AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. G. RIEGGER
DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS REGENSBURG

Überleben und Langzeitoutcome von Patienten mit schwerem ARDS und iLA-Therapie

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER MEDIZIN

DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VORGELEGT VON PHILIPP SCHUSTER

2009

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Pfeifer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen
Tag der mündlichen Prüfung:	23. Juli 2009

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 9

1.1. Das Acute Respiratory Distress Syndrome 9
1.1.1. Historischer Rückblick und Definition 9
1.1.2. Klinisches und radiologisches Erscheinungsbild 10
1.1.3. Pathogenese und pathologische Befunde 10
1.1.4. Prädisponierende Erkrankungen und Risikofaktoren 12
1.1.5. Epidemiologie 12
1.2. Therapie des ARDS 13
1.2.1. Beatmungsstrategien 13
1.2.2. Lagerungstherapie 14
1.2.3. Pharmakologische Therapie 14
1.2.4. ECMO 15
1.3. Interventional Lung Assist (iLA) 16
1.3.1. Beschreibung des Systems 17
1.3.2. Einsatzgebiete 17
1.3.3. Vorteile des Systems 18
1.3.4. Kontraindikationen und Komplikationen 18
1.4. Outcome von ARDS-Patienten 19
1.4.1. Überleben 19
1.4.2. Langzeitoutcome 20
1.5. Studienziel 23

2. PATIENTEN UND METHODEN 25

2.1. Patientenkollektiv aller iLA-Patienten 25
2.2. Patientenkollektiv der Nachuntersuchung 26
2.2.1. Einschlusskriterien 26
2.2.2. Kontaktaufnahme und Studienteilnahme 27
2.2.3. Patientencharakteristika 29
2.3. Durchführung der Nachuntersuchungen 30
2.3.1. Fragebögen 30

2.3.2. Anamnese und körperliche Untersuchung 30
2.3.3. Lungenfunktionsuntersuchung 31
2.3.4. Blutgasanalyse 32
2.3.5. 6-Minuten-Gehtest 32
2.3.6. Laborwerte 32
2.3.7. Oberbauchsonographie 33
2.4. Statistik 33

3. ERGEBNISSE 35

3.1. Analyse des Überlebens 35
3.1.1. Mortalität auf Intensivstation 35
3.1.2. Überleben insgesamt 38
3.2. Nachuntersuchung 41
3.2.1. Lungenfunktionsuntersuchung 41
3.2.2. Lungenfunktionsuntersuchung: Spirometrie und Bodyplethysmographie 42
3.2.3. Lungenfunktionsuntersuchung: Diffusionskapazität 43
3.2.4. Lungenfunktionsuntersuchung: Funktion der Atempumpe 43
3.2.5. Blutgasanalyse 44
3.2.6. 6-Minuten-Gehtest 44
3.2.7. Leberfunktion 46
3.2.8. Nierenfunktion 48

4. DISKUSSION 49

4.1. Überleben 50
4.1.1. Gesamtmortalität 50
4.1.2. Vergleich mit Studien zur ECMO-Therapie bei schwerem ARDS 52
4.1.3. Einflussfaktoren auf das Überleben 57
4.2. Nachuntersuchung der Lungenfunktion 60
4.3. 6-Minuten-Gehtest 64
4.4. Inzidenz einer Sekundär Sklerosierender Cholangitis 66
4.5. Beurteilung der NIerenfunktion 67

5. ZUSAMMENFASSUNG 69

6. ANHANG 73

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 79

8. LITERATURVERZEICHNIS 81

9. DANKSAGUNG..... 95

10. LEBENSLAUF 97

1. EINLEITUNG

1.1. DAS ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

1.1.1. HISTORISCHER RÜCKBLICK UND DEFINITION

Die erste formelle Beschreibung des akuten Lungenversagens (*Acute Respiratory Distress Syndrome*; ARDS) stammt aus dem Jahre 1967. Ashbaugh et al. beschrieben eine Gruppe von zwölf Patienten mit akuter Atemnot, Sauerstofftherapie-refraktärer Zyanose, verminderter Lungencompliance und diffusen Infiltraten im Thoraxröntgenbild [14]. Primär als *Adult Respiratory Distress Syndrome* beschrieben, wird dieses Krankheitsbild heute als *Acute Respiratory Distress Syndrome* bezeichnet, da es sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vorkommt [26]. Da die ursprüngliche Definition keine spezifischen Kriterien aufwies, um ARDS-Patienten systematisch zu identifizieren, waren Inzidenz und Mortalität des ARDS umstritten [126]. 1988 wurde von Murray et al. eine erweiterte Definition vorgeschlagen, welche die Lungenschädigung anhand eines Scoring-Systems (*Lung-Injury-Score*; LIS) zu quantifizieren versuchte: In die Bewertung gingen die Höhe des positiven endexspiratorischen Drucks (PEEP), der Quotient aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und der inspiratorischen Sauerstofffraktion (PaO_2/FiO_2), die statische Lungencompliance und das Ausmaß der Infiltrate in der Thoraxröntgenaufnahme mit ein (Tabelle 16, Anhang) [90]. Die klinische Relevanz dieses Scoring-Systems ist insofern limitiert, als damit keine Vorhersagen über das Outcome getroffen werden können [42, 134].

Eine neue Definition wurde 1994 nach langer Diskussion von der *American-European Consensus Conference on ARDS* vorgeschlagen (Tabelle 1). Dabei wird der akute Lungenschaden (*acute lung injury*; ALI) als minder schwere Form ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg) und das akute Lungenversagen (*acute respiratory distress syndrome;* ARDS) als schwerere Form ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg) der respiratorischen Insuffizienz definiert [26]. Diese Definition bringt mehrere Vorteile mit sich: Das frühzeitige

Tabelle 1. Klinische Kriterien eines ARDS [26].

1. Akuter Beginn
2. Beidseitige Infiltrate im Thoraxröntgenbild
3. Pulmonalkapillärer Wedge-Druck ≤ 18 mmHg oder Ausschluss einer linksatrialen Hypertonie
4. PaO_2 / FiO_2 ≤ 300*: Acute lung injury
   PaO_2 / FiO_2 ≤ 200*: Acute respiratory distress syndrome

* unabhängig vom PEEP

Erkennen von betroffenen Patienten kann den Einschluss in klinische Studien erleichtern, und die Vergleichbarkeit der Studien untereinander kann durch eine verbesserte Standardisierung erhöht werden. Darüber hinaus ist die Definition im klinischen Alltag leicht anzuwenden [126]. Diese Simplizität stellt jedoch auch einen Nachteil dar, da andere, das Outcome beeinflussende Faktoren, wie Grunderkrankung, Alter und Komorbidität anderer Organsysteme, nicht berücksichtigt werden [8, 42, 88, 113, 134]. Darüber hinaus sind die radiologischen Befunde der konventionellen Röntgenbettaufnahmen nicht ausreichend spezifisch [81, 109].

1.1.2. KLINISCHES UND RADIOLOGISCHES ERSCHEINUNGSBILD

Das ARDS stellt keine primäre Erkrankung dar, sondern ist ein Syndrom, definiert durch oben genannte Faktoren. Es muss als Komplikation einer prädisponierenden Erkrankung verstanden werden, ausgelöst entweder durch eine schwere akute Lungenschädigung oder eine schwere Form einer systemischen entzündlichen Reaktion [16, 78].

Die Akutphase ist gekennzeichnet durch die rapide Verschlechterung des Gasaustausches bei Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren für ein ARDS. Klinisch stehen zunehmende Tachypnoe und eine progressive, Sauerstoff-refraktäre arterielle Hypoxämie im Vordergrund [78, 126]. Im Thoraxröntgenbild finden sich beidseitige pulmonale Infiltrate [7], die sich teilweise fleckig oder asymmetrisch darstellen [131], und in peripheren Lungenanteilen ausgeprägter sein können [36]. Zusätzlich können Pleuraergüsse auftreten [131]. Die radiologischen Befunde beim ARDS sind von denen eines kardiogenen Lungenödems primär nicht zu unterscheiden [6].

Computertomographieuntersuchungen konnten zeigen, dass Flüssigkeitsansammlungen in den Alveolen, Konsolidierung und Atelektasen vor allem in den dorsobasalen Lungenarealen auftreten [49, 54], wobei auch radiologisch unauffällige Lungenareale beträchtliche Entzündungsaktivität aufweisen können [101].

1.1.3. PATHOGENESE UND PATHOLOGISCHE BEFUNDE

Histopathologische Befunde zeigen eine diffuse Alveolarschädigung mit Anhäufung von Neutrophilen, Makrophagen und Erythrozyten, hyalinen Membranen und proteinreicher Ödemflüssigkeit in den Alveolarräumen [102]. Es wird eine systemische Aktivierung der neutrophilen Granulozyten als Ursache der Lungenschädigung angenommen [132]. Nach

Aktivierung bleiben sie am Endothel der Kapillaren der Lungenstrombahn haften [41], und schütten den Inhalt ihrer Granula aus. Die so freigesetzten Proteasen und toxischen Sauerstoffmetaboliten führen zu einer Endothelschädigung. Durch das so entstandene Kapillarleck finden Neutrophile und Entzündungsmediatoren Zugang zum Interstitium und führen dort zu einer Entzündungsreaktion [78]. Der weitere Verlauf ist gekennzeichnet durch den Einstrom proteinreicher Ödemflüssigkeit in die Alveolen als Folge einer erhöhten Permeabilität der alveolo-kapillären Schranke [103]. Dieser Integritätsverlust des Alveolarepithels hat eine Reihe von Konsequenzen zur Folge: Insbesondere durch die Schädigung der Alveolarzellen vom Typ II wird der Rücktransport eingeströmter Ödemflüssigkeit aus dem Alveolarraum vermindert [86, 116]. Da diese Zellen auch für die Produktion von Surfactant verantwortlich sind, wird durch ihre Schädigung die Produktion dieses wichtigen Faktors vermindert [55]. Die daraus resultierende verminderte Oberflächenspannung kann zum Kollaps der Alveolen führen. Bei schwerer Schädigung des Alveolarepithels können unorganisierte und insuffiziente Reparaturvorgänge im Verlauf zu einer Fibrose führen [29].

Auch maschinelle Beatmung mit hohen Tidalvolumina und hohen Beatmungsdrücken kann zu Lungenschäden führen (*Ventilator-induced-lung-injury*; VILI): Durch eine erhöhte Permeabilität kommt es zum erhöhten Flüssigkeitseinstrom in betroffene Lungenareale [37]. Relativ gesunde Lungenareale können überdehnt werden, und es kann auch dort zur Ausbildung eines Ödems kommen [43, 95].

Bei manchen Patienten erholen sich die geschädigten Lungenareale nach der akuten Phase der Erkrankung vollständig, bei anderen Patienten kommt es in der Folge zu einer fibrosierenden Alveolitis mit persistierender Hypoxämie, erhöhtem alveolärem Totraum und einem weiteren Abfall der pulmonalen Compliance [15, 102]. Fibrosierung und Okklusion kleiner Gefäße der pulmonalen Strombahn können zu schwerer pulmonalarterieller Hypertonie und in der Folge zum Rechtsherzversagen führen [79]. Im Computertomogramm finden sich diffuse interstitielle Trübungen und Bullae [49], histologisch zeigt sich eine Fibrose mit Entzündungszellen und eine partielle Resolution des Ödems [12, 102].

Die Erholungsphase ist durch die allmähliche Verbesserung der Hypoxämie und der Lungencompliance gekennzeichnet. Bei Ausheilung lösen sich typischerweise die radiologischen Auffälligkeiten im Verlauf auf [126].

1.1.4. Prädisponierende Erkrankungen und Risikofaktoren

Die prädisponierenden Erkrankungen für ALI und ARDS können unterteilt werden in direkte Lungenschädigungen, wie beispielsweise Pneumonie, Aspiration von Mageninhalt und Lungenkontusion, und solche die die Lunge indirekt schädigen, wie Sepsis, Polytrauma (mit Schock und Massivtransfusion), akute Pankreatitis und Überdosierung von Medikamenten. In Tabelle 2 sind einige der Risikofaktoren für ein ARDS zusammengefasst. Dabei ist die Inzidenz eines ARDS bei Patienten mit Sepsissyndrom am Höchsten (41%) [63]. Darüber hinaus erhöht das zeitgleiche Auftreten multipler prädisponierender Faktoren das Risiko, ein ARDS zu entwickeln [97].

Tabelle 2. Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS [126].

Direkte Lungenschädigung	Indirekte Lungenschädigung
Häufig	**Häufig**
Pneumonie	Sepsis
Aspiration von Mageninhalt	Schweres Trauma mit Schock und Massivtranfusion
Selten	**Selten**
Lungenkontusion	Kardiopulmonaler Bypass
Fettembolie	Medikamentenüberdosierung
Beinaheertrinken	Akute Pankreatitis
Reperfusionslungenödem nach Lungentransplantation oder pulmonaler Embolektomie	Transfusion von Blutprodukten

1.1.5. Epidemiologie

Eine genaue Angabe der Inzidenz von ARDS und ALI wurde durch das Fehlen einer einheitlichen Definition dieser Krankheitsbilder und der Heterogenität der Fälle und ihrer klinischen Manifestationen in der Vergangenheit erschwert [126]. Studien die als Einschlusskriterien noch nicht die Definition der *American-European Consensus Conference on ARDS* verwendeten, geben für die jährliche Inzidenz deutlich voneinander abweichende Zahlen von 1,5 bis zu 75 Fällen pro 100.000 Personenjahre an [1, 117, 122, 128]. Auch neuere Studien kommen, trotz einheitlicher Definition, zu unterschiedlichen Ergebnissen, und berichten von einer Inzidenz zwischen 17,9 und 78,9 Fällen pro 100.000 Personenjahre (Tabelle 13) [27, 75, 110].

Eine große europäische Multicenter-Studie (*ALIVE*-Studie) untersuchte 2003 die Prävalenz von ALI und ARDS auf 78 Intensivstationen in 10 europäischen Ländern (6.522 Patienten). Dabei wurde eine ALI bei 7,1% aller Intensivpatienten beobachtet (86,6% dieser Patienten erfüllten die Kriterien eines ARDS). Bei beatmeten Patienten betrug die Prävalenz einer ALI

16,2%. Von 136 Patienten mit ALI und einem initialen paO_2/FiO_2 > 200 mmHg entwickelten 55% innerhalb von drei Tagen ein ARDS [31].

1.2. THERAPIE DES ARDS

Die Strategien der Behandlung des schweren akuten Lungenversagens des Erwachsenen (ARDS) umfassen neben der Therapie der Grunderkrankung im Wesentlichen den Einsatz optimierter Beatmungsstrategien, Lagerungstherapie, pharmakologische Intervention sowie in schweren Fällen die pumpengetriebene extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und die pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung (PECLA/ iLA).

1.2.1. BEATMUNGSSTRATEGIEN

Zentraler Punkt der modernen ARDS-Therapie ist die Wahl einer geeigneten Beatmungsstrategie. Sowohl durch hohe Tidalvolumina, als auch durch hohe Beatmungsspitzendrücke, kann es zu einem additiven, beatmungsinduzierten Lungenschaden (*ventilator-induced lung-injury*; VILI) [43] kommen, der mit einer vermehrten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine einhergeht [118]. In den vergangenen Jahren wurden deshalb Konzepte entwickelt, um durch verringerte Atemzugvolumina und reduzierte Beatmungsspitzendrücke eine sogenannte lungenprotektive Beatmung zu erzielen, wobei erhöhte Kohlendioxidkonzentrationen in Kauf genommen werden (permissive Hyperkapnie). Ein positiver Effekt dieser Maßnahmen auf das Überleben konnte in mehreren randomisierten klinischen Studien dargestellt werden [3, 11].

Darüber hinaus zeigte sich schon früh, dass durch positiven endexspiratorischen Druck (PEEP) [14] aufgrund der Rekrutierung minderbelüfteter Lungenareale die Oxygenierung von ARDS-Patienten verbessert werden kann. Amato et al. gelang 1998 in einer prospektiv randomisierten Studie der Nachweis, dass ein optimierter PEEP in Verbindung mit einer protektiven Beatmung und verminderter Druckamplitude das Outcome der Patienten verbessern kann [11].

Bei der Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) wird versucht, mit minimalem V_T und sehr hohen Beatmungsfrequenzen den beatmungsassoziierten Lungenschaden zu vermindern und die Oxygenierung zu optimieren. 2002 konnte in einer prospektiv randomisierten Studie gezeigt werden, dass die Oxygenierung bei ARDS-Patienten durch

HFOV verbessert wird und sowohl die Letalität , als auch die Beatmungsdauer im Vergleich zur konventionell-druckkontrollierten Beatmung unter HFOV tendenziell reduziert werden konnten [40].

1.2.2. LAGERUNGSTHERAPIE

Neben den genannten evidenzbasierten Beatmungsstrategien konnte schon 1976 ein positiver Effekt einer Bauchlagerung von ARDS-Patienten gezeigt werden, die zu einer Verbesserung des Gasaustausches führt [100]. In einer großen prospektiv randomisierten Studie konnte eine signifikant verbesserte Oxygenierung, jedoch keine Verringerung der Letalität unter Bauchlagerung erzielt werden [50]. Die daraus resultierende Empfehlung zur Anwendung bezieht sich jedoch nur auf Patienten mit schwerem ARDS [50]

Eine Alternative zur Bauchlagerung stellt die kontinuierliche Rotation des ARDS-Patienten in Spezialbetten dar. Zwei unkontrollierte Studien ergaben eine signifikante Steigerung der Oxygenierung unter Rotation [18, 93], eine randomisierte Studie mit 26 ARDS-Patienten zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede in Gasaustausch und Perfusion zwischen der Rotationstherapie und Bauchlagerung [114].

1.2.3. PHARMAKOLOGISCHE THERAPIE

Die inhalative Gabe von Stickstoffmonoxid (NO) führt bei Patienten mit schwerem akutem Lungenversagen durch selektive Vasodilatation in ventilierten Lungenabschnitten zu einer Umverteilung des Blutflusses aus Shuntarealen in besser belüftete Bereiche und kann somit die Oxygenierung verbessern [107]. Bei Patienten mit schwerem ARDS kann NO eine Rescue-Therapieoption sein, um die Gefahr einer lebensbedrohlichen Hypoxie und die Notwendigkeit extrakorporaler Oxygenierungssysteme zu reduzieren. Ein ähnlicher pathophysiologischer Ansatzpunkt liegt dem Einsatz von Prostaglandinen (PGI_2) bei ARDS zu Grunde [94, 136]. Der Stellenwert der Vasodilatatoren in der ARDS-Therapie ist noch unklar, eine Verringerung der Mortalität konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Eine weitere medikamentöse Therapieoption ist der Einsatz von tierischem oder synthetisch produziertem Surfactant, wobei große prospektiv-randomisierte Studien kein signifikant besseres Outcome zeigten.

Der Einsatz von Glukokortikoiden bei ARDS muss differenziert betrachtet werden: In großen Studien wurde der Effekt früher, hochdosierter Glukokortikoidgabe auf den Verlauf des

ARDS untersucht (*"hit hard and early"*). Es ergab sich kein positiver Einfluss auf den Krankheitsverlauf, wobei die größte Studie sogar eine signifikant erhöhte 14-Tage-Letalität zeigte [25, 30, 74, 129]. Anders stellen sich die Ergebnisse bei Einsatz von niedrig dosierten Glukokortikoiden in der späten fibroproliferativen Phase des ARDS dar. Hier konnte in einer kleinen prospektiv randomisierten Studie eine signifikante Reduktion der Letalität im Krankenhaus festgestellt und somit eine Empfehlung für niedrig dosierte Glukokortikoide in der Spätphase des ARDS gegeben werden [82]. Allerdings steht die Bestätigung dieser Ergebnisse durch weitere randomisierte Studien aus.

1.2.4. ECMO

Bei schwersten Formen des ARDS mit lebensbedrohlicher Hypoxämie und Hyperkapnie ist es nicht immer möglich, mit einer lungenprotektiven Beatmung und den genannten adjuvanten Therapieoptionen einen adäquaten Gasaustausch zu erzielen. Dann besteht als weitere Therapieoption die Möglichkeit, die Gasaustauschfunktion der Lunge mit Hilfe der extrakorporalen Membranoxygenierung zu unterstützen oder zeitweise nahezu vollständig zu ersetzen [69]. Die ECMO-Therapie basiert auf der Überlegung, mit Hilfe der extrakorporalen Oxygenierung und Decarboxylierung eine möglichst lungenprotektive Beatmung durchführen zu können. Das Konzept besteht in der Kanülierung großer Venen und der pumpengetriebenen Perfusion des Blutes durch extrakorporale Membranoxygenatoren [21]. 1972 wurde ein extrakorporales Lungenersatzverfahren erstmalig bei einem jungen Polytrauma-Patienten erfolgreich eingesetzt [62].
Eine erste multizentrische, prospektiv-randomisierte Studie zum Einsatz der veno-arteriellen ECMO zeigte eine Letalität von über 90% [133]. In der Folge wurde die Studie allerdings stark kritisiert und es zeigte sich, dass weniger das Prinzip des extrakorporalen Gasaustausches, als vielmehr die technische Durchführung und das Studienprotokoll für diese Ergebnisse verantwortlich gewesen sein dürften. Nach positiven Ergebnissen in einer unkontrollierten Untersuchung [48], konnten Morris et al. 1994 in einer prospektiven Studie zwar eine Reduktion der Gesamtletalität zeigen, es war aber kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate zwischen der konservativ behandelten Kontrollgruppe und der mit ECMO therapierten Gruppe zu erkennen [89]. Als ursächlich hierfür wurden zu hohe und unkontrollierte Beatmungsdrücke [32, 56] und der relativ geringe extrakorporale Blutfluss diskutiert, welcher zur Vermeidung einer Hypoxämie nicht immer ausreichend war.

Zusätzlich bestanden hohe Blutverluste durch die systemische Heparinisierung. [120]. Durch die Einführung heparinbeschichteter Systeme konnte bei ausreichender Prophylaxe von Thrombenbildungen in der Folge eine Reduktion der Blutungskomplikationen und damit eine Verringerung des Transfusionsbedarfs erzielt werden [28, 65, 71, 106, 130].

Durch Optimierung der Einschlusskriterien und Anpassung der Beatmungsverfahren konnten im letzten Jahrzehnt in einer Reihe von Fallstudien Überlebensraten nach ECMO-Therapie von über 50% erzielt werden [72, 77, 83]

Jedoch ist der Einsatz derzeit verwendeter Systeme weiterhin mit einer Reihe gravierender Komplikationen wie Blutgerinnungsstörungen und Hämolyse verbunden, so dass der ECMO-Einsatz bei der Behandlung des ARDS bis heute als Rescue-Verfahren anzusehen ist. Darüber hinaus ist die ECMO-Therapie kostenintensiv und bleibt durch den erheblichen personellen und apparativen Aufwand weiterhin nur wenigen spezialisierten Zentren als *ultima ratio* vorbehalten [20].

1.3. INTERVENTIONAL LUNG ASSIST (ILA)

Abbildung 1. Implantiertes iLA-System (aus [23]).

Um den personellen und apparativen Aufwand der ECMO-Verfahren und die daraus resultierenden Kosten zu senken, sowie das Nebenwirkungsprofil zu minimieren, wurde am Universitätsklinikum Regensburg von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe ein interventionelles extrakorporales Lungenunterstützungssystem (iLA = PECLA) entwickelt, das auf einem arteriovenösem Shunt basiert. Somit kann auf den Einsatz einer Pumpe verzichtet werden und das System bedarf mit Ausnahme einer O_2-Zuleitung keiner weiteren Substrat- oder Energiezufuhr [105, 125].

1.3.1. BESCHREIBUNG DES SYSTEMS

Das zentrale Element des iLA ist ein Lung Assist Device (LAD, NovaLung® GmbH Hechingen), über welches durch den Druckgradienten zwischen der punktierten großen Arterie und einer entsprechenden Vene (meist A. femoralis und V. femoralis der Gegenseite) eine Flussrate von 1,0-2,5 l/min erzeugt werden kann, abhängig vom mittleren arteriellen Druck (Minimum: ≥ 80 mmHg) und der gewählten Kanülengröße. Der Membranoxygenator zeichnet sich dabei durch einen sehr geringen Widerstand in Relation zur Blutströmung (Druckabfall etwa 15 mmH_2O) aus. Der längerfristige Einsatz des Systems wird durch eine plasmaleckresistente Diffusionsmembran aus Poly(-4-methyl-1-penten) mit einer Gasaustauschfläche von insgesamt 1,3 m^2 ermöglicht (O_2-Fluss ca. 10-12 l/min) [99].
Um die Hämokompatibilität zu gewährleisten, ist das System vollständig mit hochmolekularem Heparin (Liquemin®, Hoffmann LaRoche) beschichtet. Durch den Verzicht auf ein Pumpensystem ist eine *low-dose*-Heparinisierung des Patienten, die nicht über das bei Intensivpatienten zur Thrombose-/Embolieprophylaxe übliche Maß hinausgeht, als ausreichend anzusehen. Von besonderem Vorteil ist dieser Aspekt vor allem bei Patienten mit schwerem akutem Lungenversagen nach Polytrauma/Schädel-Hirn-Trauma oder nach ausgedehnten Operationen. Auf die Integration eines Wärmeaustauschers kann wegen nur geringer Temperaturverluste verzichtet werden. Die Kanülen werden nach vorangehender Ultraschalldarstellung der Gefäße in Seldinger-Technik eingebracht. Dabei darf der Kanülenquerschnitt maximal 80% des Gefäßquerschnitts betragen. Zur Funktionskontrolle des Blutflusses wird ein Überwachungsmonitor eingesetzt, der mittels Ultraschalltechnik kontinuierlich den Blutfluss durch das extrakorporale System misst (NovaFlow® Monitor, NovaLung Hechingen) [99].

