

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie  
der Philipps-Universität Marburg  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
GmbH, Standort Marburg

**Die Bedeutung der extrakorporalen Membranoxygenierung  
im Vergleich mit konventionellen Beatmungsstrategien in  
der Therapie des akuten Lungenversagens (ARDS)**

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der  
Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

**Sebastian Stephan**

aus Essen

Marburg 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am 30.04.2009.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

<b><u>Dekan:</u></b>	Prof. Dr. med. Matthias Rothmund
<b><u>Referent:</u></b>	PD Dr. med. Martin Max
<b><u>Korreferent:</u></b>	PD Dr. med. Carola Seifart

**Gewidmet**  
**meinen Eltern in großer Dankbarkeit für die**  
**immerwährende bedingungslose emotionale und fachliche**  
**Unterstützung**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>7</b>
1.1	Historische Perspektive und Definition.....	7
1.2	Epidemiologie .....	9
1.2.1	Inzidenz .....	9
1.2.2	Outcome .....	10
1.3	Ätiologie und Pathogenese.....	10
1.3.1	Frühstadium (exsudative Phase) .....	11
1.3.2	Spätstadium (proliferative Phase).....	12
1.3.3	Pathophysiologische Befunde und klinisches Erscheinungsbild.....	13
1.4	Therapeutische Konzepte zur Behandlung des ARDS .....	14
1.4.1	Maschinelle Ventilation .....	14
1.4.2	Adjunktive Therapieverfahren.....	17
1.5	Gegenstand und Ziel der vorliegenden Arbeit .....	23
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>25</b>
2.1	Patienten.....	25
2.2	Erfasste Parameter bzw. Kenngrößen .....	26
2.2.1	Allgemeine Daten .....	26
2.2.2	Verlaufsdaten .....	26
2.3	Definition von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock ...	28
2.4	Definition der Organversagen.....	29
2.5	Statistische Methoden .....	31

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>32</b>
<b>3.1</b>	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>32</b>
3.1.1	Patientencharakteristika	32
3.1.2	Auslösende Grunderkrankungen	33
3.1.3	Überlebensraten bei verschiedenen auslösenden Grunderkrankungen	34
3.1.4	Organversagen	35
<b>3.2</b>	<b>ECMO vs. non-ECMO</b>	<b>36</b>
3.2.1	Überlebensraten bei verschiedenen Therapieansätzen	36
3.2.2	Patientencharakteristika	37
3.2.3	Organversagen	38
3.2.4	Vergleich klinischer Parameter zum Aufnahmezeitpunkt	38
3.2.5	Substitution von Blutprodukten	42
<b>3.3</b>	<b>Überlebende vs. Verstorbene</b>	<b>43</b>
3.3.1	Überlebensrate des Gesamtkollektivs	43
3.3.2	Patientencharakteristika	43
3.3.3	Organversagen	44
3.3.4	Vergleich klinischer Parameter zum Aufnahmezeitpunkt	45
3.3.5	Substitution von Blutprodukten	49
<b>3.4</b>	<b>Veränderung klinischer Parameter nach Anschluss an die extrakorporale Membranoxygenierung im Vergleich Überlebender und Verstorbener</b>	<b>50</b>
3.4.1	Beatmungsparameter	50
3.4.2	Gasaustauschparameter	52
3.4.3	Hämodynamische Funktionsparameter	55
3.4.4	Nieren- und Leberfunktionsparameter sowie Serum- elektrolyte	56
3.4.5	Blutbild und Entzündungsparameter	58
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>60</b>
<b>4.1</b>	<b>Überlebensraten</b>	<b>60</b>

4.1.1	Überlebensrate des Gesamtkollektivs .....	60
4.1.2	Überlebensrate bei Patienten mit ECMO-Behandlung .....	63
4.1.3	Überlebensraten im Vergleich ECMO vs. non-ECMO .....	65
4.1.4	Auslösende Grunderkrankungen .....	66
<b>4.2</b>	<b>Vergleich ECMO vs. non-ECMO .....</b>	<b>68</b>
4.2.1	Patientencharakteristika im Vergleich der Therapiegruppen ...	68
4.2.2	Vergleich lungenphysiologischer Parameter zum Aufnahmezeitpunkt zwischen ECMO und non-ECMO Patienten .....	69
<b>4.3</b>	<b>Vergleich Überlebende vs. Verstorbene .....</b>	<b>70</b>
4.3.1	Patientencharakteristika im Vergleich Überlebender und Verstorbener .....	70
4.3.2	Vergleich lungenphysiologischer Parameter zwischen Überlebenden und Verstorbenen zum Aufnahmezeitpunkt .....	71
<b>4.4</b>	<b>Veränderung klinischer Parameter im Vergleich Überlebender und Verstorbener nach Anschluss an die extrakorporale Membranoxygenierung.....</b>	<b>73</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>83</b>
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	83
7.2	Abbildungsverzeichnis .....	85
7.3	Curriculum Vitae .....	86
7.4	Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	88
7.5	Danksagung.....	89
7.6	Ehrenwörtliche Erklärung .....	90

# 1 Einleitung

## 1.1 Historische Perspektive und Definition

Im Jahre 1967 beschrieben Ashbaugh und seine Mitarbeiter erstmalig bei zwölf beatmeten Patienten ein schweres respiratorisches Versagen unterschiedlicher Genese mit progredient verlaufender respiratorischer Insuffizienz, schwerer Dyspnoe, sauerstoffrefrakträrer Zyanose, reduzierter Lungencompliance und diffusen alveolären Infiltrationen im Röntgenbild des Thorax [1]. Zur Beschreibung dieses Symptomenkomplexes wählten die Autoren den Namen "acute respiratory distress syndrom" (ARDS). Allerdings war die Namensgebung alleine nicht ausreichend, denn durch das Fehlen einer einheitlichen Definition zur systematischen Einteilung der Patienten und zur Durchführung von Studien entstanden in der Folge viele Kontroversen. Demzufolge war es nur schwer möglich, die Wirksamkeit verschiedener therapeutischer Ansätze zu evaluieren. Es musste eine allgemeingültige Definition entwickelt werden. Ein erster Schritt gelang 1988 durch Murray und Mitarbeiter [53]. Sie entwarfen ein vier Punkte Score-System zur Bestimmung der Schwere und der Progression der Lungenschädigung. Ein ARDS konnte nun von leichteren respiratorischen Störungen abgegrenzt werden. Dieses Score-System bildete die Grundlage für die spätere Definition des ARDS der American – European Consensus Conference.

Das American – European Consensus Conference Comittee entwickelte 1994 eine mittlerweile allgemein akzeptierte Definition des ARDS [7]. Auch die Consensus Definition berücksichtigt die Variabilität der Schwere der Lungenschädigung. Auf Grundlage des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes wird zwischen ARDS und leichteren pulmonalen Funktionsstörungen unterschieden. Zur Diagnose des ARDS werden

zusätzlich zu dem akuten Beginn und der klinischen Symptomatik (Dyspnoe, Zyanose) die in der Tabelle 1 aufgeführten Kriterien verlangt.

Zur Differenzierung der Patienten mit einem respiratorischen Versagen verwendet man den Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) und der inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ ).

Nach dieser Definition spricht man von ALI (acute lung injury) bei einem Quotienten  $\leq 300$ . Ein ARDS liegt bei einem Quotienten  $\leq 200$  vor und entspricht somit einer schwereren Lungenschädigung.

Ein großer Vorteil der Consensus Definition ist die Einfachheit, welche eine breite klinische Anwendung ermöglicht. Dadurch werden klinische Studien und ihre Ergebnisse besser vergleichbar und die Kontroversen um die Inzidenz, die Möglichkeiten der Prophylaxe und geeigneter Therapieansätze können geklärt werden. Diese Einfachheit beinhaltet allerdings auch Nachteile, denn es werden wichtige, das Überleben beeinflussende Faktoren nicht berücksichtigt. Dies sind vor allem die auslösende Grundkrankheit, die Form der maschinellen Beatmung und die Tatsache, ob zusätzliche Organdysfunktionen bestehen. Die Bedeutung dieser Faktoren beschreibt eine Studie aus dem Jahre 1985. Dort wurden nur etwa 16 % aller Todesfälle bei ARDS durch die respiratorische Insuffizienz verursacht. Die Mehrzahl der Todesfälle standen im Zusammenhang mit einer Sepsis und begleitenden, extrapulmonalen Organdysfunktionen [51]. Aufgrund der Kritik an der Consensus Conference Definition wird zurzeit die Entwicklung einer verbesserten Definition angestrebt.

Tabelle 1: Kriterien des akuten Lungenversagens (ALI und ARDS) nach den Empfehlungen der American-European Consensus Conference on ARDS

	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Gasaustausch</b>	<b>Röntgen-thorax</b>	<b>PCWP</b>
<b>ALI</b>	<b>Akuter Beginn</b>	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{mmHg}$ (unabhängig vom PEEP)	<b>Bilaterale Infiltrate</b>	$\leq 18 \text{mmHg}$ , oder kein klinischer Hinweis auf LVI
<b>ARDS</b>	<b>Akuter Beginn</b>	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{mmHg}$ (unabhängig vom PEEP)	<b>Bilaterale Infiltrate</b>	$\leq 18 \text{mmHg}$ , oder kein klinischer Hinweis auf LVI

ALI=acute lung injury; ARDS=acute respiratory distress syndrome;  $\text{PaO}_2$ =arterieller Sauerstoffpartialdruck;  $\text{FiO}_2$ =inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PEEP=positiver endexpiratorischer Atemwegsdruck; LVI=linksventrikuläre Herzinsuffizienz; PCWP=pulmonalkapillärer Verschlussdruck

## 1.2 Epidemiologie

### 1.2.1 Inzidenz

Angaben zur Inzidenz des ARDS weisen eine hohe Schwankungsbreite auf. Dies liegt vor allem an dem langzeitigen Fehlen einer einheitlichen Definition und einer Vielzahl unterschiedlicher Studiendesigns.

Deutlich zu sehen ist dies an einer ersten Untersuchung der amerikanischen Gesundheitsbehörde aus dem Jahre 1977. Bei einer Schätzung ging man hier von einer Inzidenz von 75 Patienten pro 100,000 Einwohnern aus [30]. Diese Zahl war im Vergleich zu späteren Studien sehr hoch. So fand sich 1995 im Staat Utah eine Inzidenz von 4,8 bis 8,3 ARDS Fällen pro 100,000 Einwohnern [70]. Bei einer anderen Untersuchung in Berlin betrug die Inzidenz 3 ARDS Fälle pro 100,000 Einwohnern [41].

Bei neueren Studien wurde die Consensus Conference Definition angewendet. Aber auch hier waren die Ergebnisse uneinheitlich. Die berichteten Inzidenzen schwankten weiterhin zwischen 13,5 und 58,7 ARDS Fällen pro 100,000 Einwohnern [9, 45, 62].

Im Jahre 2004 wurden die Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie veröffentlicht. Sie berücksichtigte 463 Patienten auf insgesamt 78 Intensivstationen. Eines ihrer Ziele war insbesondere der Gewinn neuer Erkenntnisse über die Epidemiologie des respiratorischen Versagens. Die Autoren fanden, dass 7% aller Intensivpatienten an ALI oder ARDS litten. Von den Intensivpatienten, bei denen eine Beatmung über mehr als 24 Stunden nötig war, wiesen sogar 16% ein ALI oder ARDS auf [13].

### **1.2.2 Outcome**

Analog zu den vielfältigen und kontroversen Angaben über die Inzidenz des ARDS schwanken in der Literatur auch die Angaben über die Letalität. Die Zahlen bewegen sich zwischen 10% und 90%. Eine besondere Rolle spielt hierbei die das ARDS auslösende Grunderkrankung. Die Letalität des ARDS im Rahmen eines septischen Prozesses wird in den meisten Studien wesentlich höher angegeben als die Letalität bei ARDS anderer Genese insbesondere nach Lungenkontusion und Trauma. Deutlich wird dies bei einer Studie aus dem Jahre 1990, in der man eine Letalität von 90 % bei einem ARDS im Zusammenhang mit einer Sepsis sah, aber nur eine Letalität von 10 %, wenn das ARDS durch eine Fettembolie ausgelöst wurde [74]. In mehreren neueren Studien konnten die höchsten Überlebensraten bei ARDS im Rahmen eines Polytraumas erzielt werden [31, 43, 71].

Die Gesamtlealität liegt in der Literatur zwischen 40 % und 60 %, wobei in den neueren Studien eher eine Tendenz zu niedrigeren Zahlen besteht [9, 31, 62]. In einer Studie der Universität Aachen aus dem Jahr 2004 konnte sogar eine Letalität von nur 25% beschrieben werden [31].

### **1.3 Ätiologie und Pathogenese**

Das ARDS ist kein Krankheitsbild sui generis, sondern es ist die pathophysiologische Endstrecke ganz unterschiedlicher Erkrankungen. Potentiell kann sich im Verlauf jeder schweren Erkrankung ein Organversagen der Lunge entwickeln. Ein Großteil der ARDS Fälle lässt sich allerdings auf Pneumonie, Polytrauma, Aspiration und Sepsis zurückführen. Diese sind als die wesentlichen Ursachen anzusehen [19, 57].

Dabei werden direkte (pulmonale) und indirekte (extrapulmonale) Schädigungen der Lunge voneinander unterschieden.

- **Direkte Lungenschädigung (pulmonal)**

Häufige Ursachen für direkte Lungenschädigungen sind Pneumonie, Aspiration von Mageninhalt, Fettembolien, Beinahe-Ertrinken und Thoraxtrauma mit Lungenkontusion.

- **Indirekte Lungenschädigung (extrapulmonal)**

Als wichtigste Auslöser für die indirekte Lungenschädigung werden Sepsis, schweres Trauma mit Schock, und akute Pankreatitis angegeben.

Unabhängig von dem auslösenden Ereignis, bzw. der zugrunde liegenden Erkrankung laufen in der Lunge weitgehend einheitliche pathophysiologische und pathobiochemische Vorgänge ab.

Diese werden in zwei Phasen eingeteilt. Man unterscheidet eine frühe, exsudative Phase und eine späte, proliferative Phase. Beide gehen jeweils mit charakteristischen elektronenmikroskopischen und pathophysiologischen Befunden einher.

### **1.3.1 Frühstadium (exsudative Phase)**

Dieses Stadium ist gekennzeichnet durch einen inflammatorischen Prozess mit Epithel- und Endothelläsionen, welche zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäßwände („capillary leak“) führen. Dadurch kommt es zum Einstrom von proteinreicher Flüssigkeit, Erythrozyten, Leukozyten und Fibrin ins Lungeninterstitium und den Alveolarraum. Durch intraalveoläre Fibrinablagerungen entstehen die sog. „hyalinen Membranen“ [42]. Zusätzlich zu den intraalveolären Exsudationen kommt es durch die Endothelschädigung zu einer Mikrozirkulationsstörung mit Mikrothrombosierung im Bereich der kleineren Blutgefäße der Lunge.

Der Gasaustausch wird in diesem Stadium durch mehrere Faktoren beeinträchtigt:

- Verlängerung der Diffusionsstrecke durch Einlagerung von Ödemflüssigkeit ins pulmonale Interstitium
- Verminderung der Surfactantproduktion durch Schädigung der pulmonalen Typ II Zellen mit der Folge eines Alveolarkollaps [29]
- Entwicklung eines Lungenödems mit intraalveolären Fibrinablagerungen
- Mikrothrombosierungen im Bereich der pulmonalkapillären Strombahn

Nach dem akuten Stadium des ARDS wird bei einigen Patienten ein unkomplizierter Verlauf beobachtet, der durch schnelle Regeneration der Lungenfunktion und fehlende Spätfolgen gekennzeichnet ist. Bei anderen lässt sich histologisch nach fünf bis sieben Tagen die Spätphase des ARDS beobachten [2].

### **1.3.2 Spätstadium (proliferative Phase)**

In dieser Phase kommt es durch die Ansammlung von mesenchymalen Zellen und deren Produkten zur fibroproliferativen Umwandlung der pulmonalen Strukturen. Man findet eine Verdickung von Endothel, Epithel und Interstitium durch Fibrosierung und Zellproliferation. Die Fibrosierung führt zu folgenden pathophysiologischen Veränderungen:

- Abnahme der pulmonalen Compliance

- Verlängerung der Diffusionsstrecke durch Fibrosierung mit konsekutiver Oxygenierungsstörung
- Anstieg des Lungengefäßwiderstands mit Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks

Ein großes Problem in dieser Phase sind pulmonale und extrapulmonale Infektionen, welche mehr noch als die Oxygenierungsstörung das Überleben bestimmen. Daher ist der histologische Befund einer fibrosierenden Alveolitis mit einer erhöhten Letalität verbunden [47].

### **1.3.3 Pathophysiologische Befunde und klinisches Erscheinungsbild**

Patienten mit ARDS steht nur noch ein reduzierter Teil der Lungenoberfläche zum Gasaustausch zur Verfügung. Dabei sind nicht alle Areale gleichmäßig betroffen. Die typischen Verdichtungen treten oft vor allem in den abhängigen Lungenabschnitten auf [23]. Bei schweren ARDS Fällen beträgt das Lungenvolumen nur noch 20-30% der ursprünglichen Gasaustauschfläche. Die Perfusion kollabierter, nicht belüfteter Alveolen bezeichnet man als intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt der die wesentliche Ursache der zum Teil schweren Hypoxämie darstellt. Auch durch die Gabe von hohen inspiratorischen Sauerstofffraktionen lässt sich diese Störung nur bedingt verbessern, da sie zu keiner Zunahme der Belüftung atelektatischer Lungeareale und damit auch zu keiner Abnahme der aus ihnen stammenden venösen Beimischung führt.

Das klinische Bild des ARDS ist geprägt durch Dyspnoe, Tachypnoe und in schwereren Fällen Zyanose. Als charakteristische, radiologische Befunde sieht man bilaterale, alveoläre Infiltrate. Im weiteren Verlauf kann das typische Bild der „weißen Lunge“ entstehen, wenn die Infiltrate konfluieren und in der Röntgenaufnahme die gesamte Lunge verschatten.

## **1.4 Therapeutische Konzepte zur Behandlung des ARDS**

Die Suche nach einer effektiven Therapie des ARDS stellt seit seiner Erstbeschreibung immer noch eine große Herausforderung dar. Die Schwierigkeiten liegen einerseits in der Komplexität des Syndroms und den vielfältigen auslösenden Ursachen. Andererseits gibt es nur wenige große, randomisierte, prospektive Studien, die die Evaluation und den Vergleich der klinischen Wirksamkeit verschiedenen Therapieansätze erlauben. Außerdem gab es eine Reihe von zunächst viel versprechenden experimentellen Therapieversuchen, deren gute Ergebnisse sich aber in großen klinischen Studien nicht wiederholen ließen.

