

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II  
PROF. DR. G. RIEGGER  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Lebensqualität im Langzeitverlauf von Patienten nach schwerem  
ARDS und iLA-Therapie

INAUGURAL – DISSERTATION  
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES  
DER MEDIZIN

DER  
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VORGELEGT VON  
HENNING KLEINE

2008



Dekan:	Prof. Dr. med. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Michael Pfeifer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Thomas Bein
Tag der mündlichen Prüfung:	16.06.2010





Meiner Frau Julia Kleine



---

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>11</b>
1.1.	Das Acute Respiratory Distress Syndrome .....	11
1.1.1.	Historischer Rückblick und Definition.....	11
1.1.2.	Klinisches und radiologisches Erscheinungsbild .....	12
1.1.3.	Pathogenese und pathologische Befunde.....	13
1.1.4.	Prädisponierende Erkrankungen und Risikofaktoren .....	15
1.1.5.	Epidemiologie .....	15
1.2.	Therapie des ARDS.....	16
1.2.1.	Beatmungsstrategien .....	17
1.2.2.	Lagerungstherapie.....	18
1.2.3.	Pharmakologische Therapie.....	19
1.2.4.	ECMO.....	20
1.3.	iLA (pECLA).....	22
1.3.1.	Beschreibung des Systems .....	22
1.3.2.	Einsatzgebiete .....	23
1.3.3.	Vorteile des Systems .....	24
1.3.4.	Kontraindikationen und mögliche Komplikationen .....	25
1.4.	Outcome .....	27
1.5.	Studienziel .....	28
<b>2.</b>	<b>Material/Patienten und Methoden .....</b>	<b>30</b>
2.1.	Patientenkollektiv der Nachuntersuchung.....	30
2.1.1.	Einschlusskriterien .....	30
2.1.2.	Kontaktaufnahme und Studienteilnahme.....	31
2.1.3.	Patientencharakteristika .....	33
2.2.	Durchführung der Nachuntersuchungen .....	34
2.2.1.	Fragebögen zur Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	34

2.2.1.1.	Short Form-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36) .....	35
2.2.1.2.	EuroQuol-5 Dimensionen (EQ-5D).....	37
2.2.1.3.	St. George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ) .....	40
2.2.1.4.	Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D).....	41
<b>2.2.2.</b>	<b>Anamnese und Körperliche Untersuchung .....</b>	<b>44</b>
<b>2.2.3.</b>	<b>Lungenfunktionsuntersuchung .....</b>	<b>45</b>
<b>2.2.4.</b>	<b>Blutgasanalyse .....</b>	<b>46</b>
<b>2.2.5.</b>	<b>6-Minuten-Gehtest.....</b>	<b>46</b>
<b>2.2.6.</b>	<b>Laborwerte .....</b>	<b>46</b>
<b>2.2.7.</b>	<b>Oberbauchsonographie .....</b>	<b>47</b>
2.3.	Verwendete Statistik .....	47
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>49</b>
3.1.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	49
<b>3.1.1.</b>	<b>SF-36.....</b>	<b>49</b>
<b>3.1.2.</b>	<b>EQ-5D .....</b>	<b>53</b>
<b>3.1.3.</b>	<b>St. George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ).....</b>	<b>54</b>
<b>3.1.4.</b>	<b>PHQ-D - Kurzform.....</b>	<b>55</b>
3.2.	Anamnese und klinische Untersuchung .....	56
<b>3.2.1.</b>	<b>Berufstätigkeit .....</b>	<b>58</b>
<b>3.2.2.</b>	<b>Peroneusparese/Peroneusmononeuropathie (PM).....</b>	<b>60</b>
<b>3.2.3.</b>	<b>Polyneuropathie (PNP) .....</b>	<b>61</b>
<b>3.2.4.</b>	<b>Einfluss ARDS-Therapie-unabhängiger Begleiterkrankungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und andere Parameter .....</b>	<b>62</b>
<b>3.2.5.</b>	<b>Zusammenhang zwischen diagnostizierten psychiatrischen Störungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. anderen Parametern .....</b>	<b>64</b>
<b>3.2.6.</b>	<b>Zusammenhang zwischen persistierenden Schmerzen (VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. anderen Parametern .....</b>	<b>65</b>
3.3.	Lungenfunktionsuntersuchung und Blutgase.....	66
3.4.	6-Minuten-Gehtest.....	67
3.5.	Sonographie und Labor .....	68

3.6.	Einfluss der Zeitdauer seit ITS-Entlassung auf unterschiedliche Parameter der Nachuntersuchung .....	69
3.6.1.	<b>Einfluss der Zeitdauer seit ITS-Entlassung auf die Lebensqualität .....</b>	<b>69</b>
3.6.2.	<b>Einfluss der Zeitdauer seit ITS-Entlassung auf weitere Parameter der Nachuntersuchung .....</b>	<b>70</b>
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>72</b>
4.1.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	73
4.1.1.	<b>SF-36.....</b>	<b>75</b>
4.1.2.	<b>EQ-5D .....</b>	<b>79</b>
4.1.3.	<b>St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ).....</b>	<b>81</b>
4.1.4.	<b>PHQ-D (Kurzform) .....</b>	<b>83</b>
4.2.	Anamnese und körperliche Untersuchung.....	86
4.2.1.	<b>Berufstätigkeit .....</b>	<b>87</b>
4.2.2.	<b>Peroneusparese/Peroneusmononeuropathie (PM).....</b>	<b>88</b>
4.2.3.	<b>Polyneuropathien.....</b>	<b>90</b>
4.2.4.	<b>ARDS-Therapie-unabhängige Begleiterkrankungen.....</b>	<b>91</b>
4.2.5.	<b>persistierende/rezidivierende Schmerzen (VAS) .....</b>	<b>92</b>
4.3.	Lungenfunktionsuntersuchung und Blutgase.....	93
4.4.	6-Minuten-Gehtest.....	94
4.5.	Sonographie und Labor .....	96
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>97</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>100</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>125</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>126</b>
<b>9.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>141</b>

<b>10.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>144</b>
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>145</b>



---

# 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 Dyspnoe, Sauerstofftherapie-refraktärer Zyanose, eingeschränkter Lungencompliance und diffusen Infiltraten im Thoraxröntgenbild [5]. Initial als *Adult Respiratory Distress Syndrome* beschrieben, wird dieses Krankheitsbild inzwischen als *Acute Respiratory Distress Syndrome* bezeichnet, da es sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auftritt [6]. Da die ursprüngliche Definition keine spezifischen Kriterien aufwies, um ARDS-Patienten systematisch zu identifizieren, waren Inzidenz und Mortalität des ARDS umstritten [7]. 1988 wurde von Murray et al. eine erweiterte Definition vorgeschlagen, welche die Lungenschädigung anhand eines Scoring-Systems zu quantifizieren versuchte: Dieser sogenannte *Lung-Injury-Score* (LIS) umfasst die Beurteilung des Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstofffraktion ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), der Höhe des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP), der statischen Lungencompliance und des Ausmaßes der Infiltrate in der Thoraxröntgenaufnahme. Weitere Faktoren waren die zugrunde liegende Erkrankung und das Auftreten zusätzlicher, nichtpulmonaler Organdysfunktionen (Tabelle im Anhang) [1]. Die klinische Relevanz dieses Scoring-Systems ist insofern limitiert, als damit keine Vorhersagen über das Outcome getroffen werden können [8, 9].



1994 wurde von der *American-European Consensus Conference on ARDS* eine neue Definition vorgeschlagen (Tabelle 1). Hierin enthalten ist eine zusätzliche Differenzierung von akutem Lungenschaden (*acute lung injury*; ALI) als minder schwere Form ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ ) und akutem Lungenversagen (*acute respiratory distress syndrome*; ARDS) als schwerere Form ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

**Tabelle 1. Klinische Kriterien eines ARDS [2].**

1. Akuter Beginn
2. Beidseitige Infiltrate im Thoraxröntgenbild
3. Pulmonalkapillärer Wedge-Druck  $\leq 18$  mm Hg oder Ausschluss einer linksatrialen Hypertonie
4.  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300^*$ : Acute lung injury  
 $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200^*$ : Acute respiratory distress syndrome

\* unabhängig vom PEEP

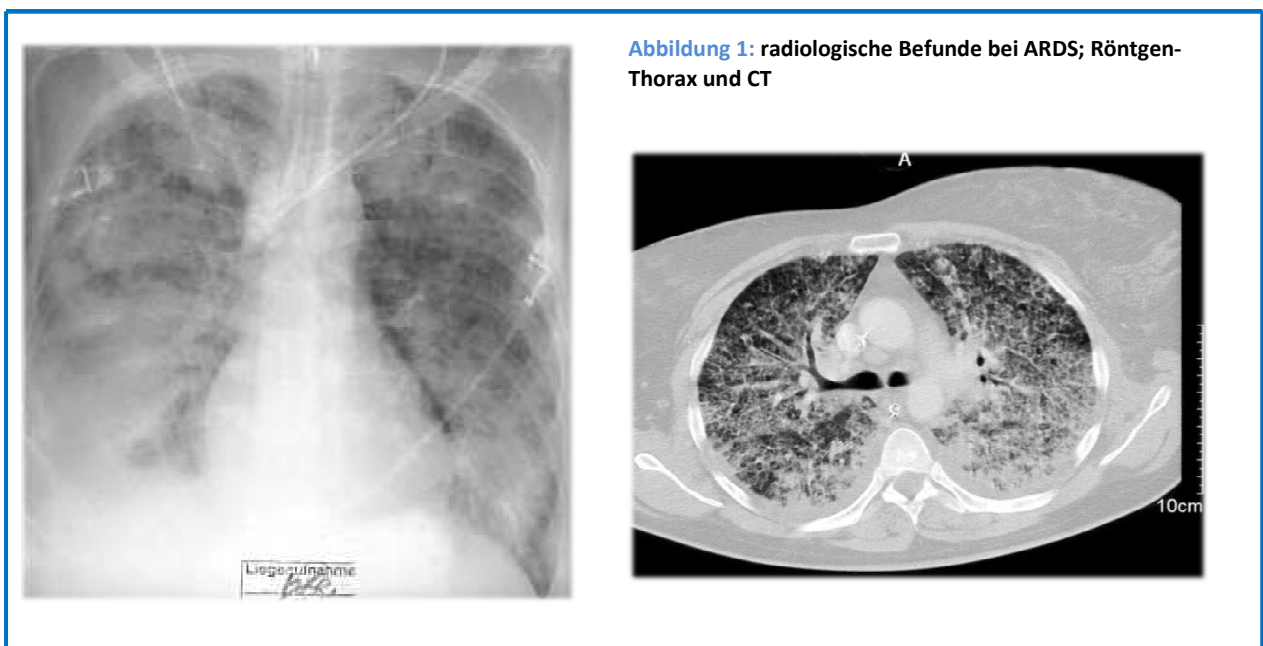
$\leq 200$ ) der respiratorischen Insuffizienz [6]. Vorteile dieser neuen Definition sind unter anderem das frühzeitige Erkennen von betroffenen Patienten und die verbesserte Standardisierung, was den Einschluss in klinische Studien erleichtern und die Vergleichbarkeit der Studien untereinander erhöhen kann. Daneben ist die Definition im klinischen Alltag einfach anzuwenden [7], wobei diese Simplizität jedoch auch einen Nachteil darstellt, da andere relevante Faktoren, wie Grunderkrankung, Alter und Komorbidität anderer Organsysteme, die ebenfalls das Outcome beeinflussen, nicht berücksichtigt werden [8-12]. Darüber hinaus sind die radiologischen Befunde der konventionellen Röntgenbetaufnahmen nicht ausreichend spezifisch [13, 14].

### 1.1.2. KLINISCHES UND RADIOLOGISCHES ERSCHEINUNGSBILD

Das ARDS stellt keine primäre Erkrankung dar, sondern vielmehr ein Syndrom, definiert durch oben genannte Faktoren und muss als Komplikation einer prädisponierenden Erkrankung verstanden werden. Auslöser sind schwere akute Lungenschädigungen oder schwere Formen systemisch entzündlicher Reaktionen [15, 16].