1.3.2. EINSATZGEBIETE

Das System kommt bei Patienten mit schwerstem akutem Lungenversagen zum Einsatz, das durch eine deutliche CO_2-Retention mit nicht zu korrigierender Azidose (pH < 7,2), meist in Verbindung mit einer schweren Hypoxämie (p_aO_2/FiO_2-Ratio < 100mmHg), charakterisiert ist. Bei mehr als 80% der Patienten führte die iLA-Implantation innerhalb kurzer Zeit zu einer moderaten Steigerung der Oxygenierung. Bei allen trat eine deutlich verbesserte

Kohlendioxidelimination ein, so dass die Invasivität der Beatmung erheblich reduziert werden konnte [20, 21].

1.3.3. VORTEILE DES SYSTEMS

Das Einsatzgebiet der iLA liegt somit vor allem in der effizienten CO_2-Eliminierung. Eine apparative Beatmung des Patienten bleibt aufgrund der moderaten Verbesserung der Oxygenierung notwendig. Als Folge ist eine Reduktion der Invasivität der Beatmung (Reduktion von FiO_2, Tidalvolumen, Spitzendruck oder der Atemfrequenz) möglich, um die Lunge zu schonen und einen belastungsinduzierten Schaden (VILI) zu verringern [20].
Bei schwerster hypoxämischer Gasaustauschstörung bleibt die pumpengetriebene ECMO- das Mittel der Wahl, da der Einfluss der iLA auf die Oxygenierung des Patienten in diesem Fall nicht ausreichend ist.
Ein Vorteil des pumpenlosen Systems ist die relativ geringe Beeinflussung der hämodynamischen Stabilität der Patienten: Reng et al. fanden eine maximal notwendige Katecholaminsteigerung von 5% [105]. Des Weiteren ist die Möglichkeit des Verzichts auf eine therapeutische Heparinisierung (vgl. ECMO-Therapie) von besonderer Bedeutung für das Indikationsprofil des Systems, denn aufgrund der Beschränkung auf eine übliche *low-dose*-Heparinisierung können nun auch Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko einem extrakorporalem Lungenunterstützungsverfahren zugeführt werden. Ein Vorteil von dem vor allem polytraumatisierte Patienten mit akutem Lungenversagen profitieren können [105].
Dies gilt insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen eines Schädelhirntraumas, da aufgrund der hocheffizienten CO_2-Elimination das Problem widerstreitender Konzepte (lungenprotektive „permissive“ Hyperkapnie versus zerebroprotektive Normokapnie) in der Therapie dieser Patienten gelöst werden kann [19]. Darüber hinaus ist das System im Vergleich zur ECMO kostengünstiger und zeichnet sich durch einen geringeren personellen und apparativen Aufwand aus. In diesem Zusammenhang hat sich der iLA-Einsatz aufgrund des geringen technischen Aufwandes auch beim Transport kritisch kranker ARDS-Patienten bewährt [135].

1.3.4. KONTRAINDIKATIONEN UND KOMPLIKATIONEN

Die wesentliche Kontraindikation für die Anwendung des iLA sind ein akutes Schocksyndrom bzw. eine ausgeprägte Kreislaufdepression, da für die Funktion des Systems eine stabile

Kreislaufsituation mit einem mittleren arteriellen Druck ≥ 80 mmHg essentiell ist. Die kontinuierliche Infusion vasoaktiver Substanzen stellt nach Bein et al. keine generelle Kontraindikation dar [23], in diesen Fällen sollte die individuelle hämodynamische Situation und insbesondere die Pumpleistung des Herzens beurteilt werden.

In einer retrospektiven Analyse fanden Bein et al. eine Komplikationsrate von 24,4% überwiegend bedingt durch transiente Ischämien der unteren Extremität auf der arteriell kanülierten Seite [23]. Weitere Komplikationen umfassen Blutungen, vor allem bei der arteriellen Kanülierung, sowie Nachblutungen und die Notwendigkeit einer chirurgischen Revision bei Entfernung der Kanülen. Die aufgeführten Komplikationen führten in keinem Fall unmittelbar zum Tode. Die aus der Analyse von Bein et al. gewonnenen Erkenntnisse, insbesondere die Verwendung kleinerer Kanülen, führten zu einer eindrucksvollen Reduktion der Komplikationsrate [23].

1.4. OUTCOME VON ARDS-PATIENTEN

1.4.1. ÜBERLEBEN

Aufgrund der wechselnden Definitionen des ARDS in der Vergangenheit ist ein Vergleich aktueller Studien mit solchen, die eine ältere Definition für das ARDS verwenden, in vielen Fällen schwierig. Eine 1996 publizierte Metaanalyse von 101 Studien berichtete von Mortalitätsraten zwischen 30% und 70% [70], wobei viele dieser Studien ältere Definitionen des ARDS zur Patientenselektion verwendeten. In den letzten Jahren wurden Epidemiologie und Outcome des ARDS in mehreren großen prospektiven Multicenter-Studien anhand der 1994 eingeführten Neudefinition [26] untersucht [27, 31, 47, 75, 108, 110]. Dabei zeigten sich ebenfalls deutlich differierende Ergebnisse, die Mortalitätsrate bei ARDS-Patienten wird mit Werten zwischen 34% und 60% angegeben (s. Tabelle 13).

In der Literatur finden sich mehrere Fallstudien zur Therapie des schweren ARDS mit ECMO (s. Tabelle 14) [17, 57, 67, 72, 73, 87, 96, 119]. Diese Studien weisen mit 51% - 76% höhere Überlebensraten auf, als für ein entsprechendes Kollektiv von Patienten mit schwerstem ARDS zu erwarten wäre [31, 46, 47, 57, 121]. Dies wird am ehesten dadurch erklärt, dass die Einschlusskriterien klinischer Studien – im Gegensatz zu observationalen Registern – oftmals Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung oder Organversagen, und damit schlechter Prognose, ausschließen. In der *CESAR*-Studie wird derzeit der Einsatz der ECMO bei

schwerem ARDS im Vergleich zu einer konservativen Standardtherapie prospektiv randomisiert und kontrolliert untersucht [5].

Erste Analysen des Überlebens von iLA-therapierten Patienten zeigten eine Überlebensrate von 41,1% bei Betrachtung aller länger als 24 Stunden mit dem System behandelten Patienten [21].

In vielen Studien wurden Faktoren untersucht, die das Überleben von konservativ [31, 42, 75, 88, 134] sowie ECMO-therapierten [17, 57, 67, 72, 73, 87, 96, 119] ALI- und ARDS-Patienten beeinflussen. Trotz deutlicher Unterschiede von Studie zu Studie finden sich manche Faktoren konstant in einer Reihe großer epidemiologischer Untersuchungen: In der *ALIVE*-Studie mit 463 Patienten wurden Alter, Immunsuppression, Barotrauma, Organversagen, der *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) und ein pH-Wert kleiner 7,30 als unabhängige Einflussfaktoren mit erhöhter Mortalität identifiziert [31]. Alter, Organversagen, Immunsuppression und SAPS II wurden ebenfalls in anderen, kleineren Studien gefunden [42, 75, 88, 134]. Sepsis, chronische Lebererkrankung und andere Komorbiditäten wurden in manchen Studien zusätzlich als unabhängige Einflussfaktoren auf das Überleben identifiziert [42, 47, 58, 75, 88, 134]. Darüber hinaus scheinen Patienten mit ALI/ARDS in Folge eines Polytraumas im Vergleich zu Patienten mit ALI/ARDS anderer Ätiologie ein besseres Outcome zu haben [47, 53, 58, 85, 110].

Als umstritten gelten der Einfluss des Geschlechts [10, 31, 47, 57, 67, 68, 75, 87] und des PaO_2/FiO_2-Quotienten [31, 47, 57, 67, 96, 119, 121]. Im Rahmen von Studien zum Outcome von ECMO-therapierten Patienten werden darüber hinaus die Dauer der Beatmung vor ECMO und die Unterstützungsdauer als Einflussfaktoren auf das Überleben diskutiert [17, 57, 67, 72, 73, 87, 96, 119].

1.4.2. LANGZEITOUTCOME

Das Langzeitoutcome von Patienten mit ARDS wurde in der Vergangenheit in einer Reihe von Studien untersucht [33, 35, 39, 44, 45, 52, 59, 64, 80, 91, 92, 98, 112]. Nach Rubenfeld et al. stehen im Langzeitverlauf neuromuskuläre (Critical-Illness-Neuropathie, Critical-Illness-Myopathie) neurokognitive (Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen) und neuropsycholgische Symptome (Depression, Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung) im Vordergrund. Weitere Morbiditäten von ARDS-Überlebenden

umfassen Störungen der Lungenfunktion, Kompressionsneuritiden, heterotope Ossifikationen, Komplikationen durch die Tracheostomie, Striae sowie steife Gelenke [111].
Aktuelle Studien zum Langzeitoutcome bei ECMO-therapierten Patienten finden sich in der Literatur nicht. Das Langzeitoutcome von iLA-therapierten Patienten wurde weltweit noch nicht untersucht. Für beide Patientengruppen könnte man möglicherweise ein besseres Outcome insbesondere in Hinblick auf die Lungenfunktion erwarten, da beatmungsinduzierte Lungenschäden durch die weniger invasive Beatmung bei Anwendung der beiden Systeme verringert werden könnten. Studien an selektionierten Kollektiven von Patienten mit schwerstem ARDS wurden bisher ebenfalls nicht publiziert.
In Bezug auf die Lungenfunktion sind viele ältere Studien aufgrund der im Laufe der Zeit wechselnden ARDS-Kriterien kritisch zu sehen. Insbesondere Studien von 1976 bis 1985 berichten von normalen Lungenfunktionsparametern oder nur sehr geringen Raten von Funktionseinschränkungen [33, 44, 64]. Neuere Studien, deren Nachuntersuchung an einem Kollektiv von anhand der Kriterien der *American-European Consensus Conference on ARDS* selektierten ARDS-Patienten [26] durchgeführt wurden, zeigen eine höhere Quote von Einschränkungen der Lungenfunktion mit zumeist milder Ausprägung [35, 59, 80, 91, 92, 112]. Dabei finden sich bei 20% bis 25% der Patienten eine restriktive, und bei 20% bis 32% eine obstruktive Störung [91, 92, 112]. In Bezug auf das Vorliegen einer Diffusionsstörung finden sich in der Literatur deutlich unterschiedliche Angaben mit einem Anteil zwischen 13% und 80% der Patienten [91, 92, 112]. Die Funktion der Atempumpe wurde im Rahmen von ARDS-Langzeituntersuchungen bisher noch nicht untersucht. Es besteht Konsens darüber, dass sich die Lungenfunktion nach ARDS innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate nach Entlassung von Intensivstation deutlich verbessert, und in der Mehrzahl der Fälle normale oder annähernd normale Werte erreicht [35, 52, 59, 60, 66, 75, 98]. Schelling et al. konnten in einer Nachuntersuchung mit längerem Follow-Up (im Median 5,5 Jahre) zeigen, dass auch nach einigen Jahren bei etwa der Hälfte der Patienten noch Funktionseinschränkungen nachweisbar sind [112].

In einigen Studien zum Langzeitoutcome nach ARDS wurde neben der Untersuchung der Lungenfunktion auch eine Testung der körperlichen Leistungsfähigkeit durchgeführt. Als internationaler Standard ist hierfür der 6-Minuten-Gehtest anerkannt. Dabei zeigten sich in einigen Studien ein bzw. zwei Jahre nach Entlassung von Intensivstation immer noch

deutliche Einschränkungen der Leistungsfähigkeit (Einschränkung der Gehstrecke auf 66%-68% des Sollwertes) [35, 59]. Die Faktoren die zu diesen Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit führen sind im Detail unklar, wobei Critical-Illness-Polyneuropathie, Nervenläsionen und heterotope Ossifikationen eine wichtige Rolle spielen [111].

1.5. STUDIENZIEL

Zwischen 1996 und 2007 wurden im Universitätsklinikum Regensburg mit mehr als 150 iLA-Implantationen weltweit die meisten Patienten mit diesem neuen Verfahren zur Therapie des ARDS behandelt.

Die Überlebensrate als primäres Outcome von Patienten mit ARDS wurde bereits in zahlreichen Studien unter verschiedenen Aspekten untersucht [27, 31, 47, 70, 75, 88, 108, 110, 121], ebenso wurden bereits einige Studien, die sich mit dem Überleben von Patienten nach schwerem akutem Lungenversagen und ECMO-Therapie beschäftigen, publiziert [17, 57, 72, 73, 87, 96, 119]. Neben der Überlebensrate stellt auch der Gesundheitszustand des Patienten nach der Behandlung einen wichtigen Parameter zur Beurteilung der Qualität medizinischen Handelns dar. In einer Reihe von Studien wurde das Langzeitoutcome konventionell behandelter ARDS-Patienten untersucht [35, 59, 80, 91, 92, 112]. Entsprechende Analysen zu Überleben und Langzeitoutcome der Patienten nach ARDS und iLA-Therapie erfolgten bislang weltweit noch nicht. Erste Untersuchungen von Bein et al. [20, 21, 24] beschreiben die Anwendung des Systems sowie die Krankenhausmortalität der so behandelten Patienten.

Der erste Teil dieser Arbeit untersucht das Überleben aller bis April 2006 iLA-therapierten Patienten auf Intensivstation sowie über die stationäre Behandlung hinaus. Insbesondere werden verschiedene Einflussfaktoren auf das Überleben systematisch untersucht.
Im zweiten Teil der Arbeit wird das Langzeitoutcome der iLA-therapierten ARDS-Patienten, insbesondere in Hinblick auf Lungen- und Leberfunktion umfassend untersucht, sowie die Inzidenz von chronischen Lungenschäden und sekundär sklerosierender Cholangitis erfasst.

In Verbindung mit dieser Arbeit wurde zeitgleich eine Dissertation von Herrn Henning Kleine zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und deren Zusammenhänge zu den Ergebnissen dieser Untersuchung durchgeführt und eingereicht.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. PATIENTENKOLLEKTIV ALLER ILA-PATIENTEN

Zwischen 1996 und 2007 wurden im Universitätsklinikum Regensburg mehr als 150 Patienten mit schwerem ARDS mit dem iLA-System behandelt. In unsere Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen die Entlassung von Intensivstation bereits mindestens ein Jahr zurücklag. Damit wurden von November 1996 bis April 2006 insgesamt 136 Patienten erfasst (Tabelle 3). Dieser Zeitraum wurde so gewählt, da in der Literatur Konsens darüber besteht, dass sich Lungenfunktion und andere Symptome bei Patienten nach ARDS insbesondere während der ersten zwölf Monate deutlich verbessern können [35, 52, 59, 60, 66, 75, 98].

Die Implantation des iLA erfolgte auf Intensivstationen unterschiedlicher Disziplinen (internistisch, operativ, anästhesiologisch), sowie in auswärtigen Kliniken mit nachfolgendem Transport an das Universitätsklinikum Regensburg. Die Patienten waren im Mittel 42,7 ± 16,9 Jahre alt. 101 Patienten waren männlich, 35 weiblich. Der maximale Lung-Injury-Score betrug im Mittel 3,49 ± 0,43. Die häufigste Erkrankung, welche bei diesen Patienten der Entwicklung eines ARDS zugrunde lag, war eine Pneumonie oder pulmogene

Tabelle 3. Patientenkollektiv aller iLA-Patienten.

Anzahl	136
Alter [Jahre]	42,7 ± 16,9
0- 20 Jahre	15
20 - 40 Jahre	38
40 - 60 Jahre	59
> 60 Jahre	24
Männliches Geschlecht - Anzahl (%)	101 (74,3%)
Lung Injury Score	3,49 ± 0,43
ARDS-prädisponierende Erkrankungen - Anzahl (%)	
Polytrauma und traumatische Lungenschädigung	29 (21,3%)
Pneumonie und pulmogene Sepsis	67 (49,3%)
Sepsis (extrapulmonal)	31 (22,8%)
Sonstige	9 (6,6%)
Blutgase (zum Zeitpunkt der iLA-Implantation)	
paO_2 [mmHg]	63 ± 21
$paCO_2$ [mmHg]	65 ± 24
paO_2 / FiO_2 [mmHg]	66 ± 27
Beatmung vor iLA-Implantation (Tage)	6,3 ± 8,5
iLA-Dauer (Tage)	6,7 ± 6,4

* Abkürzungen: paO_2 *arterieller Sauerstoffpartialdruck,* $paCO_2$ *arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck,* FiO_2 *inspiratorische Sauerstofffraktion*

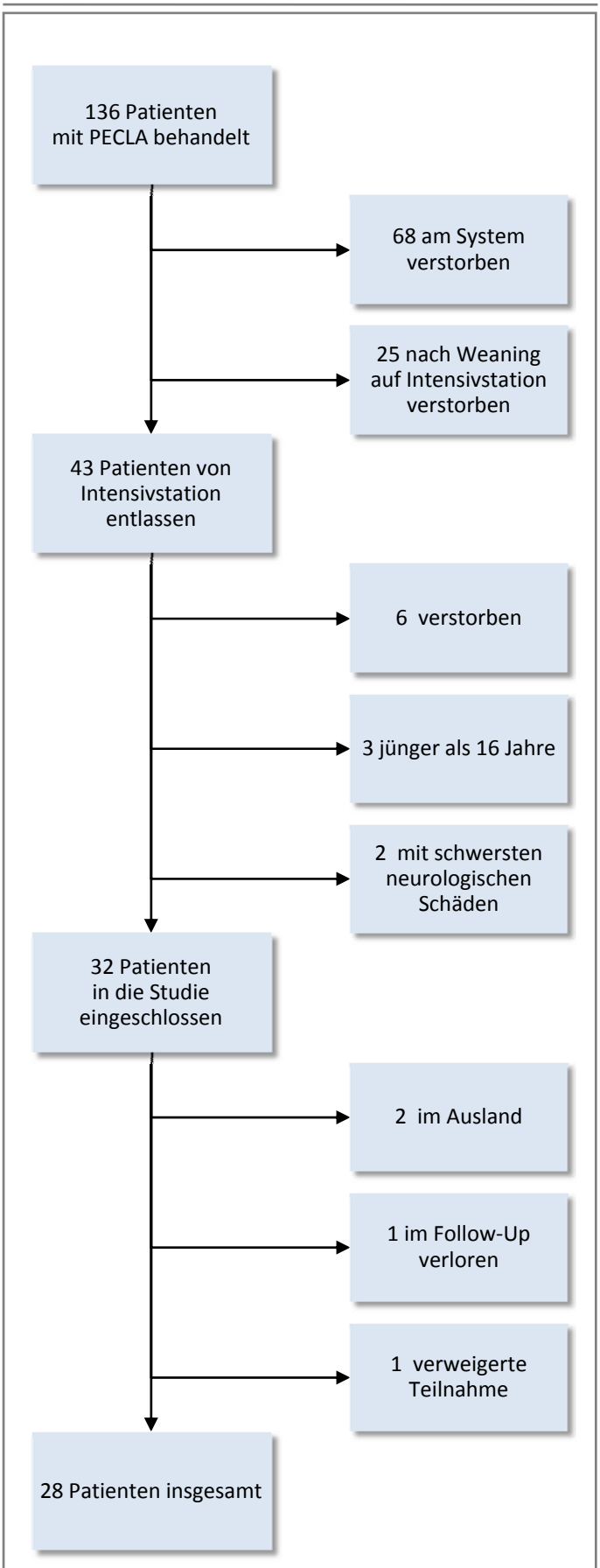

Abbildung 2. Flow-Chart der Patientenselektion.

Sepsis (49,3%), gefolgt von extrapulmonaler Sepsis (22,8%) sowie Polytrauma und/oder traumatischer Lungenschädigung (21,3%). In der heterogenen Gruppe Sonstige (6,6%) wurden die Fälle zusammengefasst, die nicht den anderen Gruppen zuzuordnen waren. Dazu zählen Patienten nach neurochirurgischen Operationen (zum Teil mit Subarachnoidalblutung; 5), Lungenblutung während Chemotherapie (1), Verletzung der Trachea (1) und präoperativer iLA-Einsatz (2).

2.2. PATIENTENKOLLEKTIV DER NACHUNTERSUCHUNG

Im Rahmen der Nachuntersuchung der erfolgreich mittels iLA-Therapie behandelten Patienten wurde 2007 versucht, die 43 von Intensivstation entlassenen ARDS-Patienten bei denen das iLA-System eingesetzt wurde, zu kontaktieren.

2.2.1. EINSCHLUSSKRITERIEN

Abbildung 2 zeigt den Prozess der Patientenauswahl ausgehend von der 2007 identifizierten Kohorte.

Sechs der 43 Patienten waren im

Tabelle 4a. Patientencharakteristika – Teil I.*

PatID	Geschlecht	Alter	Erkrankung	Zeit bis Nachuntersuchung† [Monate]	[Jahre]
1	m	42,6	Akute Pankreatitis	123,6	10,3
2	m	17,3	Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom)	112,4	9,4
3	m	31,9	Non-Hodgkin-Lymphom, Pneumonie nach Chemotherapie	109,6	9,1
4	m	59,3	Pneumonie	102,4	8,5
5	m	19,6	Pneumonie	99,3	8,3
6	w	48,2	Aspirationspneumonie	96,6	8,0
7	w	20,2	Polytrauma, Lungenkontusion	97,4	8,1
8	m	64,2	Pneumonie	90,1	7,5
9	w	26,5	Sepsis nach sekundärer Sectio	89,6	7,5
10	m	31,3	Polytrauma, Aspirationspneumonie, Lungenkontusion, SHT	86,4	7,2
11	m	20,6	Polytrauma, Lungenkontusion, Aortenruptur	68,9	5,7
12	m	62,5	Pneumonie mit septischem Verlauf	66,6	5,5
13	w	20,6	Polytrauma, Lungenkontusion, SHT	66,4	5,5
14	m	45,5	Pneumonie mit septischem Verlauf	59,5	5,0
15	m	27,1	Polytrauma	58,1	4,8
16	m	28,2	Polytrauma, SHT	56,6	4,7
17	m	42,4	Pneumonie mit septischem Verlauf	38,2	3,2
18	m	23,5	Polytrauma, Lungenkontusion, SHT	38,1	3,2
19	m	19,7	Aspirationspneumonie	31,9	2,7
20	m	30,0	Polytrauma, Lungenkontusion, SHT	27,9	2,3
21	m	52,8	Akute Pankreatitis, im Verlauf Pneumonie	17,7	1,5
22	m	18,1	Polytrauma, Lungenkontusion, SHT	18,7	1,6
23	m	24,1	Pneumonie	17,6	1,5
24	w	52,0	Sepsis	15,1	1,3
25	m	40,1	Pneumonie	13,5	1,1
26	m	48,5	Polytrauma, Lungenkontusion, SHT	12,9	1,1
27	w	50,4	Sepsis nach Ruptur eines Basilarisaneurysmas	12,1	1,0
28	w	53,3	Akute Pankreatitis, Sepsis	12,0	1,0
MW ± SA		36,4 ± 15,0		58,6 ± 37,0	4,9 ± 3,1

* Abkürzungen: SHT *Schädelhirntrauma,* MW *Mittelwert,* SA *Standardabweichung*
† Zeitraum zwischen Entlassung von Intensivstation und Nachuntersuchung

weiteren Verlauf verstorben, häufigste Todesursachen waren dabei Malignome und andere chronische Erkrankungen, jedoch keine unmittelbaren Folgen der Lungenschädigung im Rahmen des ARDS. Drei Patienten wurden aufgrund ihres Alters von weniger als 16 Jahren aus der Studie ausgeschlossen. Zwei weitere Patienten konnten aufgrund schwerster neurologischer Schäden nach Schädel-Hirn-Trauma nicht nachuntersucht werden.
Insgesamt konnten 32 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

2.2.2. Kontaktaufnahme und Studienteilnahme

Zunächst wurde versucht, diese 32 Patienten telefonisch zu kontaktieren. War dies nicht möglich, wurden die Patienten unter ihrer zuletzt bekannten Adresse angeschrieben. Führte auch dies nicht zur erfolgreichen Kontaktaufnahme, wurde versucht, die jeweiligen Hausärzte zu kontaktieren. Bei zwei Patienten lag nur eine Adresse im Ausland vor, der

Tabelle 4b. Patientencharakteristika – Teil II.*

PatID	SOFA-Score†	LIS‡	PECLA-Dauer [d]	Beatmung [d]	Intensiv-station [d]	Nieren-versagen	Organ-versagen	MAP [mmHg]	Nor. [µg/kgKG/min]	Nor. [mg/h]
1	14	3,50	9,1	34	42	nein	4	88	0,07	0,4
2	18	3,33	11,0	33	38	ja	4	80	0,46	2,0
3	8	3,50	21,0	55	58	ja	2	70		
4	10	3,75	10,0	18	18	nein	2	88	0,38	1,8
5	5	3,66	17,0	48	53	nein	1	80		
6	4	3,00	31,0	105	110	nein	1	76		
7	11	3,00	7,1	19	21	nein	3	70	0,13	0,5
8	5	3,00	6,0	22	24	nein	1	80		
9	7	4,00	2,0	9	10	nein	2	64		
10	18	4,00	6,0	16	27	ja	4	85	0,58	2,5
11	10	3,75	7,5	15	16	nein	2	78	0,51	2,5
12	14	3,75	5,0	23	40	ja	3	96	0,28	1,6
13	11	3,00	5,4	33	41	nein	2	79	0,10	0,4
14	10	4,00	6,0	21	29	ja	4	63	0,47	2,4
15	4	4,00	5,6	18	21	nein	1	67		
16	14	3,75	4,0	46	77	ja	4	81		
17	10	3,75	8,7	56	62	nein	2	120	0,10	0,5
18	11	3,75	9,2	23	39	nein	2	70	0,63	2,4
19	13	3,75	2,0	6	10	ja	3	71	0,17	0,7
20	11	3,25	2,8	72	73	ja	3	65	0,40	1,5
21	10	4,00	6,1	87	91	ja	3	80	0,05	0,3
22	14	3,33	6,2	12	22	nein	3	65	0,22	1,0
23	9	3,00	9,9	41	28	nein	2	75	0,10	0,5
24	14	4,00	10,0	20	20	ja	5	56	0,47	1,7
25	5	3,33	9,0	30	32	nein	1	80		
26	9	3,00	4,5	20	21	nein	2	66	0,33	2,0
27	10	3,00	1,9	5	28	nein	2	79	0,63	2,1
28	5	3,66	4,0	42	48	nein	2	104	0,47	2,4
MW ± SA	10 ± 4	3,53 ± 0,38	8,1 ± 6,2	33,2 ± 24,2	39,3 ± 24,8	10 / 18	2,5 ± 1,1	78 ± 13	0,23 ± 0,22	1,0 ± 0,97

* Abkürzungen: LIS *Lung-Injury-Sore*, MAP *Arterieller Mitteldruck*, MW *Mittelwert*, SA *Standardabweichung,* Nor. *Noradrenalin*
† Score reicht von 0 bis 20 Punkte, höhere Werte zeigen schwerere Erkrankung an (s. Tabelle X im Anhang)
‡ Score reicht von 0 bis 4 Punkte, höhere Werte zeigen schwerere Lungenschädigung an (s. Tabelle X im Anhang)

Versuch der Kontaktaufnahme war jedoch nicht erfolgreich. Ein weiterer Patient (mit letztem bekanntem Wohnsitz im Inland) konnte ebenfalls trotz intensiver Bemühungen nicht ermittelt werden. Ein Patient lehnte die Teilnahme an der Nachuntersuchung ab.