Der wesentliche Grundpfeiler in der Therapie des ARDS ist nach wie vor die maschinelle Beatmung. Dabei steht zunächst meist das Ziel einer ausreichenden Oxygenierung im Mittelpunkt. Allerdings haben Untersuchungen der letzten Jahre nahe gelegt, dass die Vermeidung beatmungsabhängiger Lungenschäden und nicht die Oxygenierung entscheidend für das Behandlungsergebnis ist und daher das vorrangige Therapieziel sein sollte.

### **1.4.1 Maschinelle Ventilation**

Anfangs wurde die maschinelle Ventilation im volumenkontrollierten Modus mit großen Tidalvolumina (12-15 ml/kg Körpergewicht), hoher inspiratorischer Sauerstoffkonzentration ( $FiO_2$ ) und niedrigen positiven endexpiratorischen Drücken (PEEP) durchgeführt, um so eine Optimierung der Oxygenierung zu erreichen. Studien sowohl an lungengesunden Probanden [5], als auch an Patienten mit ARDS [69], ergaben bei Anwendung einer solchen Beatmung zunächst eine Verbesserung der Oxygenierung und eine Abnahme der Atelektasen. Spätere Untersuchungen zeigten jedoch, dass dieses Beatmungskonzept für die Therapie des ARDS eher kontraproduktiv ist, da es bei dauerhafter Anwendung zu einer Schädigung der Lunge durch Überblähung des reduzierten Lungenvolumens kommt [14, 36, 49]. In tierexperimentellen

Untersuchungen wurde belegt, dass große Tidalvolumina mit konsekutiv hohen Atemwegsdrücken zu Pneumothoraces, Mediastinal- und Hautemphysemen und einem dem ARDS ähnlichen Krankheitsbild führen können. Diese beatmungs-assoziierten Lungenschäden werden als VALI bezeichnet (Ventilator-Associated Lung Injury). Bei ihrer Entstehung scheinen mehrere biochemische und biophysikalische Mechanismen eine Rolle zu spielen. Dies sind insbesondere die Überdehnung von gesunden Alveolen durch hohe Atemwegsdrücke (Barotrauma) und Schäden an den Alveolen bedingt durch große Atemzugvolumina (Volutrauma). Zusätzlich kommt es bei hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen zur Bildung von Resorptionsatelektasen und toxischen Sauerstoffradikalen. Diese Veränderungen sind besonders gravierend wenn bereits Lungenschäden vorliegen.

Die heutige Therapie des ARDS richtet sich nach den Prinzipien, welche Stewart und Slutsky 1995 in einer einprägsamen Formel beschrieben haben[67]:

P<sup>2</sup>R<sup>2</sup> = „Protect the ventilated lung; Prevent oxygen toxicity;

Recruit the infiltrated, atelectatic and consolidated lung;

Reduce the anatomic and alveolar dead space”.

Dementsprechend bevorzugt man heute eine Beatmung mit kleinen Atemzugvolumina und niedrigen Atemwegsdrücken.

Der positive Effekt auf das Überleben der Patienten unter diesem Therapieregime konnte erstmals im Jahre 1994 in einer prospektiven Studie belegt werden [32]. In Kombination mit einer permissiven Hyperkapnie konnten deutlich niedrigere Überlebensraten erzielt werden als durch den APACHE II-Score vorausgesagt worden waren.

Diese Ergebnisse wurden vom ARDS Network in einer großen Multicenterstudie im Jahre 2000 überprüft [55]. Die 28-Tage-Mortalität war 39,8 % in der Gruppe, welche mit traditionellen Atemzugvolumen (12 ml/kg KG) behandelt wurden. Demgegenüber stand eine Mortalitätsrate von 31,0 % in der Gruppe, bei denen das Atemzugvolumen auf 6 ml/kgKG reduziert worden war. Diese Entdeckung war von herausragender Bedeutung für die zukünftigen Beatmungsstrategien und zeigte, dass eine lungenprotektive Beatmung die Letalität des ARDS senken konnte.

Ein weiterer Fortschritt gelang durch die Erkenntnis, dass die Wiederherstellung eines physiologischen  $\text{PaCO}_2$  nicht im Vordergrund steht. In schweren Fällen ist es aufgrund der Limitierung von Atemwegsspitzen- und Atemzugvolumen nicht möglich, einen Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes zu verhindern. Die ursprüngliche Befürchtung, durch eine Hyperkapnie würden es zu unerwünschten, noch zusätzlich schädigenden Nebenwirkungen kommen, bestätigte sich nicht und es wurde möglich, die lungenprotektive Beatmung mit kleineren Atemzugvolumina und niedrigeren Atemwegsdrücken anzuwenden [48]. Durch diese sogenannte „permissive Hyperkapnie“ konnte die Mortalität in mehreren Studien gesenkt werden [32, 55]. Allerdings ist der Einsatz der Hyperkapnie in einigen Fällen aufgrund begleitender Erkrankungen oder negativer Nebeneffekte eingeschränkt. Der Anstieg des intrakraniellen Druckes kann insbesondere bei Patienten mit neurologischen Grunderkrankungen problematisch sein. Eine hyperkapniebedingte Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes führt bei Patienten mit drohendem Rechtsherzversagen zu Problemen. Letztlich kommt es bei einigen Patienten zu einer derart ausgeprägten Hyperkapnie und respiratorischen Azidose, dass Hypoxie und kardiozirkulatorische Depression resultieren. Für diese ungünstigen Begleiteffekte ist vor allem der intrazelluläre pH-Wert entscheidend. Die Höhe des pH-Wertes stellt somit den limitierenden Faktor für den Einsatz der permissiven Hyperkapnie dar.

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Therapie ist die Beatmung mit einem positiven endexpiratorischen Atemwegsdruck (PEEP). Dabei handelt es sich um eine Beatmungsform, bei der eine endexpiratorische Abnahme der funktionellen Residualkapazität (FRC) vermieden wird, um einem Kollaps der Alveolen vorzubeugen. Da die Messung von Lungenvolumina in der klinischen Praxis aber kaum möglich ist, wird als Surrogatparameter der end-expiratorische Atemwegsdruck gemessen. Seit der Erstbeschreibung des ARDS weiß man, dass die Vergrößerung der FRC durch Anwendung des PEEP positive Auswirkungen auf Oxygenierung und Lungenmechanik hat [17, 23]. Computertomographisch beobachtete man parallel zur Erhöhung des PEEPs eine Auflösung der Verdichtungen

und eine Zunahme der belüfteten Lungenareale [23]. Gleichzeitig fand man eine Abnahme des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts. Über die Höhe des PEEP und über die eventuelle Schädigung pulmonaler Strukturen gibt es nach wie vor in der Literatur Kontroversen. Sicher scheint, dass es keine allgemeine Empfehlung für einen PEEP-Level geben kann, sondern dass die Auswahl des geeigneten PEEPs individuell an jede ARDS Lunge angepasst werden muss [69]. In diversen Studien kamen daher verschiedene Techniken zum Einsatz, die von der Bestimmung des unteren Umschlagspunktes in der Druck-Volumen-Kurve bis zur Anwendung fester Kombinationen von PEEP-Werten mit der FiO<sub>2</sub> reichten.

#### **1.4.2 Adjunktive Therapieverfahren**

Adjunktive Verfahren werden in der Behandlung des ARDS in Kombination mit der maschinellen Ventilation angewendet. Ziel ihres Einsatzes sind die Verbesserung des Gasaustausches, eine dadurch mögliche Reduktion der Beatmungsinvasivität und damit eine Reduktion des ventilator-assoziierten Lungenschadens.

##### **Lagerungsmaßnahmen**

Die Lagerungstherapie mit ihren verschiedenen Modifikationen (Bauchlage, inkomplette Bauchlage, kontinuierliche axiale Drehung) wird auf vielen Intensivstationen eingesetzt. Dabei hat besonders die Bauchlagerung eine große Bedeutung in der Therapie des ARDS erlangt. Über die Rekrutierung von dorso-basalen Atelektasen kann eine Reduktion von regionalen Ventilations-Perfusions Fehlverteilungen erzielt werden [4]. Es resultiert ein verminderter intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt und dadurch eine verbesserte Oxygenierung des Blutes.

Das klinische Ergebnis der Beatmung in Bauchlage war in den letzten Jahren Gegenstand von 3 großen multizentrischen Studien [26, 28, 46].

Trotz Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches ließ sich in diesen Arbeiten kein signifikanter Effekt auf das Überleben der Patienten nachweisen. Es sind weitere, randomisierte prospektive Studien erforderlich, um valide Aussagen zu erhalten.

### **Flüssigkeitsrestriktion**

Bei der pathophysiologischen Endstrecke des ARDS kommt es aufgrund der gesteigerten pulmonalkapillären Permeabilität zu vermehrtem Austritt von Flüssigkeit ins Interstitium und in die Alveolen mit der Folge eines diffusen Ödems und Schädigung der pulmonalen Strukturen. Durch die Flüssigkeitsrestriktion soll eine verminderte transkapilläre Filtration zur Verringerung und Resorption des Ödems führen [6].

Bis vor kurzem ließen sich diese pathophysiologischen Vorstellungen allerdings nur in tierexperimentellen Arbeiten bestätigen [58].

Im Jahre 2006 veröffentlichte das ARDS-Netzwerk eine prospektive randomisierte Studie an 1000 Patienten mit ALI [54]. In ihr wurde ein liberales- mit einem restriktiven Flüssigkeitsmanagement verglichen. Das restriktive Flüssigkeitsmanagement erzielte zwar keine signifikante Reduktion der 60-Tages Mortalität, dafür zeigten sich aber deutliche Verbesserungen des Oxygenierungsindex, des Lung Injury Scores, der beatmungsfreien Tage und der Dauer der Behandlung auf der Intensivstation. Funktionsstörungen extrapulmonaler Organe traten dabei nicht gehäuft auf.

### **Selektive pulmonale Vasodilatoren**

Ein charakteristischer Befund bei ARDS Patienten ist die pulmonalarterielle Hypertonie. In diversen Untersuchungen wurde eine Vielzahl von unspezifischen (Natriumnitroprussid, Hydralazin) und spezifischen (Stickstoffmonoxid, Prostaglandin E1, Prostacyclin) Vasodilatoren getestet. Dabei wurden unspezifische Vasodilatoren gegeben um den hydrostatischen Druck und das dadurch entstehende

Lungenödem zu reduzieren. Die Inhalation von spezifischen Vasodilatoren hatte eine Umverteilung des Herzzeitvolumens mit besser Perfusion der belüfteten Areale und Reduktion des Shunts zum Ziel.

Am Besten erforscht ist hierbei die Wirkung von Stickstoffmonoxid (NO). Bei NO handelt es sich um eine körpereigene, in den Endothelien gebildete Substanz, welche zur Relaxation von glatter Muskulatur und zur Vasodilatation führt. In einer viel beachteten Arbeit von Rossaint et al. aus dem Jahr 1993 konnten die Autoren zeigen, dass inhaliertes NO selektiv die Perfusion ventilierter Lungenbezirke steigert [60]. Daraus ergibt sich teilweise eine deutliche Verbesserung der arteriellen Oxygenierung und es ist möglich, niedrigere Beatmungsdrücke und eine verringerte FiO<sub>2</sub> zur Behandlung des ARDS einzusetzen. Eine Reihe von Studien belegen, dass es mit der Applikation von NO oft möglich ist, innerhalb kurzer Zeit die schwer gestörte Oxygenierung signifikant zu verbessern. Ein positiver Effekt auf das Überleben der Patienten lässt sich aber nicht beobachten. So kommt eine neuere Meta-Analyse zu dem Schluss, die Inhalation von NO nur bei schwerer Hypoxämie im Rahmen einer „Rescuetherapie“ einzusetzen [63].

### **Applikation von Surfactant**

Surfactant (surface active agent) ist eine Lipid-Protein Emulsion, welche die Oberflächenspannung in den Alveolen senkt und dadurch die Compliance der Lunge erhöht. Bei Patienten mit ARDS kommt es aufgrund einer Vielzahl von Mechanismen zu einer gestörten Surfactant Homöostase und damit zu Abweichungen und Fehlfunktionen von Lungenmechanik und Gasaustausch.

Aufgrund des Erfolges der Surfactanttherapie beim respiratorischen Versagen des Neugeborenen wurde die Applikation von Surfactant auch beim respiratorischen Versagen des Erwachsenen getestet.

Trotz diverser Studien über die Surfactant Substitution konnte aber bisher kein Effekt auf das Überleben der Patienten gezeigt werden. [38].

## **Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)**

Die Möglichkeit, durch eine extrakorporale Membranoxygenierung die Funktion der Lunge künstlich zu ersetzen, beginnt mit der Entwicklung der ersten Herz-Lungen-Maschine 1937 durch Gibbon [27]. Im Jahre 1972 berichtete Hill erstmals über die erfolgreiche Anwendung der ECMO bei einem Patienten mit schwerem ARDS nach Polytrauma [33]. Nach initial positiven Ergebnissen wurde im Jahre 1975 von der „Lung Division of the National Heart und Lung Institute“ eine prospektive, randomisierte Multicenterstudie begonnen [75]. Ein Teil der Patienten wurde mit konventionellen Beatmungsstrategien behandelt, der andere Teil zusätzlich durch extrakorporale Oxygenierung. Die Studie wurde vorzeitig nach etwa zwei Jahren abgebrochen, da in beiden Gruppen die Überlebensrate unter 10 % lag.

Eine Weiterentwicklung dieses Konzepts durch Kolobow und Gattinoni [22] führte zu Membranlungen, welche selbst bei geringem Blutfluss eine fast komplette CO<sub>2</sub> Elimination ermöglichten. Die Sauerstoffaufnahme musste hierbei allerdings weiterhin über die Lunge erfolgen. Dabei sollte sie jedoch durch die Methode der „motionless lungs“ geschont werden [24]. Hierbei verwendete man kleine Atemzugvolumina und niedrige Beatmungsdrücke. Die Ventilationsfrequenz wurde bis auf drei bis fünf Atemzüge pro Minute reduziert. Dieses Verfahren wurde als extrakorporale Kohlendioxidelimination mit niedrigfrequenter Beatmung bezeichnet (Extracorporal CO<sub>2</sub>-Removal + Low Frequency Positive Pressure Ventilation = ECCO<sub>2</sub>R + LFPPV). Frühe Studien, welche diese Therapie anwandten, berichteten von deutlich niedrigeren Mortalitätsraten und geringen Nebenwirkungen. [21, 25].

Eine randomisierte, prospektive Studie von Morris et al. aus dem Jahre 1994 verglich die konventionelle Beatmungstherapie mit der ECCO<sub>2</sub>R-LFPPV [52]. Dort fand man keinen signifikanten Unterschied in der Mortalitätsrate (58 % bei konventioneller Beatmung, 67 % bei ECCO<sub>2</sub>R-LFPPV). Nach diesen Ergebnissen empfahlen die Autoren ECMO nicht mehr als Therapie Option bei ARDS anzuwenden. Eine der

Hauptursachen für die hohe Sterblichkeitsrate bei der ECMO-Gruppe waren jedoch schwere Hämorrhagien, welche durch die für den extrakorporalen Kreislauf notwendige systemische Antikoagulation mit Heparin verursacht wurden. Uziel und seine Mitarbeiter berichteten sogar, dass über 70 % der antikoagulierten Patienten an Blutungskomplikationen versterben, sollte unter ECMO-Behandlung eine Operation notwendig werden [72]. Die Entwicklung von nichtthrombogenen Polyethylenoberflächen mit kovalent gebundenem Heparin im Jahre 1983 [40] war ein wichtiger Schritt zur Lösung dieses Problems. Man konnte den extrakorporalen Bypass nun auch ohne systemische Antikoagulation durchführen. Selbst größere Operationen waren ohne erhöhtes Risiko für Blutungen möglich. Die erste erfolgreiche Anwendung am Patienten gelang Bindslev et al im Jahre 1987 [10]. Daraus folgt, dass bereits zum Zeitpunkt der Studie von Morris et al. die hochdosierte systemische Antikoagulation nicht mehr notwendig gewesen wäre,. Seit der Einführung dieser heparinbeschichteten ECMO-Oberflächen konnten in verschiedenen Studien in Kombination mit einer lungenprotektiven Beatmung hohe Überlebensraten bei Patienten mit schwerstem ARDS erzielt werden [3, 50] [44]. Im Gegensatz zur ECMO Anwendung beim akuten Lungenversagen des Neugeborenen, deren Wirksamkeit gesichert ist, gibt es aber immer noch keine eindeutigen Daten über eine Verbesserung der Überlebensrate durch den Einsatz der ECMO bei Erwachsenen.

Die von 2001 bis 2008 durchgeführte „Cesar“ Studie ist eine prospektive, randomisierte klinische Studie [56]. Sie vergleicht konventionelle Beatmungsstrategien mit extrakorporalen Verfahren. Möglicherweise können durch sie neue Erkenntnisse über den Einsatz der ECMO bei erwachsenen Patienten mit ARDS gewonnen werden. Nach heutigem Wissensstand ist ECMO die Ultima ratio bei Patienten, welche akut durch eine Hypoxie vital gefährdet sind und deren Situation durch konventionelle Maßnahmen nicht verbessert werden kann.

## Durchführung der ECMO

Die extrakorporale Membranoxygenierung wird heutzutage überwiegend pumpengetrieben und als venovenöser Bypass angewendet. Dazu werden zwei bis drei Venen in Seldinger-Technik punktiert. Dies sind bevorzugt die Vena femoralis (Drainage zum Bypass) und die Vena jugularis interna dextra (Rückfluss zum Patienten) [37]. Verwendet werden Kanülen mit einem Durchmesser zwischen 19 und 28 French. Die Spitze der femoralen Kanüle liegt in der Vena cava inferior, knapp unterhalb der Lebervenen. Falls eine einzelne Kanüle keinen suffizienten Blutfluss ermöglicht, kann eine weitere drainierende Kanüle in die kontralaterale V. femoralis eingelegt. Die juguläre Kanüle wird bis in die Vena cava superior, kurz vor den rechten Vorhof geschoben.