Kennzeichen der Akutphase ist eine rapide Verschlechterung des Gasaustausches bei Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS. Klinisch imponieren in erster Linie eine zunehmende Tachypnoe und progressive, Sauerstoff-refraktäre arterielle Hypoxämie [7, 16].

Im Thoraxröntgenbild zeigen sich beidseitige pulmonale Infiltrate [17], die teilweise fleckig oder asymmetrisch zur Darstellung kommen [18], und in peripheren Lungenanteilen häufig ausgeprägter sind [19]. Zusätzlich können Pleuraergüsse auftreten [18]. Insgesamt sind die radiologischen Befunde beim ARDS primär nicht von denen eines kardiogenen Lungenödems zu unterscheiden [20]. Computertomographische Untersuchungen konnten zeigen, dass Flüssigkeitsansammlungen in den Alveolen, Konsolidierung und Atelektasen vorrangig in den dorsobasalen Lungenabschnitten auftreten [21, 22] (Abb. 1), wobei auch radiologisch unauffällige Lungenareale ausgeprägte Entzündungsaktivität aufweisen können [23].



### 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 [24]. Des Weiteren finden sich Verletzungen der Kapillaren und Unterbrechungen des Alveolarepithels [25-27].

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese von ALI und ARDS spielen möglicherweise die neutrophilen Granulozyten. Histologische Studien zeigen eine starke Anhäufung von Neutrophilen im frühen Stadium der Erkrankung [25, 27], und es wird eine systemische Aktivierung der neutrophilen Granulozyten als Ursache der Lungenschädigung angenommen [28]. Nach Aktivierung bleiben sie am Endothel der Kapillaren der Lungenstrombahn haften

[29], 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 [16]. Der weitere Verlauf ist gekennzeichnet durch den Einstrom proteinreicher Ödemflüssigkeit in die Alveolen als Folge einer erhöhten Permeabilität der alveolär-kapillären Schranke [30]. 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 [31, 32]. Da diese Zellen auch für die Produktion von Surfactant verantwortlich sind, wird durch ihre Schädigung die Produktion dieses wichtigen Faktors vermindert [33]. 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 [34].

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 [35]. Relativ gesunde Lungenareale können überdehnt werden, und es kann auch dort zur Ausbildung eines Ödems kommen [36, 37]. Diese Erkenntnisse haben zu der Entwicklung der heute üblichen protektiven Beatmungsstrategien geführt.

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 alveolären Totraum und einem weiteren Abfall der pulmonalen Compliance [24, 25]. Fibrosierung und Okklusion kleiner Gefäße der pulmonalen Strombahn können zu schwerer pulmonal-arterieller Hypertonie und in der Folge zum Rechtsherzversagen führen [38]. Im Computertomogramm finden sich diffuse interstitielle Trübungen und Bullae [21], histologisch zeigt sich eine Fibrose mit Entzündungszellen und eine partielle Resolution des Ödems [24, 26].

Die Erholungsphase ist durch die allmähliche Verbesserung der Hypoxämie und der Lungencompliance gekennzeichnet. Bei Ausheilung lösen sich typischerweise die radiologischen Auffälligkeiten im Verlauf auf [7].

#### 1.1.4. PRÄDISPONIERENDE ERKRANKUNGEN UND RISIKOFAKTOREN

Die prädisponierenden Erkrankungen für ALI und ARDS können unterteilt werden in direkte Lungenschädigungen, z.B. 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. Tabelle 2

Tabelle 2. Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS [3].	
DIREKTE LUNGENSCHÄDIGUNG	INDIREKTE LUNGENSCHÄDIGUNG
<b>Häufig</b> Pneumonie Aspiration von Mageninhalt	<b>Häufig</b> Sepsis Schweres Trauma mit Schock und Massivtransfusion
<b>Selten</b> Lungenkontusion Fettembolie Beinaheertrinken Reperfusionslungenödem nach Lungentransplantation oder pulmonaler Embolektomie	<b>Selten</b> Kardiopulmonaler Bypass Medikamentenüberdosierung Akute Pankreatitis Transfusion von Blutprodukten

fasst einige der wichtigen Risikofaktoren für ein ARDS zusammen. Die Inzidenz eines ARDS ist hierbei am höchsten (41%) in der Gruppe der Patienten mit Sepsissyndrom [39]. Darüber hinaus erhöht das zeitgleiche Auftreten multipler prädisponierender Faktoren das Risiko, ein ARDS zu entwickeln [40].

#### 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 [7]. 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 [41-44]. 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. In Tabelle 3 sind drei aktuelle Studien aus den Vereinigten Staaten, Skandinavien und Australien gegenübergestellt [45-47].

<b>Tabelle 3. Vergleich aktueller Studien zur Inzidenz von ALI und ARDS [10, 43-44].</b>			
	<b>VEREINIGTE STAATEN</b>	<b>SKANDINAVIEN</b>	<b>AUSTRALIEN</b>
Inzidenz der Acute lung injury (Fälle pro 100.000 Personenjahre)	78,9	17,9	34
Inzidenz des Acute respiratory distress syndrome (Fälle pro 100.000 Personenjahre)	58,4	13,8	22
Beobachtungszeitraum	12 Monate (1999-2000)	2 Monate (1997)	2 Monate (1999)
Mortalitätsrate* bei ALI [%]	38,5	41,4	32
Mortalitätsrate* bei ARDS [%]	41,1	41,2	34

\* Mortalitätsrate definiert als Krankenhausmortalität für Vereinigte Staaten, 90-Tages-Mortalität für Skandinavien und 28-Tages-Mortalität für Australien

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 [48].

## **1.2. THERAPIE DES ARDS**

Bei der Behandlung des schweren akuten Lungenversagens des Erwachsenen (ARDS) konnten in den vergangenen Jahren interessante und vielversprechende neue Therapieansätze entwickelt und zum Teil auch in die klinische Praxis integriert werden. Diese Strategien umfassen neben der Therapie der Grundkrankheit im Wesentlichen den Einsatz optimierter Beatmungsstrategien, Lagerungstherapie, pharmakologische Intervention sowie bei schwersten Fällen die pumpengetriebene extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung (pECLA/ iLA).

### 1.2.1. BEATMUNGSSTRATEGIEN

Der wichtigste Pfeiler in der modernen ARDS-Therapie ist sicherlich die Wahl einer geeigneten Beatmungsstrategie. Aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen kommt es neben einer gestörten Lungenmechanik auch zu einem schwer gestörten Ventilations-Perfusions-Verhältnis, so dass in Folge einer lebensbedrohlichen Gasaustauschstörung eine Beatmung des Patienten nötig wird. Sowohl durch hohe Tidalvolumina, als auch durch hohe Beatmungsspitzen drücke, kann es dabei zu einem additiven, belastungsinduzierten Lungenschaden (*ventilator-induced lung-injury*; VILI) [36] kommen, der mit einer vermehrten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen einhergeht [49].

In den vergangenen Jahren wurden deshalb Konzepte entwickelt, um durch verringerte Atemzugvolumina und reduzierte Beatmungsspitzen drücke eine so genannte lungenprotektive Beatmung zu erzielen, wobei erhöhte Kohlendioxidkonzentrationen in Kauf genommen werden (permissive Hyperkapnie). Ein positiver Effekt dieser Maßnahmen auf das Überleben konnte in zwei randomisierten klinischen Studien dargestellt werden [50, 51]. Darüber hinaus zeigte sich schon früh, dass durch positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) [5], 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 [51].

Weiterhin konnten Putensen et al. zeigen, dass eine Integration von Spontanatmung in druckkontrollierte Beatmungsformen (APRV, BIPAP) sowohl die Oxygenierung, als auch die Ventilations-Perfusionsverteilung zu verbessern vermag [52].

Keine eindeutigen Ergebnisse liegen bisher für den Einsatz von Rekrutierungsmanövern zur Wiedereröffnung kollabierter Lungenareale durch kurzzeitige Erhöhung des intrapulmonalen Drucks („Open-lung“-Konzept nach Lachman [53]) vor. In einer prospektiven Studie ergab der Einsatz von Rekrutierungsmanövern bei ARDS-Patienten mit protektiver Beatmung und hohem PEEP keine signifikante Verbesserung der Oxygenierung [54]. Außerdem zeigen verschiedene Studien widersprüchliche Ergebnisse, so dass insgesamt noch keine Empfehlung gegeben werden kann.

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 [55]. Nach diesen vielversprechenden Ergebnissen muss die Wirksamkeit der Hochfrequenzoszillationsventilation in weiteren Studien mit großer Patientenzahl untersucht werden; eine allgemeine Empfehlung kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gegeben werden.

Eine weitere, experimentelle Therapieoption ist die partielle Flüssigkeitsbeatmung (PLV). Perfluorokarbone mit einer hohen Löslichkeit für  $O_2$  und  $CO_2$  werden über die Trachea in die Lunge instilliert, wodurch die funktionelle Residualkapazität durch Rekrutierung von Lungenarealen vergrößert und die Oxygenierung verbessert werden soll. Bislang konnte jedoch nur in tierexperimentellen Studien bei experimentell geschädigten Lungen eine Verbesserung der Oxygenierung und Lungenmechanik gezeigt werden [56, 57]. Eine erste prospektiv randomisierte Studie konnte diesen Effekt bei ARDS-Patienten unter gleichzeitiger lungenprotektiver Beatmung nicht reproduzieren und kein signifikant verbessertes Outcome für die partielle Flüssigkeitsbeatmung zeigen [58].

### **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 [59]. Nach mehreren unkontrollierten Studien, die eine Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses ( $V_A/Q$ ) mit konsekutiver Optimierung der Oxygenierung bei ca. 75% der Patienten zeigten [60-63], konnte dann auch in einer großen prospektiv randomisierten Studie dieser positive Effekt dargestellt und eine tendenziell verringerte Letalität unter Bauchlagerung gezeigt werden [64]. Die daraus resultierende Empfehlung zur Anwendung bezieht sich jedoch nur auf Patienten mit schwerem ARDS. Zum prophylaktischen Einsatz bei ALI kann die Bauchlagerung aufgrund der Studienergebnisse nicht empfohlen werden [65].

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 [66, 67], eine randomisierte Studie mit 26 ARDS-Patienten zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede in Gasaustausch und Perfusion zwischen der Rotationstherapie und Bauchlagerung [68].

### **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 [69]. Es wurden mehrere prospektiv randomisierte Studien durchgeführt, die jedoch außer einer zeitlich begrenzten Verbesserung der Oxygenierung keinen konstanten signifikant-positiven Einfluss der NO-Therapie auf Outcome und Letalität zeigen konnten.

Aufgrund mehrerer negativer Grad-I-Studien kann der generelle Einsatz inhalativer NO-Therapie bei akutem Lungenversagen nicht empfohlen werden. 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<sub>2</sub>) bei ARDS zu Grunde [70, 71]. Der Stellenwert der Vasodilatoren 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. Physiologischerweise reduziert Surfactant die Oberflächenspannung, womit das Kollabieren der Alveolen verhindert wird, und hat darüber hinaus immunmodulierende Eigenschaften. Bei ARDS kommt es neben anderen pathophysiologischen Veränderungen zu einer massiven Beeinträchtigung des Surfactantsystems, was wiederum die Entwicklung und Ausprägung der Lungenschädigung fördern kann [72]. Verschiedene Studien, die versucht haben, durch die endotracheale bzw. bronchoskopische Gabe von Surfactantpräparaten die Homöostase bei ARDS wiederherzustellen, haben insgesamt widersprüchliche Ergebnisse erbracht. Nachdem einige Studien eine Verbesserung der Oxygenierung [73, 74] und andere eine tendenzielle



Reduktion der Letalität unter Surfactant-Gabe ergaben [75], konnten daraufhin folgende große prospektiv randomisierte Studien kein signifikant verbessertes Outcome zeigen [76]. Der Effekt des Einsatzes von Glukokortikoiden bei ARDS ist weiterhin umstritten und muss differenziert betrachtet werden: In älteren, großen Studien wurde der Effekt früher, hochdosierter Glukokortikoidgaben 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 [77-80]. Ein Einsatz von niedrig dosierten Glukokortikoiden in der späten fibroproliferativen Phase des ARDS wurde aufgrund der Ergebnisse einer kleinen prospektiv randomisierten Studie befürwortet [81]. Meduri et al. fanden in einer Meta-Analyse von 5 aktuellen Studien eine signifikante Verbesserung wesentlicher Outcome-Parameter, sowie einen Überlebensvorteil durch längerfristige Glukocortikoidgaben bei Beginn der Therapie vor dem 14 Tag nach ARDS-Beginn [82].