Die Stichprobe der Studie setzte sich somit aus 28 Langzeitüberlebenden nach ARDS und iLA-Therapie zusammen.

Sechs dieser 28 Patienten konnten aus verschiedenen Gründen (Wohnortswechsel, Auslandsaufenthalt) nicht an der Nachuntersuchung im Universitätsklinikum Regensburg teilnehmen. In diesen Fällen wurde versucht, durch anamnestische Befragung am Telefon und möglichst weitgehende Untersuchung sowie Bestimmung der untersuchten Parameter durch den Hausarzt möglichst viele Informationen zu gewinnen. Eine Auswertung der Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen der parallel durchgeführten Studie von H. Kleine war bei allen 28 Patienten möglich.

Tabelle 4c. Patientencharakteristik – Teil III.*

PatID	pH-Wert	paO_2 [mmHg]	$paCO_2$ [mmHg]	paO_2 / FiO_2	FiO_2	AMV [l/min]	AF [1/min]	AZV [ml]	Spitzendruck [mbar]	PEEP [mbar]
1	7,42	47	37	47	1,0	14,4	20	720	38	13
2	7,35	86	34	86	1,0	10,2	50	203	27	10
3	7,39	65	96	65	1,0	19,8	55	360	35	10
4	7,16	51	60	51	1,0	9,2	16	575	40	16
5	7,42	68	52	68	1,0	23,1	61	378	38	14
6	7,29	58	79	58	1,0	13,0	25	520	30	6
7	7,27	79	69	79	1,0	11,5	18	640	32	10
8	7,44	57	34	57	1,0	21,2	59	360	39	16
9	7,26	68	52	68	1,0	8,3	23	360	39	20
10	7,29	50	62	50	1,0	10,8	30	360	34	20
11	7,09	36	86	36	1,0	17,9	35	510	48	15
12	7,06	44	72	44	1,0	9,0	18	500	40	16
13	7,30	71	48	71	1,0	10,5	25	420	26	12
14	7,02	80	108	80	1,0	Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HFOV)				
15	7,27	71	50	71	1,0	14,8	41	360	49	25
16	7,38	76	50	76	1,0	11,4	26	440	39	16
17	7,24	66	57	66	1,0	13,3	60	222	48	15
18	7,10	48	60	48	1,0	12,7	19	670	39	18
19	7,34	53	57	53	1,0	10,1	22	460	35	17
20	7,18	37	60	37	1,0	10,8	25	430	37	26
21	7,42	78	41	78	1,0	21,0	60	350	44	25
22	7,16	36	77	36	1,0	14,4	25	575	38	15
23	7,29	113	57	113	1,0	Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HFOV)				
24	7,26	78	56	87	0,9	Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HFOV)				
25	7,41	66	52	66	1,0	Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HFOV)				
26	7,15	56	104	56	1,0	10,3	21	490	23	12
27	7,21	60	55	60	1,0	9,7	14	694	28	17
28	7,50	46	32	46	1,0	9,9	18	550	38	20
MW ± SA	7,27 ± 0,13	62 ± 17	61 ± 20	63 ± 18	1,0	13,2 ± 4,3	32 ± 16	465 ± 138	37 ± 7	16 ± 5

* Abkürzungen: paO_2 *arterieller Sauerstoffpartialdruck,* $paCO_2$ *arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck,* FiO_2 *inspiratorische Sauerstofffraktion*, AMV *Atemminutenvolumen*, AF *Atemfrequenz*, AZV *Tidalvolumen*, PEEP *postiver endexspiratorischer Druck*, HFOV *Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation*, MW *Mittelwert*, SA *Standardabweichung*

2.2.3. Patientencharakteristika

In Tabelle 4a-c sind die wichtigsten Parameter der intensivmedizinischen Behandlung (individuell für jeden Patienten) in Bezug auf bzw. zum Zeitpunkt der iLA-Implantation dargestellt. Tabelle 5 zeigt diese Daten als Übersicht für das gesamte Kollektiv der nachuntersuchten Patienten.

Tabelle 5. Patientenkollektiv aller nachuntersuchten Patienten.	
Anzahl	28
Alter [Jahre]	36,4 ± 15,0
Männliches Geschlecht - Anzahl (%)	21 (75,0%)
SOFA-Score	10 ± 4
Lung Injury Score	3,53 ± 0,38
ARDS-prädisponierende Erkrankungen - Anzahl (%)	
Polytrauma und traumatische Lungenschädigung	10 (36%)
Pneumonie und pulmogene Sepsis	11 (39%)
Sepsis (extrapulmonal)	6 (21%)
Sonstige	1 (4%)
Organversagen - Anzahl (%)	
1	5 (17,9%)
2	11 (39,3%)
3	6 (21,4%)
≥4	6 (21,4%)
Blutgase (zum Zeitpunkt der PECLA-Implantation)	
paO_2 [mmHg]	62 ± 17
$paCO_2$ [mmHg]	61 ± 20
paO_2 / FiO_2 [mmHg]	63 ± 18
Nierenversagen - Anzahl (%)	10 (35,7%)
Tracheostoma - Anzahl (%)	17 (60,7%)
iLA-Dauer [d]	8,1 ± 6,2
Beatmungsdauer [d]	33,2 ± 24,2
Intensivaufenthaltsdauer [d]	39,3 ± 24,8
Zeitraum zwischen Entlassung von Intensivstation und Nachuntersuchung [Monate]	58,6 ± 37,0

2.3. DURCHFÜHRUNG DER NACHUNTERSUCHUNGEN

2.3.1. FRAGEBÖGEN

Jedem Patienten der erfolgreich kontaktiert werden konnte und sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gab, wurden vor der Nachuntersuchung im Universitätsklinikum Regensburg insgesamt vier Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugesandt (SF-36, St.-George's-Respiratory-Questionaire, PHQ-D, EURO-QOL).

2.3.2. ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG

Zu Beginn der Nachuntersuchung in der Pulmologischen Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg erfolgte ein kurzes Anamnesegespräch zur aktuellen Situation des Patienten und dem klinischen Verlauf seit Entlassung von

Intensivstation. Insbesondere wurde nach Einschränkungen im Alltag (vor allem in Bezug auf die pulmonale Situation), Reintegration in das Berufsleben, Dauer und Fortschritt der Regeneration, Komplikationen der Behandlung sowie wichtigen Erkrankungen im Verlauf gefragt. Weiter wurde gezielt nach Komplikationen im Rahmen der Tracheotomie, Dyspnoe (Einschätzung gemäß des Vorschlags der American Thoracic Society [2]), persistierenden Schmerzen (Einschätzung mit visueller Analogskala) und der Gewichtsentwicklung seit Intensivbehandlung gefragt.

Schwerpunkte der körperlichen Untersuchung waren der periphere Gefäßstatus (insbesondere des arteriell kanülierten Beines), eine neurologische Untersuchung (insbesondere auf Hinweise auf eine Peronäusparese und Polyneuropathie) und eine kardiopulmonale Untersuchung.

2.3.3. LUNGENFUNKTIONSUNTERSUCHUNG

Die Lungenfunktionsuntersuchung wurde mit dem Jaeger MasterScreen Body und dem Jaeger MasterScreen Diffusion (Viasys Healthcare, Höchberg, Deutschland) nach den gängigen Standards in der Pulmologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt. Dabei wurden die Vitalkapazität (VC), die forcierte Vitalkapazität (FVC), das Residualvolumen (RV), die totale Lungenkapazität (TLC), das exspiratorische Reservevolumen (ERV), das maximale exspiratorische Volumen innerhalb einer Sekunde (FEV_1), die funktionelle Reservekapazität (FRC) und die Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid bezogen auf das alveoläre Volumen (TLCO/VA) bestimmt. Darüber hinaus wurden der Tiffeneau-Index (FEV_1/VC) und der Anteil des Residualvolumens an der maximalen Vitalkapazität (RV/VC_{max}) errechnet. Die bestimmten und errechneten Werte werden als Absolutwerte, sowie in Prozent des für jeden Patienten individuell aus Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Raucherstatus errechneten Normwertes [38, 115] dargestellt (Einzelwerte im Anhang).

Als Parameter der Atempumpe wurden mit einer Mundverschlussdruckmessung der maximale inspiratorische Druck (P_{imax}), der inspiratorische Druck nach 0,1 s bei Ruheatmung ($P_{0,1}$) und bei maximal forcierter Inspiration ($P_{0,1max}$) bestimmt. Aus diesen Werten wurden die Quotienten $P_{0,1}/P_{imax}$ und $P_{0,1}/P_{0,1max}$ errechnet. Die Auswertung erfolgte gemäß den Empfehlungen von Bein und Pfeifer [22].

Bei festgestellten Einschränkungen in der Lungenfunktionsuntersuchung wurde für folgende Störungen eine Schweregradeinteilung vorgenommen [61]: Diffusionsstörung: leichtgradig: TLCO/VA 75-80% des Sollwertes, mittelgradig: TLCO/VA 60-75% des Sollwertes, schwergradig: TLCO/VA <60% des Sollwertes; restriktive Störung: leichtgradig: TLC 70-80% des Sollwertes , mittelgradig: TLC 60-70% des Sollwertes, schwergradig: TLC <60% des Sollwertes.

2.3.4. BLUTGASANALYSE

Die Blutgasanalyse wurde mit dem ABL™ 625 Blood Gas System (Radiometer Medical A/S, Kopenhagen, Dänemark) ebenfalls in der Pulmologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt. Die Probengewinnung erfolgte nach Hyperämisierung eines Ohrläppchens durch Auftragen von Finalgonsalbe. Bei den so bestimmten Blutgasen handelt es sich um kapilläre Blutgase. Es wurden Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) und pH-Wert bestimmt.

2.3.5. 6-MINUTEN-GEHTEST

Der 6-Minuten-Gehtest (6-minute-walk-test, 6MWT) wurde ebenfalls in der Pulmologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt. Dabei wurden die von der American Thoracic Society geforderten Qualitätskriterien zur Durchführung des Tests beachtet [4].

Bestimmt wurden die zurückgelegte Distanz (*6-minute-walk-distance*, 6MWD) sowie Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung (Pulsox-2, Minolta, Osaka, Japan) jeweils vor und nach Belastung. Die Referenzwerte für die 6MWD wurden individuell anhand der Formel von Chetta et al. errechnet [34].

2.3.6. LABORWERTE

Die Bestimmung der Laborparameter wurde nach den gängigen Standards durch das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt. Dabei wurden folgende Werte bestimmt: Kreatinin, Harnstoff, GOT (ASAT), GPT (ALAT), γGT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt, Cholinesterase, Quick, INR.

2.3.7. OBERBAUCHSONOGRAPHIE

Die sonographische Untersuchung des Oberbauches wurde nach den gängigen Standards im Ultraschallzentrum der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt.

2.4. STATISTIK

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für klinische Studien (ZKS) des Universitätsklinikums Regensburg. Zur Datenverarbeitung, statistischen Auswertung und grafischen Darstellung wurde mit Microsoft Excel 2007 (Microsoft Inc., Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika), SigmaPlot 10.0 (SysStat Software Inc., San José, Kalifornien, Vereinigte Staaten von Amerika) und SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika) gearbeitet.

Für statistische Analysen wurden bei kategorialen Variablen der Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's exakter Test und bei intervallskalierten Variablen der t-Test (normalverteilte Daten) sowie der Mann-Whitney U-Test (nicht normalverteilte Daten) verwendet. Eine multivariate Analyse zu Einflussfaktoren auf das Überleben wurde mit einem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Überlebenskurven werden nach der Methode von Kaplan und Meier dargestellt.

Ab einem $p < 0,05$ wurden die Ergebnisse als signifikant, ab $p < 0,01$ als hochsignifikant angenommen. Alle Daten werden – sofern nicht anders angegeben – als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Median (Interquartilenspannweite; *interquartile range* IQR) präsentiert.

3. ERGEBNISSE

3.1. ANALYSE DES ÜBERLEBENS

3.1.1. MORTALITÄT AUF INTENSIVSTATION

Im Zeitraum von November 1996 bis März 2006 wurden im Universitätsklinikum Regensburg insgesamt 136 Patienten mit dem iLA-System behandelt. Die Hälfte dieser Patienten (68) verstarb am System, im Mittel nach 4,9 ± 5,1 Tagen. Von den 68 Patienten, die vom System entwöhnt werden konnten, verstarben weitere 25 Patienten nach der Explantation auf Intensivstation (18,4 %), 43 Patienten (31,6 %) konnten von Intensivstation entlassen werden (Abbildung 3).

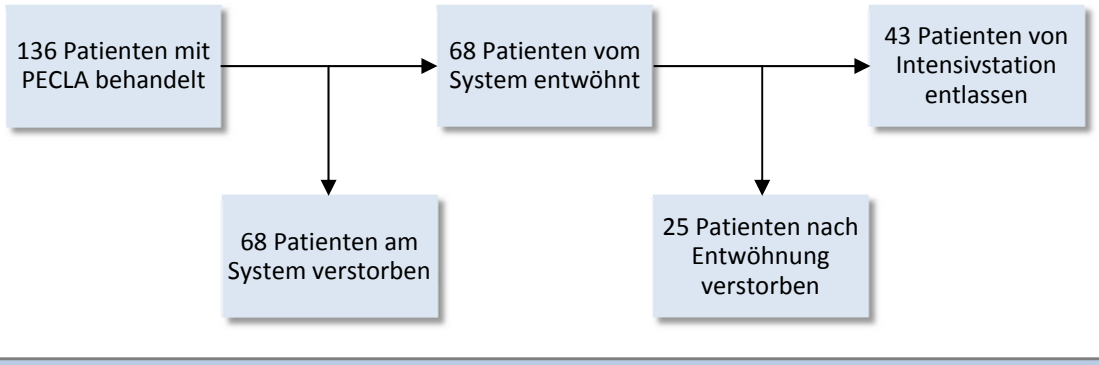

Abbildung 3. Weaning-Flow-Chart.

Insgesamt betrug die Mortalitätsrate auf Intensivstation 68,4 %. In Abbildung 4 sind die Mortalitätsraten in Bezug auf die Einflussfaktoren Geschlecht, Grunderkrankung und Alter der Patienten dargestellt.

Frauen hatten mit 62,9 % eine tendenziell, aber nicht signifikant geringere Mortalitätsrate als Männer (70,3 %).

In Bezug auf die zugrunde liegende Erkrankung hatte die Gruppe der Patienten mit Polytrauma oder einer traumatischen Lungenschädigung mit 51,7 % die niedrigste Mortalitätsrate. Bei Vorliegen einer Pneumonie oder einer pulmogenen Sepsis als Grunderkrankung lag die Mortaliätsrate bei 70,1 %, bei extrapulmonaler Sepsis bei 74,2 %. Am Höchsten (88,9 %) war die Mortalitätsrate in der Gruppe der unter „Sonstige“

zusammengefassten Patienten. Ein signifikanter Unterschied war beim Vergleich der Gruppe der Patienten mit Polytrauma und traumatischer Lungenschädigung mit der Gruppe der unter Sonstige zusammengefassten Patienten nachweisbar.

Bezogen auf das Patientenalter zeigte sich eine steigende Mortalitätsrate mit zunehmendem Alter: 53,3% in der Gruppe der unter-20-Jährigen (n=15), 57,9% in der Gruppe von 20-40 Jahren (n=38), 69,5% in der Gruppe von 40-60 Jahren (n=59) und 91,7% in der Gruppe der Patienten, die zum Zeitpunkt der Implantation älter als 60 Jahre waren (n=24). In der Untergruppe der Patienten über 65 Jahre (n=13) betrug die Mortalitätsrate 100% (sieben Patienten am System, sechs Patienten nach Explantation verstorben). Diese 13 Patienten verstarben im Mittel nach 1,7 ± 1,0 Tagen.
Statistisch war ein hochsignifikant schlechteres Überleben der Patienten der Gruppe 4 (älter als 60 Jahre) im Vergleich mit den Gruppen 1 (jünger als 20 Jahr) bzw. 2 (20-40 Jahre), sowie ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich mit Gruppe 3 (40-60 Jahre) nachweisbar.

Insgesamt verstarben 28 Patienten innerhalb von 24h nach iLA-Implantation (30,1% aller auf Intensivstation verstorbenen Patienten), davon 26 am System und zwei nach Explantation. Zwei überlebende Patienten wurden weniger als 24 h mit dem iLA-System behandelt. Werden alle Patienten, die kürzer als 24h mit dem iLA-System behandelt wurden, aus der Berechnung ausgeschlossen, ergibt sich eine Gesamtmortalitätsrate von 61,3%.

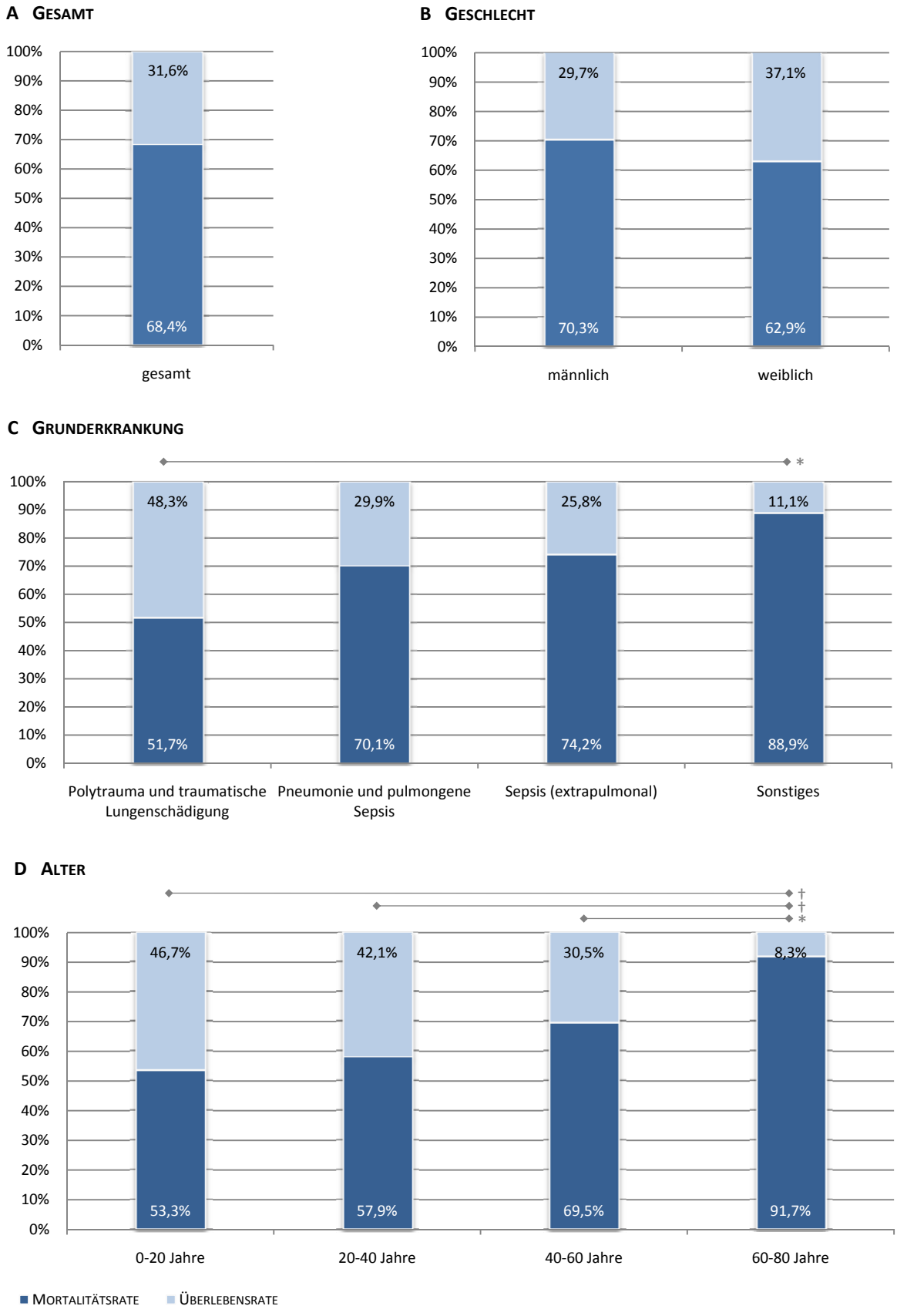

Abbildung 4. **Überleben auf Intensivstation: Gesamt (A), nach Geschlecht (B), Grunderkrankung (C) und Alter (D).**

* $p < 0,05$; † $p < 0,01$

3.1.2. ÜBERLEBEN INSGESAMT

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Überlebensanalysen über die Entlassung von Intensivstation hinaus dargestellt.

Abbildung 5 zeigt die Überlebenskurve aller mit dem iLA-System behandelten Patienten für das erste Jahr. Insbesondere innerhalb der ersten Tage nach Implantation zeigte sich in steiler Abfall der Kurve.

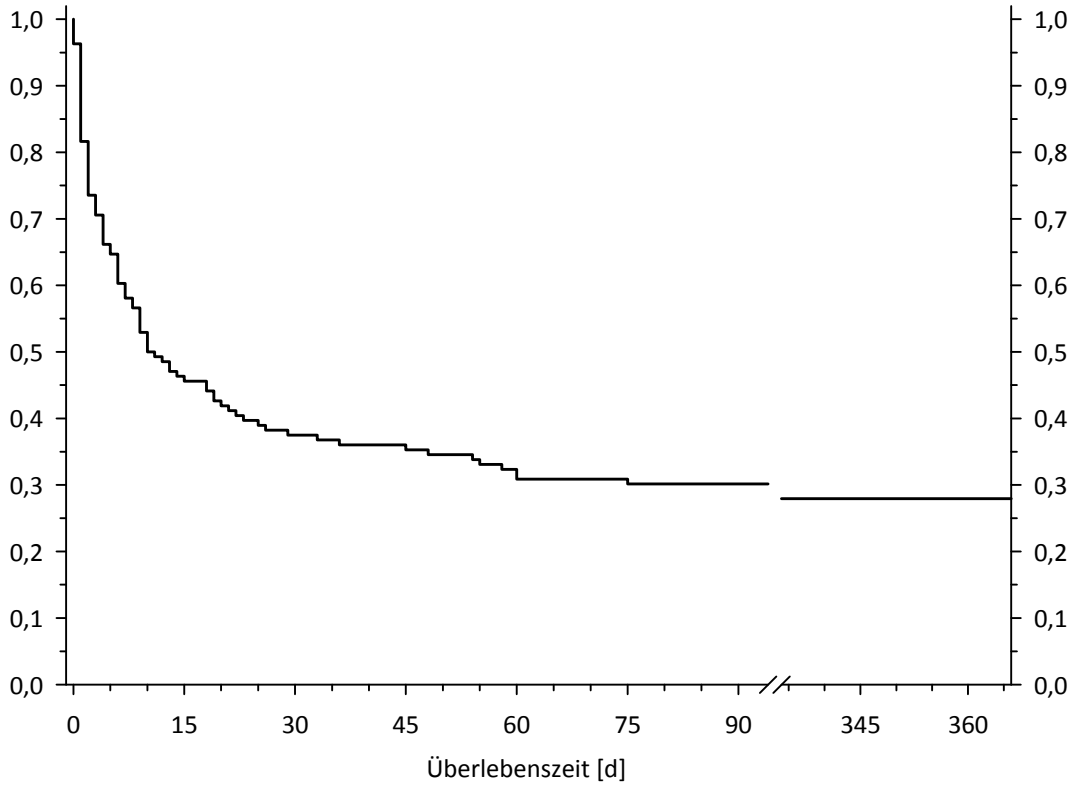

Abbildung 5. Ein-Jahres-Überleben.