Der ECMO-Kreislauf besteht zusätzlich zu dem heparinbeschichteten Schlauchsystem und den Kanülen aus ein bis zwei Roller- bzw. Zentrifugalpumpen, welche das Blut durch die Oxygenatoren und von da aus zurück in den Patientenkreislauf pumpen. Um eine maximale Sauerstoffaufnahme über die ECMO zu erreichen, werden die Oxygenatoren mit reinem Sauerstoff begast. Bei einem Blutfluss von 40-60 % des HZV ist es damit möglich, neben der CO<sub>2</sub>-Abatmung auch eine relevante Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Patienten zu gewährleisten [37]. Die Ventilation des Patienten erfolgt angepasst mit lungenprotektiven Beatmungsstrategien zur maximalen Schonung der pulmonalen Strukturen. Bei Erholung der Lungenfunktion erfolgt die Entwöhnung vom Bypass zunächst über die Senkung der FIO<sub>2</sub> am Respirator. Später folgt dann die Entfernung der Kanülen des ECMO Systems und die Ventilation wird mit konventionellen Maßnahmen bis zur Entwöhnung des Patienten fortgesetzt.

## 1.5 Gegenstand und Ziel der vorliegenden Arbeit

Bei der Behandlung des ARDS kommen verschiedene Therapiemaßnahmen und Behandlungsalgorithmen zum Einsatz. Die maschinelle Ventilation und ihre zahlreichen Variationen bilden einen der Eckpfeiler in der Therapie des progredienten respiratorischen Versagens. Immer noch unklar ist die Wertigkeit der ECMO-Therapie im Vergleich zur konventionellen Behandlung. Zwar wird in einigen Studien von hohen Überlebensraten bei Patienten mit schwerstem ARDS berichtet [3, 44, 50], die Ergebnisse einer vergleichenden randomisierten klinischen Studie fehlen allerdings noch immer.

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive epidemiologische Untersuchung auch im Sinne einer internen Qualitätssicherung. Sie beschreibt den Krankenhausaufenthalt von 98 Patienten, welche in dem Zeitraum zwischen 1994 und 2001 auf der Intensivstation der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Marburg behandelt wurden. Dabei wurde ein Teil der Patienten ausschließlich mit maschineller Ventilation, der andere Teil mit maschineller Ventilation und extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) behandelt. Durch die retrospektive Auswertung verschiedener Parameter soll geklärt werden

1) Unterscheiden sich die Überlebensraten in Abhängigkeit vom Einsatz der ECMO? Spielen dabei therapieunabhängige Faktoren wie Unterschiede des initialen Krankheitsschweregrades und des Krankheitsverlaufes eine Rolle?

Da die extrakorporale Membranoxygenierung überwiegend als Rescuemaßnahme bei therapierefraktärer Hypoxämie eingesetzt wird ist eine Patientenselektion mit Auswahl einer Gruppe mit besonders schwerer respiratorischer Fehlfunktion für die ECMO Therapie zu erwarten. Die Überlebensrate einer solchen selektierten Patientengruppe wäre nur eingeschränkt vergleichbar mit der Überlebensrate einer Patientengruppe mit Standardtherapie.

2) Gibt es Unterschiede in Bezug auf Krankheitsschweregrad und Krankheitsverlauf zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten unabhängig vom Einsatz der ECMO? Zeigen sich Parameter oder Patientencharakteristika, welche schon frühzeitig Hinweise auf den weiteren klinischen Verlauf und das Überleben geben können?

Anhand solcher Parameter könnte es möglich sein eine individuelle Schwereinteilung des ARDS vorzunehmen und die Therapie bereits bei Aufnahme dementsprechend anzupassen.

3) Zeigen sich innerhalb der Gruppe der mit ECMO behandelten Patienten bereits in den ersten Tagen nach Anschluss an die ECMO Differenzen zwischen Überlebenden und Verstorbenen und kommt dem Verlauf bestimmter Parameter eine prognostische Bedeutung für das Ansprechen bzw. das Versagen der ECMO-Therapie zu? Trotz verschiedenster klinischer Algorithmen für den Einsatz der ECMO gibt es immer noch Kontroversen über Indikation und Nutzen der Therapie. Dabei stellt sich insbesondere die Frage welche Patienten von ihrem Einsatz profitieren und ob es anhand des Verlaufs bestimmter Parameter bereits frühzeitig Hinweise auf das klinische Ergebnis gibt.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Die Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Marburg ist seit Jahren ein etabliertes Zentrum zur Behandlung des akuten Lungenversagens des Erwachsenen. Im Rahmen der Therapie ist hier auch die Möglichkeit zur extrakorporalen Membranoxygenierung gegeben.

Unsere Studie begann im Jahre 2003. Über ein Register der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie wurden alle Patienten, welche auf der Intensivstation 3 der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Giessen und Marburg GmbH, Standort Marburg aufgrund eines akuten Lungenversagens behandelt wurden, erfasst. Betrachtet wurde der Zeitraum von Oktober 1994 bis Dezember 2001.

#### **Aufnahmekriterien in die Studie waren:**

- Ein ARDS gemäß der Definition der Consensus Conference [7]  
Vorliegen der vollständigen Krankengeschichte zur Rekonstruktion des Krankheitsverlaufs

## **2.2 Erfasste Parameter bzw. Kenngrößen**

### **2.2.1 Allgemeine Daten**

Bei allen Patienten wurden folgende Daten erfasst: 1) Ereignis, das zur Entwicklung des ARDS geführt hatte, 2) Alter, 3) Körpergröße, 4) Gewicht und 5) Geschlecht. Zusätzlich wurden das 6) Datum der Aufnahme in Marburg, die 7) Beatmungsdauer, die 8) Liegezeit auf der Intensivstation und der 9) Überlebensstatus berücksichtigt.

Einige Patienten wurden zunächst in anderen Kliniken behandelt und erst im Verlauf ihrer Krankheit nach Marburg überwiesen. Die Vorbehandlungsdauer wurde unter dem Parameter Gesamtliegedauer berücksichtigt. Das Überleben wurde zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Marburger Universitätsklinik bestimmt. Spätere Todesfälle wurden nicht berücksichtigt.

### **2.2.2 Verlaufsdaten**

Um einen Überblick über die individuellen Krankheitsverläufe zu erlangen, wurden die folgenden Parameter bei jedem Patienten im Krankheitsverlauf erfasst.

#### **Kardiopulmonale Funktionsparameter**

Aus den Tageskurven der Krankengeschichten wurden die folgenden Parameter erhoben. Um eine gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde jeweils der 12:00 Uhr Messwert berücksichtigt. Waren zu diesem Zeitpunkt keine Angaben vorhanden, wurde der nächstmögliche Messwert verwendet.

- Herzfrequenz (HR)
- Arterieller Blutdruck (systolisch=SAP, diastolisch=DAP, Mitteldruck=MAP)
- Zentral venöser Druck (CVP)
- Pulmonalarterieller Druck (systolisch=SPAP, diastolisch=DPAP, Mitteldruck=MPAP)
- Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP)
- Herzminutenvolumen (CO)

Bei der arteriellen Blutgasanalyse wurden erfasst:

- Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ )
- Kohlendioxidpartialdruck ( $\text{PaCO}_2$ )
- Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ )

### **Beatmungsparameter**

Bei allen Patienten wurden folgende Beatmungsparameter erhoben:

- Inspiratorische Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ )
- Peak Airway Pressure (PIP) = Beatmungsspitzendruck (bei druckkontrollierter Beatmung: Plateaudruck)
- Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP)
- Atemfrequenz (AF)
- Tidalvolumen (VT) = Atemzugvolumen

### **Säuren-Basen-Status und klinisch-chemische Parameter**

Zur Beurteilung des Säuren-Basen-Haushalts wurden folgende Messgrößen erfasst:

- pH-Wert

- Base excess (BE) = Basenüberschuß
- Standardbicarbonat ( $\text{HCO}_3$ )

Neben den Standardwerten (kleines Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker) wurde das C-reaktive Protein (CRP) als besonders wichtig angesehen.

### **Lungenfunktionsparameter und Klassifikationssysteme**

Aus den gemessenen Werten wurden berechnet:

- $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ - Quotient (Oxygenierungsindex)
- APACHE II-Score zum Zeitpunkt der Aufnahme nach Knaus et al. [34]. Aufgrund der Tatsache, dass die Bestimmung der Glasgow-Coma-Scale (GCS) bei sedierten Patienten erhebliche Schwierigkeiten aufwerfen kann, wurde der APACHE II-Score sowohl mit als auch ohne GCS berechnet. Dies ist insbesondere wichtig, da der GCS bei der Punktberechnung des APACHE II-Scores ein hoher Wert beigemessen wird.

## **2.3 Definition von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock**

Die in unserer Studie verwendeten Definitionen orientieren sich an den 1992 von der Consensus Conference der ACCP/SCCM entwickelten Definitionen [11]

### **Sepsis**

Eine Sepsis ist definiert als eine systemische inflammatorische Reaktion des Organismus („systemic inflammatory response syndrome“ = SIRS) auf eine nachgewiesene oder vermutete Infektion.

Zur Diagnose des SIRS werden mindestens zwei der in der folgenden Tabelle aufgeführten Bedingungen, gefordert.

**Kriterien zur Diagnose des „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS):**

1. Körpertemperatur über 38 °C oder kleiner 36°C
2. Herzfrequenz über 90 Schläge pro Minute
3. Atemfrequenz über 20 pro Minute oder PaCO<sub>2</sub> kleiner 32mmHg oder maschinelle Beatmung
4. Zahl der weißen Blutzellen über 12000/µl oder unter 4000/µl

**Schwere Sepsis**

Wird eine Sepsis zusätzlich durch ein oder mehrere Organversagen, kompliziert, so spricht man von einer schweren Sepsis.

**Septischer Schock**

Eine schwere Sepsis mit Zeichen der Hypoperfusion und Hypotension, welche trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution persistiert und auch durch die systemische Gabe von Vasopressoren oder Inotropika nur unzureichend stabilisiert werden kann, wird als septischer Schock bezeichnet.

**2.4 Definition der Organversagen**

Die hier verwendeten Kriterien für die Organversagen basieren auf den von Bernhard et al. [8] modifizierten Definitionen der Consensus Conference der ACCP/SCCM [11].

### **Nierenversagen**

Ein Nierenversagen wurde definiert als eine Urinausscheidung von  $< 0,5\text{ml/kg}$  Körpergewicht pro Stunde trotz ausreichender Volumengabe. Zusätzlich wurden Kreatinin und Harnstoff im Serum als Marker für die Funktion der Niere berücksichtigt, wobei Werte des Kreatinins größer  $1\text{mg/dl}$  und Werte des Harnstoffs größer  $50\text{ mg/dl}$  als Störung der regelrechten Nierenfunktion angesehen wurden.

### **Herz-Kreislaufversagen**

Ein Versagen der Kreislauffunktion wurde definiert, als ein systolischer Blutdruck kleiner  $90\text{mmHg}$  oder ein mittlerer arterieller Blutdruck kleiner  $70\text{mmHg}$  der trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution und adäquatem intravaskulärem Volumenstatus für länger als eine Stunde persistierte. Zusätzlich wurde auch der neu aufgetretene Bedarf an Inotropika oder Vasopressoren als Folge eines Herz-Kreislaufversagens definiert.

### **Leberversagen**

Von einem Leberversagen wurde bei einem Bilirubinwert größer  $1\text{mg/dl}$  ausgegangen, wenn dieser länger als 24 Stunden bestand.

### **Versagen des regulären Metabolismus**

Ein Versagen der regulären metabolischen Prozesse wurde bei einem metabolisch bedingten pH-Wert kleiner als  $7,30$  oder einem Laktatwert im Plasma größer als  $2,5\text{ mmol/l}$  angenommen.

## 2.5 Statistische Methoden

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgt tabellarisch mit der Darstellung des arithmetischen Mittelwertes, der Standardabweichung und des Medians. Kategoriale Parameter werden in Kontingenztafeln dargestellt.

Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest auf Zusammenhänge untersucht. Waren die Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests nicht gegeben, so wurde der exakte Test nach Fisher verwendet [16].

Metrische Parameter wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft [15].

Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden mit dem t-Test untersucht. War keine Normalverteilung gegeben wurde der U-Test nach Mann und Whitney angewandt. Fragestellungen zum zeitlichen Verlauf wurden mit einer Varianzanalyse für Messwiederholungen (repeated measures analysis) analysiert. Waren die Voraussetzungen zur Durchführung nicht erfüllt, wurde die Prüfgröße nach Greenhouse-Geisser korrigiert. [65]. Mit einer Varianzanalyse für Messwiederholungen wurden die Effekte für die Faktoren „Gruppe“ und „Zeit“ sowie die Wechselwirkung „Gruppe x Zeit“ untersucht. Man spricht von einem „Zeit Effekt“, wenn die Daten der gesamten Stichprobe sich für einen Parameter über die Zeit verändern, also nicht konstant verlaufen. Ein „Gruppen Effekt“ bezeichnet eine systematische Differenz zwischen den betrachteten Gruppen, die sich zu allen Zeitpunkten, incl. des ersten Zeitpunktes, unterscheiden. Der in der Regel wichtigste Effekt ist die Wechselwirkung zwischen Gruppe und dem zeitlichen Verlauf (Gruppe x Zeit). Tritt ein solcher Effekt auf, so bedeutet dies, dass sich die Gruppen im zeitlichen Verlauf unterschiedlich verändert haben.

Die Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows Version 11.0.1.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Gesamtkollektiv**

##### **3.1.1 Patientencharakteristika**

In dem Zeitraum von Oktober 1994 bis Dezember 2001, wurden auf der Intensivstation der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Giessen und Marburg GmbH, Standort Marburg 111 Patienten mit akutem Lungenversagen behandelt. Von ihnen erfüllten 98 die Aufnahmekriterien dieser Studie. Bei den übrigen 13 Patienten war es aufgrund der unvollständigen Krankengeschichte nicht möglich den Krankheitsverlauf zu rekonstruieren. Von den untersuchten Patienten waren 60 Patienten männlich und 38 Patienten weiblich. Allgemeine und biometrische Patientendaten sind in Tabelle 2 dargestellt. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Aufnahme in Marburg betrug 38,8 Jahre. Zu diesem Zeitpunkt waren die Patienten im Mittel bereits 12 Tage in einer anderen Klinik behandelt worden. Im Schnitt wurden die Patienten 43 Tage lang auf der Marburger Intensivstation 3 therapiert.

Tabelle 2 : Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs  
(Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)(Median)

Alter bei Aufnahme Marburg (Jahre)	38,8 $\pm$ 13,4 (38,4)
Liegedauer Marburg (Tage)	43,3 $\pm$ 34,7 (35,5)
Liegedauer im zuweisenden Krankenhaus (Tage)	12,1 $\pm$ 9,7 (10,0)
Liegedauer gesamt (Tage)	55,5 $\pm$ 36,4 (49,0)
Beatmungsdauer gesamt (Tage)	50,1 $\pm$ 35,8 (45,0)
APACHE II bei Aufnahme (ohne GCS)	12,3 $\pm$ 4,3 (12,0)
APACHE II bei Aufnahme (mit GCS)	15,3 $\pm$ 4,3 (15,0)
Größe (Meter)	1,73 $\pm$ 0,10 (1,75)
Gewicht (kg)	75,3 $\pm$ 16,1 (75,0)

GCS=Glasgow-Coma-Scale

### 3.1.2 Auslösende Grunderkrankungen

In diesem Patientenkollektiv gingen in 87% der Fälle dem ARDS eine Pneumonie oder ein Polytrauma mit Lungenkontusion voraus. Nur etwa 13% der Fälle von akutem Lungenversagen entwickelten sich im Rahmen eines nicht pulmonalen septischen Prozesses. Die Verteilung der auslösenden Grunderkrankungen ist in Abbildung 1 dargestellt.

## Verteilung der auslösenden Grunderkrankungen

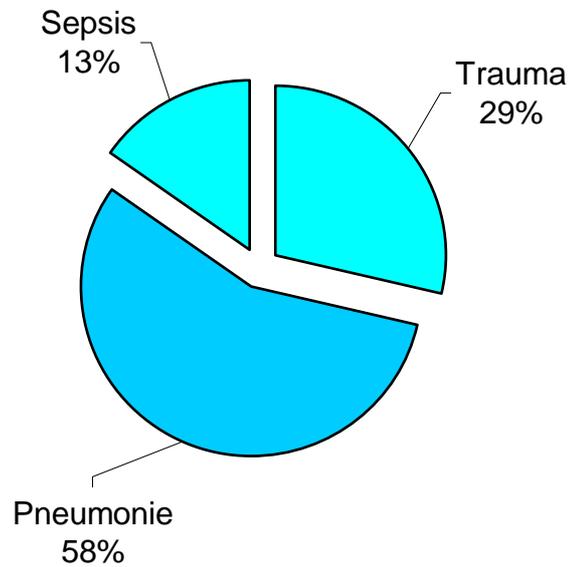


Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der auslösenden Grunderkrankungen

### 3.1.3 Überlebensraten bei verschiedenen auslösenden Grunderkrankungen

Je nach prädisponierendem Ereignis lagen die Überlebensraten zwischen 61 und 39 Prozent. Patienten mit Trauma wiesen die höchste Überlebensrate auf. Patienten bei denen eine nicht pneumogene Sepsis das ARDS ausgelöst hatte wiesen die höchste Sterblichkeit auf (Tabelle 3). Entstand das ARDS im Rahmen einer Pneumonie konnte eine Überlebensrate von 54% erzielt werden.

Tabelle 3: Überlebensraten in Abhängigkeit von der zum ARDS führenden Grunderkrankung

	Überlebende(%)	Verstorbene(%)
Pneumonie	31(54,4)	26(45,6)
Trauma	17(60,7)	11(39,3)
Sepsis	5(38,5)	8(61,5)

### 3.1.4 Organversagen

Fast alle behandelten Patienten entwickelten im Verlauf ihrer Krankheit ein Mehrorganversagen. Lediglich ein Patient litt an einem isolierten Lungenversagen. Die Verteilung der Organversagen zeigt Abbildung 2.

