin-Definition ein Wert von 0,531 ( $p = 0,658$ ; KI = 0,393-0,669), für den APACHE II von 0,640 ( $p = 0,046$ ; KI = 0,510-0,769) und für den SOFA-Score ein Wert von 0,518 ( $p = 0,792$ ; KI = 0,381-0,656).

An Tag 1 bei Wertung nur der Patienten mit pulmonalem ARDS zeigte sich wieder der APACHE II als prädiktiv. Der OI zeigte eine größere AUC als bei allen ARDS-Patienten an Tag 1, verpasste aber das Signifikanzniveau.

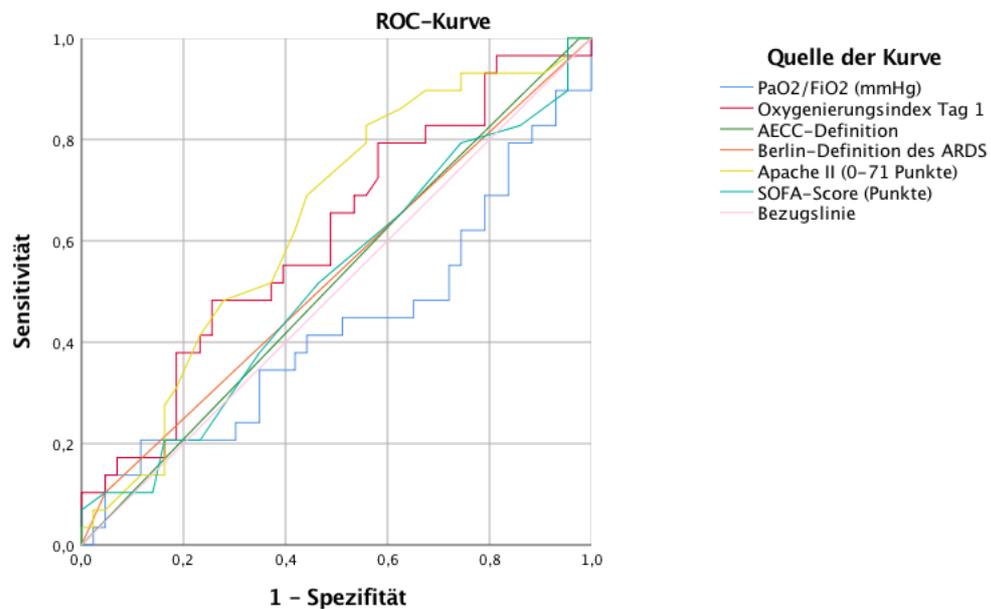


Abbildung 6: 1. Tag nur pulmonale Indikation: APACHE-II prädiktiv

### 3.2.2.2 Parametergruppe 2

Für den Hämoglobinwert ergab sich an Tag 1 bei Berücksichtigung der Patienten mit nur pulmonalem ARDS in der ROC-Analyse eine AUC von 0,575 ( $p = 0,271$ ; KI = 0,442-0,708) und für den Sauerstoffgehalt von 0,600 ( $p = 0,143$ ; KI = 0,466-0,734).

Bei nur pulmonaler Indikation an Tag 1 sind weder Hb-Wert noch Sauerstoffgehalt signifikant.

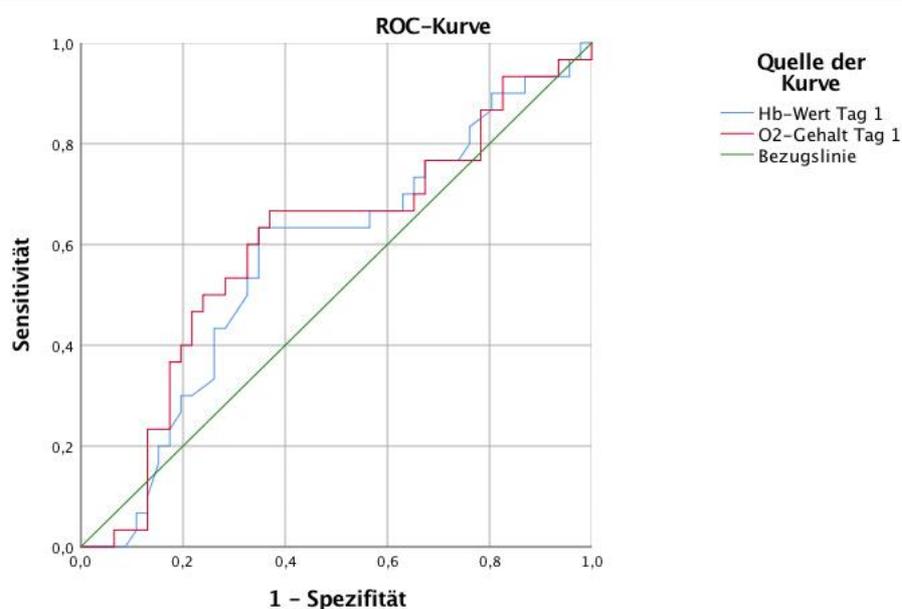


Abbildung 7: Tag 1, pulmonale Indikation: weder Hb-Wert noch Sauerstoffgehalt signifikant

### 3.2.2.3 Parametergruppe 3

Für den  $\Delta P$  ergab sich an Tag 1 bei Berücksichtigung nur der Patienten mit pulmonalem ARDS in der ROC-Analyse eine AUC von 0,686 ( $p = 0,008$ ; KI = 0,554-0,818), für den  $\Delta P/\text{CaO}_2$  von 0,703 ( $p = 0,004$ ; KI = 0,573-0,833), für den WoHu-Index von 0,542 ( $p = 0,547$ ; KI = 0,401-0,684) und für den MiFi-Index ein Wert von 0,573 ( $p = 0,299$ ; KI = 0,434-0,711).

Somit zeigt sich an Tag 1 der  $\Delta P$  und  $\Delta P/\text{CaO}_2$  ähnlich gut wie bei Betrachtung aller Patienten.

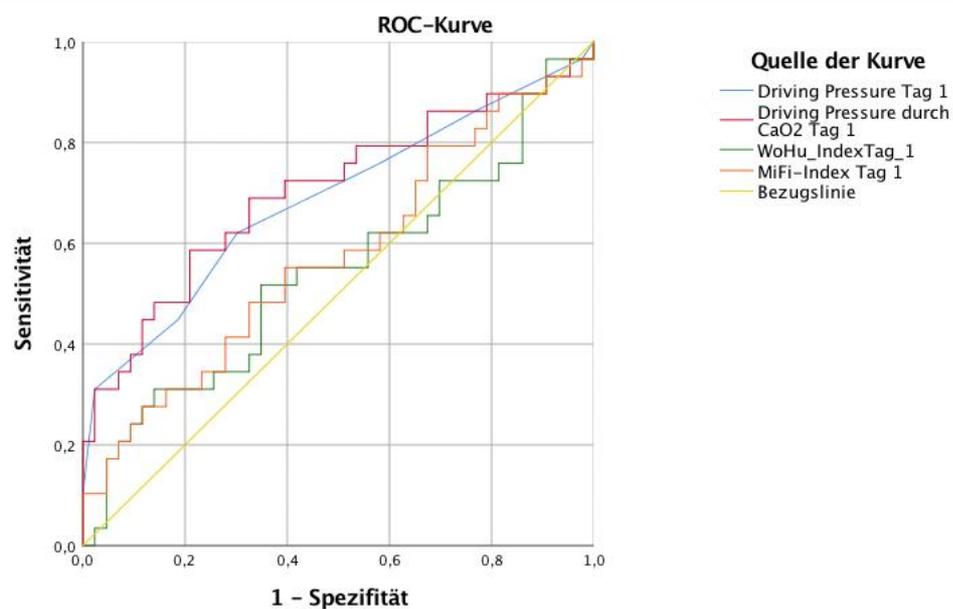


Abbildung 8: Tag 1, pulmonales ARDS: Driving Pressure und Driving Pressure/Sauerstoffgehalt prädiktiv

### 3.2.3 Tag 2 – alle ARDS-Patienten

#### 3.2.3.1 Parametergruppe 1

An Tag 2 zeigte sich für den Horowitz-Index in der ROC-Analyse unter Einbeziehung aller ARDS-Patienten eine AUC von 0,343 (entspricht einer AUC von 0,657 bei  $1/\text{Horowitz}$ ) ( $p = 0,011$ ; KI = 0,226-0,460), für den OI von 0,675 ( $p = 0,005$ ; KI = 0,562-0,789), für die AECC-Definition von 0,631 ( $p = 0,035$ ; KI = 0,513-0,748), für die Berlin-Definition ein Wert von 0,631 ( $p = 0,034$ ; KI = 0,512-0,749), für den APACHE II von 0,775 ( $p = <0,001$ ; KI = 0,678-0,872) und für den SOFA-Score ein Wert von 0,678 ( $p = 0,004$ ; KI = 0,565-0,790).

Es zeigten sich an Tag 2 alle Parameter als prädiktiv für die 28-Tage-Mortalität. Dabei war der OI besser als alle ARDS-Definitionen (AECC und Berlin). Der APACHE II zeigte hier mit 0,775 seine größte AUC aller ausgewerteten Tage.

Die beste Vorhersage konnte somit mittels der Werte an Tag 2 getroffen werden.

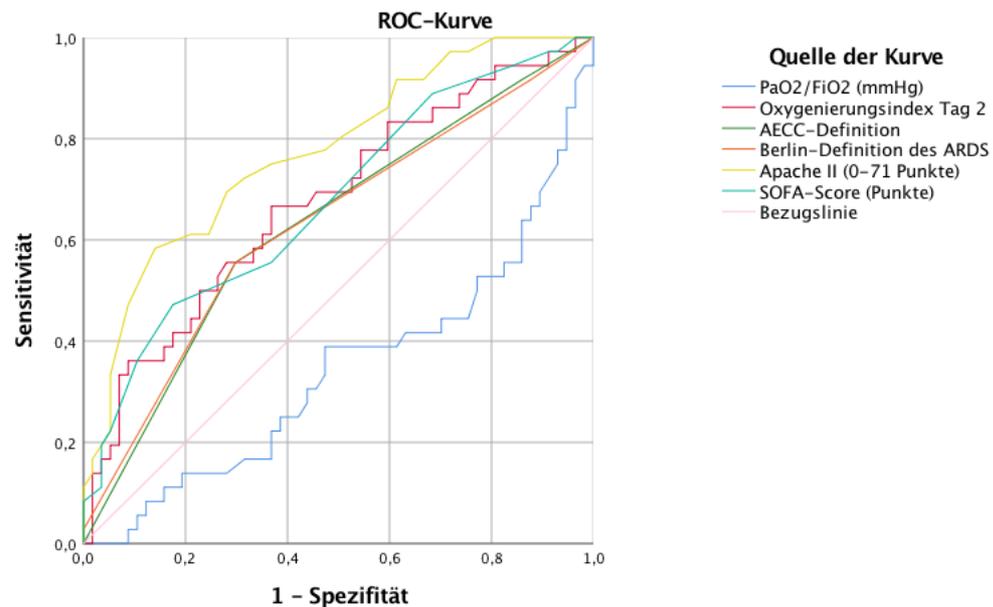


Abbildung 9: 2. Tag; alle Patienten; alle Parameter prädiktiv

### 3.2.3.2 Parametergruppe 2

Für den Hämoglobinwert ergab sich an Tag 2 bei Berücksichtigung aller Patienten in der ROC-Analyse eine AUC von 0,573 ( $p = 0,229$ ; KI = 0,456-0,690) und für den Sauerstoffgehalt von 0,586 ( $p = 0,155$ ; KI = 0,469-0,703).

Somit auch an Tag 2 keine signifikanten Werte bei Hb-Wert und Sauerstoffgehalt.

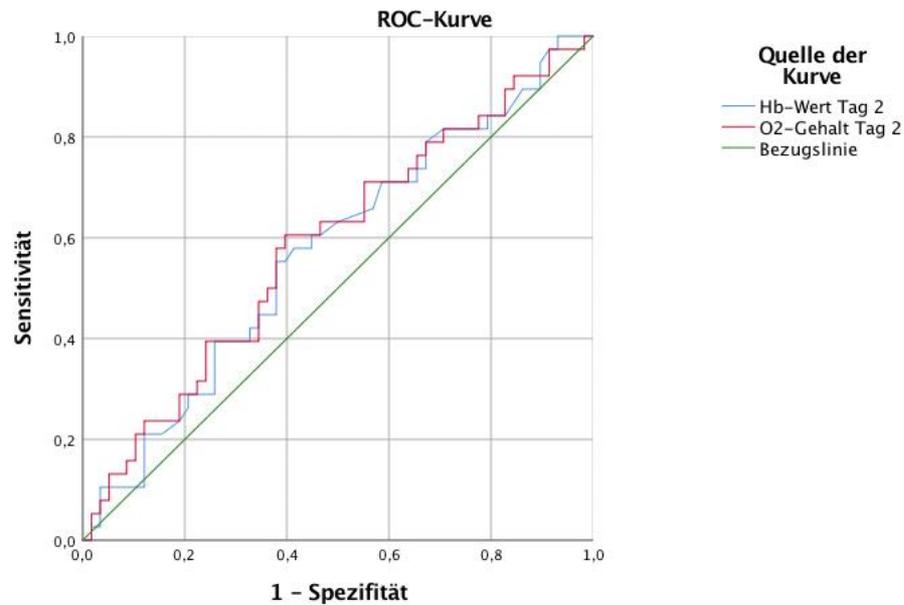


Abbildung 10: Tag 2, alle Patienten: kein Parameter signifikant

### 3.2.3.3 Parametergruppe 3

Für den  $\Delta P$  ergab sich an Tag 2 bei allen Patienten in der ROC-Analyse eine AUC von 0,676 ( $p = 0,004$ ; KI = 0,562-0,791), für den  $\Delta P/\text{CaO}_2$  von 0,708 ( $p = 0,001$ ; KI = 0,599-0,817), für den WoHu-Index von 0,626 ( $p = 0,041$ ; KI = 0,509-0,743) und für den MiFi-Index ein Wert von 0,657 ( $p = 0,011$ ; KI = 0,542-0,772).

Beste Vorhersage an Tag 2. Alle Parameter signifikant. Die größte AUC zeigt sich für den  $\Delta P$  und  $\Delta P/\text{CaO}_2$ .