Am zweiten Tag nach der iLA-Implantation betrug die Überlebensrate 73,6 %, am zehnten Tag 50,6 %. Im weiteren Verlauf zeigte sich ein weiterer, flacherer Abfall der Kurve auf eine Überlebensrate von 31,6 % am 60. Tag nach iLA-Implantation. Die nach dem 60. Tag aufgetretenen Todesfälle konnten alle auf die zugrunde liegende Erkrankung (am Häufigsten auf Malignome), und nicht auf die Folgen des akuten Lungenversagens zurückgeführt werden.

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 27,2 % (Mortalitätsrate 72,8 %). Die Analyse des Überlebens über das erste Jahr hinaus zeigt kein weiteres Absinken der Überlebensrate

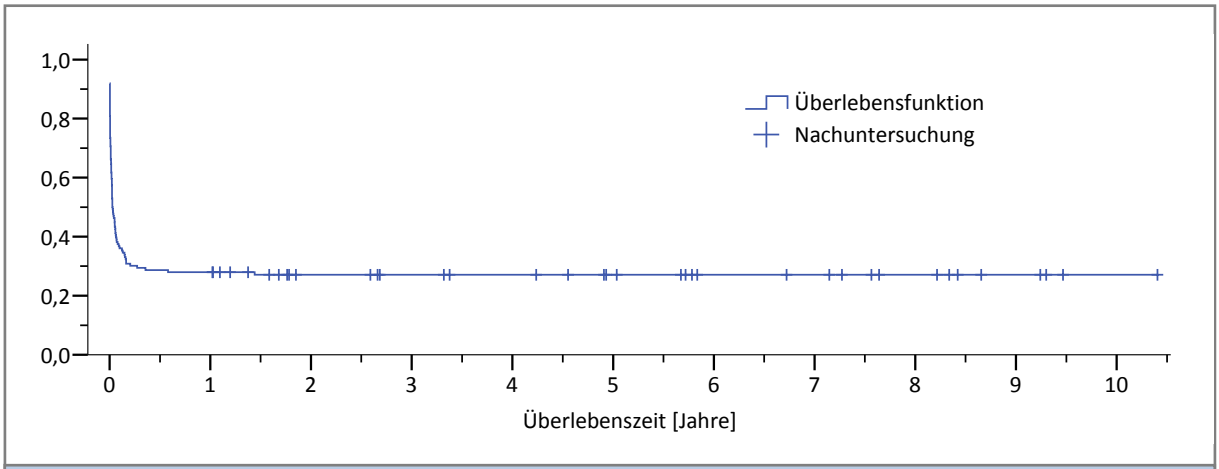

Abbildung 6. 10-Jahres-Überleben.

(Abbildung 6). Die in der Grafik dargestellten zensierten Werte entsprechen in ihrer zeitlichen Anordnung dem Nachuntersuchungszeitpunkt des jeweiligen Patienten.

Die Überlebensdaten wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert (Tabelle 6). Dabei zeigte sich für das Langzeitüberleben ein signifikant schlechteres Überleben bei älteren Patienten (Hazard Ratio 1,015 pro Jahr, p=0,034). Darüber hinaus hatten Männer ein tendenziell (um 24,3%) schlechteres Überleben als Frauen. Im Hinblick auf die zugrunde liegende Erkrankung wurde die Analyse auf die zahlenmäßig stärkste Gruppe (Pneumonie und pulmogene Sepsis) bezogen. Patienten mit extrapulmonaler Sepsis hatten im Vergleich dazu ein etwas höheres Risiko (18,9%) zu versterben. Bei Patienten mit Polytrauma und traumatischer Lungenschädigung fand sich ein starker Trend zu einem besseren Überleben (relatives Risiko 0,605, p=0,115). Die Dauer der Beatmung vor iLA-Einsatz sowie der Quotient

Tabelle 6. Cox-Regressionsmodell zur Überlebensanalyse.*

VARIABLE	HAZARD RATIO	95% KONFIDENZINTERVALL	P-WERT
Alter (pro Jahr)	1,015	1,001 - 1,029	0,034
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	1,243	0,761 - 2,028	0,385
Beatmung vor iLA (pro Tag)	1,008	0,986 - 1,031	0,465
iLA-Tage (pro Tag) †	0,916	0,874 - 0,959	0,000
$paCO_2$ (pro mmHg)	1,008	0,999 - 1,016	0,069
paO_2/FiO_2	1,002	0,994 - 1,011	0,585
Pneumonie und pulmogene Sepsis	1,000		
Extrapulmonale Sepsis	1,189	0,698 - 2,026	0,524
Polytrauma und traumatische Lungenschädigung	0,605	0,324 - 1,131	0,115
Sonstige	1,035	0,475 - 2,256	0,930

* Abkürzungen: paO_2 *arterieller Sauerstoffpartialdruck,* $paCO_2$ *arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck,* FiO_2 *inspiratorische Sauerstofffraktion*
† Anmerkung zum Ergebnis s. Text

von paO_2 und FiO_2 konnten nicht als unabhängige Einflussfaktoren auf das Überleben identifiziert werden. Der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck zeigte einen starken Trend hinsichtlich eines schlechteren Überlebens bei höheren Werten (Hazard Ratio 1,008 pro mmHg, p=0,069).

Bei der Untersuchung des Einflusses der Unterstützungsdauer auf das Überleben wurde zunächst ein signifikant besseres Überleben bei längerer Unterstützung festgestellt, wobei von einem logischen Fehler als Ausdruck vieler sehr früher Todesfälle (30,1% der Todesfälle innerhalb der ersten 24 h nach iLA-Implantation (n=28); 93% davon am System verstorben) ausgegangen werden muss. Wurden nur Patienten die länger als 24 h mit dem System behandelt wurden (n=106) in die Berechnung eingeschlossen, konnte statistisch kein Zusammenhang zwischen Unterstützungsdauer und Überleben festgestellt werden.

3.2. NACHUNTERSUCHUNG

Insgesamt konnten 22 Patienten in der Pulmologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Regensburg nachuntersucht werden.

3.2.1. LUNGENFUNKTIONSUNTERSUCHUNG

Die Einzelwerte der Lungenfunktionsuntersuchung der jeweiligen Patienten sind in Tabelle 17 im Anhang angegeben. Insgesamt wurde diese im Rahmen der Nachuntersuchung bei 21 Patienten durchgeführt.

Die Medianwerte sowie die Interquartilenspannweite aller untersuchten Variablen lagen innerhalb des Normbereiches (Abbildung 7, Tabelle 7). Bei elf Patienten (52,4%) zeigten sich Auffälligkeiten in den Ergebnissen der Lungenfunktionsuntersuchung (Tabelle 8).

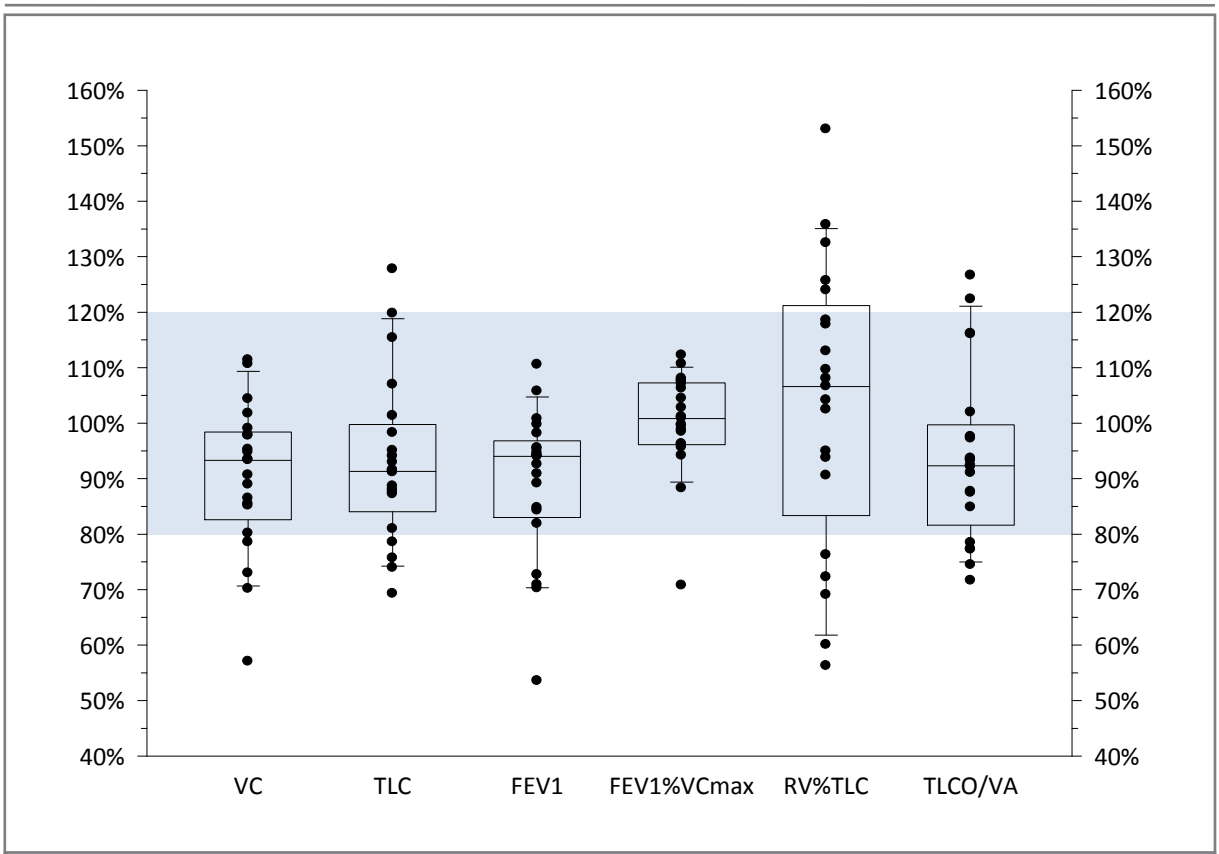

Abbildung 7. Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung (Angaben in Prozent des Sollwertes).

Tabelle 7. Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung.	
Parameter	**Median (Interquartilenspannweite) in Prozent des Sollwertes**
Vitalkapazität	93,3 (82,6 - 98,4)
Totale Lungenkapazität	91,3 (84,1 - 99,8)
Einsekundenvolumen	94,0 (83,0 - 96,8)
Tiffenau-Index	100,8 (96,2 - 107,3)
Residualvolumen in Prozent des totalen Lungenvolumens	106,6 (83,4 - 121,2)
Diffusionskapazität	92,3 (81,6 - 99,7)

3.2.2. Lungenfunktionsuntersuchung: Spirometrie und Bodyplethysmographie

Für die totale Lungenkapazität ergab sich ein medianer Wert von 91,3% (84,1% - 99,8 %) des Sollwertes. Bei vier Patienten wurde eine restriktive Ventilationsstörung gefunden. Bei drei Patienten (PatID 3, 12, 22) war diese leichtgradig, bei einem Patienten (PatID 23) mittelgradig ausgeprägt. Bei Patient 12 ist die Störung möglicherweise durch eine mäßige, bei Patient 23 durch eine ausgeprägte Adipositas mit bedingt. Bei keinem der vier Patienten wurden Auffälligkeiten in anderen Parametern der Lungenfunktionsprüfung gefunden.

Eine obstruktive Störung konnte bei einem Patienten nachgewiesen werden, ein weiterer Patient (PatID 26) mit bekanntem Asthma bronchiale hatte am Untersuchungstag seine inhalative Medikation genommen und normwertige Messwerte in der Lungenfunktionsuntersuchung. Bei beiden Patienten war schon vor der intensivmedizinischen Behandlung und iLA-Einsatz ein Asthma bronchiale bekannt, Patient 26 gab an, dass sich die Erkrankung seither in Anfallsschwere und -häufigkeit verschlechtert habe.

Eine kombinierte obstruktiv-restriktive Störung konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden.

Bei drei Patienten (14%) wurde im Sinne einer *small airway disease* ein erhöhtes Residualvolumen bei normaler TLC und ohne Nachweis einer Obstruktion gefunden. Zwei dieser Patienten waren ehemals Raucher.

3.2.3. Lungenfunktionsuntersuchung: Diffusionskapazität

Für die Diffusionskapazität ergab sich ein medianer Wert von 92,3% (81,6% - 88,7%) des Sollwertes. Eine Störung der Diffusionskapazität wurde bei fünf Patienten gefunden. Diese war bei drei Patienten leichtgradig (PatID 9, 20, 28), bei zwei Patienten mittelgradig (PatID 6, 27) ausgeprägt. Keiner dieser Patienten hatte Auffälligkeiten oder Pathologien bei anderen Parametern der Lungenfunktionsuntersuchung. Bei einem dieser Patienten (PatID 6) wurde im 6-Minuten-Gehtest ein Abfall der Sättigung auf unter 88% festgestellt.

Tabelle 8. Häufigkeit pulmonaler Störungen.

Art der Störung	Anzahl	Prozent
Restriktive Störung	4	19,0%
Obstruktive Störung	2	9,5%
Kombinierte Störung	0	0,0%
Diffusionsstörung	5	23,8%
Störungen der Atempumpe	1	5,0%

3.2.4. Lungenfunktionsuntersuchung: Funktion der Atempumpe

Die Untersuchung der Funktionsparameter der Atempumpe ergab folgende Messwerte: $P_{0,1}$ 0,21 ± 0,16 kPa (103 ± 95% des Sollwertes); P_{imax} 8,8 ± 3,1 kPa (82 ± 29% des Sollwertes); $P_{0,1}/P_{imax}$ 2,7 ± 2,5 % (149 ± 159% des Sollwertes). Die Funktionsprüfung der Atempumpe zeigte bei zwei Patienten Auffälligkeiten: Aufgrund mangelnder Mitarbeit und somit verfälschten Messwerten wurde die Messung bei Patient 23 nicht gewertet. Die Ergebnisse bei Patient 24 waren pathologisch im Sinne einer erhöhten atemmuskulären Beanspruchung ($P_{0,1}/P_{imax}$: 12%). In den anderen Teilen der Lungenfunktionsuntersuchung, insbesondere in der Blutgasanalyse, zeigten sich bei diesem Patienten keine Auffälligkeiten. Beim 6-Minuten-Gehtest wurde ein leicht erniedrigter Wert von 372m (70% des Sollwertes) ohne Abfall der

Sauerstoffsättigung erreicht, wobei die Gehstrecke bei diesem Patienten am ehesten durch eine bestehende Polyneuropathie eingeschränkt wurde.

3.2.5. BLUTGASANALYSE

Eine Blutgasanalyse wurde bei 22 Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 angegeben und in Abbildung 8 dargestellt. Es zeigten sich weitgehend normale Werte für ph-Wert und pCO_2. Die Bestimmung des pO_2 zeigte im Mittel leicht erniedrigte Werte, was durch die Gewinnung kapillären Blutes erklärt ist.

Tabelle 9. Ergebnisse der Blutgasanalyse*.

PARAMETER	MW ± SA
pO_2 [mmHg]	69,6 ± 9,6
pCO_2 [mmHg]	37,2 ± 4,0
pH-Wert	7,42 ± 0,04

* Abkürzungen: MW *Mittelwert*, SA *Standardabweichung*

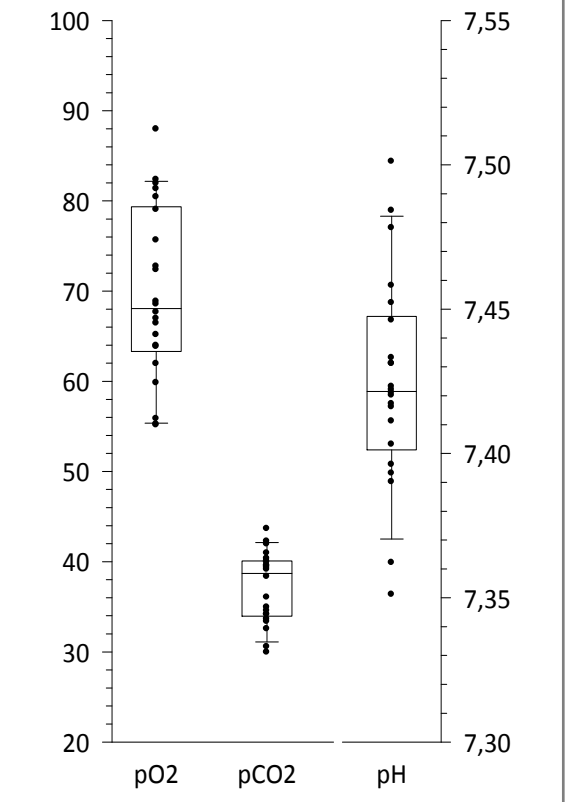

Abbildung 8. Ergebnisse der Blutgasanalyse.

3.2.6. 6-MINUTEN-GEHTEST

Ein 6-Minuten-Gehtest wurde bei 19 Patienten durchgeführt (Tabelle 10, Abbildung 9). Bei drei Patienten konnte dieser Test aus individuellen Gründen nicht durchgeführt werden (Zustand nach Vorfußamputation beidseits bei Zustand nach Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom [PatID 2]; Gangstörung bei Zustand nach

Tabelle 10. Ergebnisse im 6-Minuten-Gehtest.

Distanz [m] Prozent des Sollwertes	491 ± 107 81% ± 14%
Borg-Skala	1,7 ± 1,2
Sättigungsabfall unter 88% - Anzahl (Prozent)	1 (5,3%)

traumatischer intrakranieller Blutung [PatID 18] und nahezu vollständige Erblindung bei Zustand nach Subarachnoidalblutung [PatID 28]).

Im Mittel wurden 491 m ± 107 m Gehstrecke zurückgelegt (81% ± 14% des errechneten Sollwertes). Acht Patienten (42,1%) erreichten weniger als 80% des Sollwertes. Dabei stellte sich eine bestehende Polyneuropathie bei fünf dieser acht Patienten als häufigste Ursache für diese Einschränkung dar. Kein Patient klagte am Ende des Tests über Dyspnoe, der Wert auf der Borg-Skala wurde im Mittel bei 1,7 ± 1,2 angegeben.

Bei einem Patienten konnte ein Sättigungsabfall während des Tests auf unter 88% festgestellt werden (PatID 6, Sättigung am Ende des Tests: 85%). Bei diesem Patienten fand sich in der Lungenfunktionsuntersuchung zugleich ein pathologisch erniedrigter Wert in der Diffusionsmessung (TLCO/VA: 71,6% des Sollwertes), alle anderen untersuchten Werte waren unauffällig.

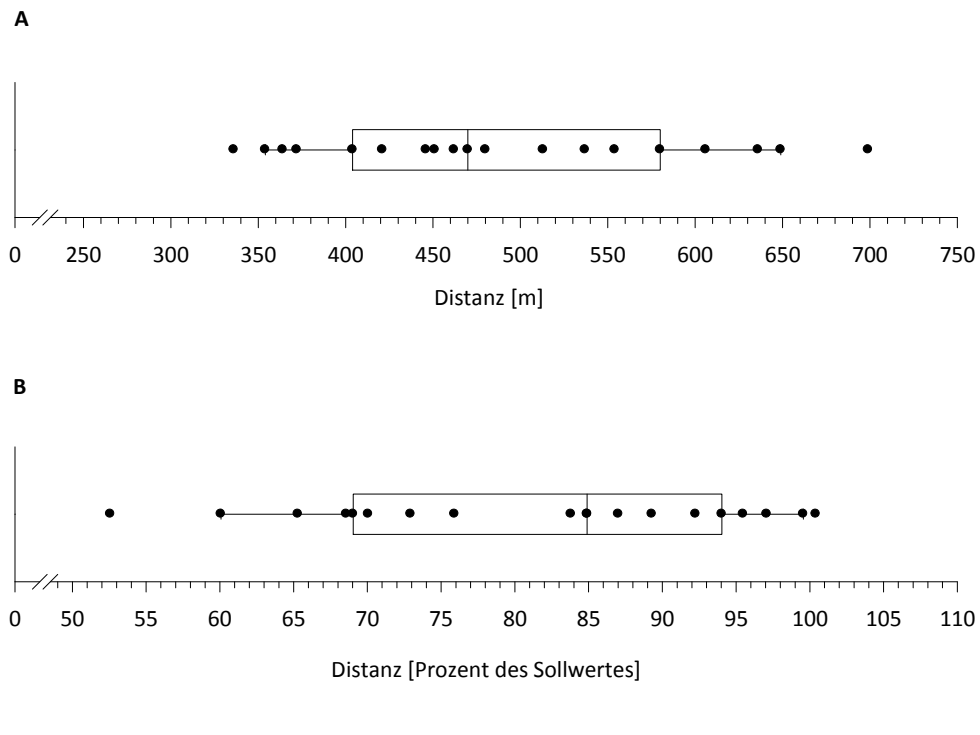

Abbildung 9. Ergebnisse im 6-Minuten-Gehtest.

3.2.7. LEBERFUNKTION

Im Rahmen der Nachuntersuchung wurde bei 22 Patienten eine Analyse der Leberfunktion veranlasst. Bei drei dieser Patienten (PatID 17, 20, 28) war die Diagnose einer sekundär sklerosierenden Cholangitis (SSC) gestellt worden. Ein weiterer Patient (PatID 15) zeigte Auffälligkeiten in der durchgeführten Ultraschalluntersuchung (inhomogenes, echovermehrtes Leberparenchym mit nicht klar abgrenzbaren echoärmeren Arealen im rechten Leberlappen), eine sekundär sklerosierende Cholangitis konnte in der weiterführenden Diagnostik mittels einer MRCP-Untersuchung ausgeschlossen werden. Bei

Tabelle 11. Zusammenfassung der Leberuntersuchung.

BEFUND	ANZAHL	PROZENT
Patienten mit gesicherter SSC	3	12,0%
Patienten mit auffälligen Befunden in der Nachuntersuchung	1	4,0%
Patienten mit Normalbefund in der Nachuntersuchung	21	84,0%

18 Patienten zeigten sich keine Hinweise auf das Vorliegen einer SSC. Bei drei weiteren Patienten, die nicht persönlich nachuntersucht werden konnten, sich aber regelmäßig zu Kontrollen beim Hausarzt vorstellten, konnte nach Rücksprache eine Erkrankung der Leber und der Gallenwege ebenfalls ausgeschlossen werden. Insgesamt wurde damit bei drei von 25 Patienten (12%) eine sekundär sklerosierende Cholangitis nach Langzeitbeatmung festgestellt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war einer (PatID 20) der drei Patienten mit sekundär sklerosierender Cholangitis lebertransplantiert. Ein weiterer Patient (PatID 17) erhielt eine Woche später ebenfalls eine Lebertransplantation (Tabelle 12). Vom Beginn der intensivmedizinischen Behandlung bis zur Diagnosestellung einer SSC vergingen im Mittel 108 Tage (Tabelle 12).