#### **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 [83]. Das Konzept besteht in der Kanülierung großer Venen und der pumpengetriebenen Perfusion des Blutes durch extrakorporale Membranoxygenatoren. Moderne Pumpen bieten einen Blutfluss von ca. 4 l/min und ermöglichen somit eine effiziente Oxygenierung und Kohlendioxidelimination [84].

Die Idee des extrakorporalen Gasaustausches basiert auf den Erfahrungen der Herz- Lungen-Maschine [85, 86]. 1972 wurde ein extrakorporales Lungenersatzverfahren erstmalig bei einem jungen Polytrauma-Patienten erfolgreich eingesetzt [87].

Die vielversprechende Idee des extrakorporalen Gasaustausches bei ARDS wurde durch die Ergebnisse zweier kleinerer prospektiv randomisierter Studien zunächst in Frage gestellt. So ergab eine erste multizentrische Studie mit 90 Patienten, die den Einsatz der veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bei ARDS untersuchte, eine

Letalität von über 90% [88]. 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. Hauptkritikpunkte aus heutiger Sicht waren die weiterhin unveränderte Beatmung mit hohen Atemwegsdrücken (Gefahr von VILI), die veno-arterielle Kanülierung mit konsekutiver Minderperfusion der Lunge, die Begrenzung der ECMO-Therapie auf maximal fünf Tage, sowie der hohe Blutverlust aufgrund der hochdosierten Heparinisierung. Nach positiven Ergebnissen in einer unkontrollierten Untersuchung [89], 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 veno-venöser ECMO therapierten Gruppe zu erkennen [90]. Als ursächlich hierfür wurden zu hohe und unkontrollierte Beatmungsdrücke [91, 92] und der relativ geringe extrakorporale Blutfluss diskutiert, welcher zur Vermeidung einer Hypoxämie nicht immer ausreichend war. Zusätzlich bestand auch hier das Problem hoher Blutverluste durch die systemische Heparinisierung. [93]. 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 [94-98].

Der zentrale Vorteil der ECMO-Therapie basiert auf der Überlegung, mit Hilfe der extrakorporalen Oxygenierung und Decarboxylierung eine möglichst lungenprotektive Beatmung ohne Rücksicht auf den pulmonalen Gasaustausch durchführen zu können. Durch Optimierung der Einschlusskriterien und Anpassung der Beatmungsverfahren konnten in der Folge in einer Reihe von Fallstudien nach ECMO-Therapie Überlebensraten über 50% erzielt werden [99-101].

Jedoch ist der Einsatz derzeit verwendeter Systeme weiterhin mit einer Reihe potentiell 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 [102].

### 1.3. iLA (PECLA)

Um den personellen und apparativen Aufwand der ECMO-Verfahren mit den daraus resultierenden Kosten zu senken, sowie das erhebliche Nebenwirkungsprofil zu minimieren, wurde am Universitätsklinikum Regensburg von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe ein interventionelles extrakorporales Lungenunterstützungssystem (iLA = pECLA) entwickelt, das auf einem arteriovenösen Shunt basiert. Somit kann auf den Einsatz einer Pumpe verzichtet werden und das System bedarf mit Ausnahme einer O<sub>2</sub>-Zuleitung keiner weiteren Substrat- oder Energiezufuhr [103, 104].

#### 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

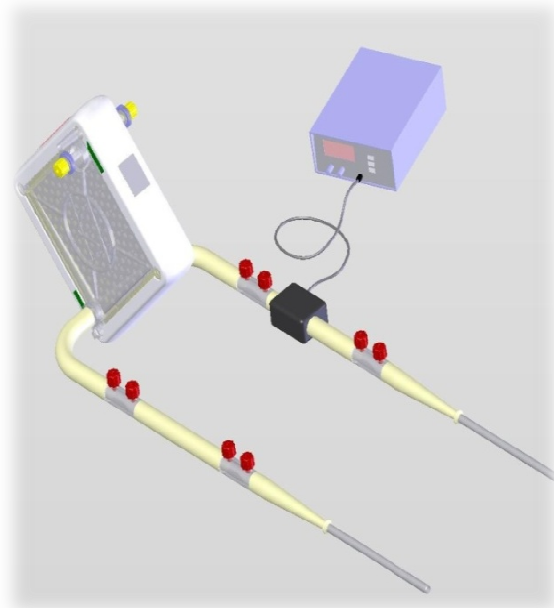


Abbildung 2: iLA-Schema

entsprechenden Vene (meist Arteria femoralis und Vena femoralis der Gegenseite) eine Flussrate von 1,0 – 2,5 l/min erzeugt werden kann, die abhängig vom mittleren arteriellen Druck (Minimum:  $\geq 80$  mmHg) und der gewählten Kanülengröße ist. Der Membranoxygenator zeichnet sich dabei durch einen sehr geringen Widerstand in Relation zur Blutströmung (maximaler Druckabfall im Arbeitsbereich: 7 mmHg) aus, der ebenso wie der längerfristige Einsatz des Systems durch eine neuartige plasmaleckresistente Diffusionsmembran aus Poly(-4-methyl-1-

penten) ermöglicht wird, die eine Gasaustauschfläche von insgesamt 1,3 m<sup>2</sup> bietet (O<sub>2</sub>-Fluss 10 – 12 l/min) [105]. Um die Hämokompatibilität zu gewährleisten, ist das System vollständig mit hochmolekularem Heparin (Liquemin®, Hoffmann LaRoche) beschichtet (Beschichtungsmethode Bioline Coating®, Jostra AG). Als Folge und in Verbindung mit dem 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. Vor der Punktion und Einbringung der Kanülen in Seldinger-Technik werden die Durchmesser der femoralen Gefäße mittels Ultraschall bestimmt und eine Kanüle adäquater Größe ausgewählt, deren Querschnitt mindestens 20% kleiner als der des kanülierten arteriellen



Implantation des iLA-Systems

Gefäßes zu wählen ist, um eine konsekutive Minderperfusion und Ischämie der Extremität möglichst zu vermeiden. Seit 2004 wurde die maximale arterielle Kanülengröße aufgrund der Ischämie-Problematik auf  $\leq 17$  French limitiert, woraus jedoch auch eine Reduktion des maximalen Blutflusses über das LAD sowie eine konsekutive Restriktion der oxygenatorischen Wirkung der iLA resultiert.

Vor Konnektion und Freigabe des arterio-venösen Bypasses wird das System mit einer kristalloiden oder kolloiden Lösung gefüllt und damit komplett entlüftet. Zur Funktionskontrolle des generierten Blutflusses wird ein Überwachungsmonitor eingesetzt, der mittels Ultraschalltechnik kontinuierlich den Blutfluss durch das extrakorporale System misst (NovaFlow® Monitor, NovaLung Hechingen) [105].

### 1.3.2. EINSATZGEBIETE

Das System kommt bei Patienten mit schwerstem akutem Lungenversagen zum Einsatz, das durch eine deutliche  $\text{CO}_2$ -Retention mit nicht zu korrigierender Azidose ( $\text{pH} < 7,2$ ), meist in Verbindung mit einer schweren Hypoxämie ( $\text{p}_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ -Ratio  $< 100\text{mmHg}$ ), charakterisiert ist. Bei  $> 80\%$  der Patienten führte die pECLA-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 [84, 102].

### **1.3.3. VORTEILE DES SYSTEMS**

Das Einsatzgebiet der iLA liegt somit vor allem in der effizienten CO<sub>2</sub>-Eliminierung. Eine apparative Beatmung des Patienten bleibt aufgrund der moderaten Verbesserung der Oxygenierung notwendig, jedoch wird eine Entkoppelung von Oxygenierung und Ventilation möglich, so dass die Einstellung der Beatmung nahezu vollständig unter Oxygenierungsgesichtspunkten modifiziert werden kann. Als Folge ist eine Reduktion der Invasivität der Beatmung möglich, das heißt, eine Reduktion von F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>, Tidalvolumen und Spitzendruck oder eine Reduktion der Atemfrequenz werden möglich, um die Lunge zu schonen und einen belastungsinduzierten Schaden (VILI) zu verringern [102].

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 Einsatz der iLA ist also vor allem für Patienten mit moderater Einschränkung der Oxygenierung bei gleichzeitig ausgeprägter Hyperkapnie zu empfehlen, die unter Ausschöpfung der konservativen Therapieoptionen nicht beherrschbar ist und zu einer vital bedrohlichen Azidose aggraviert.

Ein Vorteil ist dabei der geringe Einfluss des Systems auf die hämodynamische Stabilität des Patienten: Reng et al. fanden eine maximal notwendige Katecholaminsteigerung von 5% [103]. 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 [103]. Dies gilt insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen eines Schädelhirntraumas, da mit dem iLA-Verfahren auf Grund der hocheffizienten CO<sub>2</sub>-Elimination das Problem widerstreitender Konzepte (lungenprotektive „permissive“ Hyperkapnie versus zerebroprotektive Normokapnie) in der Therapie dieser Patienten gelöst werden kann [106]. Darüber hinaus ist

das System, wie bereits erwähnt, im Vergleich zur ECMO kostengünstiger, erleichtert das Patientenhandling und zeichnet sich durch einen geringeren personellen und apparativen Aufwand aus. In diesem Zusammenhang hat sich der iLA-Einsatz auf Grund des geringen technischen Aufwandes auch gerade beim Transport kritisch kranker ARDS-Patienten bewährt [107].

#### **1.3.4. KONTRAINDIKATIONEN UND MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN**

Die wesentliche Kontraindikation für die Anwendung der iLA sind ein akutes Schocksyndrom bzw. eine ausgeprägte Kreislaufdepression, da für die Funktion des Systems eine stabile Kreislaufsituation mit einem mittleren arteriellen Druck  $\geq 80$  mmHg essentiell ist. Die kontinuierliche Infusion vasoaktiver Substanzen stellt nach Bein et al. keine generelle Kontraindikation dar [108], in diesen Fällen sollte die individuelle hämodynamische Situation und insbesondere die Pumpleistung des Herzens beurteilt werden.

In der Anfangsphase des iLA-Einsatzes in Regensburg war die Gefahr einer Kanülenthrombose ein wesentliches Problem, eine Komplikation, die durch spiralverstärkte neue Kanülen ohne seitliche Öffnung behoben werden konnte.

In einer retrospektiven Analyse fanden Bein et al. eine Komplikationsrate von 24,4% überwiegend bedingt durch transiente Ischämien der unteren Extremität der arteriell kanülierten Seite, so dass der Durchmesser der arteriell implantierten Kanülen seit 2004 von vormals maximal 21 auf  $\leq 17$  French reduziert wurde [108]. Daneben sollte aufgrund dieser Problematik die Durchblutungssituation auf der arteriell punktierten Seite stets mit Hilfe eines Pulsoxymeters am Fuß, regelmäßiger klinischer Untersuchung und Perfusionskontrolle mittels Dopplersonographie überwacht werden. Mit den vorgestellten Maßnahmen konnte seither eine eindrucksvolle Reduktion der Komplikationsrate erreicht werden. 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.

Insgesamt zeichnet sich die iLA-Therapie somit im Vergleich zur ECMO durch ein günstigeres Nebenwirkungs-/Komplikationsprofil bei geringerer Anzahl wichtiger Kontraindikationen aus. Nichtsdestotrotz bleibt der Einsatz beim schwersten akuten Lungenversagen durch die geringere oxygenatorische Potenz des Systems limitiert.