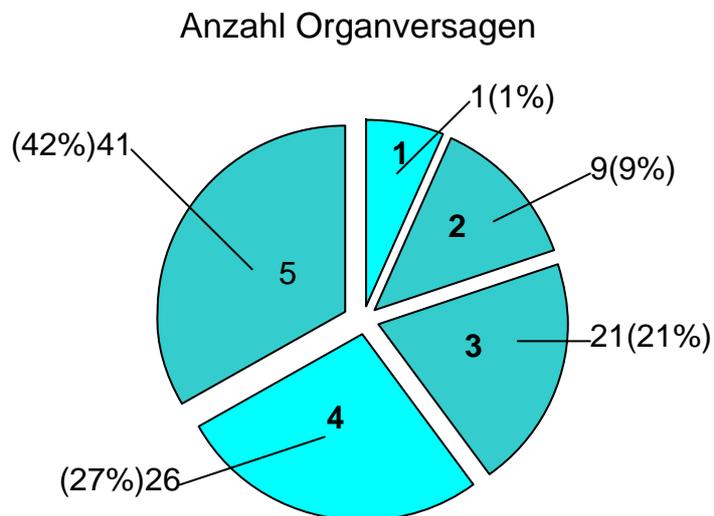


Abbildung 2: in Diagrammfläche Anzahl Organversagen; mit Bindestrich Anzahl Patienten; in Klammern prozentualer Anteil vom Gesamtkollektiv

## 3.2 ECMO vs. non-ECMO

### 3.2.1 Überlebensraten bei verschiedenen Therapieansätzen

Von den insgesamt 98 Patienten wurden 46 ausschließlich mit maschineller Beatmung therapiert. Von ihnen überlebten 30 Patienten. Dies entspricht einer Überlebensrate von 65%. Unter der Therapie mit der extrakorporalen Membranoxygenierung überlebten von den 52 behandelten Patienten 23. Die Überlebensrate ist mit 44% unter ECMO Einsatz signifikant geringer als die der Vergleichsgruppe ( $p = 0,03$ ) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Vergleich der Überlebensraten von Patienten mit maschineller Ventilation und Patienten mit ECMO-Behandlung

Outcome	<u>Verstorbene</u>	<u>Überlebende</u>
	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)
ECMO	29 (56)	23 (44)*
non-ECMO	16 (35)	30 (65)

ECMO= extrakorporale Membranoxygenierung, \*  $p = 0,03$  im Vergleich mit non-ECMO Gruppe

### 3.2.2 Patientencharakteristika

Tabelle 5 zeigt eine Gegenüberstellung der wichtigsten Patientencharakteristika, aufgeteilt in die beiden Therapiegruppen.

Die erhobenen Parameter unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den beiden Gruppen. Tendenziell hatten ECMO Patienten im Mittel eine längere Liegedauer in Marburg, eine längere Gesamtliegedauer und eine längere Beatmungsdauer. Diese Unterschiede erreichten allerdings nicht das statistische Signifikanzniveau.

Tabelle 5 : Patientencharakteristika der beiden Therapiegruppen im Vergleich

Variablen	non-ECMO	ECMO	p-Wert
	MW±SA (Median)	MW±SA (Median)	
Alter bei Aufnahme Marburg (Tage)	40,4±14,7 (39,5)	37,3±12,2 (37,8)	p = 0,481
Liegedauer Marburg (Tage)	42,7±41,2 (25,5)	44,0±27,3 (44)	p = 0,201
Liegedauer im zuweisenden Krankenhaus (Tage)	11,4±10,9 (7,0)	12,8±8,5 (12,5)	p = 0,064
Liegedauer gesamt (Tage)	54,0±42,7 (36,5)	56,8±30,1 (53,0)	p = 0,184
Beatmungsdauer (Tage)	47,9±43,0 (28,0)	52,1±28,3 (51,5)	p = 0,071
APACHE II (ohne GCS)	12,1±4,7 (11,0)	12,5±3,9 (12,5)	p = 0,473
APACHE II (mit GCS)	15,1±4,7 (14,0)	15,5±3,9 (15,5)	p = 0,473
Größe ( Meter)	1,74±0,1 (1,75)	1,72±0,1 (1,75)	p = 0,255
Gewicht (kg)	78,5±18,0 (77,5)	72,6±14,0 (70,0)	p = 0,109

ECMO=extrakorporale Membranoxygenierung;MW=Mittelwert; SA=Standardabweichung; GCS=Glasgow-Coma-Scale;

### 3.2.3 Organversagen

Zehn Patienten entwickelten im Verlauf ihrer Krankheit zwei oder weniger Organversagen. Von ihnen wurden sieben ausschließlich beatmet (70%), drei erhielten eine ECMO Therapie. Von den 41 Patienten, welche an fünf Organversagen litten, wurden 25 zusätzlich mit extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt (61%). Tabelle 6 zeigt die Anzahl der Organversagen im Vergleich der beiden Therapiegruppen.

Tabelle 6: Organversagen bei verschiedenen Therapieansätzen

Anzahl Organversagen	<u>non-ECMO</u> Anzahl (Prozent)	<u>ECMO</u> Anzahl (Prozent)
1	1(100)	0(0)
2	6(67)	3(33)
3	10(48)	11(52)
4	13(50)	13(50)
5	16(39)	25(61)

ECMO= extrakorporale Membranoxygenierung; Anzahl Organversagen einschließlich Lungenversagen

### 3.2.4 Vergleich klinischer Parameter zum Aufnahmezeitpunkt

#### Beatmungsparameter zum Aufnahmezeitpunkt

Patienten, welche im Krankheitsverlauf mit ECMO behandelt wurden, hatten bei Aufnahme eine deutlich höhere maschinelle Atemfrequenz als die Vergleichsgruppe ( $p = 0,005$ ). Bei den übrigen Beatmungsparametern zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Beatmungsparameter zum Aufnahmezeitpunkt  
(Mittelwert und Standardabweichung)

	ECMO (MW±SA)	non-ECMO (MW±SA)	p-Wert
AF (min-1)	19,7±5,4	16,5±5,1	0,005*
PIP (mbar)	37±4,7,0	35,5±3,9	0,106
VT (ml/kgKG)	10,9±3,4	10,9±3,1	0,791
PEEP (mbar)	14,0±2,3	13,5±3,3	0,202

ECMO=extrakorporale Membranoxygenierung; AF=Atemfrequenz;  
PIP=Atemwegsspitzenndruck;VT=Tidalvolumen; PEEP=positiver endexpiratorischer  
Atemwegsdruck; \* = p<0,05

### Gasaustauschparameter zum Aufnahmezeitpunkt

Sowohl der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient als auch die arterielle Sauerstoffsättigung waren zum Aufnahmezeitpunkt in der Gruppe der später mit ECMO behandelten Patienten signifikant niedriger.

Die übrigen Gasaustauschparameter unterschieden sich nicht zwischen den beiden Therapiegruppen (Tabelle 8).

Tabelle 8 Gasaustauschparameter zum Aufnahmezeitpunkt  
(Mittelwert und Standardabweichung)

	ECMO (MW±SA)	non-ECMO (MW±SA)	p-Wert
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	95,6±40,5	129±48,0	0,001*
SaO <sub>2</sub> (%)	93,9±4,5	95,8±5,2	0,003*
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	44,3±12,3	41,1±12,1	0,235
pH-Wert	7,43±0,09	7,44±0,09	0,875
Base Excess (mmol/l)	4,5±6,7	3,0±6,2	0,399
Bikarbonat (mmol/l)	28,9±7,0	27,1±6,5	0,254
Laktat (mmol/l)	2,9±1,3	3,1±2,1	0,950

ECMO=extrakorporale Membranoxygenierung; PaO<sub>2</sub>=arterieller Sauerstoffpartialdruck;  
FiO<sub>2</sub>=inspiratorische Sauerstoffkonzentration;SaO<sub>2</sub>= arterielle Sauerstoffsättigung  
PaCO<sub>2</sub>=arterieller Kohlendioxidpartialdruck;Base Excess=Basenüberschuss;  
\* = p<0,05

### Hämodynamische Funktionsparameter zum Aufnahmezeitpunkt

In der ECMO-Gruppe waren bei Aufnahme die Herzfrequenz und der mittlere pulmonalarterielle Druck signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Für die übrigen Kreislaufparameter fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Hämodynamische Funktionsparameter zum Aufnahmezeitpunkt  
(Mittelwert und Standardabweichung)

	ECMO (MW±SA)	non-ECMO (MW±SA)	p-Wert
HR (min <sup>-1</sup> )	118,1±15,5	106,5±17,4	0,001*
MAP (mmHg)	110,0±13,2	108,7±11,7	0,780
CVP (mmHg)	13,7±11,8	12,9±5,2	0,740
CO (l/min)	8,8±2,7	8,5±3,3	0,471
MPAP (mmHg)	37,4±7,9	31,3±6,0	0,001*
PCWP (mmHg)	19,0±6,5	17,5±4,6	0,335

ECMO=extrakorporale Membranoxygenierung;HR=Herzfrequenz;MAP=mittlerer arterieller Druck;CVP=zentraler Venendruck; CO=Herzzeitvolumen;MPAP=mittlerer pulmonalarterieller Druck;PCWP=pulmonalkapillärer Verschlussdruck; \* = p<0,05

### Nieren- und Leberfunktionsparameter sowie Serumelektrolyte zum Aufnahmezeitpunkt

Die Werte für Harnstoff, Kreatinin und Bilirubin unterschieden sich im Mittel nicht zwischen Patienten der non-ECMO-Gruppe und der ECMO-Gruppe (Tabelle 10).

Auch die Elektrolyte im Serum differierten nicht signifikant (p > 0,05).

Tabelle 10: Nieren- und Leberfunktionsparameter sowie Serumelektrolyte zum Aufnahmezeitpunkt (Mittelwert und Standardabweichung)

	ECMO (MW±SA)	non-ECMO (MW±SA)	p-Wert
Harnstoff (mg/dl)	92,9±51,6	100,7±80,3	0,608
Kreatinin (mg/dl)	1,4±0,9	1,5±0,9	0,357
Bilirubin (mg/dl)	2,7±3,3	3,4±4,1	0,612
Kalium (mmol/l)	4,4±0,7	4,4±0,8	0,901
Natrium (mmol/l)	143,8±7,6	144,7±7,5	0,741

ECMO=extrakorporale Membranoxygenierung

### Blutbild und Entzündungsparameter zum Aufnahmezeitpunkt

Sowohl das Blutbild als auch die Entzündungswerte zeigten zum Aufnahmezeitpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Blutbild und Entzündungsparameter zum Aufnahmezeitpunkt  
(Mittelwert und Standardabweichung)

	ECMO (MW±SA)	non-ECMO (MW±SA)	p-Wert
Hb (g/dl)	11,4±1,3	11,2±1,7	0,248
Leukozyten (1000/µl)	21,3±10,8	19,0±8,3	0,461
Temperatur (Grad Celsius°C)	38,2±1,2	38,1±1,5	0,511
Thrombozyten (1000/µl)	287,8±239,5	190,3±115,8	0,055
CRP (mg/l)	251,9±106,2	248,1±113,5	0,933

ECMO=extrakorporale Membranoxygenierung; Hb=Hämoglobinkonzentration; CRP=C-Reaktives Protein;

### 3.2.5 Substitution von Blutprodukten

Die Patienten der ECMO-Gruppe hatten im Mittel einen deutlich höheren Bedarf an Erythrozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma als die Patienten der Vergleichsgruppe mit ausschließlich konventioneller Beatmung ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Bedarf an Blutprodukten im Vergleich der beiden Therapiegruppen  
(Mittelwert und Standardabweichung)

Variablen	<u>non-ECMO</u> MW±SA (Median)	<u>ECMO</u> MW±SA (Median)	p-Wert
Erythrozyten-Konzentrate (280ml)	23,3±35,4 (9,5)	31,5±22,7 (25,0)	$p < 0,001^*$
Gefrorenes Frischplasma (280ml)	10,1±18,4 (2,0)	33,2±31,1 (22,0)	$p < 0,001^*$

ECMO=extrakorporale Membranoxygenierung; MW= Mittelwert; SA=Standardabweichung;  
\* =  $p < 0,05$

### 3.3 Überlebende vs. Verstorbene

#### 3.3.1 Überlebensrate des Gesamtkollektivs

Von den 98 behandelten Patienten überlebten 53. Dies entspricht einer Überlebensrate von 54%. Das Verhältnis von Überlebenden zu Verstorbenen zeigt Abbildung 3.

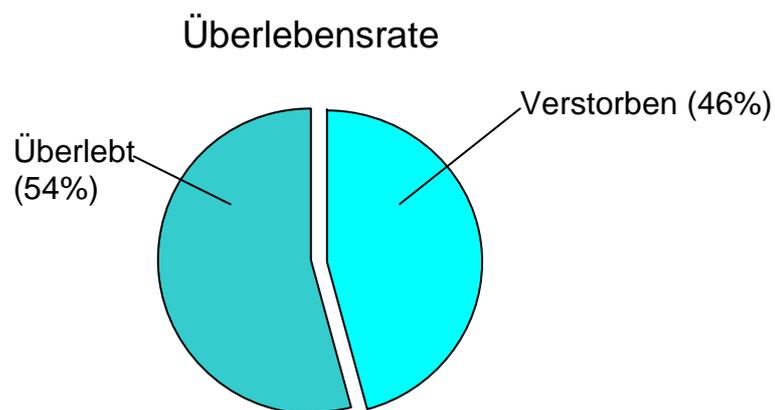


Abbildung 3: Verhältnis von Überlebenden zu Verstorbenen.

#### 3.3.2 Patientencharakteristika

Tabelle 13 zeigt den Vergleich zwischen Überlebenden und Verstorbenen des Gesamtkollektivs. Überlebende waren im Durchschnitt jünger und wiesen bei Aufnahme einen niedrigeren Apache II-Score auf ( $p < 0,05$ ).

Während die Gesamtliegedauer und die Beatmungsdauer im Mittel keine nennenswerten Unterschiede zeigten, sah man bei den Überlebenden eine deutlich längere Liegedauer in Marburg ( $p = 0,034$ ).

Tabelle 13: Patientencharakteristika von Überlebenden und Verstorbenen im Vergleich

Variablen	<u>Verstorbene</u>	<u>Überlebende</u>	p-Wert
	MW±SA (Median)	MW±SA (Median)	
Alter bei Aufnahme Marburg (Tage)	42,5±13,6 (39,6)	35,5±12,5 (35,7)	$p = 0,019^*$
Liegedauer Marburg (Tage)	40,4±41,2 (20,0)	45,8±28,2 (38,0)	$p = 0,034^*$
Liegedauer im zuweisenden Krankenhaus (Tage)	13,3±10,2 (10,2)	11,2±9,2 (7,0)	$p = 0,264$
Liegedauer gesamt (Tage)	53,7±41,8 (46,0)	57,0±31,4 (52,0)	$p = 0,151$
Beatmungsdauer (Tage)	51,0±41,5 (44,0)	49,4±30,6 (46,0)	$p = 0,514$
APACHE II (ohne GCS)	13,8±4,2 (14,0)	11,1±4,0 (10,0)	$p < 0,001^*$
Größe ( Meter)	1,73±0,11 (1,76)	1,73±0,08 (1,75)	$p = 0,967$
Gewicht (kg)	78,7±18,2 (80,0)	72,3±13,6 (70,0)	$p = 0,042^*$

MW=Mittelwert;SA=Standardabweichung;GCS=Glasgow-Coma-Scale; \* =  $p < 0,05$

### 3.3.3 Organversagen

Nachfolgend sind die mittleren Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl der Organfehlfunktionen dargestellt (Tabelle 14). Während alle Patienten mit einem oder zwei Organversagen überlebten, lag die Überlebensrate bei Patienten, welche an fünf Organversagen litten, nur bei 29%.

Tabelle 14: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl der Organversagen

Anzahl Organversagen	<u>Überlebende</u> Anzahl (Prozent)	<u>Verstorbene</u> Anzahl (Prozent)
1	1(100)	0(0)
2	9(100)	0(0)
3	17(81)	4(19)
4	14(54)	12(46)
5	12(29)	29(71)

Anzahl Organversagen einschließlich Lungenversagen

### 3.3.4 Vergleich klinischer Parameter zum Aufnahmezeitpunkt

#### Beatmungsparameter zum Aufnahmezeitpunkt

Die Ventilatoreinstellungen und Beatmungsparameter sind in der folgenden Tabelle 15 dargestellt. Überlebende Patienten wiesen bei Aufnahme einen signifikant niedrigeren Atemwegsspitzenruck auf ( $p = 0,002$ ). Die übrigen Beatmungsparameter unterschieden sich nicht wesentlich zwischen Überlebenden und Verstorbenen.

Tabelle 15: Beatmungsparameter zum Aufnahmezeitpunkt  
(Mittelwert und Standardabweichung)

	Überlebende (MW±SA)	Verstorbene (MW±SA)	p-Wert
AF (min-1)	17,4±5,2	19,1±5,7	0,108
PIP (mbar)	35,0±4,0	37,8±4,4	0,002*
VT (ml/kgKG)	11,1±3,1	10,6±3,4	0,202
PEEP (mbar)	13,5±2,2	14,1±3,4	0,145

AF=Atemfrequenz; PIP=Atemwegsspitzenruck; VT=Tidalvolumen; PEEP=positiver endexpiratorischer Atemwegsdruck; \* =  $p < 0,05$

### Gasaustauschparameter zum Aufnahmezeitpunkt

Zum Aufnahmezeitpunkt zeigte sich in der Gruppe der Überlebenden ein deutlich höherer PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient, als in der Gruppe der Verstorbenen (p = 0,032). Außerdem hatten Überlebende bei Aufnahme einen signifikant niedrigeren arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (p = 0,022) und einen deutlich höheren pH-Wert (p = 0,010). Die gemessenen Werte der übrigen Gasaustauschparameter sind nachfolgend dargestellt (Tabelle 16). Sie wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen auf.

Tabelle 16: Gasaustauschparameter zum Aufnahmezeitpunkt  
(Mittelwert und Standardabweichung)

	Überlebende (MW±SA)	Verstorbene (MW±SA)	p-Wert
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	120,3±44,7	101,3±48,3	0,032*
SaO <sub>2</sub> (%)	95,9±3,7	93,5±5,9	0,057
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	40,1±11,0	45,9±13,1	0,022*
pH-Wert	7,45±0,09	7,41±0,09	0,010*
Base Excess (mmol/l)	3,5±6,2	4,2±6,9	0,828
Bikarbonat (mmol/l)	27,5±6,5	28,6±7,1	0,614
Laktat (mmol/l)	3,0±1,6	3,0±1,8	0,971

PaO<sub>2</sub>=arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO<sub>2</sub>=inspiratorische Sauerstoffkonzentration;  
SaO<sub>2</sub>=arterielle Sauerstoffsättigung PaCO<sub>2</sub>=arterieller Kohlendioxidpartialdruck; Base  
Excess=Basenüberschuss; \* = p<0,05

### Hämodynamische Funktionsparameter zum Aufnahmezeitpunkt

Die Parameter der Herz- und Kreislauffunktion unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 17). Der zentralvenöse Druck und der mittlere pulmonalarterielle Druck waren tendenziell bei den

Verstorbenen höher als bei den Überlebenden. Allerdings zeigten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz.