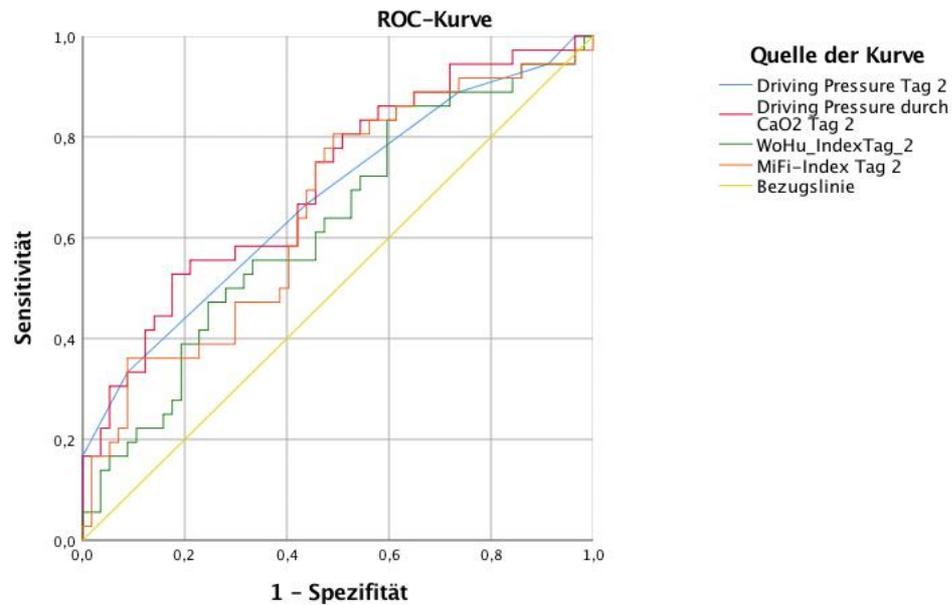


Abbildung 11: Tag 2, alle Patienten: alle Parameter prädiktiv.

### 3.2.4 Tag 2 – nur pulmonales ARDS

#### 3.2.4.1 Parametergruppe 1

Für den Horowitz-Index ergab sich am 2. Tag bei Berücksichtigung der Patienten mit nur pulmonalem ARDS in der ROC-Analyse eine AUC von 0,361 ( $p = 0,052$ ; KI = 0,222-0,500), für den OI von 0,689 ( $p = 0,008$ ; KI = 0,558-0,821), für die AECC-Definition von 0,618 ( $p = 0,100$ ; KI = 0,481-0,755), für die Berlin-Definition ein Wert von 0,613 ( $p = 0,115$ ; KI = 0,475-0,751), für den APACHE II von 0,692 ( $p = 0,007$ ; KI = 0,567-0,818) und für den SOFA-Score ein Wert von 0,615 ( $p = 0,111$ ; KI = 0,476-0,753).

Bei Wertung nur der Patienten mit pulmonalem ARDS zeigten sich nur der APACHE II und OI als prädiktiv.

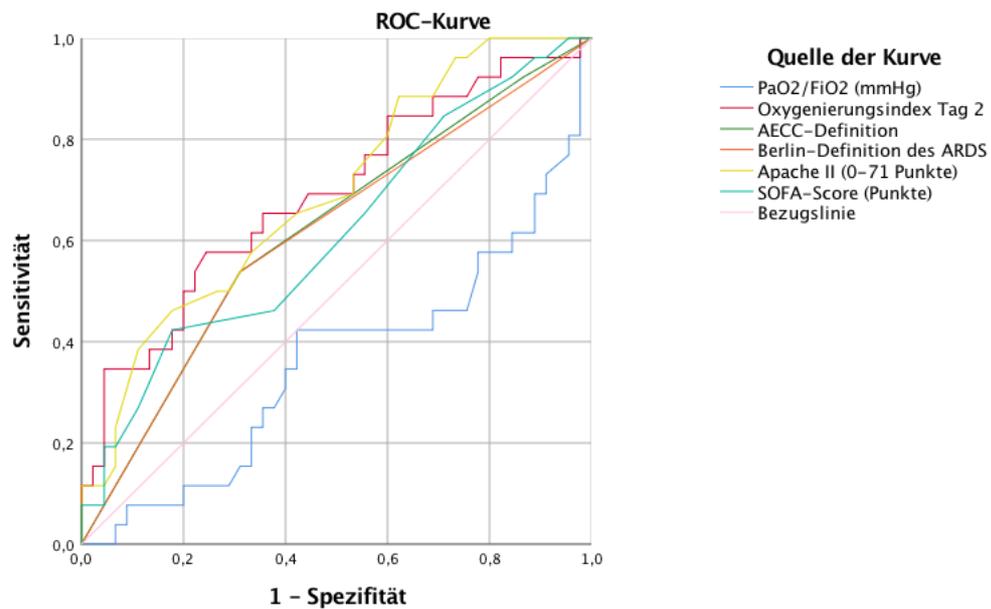


Abbildung 12: 2. Tag; nur pulmonale Indikation: Nur APACHE-II und OI prädiktiv

### 3.2.4.2 Parametergruppe 2

Für den Hämoglobinwert ergab sich an Tag 2 bei Berücksichtigung der Patienten mit nur pulmonalem ARDS in der ROC-Analyse eine AUC von 0,530 ( $p = 0,668$ ; KI = 0,393-0,667) und für den Sauerstoffgehalt von 0,534 ( $p = 0,624$ ; KI = 0,396-0,673).

Auch bei nur pulmonaler Genese des ARDS zeigen sich an Tag 2 für Hb-Wert und Sauerstoffgehalt keine Signifikanzen.

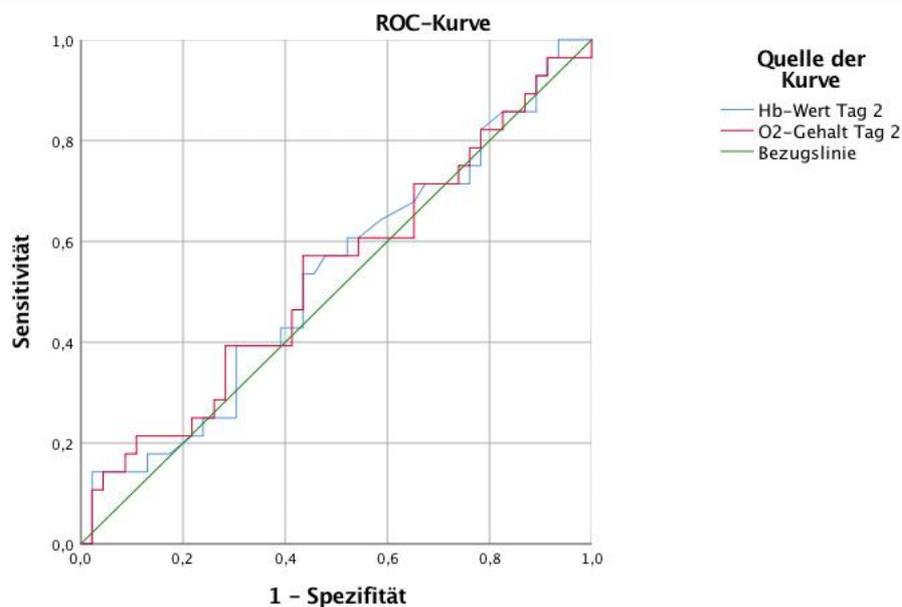


Abbildung 13: Tag 2, nur pulmonale Genese: keine signifikanten Werte

### 3.2.4.3 Parametergruppe 3

Für den  $\Delta P$  ergab sich an Tag 2 bei Berücksichtigung nur der Patienten mit pulmonalem ARDS in der ROC-Analyse eine AUC von 0,700 ( $p = 0,005$ ; KI = 0,567-0,833), für den  $\Delta P/\text{CaO}_2$  von 0,701 ( $p = 0,005$ ; KI = 0,570-0,831), für den WoHu-Index von 0,658 ( $p = 0,027$ ; KI = 0,524-0,792) und für den MiFi-Index ein Wert von 0,672 ( $p = 0,016$ ; KI = 0,541-0,803).

Somit an Tag 2 bei Patienten mit pulmonalem ARDS ähnliches Bild wie bei Betrachtung aller Patienten.

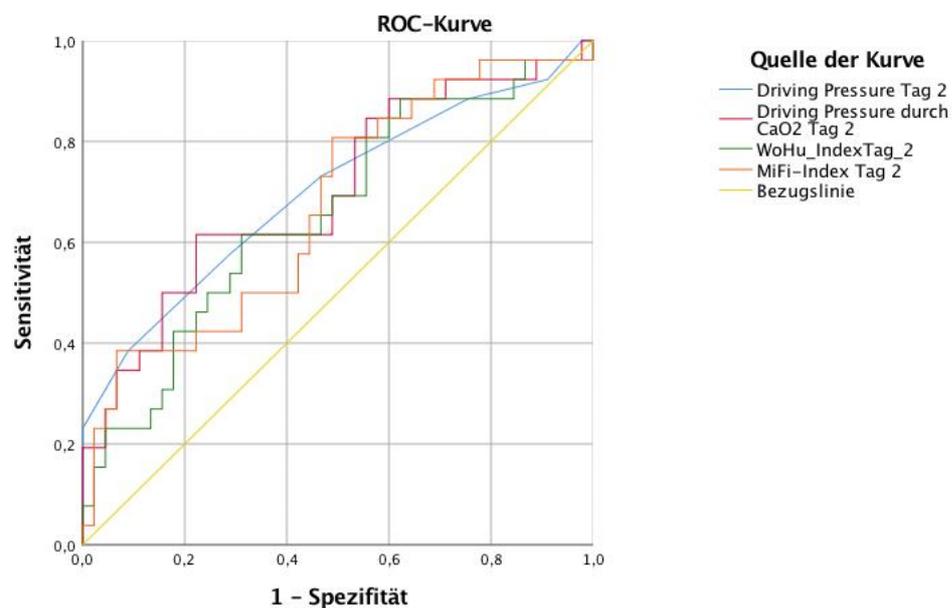


Abbildung 14: Tag 2, nur pulmonales ARDS: ähnliches Bild wie bei Wertung aller Patienten

### 3.2.5 Tag 3 – alle ARDS-Patienten

#### 3.2.5.1 Parametergruppe 1

Für den Horowitz-Index ergab sich an Tag 3 in der ROC-Analyse eine AUC von 0,408 ( $p = 0,178$ ; KI = 0,266-0,550), für den OI von 0,555 ( $p = 0,418$ ; KI = 0,416-0,695), für die AECC-Definition von 0,584 ( $p = 0,217$ ; KI = 0,450-0,719), für die Berlin-Definition ein Wert von 0,580 ( $p = 0,243$ ; KI = 0,446-0,714), für den APACHE II von 0,737 ( $p = 0,001$ ; KI = 0,629-0,846) und für den SOFA-Score ein Wert von 0,590 ( $p = 0,187$ ; KI = 0,461-0,719).

An Tag 3 zeigte sich somit bei Wertung aller ARDS-Patienten nur noch der APACHE II als prädiktiv.

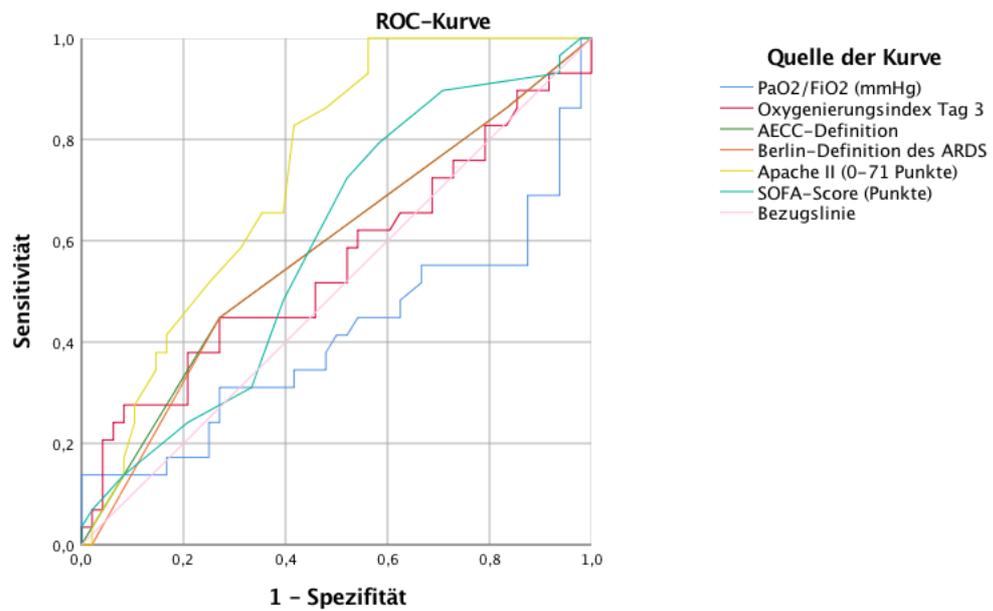


Abbildung 15: 3. Tag; alle Patienten: Nur noch APACHE-II prädiktiv

### 3.2.5.2 Parametergruppe 2

Für den Hämoglobinwert ergab sich an Tag 3 bei Berücksichtigung aller Patienten in der ROC-Analyse eine AUC von 0,526 ( $p = 0,700$ ; KI = 0,396-0,655) und für den Sauerstoffgehalt von 0,517 ( $p = 0,801$ ; KI = 0,386-0,647).

An Tag 3 ergeben sich keine Signifikanzen mehr in der Parametergruppe 2.