Tabelle 12. Details zu den Patienten mit sekundär sklerosierender Cholangitis.*

PATID	ERKRANKUNGSBEGINN BIS DIAGNOSESTELLUNG [D]	LTX	ERKRANKUNGSBEGINN BIS LTX [MONATE]	DIAGNOSESTELLUNG BIS LTX [MONATE]	LABORWERTE NACHUNTERSUCHUNG			
					GOT [U/l]	GPT [U/l]	γGT [U/l]	AP [U/l]
17†	164	ja	41,1	35,7	110,0	86,0	129,0	339,0
20	53	ja	2,7	1,0	28,0	21,0	21,0	174,0
28	106	nein			57,0	71,0	692,0	501,0

* Abkürzungen: LTX *Lebertransplantation*
† Laborwerte vor LTX

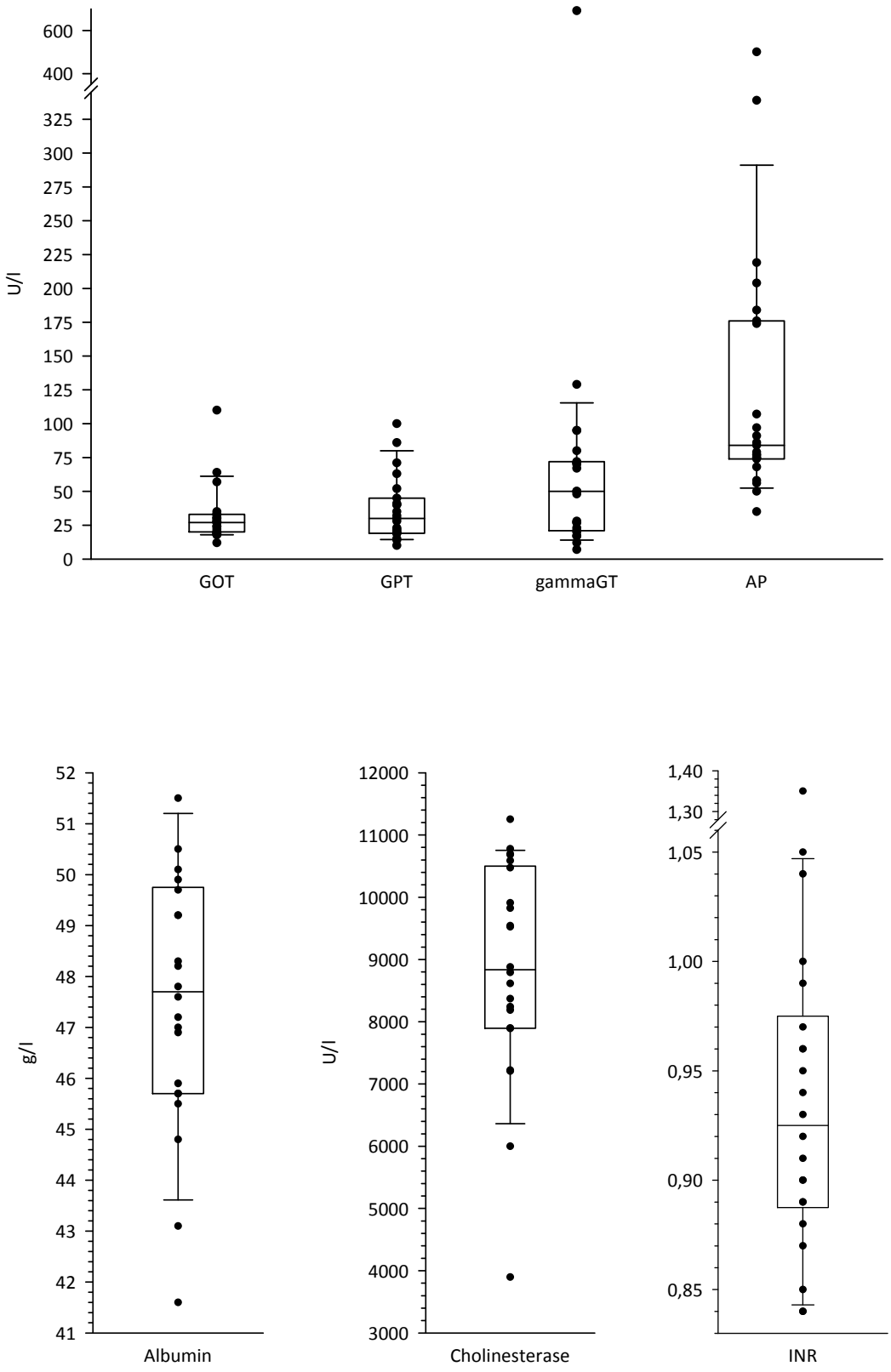

Abbildung 10. Ergebnisse der Laboruntersuchungen aller Patienten (Leber).

3.2.8. NIERENFUNKTION

Die Nierenfunktion wurde anhand des Serumkreatinins abgeschätzt. Dabei zeigte sich bei sieben von 23 Patienten (30,4%) eine mäßige Erhöhung des Wertes auf im Mittel 1,50 ± 0,36 mg/dl. Bei einem Patienten (PatID 12) ist eine Minimal-Change-Glomerulonephritis als Ursache für diese Erhöhung bekannt, ein Patient (PatID 2) wurde in der Vergangenheit nierentransplantiert (Zustand nach Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom). Bei den anderen fünf Patienten konnte keine Erklärung für die Erhöhung des Kreatininwertes gefunden werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines akuten Nierenversagens während der Intensivbehandlung und einem über die Norm erhöhten Serumkreatinins in der Nachuntersuchung konnte nicht festgestellt werden (p=0,538).

Von zehn Patienten bei denen während der Intensivbehandlung ein akutes Nierenversagen auftrat wurde ein Patient nierentransplantiert (PatID 2, Zustand nach Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom).

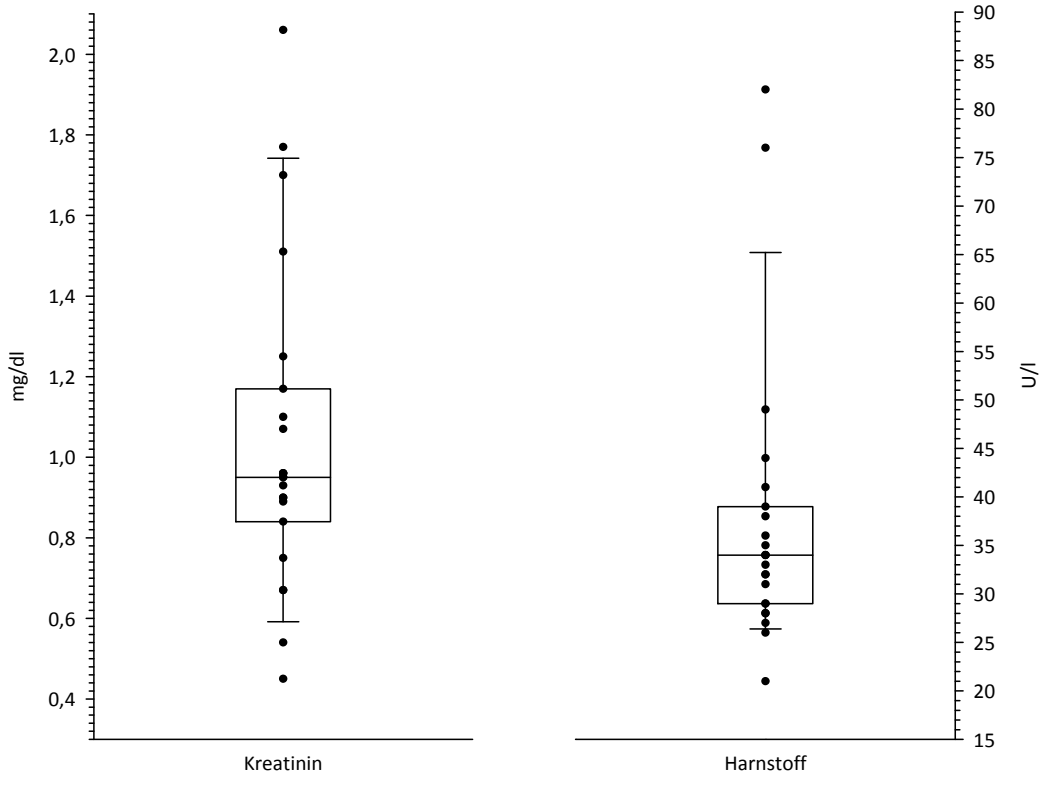

Abbildung 11. Ergebnisse der Laboruntersuchungen aller Patienten (Niere).

4. DISKUSSION

Diese Arbeit untersucht das Outcome aller Patienten mit schwerem ARDS, die bis April 2006 im Universitätsklinikum Regensburg mittels *interventional lung assist* (iLA) behandelt wurden. Mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben wurden analysiert. Dies ist die weltweit erste Untersuchung, die das Langzeitoutcome nach iLA-Therapie, insbesondere in Hinblick auf Lungen-, Leber- und Nierenfunktion und auf die Inzidenz von chronischen Lungenschäden sowie sekundär sklerosierender Cholangitis erfasst.

Hervorzuheben sind das lange Follow-Up von im Mittel 4,9 Jahren sowie die hohe Zahl von 136 iLA-behandelten Patienten, bzw. 28 nachuntersuchten Patienten. Im Follow-Up wurden nur drei von 43 überlebenden Patienten verloren (7%), von allen anderen Patienten konnten Daten zum Gesundheitszustand erhoben bzw. Nachuntersuchungen durchgeführt werden.
Unsere Studie weist mehrere Limitationen auf: Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie gibt es keine Kontrollgruppe konventionell behandelter Patienten. Darüber hinaus gab es während der initialen Behandlung der Patienten keine vordefinierten Richtlinien für die begleitende konventionelle Therapie. Ein Vergleich mit anderen Studien ist in Hinblick auf das Fehlen eines validen Scores (z.B. APACHE-II, SAPS II) erschwert. Die Nachuntersuchungen wurden nicht zu vordefinierten Zeitpunkten durchgeführt, daher sind die Zeiträume zwischen Entlassung von Intensivstation und Nachuntersuchung uneinheitlich und es wurden keine Mehrfachuntersuchungen im zeitlichen Verlauf durchgeführt. Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe ist eine Aussage hinsichtlich einer möglichen Reduktion der Lungenschädigung durch iLA-Therapie und konsekutiv verminderter Invasivität der Beatmung nicht möglich.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind in Zusammenschau mit den Resultaten zur Analyse der Lebensqualität zu sehen.

4.1. ÜBERLEBEN

Aufgrund der wechselnden Definitionen des ARDS in der Vergangenheit ist ein Vergleich mit Studien, die eine ältere Definition für das ARDS verwenden, in vielen Fällen schwierig. Im Folgenden werden daher in erster Linie Studien diskutiert, die ebenfalls die von der *American-European Consensus Conference on ARDS* postulierten Kriterien zur Definition des ARDS [26] verwendeten.

4.1.1. GESAMTMORTALITÄT

Im Rahmen unserer Untersuchungen fanden wir bei unserem Patientenkollektiv mit schwerstem Lungenversagen und iLA-Therapie eine Mortalitätsrate von 68,4% auf Intensivstation bzw. von 72,4% im ersten Jahr nach Erkrankungsbeginn.

Die nach Entlassung von Intensivstation aufgetretenen Todesfälle waren auf die jeweilige Grunderkrankung der Patienten (v.a. Malignome), nicht jedoch auf die Folgen des akuten Lungenversagens zurückzuführen. Dies bestätigt die Ergebnisse von Davidson et al., die in einer prospektiven, parallelen Studie keine Unterschiede im Überleben von ARDS-Patienten nach Entlassung von Intensivstation zu vergleichbar schwerkranken Intensivpatienten ohne ARDS fanden [39].

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Mortalitätsrate von ARDS-

Tabelle 13a. Inzidenz und Mortalität von ALI- und ARDS- Patienten im Rahmen von Multicenter-Studien.

	VEREINIGTE STAATEN RUBENFELD ET AL. [110]	SKANDINAVIEN LUHR ET AL. [75]
Patientenzahl	1.113	287
Beobachtungszeitraum	12 Monate (1999-2000)	2 Monate (1997)
ALI ($paO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg)		
Inzidenz*	78,9	17,9
Alter (Mittelwert) [Jahre]	60,6	59,8
Mortalität† [Prozent]	38,5	41,4
ARDS ($paO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg)		
Anteil der ARDS-Fälle an allen ALI-Fällen [Prozent]	74,4	75,4
Inzidenz*	58,7	13,5
Mortalität† [Prozent]	**41,1**	**41,2**

* Inzidenz: Fälle pro 100.000 Patientenjahre

† Mortalität definiert als Krankenhausmortalität bei Rubenfeld et al. und Brun-Buisson et al., 90-Tages-Mortalität bei Luhr et al. und

Patienten: Eine 1996 publizierte Metaanalyse von 101 Studien berichtete von Mortalitätsraten zwischen 30% und 70% [70], wobei viele dieser Studien ältere Definitionen des ARDS zur Patientenselektion verwendeten. In den letzten Jahren wurden Epidemiologie und Outcome des ARDS in mehreren großen prospektiven Multicenter-Studien anhand der 1994 eingeführten Neudefinition untersucht [27, 31, 47, 75, 108, 110]. Dabei zeigten sich ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse, die Mortalitätsrate bei ARDS-Patienten wird mit Werten zwischen 34% und 60% angegeben (Tabelle 13).

Diese Angaben beziehen sich auf alle aufgetretenen ARDS-Fälle im jeweiligen Beobachtungszeitraum, die Schwere der Erkrankung wird dabei in den meisten Studien nicht berücksichtigt oder genauer untersucht. Bei den in unserer Studie untersuchten Patienten handelt es sich um ein stark selektioniertes Kollektiv, da bei diesen Patienten die maximale konservative Therapie des ARDS ausgeschöpft war, bevor sie, häufig als Rescue-Verfahren, mit dem iLA behandelt wurden. Ein Vergleich der Überlebens- bzw. Mortalitätsraten unserer Studie mit den Ergebnissen anderer Autoren kann daher – soweit möglich – nur mit entsprechenden Teilkollektiven der zitierten Studien zum Outcome bei ARDS erfolgen.

Als Indikatoren für die Schwere des Lungenversagens werden in unserer Studie der Lung-Injury-Score (3,49 ± 0,43) und der Oxygenierungsindex paO_2/FiO_2 (66 ± 27 mmHg) verwendet. Darüber hinaus ermittelten Bein et. al in einer Untersuchung u.a. zur Krankheitsschwere der ersten 90 iLA-Patienten am Universitätsklinikum Regensburg (einem

Tabelle 13b. Inzidenz und Mortalität von ALI- und ARDS- Patienten im Rahmen von Multicenter-Studien.

Australien Bersten et al. [27]	Frankreich Roupie et al. [108]	Europa Brun-Buisson et al. [31]	Nord- und Südamerika, Europa Esteban et al. [47]
168	84	463	231
2 Monate (1999)	2 Wochen (1996)	2 Monate (1999)	1 Monat (1998)
34 62 32	59,1 31‡	54,6 50	
64,7 22 **34**	79,8 **60**	 **57,9**	 **52**

28-Tages-Mortalität bei Bersten et al., Roupie et al. und Esteban et al.
‡ bezogen auf Patienten mit ALI und Patienten mit $paO_2/FiO_2 \leq 300$ und vorhandenen Ausschlusskriterien für ALI und ARDS

Teil unseres Patientenkollektivs) einen medianen SOFA-(*sequential organ failure assessment*) -Score von 11 (8-13) [21].

Als objektiver Parameter der Erkrankungsschwere, und somit die Vergleichbarkeit verschiedener Studienpopulationen erhöhend, wäre nach Monchi et al. der SAPS-II (*simplified acute physiology score II*) am besten geeignet [88]. Dieser konnte an unserem Patientenkollektiv retrospektiv nicht mehr erhoben werden.

Brun-Buisson et al. fanden in einer großen prospektiven europäischen Multicenter-Studie eine steigende Mortalität mit sinkendem paO_2/FiO_2, und berichten von einer Mortalitätsrate über 60% bei Patienten mit einem paO_2/FiO_2 von 50 bis 100 mmHg, und von knapp 70% bei Patienten mit einem paO_2/FiO_2 kleiner 50 mmHg [31]. In einer weiteren prospektiven Multicenter-Studie zu Charakteristika und Outcome beatmeter Patienten von Esteban et al. wird von einer Mortalitätsrate von 83% bei Patienten mit einem paO_2/FiO_2 kleiner 100 mmHg, ungeachtet der Ursache der respiratorische Insuffizienz, berichtet [47]. In einer Untersuchung von Vasilyev et al. zeigte sich ebenfalls bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz verschiedener Ursache und einem paO_2/FiO_2 kleiner 100 mmHg eine Mortalitätsrate von 80,9%, bzw. von 62,7% bei einem paO_2/FiO_2 zwischen 100 und 174 mmHg [121].

Antonelli et al. untersuchten die Anwendung des SOFA-Scores bei Traumapatienten und fanden in der Gruppe der verstorbenen Patienten einen Wert von 8 ± 4, in der Gruppe der Überlebenden einen Wert von 4 ± 3 [13].

Da bisher in der Literatur über das Langzeitüberleben bei schwerem Lungenversagen und iLA-Therapie nicht berichtet wurde, fehlt eine direkte Vergleichsmöglichkeit. Aus den genannten Daten ist für das von uns untersuchte Kollektiv von einer Mortalitätsrate zwischen 60% und 100% auszugehen [31, 46, 47, 57, 121], so dass die gefundene Mortalitätsrate von 68,4% vergleichbar mit den in der Literatur angegebenen Werten ist.

4.1.2. VERGLEICH MIT STUDIEN ZUR ECMO-THERAPIE BEI SCHWEREM ARDS

Von Erkrankungsschwere und Behandlungsalgorithmus am ehesten vergleichbare Patientenkollektive finden sich in Studien zu Einsatz und Outcome der pumpengetriebenen ECMO bei Patienten mit schwerem ARDS. Eine direkte Vergleichbarkeit ist dennoch nicht gegeben: Zum einen handelt es sich um ein unterschiedliches Verfahren, zum anderen ist ein Vergleich aufgrund von variablen, das Überleben beeinflussenden Faktoren wie

Patientencharakteristika, Indikationen sowie Kontraindikationen und insbesondere bei einem als *ultima ratio* angewandten Therapieverfahren nur schwer durchführbar.

Tabelle 14 zeigt eine Übersicht publizierter Fallstudien zur Therapie des schweren ARDS mittels ECMO [17, 57, 67, 72, 73, 87, 96, 119]. Darüber hinaus wird zur Zeit im Rahmen der CESAR-Studie der Einsatz der ECMO bei schwerem ARDS im Vergleich zu einer konservativen Standardtherapie prospektiv randomisiert und kontrolliert untersucht [5].

Diese Studien weisen mit 51% - 76% höhere Überlebensraten auf, als für ein entsprechendes Kollektiv von Patienten mit schwerstem ARDS unter konventionelle Therapie zu erwarten wäre (s.o., [31, 46, 47, 57, 121]). Dies kann dadurch erklärt sein, dass die Einschlusskriterien klinischer Studien – im Gegensatz zu observationalen Registern – oftmals Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, Mulitorganversagen, langer Vorbeatmung oder höherem Alter und damit schlechter Prognose, ausschließen. Eine wesentliche Rolle in der Bewertung dieser überdurchschnittlich guten Überlebensdaten kann aber auch die Tatsache spielen, dass hier spezialisierte Zentren eine besondere Expertise aufweisen.

Zur Erklärung der Differenz zu den Ergebnissen unserer retrospektiven Auswertung (31,6% Langzeitüberleben aller Patienten; 38,7% bei Betrachtung aller Patienten die länger als 24 h mit dem System behandelt wurden) können verschiedene Faktoren diskutiert werden:

In Hinblick auf die Patientenzahl ist festzustellen, dass in der Literatur insbesondere in kleineren Studien mit geringeren Patientenzahlen hohe Überlebensraten gefunden wurden: Lindèn et al. berichten eine Überlebensrate von 76% bei 17 Patienten [73], Ullrich et al. zeigten eine Überlebensrate von 62% bei 13 Patienten [119]. In Studien mit vergleichbaren Patientenzahlen (100 oder mehr) wurden hingegen geringere Überlebensraten mit Werten zwischen 51% und 56% [17, 57, 67] gefunden.

In vielen Studien wurde gezeigt, dass das Alter einen für das Überleben unabhängigen Einflussfaktor darstellt [31, 47, 53, 57, 67, 75, 96, 110]. Die Patienten in unserer Studie waren mit 42,7 ± 16,9 Jahren deutlich älter als die Patienten der anderen in Tabelle 14 aufgeführten Studienkollektive (im Mittel 30,1 – 38,4 Jahre). Für viele ECMO-Zentren stellt das Alter ein Ausschlusskriterium für eine extrakorporale Therapie dar: Kolla et al. und Lindèn et al. verwendeten eine obere Altersgrenze von 60 Jahren [67, 73], Mols et al. setzen ein Alter größer 55 Jahre als relative Kontraindikation fest [87]. Bei Hemilla et al. findet sich eine Obergrenze von 50 Jahren, die im Verlauf auf 70 Jahre korrigiert wurde [57]. Werden in

Tabelle 14a. Übersicht publizierter Fallstudien zur Therapie des schweren ARDS mit ECMO.*

	Lewandowski et al. [72] 1997	Bartlett et al. [17] 2000	Mols et al. [87] 2001	Hemmilla et al. [57] 2004
Patientenzahl	49	146	62	255
Überlebensrate [Prozent]	**55**	**56**	**55**	**51**
Patientencharakteristika				
Alter [Jahre]	31,5 ± 14,4		35 ± 11	38,4 ± 13,2
Männlich [Prozent]	57		56	48,6
Scores				
Lung-Injury-Score†	3,20 ± 0,29		3,2 ± 0,4	
APACHE-II-Score‡	17,9 ± 4,7			
Blutgase vor ECMO				
paO_2/FiO_2	67 ± 28	55	96 ± 51	54,3 ± 15,4
$paCO_2$ [mmHg]	65,8 ± 16,6			46,8 ± 15,0
pH-Wert	7,32 ± 0,09			7,31 ± 0,12
ECMO-Dauer [Tage]	22,8		15 ± 10	9,1 ± 8,2
Beatmung vor ECMO [Tage]	12,8 ± 8,7		10 ± 7	3,8 ± 3,3
Verfahren	venovenös		venovenös venoarteriell	venovenös venoarteriell
Beatmungsparameter vor ECMO				
PEEP [cmH_2O]	10-15			13,0 ± 4,6
Tidalvolumen [ml]	10,5 ± 3,5 / kgKG			655 ± 179
Spitzendruck [cmH_2O]	38,8 ± 6,7			44,5 ± 11,4
Grunderkrankung	Pneumonie (51%) Polytrauma (27%) Sepsis (10%) Sonstige (12%)		Pneumonie (58%) Trauma (24%) Sepsis (8%) Sonstige (10%)	Pneumonie (54%) Trauma (13%) Sepsis (15%)
adjuvante Therapien				
NO	ja		ja	nein
Bauchlage	ja		ja	ja
Hochfrequenzbeatmung	nein		nein	nein
Ausschlusskriterien	schwere chronische Lungenerkrankung Immunsuppression irreversibler ZNS-Schaden andere medizinische Zustände die das Überleben stark beeinträchtigen		*absolut:* Immunsuppression schwere chronische Lungenerkrankung *relativ:* > 55 Jahre maligne Grunderkrankung Sepsis Multiorgan-versagen Kontraindikationen für Antikoagulation	< 17 Jahre früher: > 50 Jahre Beatmung > 5 Tage schwere Sepsis später: > 70 Jahre Beatmung > 10 Tage

* Werte angegeben als Mittelwert, Mittelwert ± Standardabweichung oder als Median (Spannweite)
* Abkürzungen: paO_2 *arterieller Sauerstoffpartialdruck,* $paCO_2$ *arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck,* FiO_2 *inspiratorische Sauerstofffraktion,* PEEP *positiver end-exspiratorischer Druck,* kgKG *Kilogramm Körpergewicht*, NO *inhalatives Stickstoffmonoxid,*

Tabelle 14b. Fortsetzung.*				Tabelle 14c.
PEEK ET AL. [96]	KOLLA ET AL. [67]	LINDÈN ET AL. [73]	ULLRICH ET AL. [119]	UNIVERSITÄTSKLINIKUM REGENSBURG
1997	1997	2000	1999	2008
50	100	17	13	136
66	**54**	**76**	**62**	**31,6**
30,1 ± 10,8	34,1 46	34 47,1		42,7 ± 16,9 74,3
3,4 ± 0,5		3,5 (3,0 - 4,0)	3,86 17,8	3,49 ± 0,43
65 ± 37	68,3 47,7 7,26	46 (31-65)	58,4	63 ± 21 65 ± 24 7,25 ± 0,13
8,6 ± 7,4	11,3	14,6 (3-52)	10¶	6,7 ± 6,4
3,2 ± 3,5	3,5	6 (1-16)	8,9	6,3 ± 8,5
venovenös	venovenös venoarteriell	venovenös venoarteriell	venovenös	arteriovenös
10 ± 3,3 39,6 ± 7,4	13,2 46,8	13 522 43	14,6 5-7 / kgKG 35,1	15,6 ± 4,6 448 ± 141 38 ± 6
Pneumonie (52%) Trauma (14%) Sepsis (8%) Sonstiges (26%)		Pneumonie und Sepsis (65%)		Pneumonie (49,3%) Polytrauma (21,3%) Sepsis (22,8%) Sonstiges (6,6%)
teilweise teilweise teilweise	nein ja nein	teilweise teilweise teilweise	ja ja nein	teilweise ja teilweise
Beatmung > 7 Tage < 16 Jahre Kontraindikationen für Antikoagulation	> 60 Jahre inkurable Erkrankung immunsuppressive Therapie septischer Schock irreversibler Hirnschaden	> 60 Jahre fortgeschrittenes Multiorganversagen schwere Grunderkrankung schwere Immunsuppression	> 76 Jahre < 12 Jahre maligne Grunderkrankung schwere Immunsuppression schwere Blutungs-komplikation irreversibler Hirnschaden schwere chronische Lungenerkrankung	akutes Schocksyndrom ausgeprägte Kreislaufdepression

† Score reicht von 0 bis 4 Punkte, höhere Werte zeigen schwerere Lungenschädigung an (s. Tabelle 15)
‡ Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation: Score reicht von 0 bis 71 Punkten, höhere Werte zeigen schwerere Krankheit an
¶ Angabe des Medianes

unserer Studie nur die Patienten, die jünger als 60 Jahre waren, in die Berechnung der Überlebensrate eingeschlossen, ergibt sich eine Überlebensrate von 38% insgesamt bzw. 46% bei Betrachtung aller länger als 24 h mit dem iLA-System behandelten Patienten.