Tabelle 17: Hämodynamische Funktionsparameter zum Aufnahmezeitpunkt  
(Mittelwert und Standardabweichung)

	Überlebende (MW±SA)	Verstorbene (MW±SA)	p-Wert
HR (min <sup>-1</sup> )	111,8±16,2	113,4±18,8	0,484
MAP (mmHg)	109,0±12,9	109,9±12,1	0,766
CVP (mmHg)	12,0±4,0	14,9±12,8	0,268
CO (l/min)	8,8±2,7	8,6±3,2	0,865
MPAP (mmHg)	33,2±8,4	36,5±6,8	0,38
PCWP (mmHg)	18,0±5,4	18,4±6,1	0,709

HR=Herzfrequenz;MAP=mittlerer arterieller Druck;CVP=zentraler Venendruck;  
CO=Herzzeitvolumen;MPAP=mittlerer pulmonalarterieller Druck;PCWP=pulmonalkapillärer  
Verschlussdruck;

### Nieren- und Leberfunktionsparameter sowie Serumelektrolyte zum Aufnahmezeitpunkt

Die Werte für Harnstoff, Kreatinin und Bilirubin waren in der Gruppe der Verstorbenen im Mittel tendenziell höher als in der Gruppe der Überlebenden (Tabelle 18). Ein signifikanter Unterschied wurde allerdings nur bei den Harnstoffwerten nachgewiesen (p = 0,014).

Tabelle 18: Nieren- und Leberfunktionsparameter sowie Serumelektrolyte zum Aufnahmezeitpunkt (Mittelwert und Standardabweichung)

	Überlebende (MW±SA)	Verstorbene (MW±SA)	p-Wert
Harnstoff (mg/dl)	81,2±50,9	114,7±78,4	0,014*
Kreatinin (mg/dl)	1,3±0,8	1,6±1,0	0,074
Bilirubin (mg/dl)	2,7±3,5	3,5±4,0	0,383
Kalium (mmol/l)	4,4±0,8	4,4±0,7	0,505
Natrium (mmol/l)	143,4±7,0	145,3±8,0	0,160

\* =  $p < 0,05$

#### Blutbild und Entzündungsparameter zum Aufnahmezeitpunkt

Verstorbene Patienten zeigten zum Aufnahmezeitpunkt deutlich höhere Leukozytenwerte im Blut ( $p < 0,05$ ). Das übrige Blutbild und die Entzündungsparameter unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 19).

Tabelle 19: Blutbild und Entzündungsparameter zum Aufnahmezeitpunkt  
(Mittelwert und Standardabweichung)

	Überlebende (MW±SA)	Verstorbene (MW±SA)	p-Wert
Hb (g/dl)	11,2±1,3	11,5±1,7	0,369
Leukozyten (1000/μl)	18,8±10,1	21,8±9,1	0,033*
Temperatur (Grad Celsius)	38,2±1,2	38,1±1,5	0,843
Thrombozyten (1000/μl)	254,4±207,1	225,3±182,6	0,259
CRP (mg/l)	248,1±109,2	252,5±110,5	0,769

Hb=Hämoglobinkonzentration;CRP=C-Reaktives Protein; \* =  $p < 0,05$

### 3.3.5 Substitution von Blutprodukten

Überlebende benötigten im Verlauf ihrer Behandlung im Mittel signifikant weniger Erythrozytenkonzentrate und signifikant weniger gefrorenes Frischplasma als Verstorbene (Tabelle 20).

Tabelle 20: Bedarf an Blutprodukten im Vergleich Überlebende und Verstorbene (Mittelwert und Standardabweichung)

Variablen	<u>Verstorbene</u>	<u>Überlebende</u>	p-Wert
	MW±SA (Median)	MW±SA (Median)	
Erythrozytenkonzentrate (280ml)	38,0±33,1 (32,0)	18,7±22,3 (12,0)	p < 0,002*
Gefrorenes Frischplasma (280ml)	33,2±29,7 (25,0)	13,3±23,8 (6,0)	p < 0,001*

MW=Mittelwert;SA=Standardabweichung; \* = p<0,05

### **3.4 Veränderung klinischer Parameter nach Anschluss an die extrakorporale Membranoxygenierung im Vergleich Überlebender und Verstorbener**

Um den unmittelbaren Einfluss des ECMO-Anschlusses auf den Patienten und den Krankheitsverlauf nachzuvollziehen und eventuelle Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenern zu sehen, wurde die ECMO-Gruppe gesondert betrachtet.

Die folgenden klinischen Parameter wurden vor Anschluss an die extrakorporale Membranoxygenierung, nach 24 Stunden und nach 48 Stunden bestimmt. Die Messergebnisse der überlebenden (n=23) und der verstorbenen (n=29) Patienten sind gegenübergestellt. Signifikante Unterschiede im Gruppeneffekt und der Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind besonders gekennzeichnet. Zusätzlich sind deutliche Veränderungen ( $p < 0,05$ ) der Parameter im Vergleich mit den Werten vor Anschluss an die ECMO markiert. Des Weiteren wurden die Werte von Überlebenden und Verstorbenern zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen und signifikante Unterschiede vermerkt.

Einige ausgewählte Parameter wurden außerdem graphisch als Kurvenverläufe dargestellt.

#### **3.4.1 Beatmungsparameter**

Die Ventilatoreinstellungen und Beatmungsparameter sind in der folgenden Tabelle 21 dargestellt. Eine systematische Gruppendifferenz sah man bei dem Atemwegsspitzenruck ( $p=0,032$ ). Dieser lag über den gesamten Zeitraum bei den Verstorbenern höher als bei den Überlebenden (Abbildung 4). Die übrigen Parameter zeigten im zeitlichen Verlauf keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 21: Beatmungsparameter vor ECMO Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden (Mittelwert und Standardabweichung)

		Vor ECMO Anschluss	Nach 24h	Nach 48h	Anova p-Werte
AF (min-1)	V	20,8 ±5,9	6 ±2,6°	6,3 ±2,2*°	0,81
	Ü	20,4 ±7	5,3 ±1,1°	5,3 ±1,1°	0,287
PIP (mbar)	V	38,6 ±5,4*	36,9 ±4,8	35,6 ±6°	0,515
	Ü	34,7 ±4,7	34,3 ±6,6	32,7 ±6,3	0,032#
VT (ml)	V	11,2 ±3,1	6,3 ±4,5°	6,5 ±4,9°	0,81
	Ü	11,5 ±4	6,3 ±3,9°	7,1 ±4,8°	0,737
PEEP (mbar)	V	15,3 ±3,4*	25 ±6,4°	23,2 ±6,5°	0,925
	Ü	13,7 ±2,1	23 ±5,5°	21,4 ±4,3°	0,184

ECMO=extrakorporale Membranoxygenierung; V=Verstorbene; Ü=Überlebende;; AF=Atemfrequenz; PIP=Atemwegsspitzenndruck; VT=Tidalvolumen; PEEP=positiver endexpiratorischer Atemwegsdruck; # = p<0,05; Anova-p-Werte für Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit(obere Zeile) und Gruppeneffekt(untere Zeile); \* p < 0,05 im Vergleich Überlebende; °p < 0,05 im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt

Verlauf des Atemwegsspitzenndrucks (PIP) vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden

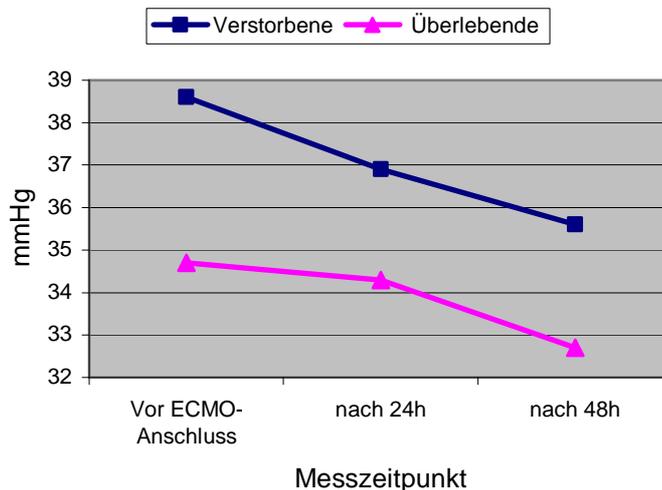


Abbildung 4: Verlauf des Atemwegsspitzenndrucks vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden

### 3.4.2 Gasaustauschparameter

Tabelle 22 zeigt die erhobenen Gasaustauschparameter. Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen zeigen sich insbesondere bei dem  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten. Die Werte lagen zu allen drei Messzeitpunkten bei den Überlebenden signifikant höher als bei den Verstorbenen.

Des Weiteren sieht man bei den Überlebenden einen deutlich höheren Anstieg des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten im zeitlichen Verlauf ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 5).

Systematische Differenzen im Sinne des Gruppeneffektes zwischen Überlebenden und Verstorbenen stellen sich bei der arteriellen Sauerstoffsättigung dar. Diese war zu allen Messzeitpunkten bei den Überlebenden höher als bei den Verstorbenen ( $p = 0,006$ ) (Abbildung6). Im Vergleich zum Ausgangswert, vor Anschluss an die ECMO, zeigten sowohl überlebende als auch verstorbene Patienten nach 24 Stunden eine deutlich verbesserte  $\text{CO}_2$  Elimination ( $p < 0,05$ ).

Tabelle 22: Gasaustauschparameter vor ECMO Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden (Mittelwert und Standardabweichung)

		Vor ECMO Anschluss	Nach 24h	Nach 48h	Anova p-Werte
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	V	104,6±92,9*	295±235,5*°	300,3±176,5*°	0,033#
	Ü	120,6 ±52,3	488,3±331°	461,8±171,6°	0,003#
SaO <sub>2</sub> (%)	V	92,7 ±4,5*	97,3 ±1,8°	96,7 ±1,6°	0,051
	Ü	95,5 ±2,9	98,2 ±1,1°	97,2 ±1,3°	0,006#
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	V	44,5 ±10,9	34 ±9°	35,6±5,1°	0,632
	Ü	46,7 ±12,3	35,3±6,5°	35±5,2°	0,537
pH-Wert	V	7,41 ±0,08	7,47±0,09°	7,44±0,04°	0,506
	Ü	7,42 ±0,07	7,47 ±0,07	7,46 ±0,05	0,444
Base Excess (mmol/l)	V	3,3 ±5,9	1,1 ±3,6°	-0,1 ±3,1°	0,535
	Ü	4,8 ±5,5	1,8 ±3,4°	2,1 ±5,1	0,128
Bikarbonat (mmol/l)	V	27,7 ±6,1	24,8 ±4,2°	23,6 ±3,1°	0,48
	Ü	29,7 ±6,3	25,1 ±3,3°	23,7 ±6,1°	0,41
Laktat (mmol/l)	V	2,6 ±0,7	2,6 ±1,4	2,6 ±2,1	0,937
	Ü	2,4 ±1,1	2,4 ±1,1	2,4 ±2,1	0,513

ECMO=extrakorporale Membranoxygenierung; V=Verstorbene; Ü=Überlebende; PaO<sub>2</sub>=arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO<sub>2</sub>=inspiratorische Sauerstoffkonzentration; SaO<sub>2</sub>= arterielle Sauerstoffsättigung PaCO<sub>2</sub>=arterieller Kohlendioxidpartialdruck; Base Excess=Basenüberschuss; Anova-p-Werte für Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit(obere Zeile) und Gruppeneffekt(untere Zeile); # = p<0,05; \* p < 0,05 im Vergleich Überlebende; °p < 0,05 im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt

### Verlauf des Oxygenierungsindex vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden

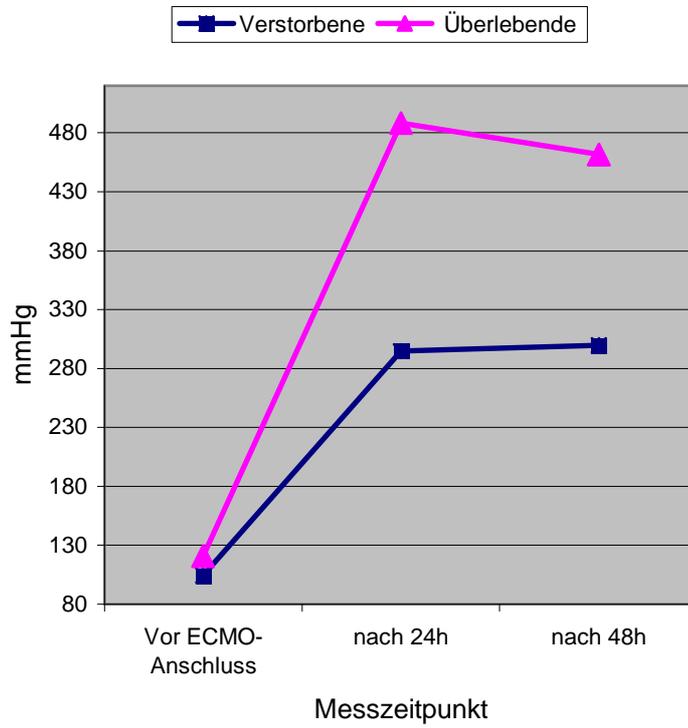


Abbildung 5: Verlauf des Oxygenierungsindexes ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient) vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden

### Verlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden

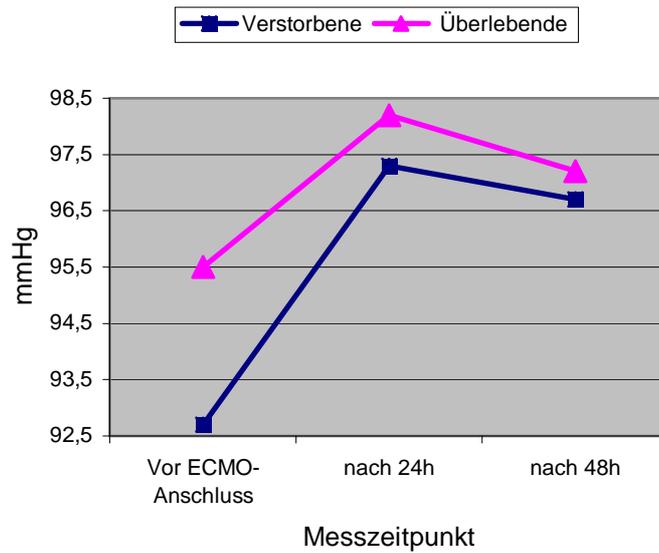


Abbildung 6: Verlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden

### 3.4.3 Hämodynamische Funktionsparameter

Beim Vergleich der hämodynamischen Funktionsparameter zeigten sich keine Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen (Tabelle 23). Bei beiden Gruppen sieht man nach Anschluss an die ECMO einen deutlichen Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Druckes und des pulmonalkapillären Verschlussdruckes ( $p < 0,05$ ).

Tabelle 23: Hämodynamische Funktionsparameter vor ECMO Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden (Mittelwert und Standardabweichung)

		Vor ECMO Anschluss	Nach 24h	Nach 48h	Anova p-Werte
HR (min-1)	V	118,3±15,7	111,4±12,2°	118,4±14,4	0,582
	Ü	122,1±15,7	113±13,3°	117,7±15,1	0,616
MAP (mmHg)	V	110,7±13,5	106,9 ±11,1	111,1±12,8	0,874
	Ü	112,8±13,8	110,8 ±15	112,9±11,1	0,303
CVP (mmHg)	V	14,1 ±15,6	10,6 ±3,9	11,1 ±3	0,448
	Ü	11,9 ±4,6	10,9 ±3,6	12,1 ±3,4	0,818
CO (l/min)	V	8,5 ±1,9	7,0 ±2,2°	7,6±2,1°	0,757
	Ü	8,7 ±2,4	7,7 ±3,2	7,4 ±1,6	0,949
MPAP (mmHg)	V	35,9 ±6,7	31,5 ±7,5°	31,3±6,6°	0,643
	Ü	35,8 ±9,1	29,5 ±5,4°	29,9 ±6°	0,164
PCWP (mmHg)	V	17 ±4,7	14,4 ±5,2°	13,9±2,8°	0,382
	Ü	17,6 ±6	14,5 ±4,3°	15±3,7	0,996

ECMO=extrakorporale Membranoxygenierung; V=Verstorbene; Ü=Überlebende; HR=Herzfrequenz; MAP=mittlerer arterieller Druck; CVP=zentraler Venendruck; CO=Herzzeitvolumen; MPAP=mittlerer pulmonalarterieller Druck; PCWP=pulmonalkapillärer Verschlussdruck; Anova-p-Werte für Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit(obere Zeile) und Gruppeneffekt(untere Zeile); \* p < 0,05 im Vergleich Überlebende; ° p < 0,05 im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt

#### 3.4.4 Nieren- und Leberfunktionsparameter sowie Serumelektrolyte

Die Bilirubinwerte waren in der Gruppe der Verstorbenen im Mittel zu allen Zeitpunkten höher als in der Gruppe der Überlebenden (p = 0,031). Der vor ECMO Anschluss bereits erhöhte Harnstoffspiegel stieg in beiden Gruppen nach 24 Stunden signifikant an und fiel auch nach 48 Stunden nicht wieder ab. Das Kreatinin zeigte 24 Stunden und 48 Stunden nach ECMO-Anschluss deutlich höhere Werte bei den Verstorbenen als bei den Überlebenden (p < 0,05). Zusätzlich war bei den Verstorbenen 24 Stunden nach ECMO-Anschluss im Mittel ein erheblicher Anstieg des Kreatinins zu verzeichnen (p < 0,05). Bei den Überlebenden waren diese Veränderungen nicht zu beobachten. Die gemessenen Werte für die Laborparameter und die Elektrolyte zeigt Tabelle 24.

In Abbildung 7 und 8 sind die Veränderungen des Kreatinins bzw. des Bilirubins graphisch dargestellt.