<b>Therapiemaßnahmen</b>	<b>Stufe der Empfehlung</b>
<b>PEEP</b>	C
<b>Lungenprotektive Beatmung</b>	A
<b>Rekrutierungsmanöver</b>	Keine Empfehlung
<b>Integration von Spontanatmung</b>	C
<b>Seitengetrennte Beatmung</b>	E
<b>Hochfrequenzbeatmung</b>	Noch keine Empfehlung
<b>Partielle Flüssigkeitsbeatmung</b>	Noch keine Empfehlung
<b>intermittierende Bauchlagerung</b>	C
<b>kontinuierliche Rotation</b>	E
<b>ECMO/iLA</b>	E bei schwerstem ARDS
<b>Inhalierendes Stickstoffmonoxid</b>	C bei schwerstem ARDS
<b>Aerosolisiertes Prostazyklin</b>	Keine Empfehlung
<b>Surfactant</b>	Keine Empfehlung
<b>Glukokortikoide</b>	C – niedrigdosiert in Spätphase
<b>Antioxidantien</b>	C

**Tabelle 4:** Überblick ARDS-Therapie nach Kopp et al. [109]

#### 1.4. OUTCOME

Die Letalität des ARDS ist weiterhin hoch. Auch neuere Studien aus den USA und Europa, darunter große Multicenterstudien, berichten über Letalitätsraten von über 50% [110-112]. In den letzten Jahren beginnt sich ein Trend zu verbesserten Überlebensraten abzuzeichnen [113, 114]. Auch Milberg et al. beobachteten an ihrer Klinik eine signifikante Verbesserung der Überlebensraten von ARDS-Patienten innerhalb von 10 Jahren (Überlebensrate gestiegen von 46% im Jahr 1983 auf 64% im Jahr 1993) [115]. Ein direkter Vergleich der aktuellen Letalitätsraten mit denen aus früheren Jahre ist nur begrenzt möglich, reflektieren diese doch auch Unterschiede in der verwendeten ARDS-Definition (vereinheitlichte Diagnosekriterien erst seit 1994 [6, 116]), dem Studiendesign, den jeweiligen Patientenkollektiven und den angewendeten Therapie-Regimen. Die derzeit zu erwartende Sterblichkeit des ARDS insgesamt liegt etwa zwischen 30 und 40% [7].

Aktuelle Studien zur Mortalität bei schwerstem ARDS unter ECMO-Therapie zeigten Überlebensraten zwischen 52 und 55 % [117, 118].

Die aktuellen Daten zur Mortalität unter iLA-Therapie im UKR-Kollektiv werden im Rahmen der Dissertation von Herrn Philipp Schuster besprochen und diskutiert [119]. Bein et al. gaben hier in ihrem Erfahrungsbericht über die ersten 90 Einsätze der neuen Methode eine Mortalität von 58,8 % an [84].

Bezüglich der Lungenfunktion nach ARDS wird allgemein von einer relativ raschen Verbesserung der Parameter innerhalb der ersten 6 bis 12 Monate ausgegangen, wobei jedoch ausgeprägte Resteinschränkungen bei einer Mehrheit der Patienten auch nach Jahren persistieren [120-122].

Die Lebensqualität von ARDS-Überlebenden ist in den ersten Monaten nach der Intensivtherapie in allen Bereichen stark eingeschränkt [123, 124], dies gilt insbesondere für Patienten nach schwerstem ARDS und ECMO-Einsatz [125].

Auch auf dem Gebiet der Lebensqualität wird eine deutliche Abnahme der Einschränkungen innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre nach ARDS und Intensivtherapie beschrieben [123, 124]. Dennoch zeigen die Studien auch nach vielen Jahren noch anhaltende, starke Abweichungen von der Norm [122].



## 1.5. STUDIENZIEL

Überlegungen zur Qualität medizinischen Handelns finden in den vergangenen Jahren zunehmendes Interesse, wobei der primäre Beurteilungsmaßstab für die medizinische Leistung unter anderem der Gesundheitszustand des Patienten nach Beendigung der Behandlung ist.

Zwischen 1997 und 2007 wurden mit mehr als 150 iLA-Implantationen am Universitätsklinikum Regensburg weltweit die meisten ARDS-Patienten mit diesem neuen Therapieverfahren behandelt [108]. Informationen über die langfristige Lebensqualität der überlebenden Patienten liegen bislang nicht vor.

Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit der Gesundheitszustand der Patienten, sowie ihre Lebensqualität als Langzeitüberlebende nach ARDS und iLA-Therapie analysiert. Gerade bei neuen Methoden, die als „ultima ratio“ in der Therapie akut schwerstkranker Patienten eingesetzt werden, bleibt die Notwendigkeit einer weitergehenden Bewertung des Behandlungsergebnisses mit einer genauen Dokumentation der von Langzeitüberlebenden wiedererlangten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In einer Reihe von Studien wurden bereits Langzeitoutcome und Lebensqualität bei konventionell behandelten ARDS-Patienten [110, 120, 122-124, 126-128] sowie nach schwerem akutem Lungenversagen und ECMO-Therapie [125] untersucht. Eine entsprechende Analyse der Patienten nach ARDS und iLA-Therapie erfolgte bislang weltweit noch nicht. Erste Untersuchungen von Bein et al. [84, 102] beschreiben die Durchführbarkeit der Methode sowie die Krankenhausmortalität.

Dies ist die erste Arbeit mit dem Ziel einer umfassenden Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten, die bei schwerstem ARDS mittels iLA behandelt wurden.

Hierbei sollen durch Analyse von Anamnese, körperlicher Untersuchung und den Ergebnissen von Lungenfunktionsmessung, 6-Minuten-Gehtest, Abdomensonographie und Laborwertkontrollen die möglichen Ursachen einer eingeschränkten Lebensqualität nach ARDS und iLA identifiziert und gewertet werden.

In Verbindung mit dieser Arbeit wurde zeitgleich von Herrn Philipp Schuster eine Dissertation zum Überleben sowie zur Untersuchung der Lungen- und Leberfunktion im Langzeitverlauf nach ARDS und iLA-Therapie durchgeführt und eingereicht.

---

## 2. MATERIAL/PATIENTEN UND METHODEN

---

### 2.1. PATIENTENKOLLEKTIV DER NACHUNTERSUCHUNG

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. 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 [46, 98, 123, 126, 129-131].

Die iLA-Implantation erfolgte auf Intensivstationen unterschiedlicher Disziplinen (internistisch, operativ, anästhesiologisch), sowie in auswärtigen Kliniken mit nachfolgendem Transport an das Universitätsklinikum Regensburg.

#### 2.1.1. EINSCHLUSSKRITERIEN

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde im Jahre 2007 der Versuch unternommen, die 43 ARDS-Patienten, die in den vergangenen 11 Jahren am Universitätsklinikum Regensburg erfolgreich mittels iLA-Therapie behandelt und von Intensivstation entlassen wurden, zu kontaktieren.

6 Patienten waren im weiteren Langzeitverlauf verstorben. Häufigste Todesursache waren dabei Malignome und andere chronische Erkrankungen, jedoch keine unmittelbaren Folgen der Lungenschädigung im Rahmen des ARDS.

3 Patienten wurden aufgrund ihres Alters von weniger als 16 Jahren von der Studie ausgeschlossen. 2 weitere Patienten konnten aufgrund schwerster neurologischer Schäden infolge Schädelhirntraumas nicht befragt/nachuntersucht werden.

Insgesamt konnten 32 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

### 2.1.2. KONTAKTAUFNAHME UND STUDIENTEILNAHME

Zuerst wurde versucht, diese 32 Patienten telefonisch zu kontaktieren. War dies nicht möglich, wurde deutschlandweit ein etwaiger neuer Telefonanschluss gesucht. Falls auch dieses Verfahren fehlschlug, wurde versucht, über die zuletzt angegebenen Adressen in Briefkontakt mit den Patienten zu treten.

Darauf folgte als letzte Option die Kontaktaufnahme mit den jeweiligen Hausärzten der bisher nicht erreichten Patienten.

3 Langzeitüberlebende nach ARDS konnten trotz intensiver Bemühungen infolge Umzuges nicht aufgefunden werden.

Ein weiterer Patient lehnte die Teilnahme an der weiterführenden Untersuchung und Befragung ab, so dass sich die schließlich untersuchte Stichprobe der Studie aus insgesamt 28 langzeitüberlebenden Patienten nach ARDS und iLA-Therapie zusammensetzte.

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 war bei allen 28 Patienten möglich.

Abbildung 4 zeigt den Prozess der Patientenauswahl ausgehend von der 2007 identifizierten Kohorte.

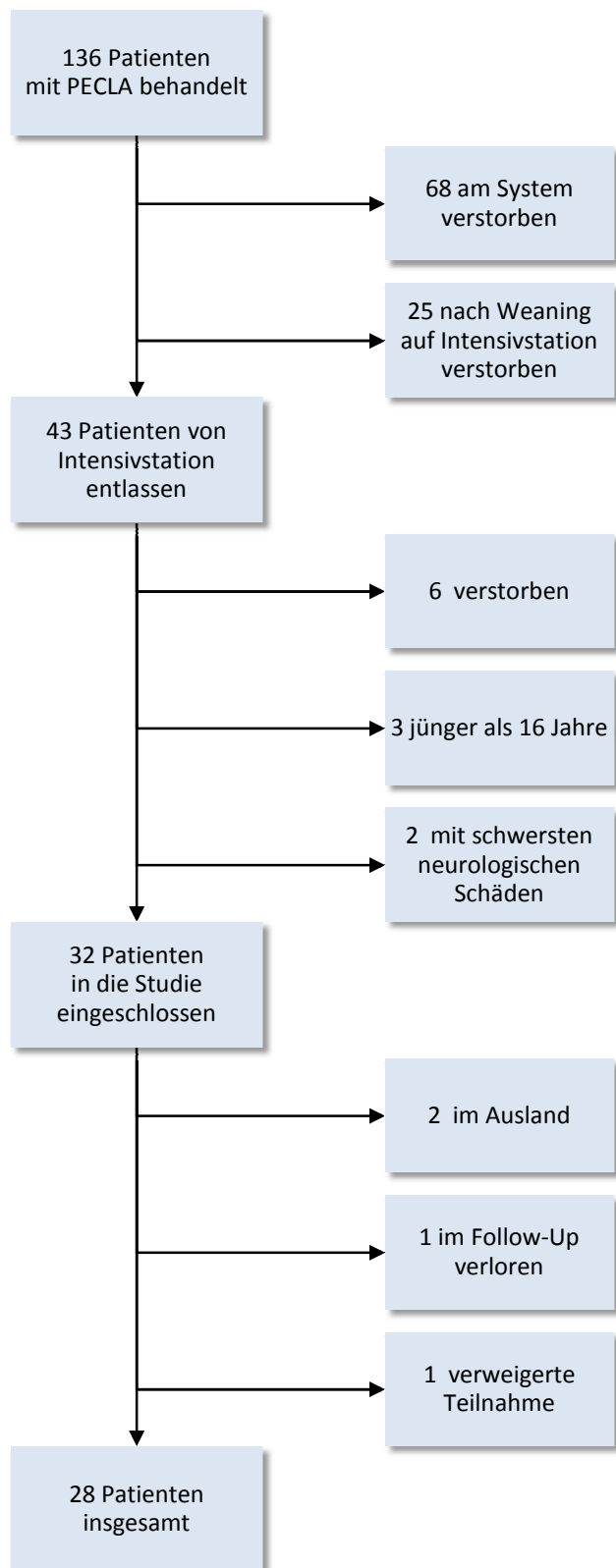


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Patientenauswahl der endgültigen Studienkohorte

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

### 2.1.3. PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Tabelle 5 zeigt die wichtigsten Parameter der intensivmedizinischen Behandlung in Bezug auf bzw. zum Zeitpunkt der iLA-Implantation als Übersicht für das gesamte Kollektiv der nachuntersuchten Patienten. Im Anhang werden diese Daten auch individuell für jeden Patienten angegeben.