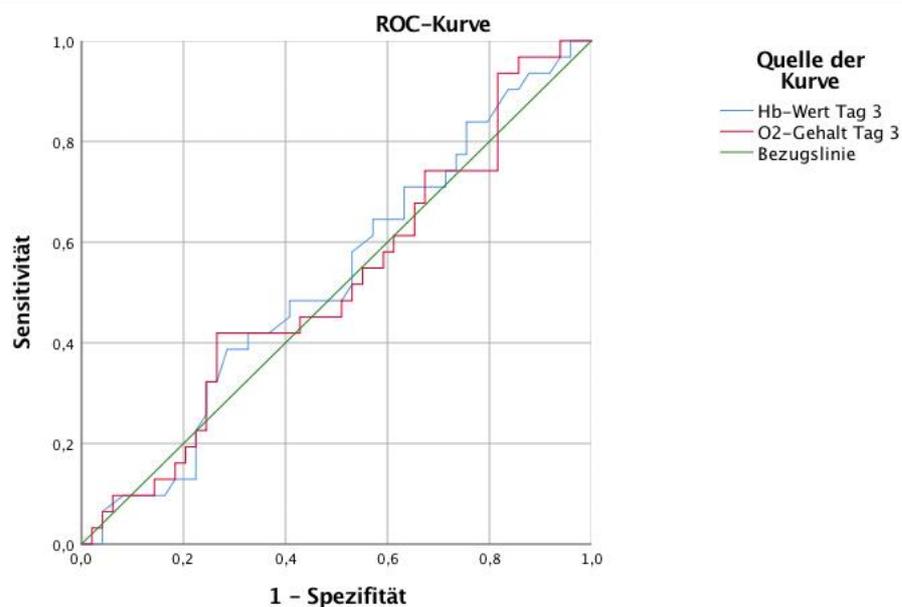


Abbildung 16: Tag 3, alle Patienten: keine Signifikanzen

### 3.2.5.3 Parametergruppe 3

Für den  $\Delta P$  ergab sich an Tag 3 bei allen Patienten in der ROC-Analyse eine AUC von 0,580 ( $p = 0,239$ ; KI = 0,444-0,717), für den  $\Delta P/\text{CaO}_2$  von 0,578 ( $p = 0,252$ ; KI = 0,445-0,712), für den WoHu-Index von 0,513 ( $p = 0,651$ ; KI = 0,390-0,672) und für den MiFi-Index ein Wert von 0,523 ( $p = 0,737$ ; KI = 0,381-0,665).

In der Parametergruppe 3 zeigten sich an Tag 3 unter Berücksichtigung aller Patienten keine signifikanten Werte.

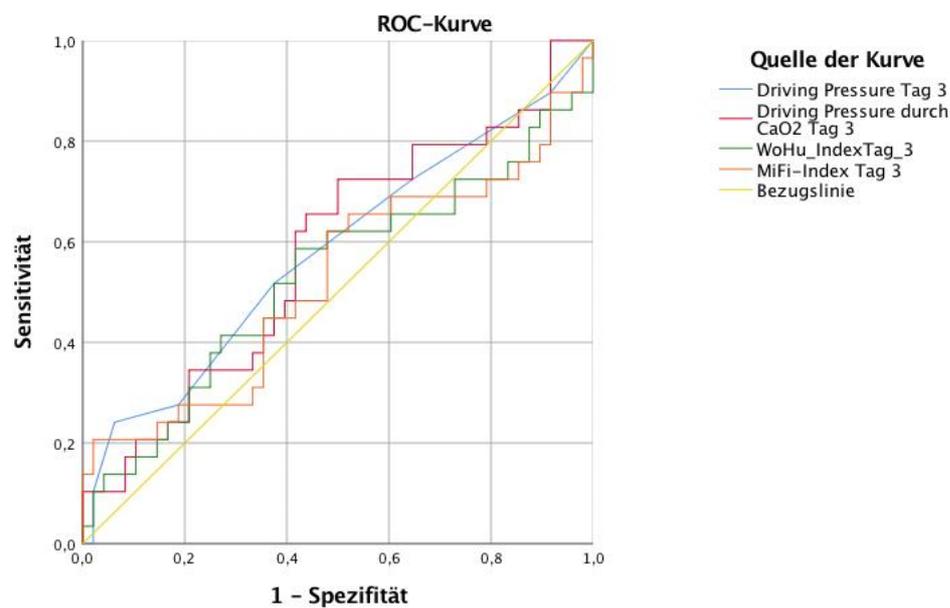


Abbildung 17: Tag 3, alle Patienten: keine Werte signifikant

### 3.2.6 Tag 3 – nur pulmonales ARDS

#### 3.2.6.1 Parametergruppe 1

Für den Horowitz-Index ergab sich am 3. Tag bei Berücksichtigung der Patienten mit nur pulmonalem ARDS in der ROC-Analyse eine AUC von 0,358 ( $p = 0,069$ ; KI = 0,196-0,521), für den OI von 0,594 ( $p = 0,266$ ; KI = 0,435-0,754), für die AECC-Definition von 0,626 ( $p = 0,107$ ; KI = 0,474-0,777), für die Berlin-Definition ein Wert von 0,619 ( $p = 0,127$ ; KI = 0,467-0,771), für den APACHE II von 0,672 ( $p = 0,027$ ; KI = 0,539-0,806) und für den SOFA-Score ein Wert von 0,563 ( $p = 0,421$ ; KI = 0,412-0,713).

Auch bei Wertung nur der Patienten mit pulmonalem ARDS zeigte sich an Tag 3 nur der APACHE II als prädiktiv

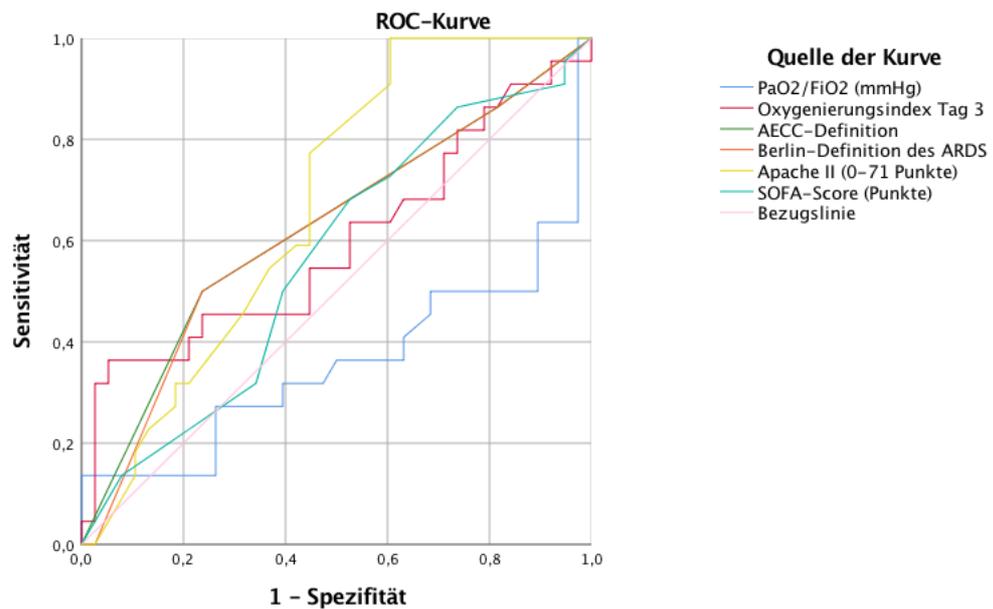


Abbildung 18: 3. Tag; nur pulmonale Indikation: Nur APACHE-II prädiktiv

### 3.2.6.2 Parametergruppe 2

Für den Hämoglobinwert ergab sich an Tag 3 bei Berücksichtigung der Patienten mit nur pulmonalem ARDS in der ROC-Analyse eine AUC von 0,462 ( $p = 0,615$ ; KI = 0,314-0,610) und für den Sauerstoffgehalt von 0,449 ( $p = 0,497$ ; KI = 0,299-0,599).

Auch unter Wertung lediglich der Patienten mit pulmonalem ARDS zeigen sich an Tag 3 keine signifikanten Werte mehr.

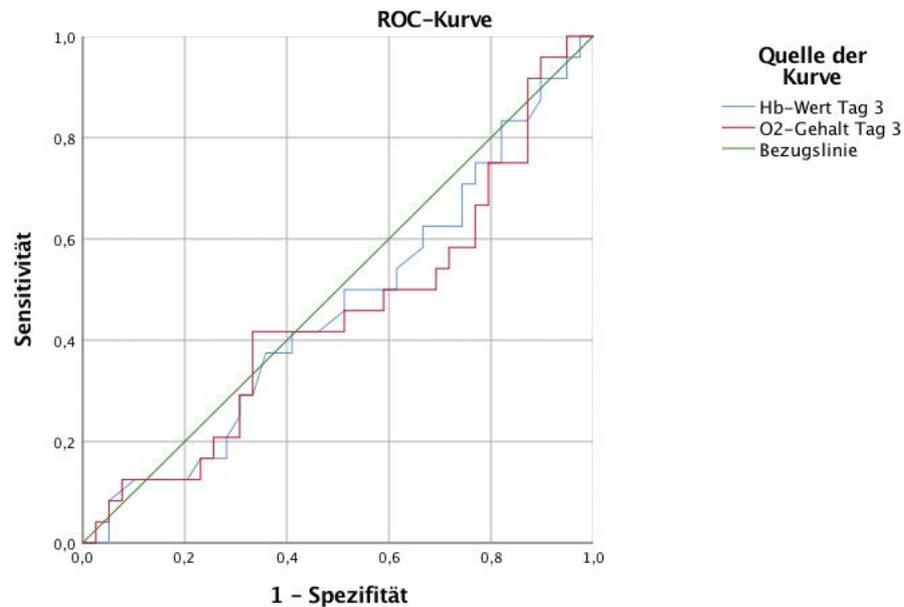


Abbildung 19: Tag 3, nur pulmonales ARDS: keine signifikanten Werte

### 3.2.6.3 Parametergruppe 3

Für den  $\Delta P$  ergab sich an Tag 3 bei Berücksichtigung nur der Patienten mit pulmonalem ARDS in der ROC-Analyse eine AUC von 0,602 ( $p = 0,190$ ; KI = 0,442-0,762), für den  $\Delta P/CaO_2$  von 0,562 ( $p = 0,425$ ; KI = 0,404-0,721), für den WoHu-Index von 0,622 ( $p = 0,118$ ; KI = 0,466-0,778) und für den MiFi-Index ein Wert von 0,581 ( $p = 0,297$ ; KI = 0,422-0,741).

Auch bei Untersuchung nur der Patienten mit pulmonalem ARDS an Tag 3 zeigen sich keine signifikanten Werte.

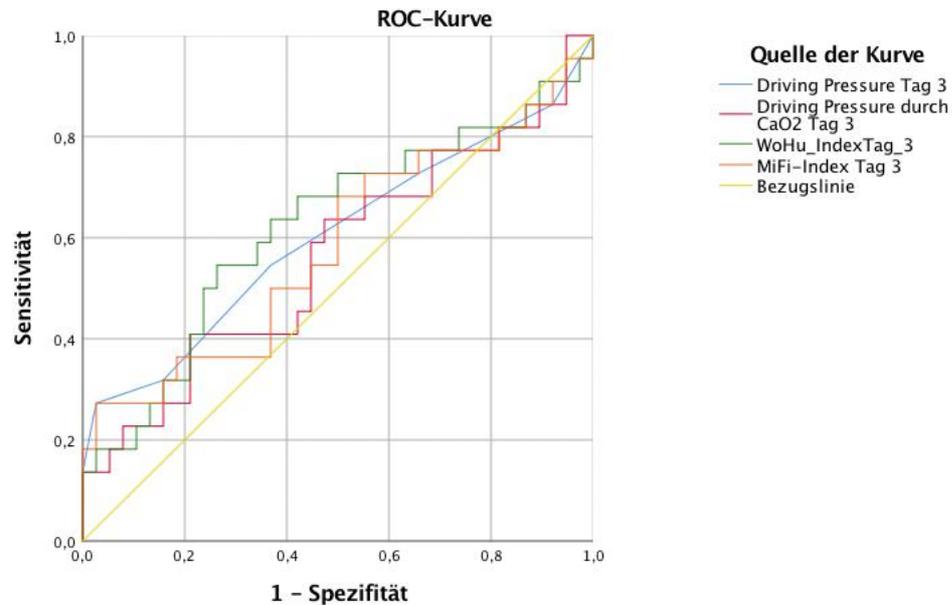


Abbildung 20: Tag 3, nur pulmonales ARDS: keine signifikanten Werte

### 3.2.7 Tag 4 – alle ARDS-Patienten

#### 3.2.7.1 Parametergruppe 1

Für den Horowitz-Index ergab sich an Tag 4 in der ROC-Analyse eine AUC von 0,451 ( $p = 0,515$ ; KI = 0,290-0,612), für den OI von 0,538 ( $p = 0,618$ ; KI = 0,377-0,698), für die AECC-Definition von 0,533 ( $p = 0,657$ ; KI = 0,378-0,689), für die Berlin-Definition ein Wert von 0,533 ( $p = 0,657$ ; KI = 0,378-0,689), für den APACHE II von 0,690 ( $p = 0,011$ ; KI = 0,554-0,827) und für den SOFA-Score ein Wert von 0,620 ( $p = 0,109$ ; KI = 0,479-0,762).

Auch an Tag 4 zeigte sich somit nur noch der APACHE II als prädiktiv. Der SOFA-Score als Organdysfunktionsscore schnitt schwach ab.

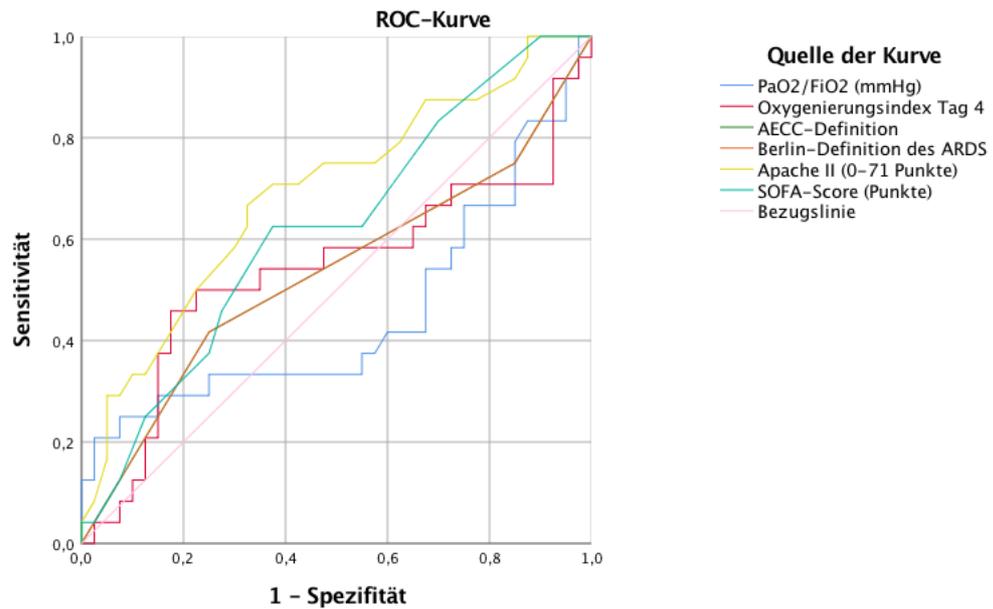


Abbildung 21: 4. Tag; alle Patienten: Nur noch APACHE-II prädiktiv; SOFA schwach

### 3.2.7.2 Parametergruppe 2

Für den Hämoglobinwert ergab sich an Tag 4 bei Berücksichtigung aller Patienten in der ROC-Analyse eine AUC von 0,511 ( $p = 0,880$ ; KI = 0,373-0,648) und für den Sauerstoffgehalt von 0,512 ( $p = 0,871$ ; KI = 0,373-0,650).