Tabelle 24: Nieren- und Leberfunktionsparameter sowie Serumelektrolyte vor ECMO Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden (Mittelwert und Standardabweichung)

		Vor ECMO Anschluss	Nach 24h	Nach 48h	Anova p-Werte
Harnstoff (mg/dl)	V	113,3±59,8	150,7±75,4°	157,6±63°	0,411
	Ü	96,6 ±49	118,3±62,8°	135,6±72,5°	0,168
Kreatinin (mg/dl)	V	1,6 ±1	1,9 ±1*°	1,8 ±09*	0,358
	Ü	1,3 ±0,8	1,3 ±0,9	1,3 ±0,8	0,063
Bilirubin (mg/dl)	V	3,7 ±4,2	4 ±5,4*	4,4 ±4,7*	0,308
	Ü	1,8 ±1,5	1,7 ±1,5	1,8 ±1,6	0,031#
Kalium (mmol/l)	V	4,8 ±0,6	4,8 ±0,7	4,8 ±0,5	0,42
	Ü	4,6 ±0,7	4,5 ±0,6	4,8 ±0,7	0,123
Natrium (mmol/l)	V	143,6 ±7,5	143,1 ±6,6	141,9 ±6,4	0,424
	Ü	141,2 ±6,3	141,6 ±6,7	142,2 ±8,1	0,451

ECMO=extrakorporale Membranoxygenierung; V=Verstorbene; Ü=Überlebende; # bezeichnet statistisch signifikanten Unterschied; Anova-p-Werte für Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit (obere Zeile) und Gruppeneffekt (untere Zeile); \* p < 0,05 im Vergleich Überlebende; ° p < 0,05 im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt

Verlauf des Kreatinins vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden

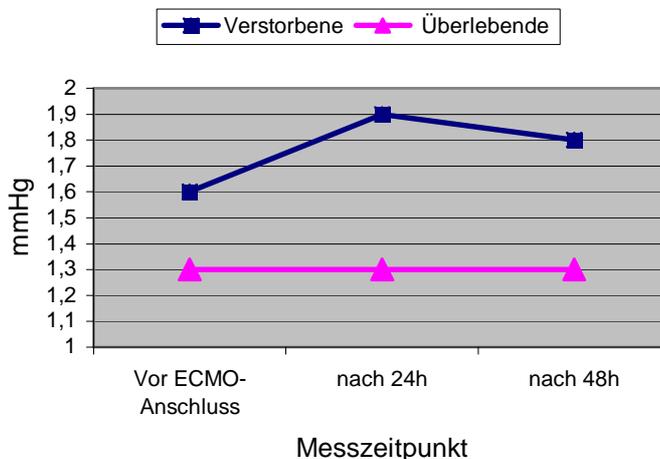


Abbildung 7: Verlauf des Kreatinins vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden

### Verlauf des Bilirubins vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden

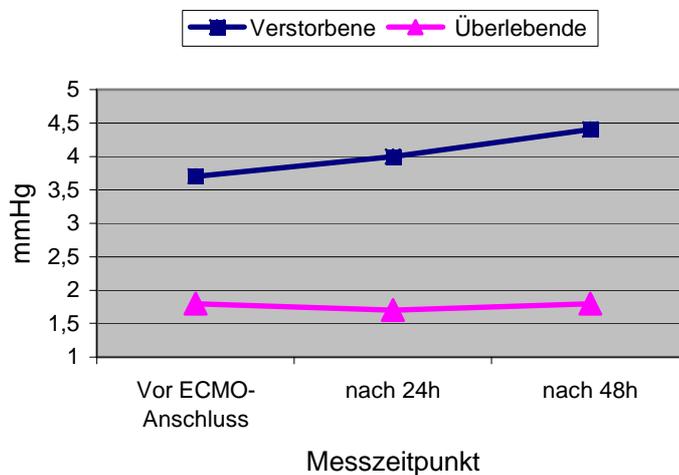


Abbildung 8: Verlauf des Bilirubins vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden

#### 3.4.5 Blutbild und Entzündungsparameter

In der nachfolgenden Tabelle 25 sind die Werte für das Blutbild und die gemessenen Entzündungsparameter dargestellt. Im Verlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Sowohl bei Überlebenden als auch bei Verstorbenen fielen 24 Stunden nach ECMO-Anschluss die Temperatur, die Thrombozyten und das CRP deutlich ab ( $p < 0,05$ ).

Tabelle 25: Blutbild und Entzündungsparameter vor ECMO Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden (Mittelwert und Standardabweichung)

		Vor ECMO Anschluss	Nach 24h	Nach 48h	Anova p-Werte
Hb (g/dl)	V	11,9 ±1,4	12,5 ±1,3°	12,1 ±1,1	0,542
	Ü	12,1 ±1,4	12,4 ±1	12 ±0,8	0,97
Leukozyten (1000/µl)	V	22 ±8,2	21,3 ±8,8	21,8 ±10	0,167
	Ü	21,2 ±13	18,3 ±8,8°	17,2 ±7,2	0,254
Temperatur (Grad Celsius)	V	38,2 ±1,3	37,2 ±0,4°	37,1 ±0,2°	0,518
	Ü	38,1 ±1	37,3 ±0,5°	37,2 ±0,3°	0,998
Thrombozyten (1000/µl)	V	256,8±176,7	201,7±135,6°	169,5±135°	0,544
	Ü	262,5±269,8	171,5 ±95,6°	172±162,5°	0,864
CRP (mg/l)	V	230,6±108,7	157,3 ±81,9°	116,9±86,1°	0,537
	Ü	191,8 ±85,3	130,6 ±72,7°	96,3 ±53,7°	0,185

ECMO=extrakorporale Membranoxygenierung; V=Verstorbene; Ü=Überlebende; Hb=Hämoglobinkonzentration; CRP=C-Reaktives Protein; Anova-p-Werte für Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit(obere Zeile) und Gruppeneffekt(untere Zeile); \* p < 0,05 im Vergleich Verstorbene; ° p < 0,05 im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt

## **4 Diskussion**

Ein wesentlicher Aspekt dieser Arbeit ist die Interpretation der ermittelten Überlebensraten unter Berücksichtigung der Ausgangsbedingungen der Patienten. Ein wichtiger Punkt bei der Evaluation verschiedener Therapieansätze ist die Auswahl des Patientenkollektivs. Da ECMO häufig im Rahmen einer „Rescue Therapie“ bei unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie eingesetzt wird, stellt sich die Frage, ob es zwischen ECMO-Patienten und der Vergleichsgruppe mit konventioneller Beatmung bereits vor Anschluss an die ECMO signifikante Unterschiede gab. In diesem Fall müssten die abweichenden Ausgangsbedingungen bei der Beurteilung des Therapieerfolgs gebührend berücksichtigt werden.

### **4.1 Überlebensraten**

#### **4.1.1 Überlebensrate des Gesamtkollektivs**

Bei den 98 von 1994 bis 2001 behandelten Patienten wurde insgesamt eine Überlebensrate von 54% erzielt. Sie ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Ferring et al. 1997 (48%) [18], Stewart et al. 1998 (52%) [66] und Brochard et al. 1998 (53%) [12].

Besonders geringe Überlebensraten fanden Squara et al. 1998 (39%) [64] und Roupie et al. 1999 (40%) [61]. Im Gegensatz dazu beschrieben Lewandowski et al. 1997 eine Überlebensrate von 75% [43].

In neueren Studien scheint es eher eine Tendenz zu höheren Überlebensraten zu geben. Hier schwanken die Angaben zwischen 59% und 70% (Rubenfeld et al. 2005 (59%) [62], Bersten et al. 2002 (66%) [9], Henzler et al. 2004 (70%) [31]). Die genauen Gründe für das verbesserte

Outcome der ARDS Patienten sind unklar, vermutlich spielen Fortschritte in der intensivmedizinischen Betreuung und Prävention von extrapulmonalen Organkomplikationen eine ebenso entscheidende Rolle wie Unterschiede bei den Grunderkrankungen der untersuchten Patientenkollektive [68]. Weitere mögliche Erklärungen für die stark differierenden Angaben zu den Überlebensraten von ARDS Patienten sind das langzeitige Fehlen einer einheitlichen Definition und die Vielzahl unterschiedlicher Studiendesigns. Die verschiedenen ARDS Kriterien und Besonderheiten der berücksichtigten Arbeiten sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 26).

Tabelle 26: Vergleich der Überlebensraten ausgewählter Studien

Studie	Überlebensrate	ARDS-Kriterien	Studiendesign
Ferring et al. 1997 [18]	48%	AECC	Retrospektive Studie über 2 Jahre
Lewandowski et al. 1997 [43]	75%	1) akutes auslösendes Ereignis 2) bilaterale pulmonale Infiltrate 3) MV für $\geq 48h$ mit $FiO_2 \geq 0,6 + PEEP \geq 10cmH_2O$ → $PaO_2 \leq 80mmHg$ 4) $PCWP \leq 18mmHg$	Prospektive Studie über 6 Jahre
Brochard et al. 1998 [12]	53%	1) bilaterale pulmonale Infiltrate 2) MV mit $FiO_2 \geq 0,5$ für $\geq 24h$ 3) Lung injury Score $\geq 2,5$ für $\leq 72h$	Prospektive Studie über 2 Jahre und 9 Monate
Stewart et al. 1998 [66]	52%	1) hohes Risiko für die Entwicklung eines ARDS 2) $PaO_2/FiO_2 < 250mmHg$ bei $PEEP = 5cmH_2O$ 3) alle Patienten mit Sepsis oder Verbrennungen $>25\%$ KOF	Prospektive Studie über 14 Monate
Squara et al. 1998 [64]	39%	1) akutes auslösendes Ereignis oder Umstand 2) Klinische Manifestation der respiratorischen Insuffizienz 3) $PaO_2/FiO_2 \leq 150$ bei $PEEP = 5cmH_2O$ 4) panlobäres alveoläres Infiltrat	Prospektive Studie über 19 Monate
Roupie et al. 1999 [61]	40%	AECC	Prospektive Studie über 4 Wochen
Bersten et al. 2002 [9]	66%	AECC	Prospektive Studie über 2 Monate
Henzler et al. 2004 [31]	70%	AECC	Prospektive Studie über 3 Jahre
Rubenfeld et al. 2005 [62]	59%	AECC	Prospektive Studie über 16 Monate

AECC=American European Consensus Conference; MV=mechanische Ventilation; PEEP=positiver endexpiratorischer Atemwegsdruck; PCWP=pulmonalkapillärer Verschlussdruck;

Auffallend ist, dass sowohl die Studie mit der höchsten [43] als auch die Studie mit der niedrigsten Überlebensrate [64] für die Diagnose des ARDS von den Ergebnissen der Consensus Conference deutlich abweichende Kriterien ansetzten. Im Gegensatz zur Definition der Consensus Conference spielte in diesen Arbeiten auch die Höhe des angewendeten PEEPs eine wichtige Rolle.

Hier zeigt sich eines der Kernprobleme der bisherigen Datenlage. Aufgrund der mangelhaften Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien existieren eine Vielzahl differenter Angaben insbesondere zur Inzidenz und der Überlebensrate des ARDS. Dies erschwert die Evaluation neuer Therapieansätze und klinischer Algorithmen.

#### **4.1.2 Überlebensrate bei Patienten mit ECMO-Behandlung**

Von den 98 Patienten wurden insgesamt 52 mit der extrakorporalen Membranoxygenierung behandelt. Von ihnen überlebten 23. Dies entspricht einer Überlebensrate von 44%. Vergleichbare Arbeiten geben teilweise deutlich höhere Zahlen an. Zu nennen sind insbesondere die Studien von Lewandowski et al. 1997 (55%) [43], Kolla et al. 1997(54%) [3], Linden et al. 2000 (76%) [44] und Mols et al. 2001 (55%) [50]. Ein direkter Vergleich der Überlebensraten ist allerdings nicht unproblematisch, da weder die Indikation noch die praktische Durchführung der ECMO standardisierten Vorgaben folgt. Eine Übersicht zeigt die folgende Tabelle 28.

Eine mögliche Erklärung für die deutlich niedrigeren Überlebensraten unserer Arbeit liefert der Vergleich der Indikationen und der Kontraindikationen für den Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung. Diese variieren stark, und lassen insbesondere bei Betrachtung der Kontraindikationen eine unterschiedliche Patientenselektion vermuten. So wurden in unserer Studie Patienten mit dem extrakorporalen Bypass behandelt, welche eine oder mehrere Kontraindikationen der anderen Studien erfüllten. Unter anderem wurden einzelne Patienten behandelt, die an chronischen pulmonalen Erkrankungen litten Patienten mit ZNS Schädigung (Schädelhirntrauma) sowie Patienten, welche an Malignomen erkrankt waren (M. Hodgkin; Magenkarzinom). Auch eine mechanische Ventilation für mehr als fünf Tage stellte im Gegensatz zu der Arbeit von Kolla et al. in Marburg keine Einschränkung für den Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung

dar. Die ECMO-Einschlusskriterien waren damit weiter gefasst als in den meisten vergleichbaren Arbeiten.

Tabelle 27: Gegenüberstellung vergleichbarer publizierter ECMO Studien

Studie	Überlebensrate	Kriterien für den Einsatz der ECMO	Kontraindikationen für den Einsatz der ECMO
Lewandowski et al. 1997 [43]	55%	<b>Fast entry Kriterien:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 50mmHg bei PEEP ≥ 10cmH <sub>2</sub> O für ≥ 2h <b>Slow entry Kriterien:</b> 1) PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 150mmHg bei PEEP ≥ 10cmH <sub>2</sub> O 2) QS/QT ≥ 30% 3) EVLW ≥ 15ml/kg 4) CTstat ≤ 30ml/cmH <sub>2</sub> O oder rezidivierendes Barotrauma	1) Unheilbare Erkrankung 2) Immunsuppression 3) Schwere ZNS Schädigung 4) Schwere chronische Lungenerkrankung 5) PCWP ≥ 18mmHg
Kolla et al. 1997 [35]	54%	1) transpulmonaler Shunt > 30% 2) Compliance < 0,5 ml/cm H <sub>2</sub> O/kg 3) MV < 5 Tage 4) Alter < 60 Jahre	1) Alter > 60 Jahre 2) MV > 5 Tage 3) Irreversible ZNS Schädigung 4) Unheilbare Erkrankung 5) Immunsuppression 6) Septischer Schock
Linden et al. 2000 [44]	76%	<b>Fast entry Kriterien:</b> 1) PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 60mmHg 2) QS/QT ≥ 30% bei FiO <sub>2</sub> ≥ 0,9 für 2h 3) Diffuse pulmonale Infiltrate in allen Quadranten <b>Slow entry Kriterien:</b> Persistieren der Hypoxämie und Hyperkapnie trotz Ausschöpfung aller konventionellen Maßnahmen	1) Alter > 60 Jahre 2) Fortgeschrittenes Multiorganversagen 3) Schwere Grunderkrankung 4) Schwere Immunsuppression
Mols et al. 2001[50]	55%	<b>Immediate entry Kriterien:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 40mmHg bei PEEP ≥ 10cmH <sub>2</sub> O <b>Fast entry Kriterien:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 50mmHg bei PEEP ≥ 10cmH <sub>2</sub> O für ≥ 2h <b>Slow entry Kriterien:</b> FiO <sub>2</sub> > 0,6 für mehrere Tage ohne deutliche Verbesserung des Gasaustauschs	1) Schwere ZNS Schädigung 2) Schwere vorbestehende Lungenerkrankung 3) Chronisches Organversagen 4) Fortgeschrittenes Malignom 5) Immunsuppression 6) Alter > 55 Jahre 7) KI für Antikoagulation

ECMO=extrakorporale Membranoxygenierung; PaO<sub>2</sub>=arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO<sub>2</sub>=inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PEEP=positiver endexpiratorischer Atemwegsdruck; QS/QR=intrapulmonales Shuntvolumen; EVLW=extravaskuläres Lungenwasser; PCWP=pulmonalkapillärer Verschlussdruck; MV=mechanische Ventilation; KI=Kontraindikation

Die liberalere Anwendung der ECMO-Therapie in unserer Studie hat unter Umständen zu einer Selektion von Patienten geführt, die, unabhängig von der pulmonalen Schädigung, zusätzlich an Krankheiten litten, welche mit

einem niedrigeren Überleben assoziiert sind. Dies wäre dann eine Erklärung für die deutlich niedrigeren Überlebensraten unserer Arbeit.

#### **4.1.3 Überlebensraten im Vergleich ECMO vs. non-ECMO**

Von den 98 Patienten unserer Studie wurden 46 mit konventioneller maschineller Ventilation behandelt. Von ihnen überlebten 30 Patienten. Dies entspricht einer Überlebensrate von 65%. Im Gegensatz dazu überlebten nur 23 der 52 mit extrakorporaler Membranoxygenierung behandelten Patienten. Die sich daraus ergebende Überlebensrate ist mit 44% signifikant niedriger als die der Vergleichsgruppe ( $p=0,03$ ).

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von Lewandowski et al. aus dem Jahre 1997 [43]. Sie beinhaltete 122 Patienten mit fortgeschrittenem ARDS, welche einer erweiterten Therapie zugeführt wurden. Bei 49 dieser Patienten wurde zusätzlich die Anwendung der extrakorporalen Membranoxygenierung notwendig. Die Überlebensraten unterschieden sich mit 89% in der non-ECMO-Gruppe sehr deutlich von der Überlebensrate in der ECMO-Gruppe. Diese lag bei 55%. Für die stark abweichenden Ergebnisse können mehrere Ursachen verantwortlich sein. In der Regel wird die ECMO-Behandlung als ultima ratio bei therapierefraktärer Hypoxämie eingesetzt. Dies kann zu einer Selektion von Patienten mit deutlich schwererer pulmonaler und systemischer Dysfunktion führen. Auf die Frage, ob und inwieweit die Patienten der Therapiegruppen nennenswerte Unterschiede in der Schwere ihrer Krankheit aufwiesen, wird in Abschnitt 4.2 ausführlich eingegangen.

Eine andere wichtige Ursache für die erhöhte Sterblichkeit unter ECMO-Behandlung sind die therapiebedingten Nebenwirkungen und Risiken. Häufig beschriebene Komplikationen sind schwere Blutungen und die Entwicklung einer Verbrauchskoagulopathie.

Technische Schwierigkeiten wie Schäden am Schlauchsystem oder an den Oxygenatoren erfordern oftmals den wiederholten Wechsel verschiedener Komponenten des ECMO-Systems. Dies ist mit einer

verstärkten Kreislaufbelastung und einem erhöhten Risiko für Komplikationen verbunden.

Ein möglicher Hinweis auf diese therapiebedingten Komplikationen ist der signifikant höhere Bedarf an Erythrozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma bei den Patienten der ECMO-Gruppe unserer Studie.

Übereinstimmende Ergebnisse zeigten sich bei Lewandowski et al. [43]. Wie auch bei uns benötigten Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung im Verlauf ihrer Krankheit signifikant mehr Blutprodukte.

#### **4.1.4 Auslösende Grunderkrankungen**

Das ARDS ist kein einheitliches Krankheitsbild, sondern es ist die pathophysiologische Endstrecke ganz unterschiedlicher, sowohl pulmonaler als auch extrapulmonaler, Erkrankungen.