In Bezug auf die zugrunde liegende Erkrankung haben insbesondere Patienten mit Sepsis ein schlechteres Outcome [42, 47, 58, 134]. Für manche ECMO-Zentren stellt das Auftreten einer Sepsis oder eines septischen Schocks ein Ausschlusskriterium für die ECMO-Therapie dar [57, 67, 87]. Der Anteil der Sepsispatienten in unserer Studie war mit 31 Patienten mit extrapulmonaler Sepsis (22,8%) und zusätzlich den Patienten mit pulmogener Sepsis (etwa die Hälfte der Patientengruppe Pneumonie und pulmogene Sepsis) deutlich höher als in den vorliegenden Studien, in denen der Anteil der Sepsispatienten mit 8% - 15% angegeben wird [57, 72, 87, 96].

Bei Betrachtung der weiteren Einschlusskriterien für die Therapie mit ECMO bzw. iLA finden sich weitere das Überleben beeinflussende Unterschiede: Zu Beginn der Anwendung des iLA-Systems am Universitätsklinikum Regensburg waren noch keine strikten Einschlusskriterien definiert. Einzig die therapierefraktäre kritisch eingeschränkte Oxygenierung (paO_2/FiO_2 < 100 mmHg) in Kombination mit schwerer Hyperkapnie galt als Kriterium, und so wurde das iLA-System auch bei Patienten im Stadium eines Multiorganversagens als Rescue-Verfahren angewendet [23]. Ein (fortgeschrittenes) Multiorganversagen stellt einen unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben dar [31, 42, 108], und wurde in vielen ECMO-Studien als Ausschlusskriterium verwendet [67, 72, 73, 87, 119].

Die Anzahl der innerhalb der ersten 24 h nach Implantation verstorbenen Patienten (n=28, 30,1% aller Verstorbenen) sowie der steile Abfall der Überlebenskurve in den ersten Tagen (Abbildung 5) verdeutlichen möglicherweise eine Indikationsstellung als *ultima ratio* bei gravierend schlechter Prognose in den ersten Jahren des iLA-Einsatzes. Retrospektiv betrachtet wäre in manchen Fällen möglicherweise die Anwendung eines pumpengetriebenen ECMO-Systems besser gewesen. Bein et al. zeigten in einer Untersuchung der ersten 90 iLA-Anwendungen (aus dem vorliegenden Patientenkollektiv), dass die Mortalität insbesondere bei Patienten mit maligner Grunderkrankung (n=12) mit 75% außerordentlich hoch war. Das Auftreten von malignen bzw. schweren Grunderkrankungen stellte bei fast allen in Tabelle 14 genannten Untersuchungen eine Kontraindikation für den ECMO-Einsatz dar [67, 72, 73, 87, 119].

Darüber hinaus konnte von Bein et al. gezeigt werden, dass sich bei den iLA-therapierten Patienten in der Gruppe der nicht Überlebenden signifikant mehr ältere und übergewichtige Patienten befanden, sowie dass die Patienten dieser Gruppe signifikant mehr Vasopressoren benötigten [21]. Aus den Erfahrungen der vergangenen Jahre wurden Konsequenzen hinsichtlich restriktiverer Einschlusskriterien, insbesondere bei Patienten mit maligner Grunderkrankung, therapierefraktärem Schock, Adipositas per magna, sowie bei geriatrischen Patienten und Patienten im Stadium des Multiorganversagens, gezogen [21].

4.1.3. EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS ÜBERLEBEN

Eine Reihe von Untersuchungen beschäftigte sich mit Einflussfaktoren auf das Überleben von Patienten mit ARDS bzw. mit schwerstem ARDS und ECMO-Therapie.

Dabei wurde in vielen Studien das Alter des Patienten als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert [31, 47, 53, 57, 67, 75, 96, 110]. Dieses Ergebnis kann nach multivariater Datenanalyse mittels Cox-Regression von unserer Studie bestätigt werden: Es fand sich ein signifikant schlechteres Überleben bei älteren Patienten (Hazard Ratio 1,015 [1,001-1,029] pro Jahr). In Altersgruppen gegliedert zeigte sich eine stufenweise Steigerung der Mortalitätsrate von jung nach alt. In der Gruppe der Patienten über 60 Jahre fand sich ein sprunghafter Anstieg der Mortalitätsrate auf 91,7 %, die sich damit hochsignifikant von der Mortalität in den Patientengruppen von 0-20 bzw. 20-40 Jahren sowie signifikant von der Mortalität in der Gruppe der 40-60-Jährigen unterschied.

Bei Patienten über 65 Jahren (n=13) betrug die Mortalitätsrate 100%, bei einem durchschnittlichem Überleben von 1,7 ± 1,0 Tagen nach iLA-Implantation. In Hinblick auf diese Erkenntnisse ist zu überlegen, ob eine restriktivere Indikationsstellung zum iLA-Einsatz bei älteren (> 65-70 Jahre) Patienten, wie sie auch in vielen ECMO-Zentren angewandt wird [57, 67, 73, 87], stattfinden sollte.

Der Einfluss des Geschlechts auf das Überleben ist umstritten. In vielen Untersuchungen von konventionellen sowie ECMO-therapierten ARDS-Patienten konnte das Geschlecht nicht als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden [31, 47, 67, 75, 87].

Hemmilla et al. konnten in einem Kollektiv von 255 ECMO-behandelten ARDS-Patienten ein signifikant besseres Überleben bei männlichen Patienten feststellen [57]. Dies bestätigt die Ergebnisse von Kollef et al., die bei 357 beatmeten Patienten ein signifikant schlechteres Überleben bei Frauen feststellten (OR 2,38; Konfidenzintervall: 1,70 – 3,35) [68]. Agarwal et

al. fanden hingegen in einem Kollektiv von 180 ARDS-Patienten ein signifikant besseres Überleben bei Frauen (OR 0,54; Konfidenzintervall 0,29 – 0,98) [9]. In unserer Studie wurde ein tendenziell, aber nicht signifikant schlechteres Überleben bei männlichen Patienten (29,7% vs. 37,1%; OR 1,243 [0,761-2,028] männlich vs. weiblich) festgestellt.

Als weiterer unabhängiger prognostischer Faktor für das Outcome wird von manchen Autoren die Beatmungsdauer vor Beginn der extrakorporalen Lungenunterstützung angegeben. Hemmilla et al., Ullrich et al. und Kolla et al. berichten von einer signifikant erhöhten Mortalität bei längerer vorangegangener Beatmung [57, 67, 119]. In unserer Studie konnte nach multivariater Analyse kein Zusammenhang zwischen der Beatmungsdauer vor iLA-Einsatz und dem Überleben festgestellt werden. Dies bestätigt die Ergebnisse von Lewandowski et al., Mols et al. und Peek et al., die ebenfalls keinen Zusammenhang feststellen konnten [72, 87, 96]. Eine bereits länger andauernde Beatmung muss daher nicht zwangsläufig eine Kontraindikation für den iLA-Einsatz darstellen. Aus grundsätzlichen Überlegungen ist es aber wahrscheinlich, dass Patienten, die auf konventionelle Maßnahmen nicht ansprechen und später einer extrakorporalen Unterstützung bedürfen, bereits einen fortgeschrittenen ventilatorassoziierten Lungenschaden aufweisen.

In einigen Studien zum Überleben von beatmeten und ALI- bzw. ARDS-Patienten wurde gezeigt, dass ein niedriger paO_2/FiO_2 mit einer höheren Mortalitätsrate einhergeht [31, 47, 121]. Studien an stark selektionierten Patientenkollektiven (Patienten mit schwerem ARDS und ECMO-Therapie) kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Einige Autoren geben diesen Wert als unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben an [57, 67], andere Studien konnten dieses Ergebnis nicht bestätigen [96, 119]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die vom Beatmungsmuster abhängige hohe Variabilität dieses Wertes sein [127]. In unserer Studie wurde ebenfalls keine Korrelation zwischen paO_2/FiO_2 und dem Überleben gefunden.

Es zeigte sich ein starker Trend, dass ein erhöhter $paCO_2$-Wert mit einer erhöhten Mortalitätsrate einhergeht. Ein signifikanter Unterschied konnte, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Monchi et al. [88], nicht nachgewiesen werden. Bislang liegen in der Literatur unserem Wissen nach keine Daten vor, dass eine (permissive) Hyperkapnie das Überleben verschlechtern kann.

Der Einfluss der Ätiologie des ARDS auf das Überleben wurde von mehreren Autoren untersucht: Henzler et al. und Gong et al. zeigten in Untersuchungen von 93 bzw. 221 ARDS-

Patienten ein signifikant besseres Überleben von Traumapatienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv [53, 58]. Rubenfeld et al. konnten in einer Studie von 1.113 ALI-Patienten ebenfalls eine im Vergleich zum Gesamtkollektiv niedrigere Mortalitätsrate bei Patienten mit schwerem Trauma feststellen [110]. Esteban et al. fanden in einer Studie von 5.183 beatmeten Patienten ein im Vergleich zum Gesamtkollektiv besseres Überleben von Patienten mit Trauma als auslösendem Faktor für das respiratorische Versagen [47]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Arbeit, bei der sich ebenfalls ein tendenziell besseres Überleben in der Gruppe der Patienten mit Polytrauma und/oder traumatischer Lungenschädigung (Mortalitätsrate 51,1%) fand.

Das Auftreten einer Sepsis wurde in mehreren Untersuchungen als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben identifiziert [42, 134]. Esteban et al. und Henzler et al. fanden ein signifikant schlechteres Überleben bei Sepsispatienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv (5.183 beatmete bzw. 93 ARDS-Patienten) [47, 58]. Die Beobachtungen in unserer Studie stimmen mit diesen Ergebnissen überein: In der Gruppe der Sepsispatienten fand sich mit 74,2% die höchste Mortalitätsrate (ausgenommen die Gruppe der unter „Sonstige“ zusammengefassten Patienten).

In einigen ECMO-Studien wurde der Zusammenhang zwischen der Dauer der extrakorporalen Unterstützung und dem Überleben untersucht: Dabei konnte in einigen Studien mittels univariater Analyse eine signifikant kürzere Anwendungsdauer in der Gruppe der überlebenden Patienten gefunden werden [57, 87, 96, 119], dies konnte in multivariaten Analysen nicht bestätigt werden. Die multivariate Analyse unserer Studie zeigte zunächst gegenteiliges Ergebnis und ein signifikant schlechteres Überleben bei kürzerer Unterstützungsdauer, wobei von einem logischen Fehler als Ausdruck vieler sehr früher Todesfälle (30,1% der Todesfälle innerhalb der ersten 24 h nach iLA-Implantation (n=28); 93% davon am System verstorben) ausgegangen werden muss. Wurden nur Patienten die länger als 24 h mit dem System behandelt wurden (n=106) in die Berechnung eingeschlossen, konnte statistisch kein Zusammenhang zwischen Unterstützungsdauer und Überleben festgestellt werden.

4.2. NACHUNTERSUCHUNG DER LUNGENFUNKTION

Das Langzeitoutcome von Patienten mit ARDS wurde in der Vergangenheit in einer Reihe von Studien untersucht [33, 35, 39, 44, 45, 52, 59, 64, 80, 91, 92, 98, 112]. Wie erwähnt sind aufgrund der im Laufe der Zeit wechselnden ARDS-Kriterien viele ältere Studien kritisch zu sehen und nicht vergleichbar. Insbesondere Studien von 1976 bis 1985 berichten von normalen Lungenfunktionsparametern oder nur sehr geringen Raten von Funktionseinschränkungen nach Langzeitbeatmung [33, 44, 64]. Neuere Studien, deren Nachuntersuchung an einem Kollektiv von anhand der Kriterien der *American-European Consensus Conference on ARDS* selektierten ARDS-Patienten [26] durchgeführt wurden, zeigen eine höhere Quote von Einschränkungen der Lungenfunktion in zumeist milder Ausprägung [35, 59, 80, 91, 92, 112].
In der Literatur findet sich Konsens darüber, dass sich die Lungenfunktion nach ARDS innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate nach Entlassung von Intensivstation deutlich verbessert, und in der Mehrzahl der Fälle normale oder annähernd normale Werte erreicht [35, 52, 59, 60, 66, 75, 98]. Schelling et al. konnten aber in einer Nachuntersuchung mit längerem Follow-Up (im Median 5,5 Jahre) zeigen, dass auch nach einigen Jahren bei vielen Patienten noch Funktionseinschränkungen nachweisbar sind [112].

Die im Rahmen unserer Studie erhobenen Daten weisen zwei Besonderheiten auf: Zum einen gibt es in der Literatur nur wenige Untersuchungen zum Langzeitoutcome nach ARDS mit einem vergleichbar langem Follow-Up (4,9 ± 3,1 Jahre), zum anderen ist dies die erste Studie, die das Langzeitoutcome an einem Kollektiv von Patienten nach schwerstem Lungenversagen und iLA-Therapie untersucht.

Neff et al. untersuchten 2003 eine Gruppe von 16 Traumapatienten mit ARDS 29,5 ± 8,7 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus [91]: Dabei fanden sie eine obstruktive Ventilationsstörung in 25%, eine restriktive Störung in 25% und eine Störung der Diffusion in 13% der Fälle. Eine kombinierte obstruktiv-restriktive Störung wurde bei einem Patienten (6%) gefunden.
Schelling et al. führten eine Lungenfunktionsuntersuchung bei 50 ARDS-Langzeitüberlebenden im Median 5,5 Jahre nach Entlassung von Intensivstation durch [112]. Dies ist die Studie mit dem bisher längsten Follow-Up. Eine Einschränkung der Funktion

konnte bei 27 (54%) Patienten nachgewiesen werden, wobei bei sieben Patienten mehr als ein Parameter außerhalb des Normbereichs lag: Die häufigste Auffälligkeit war ein erniedrigter Wert des FEV_1/FVC bei 32% der Patienten (n=16), welcher sich aber mit Ausnahme eines Patienten bei allen nach Applikation eines Bronchodilatators normalisierte. Eine Einschränkung der TLC wurde bei 20% der Patienten gefunden (n=10), wobei sieben dieser Patienten ebenfalls ein erniedrigtes Residualvolumens aufwiesen. Signifikant schlechtere Werte der TLC fanden sich in der Gruppe der ECMO-therapierten Patienten (22%) im Vergleich zu konventionell therapierten Patienten. Eine Einschränkung der Diffusion wurde bei acht Patienten (16%) nachgewiesen.

Herridge et al. führten an einer Gruppe von 109 ARDS-Überlebenden jeweils drei, sechs und zwölf Monate nach Entlassung von Intensivstation eine Untersuchung der Lungenfunktion durch [59]: Dabei fanden sich im Median weitgehend normale Werte für Lungenvolumina und Spirometriemessungen nach zwölf Monaten (TLC 95% (81%-103%); RV 105% (90%-116%); FVC 85% (71%-98%); FEV_1 86% (74%-100%); jeweils in Prozent des Normwerts), die Diffusionskapazität war mit im Median 72% (61%-86%) pathologisch erniedrigt. Über den Anteil der Patienten mit Störungen in der Lungenfunktion werden in dieser Studie keine Angaben gemacht.

Zu annähernd identischen Ergebnissen kamen Cheung et al. in einer aktuellen Studie mit zwei Nachuntersuchungen nach zwölf und 24 Monaten [35]. Mit Ausnahme der Diffusionskapazität lagen alle anderen Werte im Median zu beiden Untersuchungszeitpunkten im Normbereich (Werte nach 24 Monaten, jeweils in Prozent es Normwerts): TLC 94% (84%-108%); RV 96% (78%-118%); FVC 86% (71%-100%); FEV_1 87% (75%-99%). Die Diffusionskapazität war mit 72% (61%-86%) nach zwölf Monaten und 78% (63%-89%) nach 24 Monaten pathologisch erniedrigt. Es zeigte sich ein Trend für eine Verbesserung der Diffusionskapazität zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten, ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden.

Orme et al. verglichen 2002 das Langzeitoutcome von ARDS-Patienten, die mit hohen und mit niedrigen Tidalvolumina behandelt wurden, ein Jahr nach Entlassung von Intensivstation. Signifikante Unterschiede konnten dabei nicht festgestellt werden. Eine obstruktive Störung fand sich bei 19,6% der Patienten, eine restriktive Störung wurde bei 21,3% der Patienten festgestellt. Es fand sich ein hoher Anteil von 80,3% der Patienten, die eine erniedrigte

Diffusionskapazität zeigten. Bei 57% dieser Patienten war die Störung geringgradig, bei 29% mittelgradig und bei 14% schwergradig ausgeprägt.

In einer Studie von McHugh et al. zeigte sich, dass Patienten mit schwerem ARDS signifikant schlechtere Werte in der Nachuntersuchung der Lungenfunktion hatten als Patienten mit moderaterem ARDS [80]. Das von uns nachuntersuchte Kollektiv setzt sich aus selektionierten Patienten mit schwerstem Lungenversagen und iLA-Therapie zusammen. Im Vergleich zu oben genannten Studien [35, 59, 91, 92, 112] ist daher bei den von uns nachuntersuchten Patienten von einer schweren Erkrankung auszugehen, und somit prinzipiell auch ein schlechteres Outcome zu erwarten.

Die in unserer Studie gemessenen Werte der Lungenfunktion lagen in Median und IQR im Normbereich (s. Tabelle 7). Bei Betrachtung der einzelnen Untersuchungen zeigten sich Auffälligkeiten mit meist milder Ausprägung bei 52,4% der Patienten. Dies bestätigt die Ergebnisse von Schelling et al., die nach vergleichbar langem Follow-Up bei 54% der Patienten Störungen in der Lungenfunktionsuntersuchung mit in der Regel ebenfalls milder Ausprägung feststellen konnten [112].
Eine restriktive Ventilationsstörung fand sich in unserer Studie bei 19% der Patienten. In der Literatur finden sich ähnliche Werte zwischen 20% und 25% [91, 92, 112]. Auch der Medianwert unserer Studie (91%) ist vergleichbar mit Werten anderer Studien (94% und 95%) [35, 59]. Ein deutlicher positiver Effekt einer weniger invasiven Beatmung durch iLA-Einsatz im Sinne eines besseren Outcomes hinsichtlich restriktiver Ventilationsstörungen kann hierdurch nicht nachgewiesen werden. Ob die Zahl der Patienten mit restriktiver Störung ohne iLA-Therapie und damit Reduktion der Invasivität der Beatmung höher liegen würde, kann aus den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.
Der Anteil der Patienten mit obstruktiver Störung im Follow-Up lag in unserer Untersuchung bei 9,5% (n=2), wobei jedoch in beiden Fällen eine obstruktive Lungenerkrankung schon vor der ARDS-Intensivbehandlung bestand. In den Nachuntersuchungen im Rahmen der oben genannten Studien finden sich deutlich höhere Anteile von Patienten mit obstruktiven Störungen mit Angaben von 20% bis 32% [91, 92, 112], wobei keine Angaben über vorbestehende Erkrankungen gemacht werden. Analog findet sich für das

Einsekundenvolumen ein im Vergleich zu unserer Studie (94% des Sollwerts) deutlich niedrigerer Wert bei Herridge et al. (86%) und Cheung et al. (87%) [35, 59].

In Bezug auf das Vorliegen einer Diffusionsstörung finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben mit einem Anteil zwischen 13% und 80% der Patienten [91, 92, 112]. In unserer Studie fand sich ein im Vergleich dazu moderater Anteil von 23,8% der Patienten, die in der Nachuntersuchung eine Diffusionsstörung (drei leichtgradig, zwei mittelgradig) aufwiesen. Die Resultate liegen im Median in unserem Kollektiv deutlich höher als in den Untersuchungen von Herridge et al. und Cheung et al. (92% gegenüber 72% und 78%) [35, 59]. Dies spricht in Zusammenschau mit dem von Cheung et al. beobachteten Anstieg der Diffusionskapazität zwischen dem ersten und dem zweiten Jahr [35] für die Möglichkeit einer weiteren Verbesserung der Diffusion auch über das erste Jahr hinaus. Ob eine vollständige Normalisierung der Werte im Verlauf zu erwarten ist bleibt unklar, und bei einigen Patienten muss von einer bleibenden, wenn auch in der Regel mild ausgeprägten Diffusionsstörung ausgegangen werden.

Bei drei Patienten unseres Kollektivs (14%) wurde ein erhöhtes Residualvolumen bei normaler TLC und ohne Nachweis einer Obstruktion gefunden, wobei die Raucheranamnese bei zwei dieser Patienten positiv war. Darüber hinaus könnte dies auf eine *small airway injury* zurückzuführen sein, die in der Akutphase des ARDS entstanden ist [60, 112]. Schelling et al. fanden in ihrer Untersuchung mit 22% einen ähnlichen Wert in dieser Patientengruppe [112].

Die Messung der Funktion der Atempumpe ergab mit 149 ± 159 % des Sollwertes insgesamt tendenziell hohe Werte des $P_{0,1}/P_{imax}$-Quotienten, möglicherweise als Hinweis auf eine leicht erhöhte atemmuskuläre Beanspruchung. Bei einem Patienten wurde ein erhöhter Wert des $P_{0,1}/P_{imax}$ im Sinne einer pathologisch erhöhten atemmuskulären Beanspruchung gefunden. In den anderen Teilen der Lungenfunktionsuntersuchung, insbesondere in der Blutgasanalyse, zeigten sich bei diesem Patienten keine Auffälligkeiten. Daher muss die Messung der Funktion der Atempumpe bei diesem Patienten kritisch interpretiert werden. In der Literatur finden sich keine Daten zur Funktion der Atempumpe bei Langzeitüberlebenden nach ARDS.

Insgesamt zeigt unsere Studie im Vergleich zur Literatur eher positivere Ergebnisse in der Lungenfunktionsuntersuchung bei initial schwerwiegenderer Erkrankung. Ursächlich hierfür

könnte zum einen eine weitere Erholung der Lungenfunktion über das erste Jahr hinaus sein. Zum anderen könnte die durch die iLA-Therapie ermöglichte weniger invasive Beatmung zu einer Reduktion von Häufigkeit und Schwere persistierender Lungenschäden geführt haben. Da jedoch kein randomisiertes Kontrollkollektiv zur Verfügung steht, lassen sich weitere Aussagen nicht treffen.
In Übereinstimmung mit der Literatur muss bei etwa der Hälfte der Patienten mit schwerem ARDS im Langzeitverlauf mit geringeren Einschränkungen mancher Parameter der Lungenfunktion gerechnet werden.

4.3. 6-MINUTEN-GEHTEST

In einigen Studien zum Langzeitoutcome nach ARDS wurde neben der Untersuchung der Lungenfunktion auch eine Testung der körperlichen Leistungsfähigkeit durchgeführt. Als internationaler Standard ist hierfür der 6-Minuten-Gehtest anerkannt.

Herridge et al. fanden eine Verbesserung der erreichten Gehstrecke zwischen dem dritten, sechsten und zwölften Monat nach Entlassung von Intensivstation [59]. Mit einer medianen Gehstrecke von 422m (IQR 277-510m) nach zwölf Monaten lag diese immer noch deutlich unterhalb des Normwerts (66%). Als Gründe für die Gehstreckenminderung gaben die Patienten Muskelschwäche, Fallfuß (als Folge einer Peronaeusparese), Bewegungseinschränkung großer Gelenke (durch heterotope Ossifikation) und Dyspnoe an. Bei 6% der Patienten wurde ein Abfall der Sauerstoffsättigung auf unter 88% gefunden.
Cheung et al. führten an ihrem Kollektiv einen 6-Minuten-Gehtest jeweils zwölf und 24 Monate nach Entlassung von Intensivstation durch, und konnten dabei keine signifikante Verbesserung feststellen [35]. Die mediane Gehstrecke betrug nach 24 Monaten 416m (IQR 285-496), und lag damit ebenfalls deutlich unter dem errechneten Sollwert (68%). Auch in dieser Studie gaben die Patienten am häufigsten Muskelschwäche als limitierenden Faktor an.
Die erreichte Gehstrecke der Patienten unserer Studie lag mit 491m ± 107m (81% ± 14% des Sollwertes) höher, allerdings immer noch unterhalb des erwarteten Wertes. Bei einem Patienten (5,3%) wurde ein Abfall der Sauerstoffsättigung während des Tests auf unter 88% beobachtet. Bei diesem Patienten lag zugleich ein pathologischer Wert der Diffusionskapazität vor. Als Ursache für die Limitierung wurde von den Patienten zumeist

eine Schwäche bzw. Koordinationsschwierigkeit aufgrund einer bestehenden Polyneuropathie genannt. Keiner der Patienten klagte über Dyspnoe.

In Zusammenschau mit den Ergebnissen der anderen Autoren können die besseren Werte unserer Studie am ehesten dadurch erklärt werden, dass eine Besserung der limitierenden Symptome wie Muskelschwäche und Polyneuropathie auch über das erste und zweite Jahr hinaus noch möglich ist. Eine Einschränkung der Gehstrecke durch pulmonale Ursachen ist demgegenüber selten.
Bei der Beurteilung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass der Test bei einigen Patienten aufgrund schwerer (ein Patient, der zur Nachuntersuchung einbestellt wurde) und schwerster (zwei Patienten, die nicht einbestellt wurden) neurologischer sowie anderen Schäden (Z. n. Vorfußamputation), die in unmittelbarem Zusammenhang mit der Grunderkrankung bzw. dem Unfallereignis stehen, nicht durchgeführt werden konnte. Die oben genannten Werte dürfen daher naturgemäß nur als Referenz für die Gruppe der Patienten gelten, bei denen das Outcome insgesamt eine Testung überhaupt möglich macht.