Die überwiegenden Ursachen für die Entwicklung eines ARDS in unserem Kollektiv waren Polytrauma und Pneumonien sowie z.n. ausgedehnten Operationen, Sepsis und Pankreatitis. Häufigste Todesursache unter iLA-Therapie waren ein Multiorganversagen im Rahmen der Grunderkrankung, oder ein nach iLA-Anlage neu aufgetretenes, therapie-refraktäres Schocksyndrom.

## 2.2. DURCHFÜHRUNG DER NACHUNTERSUCHUNGEN

### 2.2.1. FRAGEBÖGEN ZUR ANALYSE DER GESUNDHEITSBEZOGENEN LEBENSQUALITÄT

Um die individuelle Lebensqualität der einzelnen Patienten in ihren unterschiedlichen Dimensionen möglichst ganzheitlich zu erfassen, wurden vier verschiedene international anerkannte Selbstbeurteilungs-Fragebögen an die Patienten versandt: der SF-36 und der EQ-5D zur Erfassung der allgemeinen Lebensqualität sowie der physischen und psychischen Alltagsfähigkeiten der Patienten, der St. George's Respiratory Questionnaire zur Erfassung der lungenerkrankungs-spezifischen Lebensqualität und der PHQ-D zur orientierenden Erfassung möglicher emotionaler Störungen.

<b>Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>	<b>Kurzbeschreibung</b>
<b>Short Form-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)</b>	generic instrument mit insgesamt 36 Fragen; Auswertung in 8 Items und 2 Summenscores zur Einschätzung der Lebensqualität
<b>EuroQuol-5 Dimensionen (EQ-5D)</b>	Einfaches generic instrument mit 5 Items und einer visuellen Analogskala
<b>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</b>	Lungenerkrankungs-spezifischer Fragebogen mit insgesamt 50 Fragen; Auswertung in 3 Items und einem Summenscore
<b>Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D) Kurzform</b>	Instrument zum Screening, zur Diagnose, zur Schweregradbeurteilung sowie zur Verlaufsmessung von psychischen Störungen

Tabella6: Überblick verwendeter Quality of life-Tools

### **2.2.1.1. SHORT FORM-36 FRAGEBOGEN ZUM GESUNDHEITZUSTAND (SF-36)**

Der "SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand" ist die deutsche Version des "Short-form 36 (SF-36) health questionnaire", der im Original für den angloamerikanischen Sprachraum im Rahmen der Medical Outcome Study entwickelt wurde [132, 133]. Die Übersetzung ins Deutsche wurde von Bullinger und Kollegen nach den Richtlinien des International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project [134-136] durchgeführt. Der SF-36 Fragebogen ist psychometrisch getestet, d.h. auf Reliabilität, Validität und Sensitivität geprüft und normiert. Das ursprünglich sehr umfangreiche Instrument wurde bis heute auf 36 Fragen reduziert, wobei die wesentlichen Parameter zur Erfassung des psychischen, physischen und sozialen Wohlbefindens selektiert wurden. Der SF-36 generiert eine subjektive Beurteilung der eigenen Befindlichkeit und der eigenen „Funktionsfähigkeit“ durch den Patienten [137].

#### **Anwendungsbereiche**

Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument, ein so genanntes generic instrument. Er wurde bereits bei über 130 Erkrankungen angewendet und es liegen mehrere große internationale ARDS-Studien vor, in denen der SF-36 als Messinstrument eingesetzt wurde [114, 122-124, 126, 138].

Der SF-36 Fragebogen ist aufgrund seiner psychometrischen Qualität und seiner vielfältigen Einsatzmöglichkeiten heute international anerkannt, weit verbreitet und zählt zu den Standardinstrumenten der Lebensqualitätserfassung [139].

#### **Aufbau und Auswertung**

Der Bogen existiert als Selbst- und Fremdbeurteilungsfragebogen. In der vorliegenden Studie wurde die Version zur Selbstbeurteilung verwendet. Der SF-36 besteht aus 36 einzelnen Fragen (Items), die entweder binär (ja - nein) oder auf 4- bis 6-stufigen Skalen beantwortet werden. Die 36 Items werden zu 8 Skalen der subjektiven Gesundheit zusammengefasst. Lediglich die Frage nach der Veränderung des Gesundheitszustands (Item 2) wird nicht mit in die folgenden 8 Skalen einbezogen: Körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden.



<b>SF-36 Item</b>	<b>Itemdefinitionen</b>
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit</b>	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten beeinträchtigt
<b>Körperliche Rollenfunktion</b>	Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit und andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt
<b>Körperliche Schmerzen</b>	Intensität und Einfluss der Schmerzen auf das Alltagsleben
<b>Allgemeine Gesundheit</b>	Persönliche Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes
<b>Vitalität</b>	Sich energiegeladen fühlen versus müde und abgeschlagen sein
<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	Ausmaß, in dem körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
<b>Emotionale Rollenfunktion</b>	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen
<b>Psychische Gesundheit</b>	Allgemeines psychisches Wohlbefinden und Gestimmtheit
<b>Körperlicher Summenscore</b>	Summenscore, der als Dimension der körperlichen Gesundheit interpretiert werden kann
<b>Psychischer Summenscore</b>	Summenscore, der als Dimension der psychischen Gesundheit interpretiert werden kann

**Tabella 7:** Kategorien und Scores des SF-36

Zur Auswertung werden die Itemrohwerthe ggf. umkodiert und rekaliibriert und dann zu den Skalenrohwerthen aufsummiert. Abschließend werden die Skalenrohwerthe transformiert in Werte zwischen 0 und 100. Hohe Skalenwerte entsprechen dabei einem besseren Lebensqualitätszustand.

Durch die Transformation werden zum einen der Vergleich der Skalen untereinander und andererseits der Vergleich zwischen verschiedenen Patientenkollektiven möglich. Der

Vergleich der untersuchten Population zur jeweiligen Normpopulation ist durch die Berechnung von z-Werten für die einzelnen Skalen möglich:

$$z - \text{Wert} = \frac{(\text{arithmet. Mittel der Studienpopulation} - \text{arithmet. Mittel der Normpopulation})}{\text{Standardabweichung der Normpopulation}}$$

Das Vorzeichen des z-Werts spiegelt die Richtung und der Betrag die Größe der Abweichungen der Studienpopulation von der Normpopulation wieder.

Weiterhin können die 8 Skalen zu 2 großen Summenskalen zusammengefasst werden: der körperlichen und der psychischen Summenskala. Nach Transformation ergeben die Summenskalen eine Verteilung mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10. Auf der Ebene der Summenskalen ist der Vergleich zwischen verschiedenen Studienkollektiven möglich [140].

### **2.2.1.2. EUROQUOL-5 DIMENSIONEN (EQ-5D)**

Der *EQ-5D* wurde von der EuroQol-Gruppe seit 1987 als ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Beschreibung und Untersuchung von gesundheitsbezogener Lebensqualität entwickelt und ist seit 1990 im Einsatz [141]. Der Entwurf des EQ-5D erfolgte unter der Zielsetzung, ein einfaches Instrument zum begleitenden Einsatz einer detaillierten Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einem krankheitsspezifischen Instrument zu entwerfen. Der EQ-5D ist mittlerweile in über 60 Sprachen übersetzt worden und hat sich in vielen Studien bewährt [142].

Er ist psychometrisch getestet, d.h. auf Reliabilität, Validität und Sensitivität geprüft und normiert, und es liegen Referenzwerte für die deutsche Bevölkerung vor [143].

<b>EQ-5D-Item</b>	<b>Itemdefinitionen</b>
<b>Beweglichkeit/Mobilität</b>	Ausmaß, in dem die alltägliche Beweglichkeit/Mobilität beeinträchtigt ist
<b>Für sich selbst sorgen</b>	Intensität und Einfluss von Problemen, welche die Möglichkeit der alltäglichen Selbstversorgung einschränken
<b>Allgemeine Tätigkeiten</b>	Möglichkeit alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
<b>Schmerzen/Körperliche Beschwerden</b>	Intensität und Einfluss der Schmerzen auf das Alltagsleben
<b>Angst/Niedergeschlagenheit</b>	Ausmaß, in dem emotionale Probleme alltägliche Tätigkeiten beeinträchtigen
<b>EQ-5D-Score</b> <b>Multiplikatives Modell</b>	Multiplikatives Modell zur Berechnung eines Summenscores aus den 5 Testitems, zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse
<b>EQ-5D-VAS</b>	Visuelle Analogskala zur Selbsteinschätzung der aktuellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf einer Skala von 0 bis 100

**Tabelle 8:** EQ-5D-Items

### **Anwendungsbereiche**

Als generisches Instrument zur Einschätzung der HrQoL kann der EQ-5D theoretisch auf die gesamte Population und bei allen Patienten eingesetzt werden. Tatsächlich ist er mittlerweile weltweit das am häufigsten eingesetzte generische Instrument zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität.

### **Aufbau und Auswertung**

Der Fragebogen ist in 2 Abschnitte untergliedert. Im ersten Teil wird der Patient gebeten, seinen Gesundheitszustand der letzten Woche anhand der folgenden fünf Bereiche (Items) zu beurteilen:

- Beweglichkeit/Mobilität
- „für sich selbst sorgen“
- allgemeine Tätigkeiten
- Schmerzen/körperliche Beschwerden
- Angst/Niedergeschlagenheit

Es existieren jeweils 3 mögliche Antwortlevel: keine Probleme (Level 1), einige Probleme (Level 2) und extreme Probleme (Level 3). Somit existieren theoretisch  $3^5=243$  Antwortkombinationen, die jeweils einen anderen Gesundheitszustand repräsentieren. Das Ziel des Bogens ist es, den aktuellen Gesundheitszustand des Befragten durch Selbsteinschätzung im EQ-5D-Index widerzuspiegeln. Dafür werden die einzelnen Antwortlevel mit Hilfe einer Regressionsgleichung zu einem einzigen Wert verrechnet, den man als EQ-5D-Index bezeichnet. Hier existieren inzwischen eine ganze Reihe verschiedener Berechnungsmethoden mit unterschiedlichen Normwerten. Für Details der Berechnung soll auf weitere Literatur verwiesen werden [144-149]. Bei Verwendung des multiplikativen Modells wie in unserer Studie liegen die Ergebnisse zwischen 0 (schlechteste gesundheitsbezogene Lebensqualität) und 100 (beste gesundheitsbezogene Lebensqualität). Der zweite Abschnitt des EQ-5D enthält eine visuelle Analogskala, die auch als EQ-5D VAS (visuelle Analogskala) bezeichnet wird. Diese vertikale Skala besitzt eine Skalierung von 0 bis 100. Der Punkt 0 entspricht dem schlechtesten, der Punkt 100 dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand des Befragten. Hierbei ist wichtig zu vermerken, dass der berechnete Endwert des EQ-5D-Index und der des EQ-5D VAS unabhängig voneinander sind, und sich deshalb häufig unterscheiden. Die Differenzen lassen sich mit in der Bevölkerung bestehenden Präferenzen erklären (z.B. Beantwortung im Sinne der sozialen Erwünschtheit), die bei der Beantwortung des EQ-5D-Index einfließen [144]. Des Weiteren können die Befragten Einflüsse auf die Lebensqualität in die EQ-5D VAS einbinden, nach denen im EQ-5D-Index nicht gefragt wurde. Somit können individuelle Besonderheiten des Gesundheitszustandes berücksichtigt werden.

### 2.2.1.3. ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE (SGRQ)

Der SGRQ, ein standardisierter lungenerkrankungs-spezifischer Fragebogen, wurde 1991 in Großbritannien von Jones und Kollegen primär für Asthma und COPD-Patienten entwickelt [150-152]. In einer Reihe von Studien konnten in der Folge die Durchführbarkeit, Objektivität, Reliabilität und Validität des Tests gezeigt werden [153-155]. Der Fragebogen wurde 1999 durch Petermann und Kollegen nach wissenschaftlichen Standards in die deutsche Sprache übersetzt, und dient der Bestimmung der Auswirkungen einer Lungenerkrankung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Wohlbefinden eines Patienten [156, 157].