Auch an Tag 4 zeigen sich keine Signifikanzen mehr.

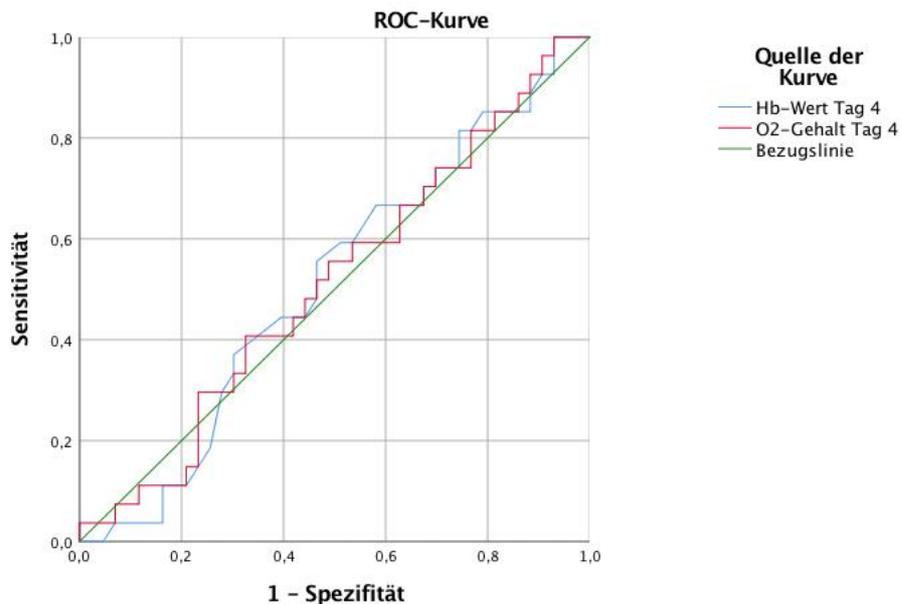


Abbildung 22: Tag 4, alle Patienten: keine signifikanten Werte

### 3.2.7.3 Parametergruppe 3

Für den  $\Delta P$  ergab sich an Tag 4 bei allen Patienten in der ROC-Analyse eine AUC von 0,603 ( $p = 0,172$ ; KI = 0,449-0,757), für den  $\Delta P/\text{CaO}_2$  von 0,601 ( $p = 0,179$ ; KI = 0,453-0,749), für den WoHu-Index von 0,424 ( $p = 0,311$ ; KI = 0,271-0,577) und für den MiFi-Index ein Wert von 0,417 ( $p = 0,267$ ; KI = 0,263-0,570).

Auch an Tag 4 unter Berücksichtigung aller Patienten keine Signifikanzen.

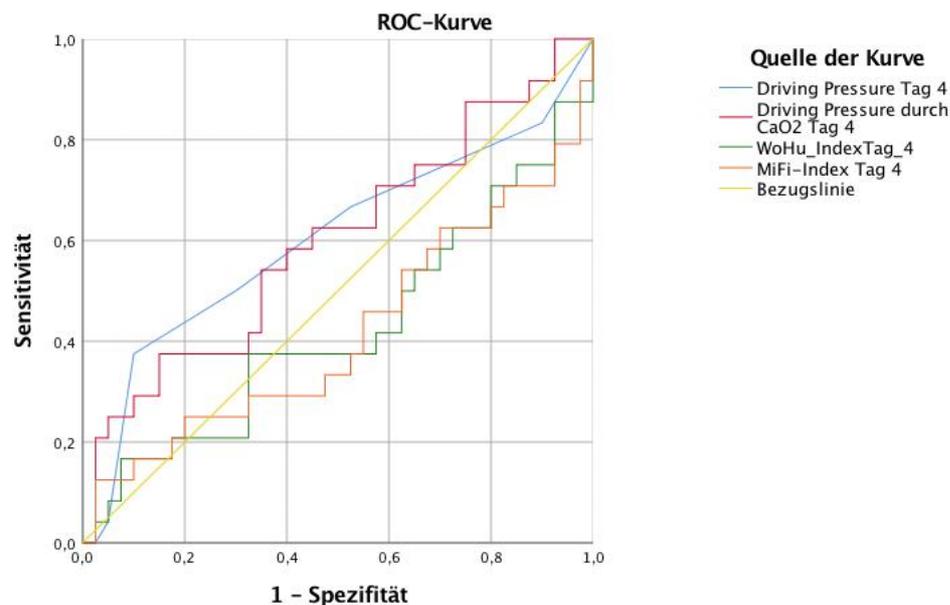


Abbildung 23: Tag 4, alle Patienten: keine signifikanten Werte

### 3.2.8 Tag 4 – nur pulmonales ARDS

#### 3.2.8.1 Parametergruppe 1

Für den Horowitz-Index ergab sich am 4. Tag bei Berücksichtigung der Patienten mit nur pulmonalem ARDS in der ROC-Analyse eine AUC von 0,403 ( $p = 0,257$ ; KI = 0,222-0,585), für den OI von 0,579 ( $p = 0,354$ ; KI = 0,398-0,761), für die AECC-Definition von 0,559 ( $p = 0,490$ ; KI = 0,382-0,736), für die Berlin-Definition ein Wert von 0,559 ( $p = 0,490$ ; KI = 0,382-0,736), für den APACHE II von 0,588 ( $p = 0,301$ ; KI = 0,422-0,755) und für den SOFA-Score ein Wert von 0,539 ( $p = 0,650$ ; KI = 0,372-0,705).

In der Auswertung der Parameter bei den Patienten mit nur pulmonalem ARDS zeigten sich an Tag 4 keine prädiktiven Werte mehr. Somit zeigen sich die Scores und Parameter eher für die Aufnahme geeignet als für den weiteren Verlauf.

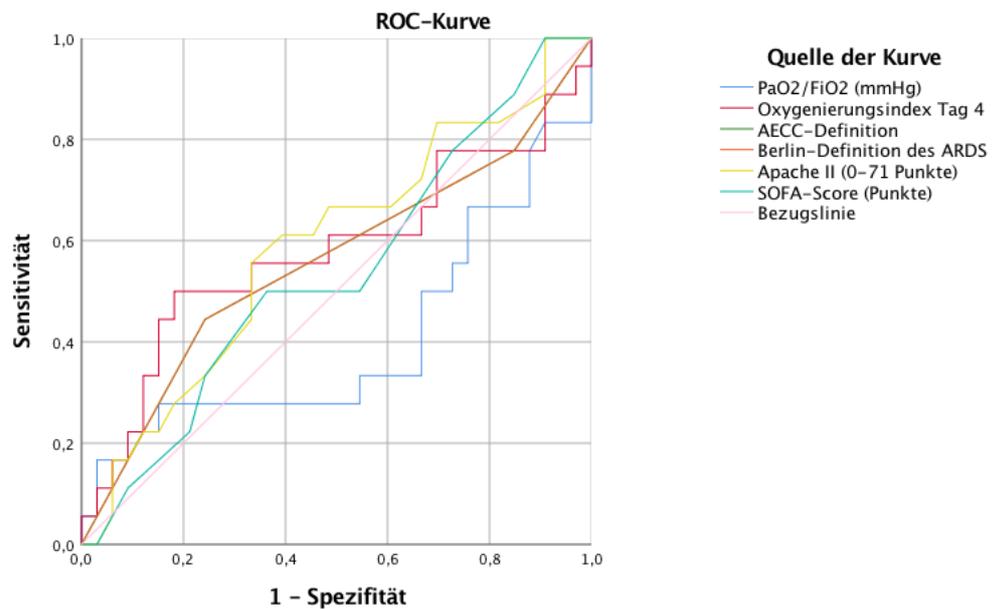


Abbildung 24: 4. Tag; nur pulmonale Indikation: Kein Parameter prädiktiv

### 3.2.8.2 Parametergruppe 2

Für den Hämoglobinwert ergab sich an Tag 4 bei Berücksichtigung der Patienten mit nur pulmonalem ARDS in der ROC-Analyse eine AUC von 0,450 ( $p = 0,531$ ; KI = 0,296-0,604) und für den Sauerstoffgehalt von 0,464 ( $p = 0,654$ ; KI = 0,307-0,621).

An Tag 4 auch bei nur pulmonalem ARDS zeigen sich keine Signifikanzen.

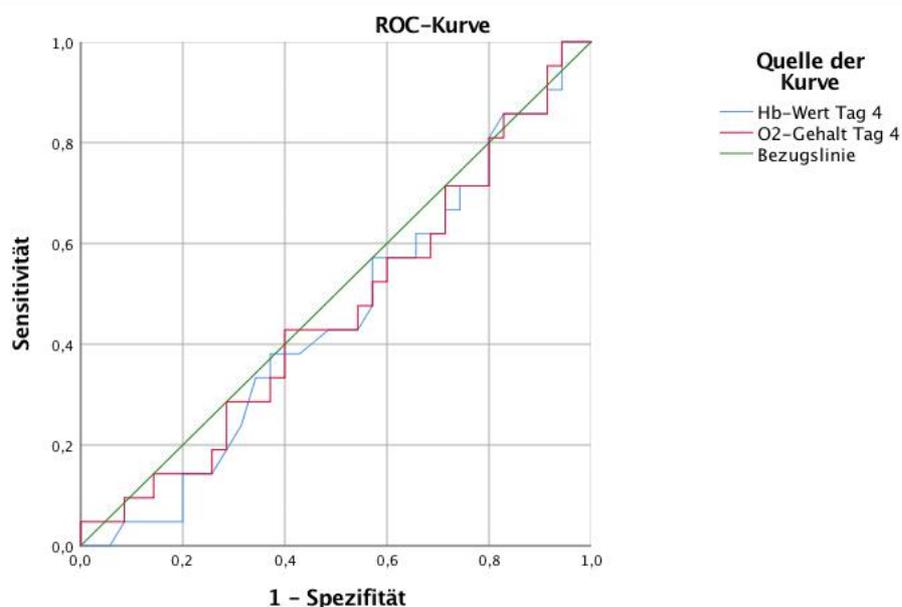


Abbildung 25: Tag 4, nur pulmonales ARDS: keine signifikanten Werte

### 3.2.8.3 Parametergruppe 3

Für den  $\Delta P$  ergab sich an Tag 4 bei Berücksichtigung nur der Patienten mit pulmonalem ARDS in der ROC-Analyse eine AUC von 0,561 ( $p = 0,472$ ; KI = 0,381-0,741), für den  $\Delta P/\text{CaO}_2$  von 0,547 ( $p = 0,581$ ; KI = 0,371-0,723), für den WoHu-Index von 0,493 ( $p = 0,937$ ; KI = 0,313-0,674) und für den MiFi-Index ein Wert von 0,453 ( $p = 0,581$ ; KI = 0,273-0,633).

Auch an Tag 4 unter Betrachtung nur der Patienten mit pulmonalem ARDS zeigen sich keine signifikanten Werte mehr.

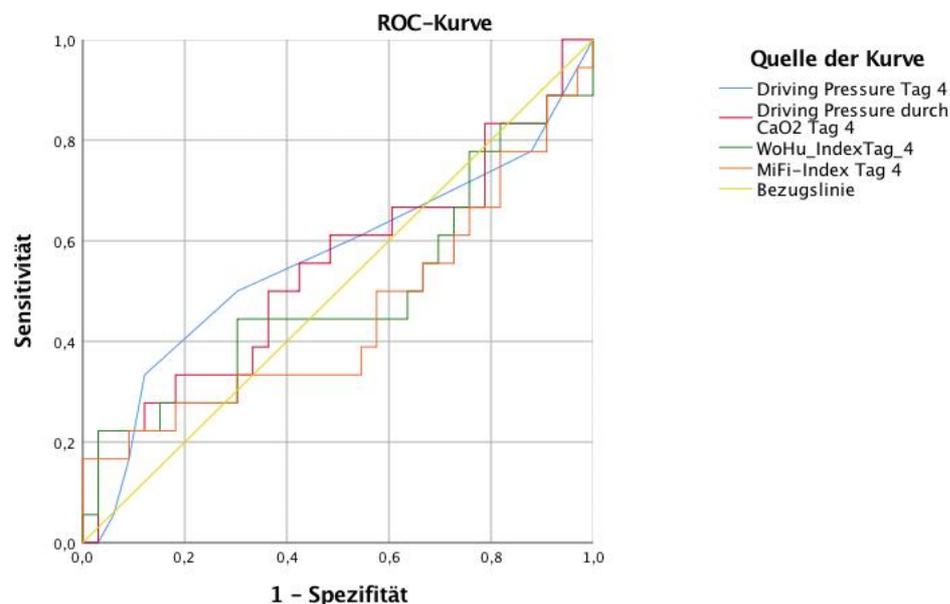


Abbildung 26: Tag 4, nur pulmonales ARDS: keine signifikanten Werte

### 3.2.9 ROC-Analysen: Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse der ROC-Analysen folgende Aussagen zu: Bei den Scores (Parametergruppe 1) zeigten sich der APACHE II-Score und der OI am besten prädiktiv bezüglich der 28-Tage-Mortalität, unabhängig von der Genese des ARDS. Die ARDS-Definitionen nach AECC oder Berlin zeigen zu keinem Zeitpunkt eine Überlegenheit gegenüber dem OI.

Für die Werte der Parametergruppe 2 (Hb und Sauerstoffgehalt) konnten am ersten Tag prädiktive Werte bezüglich der 28-Tage-Mortalität gefunden werden, allerdings nur bei Betrachtung aller Patienten. Die Selektion auf Patienten mit pulmonalem ARDS erbrachte keine signifikanten Werte.

Im Bereich der Parametergruppe 3 zeigten sich der  $\Delta P$  und  $\Delta P/\text{CaO}_2$  am besten prädiktiv. Hierfür zeigten sich auch an Tag 1 prädiktive Werte bezüglich der 28-Tage-Mortalität und zwar unabhängig von der Genese des ARDS. Der WoHu-Index und MiFi-Index als erweiterte Parameter zeigten an Tag 2 prädiktive Werte an.