In unserer Studie waren 58% der ARDS Fälle durch eine Pneumonie bedingt. Durch Trauma oder extrapulmonale Sepsis wurden 29% bzw. 13% der respiratorischen Fehlfunktionen verursacht. Vergleichbar sind die Ergebnisse von Lewandowski et al. 1997. Hier entstand das ARDS in 41% durch eine Pneumonie oder Aspiration, in 36% durch ein Trauma und in 11% durch eine extrapulmonale Sepsis [43]. Einige Studien präsentieren allerdings von diesen Zahlen stark abweichende Werte. So fanden Ullrich et al. 1999 bei 22 % der Patienten ein ARDS in der Folge einer Pneumonie, bei 36% durch ein Trauma und bei 36% durch eine Sepsis [71]. Möglicherweise tragen bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien zu diesen unterschiedlichen Verteilungen bei. Eine Gegenüberstellung vergleichbarer Publikationen zeigt Tabelle 29.

Ob die Art der auslösenden Grunderkrankung von wesentlicher Bedeutung für das Überleben der Patienten ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So fanden einige Arbeitsgruppen, dass die zum ARDS führende Erkrankung nicht mit den Überlebenschancen assoziiert ist [35, 50]. Im Gegensatz dazu konnten Montgomery et al. bereits 1985

zeigen, dass die Überlebensraten je nach auslösender Ursache zwischen 10% und 90% schwanken können [51]. Eine unterschiedliche Verteilung der das ARDS auslösenden Ereignisse könnte demnach eine mögliche Ursache für die abweichenden Überlebensraten der verschiedenen Arbeiten sein.

In unserer Studie wurde die höchste Überlebensrate mit 61% bei Trauma Patienten erzielt. Im Gegenzug überlebten 54% der Patienten mit Pneumonie und nur 39% der Patienten, bei denen eine extrapulmonale Sepsis das ARDS verursacht hatte. Die Ergebnisse vergleichbarer Studien sind nachfolgend dargestellt. Auffallend sind die in allen Studien erreichten hohen Überlebensraten bei Trauma Patienten. Abgesehen von der Arbeit von Ferring et al. [18] war eine extrapulmonale Sepsis als auslösende Ursache in allen Studien mit der niedrigsten Überlebensrate assoziiert.

Tabelle 28: Vergleich publizierter Überlebensraten bei verschiedenen auslösenden Ereignissen

Studie	Trauma	Pneumonie	Nicht pneumogene Sepsis
Ferring et al. 1997 [18]	77%	22%	31%
Lewandowski et al. 1997 [43]	89%	72%	57%
Ullrich et al. 1999 [71]	87%	83%	70%
Villar et al. 1999 [73]	71%	64%	36%
Henzler et al. 2004 [31]	87%	71%	39%

## **4.2 Vergleich ECMO vs. non-ECMO**

Der Schwerpunkt dieser Arbeit ist der Vergleich von konventioneller Therapie und extrakorporaler Membranoxygenierung. Es stellte sich die Frage, ob die deutlich differierenden Überlebensraten allein durch die Art der angewendeten Therapie bedingt waren oder ob zusätzliche therapieunabhängige Faktoren eine Rolle spielten.

Aufgrund der Indikation für den Einsatz der ECMO, welcher in der Regel erst bei therapierefraktärer Hypoxämie gegeben ist, schien eine unterschiedliche Patientenselektion für die beiden Therapiegruppen möglich. Schlechtere kardiopulmonale und systemische Ausgangsbedingungen könnten eine Erklärung für die deutlich niedrigeren Überlebensraten sein.

Zur Klärung dieser Frage wurde eine Vielzahl von physiologischen Parametern verglichen, welche zum Aufnahmezeitpunkt vor dem Beginn der spezifischen Therapie erhoben wurden. Zusätzlich wurden allgemeine und epidemiologische Patientendaten der beiden Therapiegruppen gegenübergestellt und auf wichtige Unterschiede hin untersucht.

### **4.2.1 Patientencharakteristika im Vergleich der Therapiegruppen**

Die erhobenen epidemiologischen und demographischen Parameter unterschieden sich im Vergleich der Therapiegruppen nicht in Alter, Körpergröße und Körpergewicht. Die Gesamtliegedauer, die Liegedauer in Marburg, die Beatmungsdauer und der APACHE II-Score waren in der ECMO-Gruppe im Mittel tendenziell höher als in der Vergleichsgruppe. Diese Unterschiede erreichten allerdings nicht das statistische Signifikanzniveau.

Lewandowski et al. fanden bezüglich dieser Parameter deutliche Unterschiede zwischen ECMO- und non-ECMO-Patienten [43]. In der ECMO-Gruppe waren sowohl der APACHE II-Score als auch der Murray-Score signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Außerdem fanden sie

im Gegensatz zu uns bei den Patienten der ECMO-Gruppe eine deutlich längere Liegedauer ( $p=0,0016$ ).

#### **4.2.2 Vergleich lungenphysiologischer Parameter zum Aufnahmezeitpunkt zwischen ECMO und non-ECMO Patienten**

Unter Berücksichtigung der verglichenen Patientencharakteristika und der Gegenüberstellung der lungenphysiologischen Parameter scheint es, dass die Patienten der ECMO-Gruppe eine deutlich schwerere Lungenschädigung mit stärkerer Einschränkung des Gasaustauschs aufwiesen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Arbeit von Mols et al. aus dem Jahre 2001 [50]. Diese Arbeit berücksichtigte 245 ARDS Patienten. Von ihnen wurden 62 mit der extrakorporalen Membranoxygenierung, der Rest mit konventioneller Therapie behandelt. Die Autoren fanden, dass in der ECMO Gruppe der initiale  $PaO_2/FiO_2$ -Quotient im Mittel deutlich niedriger war als in der Vergleichsgruppe. Außerdem war der Lung Injury Score in der ECMO Gruppe zu Beginn der Therapie signifikant höher.

Mols et al. folgerten, dass ein direkter Vergleich der Gruppen aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsschwere problematisch ist.

Auch Lewandowski et al. sahen bei den Patienten der ECMO-Gruppe im Mittel eine deutlich eingeschränkere Gasaustauschfunktion der Lunge [43]. Hier differierte insbesondere die  $PaO_2/FiO_2$ -Ratio nennenswert. Um eine ausreichende Oxygenierung zu gewährleisten, wurde außerdem in der ECMO-Gruppe ein signifikant höherer positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) verabreicht. Dies war in der vorliegenden Arbeit nicht der Fall. Die vorliegenden Ergebnisse sind jedoch dahingehend interessant, dass das Ausmaß der Gasaustauschstörung offensichtlich doch eine Rolle für das Behandlungsergebnis spielt, auch wenn aufgrund der Daten von Montgomery et al. stets angenommen wird, dass Patienten nicht an, aber mit einem ARDS versterben. Sollte die Gasaustauschstörung hinsichtlich des Krankheitsverlaufes keine Bedeutung haben, stellt sich die Frage, ob

angesichts sonst großer Homogenität beim Krankheitsschweregrad die Therapie, d.h. der Einsatz der ECMO, einen Anteil an der erhöhten Sterblichkeit trägt.

### **4.3 Vergleich Überlebende vs. Verstorbene**

Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit war die Suche nach bestimmten Faktoren und Patientencharakteristika unabhängig vom Einsatz der ECMO welche Einfluss auf das spätere Überleben nehmen können. Insbesondere stellte sich die Frage, ob es bereits zum Aufnahmezeitpunkt wesentliche Unterschiede zwischen später Überlebenden und Verstorbenen gab und ob es Parameter und Patientencharakteristika gibt, welche schon frühzeitig Hinweise auf den weiteren Krankheitsverlauf geben können. Eventuell könnte es mit ihnen möglich sein eine grobe Einteilung der Erkrankung in Schweregrade durchzuführen und Anhaltspunkte für die individuelle Prognose zu gewinnen. Zu diesem Zweck wurden epidemiologische und allgemeine Patientendaten der überlebenden und der verstorbenen Patienten gegenübergestellt. Zusätzlich wurden die zum Aufnahmezeitpunkt erhobenen kardiopulmonalen und laborchemischen Funktionsparameter der beiden Gruppen verglichen und auf nennenswerte Unterschiede hin überprüft.

#### **4.3.1 Patientencharakteristika im Vergleich Überlebender und Verstorbener**

In der Gruppe der Verstorbenen zeigten sich signifikant höhere Werte für das Alter, den APACHE II-Score und die Liegedauer in Marburg. Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine Arbeit von Henzler et al. [31]. Auch hier fanden die Autoren einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohem Lebensalter, hohem Apache II-Score und dem späteren

Überleben. Im Gegensatz zu unserer Arbeit zeigte allerdings die Dauer der Behandlung auf der Intensivstation keine Assoziation mit dem klinischen Outcome.

Insbesondere das Lebensalter und die Höhe von Prognose-Scores sind in diversen Studien als unabhängige Prädiktoren für das Outcome beschrieben worden. Die größte bislang publizierte Studie zu diesem Thema umfasste 463 Patienten auf 78 Intensivstationen [13]. Es handelte sich um eine prospektive multizentrische Studie über den Zeitraum von zwei Monaten. Ihr Ziel war unter anderem die Entdeckung und Bewertung von Faktoren und Parametern, welche sich auf das Überleben auswirken können. Die Autoren fanden, dass ein höheres Lebensalter, Immunsuppression, ein Barotrauma, Organfehlfunktionen, ein hoher SAPS II Score und ein pH-Wert  $< 7,30$  mit einer gesteigerten Letalität einhergehen. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei den Verstorbenen im Mittel ein signifikant niedrigerer pH-Wert.

#### **4.3.2 Vergleich lungenphysiologischer Parameter zwischen Überlebenden und Verstorbenen zum Aufnahmezeitpunkt**

Beim Vergleich der unterschiedlichen klinischen Funktionsparameter zwischen Überlebenden und Verstorbenen ist der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient von besonderem Interesse. Dieser war zum Aufnahmezeitpunkt im Mittel bei den Überlebenden deutlich höher als bei den Verstorbenen ( $p=0,032$ ). Dieser Zusammenhang wurde bereits in zahlreichen anderen Studien untersucht. Zu nennen sind insbesondere die Arbeiten von Luhr et al. [45], Bersten et al. [9] und Brun-Buisson et al. [13]. Einige dieser Publikationen sprachen der initialen Höhe des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten eine prognostische Aussagekraft zu. Widersprüchliche Ergebnisse fand eine im Jahre 1996 publizierte Metaanalyse von Krafft et al. [39]. Sie berücksichtigte 101 Arbeiten in dem Zeitraum von 1967 bis 1994. Diese mussten sowohl Angaben zum Überleben als auch zum initialen Oxygenierungsindex beinhalten. Insgesamt wurden 3264 Patienten in der Studie berücksichtigt.

Krafft et al. konnten keine Korrelation zwischen dem  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten zum Aufnahmezeitpunkt und späterem Überleben zeigen. Zusätzlich berichteten zwei neuere Studien von ähnlichen Überlebensraten bei ALI und ARDS Patienten. Dies lässt auf eine geringe diskriminative Kraft des Oxygenierungsindex schließen, der immerhin wichtiger Bestandteil der ARDS- Definition der Consensus Conference ist. Für die geringe prädiktive Aussagekraft gibt es vermutlich mehrere Ursachen. Einerseits variiert die Höhe des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten je nach angewandeter Therapie stark. Zusätzlich kann der PEEP, eine kürzlich vorher durchgeführte NO-Inhalation oder eine Lagerungsmaßnahme die gemessenen Werte nennenswert beeinflussen. Insgesamt stellt sich die Frage, ob vielleicht nicht dem initialen  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten, sondern seiner Entwicklung innerhalb der ersten 24 Stunden eine prognostische Aussagekraft zukommt.

Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass die Oxygenierungsstörung nicht die primäre Determinante für das spätere Überleben ist, sondern dass das Überleben vielmehr von dem Ausmaß und der Progression der Multiorgandysfunktion abhängig ist. Um effektiv zu sein, sollten demzufolge neuere ARDS-Therapien die Vermeidung zusätzlicher und die Behandlung bestehender Organfehlfunktionen zum Ziel haben [20].

Allerdings gibt es in unserer Arbeit einige Hinweise darauf, dass neben der Organdysfunktion insbesondere auch die Lungenschädigung einen großen Einfluss auf das spätere Überleben hat. Zum Aufnahmezeitpunkt unterschieden sich später Überlebende und Verstorbene bereits signifikant in der Einschränkung der Gasaustauschfunktion. Dies zeigt sich an den wesentlich höheren Werten für den arteriellen Kohlendioxidpartialdruck ( $p=0,022$ ) und dem im Mittel niedrigeren pH-Wert ( $p=0,010$ ) in der Gruppe der Verstorbenen. Außerdem war bei den Verstorbenen schon bei Aufnahme zur Oxygenierung ein signifikant höherer Atemwegsspitzenndruck notwendig.

Diese Zusammenhänge wurden auch von anderen Autoren beobachtet.

So fand die Arbeitsgruppe von Henzler et al. zum Aufnahmezeitpunkt bei den Verstorbenen ebenfalls einen signifikant höheren Atemwegsspitzenndruck. Zusätzlich wurde auch in dieser Arbeit bei verstorbenen

Patienten im Mittel eine wesentlich schwerere initiale Lungenfunktionsstörung beobachtet. Diese äußerte sich durch signifikante Unterschiede bei der CO<sub>2</sub>-Elimination (PaCO<sub>2</sub>; pH-Wert) und durch unterschiedliche Respiratoreinstellungen (PIP; PEEP).

Bei sonst weitgehend übereinstimmenden Ergebnissen sahen Henzler et. al. allerdings keine Assoziation zwischen dem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotienten bei Aufnahme und dem späteren Überleben.

#### **4.4 Veränderung klinischer Parameter im Vergleich Überlebender und Verstorbener nach Anschluss an die extrakorporale Membranoxygenierung**

In dieser Studie überlebten 44% der Patienten, bei denen der Anschluss an die extrakorporale Membranoxygenierung nötig wurde. Um den Einfluss der ECMO auf den Krankheitsverlauf und das Outcome der Patienten so exakt wie möglich nachzuvollziehen, wurde eine Vielzahl physiologischer Parameter betrachtet.

Zur Beurteilung der Anpassung an die extrakorporale Zirkulation wurden die ausgewählten Parameter vor ECMO-Anschluss, nach 24 Stunden und nach 48 Stunden berücksichtigt. Es stellte sich die Frage, ob sich bereits zu Beginn der ECMO-Therapie wesentliche Unterschiede zwischen später Überlebenden und Verstorbenen zeigten und ob das initiale Ansprechen auf die ECMO-Behandlung bereits eine prädiktive Aussagekraft aufweist.

Es scheint, dass insbesondere die Veränderung des PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotienten in den ersten Tagen nach Anschluss an die ECMO ein wichtiger Faktor ist. Vergleichbare Ergebnisse beschrieben Rega et al. in einer kürzlich erschienenen Arbeit [59]. Sie analysierten eine Serie von 70 ECMO-Patienten. Dabei fanden sie, dass überlebende Patienten bereits nach 48 Stunden einen signifikant höheren Oxygenierungsindex aufwiesen. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit sahen sie allerdings in den vorherigen Messungen keine Assoziation zwischen der Oxygenierung und dem Outcome.

In der vorliegenden Arbeit war der Atemwegsspitzen­druck bei den Überlebenden zu allen Messzeitpunkten niedriger als bei den Verstorbenen. Hier zeigte sich eine systematische Differenz zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,032$ ). Möglicherweise waren die Lungen der Überlebenden weniger stark geschädigt und die niedrigeren Werte spiegeln die bessere Funktion und schnellere Erholung wider. Wahrscheinlicher ist allerdings, dass die Möglichkeit durch Dissoziation von  $\text{CO}_2$ -Abatmung und Oxygenierung die Beatmungsdrücke zu senken die Ausheilung der Lungenschäden begünstigt hat. In diesem Zusammenhang scheint die Reduktion der Beatmungsinvasivität das vorwiegende Ziel der ECMO zu sein.

Zusammenfassend konnte anhand der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Überlebensrate unter ECMO-Behandlung signifikant niedriger war als unter konventioneller Therapie. Dabei muss berücksichtigt werden, dass Patienten, die später die ECMO-Behandlung erhielten, bereits bei Aufnahme eine deutlich eingeschränkte Lungenfunktion mit ausgeprägter Gasaustauschstörung hatten. Möglicherweise kommt der Schwere der initialen Gasaustauschstörung eine größere Bedeutung für das Überleben zu, als bisher angenommen.

## **5 Zusammenfassung**

Das "acute respiratory distress syndrome" (ARDS) ist gekennzeichnet durch eine schwere respiratorische Insuffizienz.

Bei seiner Behandlung kommen verschiedene Therapiemaßnahmen und Behandlungsalgorithmen zum Einsatz. Unklar ist dabei die Wertigkeit der ECMO-Therapie im Vergleich zur konventionellen Behandlung.

Die vorliegende Arbeit beschreibt den Krankheitsverlauf von 98 Patienten, von denen ein Teil ausschließlich mit maschineller Ventilation, der andere Teil zusätzlich mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) behandelt wurde. Durch eine retrospektive Auswertung soll geklärt werden, ob sich die Überlebensraten je nach angewendeter Therapie unterscheiden.

Insgesamt konnte eine Überlebensrate von 54% erzielt werden. Dabei überlebten 65% der Patienten, die ausschließlich mit maschineller Ventilation behandelt wurden. In der ECMO-Gruppe war die Überlebensrate mit 44% signifikant niedriger, wobei Patienten, die später die ECMO-Behandlung erhielten, schon bei Aufnahme eine deutlich eingeschränkte Lungenfunktion mit ausgeprägter Gasaustauschstörung hatten. Daraus folgt, dass der Schwere der Gasaustauschstörung möglicherweise doch eine größere Bedeutung für das Überleben zukommt als bisher angenommen.

Desweiteren konnte gezeigt werden, dass die Überlebensrate je nach prädisponierendem Ereignis zwischen 61 und 39 Prozent schwankte. Überlebende Patienten waren im Durchschnitt jünger, wiesen einen niedrigeren Apache II-Score auf, und hatten schon bei Aufnahme eine geringere Lungenschädigung.

Abschließend sollte untersucht werden, ob in den ersten Tagen nach Anschluss an die ECMO bestimmte Parameter einen Hinweis auf das Ansprechen bzw. das Versagen der ECMO-Therapie geben können.