#### Anwendungsbereiche

Der SGRQ ist mittlerweile auch in vielen Studien über andere Lungenerkrankungen – wie interstitielle Lungenerkrankungen, zystische Fibrose und Bronchialkarzinom - und in verschiedenen Sprachen zum Einsatz gekommen. Auch im Rahmen von Lebensqualität-Studien nach schwerem akuten Lungenversagen kam der Fragebogen schon mehrfach zur Verwendung [158, 159].

<b>SGRQ-Item</b>	<b>Itemdefinitionen</b>
<b>Symptome</b>	Intensität der respiratorischen Symptome im Alltag
<b>Aktivitäten</b>	Ausmaß, in dem verschiedene alltägliche Aktivitäten eine Atemnot auslösen/aggravieren, bzw. durch diese limitiert werden
<b>Beeinträchtigungen</b>	Ausmaß der Gesamtbeeinträchtigungen durch die respiratorischen Probleme im Alltag
<b>Gesamt</b>	Summenscore, der die drei Dimensionen des Fragebogens vereint

Tabelle 9: SGRQ-Items

## **Aufbau und Auswertung**

Der SGRQ enthält 50 Fragen, die zum überwiegenden Teil binär (ja-nein), oder in 3- bis 5-stufigen Antwortskalen beantwortet werden. Der Fragebogen gliedert sich in 2 Teile mit 3 verschiedenen Skalen: körperliche Aktivität im Teil 1 (8 Fragen), sowie Symptome und Beeinträchtigung im Teil 2 (42 Fragen). Die drei Subskalen können weiterhin zu einer gemeinsamen Summenskala zusammengefasst werden. Für die verschiedenen Subskalen und die Summenskala können jeweils, nach Gewichtung der einzelnen Fragen und Berechnung der Skalenrohwerte, transformierte (normierte) Werte zwischen 0 und 100 berechnet werden. Bei diesem Fragebogen entspricht jedoch (im Gegensatz zum SF-36) der Wert 100 dem schlechtesten Gesundheitszustand und der Wert 0 vollem Wohlbefinden. Der Fragebogen kann ausgewertet werden, wenn weniger als 10 Antworten im Teil 2 fehlen. Die fehlenden Fragen werden ggf. komplett aus der Berechnung der Skalenwerte herausgenommen. Zum Vergleich der gefundenen Ergebnisse liegen inzwischen Normwerte für die europäische Bevölkerung aus einer großen spanischen Studie vor [160].

### **2.2.1.4. GESUNDHEITSFRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN (PHQ-D)**

Der Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D) ist die deutsche Version des "Patient Health Questionnaire" (PHQ). Der PHQ-D ist ein Instrument zum Screening, zur Diagnose, zur Schweregradbeurteilung sowie zur Verlaufsmessung von insgesamt 8 psychischen Störungen. Die in unserer Studie verwendete Kurzform des PHQ-D beschränkt sich dabei auf depressive Störungen und deren Schweregrad, Panikstörung und die Funktionseinschränkung durch psychische Symptome [161, 162]. Eine Anwendung des PHQ-D ist gemäß der Entwickler und Übersetzer bei Patienten mit einem Mindestalter von 16 Jahren sinnvoll. Die Übersetzung ins Deutsche wurde von Löwe et al. durchgeführt [163, 164]. Aufgrund seiner sehr guten diagnostischen Eigenschaften, seiner Praktikabilität und internationalen Verfügbarkeit ist der PHQ zu einem der am häufigsten verwendeten diagnostischen Fragebögen weltweit geworden [162, 165-167].

<i>PHQ-D-Item</i>	<i>Itemdefinitionen</i>
<b>Depressive Störungen</b> → <b>Depressionsscore</b>	Ausmaß depressiver Verstimmungen und Verdachtsdiagnosen depressiver Störungen
<b>Angststörungen</b>	Verdachtsdiagnosen für Angststörungen

Tabelle 10: PHQ-D-Items (Kurzform)

### Anwendungsbereiche

Mit der Kurzform des PHQ-D können folgende Störungen diagnostiziert werden:

1. **Depressive Störungen** (Major Depression und andere depressive Störungen)
2. **Angststörungen** (Panikstörung und andere Angststörungen)

Gleichzeitig können Schweregrade erfasst werden, die insbesondere für Verlaufsuntersuchungen wichtig sind:

1. **Schweregrad „Depressivität“**
2. **Funktionseinschränkung durch psychische Symptome**

### Aufbau und Auswertung

Der PHQ-D wurde ursprünglich als Selbstratinginstrument entwickelt, kann aber ebenso auch als Fremdratinginstrument eingesetzt werden [168-170]. Bei Anwendung des PHQ-D als Fremdratinginstrument werden dem Patienten die einzelnen Items vorgelesen, und er gibt an, ob und in welcher Häufigkeit er das entsprechende Symptom an sich erkennt. Die Kurzform des PHQ-D, bestehend aus insgesamt 15 Items, beinhaltet das Depressionsmodul (9 Items), ein gekürztes Panikmodul (5 Items) sowie die Frage zur Funktionseinschränkung. In Abhängigkeit vom jeweiligen Modul wird die Häufigkeit bzw. das Vorhandensein der Symptome mit 2, 3 oder 4 Antwortstufen abgefragt. Die Auswertung des PHQ-D erfolgt nach den diagnostischen Kriterien des DSM-IV (Depressive Störungen: auch ICD-10), d.h. es muss pro Sektion jeweils eine vorgegebene Anzahl von Symptomen diagnostiziert werden [171].

Die Auswertungsalgorithmen werden in einem übersichtlichen Manual beschrieben [172]. Für die Kurzversion wird von Patienten eine Bearbeitungszeit von ca. 3 Minuten benötigt (Fremdrating: ca. 4 Minuten) und auch die Auswertung mit Hilfe des Manual ist wenig zeitaufwendig. Der PHQ-D wird von der Firma Pfizer, Karlsruhe, kostenlos zur Verfügung gestellt.

### **Gütekriterien**

Der PHQ-D ist hinsichtlich seiner Durchführung und der Auswertung standardisiert und erfüllt somit in dieser Hinsicht das Kriterium der Objektivität und weist daneben eine hohe Reliabilität auf [169]. Die Kriteriumsvalidität der deutschen Version des PHQ-D wurde an 528 Patienten im direkten Vergleich zum „Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV (SKID-I)“ als „Goldstandard“ ermittelt. Dabei ergaben sich für die meisten Skalen ausgezeichnete Klassifikationseigenschaften [171, 173-175]. Im Vergleich mit anderen etablierten Instrumenten ergaben sich für den PHQ-D signifikant bessere Klassifikationseigenschaften in Hinblick auf die Diagnose der Major Depression nach DSM-IV [174], die Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10 [171] sowie die Diagnose der Panikstörung [173]. Darüber hinaus wird die Konstruktvalidität des Instrumentes durch die Erkenntnis belegt, dass Patienten mit einer Diagnose im PHQ-D signifikant häufiger arbeitsunfähig und stärker psychosozial beeinträchtigt sind [175]. Aufgrund der Auswertung nach den diagnostischen Kriterien des DSM-IV (bzw. ICD-10) ist der PHQ-D in erster Linie ein kriterienorientiertes, kein normorientiertes Verfahren. Vergleichswerte für das Depressions- und das Panikmodul wurden auf der Basis einer repräsentativen Stichprobe (n=2066) der deutschen Bevölkerung erhoben [176]. In dieser Studie entsprechen die mit Hilfe des PHQ-D ermittelten Punktprävalenzen gut den bekannten Punktprävalenzen depressiver Störungen und der Panikstörung in der deutschen Bevölkerung.



## **2.2.2. ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG**

Bei der ambulanten Nachuntersuchung der Patienten am Universitätsklinikum Regensburg erfolgte zunächst ein ausführliches Anamnesegespräch zur aktuellen Situation und zum klinischen Verlauf seit dem iLA-Einsatz im Rahmen der intensiv-medizinischen ARDS-Therapie, sowie eine körperliche Untersuchung mit Schwerpunkt auf möglichen Nachwirkungen/Komplikationen der Therapie.

Zuerst wurden die Patienten gebeten, über ihren aktuellen Gesundheitszustand zu berichten und eventuelle Einschränkungen im Alltagsleben, vor allem in Bezug auf die pulmonale Situation, zu beschreiben. Daneben erfragten wir natürlich aber auch die familiäre Situation sowie das soziale Umfeld der Patienten. Außerdem wurde der klinische Verlauf seit der Entlassung aus der Universitätsklinik thematisiert, wobei unter anderem die Fortschritte der Regeneration, die Dauer bis zur vollständigen Wiedereingliederung in das Alltagsleben, sowie Komplikationen und weitere wichtige Erkrankungen im Verlauf erörtert wurden. Dabei legten wir in unserem Gespräch besonderes Augenmerk auf kognitive Beeinträchtigungen und emotionale Probleme. Es wurde gezielt nach neurologischen und psychiatrischen Behandlungen im weiteren Rehabilitationsverlauf gefragt und subjektiv wahrgenommene mnestiche oder emotionale Einschränkungen im Alltag sowie diagnostizierte neurokognitive Einschränkungen der Patienten erörtert. Hierbei konnten im Anamnesegespräch auch Informationen aus den bereits von den Patienten ausgefüllten Fragebögen aufgegriffen und offene Fragen geklärt werden.

Darüber hinaus versuchten wir, durch die Frage nach der Berufstätigkeit der Patienten wichtige Informationen über die Reintegration in Berufs- und Alltagsleben zu erhalten.

Im weiteren Gespräch und der klinischen Untersuchung wurde gezielt nach den wichtigsten Folgeschäden in Folge von schwerem ARDS, der langen Intensivtherapie sowie der iLA-Behandlung gesucht, die in anderen Arbeiten vorbeschrieben wurden [123]. Wichtige Faktoren in diesem Zusammenhang sind beispielsweise die Entwicklung des Körpergewichtes (vor Therapie, nach Intensiv-Behandlung sowie im weiteren Verlauf), aktuelle Medikation der Patienten, eine neurologische Untersuchung (Schwerpunkte: Hinweise auf Polyneuropathie und Peroneusparese), und das Auftreten einer Alopezie nach der Intensivtherapie sowie deren Ausprägung. Außerdem wurde im Rahmen der Untersuchung

der periphere Gefäßstatus geprüft, wobei vor allem die Durchblutungssituation des arteriell kanülierten Beines kontrolliert wurde. Des Weiteren stellten wir Fragen zu Komplikationen oder persistierenden Beschwerden im Bereich der Tracheotomie-Narbe bzw. der iLA-Kanülierungsnarben inguinal, ermittelten aktuell auftretende Schmerzen und deren Intensität mit Hilfe der visuellen Analogskala und untersuchten mögliche Bewegungseinschränkungen der großen Gelenke. Eine Einschätzung der Dyspnoe und der daraus resultierenden Einschränkungen erfolgte anamnestisch und gemäß des Vorschlages der American Thoracic Society [177] und wurde durch eine klinische Untersuchung des kardiopulmonalen Systems ergänzt. Ziel der aufgeführten Fragen und Untersuchungsschritte war die Erhebung von körperlichen, aber auch psychischen und neurokognitiven Einschränkungen, um somit wichtige Einflussfaktoren für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu erhalten und untersuchen zu können.

### **2.2.3. 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 expiratorische Reservevolumen (ERV), das maximale expiratorische 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 dargestellt [178, 179].

Als Parameter der Atempumpe wurden mit einer Mundverschlussdruckmessung der maximale inspiratorische Druck ( $P_{i,max}$ ), der inspiratorische Druck nach 0,1 s bei Ruheatmung ( $P_{0,1}$ ) und bei maximal forcierter Inspiration ( $P_{0,1,max}$ ) bestimmt. Aus diesen Werten wurden die Quotienten  $P_{0,1}/P_{i,max}$  und  $P_{0,1}/P_{0,1,max}$  errechnet.

#### **2.2.4. 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 bestimmten Werten handelt es sich um kapilläre Blutgase. Es wurden Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ), Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ) und pH-Wert bestimmt.

#### **2.2.5. 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 [180].

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 [181].

#### **2.2.6. 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),  $\gamma$ GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt, Cholinesterase, Quick, INR.

### **2.2.7. OBERBAUCHSONOGRAPHIE**

Die sonographische Untersuchung des Oberbauches wurde nach den gängigen Standards durch das Ultraschallzentrum der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt.