4.4. INZIDENZ EINER SEKUNDÄR SKLEROSIERENDER CHOLANGITIS

Im Kollektiv unserer Studie wurde bei drei von 25 Patienten (12%) in der Folge der Intensivtherapie das Auftreten einer sekundär sklerosierenden Cholangitis beobachtet. In zwei dieser Fälle erfolgte eine Lebertransplantation. Untersuchungen zur Inzidenz dieser Erkrankung bei ARDS-Patienten gibt es in der Literatur bisher nicht. Ebenso sind Ätiologie und Pathomechanismus der sekundär sklerosierenden Cholangitis bei schwerer respiratorischer Insuffizienz weitgehend unklar. Als wahrscheinlich gilt, dass es durch aufsteigende bakterielle Infektion, begünstigt durch biliäre Obstruktion, zu einer chronischen Cholangitis mit sekundärer Sklerose kommt [51].

Gelbmann et al. postulierten, dass ein schweres Lungenversagen mit Hypoxämie und zeitgleich verminderter arterieller Perfusion zu ischämischen Cholangiopathien führen kann [51]. Ein schwerer Sauerstoffmangel in den Gallenwegen führt zu Entzündung, Vernarbung und Nekrose und erleichtert dadurch die Besiedelung durch Keime. Putensen et al. fanden Hinweise darauf, dass eine lungenprotektive Beatmung mit hohem PEEP, niedrigem Tidalvolumen und Bauchlage negative Effekte auf die Mikrozirkulation im Gastrointestinaltrakt hat [104]. Weitere Studien fanden ebenfalls eine Korrelation zwischen Bauchlagerung und erhöhtem intraabdominalem Druck, was in der Folge möglicherweise den Blutfluss in Leber und Splanchnikusgebiet kompromittiert [76, 84]. Eine chronische Leberstauung durch hohe Beatmungsdrücke könnte hierbei ebenfalls eine Rolle spielen.

Einen weiteren möglichen Faktor in der Entstehung einer sekundär sklerosierenden Cholangitis könnte der Einsatz neuerer hochpotenter Antibiotika darstellen, unter deren Anwendung es zur Selektion resistenter Keime mit nachfolgender Besiedelung der Gallengänge kommen kann. Ein Beispiel hierfür sind Carbapeneme, die nicht gegen manche Enterokokken wirksam sind, und häufig bei Intensivpatienten eingesetzt werden. Gelbmann et al. identifizierten in ihrer Untersuchung von 26 SSC-Patienten *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* als häufigste Erreger [51], wiederholt wurden zudem Candida Spezies gefunden.

Welche Rolle diesen Faktoren in unserer Untersuchung zukam, konnte retrospektiv im Einzelnen nicht untersucht werden.

4.5. BEURTEILUNG DER NIERENFUNKTION

Die meisten Patienten (16 von 27) hatten in der Nachuntersuchung einen normwertigen Kreatininwert. Bei sieben Patienten fand sich ein erhöhtes Serumkreatinin, wobei dies nicht mit dem Auftreten eines Nierenversagens während der Intensivbehandlung korrelierte. Eine Ursache für die Erhöhung des Wertes konnte nur in zwei Fällen gefunden werden, in den übrigen fünf Fällen wurde eine weitergehende Untersuchung veranlasst. In der Literatur finden sich keine Angaben zu chronisch erhöhten Kreatininwerten nach ARDS.

Von zehn Fällen eines akuten Nierenversagens während der Intensivbehandlung entwickelte in unserem Kollektiv nur ein Patient (PatID 2) ein terminales Nierenversagen, das im Verlauf zu einer Nierentransplantation führte.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit untersucht das Outcome aller von November 1996 bis April 2006 im Universitätsklinikum Regensburg mit dem iLA-System therapierten Patienten, sowie mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben. Es ist weltweit die erste Untersuchung des Langzeitoutcomes von iLA-therapierten ARDS-Patienten, insbesondere in Hinblick auf Lungen- und Leberfunktion sowie auf die Inzidenz von chronischen Lungenschäden und sekundär sklerosierender Cholangitis.

In unserem Kollektiv von 136 Patienten mit schwerstem Lungenversagen und iLA-Therapie fanden wir eine Gesamtüberlebensrate (bezogen auf die Entlassung von Intensivstation) von 31,6% bzw. von 38,7% bei Betrachtung aller länger als 24 h mit dem System behandelten Patienten.

Nach multivariater Analyse wurde das Alter als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben identifiziert (OR 1,015 pro Jahr; 95%-Konfidenzintervall: 1,001 – 1,029). In der Gruppe der Patienten über 65 Jahre lag die Mortalitätsrate bei 100%. Die Dauer der Beatmung vor iLA-Therapie, der paO_2/FiO_2-Quotient, der $paCO_2$ und das Geschlecht waren nicht mit der Mortalität assoziiert. Patienten mit Polytrauma und/oder traumatischer Lungenschädigung hatten tendenziell ein besseres, Patienten mit Sepsis tendenziell ein schlechteres Überleben.

Die Patienten wurden im Mittel nach 4,9 ± 3,1 Jahren nachuntersucht. Alle untersuchten Parameter der Lungenfunktion lagen in Median und IQR im Normbereich. Bei 52,4% der Patienten zeigten sich Auffälligkeiten, meist in geringgradiger Ausprägung: Eine Diffusionsstörung wurde bei 23,8% der Patienten festgestellt. Eine restriktive Störung wurde bei 19,0%, eine obstruktive Störung bei 9,5% und eine Störung der Atempumpe bei 5,0% der Patienten gefunden.

Bei 42,1% der Patienten wurde eine leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit gefunden (Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest kleiner 80% des Sollwertes). Häufigste Ursachen waren Polyneuropathie und Muskelschwäche; Einschränkungen aufgrund pulmonaler Ursachen wurden nicht festgestellt.

Bei drei Patienten (12,0%) entwickelte sich im Verlauf eine sekundär sklerosierende Cholangitis, die in zwei Fällen eine Lebertransplantation erforderte.

Die Mortalitätsrate in unserer Studie ist in Hinblick auf das Patientenkollektiv und die Indikationsstellung mit den Ergebnissen anderer Studien zur extrakorporalen Membranoxygenierung vergleichbar. Die Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben deckt sich mit den Ergebnissen in der Literatur.
Unsere Studie zeigt im Vergleich zur Literatur eher positivere Ergebnisse in der Nachuntersuchung der Lungenfunktion bei initial schwerwiegenderer Erkrankung.

Ob ein Überlebensvorteil von iLA-therapierten Patienten gegenüber konventionell behandelten Patienten besteht, kann nur in einer prospektiv-randomisierten Studie geklärt werden. Die Ergebnisse der Nachuntersuchung können möglicherweise darauf hinweisen, dass infolge protektiver Beatmung durch iLA-Einsatz persistierende Lungenschäden vermieden oder im Grad ihrer Ausprägung verringert werden können. Prospektive Studien mit Kontrollgruppe sind nötig, um dies zu bestätigen.
Unsere Studie liefert eine erste Angabe zur Inzidenz der sekundär sklerosierenden Cholangitis bei Patienten mit schwerem ARDS. Weitere Untersuchungen sind nötig, um diese Zahlen zu konkretisieren, und um Ätiologie und Einflussfaktoren auf die Entwicklung dieser Erkrankung genauer zu untersuchen.

6. ANHANG

Tabelle 15. Lung-Injury-Score nach Murray et al. [90].*

SCORE	WERT
THORAXRÖNTGENAUFNAHME	
keine alveoläre Konsolidierung	0
alveoläre Konsolidierung begrenzt auf 1 Quadranten	1
alveoläre Konsolidierung begrenzt auf 2 Quadranten	2
alveoläre Konsolidierung begrenzt auf 3 Quadranten	3
alveoläre Konsolidierung in allen 4 Quadranten	4
HYPOXÄMIE	
$PaO_2/FiO_2 \geq 300$ mmHg	0
PaO_2/FiO_2 225 - 299 mmHg	1
PaO_2/FiO_2 175 - 224 mmHg	2
PaO_2/FiO_2 100 - 174 mmHg	3
$PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg	4
POSITIVER ENDEXSPIRATORISCHER DRUCK (PEEP)	
PEEP ≤ 5 cmH_2O	0
PEEP 6 - 8 cmH_2O	1
PEEP 9 - 11 cmH_2O	2
PEEP 12 - 14 cmH_2O	3
PEEP ≥ 15 cmH_2O	4
COMPLIANCE†	
Compliance ≥ 80 ml/cmH_2O	0
Compliance 60 - 79 ml/cmH_2O	1
Compliance 40 - 59 ml/cmH_2O	2
Compliance 20 - 39 ml/cmH_2O	3
Compliance ≤ 19 ml/cmH_2O	4
BERECHNUNG	
Summe der Einzelwerte geteilt durch vier	

* Abkürzungen: paO_2 *arterieller Sauerstoffpartialdruck,* FiO_2 *inspiratorische Sauerstofffraktion*, PEEP *postiver endexspiratorischer Druck*

† Semistatische Compliance des Respiratorischen Systems wird nach der Formel Compliance = Atemzugvolumen (ml)/ (PEAK-PEEP) [mbar] berechnet (PEAK: Atemwegsspitzendruck).

Tabelle 16. Sequential-organ-failure-assessment-(SOFA)-Score [13, 123, 124].*

SCORE-WERT	0	1	2	3	4
ATMUNG					
PaO_2/FiO_2 [mmHg]	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
KOAGULATION					
Thrombozyten [x $10^3/mm^3$]	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
LEBERFUNKTION					
Bilirubin [mg/dl]	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	≥ 12,0
KREISLAUF					
Hypotonie	keine Hypotonie	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (jede Dosierung)†	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1†	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1†
ZENTRALES NERVENSYSTEM					
Glasgow Coma Scale	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
NIERE					
Kreatinin [mg/dl]	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	≥ 5,0
oder Urinmenge in 24 h				< 500 ml	< 200 ml
BERECHNUNG					
Summe der Einzelscorewerte					

* Abkürzungen: MAP *arterieller Mitteldruck*, paO_2 *arterieller Sauerstoffpartialdruck,* FiO_2 *inspiratorische Sauerstofffraktion*
† Katecholamingabe für ≥ 1 h, Dosierungsangabe in µg/kgKG/min

Tabelle 17a. Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung – Spirometrie und Bodyplethysmographie.*

PatID	VC		TLC		RV%TLC		RV	
	[L]	[%]†	[L]	[%]†		[%]†	[L]	[%]†
2	4,96	94,7	6,01	88,0	17,4	72,2	1,05	64,5
3	4,39	88,9	5,28	75,6	16,8	56,2	0,89	45,0
4	3,48	93,4	5,96	94,0	41,7	104,1	2,49	101,8
5	6,82	111,3	9,60	119,7	29,0	118,5	2,79	151,5
6	3,13	97,7	5,37	101,3	41,6	109,6	2,23	115,4
7	3,70	97,8	5,07	98,2	27,0	94,9	1,37	94,5
8	3,86	86,4	6,93	92,9	44,4	106,6	3,08	113,2
9	4,06	101,7	6,02	106,9	32,8	108,0	1,96	118,1
11	5,02	85,1	7,01	91,1	28,4	117,7	1,99	112,7
12	3,40	70,1	5,81	73,9	41,4	102,4	2,41	88,7
13	3,78	95,2	4,68	87,2	19,2	69,0	0,90	60,8
15	5,04	99,0	5,98	87,6	15,6	60,0	0,94	54,0
17	3,27	90,6	4,35	80,9	24,0	76,2	1,03	57,2
20	4,33	85,4	6,48	95,0	33,2	125,6	2,15	122,8
21	4,44	93,3	6,61	91,5	32,8	93,7	2,17	94,1
22	5,05	80,1	6,43	78,5	21,5	90,5	1,38	75,7
23	2,31	57,0	3,62	69,2	36,3	152,9	1,31	98,1
24	3,08	104,3	6,18	127,7	50,2	135,7	3,10	175,9
26	4,16	78,5	7,11	91,3	41,5	123,9	2,94	127,7
27	3,11	110,6	5,27	115,3	41,0	112,9	2,16	130,3
28	2,40	72,9	4,75	88,6	49,4	132,4	2,35	122,1
MW ± SA	3,99 ± 1,04	90,2 ± 13,3	5,93 ± 1,24	93,1 ± 14,9	32,6 ± 10,8	103 ± 25,7	1,94 ± 0,75	101,1 ± 33,6

* Abkürzungen: VC *Vitalkapazität*, TLC *Totale Lungenkapazität*, RV *Residualvolumen*, MW *Mittelwert*, SA *Standardabweichung*
† in Prozent des Sollwertes

Tabelle 17b. Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung – Spirometrie und Bodyplethysmographie.*

PatID	FEV_1		FVC		FEV_1/FVC		FRC	
	[L]	[%]†	[L]	[%]†	[%]	[%]†	[L]	[%]†
2	4,04	95,3	4,57	91,3	88,3	107,0	2,10	65,3
3	3,88	99,7	4,39	92,8	88,3	110,6	1,62	47,6
4	2,64	94,6	2,67	74,2	76,0	101,1	3,22	92,4
5‡	3,97	81,8	5,89	100,8	58,2	70,7	4,96	138,6
6	2,59	98,1	3,05	98,6	84,7	108,0	2,93	103,8
7	3,06	94,0	3,64	97,4	82,7	98,8	2,49	90,7
8	3,08	94,1	3,81	88,6	80,0	107,5	3,59	94,4
9	3,77	110,5	4,01	102,4	92,9	112,2	3,31	113,8
11	3,99	84,7	4,79	84,9	79,4	96,2	2,97	85,6
12	2,51	70,2	3,32	71,2	73,8	98,4	2,32	59,6
13	3,17	92,5	3,78	96,5	83,8	99,6	2,80	99,6
15	4,12	100,7	4,74	97,3	86,7	106,2	3,04	93,1
17	2,78	95,5	3,11	89,6	85,2	107,6	1,90	64,2
20	3,62	89,1	4,14	85,4	83,6	102,7	3,42	104,6
21	3,30	90,8	4,42	96,7	74,5	96,1	3,58	99,9
22	4,21	84,2	4,88	81,2	83,4	100,8	1,45	79,5
23	1,82	53,5	2,16	55,8	79,1	95,6	1,65	60,2
24	2,29	94,0	3,08	107,4	74,3	94,1	4,60	173,0
26‡	2,87	70,8	4,10	80,7	69,0	88,2	2,91	78,4
27	2,46	105,7	3,11	113,6	79,1	99,6	2,45	95,0
28	1,98	72,6	2,26	70,9	82,3	104,4	2,83	99,6
MW ± SA	3,15 ± 0,74	89,2 ± 13,4	3,81 ± 0,94	89,4 ± 13,7	80,3 ± 7,6	100,3 ± 9,1	2,86 ± 0,90	92,3 ± 27,9

* Abkürzungen: FEV_1 *forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde*, FVC *forcierte Vitalkapazität*, FRC *funktionelle Residualkapazität*, MW *Mittelwert*, SA *Standardabweichung*
† in Prozent des Sollwertes
‡ bekanntes Asthma bronchiale

Tabelle 17c. Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung - Diffusion und Atempumpe.*

PatID	TLCO/VA [mmol/min/kPa/L]	[%]†	$P_{0,1}$ [kPa]	[%]†	$P_{I\,max}$ [kPa]	[%]†	$P0_{,1}/P_{I\,max}$	[%]†
2	1,49	87,6	0,21	93	10,92	99	2%	95
3	1,80	116,0	0,37	153	12,66	118	3%	132
4	1,58	122,3	0,15	66	8,06	78	2%	86
5	1,50	91,0	0,21	88	13,75	127	2%	70
6	1,12	71,6	0,15	95	4,68	44	3%	222
7	1,69	92,1	0,21	96	6,51	59	3%	168
8	1,48	116,1	0,13	43	6,34	63	2%	70
9	1,34	77,2	0,17	100	8,17	75	2%	137
11	1,62	97,5	0,13	56	10,86	100	1%	57
12	1,22	93,3	0,26	97	5,85	58	5%	170
13	1,69	92,3	0,20	102	3,68	33	5%	315
15	1,60	97,2	0,09	48	10,47	96	1%	51
17	1,35	87,4	0,25	132	9,60	89	3%	152
20	1,29	78,4	0,19	109	12,60	116	1%	96
21	1,33	93,3	0,13	47	8,80	84	1%	57
22	2,09	126,6	0,13	63	14,85	136	1%	47
23	1,69	93,6						
24	1,37	84,8	0,83	487	7,09	65	12%	762
26	1,48	101,9	0,25	83	8,44	81	3%	105
27	1,24	74,4	0,09	53	6,33	58	1%	93
28	1,21	77,2	0,08	43	5,90	51	1%	86
MW ± SA	1,48 ± 0,23	93,9 ± 15,5	0,21 ± 0,16	103 ± 95	8,78 ± 3,11	82 ± 29	2,7% ± 2,5%	149 ± 159

* Abkürzungen: TLCO/VA *Transferfaktor für Kohlenstoffmonooxid*, $P_{0,1}$ *inspiratorischer Druck nach 0,1 s bei Ruheatmung*, P_{imax} *maximaler inspiratorischer Druck*, kPa *Kilopascal*, MW *Mittelwert*, SA *Standardabweichung*
† in Prozent des Sollwertes

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

6MWD	Six-minute-walk-distance; erreichte Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest
6MWT	Six-minute-walk-test; 6-Minuten-Gehtest
AF	Atemfrequenz
ALI	Acute Lung Injury; akuter Lungenschaden
AMV	Atemminutenvolumen
APACHE	Acute physiology, age and chronic health evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome; akutes Lungenversagen
AZV	Tidalvolumen
BMI	Body-mass-index
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation; Extrakorporale Membranoxygenierung
FiO_2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FEV_1	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HFOV	Hochfrequenzoszillationsventilation
iLA	Interventional lung assist
IQR	Interquartile range; Interquartilenspannweite
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LIS	Lung-Injury-Score
LTX	Lebertransplantation
MAP	Arterieller Mitteldruck
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
Nor	Noradrenalin
OR	Odds ratio
$paCO_2$	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
paO_2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PECLA	Pumpless extracorporeal lung assist
PEEP	Positiver endexspiratorischer Druck
RV	Residualvolumen
SA	Standardabweichung
SAPS	Simplified acute physiology score
SOFA	Sequential organ failure assessment
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
TLC	Totale Lungenkapazität
TLCO/VA	Transferfaktor für Kohlenstoffmonoxid
VC	Vitalkapazität
VILI	Ventilator-induced lung-injury; beatmungsinduzierte Lungenschädigung

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. *Conference report: Mechanisms of acute respiratory failure.* Am Rev Respir Dis, 1977. 115(6): 1071-1078.

2. *Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. 159(1): 321-340.

3. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.* N Engl J Med, 2000. 342(18): 1301-1308.

4. *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166(1): 111-117.

5. *Conventional Therapy Or ECMO For Adult Respiratory Failure?* 2008; www.cesar-trial.org.

6. Aberle, D.R., Wiener-Kronish, J.P., Webb, W.R. und Matthay, M.A.: *Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema: diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients.* Radiology, 1988. 168(1): 73-79.

7. Aberle, D.R. und Brown, K.: *Radiologic considerations in the adult respiratory distress syndrome.* Clin Chest Med, 1990. 11(4): 737-754.

8. Abraham, E., Matthay, M.A., Dinarello, C.A., Vincent, J.L., Cohen, J., Opal, S.M., Glauser, M., Parsons, P., Fisher, C.J., Jr. und Repine, J.E.: *Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation.* Crit Care Med, 2000. 28(1): 232-235.

9. Agarwal, R., Aggarwal, A.N., Gupta, D., Behera, D. und Jindal, S.K.: *Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in a respiratory ICU in North India.* Chest, 2006. 130(3): 724-729.

10. Agarwal, R., Srinivas, R., Nath, A. und Jindal, S.K.: *Is the mortality higher in the Pulmonary versus the Extrapulmonary ARDS? A meta-analysis.* Chest, 2007.

11. Amato, M.B., Barbas, C.S., Medeiros, D.M., Magaldi, R.B., Schettino, G.P., Lorenzi-Filho, G., Kairalla, R.A., Deheinzelin, D., Munoz, C., Oliveira, R., Takagaki, T.Y. und Carvalho, C.R.: *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med, 1998. 338(6): 347-354.

12. Anderson, W.R. und Thielen, K.: *Correlative study of adult respiratory distress syndrome by light, scanning, and transmission electron microscopy.* Ultrastruct Pathol, 1992. 16(6): 615-628.

13. Antonelli, M., Moreno, R., Vincent, J.L., Sprung, C.L., Mendoca, A., Passariello, M., Riccioni, L. und Osborn, J.: *Application of SOFA score to trauma patients. Sequential Organ Failure Assessment.* Intensive Care Med, 1999. 25(4): 389-394.

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

15. Bachofen, M. und Weibel, E.R.: *Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome.* Clin Chest Med, 1982. 3(1): 35-56.

16. Barie, P.S.: *Organ-specific support in multiple organ failure: pulmonary support.* World J Surg, 1995. 19(4): 581-591.

17. Bartlett, R.H., Roloff, D.W., Custer, J.R., Younger, J.G. und Hirschl, R.B.: *Extracorporeal life support: the University of Michigan experience.* Jama, 2000. 283(7): 904-908.

18. Bein, T., Reber, A., Metz, C., Jauch, K.W. und Hedenstierna, G.: *Acute effects of continuous rotational therapy on ventilation-perfusion inequality in lung injury.* Intensive Care Med, 1998. 24(2): 132-137.

19. Bein, T., Kuhr, L.P., Metz, C., Woertgen, C., Philipp, A. und Taeger, K.: *[ARDS and severe brain injury. Therapeutic strategies in conflict].* Anaesthesist, 2002. 51(7): 552-556.

20. Bein, T., Prasser, C., Philipp, A., Muller, T., Weber, F., Schlitt, H.J., Schmid, F.X., Taeger, K. und Birnbaum, D.: *[Pumpless extracorporeal lung assist using arterio-venous shunt in severe ARDS. Experience with 30 cases].* Anaesthesist, 2004. 53(9): 813-819.

21. Bein, T., Weber, F., Philipp, A., Prasser, C., Pfeifer, M., Schmid, F.X., Butz, B., Birnbaum, D., Taeger, K. und Schlitt, H.J.: *A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia.* Crit Care Med, 2006. 34(5): 1372-1377.

22. Bein, T. und Pfeifer, M., *Intensivbuch Lunge*. 1 ed. 2007, Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft OHG.

23. Bein, T., Philipp, A., Zimmermann, M., Mueller, T. und Schmid, F.X.: *[Extracorporeal lung assist].* Dtsch Med Wochenschr, 2007. 132(10): 488-491.

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

25. Bernard, G.R., Luce, J.M., Sprung, C.L., Rinaldo, J.E., Tate, R.M., Sibbald, W.J., Kariman, K., Higgins, S., Bradley, R., Metz, C.A. und et al.: *High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome.* N Engl J Med, 1987. 317(25): 1565-1570.

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

27. Bersten, A.D., Edibam, C., Hunt, T. und Moran, J.: *Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. 165(4): 443-448.

28. Bindslev, L., Eklund, J., Norlander, O., Swedenborg, J., Olsson, P., Nilsson, E., Larm, O., Gouda, I., Malmberg, A. und Scholander, E.: *Treatment of acute respiratory failure by extracorporeal carbon dioxide elimination performed with a surface heparinized artificial lung.* Anesthesiology, 1987. 67(1): 117-120.

29. Bitterman, P.B.: *Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury.* Am J Med, 1992. 92(6A): 39S-43S.

30. Bone, R.C., Fisher, C.J., Jr., Clemmer, T.P., Slotman, G.J. und Metz, C.A.: *Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome.* Chest, 1987. 92(6): 1032-1036.

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

32. Brunet, F., Mira, J.P., Dhainaut, J.F. und Dall'ava-Santucci, J.: *Efficacy of low-frequency positive-pressure ventilation-extracorporeal CO2 removal.* Am J Respir Crit Care Med, 1995. 151(4): 1269-1270.

33. Buchser, E., Leuenberger, P., Chiolero, R., Perret, C. und Freeman, J.: *Reduced pulmonary capillary blood volume as a long-term sequel of ARDS.* Chest, 1985. 87(5): 608-611.

34. Chetta, A., Zanini, A., Pisi, G., Aiello, M., Tzani, P., Neri, M. und Olivieri, D.: *Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old.* Respir Med, 2006. 100(9): 1573-1578.

35. Cheung, A.M., Tansey, C.M., Tomlinson, G., Diaz-Granados, N., Matte, A., Barr, A., Mehta, S., Mazer, C.D., Guest, C.B., Stewart, T.E., Al-Saidi, F., Cooper, A.B., Cook, D., Slutsky, A.S. und Herridge, M.S.: *Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2006. 174(5): 538-544.

36. Chiles, C. und Putman, C.E.: *Techniques for interpreting pulmonary opacities in the ICU.* J Crit Illness, 1994. 9: 198-206.

37. Corbridge, T.C., Wood, L.D., Crawford, G.P., Chudoba, M.J., Yanos, J. und Sznajder, J.I.: *Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration.* Am Rev Respir Dis, 1990. 142(2): 311-315.

38. Cotes, J.E., Chinn, D.J., Quanjer, P.H., Roca, J. und Yernault, J.C.: *Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society.* Eur Respir J Suppl, 1993. 16: 41-52.

39. Davidson, T.A., Rubenfeld, G.D., Caldwell, E.S., Hudson, L.D. und Steinberg, K.P.: *The effect of acute respiratory distress syndrome on long-term survival.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. 160(6): 1838-1842.