In der folgenden Übersichtstabelle sind die Ergebnisse der ersten 3 Tage bei Berücksichtigung aller Patienten nochmals gegenübergestellt:

	Tag 1			Tag 2			Tag 3			Durchschnitts-AUC
	AUC	95%-CI	p-Wert	AUC	95%-CI	p-Wert	AUC	95%-CI	p-Wert	
<b>Parametergruppe 1</b>										
Horowitz	0,490	0,370 – 0,610	0,868	0,343	0,226 – 0,460	0,011	0,408	0,266 – 0,550	0,178	0,414
OI	0,529	0,411 – 0,647	0,625	0,675	0,562 – 0,789	0,005	0,555	0,416 – 0,695	0,418	0,586
AECC	0,478	0,360 – 0,596	0,714	0,631	0,513 – 0,748	0,035	0,584	0,450 – 0,719	0,217	0,564
Berlin	0,483	0,364 – 0,602	0,778	0,631	0,512 – 0,749	0,034	0,580	0,446 – 0,714	0,243	0,565
APACHE II	0,690	0,584 – 0,797	0,001	0,775	0,678 – 0,872	<0,001	0,737	0,629 – 0,846	0,001	0,734
SOFA	0,538	0,420 – 0,656	0,522	0,678	0,565 – 0,790	0,004	0,590	0,461 – 0,719	0,187	0,602
Durchschnitts-AUC	0,535			0,622			0,576			
	AUC	95%-CI	p-Wert	AUC	95%-CI	p-Wert	AUC	95%-CI	p-Wert	
<b>Parametergruppe 2</b>										
Hb-Wert	0,632	0,520 – 0,743	0,025	0,573	0,456 – 0,690	0,229	0,526	0,396 – 0,655	0,700	0,577
CaO <sub>2</sub>	0,649	0,538 – 0,760	0,011	0,586	0,469 – 0,703	0,155	0,517	0,386 – 0,647	0,801	0,584
Durchschnitts-AUC	0,641			0,580			0,522			
	AUC	95%-CI	p-Wert	AUC	95%-CI	p-Wert	AUC	95%-CI	p-Wert	
<b>Parametergruppe 3</b>										
$\Delta P$	0,657	0,542 – 0,772	0,009	0,676	0,562 – 0,791	0,004	0,580	0,444 – 0,717	0,239	0,638
$\Delta P/\text{CaO}_2$	0,700	0,589 – 0,812	0,001	0,708	0,599 – 0,817	0,001	0,578	0,445 – 0,712	0,252	0,662
WoHu-Index	0,461	0,340 – 0,581	0,512	0,626	0,509 – 0,743	0,041	0,531	0,390 – 0,672	0,651	0,539
MiFi-Index	0,511	0,391 – 0,631	0,856	0,657	0,542 – 0,772	0,011	0,523	0,381 – 0,665	0,737	0,564
Durchschnitts-AUC	0,582			0,667			0,553			

Abbildung 27: Übersichtstabelle der Ergebnisse Parametergruppen 1-3 bei allen Patienten

Insgesamt fanden sich die präzisesten Vorhersagewerte an Tag 2. Hier zeigten sich zudem alle untersuchten Werte prädiktiv, mit Ausnahme des Hb-Wertes und Sauerstoffgehalt.

An den darauffolgenden Tagen fanden sich – bis auf den APACHE II – keine prädiktiven Werte mehr.

Somit ist eine prognostische Aussage sehr früh im Krankheitsverlauf möglich: Mittels des einfach zu erhebenden  $\Delta P$  und des  $\Delta P/\text{CaO}_2$  bereits an Tag 1! Die Kombinierte Betrachtung des  $\Delta P$  dividiert durch den Sauerstoffgehalt ergab hierbei durchgängig die etwas größeren AUC-Werte als der  $\Delta P$  allein.

Der APACHE II hingegen zeigt als einziger Wert auch noch an Tag 3 signifikante Werte an.

### 3.3 Multivariate Analyse

Zur Frage, ob einer der untersuchten Parameter bzw. Scores eine unabhängige Vorhersage bezüglich der 28-Tage-Mortalität machen kann, wurden diese Variablen einer binären Regressionsanalyse unterzogen. Hierbei wurden jeweils alle Patienten eingeschlossen, also unabhängig der Genese des ARDS. Gemäß den Parametergruppen in der univariaten Analyse erfolgte die Zuordnung bei der multiplen Regression entsprechend. In der ersten Gruppe wurden die unabhängigen Variablen Horowitz-Index, OI, AECC-Definition, Berlin-Definition, APACHE II-Score und SOFA-Score gegen die abhängige Variable (28-Tage-Mortalität) getestet. In der zweiten Gruppe entsprechend die unabhängigen Variablen Sauerstoffgehalt,  $\Delta P$ ,  $\Delta P/\text{CaO}_2$ , WoHu-Index und MiFi-Index. Die Rechnungen erfolgten schrittweise rückwärts. Aufgrund des schwachen Abschneidens der Parametergruppe 2 in den ROC-Kurven (Hb-Wert und Sauerstoffgehalt) wurden diese keiner multivariaten Analyse unterzogen.

#### 3.3.1 Tag 1 – binäre Regression

An Tag 1 zeigte sich in der ersten Gruppe der APACHE II als signifikant ( $R_2 = 0,172$ ,  $p = 0,005$ ), in der zweiten Gruppe der Index  $\Delta P/\text{CaO}_2$  ( $R_2 = 0,209$ ,  $p = <0,001$ ).

Somit war an Tag 1 der Index „ $\Delta P/\text{CaO}_2$ “ unabhängig mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert.

#### 3.3.2 Tag 2 – binäre Regression

An Tag 2 zeigte sich in der ersten Gruppe wieder der APACHE II als signifikant mit dem größten  $R_2 = 0,324$  ( $p = <0,001$ ). In der Gruppe zwei zeigte zwar der  $\Delta P$  einen signifikanten Wert ( $p = <0,001$ ), allerdings nur mit einem  $R_2 = 0,187$ .

Der APACHE II und  $\Delta P$  waren an Tag 2 jeweils unabhängig mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert.

### 3.3.3 Tag 3 – binäre Regression

An Tag 3 zeigte sich in der ersten Gruppe erneut der APACHE II als signifikant ( $p = 0,001$ ) mit einem  $R_2 = 0,277$ . In der Gruppe zwei fand sich kein Parameter als unabhängig mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert.

### 3.3.4 Tag 4 – binäre Regression

An Tag 4 zeigte sich in der ersten Gruppe erneut der APACHE II als signifikant ( $p = 0,010$ ), allerdings nur mit einem  $R_2 = 0,153$ . In der Gruppe zwei fand sich an Tag 4 kein Parameter mehr als unabhängig mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert.

Zusammenfassend lassen sich auf Grundlage der Ergebnisse folgende Aussagen treffen:

Bei den Patienten mit ARDS einer überwiegend internistischen Intensivstation zeigte der APACHE II-Score die beste Vorhersage bezüglich der 28-Tage-Mortalität an, wobei die Aussagekraft ganz früh im Verlauf am größten ist. Insgesamt kann somit bereits an Tag 2 eine Einschätzung des weiteren Verlaufes getroffen werden. An Tag 2 auch anhand anderer Parameter, insbesondere des deutlich leichter zu erhebenden  $\Delta P$  bzw. – noch etwas präziser – mittels des Index aus  $\Delta P/\text{CaO}_2$ .

In der binären Regression war an Tag 1 der Index „ $\Delta P/\text{CaO}_2$ “ unabhängig mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert. Der einzige Parameter, der über die Tage 1-4 unabhängig die 28-Tage-Mortalität voraussagen konnte, war der APACHE II. Die beste Vorhersage konnte auch hier bereits an Tag 2 getroffen werden ( $R_2 = 0,324$ ).

Somit kann sehr früh im ARDS – nämlich an Tag 2 mittels APACHE II-Score bzw.  $\Delta P/\text{CaO}_2$  – eine Prognose gestellt werden für den weiteren Verlauf, wobei extrapulmonale Ursachen einen großen Einfluss auf das Versterben haben.

## 4 Diskussion

Das akute Lungenversagen (ARDS) zeigt – trotz der stetigen Weiterentwicklung der Intensivmedizin – weiterhin eine hohe Mortalität (Bellani et al., 2016; Thompson et al., 2017). Die frühzeitige Diagnose, Klassifizierung von Schweregrad und Prognose ist bei Patienten mit ARDS daher aus mehreren Gründen unerlässlich. Bei ausgewählten Patienten und früh im Verlauf des ARDS sind die vorteilhaften Effekte von therapeutischen Ansätzen wie strenger protektiver Beatmung, Bauchlagerung und neuromuskulärer Blocker am ausgeprägtesten (Alessandri et al., 2018; Papazian et al., 2010). In ähnlicher Weise scheint die frühe Zuordnung von Patienten zu invasiven Ansätzen wie der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) für ihren Erfolg entscheidend zu sein. Zahlreiche Parameter und Scores wurden beschrieben, um das Krankheitsbild treffend zu beschreiben und Schweregrade zu definieren, darunter  $pO_2/FiO_2$ , Oxygenierungsindex, AECC und Berlin-Definition des ARDS. Die Vorhersagefähigkeiten dieser Parameter im Laufe der Zeit sind jedoch unzureichend untersucht. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass ICU-Scores wie APACHE II- und SOFA-Score eine bessere Vorhersage der Entwicklung des ARDS als Lungenparameter und ARDS-Klassifikationen allein liefern könnten, das Gleiche gilt für den  $\Delta P$ . In der Betrachtung der Organoxygenierung im Rahmen eines ARDS zeigt sich, dass in der Regel auf die einfach zu erhebenden Werte wie Horowitz-Index und Sauerstoffsättigung zurückgegriffen wird. Weniger gut untersucht sind Parameter wie Hämoglobin und Sauerstoffgehalt, die vom pathophysiologischen Verständnis her eine präzisere Vorhersage ermöglichen sollten.

Daher verglichen wir die frühen Vorhersagefähigkeiten von Horowitz-Index, OI, AECC- und Berlin-Definitionen des ARDS, APACHE II-Score, SOFA-Score, Hb-Wert, Sauerstoffgehalt,  $\Delta P$  und seine Erweiterung um den Sauerstoffgehalt, sowie neue Indices (WoHu-Index und MiFi-Index) hinsichtlich der 28d-Mortalität bei 100 Patienten mit ARDS nach der Berliner-Definition. Der WoHu- und MiFi-Index wurden erstellt, um die Bedeutung des  $CO_2$  und  $CaO_2$  im ARDS in vorhandene Indices zu integrieren und diesen zusätzlichen Parametern mehr Gewicht zu verleihen.

Die Frage nach dem Zusammenhang von PiCCO-generierten Parametern wie ELWI auf die 28-Tage-Mortalität bei ARDS und septischem Schock wurde bereits mehrfach untersucht (Berkowitz, Danai, Eaton, Moss, & Martin, 2008; Chew et al., 2012; Craig et al., 2010; W. Huber, Henschel, Schmid, & Haller, 2015; Phillips, Chesnutt, & Smith, 2008; Sakka, Klein, Reinhart, & Meier-Hellmann, 2002; Tagami et al., 2014), auch in Zusammenschau mit

Oxygenierungsparametern wie OI und Horowitz-Index sowie Intensiv-Scores (Wolfgang Huber et al., 2014). Die Arbeitsgruppe um Huber konnte in dieser Studie auch einen unabhängigen Zusammenhang mit der Mortalität zusätzlich zu APACHE-II zeigen. Diese Beobachtung – erhöhte Werte extravaskulären Lungenwassers als guter Marker für das Maß des Gewebeschadens der Lunge – erscheint nach pathophysiologischem Verständnis sehr plausibel. Auch in der vorliegenden Arbeit war diese Fragestellung zunächst mit aufgenommen worden als relevanter Parameter. Aufgrund zu geringer Mengen an PiCCO-Daten wurde auf eine statistische Auswertung in der vorliegenden Studienpopulation allerdings verzichtet.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war eine reine Verlaufsbeobachtung von Patienten mit ARDS jeglichen Schweregrades nach Berlin-Definition. Da dies auf einer internistischen Intensivstation mit breitem Krankheitsspektrum erfolgte, gab es keine Vorselektion der Patienten. Daher fand sich nur ein relativ kleiner Anteil an initial schwerem ARDS (n=8). Der wesentliche Anteil zeigte ein moderates (n=52) bzw. leichtes ARDS (n=37).

In der Auswertung wurden die untersuchten Parameter in drei Gruppen aufgeteilt: in der Gruppe 1 die ARDS-definierenden Scores (nach AECC und Berlin), die „klassischen“ Oxygenierungsindices (Horowitz-Index und OI unter Einbeziehung des  $P_{\text{mean}}$ ) und die Intensiv-Scores APACHE II und SOFA. In der 2. Gruppe die Hb-abhängigen Parameter Hämoglobin und Sauerstoffgehalt ( $\text{CaO}_2$ ). In die 3. Gruppe wurden die von den Beatmungseinstellungen direkt abhängigen Werte ( $\Delta P$ ,  $\Delta P/\text{CaO}_2$ ) aufgenommen sowie erweiterte Indices (WoHu-Index und MiFi-Index). Aufgrund der Bedeutung des erhöhten  $\text{CO}_2$  in der pathophysiologischen Entwicklung des ARDS wurde dieser Wert mittels Multiplikation in den Oxygenierungsindex integriert, um einen möglicherweise robusteren Index in der Schweregradeinteilung des ARDS zu finden (=WoHu-Index). Noch einen Schritt weiter ging die Überlegung der zusätzlichen Integration des Sauerstoffgehalts in den neu geschaffenen WoHu-Index (=MiFi-Index). Hintergrund ist hier die pathophysiologische Überlegung, dass der Sauerstoffgehalt als Hb-abhängiger Wert entscheidend für die Gewebeoxygenierung ist. Die häufig verwendeten Werte zur Untersuchung der Oxygenierung bei Lungenversagen zielen auf die Sauerstoffsättigung (als %-Wert der mit Sauerstoff beladenen Erythrozyten) und den  $\text{PaO}_2$  als reinen Druckwert ab. Beide Werte vernachlässigen dabei die vorhandene Menge der Erythrozyten, zumal die physikalische Löslichkeit für Sauerstoff mit ca. 3 ml/l Blut nur sehr gering ist (Kaufman & Dhamoon, 2018). Für den MiFi-Index wurde der Sauerstoffgehalt mittels Division in den WoHu-Index integriert, da niedrigere Werte eine zunehmende Pathologie anzeigen.