### **2.3. VERWENDETE STATISTIK**

Die Untersuchung der jeweiligen Daten auf Normalverteilung erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests bei einer Stichprobe. Aufgrund der zum Teil fehlenden Normalverteilung der Daten kamen zur statistischen Analyse, neben den gängigen Tests zum Vergleich von Mittelwerten bei normalverteilten Daten, auch nichtparametrische Tests zur Anwendung.

Folgt den Werten der intervallskalierten Merkmale einer Normalverteilung, sind in den Tabellen und Abbildungen des Ergebnisteils jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) zur Verteilungsbeschreibung angegeben. Wenn die Verteilung der Werte im Kolmogorov-Smirnov-Test signifikant von der Normalverteilung ab, sind der Median und die beiden Quartile zur Verteilungsbeschreibung angegeben.

Die Korrelationskoeffizienten nach Pearson (normalverteilte, metrische Daten) und Spearman (nicht metrische, oder nicht normalverteilte Daten) wurden als Maß für die lineare Assoziation einzelner Variablen errechnet. Bei Datensätzen mit mehreren Ausreißern kam daneben auch der Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau-b zum Einsatz.

Mittels dieser Methoden wurden unter anderem die Einflüsse folgender Variablen auf die erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den gemessenen Lungenfunktionswerten etc. quantifiziert:  $paO_2/FiO_2$  Quotient, Lung-injury Score nach Murray (51) et al., SOFA-Score, Dauer der maschinellen Beatmung, Alter der Patienten, Zeitspanne zwischen ITS-Entlassung und Nachuntersuchung. Die Assoziation zwischen den Lungenfunktionswerten und den einzelnen Scores der Quality-of-life-Fragebögen wurde ebenfalls mit Hilfe oben genannter Korrelationskoeffizienten untersucht.

Die Untersuchung von Gruppen auf signifikante Differenzen erfolgte bei normalverteilten Daten mittels T-Test (für gepaarte und unabhängige Gruppen) oder einfaktorielles ANOVA, bei nicht-normalverteilten Daten mittels Wilcoxon-Test, U-Test nach Whitney-Mann, oder H-

Test nach Kruskal-Wallis. Bei diskreten Variablen kam der Chi-Quadrat-Test bzw. der Fisher's Exact-Test zur Anwendung. Des Weiteren wurden zur Kontrolle signifikanter Differenzen in Gruppen mit nominalen oder ordinalen Daten zum Teil weitere Tests, wie Phi- und Cramer-V etc. für nominale Variablen bzw. Somers-D, Kendall-Tau-b und andere für ordinale Variablen angeschlossen.

Die grafische Darstellung zum Vergleich verschiedener Gruppen erfolgte zumeist in Form von Boxplots mit Angabe von Median, interquartile-range, Minimum und Maximum, sowie Darstellung von Ausreißerwerten.

Alle Tests waren zweiseitig; ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die Daten werden mit Mittelwert und Standardabweichung (für normalverteilte Daten), bzw. Median und Quartilen (für nicht-normalverteilte Daten) angegeben.

Alle statistischen Berechnungen erfolgten mittels des Statistikprogramms SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Die Auswertung der QoL-Fragebögen erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für biologische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter Leitung von Prof. Dr. Rainer Schandry.

---

## 3. ERGEBNISSE

---

### 3.1. GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT

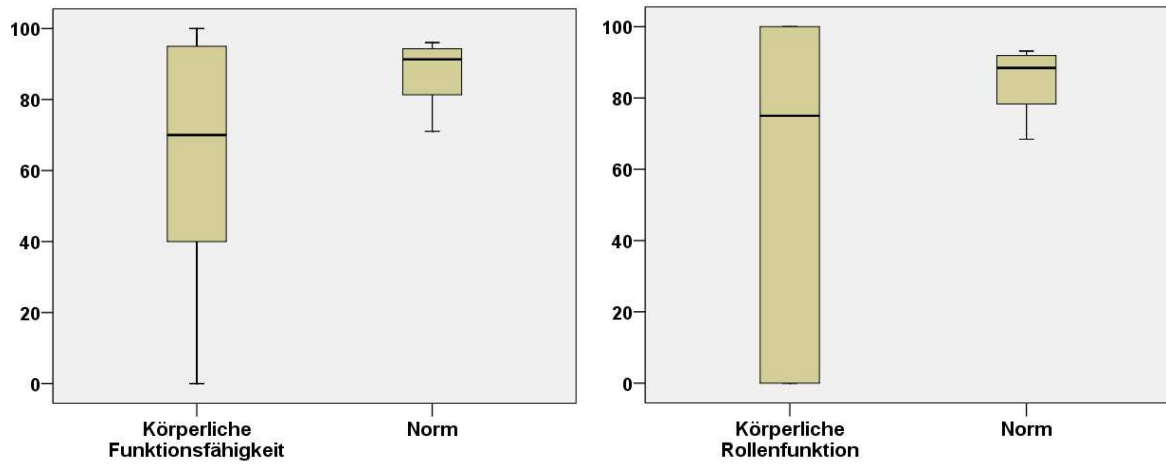
An der Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nahmen insgesamt 28 ehemalige ARDS-Patienten des iLA-Kollektivs teil. Alle 28 Teilnehmer bearbeiteten den PHQ-D; SF-36 und SGRQ konnten in 27, der EQ-5D in 26 Fällen ausgewertet werden.

#### 3.1.1. SF-36

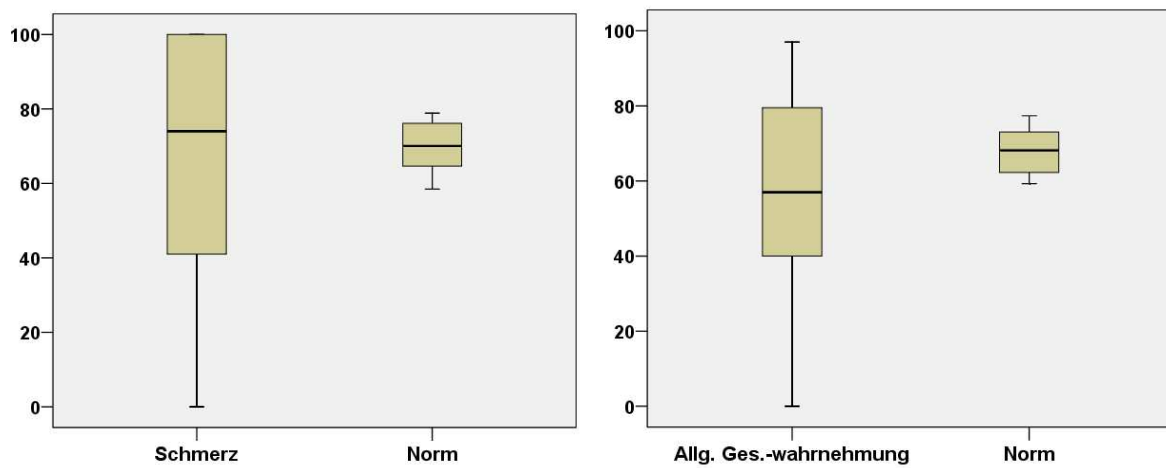
Die Auswertung des SF-36 Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab bei den meisten Patienten relativ hohe Werte bei jedoch erheblicher Streuung der Einzelwerte mit großer Standardabweichung.

Beim Vergleich der SF-36 Werte der Patienten nach ARDS und iLA-Therapie mit den aus der deutschen Normstichprobe generierten Normalwerten [137, 182-184] zeigten sich die deutlichsten Unterschiede bezüglich der körperlichen Funktionsfähigkeit und der körperlichen Rollenfunktion. Verglichen mit den alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten beschrieben die Patienten eine Reduktion ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit um ca. 27 % (Differenz der Mittelwerte,  $p < 0,001$ ) bzw. eine Reduktion ihrer körperlichen Rollenfunktion um 15 % (Differenz der Medianwerte,  $p = 0,003$ ).

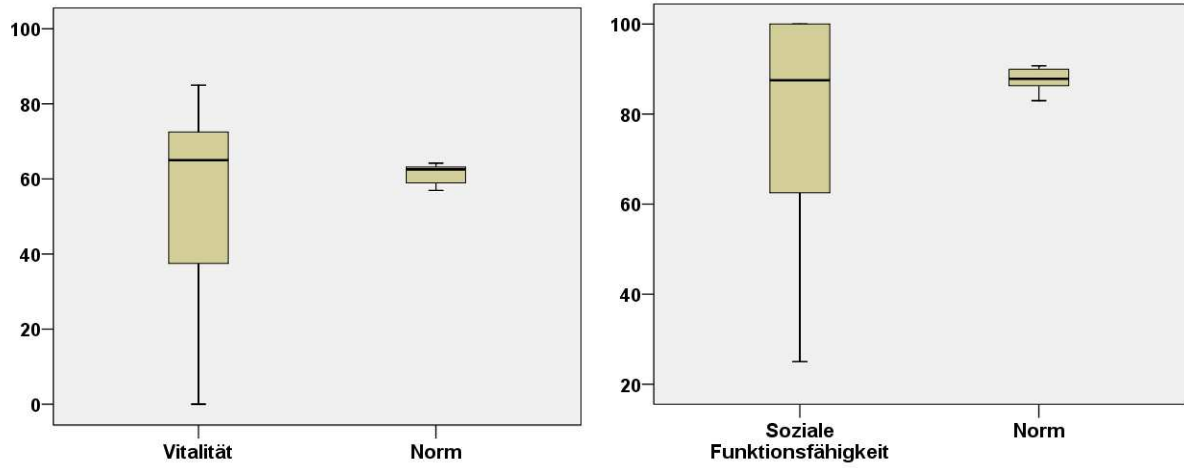
Beeinträchtigungen bezüglich der Schmerzen (Differenz der Mittelwerte ca. 2 %), der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung (Differenz der Mittelwerte ca. 14 %), Vitalität (Differenz der Mittelwerte ca. 11 %), sozialer Funktionsfähigkeit (Differenz der Mittelwerte ca. 11 %), sowie emotionaler Rollenfunktion (Differenz der Medianwerte 10 %) und psychischem Wohlbefinden (Differenz der Mittelwerte ca. 10 %) waren nicht statistisch signifikant ( $p > 0,88$ ) (Tabelle 11 und Abbildungen 5-8). Insgesamt zeigten sich für den SF-36 in unserem Kollektiv in 2 der insgesamt 8 Kategorien signifikante Abweichungen von der Norm.