40. Derdak, S., Mehta, S., Stewart, T.E., Smith, T., Rogers, M., Buchman, T.G., Carlin, B., Lowson, S. und Granton, J.: *High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166(6): 801-808.

41. Donnelly, S.C., Haslett, C., Dransfield, I., Robertson, C.E., Carter, D.C., Ross, J.A., Grant, I.S. und Tedder, T.F.: *Role of selectins in development of adult respiratory distress syndrome.* Lancet, 1994. 344(8917): 215-219.

42. Doyle, R.L., Szaflarski, N., Modin, G.W., Wiener-Kronish, J.P. und Matthay, M.A.: *Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality.* Am J Respir Crit Care Med, 1995. 152(6 Pt 1): 1818-1824.

43. Dreyfuss, D., Soler, P., Basset, G. und Saumon, G.: *High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure.* Am Rev Respir Dis, 1988. 137(5): 1159-1164.

44. Elliott, C.G., Morris, A.H. und Cengiz, M.: *Pulmonary function and exercise gas exchange in survivors of adult respiratory distress syndrome.* Am Rev Respir Dis, 1981. 123(5): 492-495.

45. Elliott, C.G., Rasmusson, B.Y., Crapo, R.O., Morris, A.H. und Jensen, R.L.: *Prediction of pulmonary function abnormalities after adult respiratory distress syndrome (ARDS).* Am Rev Respir Dis, 1987. 135(3): 634-638.

46. Esteban, A., Alia, I., Gordo, F., de Pablo, R., Suarez, J., Gonzalez, G. und Blanco, J.: *Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group.* Chest, 2000. 117(6): 1690-1696.

47. Esteban, A., Anzueto, A., Frutos, F., Alia, I., Brochard, L., Stewart, T.E., Benito, S., Epstein, S.K., Apezteguia, C., Nightingale, P., Arroliga, A.C. und Tobin, M.J.: *Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study.* Jama, 2002. 287(3): 345-355.

48. Gattinoni, L., Pesenti, A., Mascheroni, D., Marcolin, R., Fumagalli, R., Rossi, F., Iapichino, G., Romagnoli, G., Uziel, L., Agostoni, A. und et al.: *Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure.* Jama, 1986. 256(7): 881-886.

49. Gattinoni, L., Bombino, M., Pelosi, P., Lissoni, A., Pesenti, A., Fumagalli, R. und Tagliabue, M.: *Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome.* Jama, 1994. 271(22): 1772-1779.

50. Gattinoni, L., Tognoni, G., Pesenti, A., Taccone, P., Mascheroni, D., Labarta, V., Malacrida, R., Di Giulio, P., Fumagalli, R., Pelosi, P., Brazzi, L. und Latini, R.: *Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure.* N Engl J Med, 2001. 345(8): 568-573.

51. Gelbmann, C.M., Rummele, P., Wimmer, M., Hofstadter, F., Gohlmann, B., Endlicher, E., Kullmann, F., Langgartner, J. und Scholmerich, J.: *Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients.* Am J Gastroenterol, 2007. 102(6): 1221-1229.

52. Ghio, A.J., Elliott, C.G., Crapo, R.O., Berlin, S.L. und Jensen, R.L.: *Impairment after adult respiratory distress syndrome. An evaluation based on American Thoracic Society recommendations.* Am Rev Respir Dis, 1989. 139(5): 1158-1162.

53. Gong, M.N., Thompson, B.T., Williams, P., Pothier, L., Boyce, P.D. und Christiani, D.C.: *Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion.* Crit Care Med, 2005. 33(6): 1191-1198.

54. Goodman, L.R.: *Congestive heart failure and adult respiratory distress syndrome. New insights using computed tomography.* Radiol Clin North Am, 1996. 34(1): 33-46.

55. Greene, K.E., Wright, J.R., Steinberg, K.P., Ruzinski, J.T., Caldwell, E., Wong, W.B., Hull, W., Whitsett, J.A., Akino, T., Kuroki, Y., Nagae, H., Hudson, L.D. und Martin, T.R.: *Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. 160(6): 1843-1850.

56. Habashi, N.M., Reynolds, H.N., Borg, U. und Cowley, R.A.: *Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ration ventilation and extra corporeal CO2 removal for ARDS.* Am J Respir Crit Care Med, 1995. 151(1): 255-256.

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

58. Henzler, D., Dembinski, R., Kopp, R., Hawickhorst, R., Rossaint, R. und Kuhlen, R.: *[Treatment of acute respiratory distress syndrome in a treatment center. Success is dependent on risk factors].* Anaesthesist, 2004. 53(3): 235-243.

59. Herridge, M.S., Cheung, A.M., Tansey, C.M., Matte-Martyn, A., Diaz-Granados, N., Al-Saidi, F., Cooper, A.B., Guest, C.B., Mazer, C.D., Mehta, S., Stewart, T.E., Barr, A., Cook, D. und Slutsky, A.S.: *One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med, 2003. 348(8): 683-693.

60. Hert, R. und Albert, R.K.: *Sequelae of the adult respiratory distress syndrome.* Thorax, 1994. 49(1): 8-13.

61. Hien, P., *Praktische Pneumologie für Internisten und Allgemeinmediziner*. 2000, Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag.

62. Hill, J.D., O'Brien, T.G., Murray, J.J., Dontigny, L., Bramson, M.L., Osborn, J.J. und Gerbode, F.: *Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung.* N Engl J Med, 1972. 286(12): 629-634.

63. Hudson, L.D., Milberg, J.A., Anardi, D. und Maunder, R.J.: *Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 1995. 151(2 Pt 1): 293-301.

64. Klein, J.J., van Haeringen, J.R., Sluiter, H.J., Holloway, R. und Peset, R.: *Pulmonary function after recovery from the adult respiratory distress syndrome.* Chest, 1976. 69(3): 350-355.

65. Knoch, M., Kollen, B., Dietrich, G., Muller, E., Mottaghy, K. und Lennartz, H.: *Progress in veno-venous long-term bypass techniques for the treatment of ARDS. Controlled clinical trial with the heparin-coated bypass circuit.* Int J Artif Organs, 1992. 15(2): 103-108.

66. Knoch, M., Kukule, I., Muller, E. und Holtermann, W.: *[Pulmonary function one year after extracorporeal lung assist. A long-term follow-up of patients with acute adult respiratory distress syndrome].* Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1992. 27(8): 477-482.

67. Kolla, S., Awad, S.S., Rich, P.B., Schreiner, R.J., Hirschl, R.B. und Bartlett, R.H.: *Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure.* Ann Surg, 1997. 226(4): 544-564; discussion 565-546.

68. Kollef, M.H., O'Brien, J.D. und Silver, P.: *The impact of gender on outcome from mechanical ventilation.* Chest, 1997. 111(2): 434-441.

69. Kopp, R., Henzler, D., Dembinski, R. und Kuhlen, R.: *[Extracorporeal membrane oxygenation by acute respiratory distress syndrome].* Anaesthesist, 2004. 53(2): 168-174.

70. Krafft, P., Fridrich, P., Pernerstorfer, T., Fitzgerald, R.D., Koc, D., Schneider, B., Hammerle, A.F. und Steltzer, H.: *The acute respiratory distress syndrome: definitions,*

severity and clinical outcome. An analysis of 101 clinical investigations. Intensive Care Med, 1996. 22(6): 519-529.

71. Larm, O., Larsson, R. und Olsson, P.: *A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue.* Biomater Med Devices Artif Organs, 1983. 11(2-3): 161-173.

72. Lewandowski, K., Rossaint, R., Pappert, D., Gerlach, H., Slama, K.J., Weidemann, H., Frey, D.J., Hoffmann, O., Keske, U. und Falke, K.J.: *High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation.* Intensive Care Med, 1997. 23(8): 819-835.

73. Linden, V., Palmer, K., Reinhard, J., Westman, R., Ehren, H., Granholm, T. und Frenckner, B.: *High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation.* Intensive Care Med, 2000. 26(11): 1630-1637.

74. Luce, J.M., Montgomery, A.B., Marks, J.D., Turner, J., Metz, C.A. und Murray, J.F.: *Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock.* Am Rev Respir Dis, 1988. 138(1): 62-68.

75. Luhr, O.R., Antonsen, K., Karlsson, M., Aardal, S., Thorsteinsson, A., Frostell, C.G. und Bonde, J.: *Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. 159(6): 1849-1861.

76. Malbrain, M.L., Chiumello, D., Pelosi, P., Bihari, D., Innes, R., Ranieri, V.M., Del Turco, M., Wilmer, A., Brienza, N., Malcangi, V., Cohen, J., Japiassu, A., De Keulenaer, B.L., Daelemans, R., Jacquet, L., Laterre, P.F., Frank, G., de Souza, P., Cesana, B. und Gattinoni, L.: *Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study.* Crit Care Med, 2005. 33(2): 315-322.

77. Manert, W., Haller, M., Briegel, J., Hummel, T., Kilger, E., Polasek, J., Forst, H. und Peter, K.: *[Venovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) with a heparin-lock bypass system. An effective addition in the treatment of acute respiratory failure (ARDS)].* Anaesthesist, 1996. 45(5): 437-448.

78. Marino, P.L. und Taeger, K., *Das ICU-Buch*. 3. ed. 2005, München: Urban & Fischer Verlag.

79. Matthay, M.A. und Broaddus, V.C.: *Fluid and hemodynamic management in acute lung injury.* Semin Respir Crit Care Med, 1994. 15(4): 271-288.

80. McHugh, L.G., Milberg, J.A., Whitcomb, M.E., Schoene, R.B., Maunder, R.J. und Hudson, L.D.: *Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 1994. 150(1): 90-94.

81. Meade, M.O., Cook, R.J., Guyatt, G.H., Groll, R., Kachura, J.R., Bedard, M., Cook, D.J., Slutsky, A.S. und Stewart, T.E.: *Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161(1): 85-90.

82. Meduri, G.U., Headley, A.S., Golden, E., Carson, S.J., Umberger, R.A., Kelso, T. und Tolley, E.A.: *Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.* Jama, 1998. 280(2): 159-165.

83. Michaels, A.J., Schriener, R.J., Kolla, S., Awad, S.S., Rich, P.B., Reickert, C., Younger, J., Hirschl, R.B. und Bartlett, R.H.: *Extracorporeal life support in pulmonary failure after trauma.* J Trauma, 1999. 46(4): 638-645.

84. Michelet, P., Roch, A., Gainnier, M., Sainty, J.M., Auffray, J.P. und Papazian, L.: *Influence of support on intra-abdominal pressure, hepatic kinetics of indocyanine green and extravascular lung water during prone positioning in patients with ARDS: a randomized crossover study.* Crit Care, 2005. 9(3): R251-257.

85. Milberg, J.A., Davis, D.R., Steinberg, K.P. und Hudson, L.D.: *Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993.* Jama, 1995. 273(4): 306-309.

86. Modelska, K., Pittet, J.F., Folkesson, H.G., Courtney Broaddus, V. und Matthay, M.A.: *Acid-induced lung injury. Protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on alveolar epithelial barrier function in rabbits.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. 160(5 Pt 1): 1450-1456.

87. Mols, G., Loop, T., Geiger, K., Farthmann, E. und Benzing, A.: *Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience.* Am J Surg, 2000. 180(2): 144-154.

88. Monchi, M., Bellenfant, F., Cariou, A., Joly, L.M., Thebert, D., Laurent, I., Dhainaut, J.F. und Brunet, F.: *Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis.* Am J Respir Crit Care Med, 1998. 158(4): 1076-1081.

89. Morris, A.H., Wallace, C.J., Menlove, R.L., Clemmer, T.P., Orme, J.F., Jr., Weaver, L.K., Dean, N.C., Thomas, F., East, T.D., Pace, N.L. und et al.: *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(2 Pt 1): 295-305.

90. Murray, J.F., Matthay, M.A., Luce, J.M. und Flick, M.R.: *An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome.* Am Rev Respir Dis, 1988. 138(3): 720-723.

91. Neff, T.A., Stocker, R., Frey, H.R., Stein, S. und Russi, E.W.: *Long-term assessment of lung function in survivors of severe ARDS.* Chest, 2003. 123(3): 845-853.

92. Orme, J., Jr., Romney, J.S., Hopkins, R.O., Pope, D., Chan, K.J., Thomsen, G., Crapo, R.O. und Weaver, L.K.: *Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2003. 167(5): 690-694.

93. Pape, H.C., Regel, G., Borgmann, W., Sturm, J.A. und Tscherne, H.: *The effect of kinetic positioning on lung function and pulmonary haemodynamics in posttraumatic ARDS: a clinical study.* Injury, 1994. 25(1): 51-57.

94. Pappert, D., Busch, T., Gerlach, H., Lewandowski, K., Radermacher, P. und Rossaint, R.: *Aerosolized prostacyclin versus inhaled nitric oxide in children with severe acute respiratory distress syndrome.* Anesthesiology, 1995. 82(6): 1507-1511.

95. Parker, J.C., Townsley, M.I., Rippe, B., Taylor, A.E. und Thigpen, J.: *Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures.* J Appl Physiol, 1984. 57(6): 1809-1816.

96. Peek, G.J., Moore, H.M., Moore, N., Sosnowski, A.W. und Firmin, R.K.: *Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure.* Chest, 1997. 112(3): 759-764.

97. Pepe, P.E., Potkin, R.T., Reus, D.H., Hudson, L.D. und Carrico, C.J.: *Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome.* Am J Surg, 1982. 144(1): 124-130.

98. Peters, J.I., Bell, R.C., Prihoda, T.J., Harris, G., Andrews, C. und Johanson, W.G.: *Clinical determinants of abnormalities in pulmonary functions in survivors of the adult respiratory distress syndrome.* Am Rev Respir Dis, 1989. 139(5): 1163-1168.

99. Philipp, A., Foltan, M., Gietl, M., Reng, M., Liebold, A., Kobuch, R., Keyl, C., Bein, T., Müller, T., Schmid, F.-X. und Birnbaum, D.E.: *Interventionelle extrakorporale Lungenunterstützung (ILA) mittels arterio-venösem Shunt und einem neu entwickelten Low Resistance Lung Assist Device (LAD).* Kardiotechnik, 2003. 1: 7-13.

100. Piehl, M.A. und Brown, R.S.: *Use of extreme position changes in acute respiratory failure.* Crit Care Med, 1976. 4(1): 13-14.

101. Pittet, J.F., Mackersie, R.C., Martin, T.R. und Matthay, M.A.: *Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance.* Am J Respir Crit Care Med, 1997. 155(4): 1187-1205.

102. Pratt, P.C., Vollmer, R.T., Shelburne, J.D. und Crapo, J.D.: *Pulmonary morphology in a multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy.* Am J Pathol, 1979. 95(1): 191-214.

103. Pugin, J., Verghese, G., Widmer, M.C. und Matthay, M.A.: *The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome.* Crit Care Med, 1999. 27(2): 304-312.

104. Putensen, C., Wrigge, H. und Hering, R.: *The effects of mechanical ventilation on the gut and abdomen.* Curr Opin Crit Care, 2006. 12(2): 160-165.

105. Reng, M., Philipp, A., Kaiser, M., Pfeifer, M., Gruene, S. und Schoelmerich, J.: *Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome.* Lancet, 2000. 356(9225): 219-220.

106. Rossaint, R., Slama, K., Lewandowski, K., Streich, R., Henin, P., Hopfe, T., Barth, H., Nienhaus, M., Weidemann, H., Lemmens, P. und et al.: *Extracorporeal lung assist with heparin-coated systems.* Int J Artif Organs, 1992. 15(1): 29-34.

107. Rossaint, R., Falke, K.J., Lopez, F., Slama, K., Pison, U. und Zapol, W.M.: *Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome.* N Engl J Med, 1993. 328(6): 399-405.

108. Roupie, E., Lepage, E., Wysocki, M., Fagon, J.Y., Chastre, J., Dreyfuss, D., Mentec, H., Carlet, J., Brun-Buisson, C., Lemaire, F. und Brochard, L.: *Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Societe de Reanimation de Langue Francaise.* Intensive Care Med, 1999. 25(9): 920-929.

109. Rubenfeld, G.D., Caldwell, E., Granton, J., Hudson, L.D. und Matthay, M.A.: *Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS.* Chest, 1999. 116(5): 1347-1353.

110. Rubenfeld, G.D., Caldwell, E., Peabody, E., Weaver, J., Martin, D.P., Neff, M., Stern, E.J. und Hudson, L.D.: *Incidence and outcomes of acute lung injury.* N Engl J Med, 2005. 353(16): 1685-1693.

111. Rubenfeld, G.D. und Herridge, M.S.: *Epidemiology and outcomes of acute lung injury.* Chest, 2007. 131(2): 554-562.

112. Schelling, G., Stoll, C., Vogelmeier, C., Hummel, T., Behr, J., Kapfhammer, H.P., Rothenhausler, H.B., Haller, M., Durst, K., Krauseneck, T. und Briegel, J.: *Pulmonary function and health-related quality of life in a sample of long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome.* Intensive Care Med, 2000. 26(9): 1304-1311.

113. Sloane, P.J., Gee, M.H., Gottlieb, J.E., Albertine, K.H., Peters, S.P., Burns, J.R., Machiedo, G. und Fish, J.E.: *A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome.* Am Rev Respir Dis, 1992. 146(2): 419-426.

114. Staudinger, T., Kofler, J., Mullner, M., Locker, G.J., Laczika, K., Knapp, S., Losert, H. und Frass, M.: *Comparison of prone positioning and continuous rotation of patients with adult respiratory distress syndrome: results of a pilot study.* Crit Care Med, 2001. 29(1): 51-56.

115. Stocks, J. und Quanjer, P.H.: *Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society.* Eur Respir J, 1995. 8(3): 492-506.

116. Sznajder, J.I.: *Strategies to increase alveolar epithelial fluid removal in the injured lung.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. 160(5 Pt 1): 1441-1442.

117. Thomsen, G.E. und Morris, A.H.: *Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah.* Am J Respir Crit Care Med, 1995. 152(3): 965-971.

118. Tremblay, L., Valenza, F., Ribeiro, S.P., Li, J. und Slutsky, A.S.: *Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model.* J Clin Invest, 1997. 99(5): 944-952.

119. Ullrich, R., Lorber, C., Roder, G., Urak, G., Faryniak, B., Sladen, R.N. und 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.

120. Uziel, L., Cugno, M., Fabrizi, I., Pesenti, A., Gattinoni, L. und Agostoni, A.: *Physiopathology and management of coagulation during long-term extracorporeal respiratory assistance.* Int J Artif Organs, 1990. 13(5): 280-287.

121. Vasilyev, S., Schaap, R.N. und Mortensen, J.D.: *Hospital survival rates of patients with acute respiratory failure in modern respiratory intensive care units. An international, multicenter, prospective survey.* Chest, 1995. 107(4): 1083-1088.

122. Villar, J. und Slutsky, A.S.: *The incidence of the adult respiratory distress syndrome.* Am Rev Respir Dis, 1989. 140(3): 814-816.

123. Vincent, J.L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Reinhart, C.K., Suter, P.M. und Thijs, L.G.: *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.* Intensive Care Med, 1996. 22(7): 707-710.

124. Vincent, J.L., de Mendonca, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P.M., Sprung, C.L., Colardyn, F. und Blecher, S.: *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine.* Crit Care Med, 1998. 26(11): 1793-1800.

125. Wagner, P.K., Knoch, M., Sangmeister, C., Muller, E., Lennartz, H. und Rothmund, M.: *Extracorporeal gas exchange in adult respiratory distress syndrome: associated morbidity and its surgical treatment.* Br J Surg, 1990. 77(12): 1395-1398.

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

127. Ware, L.B.: *Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: impact on clinical trial design.* Crit Care Med, 2005. 33(3 Suppl): S217-222.

128. Webster, N.R., Cohen, A.T. und Nunn, J.F.: *Adult respiratory distress syndrome--how many cases in the UK?* Anaesthesia, 1988. 43(11): 923-926.

129. Weigelt, J.A., Norcross, J.F., Borman, K.R. und Snyder, W.H., 3rd: *Early steroid therapy for respiratory failure.* Arch Surg, 1985. 120(5): 536-540.

130. Wendel, H.P. und Ziemer, G.: *Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation.* Eur J Cardiothorac Surg, 1999. 16(3): 342-350.

131. Wiener-Kronish, J.P. und Matthay, M.A.: *Pleural effusions associated with hydrostatic and increased permeability pulmonary edema.* Chest, 1988. 93(4): 852-858.

132. Windsor, A.C.J., Mullen, P.G., Fowler, A.A. und Sugerman, H.J.: *Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome.* Br J Surg, 1993. 85: 10-17.

133. Zapol, W.M., Snider, M.T., Hill, J.D., Fallat, R.J., Bartlett, R.H., Edmunds, L.H., Morris, A.H., Peirce, E.C., 2nd, Thomas, A.N., Proctor, H.J., Drinker, P.A., Pratt, P.C., Bagniewski, A. und Miller, R.G., Jr.: *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study.* Jama, 1979. 242(20): 2193-2196.

134. Zilberberg, M.D. und Epstein, S.K.: *Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome.* Am J Respir Crit Care Med, 1998. 157(4 Pt 1): 1159-1164.

135. Zimmermann, M., Bein, T., Philipp, A., Ittner, K., Foltan, M., Drescher, J., Weber, F. und Schmid, F.X.: *Interhospital transportation of patients with severe lung failure on pumpless extracorporeal lung assist.* Br J Anaesth, 2006. 96(1): 63-66.

136. Zwissler, B., Kemming, G., Habler, O., Kleen, M., Merkel, M., Haller, M., Briegel, J., Welte, M. und Peter, K.: *Inhaled prostacyclin (PGI2) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 1996. 154(6 Pt 1): 1671-1677.

9. DANKSAGUNG

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Michael Pfeifer für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei Planung, Durchführung und Erstellung der Arbeit, sowie bei Herrn Prof. Dr. Günter Riegger für die Möglichkeit, diese Untersuchung an seinem Lehrstuhl durchführen zu können.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Thomas Müller für eine hervorragende Zusammenarbeit und eine exzellente und freundschaftliche Betreuung der Arbeit. Sein hohes persönliches Engagement hat maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Bei meinem guten Freund Henning Kleine bedanke ich mich für eine tadellose Zusammenarbeit und insbesondere für die unzähligen Stunden gemeinsamer Planung, Datenerhebung, Auswertung, Rücksprachen, Korrekturen, ...

Vielen Dank auch an Herrn Alois Philipp und sein Team für die Bereitstellung eines großen Teils der Daten und die jederzeit verfügbare Unterstützung.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei allen ärztlichen Kollegen die ebenfalls einen Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben: Herrn Prof. Dr. Thomas Bein, Herrn Dr. Matthias Lubnow, Herrn Dr. Clemens Jilek und Herrn Dr. Christopher Prasser.

Zuletzt gilt auch dem Team der Pulmologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Regensburg ein herzliches Dankeschön für die gute Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Durchführung der Nachuntersuchungen.

Gewidmet ist diese Arbeit meinen Eltern, Joseph und Anastasia Schuster, die mich in jeglicher Hinsicht unterstützen, und ohne die mein Studium der Humanmedizin und damit auch das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank!

10. LEBENSLAUF

PHILIPP JOSEPH SCHUSTER

Geboren am 29. März 1982 in Landshut

Eltern Joseph Schuster
Anastasia Schuster geb. Pichlmeier

BERUFLICHE LAUFBAHN

Seit 03/2009	KRANKENHAUS DER BARMHERZIGEN BRÜDER, REGENSBURG Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Sportmedizin

STUDIUM

10/2002 bis 11/2008	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
20.11.2008	Approbation
11.11.2008	Zweite Ärztliche Prüfung (1,50)
16.09.2004	Ärztliche Vorprüfung (1,66)
PRAKTISCHES JAHR	ASKLEPIOS KLINIKUM BAD ABBACH Orthopädische Klinik für die Universität Regensburg
	KRANKENHAUS DER BARMHERZIGEN BRÜDER, REGENSBURG Chirurgische Kliniken
	DUNEDIN PUBLIC HOSPITAL, DUNEDIN, UNIVERSITY OF OTAGO, NEUSEELAND Dept. of Gastroenterology und Intensive Care Unit
	ROYAL NORTH SHORE HOSPITAL, SYDNEY, UNIVERSITY OF NEW SOUTH WALES, AUSTRALIEN Dept. of Cardiology und Emergency Department
FAMULATUREN	VICTORIA HOSPITAL, MAHÉ, SEYCHELLEN Dept. of Anaesthesiology
	UNFALLKRANKENHAUS SALZBURG, ÖSTERREICH Abteilung für Unfallchirurgie
	UNIVERSITÄTSKLINIKUM REGENSBURG Institut für Röntgendiagnostik
	KREISKRANKENHAUS VILSBIBURG Chirurgische Klinik Medizinische Klinik

ZIVILDIENST

08/2001 bis 05/2002	Rettungssanitäter beim Bayerischen Roten Kreuz Kreisverband Landshut, Rettungswache Vilsbiburg

SCHULAUSBILDUNG

1992 bis 2001	Maximilian-von-Montgelas-Gymnasium Vilsbiburg
20.06.2001	Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife (1,9)
1988 bis 1992	Volksschule Velden

Erklärung nach §6 der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg

Diese Dissertation wurde angeregt und in Ihrer Ausarbeitung überwacht von Prof. Dr. med. M. Pfeifer und Dr. med. Th. Müller aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg.

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation steht. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, im Juli 2009