Die Berechnung der ROC-Analysen für die ersten vier Tage erfolgte zunächst getrennt nach der Genese des ARDS: pulmonal versus alle Patienten. Hierbei fanden sich keine relevanten Unterschiede bei den untersuchten Parametern.

In der ersten Parametergruppe zeigte sich der APACHE-II-Score als bester Prädiktor für die 28-Tage-Mortalität. Hierbei fanden sich die besten Werte an Tag 2 mit einer AUC von 0,775 ( $p < 0,001$ ). Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich der APACHE II an Tag 2 unabhängig prädiktiv bezüglich der 28-Tage-Mortalität ( $R^2$  0,324,  $p < 0,001$ ). Alle anderen Parameter dieser Gruppe zeigten am 2. Tag ebenfalls signifikante Werte in der ROC-Analyse. Dabei war der OI den ARDS-Definitionen AECC und Berlin überlegen. Am Folgetag zeigte der APACHE II-Score signifikante Ergebnisse. Somit ist unter Betrachtung der genannten Parameter eine frühe Prognoseeinschätzung bereits an Tag 2 möglich. Ein längeres Abwarten bringt nach den vorliegenden Daten keine zusätzlichen Informationen.

2016 wurde in der Berliner Arbeitsgruppe um Balzer ein ähnlicher Studienansatz verfolgt (Balzer et al., 2016). Da die dortige Intensivstation der Charité in Berlin ihren Schwerpunkt in der Versorgung von Patienten mit schwerem ARDS hat, zeigte sich ein selektiveres Patientengut mit einem Anteil von zwei Drittel zuverlegter Patienten. 58% dieser Patienten wurden zudem mit extrakorporaler Lungenunterstützung behandelt. Die Studienpopulation war mit  $n=442$  deutlich höher als in der hier vorliegenden Studie. Im Ergebnis war auch dort eine frühe Einschätzung des weiteren Verlaufs möglich: Bereits an Tag 3 konnte die präziseste Aussage bezüglich eines erhöhten Sterberisikos getroffen werden. Als bester Prädiktor fand sich bei der Berliner Gruppe mit vor allem moderatem und schwerem ARDS der Oxygenierungsindex ( $F_iO_2/PaO_2 \cdot P_{mean}$ ), mit einem Trennwert von 15,2. Sowohl der Transfer mit vorheriger Beatmung als auch die extrakorporale Lungenunterstützung bei einem hohen Anteil der Patienten könnten den Zeitpunkt der besten Vorhersage und den prädiktivsten Score allerdings beeinflusst haben.

In Übereinstimmung mit diesen Daten findet sich auch in der vorliegenden Arbeit – trotz eines anderen Patientenguts mit insgesamt eher moderatem bis leichtem ARDS – die beste Prädiktion in der Frühphase des ARDS, nämlich bereits an Tag 2. Die hohe Wertigkeit des APACHE II-Score unterstreicht den großen Einfluss extrapulmonaler Komorbiditäten in unserem Patientengut.

Auch eine chinesische Arbeitsgruppe um Jia hat sich dem Thema 2017 in einer retrospektiven Analyse von 228 Patienten gewidmet (Jia, Liu, & Liu, 2017). Der Endpunkt war auch hier die 28-Tage-Mortalität. Als Einschluss der Patienten wurde ein obligates Rekrutierungsmanöver gewählt und die Daten über die folgenden 24 Stunden erhoben. Auch hier zeigte sich eine erhöhte Mortalität bei höherem OI. Kritisch zu beleuchten ist hier sicher die sehr kurz gewählte Beobachtungszeit von lediglich einem Tag. Die regelhafte Durchführung eines Rekrutierungsmanövers kann zudem nach derzeitigem Stand der Datenlage nicht empfohlen werden (Fachgesellschaften, 2017).

Bei der Auswertung der Parametergruppe 2 mit seinem Hb-Wert und Sauerstoffgehalt ( $C_aO_2$ ) zeigten sich signifikante Werte am Aufnahmetag unter Berücksichtigung aller Patienten. Da bei ARDS mit pulmonaler Genese der Hb-Wert in der Regel in einem relativ schmalen Korridor liegt und extreme Abweichung eher selten vorkommen, waren signifikante Werte bei  $n=100$  nicht zu erwarten. Bei Berücksichtigung der ARDS-Fälle auch extrapulmonaler Genese fanden sich hingegen einige Patienten im anfänglich hämorrhagischen Schock. Aufgrund der raschen Korrektur des Hb durch Transfusionen in den unteren Normbereich waren ab dem zweiten Tag wiederum nur relativ geringe Abweichungen von der Norm zu verzeichnen. Insofern wundert es nicht, dass hier keine statistisch signifikanten Ergebnisse mehr zu verzeichnen waren. Um mögliche Mortalitätsunterschiede innerhalb des relativ engen Hämoglobinkorridors finden zu können, müsste die untersuchte Studienpopulation deutlich größer sein.

In einer Sekundäranalyse hat sich die Arbeitsgruppe um Guérin und Papazian 2016 der Frage des Driving Pressure gewidmet. Aus zwei unabhängigen randomisierten Kontrollstudien (Guerin et al., 2013; Papazian et al., 2010) wurden 787 Patienten mit ARDS und einem Horowitz-Index  $<150$  mmHg herangezogen (Guerin et al., 2016). Hierbei wurde der Driving Pressure nach 24 Stunden erfasst und der Einfluss auf die 90-Tage-Mortalität untersucht. In der Summe fand sich eine etwas erhöhte Sterblichkeit bei Patienten, die mit einem  $\Delta P >13$  cmH<sub>2</sub>O beatmet wurden. Die Autoren weisen aber auch darauf hin, dass es sich in ihrer Arbeit um ein hoch selektives Patientengut handelt: In den Primärstudien wurden über 60% der Patienten mit ARDS ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten wurden in beiden Studien randomisiert und der eine Studienarm jeweils effektiven Interventionen unterzogen (frühe neuromuskuläre Blockade mittels Cisatracurium versus Placebo bzw. Bauchlage versus Rückenlage). Beide Studien zeigten einen hohen Benefit der jeweiligen Intervention. In der Schlussfolgerung sehen die Autoren eine nur geringe Zusatzinformation durch den  $\Delta P$  – gegenüber Tidalvolumen und

Plateaudruck allein – auf die 90-Tage-Mortalität bei ihrer hoch selektiven Studienpopulation. Aoyama fasste in einem 2018 veröffentlichten Kommentar die aktuelle Datenlage zum Driving Pressure nochmals etwas weiter gefasst zusammen (Aoyama et al., 2018). Dabei fanden sich viele Studien, die einen Zusammenhang zeigen konnten zwischen erhöhtem  $\Delta P$  und erhöhter Mortalität. Prospektiv randomisiert kontrollierte Studien hierzu sind auf den Weg gebracht.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte unter Verwendung des  $\Delta P$  eine frühe Aussage bezüglich der 28-Tage-Mortalität getroffen werden. Bereits am Aufnahmetag zeigten sich signifikante Werte für den  $\Delta P$ . An Tag 2 fanden sich dann die größten AUC-Werte in der ROC-Analyse. In der Verknüpfung des  $\Delta P$  mit dem Sauerstoffgehalt als  $\Delta P/\text{CaO}_2$  ergab sich die größte AUC mit 0,708 ( $p = 0,001$ ). Ab dem dritten Tag zeigten sich keine statistisch signifikanten Werte mehr. In der multivariaten Analyse zeigte sich der Index aus  $\Delta P/\text{CaO}_2$  mit einem  $R^2 = 0,209$  ( $p < 0,001$ ) als unabhängiger Prädiktor der 28-Tage-Mortalität in dieser Parametergruppe. Die neu getesteten Indices (WoHu und MiFi) zeigten am zweiten Tag statistisch signifikante Werte. Die AUC lag aber deutlich unter denen des Driving Pressure und Driving Pressure/Sauerstoffgehalt. Das auch in dieser dritten Gruppe der untersuchten Parameter mit den überwiegend beatmungsabhängigen Werten eine frühe Aussage getroffen werden kann, bestätigt die Daten aus den anderen erwähnten Arbeiten.

Die Tatsache, dass statistisch signifikante Aussagen nur in der ganz frühen Phase des ARDS getroffen werden können, liegt sicher nicht zuletzt an den therapeutischen Interventionen, die starke Abweichungen von der Norm in einen engeren Therapiekorridor zurückführen. Dies betrifft das gesamte Portfolio intensivmedizinischer Maßnahmen. Zudem fallen diejenigen Patienten aus der weiteren Datenerfassung heraus, die in den ersten wenigen Tagen versterben oder sich so schnell erholen, dass sie bereits extubiert werden konnten, womit die Studienpopulation deutlich abnimmt. Auf der anderen Seite werden Patienten, die auch nach 1-2 Tagen ein schweres ARDS aufweisen mit einer vv-EMCO versorgt. Diese Patienten bleiben aber zunächst beatmet und verzerren somit die weitere Datenerhebung, da sich die Oxygenierungs- und Beatmungsparameter unter der extrakorporalen Membranoxygenierung in normale bis supranormale Korridore verschieben. Insofern verbleibt ein Patientenkollektiv mit zunehmend homogenen Parametern. Hier noch statistisch signifikante Unterschiede herauszufinden bedürfte einer deutliche größeren Studienpopulation.

In der vorliegenden Studie müssen des Weiteren einige Punkte beachtet werden, die eine Verzerrung der Ergebnisse nach sich ziehen können und somit Limitierungen der Arbeit darstellen: Die Daten wurden auf einer Internistischen Intensivstation mit sehr heterogenem Patientengut erhoben, deren Aufgabe primär die Notfallversorgung der Münchner Bevölkerung darstellt. Nur wenige Patienten wurden aufgrund eines schweren ARDS von anderen Kliniken aus München und Oberbayern auf diese Intensivstation zuverlegt.

Eine valide Messung der pulmonalen Compliance, wie sie für die Erfassung des Murray-Score benötigt wird, ist im dynamischen System unter Spontanatmung nur schwer möglich. Hier kommt es, je nach Atemanstrengung des Patienten während der Messung, zu Verzerrungen. Um in dieser Beobachtungsstudie eine Intervention – wie tiefe Sedierung oder gar Relaxierung – zur validen Bestimmung der Compliance zu vermeiden, wurden die vom Beatmungsgerät ausgegebenen Werte als wahr angenommen. Bei sehr hohen Schwankungen des expiratorischen Tidalvolumens ( $V_{Te}$ ) wurde der Wert in einer möglichst stabilen Phase übernommen.

Mit der Frage, inwieweit sich ein adäquater PEEP-Wert auf die Oxygenierung auswirkt und hierdurch eine Verzerrung der Erkrankungsschwere suggeriert werden kann, haben sich auch die Arbeitsgruppen um Balzer und Phua (Balzer et al., 2016; Phua, Stewart, & Ferguson, 2008) beschäftigt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Parameter der Oxygenierung unter den voreingestellten – teils hohen – PEEP-Werten übernommen und eine mögliche Beeinflussung – im Sinne einer Unterschätzung der Erkrankungsschwere – hingenommen.

Ein weiteres Problem bei der Einschätzung der Schwere des ARDS stellt der Einfluss des applizierten  $F_{iO_2}$  auf den Horowitz-Index an sich dar. Allardet-Servent hat sich mit seiner Arbeitsgruppe diesem Thema angenommen und konnte zeigen, dass allein die Erhöhung der zugeführten Sauerstofffraktion bei der Beatmung zu einer Verschiebung des Horowitz-Index führt, da  $P_{aO_2}$  und  $F_{iO_2}$  in einer nichtlinearen Beziehung zueinander stehen (Allardet-Servent et al., 2009). Insofern ist die Einschätzung der Schwere des ARDS allein anhand der AECC- bzw. Berlin-Kriterien mit dem Schwerpunkt auf dem Horowitz-Index mit Vorsicht zu interpretieren.

Noch deutlich problematischer wird die Wertung der Oxygenierungsindices unter Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung: hier verzerren nicht nur die sauerstoffabhängigen Parameter die Einschätzung der Erkrankungsschwere auf Basis vorhandener Scores, auch das

Kohlendioxid als Maß der Ventilationsstörung wird problemlos in den Normbereich gebracht, ohne dass sich die Schwere der Lungenschädigung geändert haben muss. Der Horowitz-Index suggeriert einen normalen Gasaustausch. Ebenso zeigen der Murray-Score und SOFA-Score „zu gesunde“ Werte. Das Herausnehmen aus der Untersuchung von Patienten an der ECMO wiederum hätte das Patientengut in anderer Weise verzerrt. Zumal dem Datensatz dieser Arbeit ja gerade die rein deskriptive Verlaufsbeobachtung aller ARDS-Patienten zugrunde liegt.

In der Erfassung der Körpermaße wurde ein pragmatisches Vorgehen gewählt: Die Körpergröße wurde – als recht konstanter Wert – wenn möglich erfragt, ansonsten gemessen oder geschätzt. Das idealisierte Körpergewicht wurde entsprechend berechnet. Für den SOFA-Score ist die Erfassung der Katecholamindosierungen bezogen auf das Körpergewicht erforderlich. Da es sich hier aber um ein Verteilungsvolumen für die Katecholamine handelt, musste auch das tatsächliche Körpergewicht ermittelt werden. Auch dieses wurde anfänglich erfragt oder geschätzt. In Einzelfällen war eine Messung durch die – in Spezialbetten integrierte – Bettenwaage möglich. Allerdings kam es unter der Therapie zu teils relevanten Änderungen des tatsächlichen Körpergewichts: So wurden Patienten im Rahmen schwerster septischer Schockzustände in nur wenigen Tagen bis zu >15 l plusbilanziert, um dann über die folgenden Tage ihr annähernd ursprüngliches Körpergewicht wiederzuerlangen durch forcierte Diurese oder Dialyse. Diese Änderungen des Körpervolumens führten natürlich zu einer veränderten Konzentration der Medikamente, die sich ja gleichmäßig über die entsprechenden Kompartimente verteilen. Da ein tägliches Wiegen der Patienten nicht praktikabel war und die klinische Relevanz nur sehr klein sein dürfte in der Gesamtbedeutung für den SOFA-Score, wurden diese – teils enormen – Volumenschwankungen in der Berechnung der Katecholamindosen einfach ignoriert.