Es zeigte sich wiederum, dass auch hierbei der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Ratio eine besondere Bedeutung zukommt.

Die zu allen Messzeitpunkten niedrigeren Atemwegsspitzen drücke bei den Überlebenden sind möglicherweise ein Hinweis dafür, dass die durch ECMO ermöglichte Dissoziation von CO<sub>2</sub>-Abatmung und Oxygenierung mit niedrigeren Beatmungsdrücken die Ausheilung der Lungenschäden begünstigt hat. Ob hier eines der Hauptziele der ECMO-Behandlung liegt müssen weitere Studien klären.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ashbaugh DG, BD, Petty TL, Levine BE.,  
*Acute respiratory distress in adults.*  
Lancet 1967; 2:319-323.
2. Bachofen M, WE,  
*Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome.*  
Clin Chest Med 1982;3:35-36.
3. Bartlett RH, RD, Custer JR, Younger JG, Hirschl RB.,  
*Extracorporeal Life support.*  
Jama 2000;283:904-908.
4. Bein T,  
*Patientenlagerung - Kinetische Therapie in der Intensivmedizin.*  
Anaesthesist 1998;47:74-80.
5. Bendixen HH, H-WJ, Laver MB,  
*Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation: a concept of atelectasis.*  
N Engl J Med 1963;269: 991-996.
6. Benzing A, MG, Geiger K,  
*Flüssigkeitstherapie bei akutem Lungenversagen.*  
Intensivmed 38;690-698.
7. Bernard GR, AA, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R,  
*The American-European Consensus Conference on ARDS, Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.*  
Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-824.
8. Bernard GR, VJ, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ,  
*EFFICACY AND SAFETY OF RECOMBINANT HUMAN ACTIVATED PROTEIN C FOR SEVERE SEPSIS.*  
N Engl J Med 2001;344(10):699-709.
9. Bersten AD, EC, Hunt T, Moran J,  
*Incidence and Mortality of Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome in three Australian States.*  
Am J Respir Crit Care Med 2002;165:443-448.
10. Bindslev L, EJ, Norlander O,  
*Treatment of acute respiratory failure by extracorporeal carbon dioxide elimination performed with a surface heparinized artificial lung .*  
Anaesthesiology 1987;67:117-120.
11. Bone RC, BR, Cerra FB, Dellinger RP,  
*Definitions for Sepsis and Organ failure and Guidelines for the Use of innovative Therapies in Sepsis.*  
Chest 1992;101:1644-55
12. Brochard L, R-TF, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E et al.,  
*Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Reduction in ARDS* Am J Respir Crit Care Med 1998;158(6):1831-1838.

13. Brun-Buisson C, MC, Bertolini G, et al.,  
*Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units.*  
Intensive Care Med 2004;30:51-61.
14. Dreyfuss D, SG,  
*Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies*  
Am J Respir Crit Care Med 1998;157:294-323.
15. Dufner, J, Schumacher,  
*Statistik mit SAS. 1992: p. 155ff.*
16. Dufner, J, Schumacher,  
*Statistik mit SAS. 1992: p. 180ff.*
17. Falke KJ, PH, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB,  
*Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease.*  
J Clin Invest 1972;51:2315-2323.
18. Ferring M, VJ,  
*Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure.*  
Eur Respir J 1997;10(6):1297-1300.
19. Fowler AA, HR, Good JT, Benson KN,  
*Adult respiratory distress syndrome: risk with common predisposition.*  
Annals of Internal Medicine 1983;99:293-298.
20. Fuhrmann BP, AE, Dellinger RP,  
*Futility of randomized, controlled ARDS trials-a new approach is needed.*  
Crit Care Med 1999;27:431-433.
21. Gattinoni L, AA, Pesenzi A, Pelizzola A,  
*Treatment of acute respiratory failure with low-frequency pressure ventilation and extracorporeal removal of CO*  
Lancet 1980;2:292-294.
22. Gattinoni L, KT, Damia G,  
*Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2-R): A new form of respiratory assistance.*  
Int J Artif Organs 1979;2:183-185.
23. Gattinoni L, PA, Bombino M, Baglioni S.,  
*Relationships Between Lung Computed Tomographic Density, Gas Exchange, and PEEP in Acute Respiratory Failure*  
Anaesthesiology 1988;69:824-832.
24. Gattinoni L, PA, Kolobow T,  
*A new look at therapy of the adult respiratory distress syndrome: Motionless ´lungs.*  
Int Anaesth Clin 1983;21:97-117.
25. Gattinoni L, PA, Mascheroni D, Marcolin R,  
*Low-Frequency Positive-Pressure Ventliation With Extracorporeal CO2 Removal in Severe Acute Respiratory Failure.*  
Jama 1986;256:881-886.
26. Gattinoni L, TG, Pesenti A et al,  
*Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure.*  
N Engl J Med 2001; 345: 568–73.
27. Gibbon JH,  
*Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery.* Arch Surg 1937;34:1105-1131.
28. Guerin C, GS, Lemasson S et al.,  
*Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure.*  
JAMA 2004; 292: 2379–87.

29. Hallmann M,  
*Lung surfactant in respiratory distress syndrome.*  
*Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:15-20.
30. Health, NIo,  
*Mechanisms of acute respiratory failure.*  
*Am Rev Respir Dis* 1977;115:1071-1078.
31. Henzler D, DR, Kopp R, Hawickhorst R, Rossaint R, Kuhlen R,  
*Therapie des akuten Lungenversagens in einem Behandlungszentrum.*  
*Anaesthesist* 2004;53:235-243.
32. Hickling KG, WJ, Henderson S, Jackson R,  
*Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study.*  
*Crit Care Med* 1994;22(10):1568-1578.
33. Hill JD, OBT, Murray JJ,  
*Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome).*  
*N Engl J Med* 1972;286:629-634.
34. Knaus WA, DE, *APACHE II:*  
*A severity of disease classification system.*  
*Critical Care Medicine* 1985; 13
35. Kolla S, AS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH,  
*Extracorporeal Life Support for 100 Adult Patients With Severe Respiratory Failure.*  
*Annals of surgery* 1997;226(4):544-566.
36. Kolobow T, MM, Fumagalli R, Mascheroni D,  
*Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study.*  
*Am Rev Respir Dis* 1987;135:312-315.
37. Kopp R, HD, Dembinski R, Kuhlen R,  
*Extrakorporale Membranoxygenierung beim akuten Lungenversagen.*  
*Anaesthesist* 2004;53:168-174.
38. Kopp R, KR, Max M, Rossaint R,  
*Evidence-based medicine in the therapy of the acute respiratory distress syndrome.*  
*Intensive Care Med* 2002;28:244-255.
39. Krafft P, FP, Pernerstorfer T, Fitzgerald RD, Koc D, Schneider B, Hammerle AF, Steltzer H,  
*The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome.*  
*Intensive Care Med* 1996;22:519-529.
40. Larm,  
*A new thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified, reducing terminal residue.*  
*Biomater Med Dev Art Org* 1983;2:161-173.
41. Lewandowski K, MJ, Deutschmann C, Preiß H, Kuhlen R, Artigas A, Falke KJ,  
*Incidence, Severity, and Mortality of Acute Respiratory Failure in Berlin, Germany.*  
*Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1121-1125.
42. Lewandowski K, PD, Kuhlen R, Rossaint R, Gerlach H, Falke KJ, *Klinische Aspekte des akuten Lungenversagens des Erwachsenen (ARDS).*  
*Anaesthesist* 1996;45:2-18.

43. Lewandowski K, RR, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H, Frey DJM, Hoffmann O, Keske U, Falke KJ,  
*High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation.*  
Intensive Care Med 1997;23:819-835.
44. Linden V, PK, Reinhard Jarl, Westman R,  
*High survival in adult patientss with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation.*  
Intensive Care Med 2000;26:1630-1637.
45. Luhr OR, AK, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J, ,  
*Incidence and Mortality after Acute Respiratory Failure and Acute Respiratory Distress Syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland.*  
Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1849-1861.
46. Mancebo J, FR, Blanch L et al.,  
*A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome.*  
Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1233–9.
47. Martin C, PL, Payan MJ, Saux P, Gouin F,  
*Pulmonary Fibrosis Correlates with Outcome in Adult Respiratory Distress Syndrome.*  
Chest 1995; 107: 196-200.
48. Max M, DR,  
*Permissive Hyperkapnie und Bauchlage - Therapiestrategien des ARDS.*  
Intensivmed 1999;36:35-38.
49. International consensus conference in intensive Care medicine  
*Ventilator induced lung injury in ARDS.*  
Intensive Care Med 1999;25:1444-1452.
50. Mols G, LT, Geiger K,  
*Extracorporeal membrane oxygenation: a ten year experience.*  
Am J Surg 2000;180:144-154.
51. Montgomery AB, SM, Carrico CJ, Hudson LD,  
*Causes of Mortality in Patients with the Adult Respiratory Distress Syndrome.*  
Am Rev Respir Dis 1985;132:485-489.
52. Morris AH, WC, Menlove RL,  
*Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome.*  
Am J Respir Crit Care Med 1994;149:295-305.
53. Murray JF, MM, Luce JM, Flick MR,  
*An expandet definition of the adult respiratory distress syndrome.*  
Am Rev Respir Dis 1988;138:720-723.
54. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network  
*Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury.*  
N Engl J Med 2006;354:2564-2575.
55. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network,  
*Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.*  
N Engl J Med 2000;342:1301-1308.

56. Peek GJ, CF, Elbourne D, Firmin R, Hardy Pollyanna, Hibbert Clare, Killer Hilliary, Mugford M, Thalanany M, Tiruvoipati R, Truesdale Ann, Wilson A, *CESAR: conventionell ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure.* BMC Health Services Research 2006;6:163.
57. Pepe PE, PR, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ, *Clinical predictors of the Adult Respiratory Distress Syndrome.* N Engl J Med 1984;311:281-286.
58. Prewitt RM, MJ, Wood LD, *Treatment of acute low pressure pulmonary edema in dogs: relative effects of hydrostatic and oncotic pressure, nitroprusside , and positive end-expiratory pressure.* J Clin Invest 1981;67(2):409-418.
59. Rega RF, EV, Bollen H, Peeters G, Vercaemst L, Meuris B, Herijgers P, Sergeant P, Hermans G, Vlasselaers D, Meyns B, *pH 48 h After Onset of Extracorporeal Membrane Oxygenation Is an Independent Predictor of Survival in Patients With Respiratory Failure.* Artificial Organs 2007;31(5):384-389.
60. Rossaint R, FK, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM, *Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome.* N Engl J Med 1993;328:399-405, S.
61. Roupie E, LE, Wysocki M, Fagon JY, Chastre J, Dreyfuss D, Mentec H, Carlet J, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L, *Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients.* Intensive Care Med 1999;25(9):920-929.
62. Rubenfeld GD, CE, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD, *Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury.* N Engl J Med 2005;353:1685-1693
63. Sokol J, JS, Bohn D, *Inhaled nitric oxide for hypoxic respiratorx failure in children and adults: a meta-analysis.* Anesth Analg 2003;97:989-998.
64. Squara P, DJ, Artigas A, Carlet J, *Hemodynamic profile in severe ARDS: results of the European collaborative ARDS Study.* Intensive Care Med 1998;24(10):1018-1028.
65. Stevens, J, *Applied multivariate statistics for the social science.* 1992: p. 438ff.
66. Stewart TE, MM, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinski SE, Mazer CD, McLean RF, Rogovein TS, Schouten BD, Todd TRJ, Slutsky AS, *Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome* N Engl J Med 1998;338:355-61.
67. Stewart TE, SA, *Mechanical ventilation:a shifting philosophy.* Curr Opin Critical Care 1995;1:49-56.
68. Suchyta MR, OJ, Morris AH, *The changing face of organ failure in ARDS.* Chest 2003;124:1871-79.

69. Suter PM, FB, Isenberg MD,  
*Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure.*  
N Engl J Med 1975;292:284-289.
70. Thomsen GE, MA,  
*Incidence of the Adult Respiratory Distress Syndrome in the State of Utah.*  
Am J Respir Crit Care Med 1995;152:965-971.
71. Ullrich R, LC, Roder G, Urak G, Faryniak B, Sladen RN, Germann P,  
*Controlled airway pressure therapy, nitric oxide inhalation, prone position and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as components of an integrated approach to ARDS.*  
Anesthesiology 1999;91(6):1577-1586.
72. Uziel L, CM, Colombo A, Aagostoni A,  
*Disseminated intravascular coagulation (DIC) during long-term bypass incidence and clinical relevance.*  
Trans Am Soc Artif Intern Organs 1986;32:542-545.
73. Villar J, P-ML, Kacmarek RM,  
*Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome.*  
Intensive Care Med 1999;25:930-935.
74. Wiener-Kronish JP, GM, Matthay MA  
*The ARDS Definition and Prognosis, Pathogenesis and Treatment.*  
Br J Anaesth 1990;65:107-129.
75. Zapol WM, SM, Hill JD,  
*Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study.*  
Jama 1979;242:2193-2196.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

AECC	American-European Consensus Conference
AF	Atemfrequenz
ALI	Acute Lung Injury
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BE	Base Excess (Basenüberschuß)
CO	Cardiac Output (Herzzeitvolumen)
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-Reaktives Protein
CVP	Central Venous Pressure
DAP	Diastolischer Arterieller Druck
DPAP	Diastolischer Pulmonalarterieller Druck
ECCO2-R	Extracorporeal CO <sub>2</sub> -Removal
ECMO	Extracorporale Membranoxygenierung
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow-Coma-Scale
Hb	Hämoglobin
HCO <sub>3</sub>	Bikarbonat
HR	Heartrate (Herzfrequenz)
HZV	Herzzeitvolumen
KI	Kontraindikation
KOF	Körperoberfläche
LFPPV	Niedrigfrequente Positive Überdruckbeatmung
LVI	Linksventrikuläre Herzinsuffizienz
MAP	Mittlerer Arterieller Druck
MPAP	Mittlerer Pulmonalarterieller Druck
MV	Mechanische Ventilation
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid

PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -Quotient	Oxygenatorindex
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PEEP	Positiver Endexpiratorischer Atemwegsdruck
PIP	Atemwegsspitzenndruck
QS/QT	Intrapulmonaler Arteriovenöser Shunt
SA	Standardabweichung
SaO <sub>2</sub>	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAP	Systolischer Arterieller Druck
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SPAP	Systolischer Pulmonalarterieller Druck
VT	Atemzugvolumen

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der auslösenden Grunderkrankungen  
→ S.34
- Abbildung 2: Verteilung der Organversagen  
→ S. 35
- Abbildung 3: Verhältnis von Überlebenden zu Verstorbenen  
→ S. 43
- Abbildung 4: Verlauf des Atemwegspitzendrucks vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden  
→ S. 51
- Abbildung 5: Verlauf des Oxygenierungsindex (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient) vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden  
→ S. 54
- Abbildung 6: Verlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden  
→ S. 55
- Abbildung 7: Verlauf des Kreatinins vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden  
→ S. 57
- Abbildung 8: Verlauf des Bilirubins vor ECMO-Anschluss und innerhalb der darauf folgenden 48 Stunden  
→ S. 58

## 7.3 Curriculum Vitae

### Persönliche Daten

Name Sebastian Stephan  
Geburtstag 30. Dezember 1980  
Geburtsort Essen  
Familienstand ledig

### Schulbildung

1991-2000 Gymnasium An den Buchen, Mülheim  
Abschluss: Abitur

### Hochschulbildung

10/2000-07/2007 Studium der Humanmedizin  
Philipps-Universität, Marburg  
erfolgreich abgeschlossen  
09/2002 Ärztliche Vorprüfung  
09/2003 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
09/2005 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
05/2007 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
(Gesamtnote 1,49)

### Praktisches Jahr

04/2006-03/2007 Städtisches Klinikum, Fulda  
(Innere Medizin, Pädiatrie und Chirurgie)

### Beruflicher Werdegang

ab 1/08 Assistenzarzt  
Klinik Roderbirken, Leichlingen

**Dissertation**

Thema:

Die Bedeutung der extrakorporalen Membran-  
oxygenierung im Vergleich mit konventionellen  
Beatmungsstrategien in der Therapie des akuten  
Lungenversagens (ARDS)

Referent: PD Dr. med. M. Max

Service des Soins Intensifs Polyvalents

Centre Hospitalier de Luxembourg

Marburg, 17.11.2008

---

(Sebastian Stephan)

## **7.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer**

### **Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:**

Adamkiewicz, Aumüller, Basler, Baum, Barth, Becker, Benes, Berger, Bertalanffy, Beul, Bien, Boudriot, Busch, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, del Rey, Duda, Eilers, Feuser, Fritz, Funck, Gemsa, Gerdes, Geus, Gotzen, Griss, Grimm, Grzeschik, Gudermann, Happle, Hasilik, Hellinger, Hellwig, Hertl, Herzum, Hesse, Hinrichs, Hofmann, Hörle, Hoyer, Huber, Jungclas, Kalder, Klaus, Klenk, Klose, Koch, Koolman, König, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kühn, Lammel, Lengsfeld, Likoyiannis, Lang, Langer, Lill, Lohoff, Lotz, Löffler, Maisch, Mandrek, Mann, Max, McGregor, Meier, Mennel, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Nachtigall, Neubauer, Oertel, Olbert, Reinalter, Remschmidt, Renz, Rothmund, Röhm, Röper, Schäfer, Schierl, Schmidt, Schmitz, Schnabel, Schneyer, Schultz, Schwarz, Seitz, Sekundo, Seyberth, Steiniger, Stiletto, Stempel, Studer, Sundermeyer, Sure, Suske, Thomas, Varga, Vogelmaier, Vogt, Vohland, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wilke, Wirth, Wulf

In Fulda die Herren:

Dörge, Hellinger, Jaspersen, Kaufmann, Repp, Wörsdörfer

## **7.5 Danksagung**

Herrn PD Dr. Martin Max danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas und für die fachliche und geduldige Betreuung meiner Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern für die permanente und bedingungslose Unterstützung während meines Studiums und der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch meinen beiden Brüdern, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zuletzt danke ich meiner Partnerin Johanna Napierala für die Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

## **7.6 Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

### **Die Bedeutung der extrakorporalen Membranoxygenierung im Vergleich mit konventionellen Beatmungsstrategien in der Therapie des akuten Lungenversagens (ARDS)**

im Medizinischen Zentrum für Anästhesie und Intensivtherapie unter Leitung von Prof. Dr. med. H. Wulf mit Unterstützung durch PD Dr. med. M. Max ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 17.11.2008