Zudem sei auf die Problematik der Erhebung der Glasgow Coma Scale (GCS) bei analgosedierten Patienten hingewiesen: Die Erfassung der Vigilanz erfolgte auf der Intensivstation anhand der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). Diese ist nicht ohne weiteres auf die – für den APACHE II- und SOFA-Score erforderliche – Glasgow Coma Scale übertragbar. Da der GCS als Parameter der Erkrankungsschwere im Rahmen einer therapeutischen Analgosedierung natürlich nicht als solcher zu verwerten ist, wird üblicherweise der GCS vor Eintritt der Analgosedierung als Wert genommen und so lange verwendet, bis eine sinnvolle Beurteilung anhand der GCS wieder möglich ist. Hierdurch kann

es sicher zu einer Unschärfe in der Punktwertung der Scores gekommen sein. Zumal gerade beim APACHE II-Score der GCS-Wert stark ins Gewicht fällt.

In Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Balzer et al in einem hochselektiven Patientengut konnten mit der vorliegenden Untersuchung die wesentlichen Daten an einem ungleich breiteren Patientenkollektiv bestätigt werden. So ist eine Prognoseabschätzung bereits in den ersten beiden Tagen nach Beatmungsbeginn möglich. Die Daten der Folgetage bringen keinen zusätzlichen Nutzen. Als bester Prädiktor der 28-Tage-Mortalität zeigte sich bei Intensivpatienten mit ARDS der APACHE-II-Score mit der höchsten Vorhersagekraft an Tag 2. Vergleichbar zeigten sich in den ersten beiden Tagen die klinisch sehr einfach zu erhebenden Beatmungsparameter Driving Pressure/Sauerstoffgehalt ( $\Delta P/\text{CaO}_2$ ). Die Daten unterstreichen, dass das Schicksal der Patienten in dem untersuchten Kollektiv stark von extrapulmonalen Faktoren abhängig ist.

In Zusammenschau der Daten kann die Schlussfolgerung getroffen werden, dass der Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung (vv-ECMO) bei anhaltend schwerem ARDS nur sinnvoll erscheint, wenn die übrige – also extrapulmonale – Prognose stimmt. Diese Entscheidung kann bis zum zweiten Tag nach Beatmungsbeginn getroffen werden.

## 5 Zusammenfassung

Einführung/Hypothese: Eine frühzeitige Diagnose, Klassifizierung von Schweregrad und Prognose ist bei Patienten mit ARDS aus mehreren Gründen unerlässlich. Bei ausgewählten Patienten und früh im Verlauf von ARDS sind die vorteilhaften Effekte von therapeutischen Ansätzen wie strenger protektiver Ventilation, Bauchlage und neuromuskulärer Blocker am ausgeprägtesten. In ähnlicher Weise scheint die frühe Zuordnung von Patienten zu invasiven Ansätzen wie der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) für ihren Erfolg entscheidend zu sein. Zahlreiche Parameter und Scores wurden beschrieben, darunter  $pO_2/FiO_2$ , Oxygenierungsindex  $OI$  ( $P_{mean} * pO_2/FiO_2$ ), AECC und Berlin-Definition des ARDS. Die Vorhersagefähigkeiten dieser Parameter im Laufe der Zeit sind jedoch unzureichend untersucht. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass ICU-Scores wie APACHE-II und SOFA eine bessere Vorhersage der Entwicklung des ARDS als Lungenparameter und ARDS-Klassifikationen allein liefern könnten.

Daher verglichen wir die frühen Vorhersagefähigkeiten von  $pO_2/FiO_2$ ,  $OI$ , AECC- und Berlin-Definitionen des ARDS, APACHE-II und SOFA, Hämoglobin, Sauerstoffgehalt ( $CaO_2$ ), Driving Pressure ( $\Delta P$ ) und  $\Delta P/CaO_2$  sowie die abgeleiteten Indices  $WoHu$  ( $OI * PaCO_2$ ) und  $MiFi$  ( $WoHu$ -Index/ $CaO_2$ ) hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität bei 100 Patienten mit ARDS nach der Berlin-Definition.

Methoden: Tägliche Berechnung der oben genannten Klassifikationen, Scores und Parameter innerhalb der ersten 4 Tage nach Erfüllung der Berlin-Kriterien bei ARDS. ROC-Analysen und binäre Regressionsanalyse zur 28-Tage-Mortalität. SPSS 25.

Ergebnisse: 37 weibliche und 63 männliche Intensivpatienten, primäres und sekundäres ARDS in 76% bzw. 24%.

Univariate Analysen: Am Tag 1 prognostizierten APACHE-II ( $AUC = 0,690$ ;  $p = 0,001$ ),  $\Delta P$  ( $AUC = 0,657$ ;  $p = 0,009$ ) und  $\Delta P/CaO_2$  ( $AUC = 0,700$ ;  $p = 0,001$ ) signifikant die 28-Tage-Mortalität, während  $pO_2/FiO_2$ , AECC, Berlin,  $OI$  und SOFA nicht prädiktiv waren.  $Hb$  ( $AUC = 0,632$ ;  $p = 0,025$ ) und  $CaO_2$  ( $AUC = 0,629$ ;  $p = 0,011$ ) waren bei ARDS jedweder Genese signifikant. Die besten Vorhersagefähigkeiten wurden am Tag 2 gefunden: Die größten AUCs zeigten sich für APACHE-II ( $AUC = 0,775$ ;  $p < 0,001$ ) und  $\Delta P/CaO_2$  ( $AUC = 0,708$ ;  $p = 0,001$ ). Alle anderen Parameter waren hier ebenfalls prädiktiv: SOFA ( $0,678$ ;  $p = 0,004$ ),  $\Delta P$  ( $AUC = 0,676$ ;  $p = 0,004$ ),  $OI$  ( $0,664$ ;  $p = 0,008$ ),  $MiFi$ -Index ( $AUC = 0,657$ ;  $p = 0,011$ ),  $pO_2/FiO_2$  ( $0,657$ ;  $p = 0,011$ ), Berlin ( $0,631$ ;  $p = 0,034$ ), AECC ( $0,631$ ;  $p = 0,035$ ) und  $WoHu$ -Index ( $AUC$

= 0,626;  $p = 0,041$ ). APACHE-II zeigte sich auch prädiktiv an Tag 3 (AUC = 0,737;  $p = 0,001$ ) und Tag 4 (AUC = 0,690;  $p = 0,011$ ). Keiner der anderen elf Parameter sagte die 28d-Mortalität signifikant voraus.

In der binären Regressionsanalyse war APACHE-II der einzige Parameter, der über alle 4 Tage unabhängig mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert war. Die beste Vorhersage wurde am Tag 2 ( $R^2 = 0,324$ ;  $p < 0,001$ ) erreicht. An Tag 1 zeigte sich auch  $\Delta P/CaO_2$  unabhängig prädiktiv bezüglich des Versterbens innerhalb von 28 Tagen ( $R^2 = 0,209$ ;  $p < 0,001$ ).

Schlussfolgerungen: Die besten Vorhersagefähigkeiten wurden am Tag 2 gefunden. Bei Intensivpatienten mit ARDS war der APACHE-II-Score der beste Prädiktor für die 28d-Mortalität, dicht gefolgt von dem einfacher zu erhebenden Parameter Driving Pressure/Sauerstoffgehalt. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Vorhersage bei ARDS in der untersuchten Population stark mit akuten und chronischen extrapulmonalen Komorbiditäten assoziiert ist.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abizanda, R., & Rodriguez, M. T. (1996). The purpose and use of prognostic indices in critical care medicine. *Curr Opin Crit Care*, 2(3), 214-220.
2. Abrams, D., & Brodie, D. (2015). Novel Uses of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults. *Clin Chest Med*, 36(3), 373-384. doi:10.1016/j.ccm.2015.05.014
3. Alessandri, F., Pugliese, F., & Ranieri, V. M. (2018). The Role of Rescue Therapies in the Treatment of Severe ARDS. *Respir Care*, 63(1), 92-101. doi:10.4187/respcare.05752
4. Allardet-Servent, J., Forel, J. M., Roch, A., Guervilly, C., Chiche, L., Castanier, M., Embriaco, N., Gainnier, M., & Papazian, L. (2009). FIO<sub>2</sub> and acute respiratory distress syndrome definition during lung protective ventilation. *Crit Care Med*, 37(1), 202-207, e204-206. doi:10.1097/CCM.0b013e31819261db
5. Amato, M. B., Meade, M. O., Slutsky, A. S., Brochard, L., Costa, E. L., Schoenfeld, D. A., Stewart, T. E., Briel, M., Talmor, D., Mercat, A., Richard, J. C., Carvalho, C. R., & Brower, R. G. (2015). Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 372(8), 747-755. doi:10.1056/NEJMsa1410639
6. Aoyama, H., Yamada, Y., & Fan, E. (2018). The future of driving pressure: a primary goal for mechanical ventilation? *J Intensive Care*, 6, 64. doi:10.1186/s40560-018-0334-4
7. Ashbaugh, D. G., Bigelow, D. B., Petty, T. L., & Levine, B. E. (1967). Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, 2(7511), 319-323.
8. Balzer, F., Menk, M., Ziegler, J., Pille, C., Wernecke, K. D., Spies, C., Schmidt, M., Weber-Carstens, S., & Deja, M. (2016). Predictors of survival in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): an observational study. *BMC Anesthesiol*, 16(1), 108. doi:10.1186/s12871-016-0272-4
9. Barbas, C. S., de Matos, G. F., Pincelli, M. P., da Rosa Borges, E., Antunes, T., de Barros, J. M., Okamoto, V., Borges, J. B., Amato, M. B., & de Carvalho, C. R. (2005). Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care*, 11(1), 18-28.
10. Bein, T., Grasso, S., Moerer, O., Quintel, M., Guerin, C., Deja, M., Brondani, A., & Mehta, S. (2016). The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med*, 42(5), 699-711. doi:10.1007/s00134-016-4325-4

11. Bellani, G., Laffey, J. G., Pham, T., Fan, E., Brochard, L., Esteban, A., Gattinoni, L., van Haren, F., Larsson, A., McAuley, D. F., Ranieri, M., Rubenfeld, G., Thompson, B. T., Wrigge, H., Slutsky, A. S., & Pesenti, A. (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. doi:10.1001/jama.2016.0291
12. Berkowitz, D. M., Danai, P. A., Eaton, S., Moss, M., & Martin, G. S. (2008). Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, *36*(6), 1803-1809. doi:10.1097/CCM.0b013e3181743eeb
13. Bernard, G. R., Artigas, A., Brigham, K. L., Carlet, J., Falke, K., Hudson, L., Lamy, M., Legall, J. R., Morris, A., & Spragg, R. (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. doi:10.1164/ajrccm.149.3.7509706
14. Biermann, A., & Geissler, A. (2016). [Cases and duration of mechanical ventilation in German hospitals : An analysis of DRG incentives and developments in respiratory medicine]. *Anaesthetist*, *65*(9), 663-672. doi:10.1007/s00101-016-0208-x
15. Brochard, L. (2014). Measurement of esophageal pressure at bedside: pros and cons. *Curr Opin Crit Care*, *20*(1), 39-46. doi:10.1097/MCC.0000000000000050
16. Brower, R. G., Lanken, P. N., MacIntyre, N., Matthay, M. A., Morris, A., Ancukiewicz, M., Schoenfeld, D., Thompson, B. T., Blood Institute, & ARDS Clinical Trials Network (2004). Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, *351*(4), 327-336. doi:10.1056/NEJMoa032193
17. Brower, R. G., Matthay, M. A., Morris, A., Schoenfeld, D., Thompson, B. T., & Wheeler, A. (2000). Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, *342*(18), 1301-1308.
18. Bruells, C. S., Rossaint, R., & Dembinski, R. (2012). [Ventilation in acute respiratory distress. Lung-protective strategies]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, *107*(8), 596-602. doi:10.1007/s00063-012-0130-1
19. Chew, M. S., Ihrman, L., Durning, J., Bergenzaun, L., Ersson, A., Unden, J., Ryden, J., Akerman, E., & Larsson, M. (2012). Extravascular lung water index improves the

- diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock. *Crit Care*, 16(1), R1.  
doi:10.1186/cc10599
20. Chiumello, D., Carlesso, E., Brioni, M., & Cressoni, M. (2016). Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Critical Care*, 20(1), 276. doi:10.1186/s13054-016-1446-7
  21. Chung, I. S., Park, M., Ko, J. S., Gwak, M. S., Kim, G. S., & Lee, S. K. (2012). Which score system can best predict recipient outcomes after living donor liver transplantation? *Transplant Proc*, 44(2), 393-395. doi:10.1016/j.transproceed.2012.01.064
  22. Combes, A., Hajage, D., Capellier, G., Demoule, A., Lavoue, S., Guervilly, C., Da Silva, D., Zafrani, L., Tirot, P., Veber, B., Maury, E., Levy, B., Cohen, Y., Richard, C., Kalfon, P., Bouadma, L., Mehdaoui, H., Beduneau, G., Lebreton, G., Brochard, L., Ferguson, N. D., Fan, E., Slutsky, A. S., Brodie, D., & Mercat, A. (2018). Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 378(21), 1965-1975. doi:10.1056/NEJMoa1800385
  23. Combes, A., Pesenti, A., & Ranieri, V. M. (2017). Fifty Years of Research in ARDS. Is Extracorporeal Circulation the Future of Acute Respiratory Distress Syndrome Management? *Am J Respir Crit Care Med*, 195(9), 1161-1170. doi:10.1164/rccm.201701-0217CP
  24. Craig, T. R., Duffy, M. J., Shyamsundar, M., McDowell, C., McLaughlin, B., Elborn, J. S., & McAuley, D. F. (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. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b43050
  25. Del Bufalo, C., Morelli, A., Bassein, L., Fasano, L., Quarta, C. C., Pacilli, A. M., & Gunella, G. (1995). Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II. *Respir Care*, 40(10), 1042-1047.
  26. Del Sorbo, L., Ranieri, V. M., & Ferguson, N. D. (2016). The Berlin definition met our needs: yes. *Intensive Care Med*, 42(5), 643-647. doi:10.1007/s00134-016-4286-7
  27. Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen (2017). S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. 1. Auflage. Abgerufen von [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-0211\\_S3\\_Invasive\\_Beatmung\\_2017-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0211_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf) (zuletzt abgerufen am 30.05.2019)

28. Force, The Definition Task, Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., & Slutsky, A. S. (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, *307*(23), 2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
29. Gattinoni, L., & Quintel, M. (2016). How ARDS should be treated. *Crit Care*, *20*, 86. doi:10.1186/s13054-016-1268-7
30. Gattinoni, L., Tonetti, T., & Quintel, M. (2017). Regional physiology of ARDS. *Crit Care*, *21*(Suppl 3), 312. doi:10.1186/s13054-017-1905-9
31. Guerin, C., & Papazian, L. (2017). Opening pressures in ARDS. *Intensive Care Med*, *43*(5), 702-704. doi:10.1007/s00134-017-4767-3
32. Guerin, C., Papazian, L., Reignier, J., Ayzac, L., Loundou, A., & Forel, J. M. (2016). Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care*, *20*(1), 384. doi:10.1186/s13054-016-1556-2
33. Guerin, C., Reignier, J., Richard, J. C., Beuret, P., Gacouin, A., Boulain, T., Mercier, E., Badet, M., Mercat, A., Baudin, O., Clavel, M., Chatellier, D., Jaber, S., Rosselli, S., Mancebo, J., Sirodot, M., Hilbert, G., Bengler, C., Richecoeur, J., Gainnier, M., Bayle, F., Bourdin, G., Leray, V., Girard, R., Baboi, L., & Ayzac, L. (2013). Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, *368*(23), 2159-2168. doi:10.1056/NEJMoa1214103
34. Harlaching, München Klinik (2019). Internistische Intensivstation - Harlaching > Klinik München. Abgerufen von <https://www.muenchen-klinik.de/krankenhaus/harlaching/lunge-magen-darm-innere-organe/pneumologie-gastroenterologie-intensivmedizin-beatmungsmedizin/diagnostik-behandlung/internistische-intensivstation-beatmungsmedizin/> (abgerufen am 16.06.2019)
35. Henderson, W. R., Chen, L., Amato, M. B. P., & Brochard, L. J. (2017). Fifty Years of Research in ARDS. Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, *196*(7), 822-833. doi:10.1164/rccm.201612-2495CI
36. Huber, W., Henschel, B., Schmid, R. M., & Haller, B. (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. doi:10.1007/s00134-015-3819-9

37. Huber, W., Höllthaler, J., Schuster, T., Umgelter, A., Franzen, M., Saugel, B., Cordemans, C., Schmid, R. M., & Malbrain, M. (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. doi:10.1371/journal.pone.0103854
38. Jia, Z., Liu, X., & Liu, Z. (2017). [Evaluation value of oxygenation index of mechanical ventilation on the prognosis of patients with ARDS: a retrospective analysis with 228 patients]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 29(1), 45-50. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.010
39. Kangelaris, K. N., Calfee, C. S., May, A. K., Zhuo, H., Matthay, M. A., & Ware, L. B. (2014). Is there still a role for the lung injury score in the era of the Berlin definition ARDS? *Ann Intensive Care*, 4(1), 4.
40. Kaufman, D. P., & Dhamoon, A. S. (2018). Physiology, Oxyhemoglobin Dissociation Curve *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.
41. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13(10), 818-829.
42. Knaus, W. A., Zimmerman, J. E., Wagner, D. P., Draper, E. A., & Lawrence, D. E. (1981). APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*, 9(8), 591-597.
43. Laffey, J. G., Bellani, G., Pham, T., Fan, E., Madotto, F., Bajwa, E. K., Brochard, L., Clarkson, K., Esteban, A., Gattinoni, L., van Haren, F., Heunks, L. M., Kurahashi, K., Laake, J. H., Larsson, A., McAuley, D. F., McNamee, L., Nin, N., Qiu, H., Ranieri, M., Rubinfeld, G. D., Thompson, B. T., Wrigge, H., Slutsky, A. S., & Pesenti, A. (2016). Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med*, 42(12), 1865-1876. doi:10.1007/s00134-016-4571-5
44. Lee, H., Shon, Y. J., Kim, H., Paik, H., & Park, H. P. (2014). Validation of the APACHE IV model and its comparison with the APACHE II, SAPS 3, and Korean SAPS 3 models for the prediction of hospital mortality in a Korean surgical intensive care unit. *Korean J Anesthesiol*, 67(2), 115-122. doi:10.4097/kjae.2014.67.2.115
45. Maca, J., Jor, O., Holub, M., Sklienka, P., Bursa, F., Burda, M., Janout, V., & Sevcik, P. (2017). Past and Present ARDS Mortality Rates: A Systematic Review. *Respir Care*, 62(1), 113-122. doi:10.4187/respcare.04716

46. Mauri, T., Yoshida, T., Bellani, G., Goligher, E. C., Carreaux, G., Rittayamai, N., Mojoli, F., Chiumello, D., Piquilloud, L., Grasso, S., Jubran, A., Laghi, F., Magder, S., Pesenti, A., Loring, S., Gattinoni, L., Talmor, D., Blanch, L., Amato, M., Chen, L., Brochard, L., & Mancebo, J. (2016). Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med*, 42(9), 1360-1373.  
doi:10.1007/s00134-016-4400-x
47. Moreno, R., Vincent, J. L., Matos, R., Mendonca, A., Cantraine, F., Thijs, L., Takala, J., Sprung, C., Antonelli, M., Bruining, H., & Willatts, S. (1999). The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med*, 25(7), 686-696.
48. Murray, J. F., Matthay, M. A., Luce, J. M., & Flick, M. R. (1988). An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 138(3), 720-723.
49. Ortiz, R. M., Cilley, R. E., & Bartlett, R. H. (1987). Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric respiratory failure. *Pediatr Clin North Am*, 34(1), 39-46.
50. Papazian, L., Forel, J. M., Gacouin, A., Penot-Ragon, C., Perrin, G., Loundou, A., Jaber, S., Arnal, J. M., Perez, D., Seghboyan, J. M., Constantin, J. M., Courant, P., Lefrant, J. Y., Guerin, C., Prat, G., Morange, S., & Roch, A. (2010). Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 363(12), 1107-1116.  
doi:10.1056/NEJMoa1005372
51. Peek, G. J., Mugford, M., Tiruvoipati, R., Wilson, A., Allen, E., Thalanany, M. M., Hibbert, C. L., Truesdale, A., Clemens, F., Cooper, N., Firmin, R. K., & Elbourne, D. (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.  
doi:10.1016/S0140-6736(09)61069-2
52. Phillips, C. R., Chesnutt, M. S., & Smith, S. M. (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. doi:10.1097/01.Ccm.0000295314.01232.Be

53. Phua, J., Stewart, T. E., & Ferguson, N. D. (2008). Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. *Crit Care Med*, *36*(10), 2912-2921. doi:10.1097/CCM.0b013e31817d20bd
54. Rezoagli, E., Fumagalli, R., & Bellani, G. (2017). Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*, *5*(14), 282. doi:10.21037/atm.2017.06.62
55. Sahetya, S. K., Goligher, E. C., & Brower, R. G. (2017). Fifty Years of Research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, *195*(11), 1429-1438. doi:10.1164/rccm.201610-2035CI
56. Sakka, S. G., Klein, M., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2002). Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*, *122*(6), 2080-2086. doi:10.1378/chest.122.6.2080
57. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Cooper-Smith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
58. Harlaching, München Klinik (2019). Aufgerufen von <https://www.klinikum-muenchen.de/krankenhaus/harlaching/> (zuletzt abgerufen am 16.06.2019)
59. Tagami, T., Nakamura, T., Kushimoto, S., Tosa, R., Watanabe, A., Kaneko, T., Fukushima, H., Rinka, H., Kudo, D., Uzu, H., Murai, A., Takatori, M., Izumino, H., Kase, Y., Seo, R., Takahashi, H., Kitazawa, Y., Yamaguchi, J., Sugita, M., Kuroki, Y., Kanemura, T., Morisawa, K., Saito, N., Irahara, T., & Yokota, H. (2014). Early-phase changes of extravascular lung water index as a prognostic indicator in acute respiratory distress syndrome patients. *Annals of intensive care*, *4*, 27-27. doi:10.1186/s13613-014-0027-7
60. Tallgren, M., Backlund, M., & Hynninen, M. (2009). Accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring in clinical practice. *Acta Anaesthesiol Scand*, *53*(1), 39-45. doi:10.1111/j.1399-6576.2008.01825.x
61. Talmor, D., Sarge, T., Malhotra, A., O'Donnell, C. R., Ritz, R., Lisbon, A., Novak, V., & Loring, S. H. (2008). Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*, *359*(20), 2095-2104. doi:10.1056/NEJMoa0708638

62. Thompson, B. T., Chambers, R. C., & Liu, K. D. (2017). Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 377(6), 562-572. doi:10.1056/NEJMra1608077
63. Unertl, K., & Kottler, B. M. (1997). [Prognostic scores in intensive care]. *Anaesthetist*, 46(6), 471-480. doi:10.1007/s001010050426
64. Villar, J., Sulemanji, D., & Kacmarek, R. M. (2014). The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? *Curr Opin Crit Care*, 20(1), 3-9. doi:10.1097/MCC.0000000000000057
65. Vincent, J. L., de Mendonca, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., Sprung, C. L., Colardyn, F., & Blecher, S. (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.
66. Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (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.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CT-Bild der Lunge eines Patienten mit schwerem ARDS (Quelle: eigenes Material, 2018)	9
Abbildung 2: Patientin mit schwerem ARDS in Bauchlage, mit vv-ECMO (Quelle: eigenes Material, 2018)	14
Abbildung 3: Analysen 28-Tage-Mortalität 1. Tag; alle Patienten: nur APACHE II prädiktiv	39
Abbildung 4: Tag 1, alle Patienten: Hb-Wert und Sauerstoffgehalt signifikant	39
Abbildung 5: Tag 1, alle Patienten: Driving Pressure und Driving Pressure/Sauerstoffgehalt prädiktiv	40
Abbildung 6: 1. Tag nur pulmonale Indikation: APACHE-II prädiktiv	41
Abbildung 7: Tag 1, pulmonale Indikation: weder Hb-Wert noch Sauerstoffgehalt signifikant	41
Abbildung 8: Tag 1, pulmonales ARDS: Driving Pressure und Driving Pressure/Sauerstoffgehalt prädiktiv	42
Abbildung 9: 2. Tag; alle Patienten; alle Parameter prädiktiv	43
Abbildung 10: Tag 2, alle Patienten: kein Parameter signifikant	44
Abbildung 11: Tag 2, alle Patienten: alle Parameter prädiktiv.	45
Abbildung 12: 2. Tag; nur pulmonale Indikation: Nur APACHE-II und OI prädiktiv	46
Abbildung 13: Tag 2, nur pulmonale Genese: keine signifikanten Werte	46
Abbildung 14: Tag 2, nur pulmonales ARDS: ähnliches Bild wie bei Wertung aller Patienten	47
Abbildung 15: 3. Tag; alle Patienten: Nur noch APACHE-II prädiktiv	48
Abbildung 16: Tag 3, alle Patienten: keine Signifikanzen	48
Abbildung 17: Tag 3, alle Patienten: keine Werte signifikant	49
Abbildung 18: 3. Tag; nur pulmonale Indikation: Nur APACHE-II prädiktiv	50
Abbildung 19: Tag 3, nur pulmonales ARDS: keine signifikanten Werte	51
Abbildung 20: Tag 3, nur pulmonales ARDS: keine signifikanten Werte	52
Abbildung 21: 4. Tag; alle Patienten: Nur noch APACHE-II prädiktiv; SOFA schwach	53
Abbildung 22: Tag 4, alle Patienten: keine signifikanten Werte	53
Abbildung 23: Tag 4, alle Patienten: keine signifikanten Werte	54
Abbildung 24: 4. Tag; nur pulmonale Indikation: Kein Parameter prädiktiv	55
Abbildung 25: Tag 4, nur pulmonales ARDS: keine signifikanten Werte	55

Abbildung 26: Tag 4, nur pulmonales ARDS: keine signifikanten Werte \_\_\_\_\_ 56

Abbildung 27: Übersichtstabelle der Ergebnisse Parametergruppen 1-3 bei allen Patienten \_ 57

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Murray-Score \_\_\_\_\_ 26

Tabelle 2: APACHE II-Score \_\_\_\_\_ 28

Tabelle 3: APACHE II - Zusatzpunkte nach Lebensjahren \_\_\_\_\_ 29

Tabelle 4: Mortalitätsrate (%) in Abhängigkeit des APACHE II-Score-Wertes (Knaus et al., 1985) \_\_\_\_\_ 30

Tabelle 5: SOFA-Score \_\_\_\_\_ 31

Tabelle 6: Charakteristika des Patientenkollektivs und Werte Tag 1 (n=100) \_\_\_\_\_ 36

### 7.3 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid als Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar bedanken, an dessen Klinik ich meine Doktorarbeit erstellen durfte.

Mein aufrichtiger Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Huber als meinem Doktorvater für die Bereitstellung des Themas und seine vorbildliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Aufgrund seines viel zu frühen und überraschenden Todes wurde es notwendig, einen neuen Doktorvater für den Abschluss meiner Dissertation zu suchen. PD Dr. med. Tobias Lahmer hat sich mir prompt unterstützend zur Seite gestellt und diese Funktion übernommen. Hierfür gilt ihm mein ganz besonderer Dank.

Herrn Dr. Franz Nickels danke ich herzlich für die umfassende Betreuung dieser Arbeit. Er stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite, motivierte mich und hatte immer ein offenes Ohr für meine Anliegen und fachlichen Fragen. Sein überaus fundiertes Fachwissen war mir eine immense Hilfe.

Herrn Dr. med. Claus Peckelsen, dem ehemaligen Oberarzt der Internistischen Intensivstation des Klinikum München Harlaching, gilt mein besonderer Dank für die freundliche Hilfestellung bei der Vermittlung des Promotionsthemas. Zudem durfte ich meine Weiterbildung als Intensivmediziner unter seiner Obhut verbringen und verdanke ihm eine fundierte Ausbildung in dem weiten Feld der Intensivmedizin.

Ein herzliches Dankeschön auch an Frau Birgit Waschulzik vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München für die freundliche und prompte Beratung bei allen statistischen Fragestellungen.

Danken möchte ich auch meiner Familie, die mir immer den Rücken freigehalten hat, damit ich neben der Arbeit in der Klinik die Zeit finden konnte, um die Daten für diese Arbeit zu sammeln, einzugeben, interpretieren und schreiben zu können.