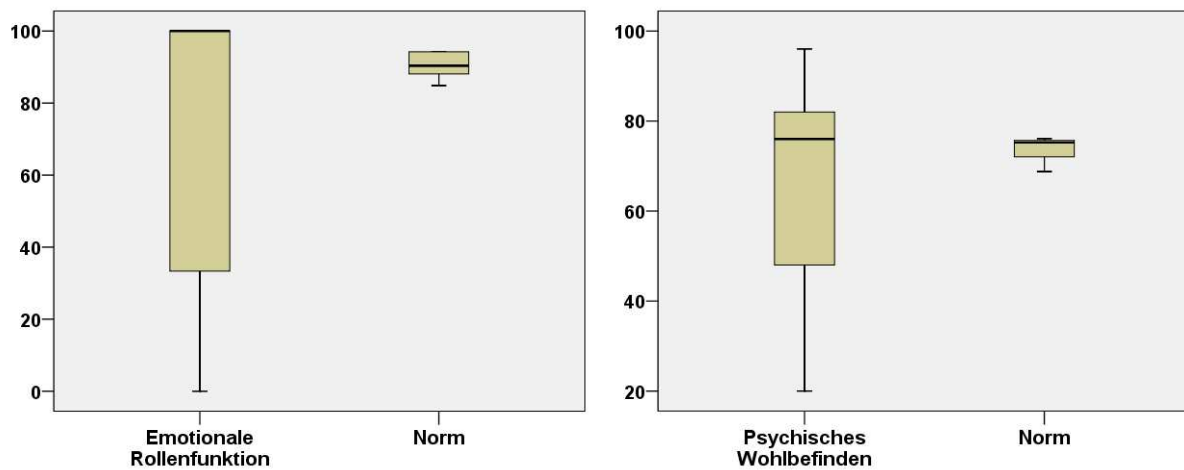
**Abbildung 5:** Vergleich der körperlichen Funktionsfähigkeit und der körperlichen Rollenfunktion mit den jeweiligen Normwerten in der deutschen Bevölkerung.  $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,029$



**Abbildung 6:** Vergleich der Kategorien Schmerz und allgemeine Gesundheitswahrnehmung mit den jeweiligen Normwerten in der deutschen Bevölkerung.  $p = 0,844$  bzw.  $p = 0,088$



**Abbildung 7:** Vergleich von Vitalität und sozialer Funktionsfähigkeit mit den jeweiligen Normwerten in der deutschen Bevölkerung.  $p = 0,173$  bzw.  $p = 0,054$



**Abbildung 8:** Vergleich von emotionaler Rollenfunktion und psychischem Wohlbefinden mit den jeweiligen Normwerten in der deutschen Bevölkerung.  $p = 0,315$  bzw.  $p = 0,119$



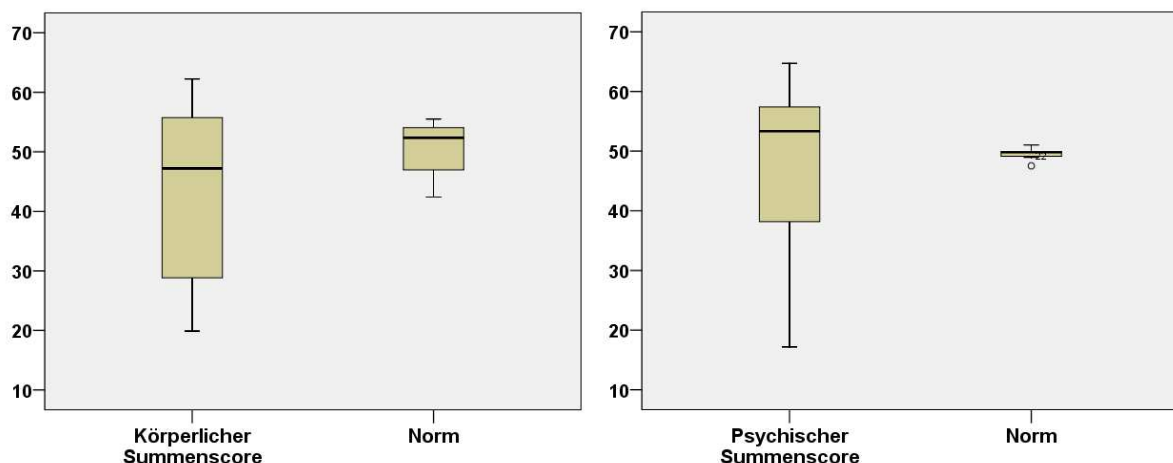
	Studienkollektiv	Norm
Körperliche Funktionsfähigkeit (MW + SD)	64,6 ± 30,2	88,3 ± 7,5
Körperliche Rollenfunktion (Median + IQR)	75,0 (0,0 - 100,0)	88,4 (76,5 – 91,9)
Schmerz (MW + SD)	68,4 ± 31,3	69,6 ± 6,7
Allg. Gesundheitswahrnehmung (MW + SD)	58,2 ± 27,7	67,59 ± 5,5
Vitalität (MW + SD)	54,8 ± 23,7	61,3 ± 2,4
Soziale Funktionsfähigkeit (MW + SD)	78,2 ± 24,4	87,6 ± 2,6
Emotionale Rollenfunktion (Median + IQR)	100,0 (25,0 – 100,0)	90,4 (88,1 – 94,2)
Psychisches Wohlbefinden (MW + SD)	66,4 ± 23,9	73,7 ± 2,6

**Tabelle 11:** Vergleich der SF-36 Ergebnisse mit Normwerten [182, 184]

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang der Lebensqualität-Ergebnisse zu den wesentlichen Daten der Patientencharakteristik (LIS, Beatmungsdauer,  $paO_2/FiO_2$ , Grunderkrankung etc.) wurde nur in einzelnen Kategorien (u.a. zwischen der körperlichen Funktionsfähigkeit und dem Alter bei iLA-Implantation;  $p = 0,043$ ), nicht jedoch für die Summenscores des Tests gefunden.

Korrelationen der Ergebnisse der Lebensqualität-Fragebögen mit weiteren Resultaten der Nachuntersuchungen werden in den jeweiligen Kapiteln beschrieben.

Bei insgesamt breiter Streuung zeigte der psychische Summenscore des SF-36 im Gegensatz zum körperlichen Summenscore keine signifikante Abweichung von der Norm (Abb. 9).

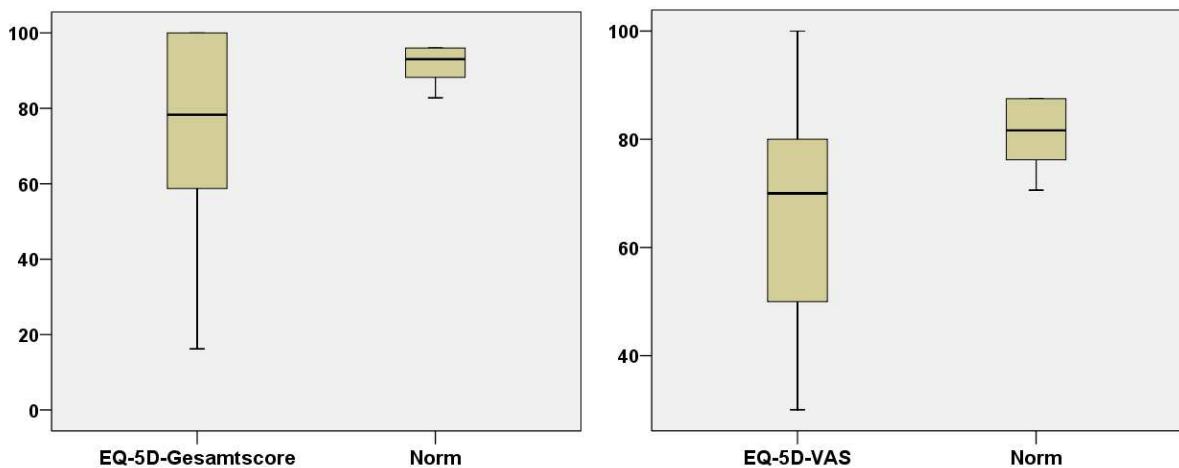


**Abbildung 9:** Vergleich von körperlichem und psychischem Summenscore des SF-36 mit den jeweiligen Normwerten in der deutschen Bevölkerung [184].  $p = 0,011$  bzw.  $p = 0,694$

### 3.1.2. EQ-5D

Auch die Auswertung des EQ-5D ergab im Median sehr gute Ergebnisse für das untersuchte Patientenkollektiv, wobei sich auch hier, analog zu den Ergebnissen des SF-36, eine starke Streuung der Einzelwerte zeigte.

Beim Vergleich der EQ-5D-Werte der Patienten nach ARDS und iLA-Therapie mit den aus der deutschen Normstichprobe generierten Normalwerten (EQ-5D-Werte von - bezüglich Alter- und Geschlecht - identischen Normalpersonen [143]) zeigten sich sowohl im Bereich des EQ-5D-Gesamtscores (errechnet nach dem multiplikativen Modell, s.o.), als auch der EQ-5D-VAS signifikante Beeinträchtigungen. Für den EQ-5D-Score ergab sich eine Abweichung von 20 % ( $p = 0,03$ ), für die EQ-5D-VAS eine Abweichung von 16 % von der Norm ( $p = 0,02$ ) (Tabelle 12 und Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Vergleich von EQ-5D-Score und EQ-5D-VAS mit den jeweiligen Normwerten in der deutschen Bevölkerung. Höhere EQ-5D-Scores repräsentieren eine bessere HRQL.

Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen des EQ-5D und den wichtigsten Parametern der Patientencharakteristik.

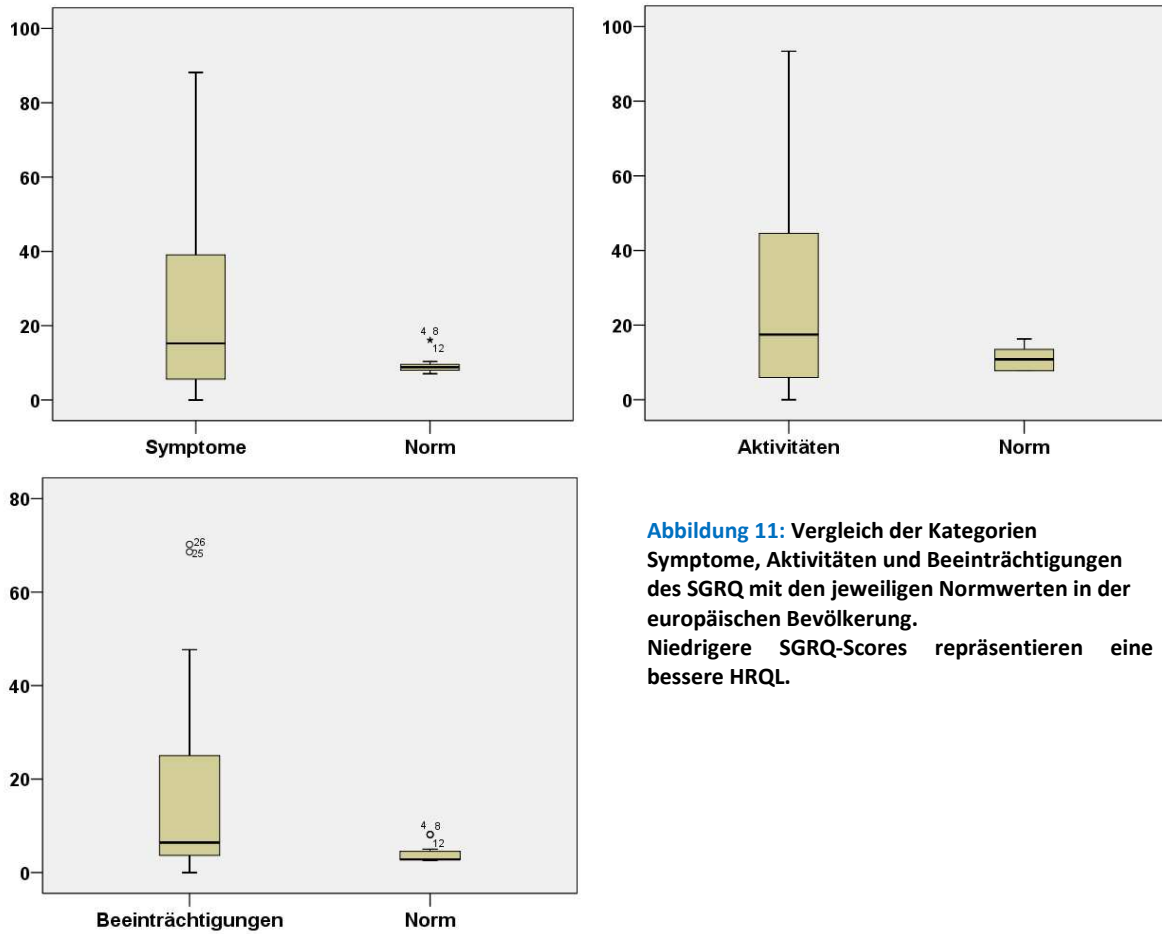
	Studienkollektiv	Norm	p
EQ-5D Score (MW + SD)	74,1 ± 27,3	92,4 ± 3,8	0,003
EQ-5D VAS (MW + SD)	67,6 ± 20,1	81,4 ± 6,1	0,002

**Tabelle 12:** Vergleich der EQ-5D Ergebnisse mit Normwerten der deutschen Bevölkerung [143]

Die Ergebnisse von EQ-5D-Score und VAS korrelierten eng mit den Resultaten aller 8 Kategorien des SF-36 ( $p < 0,015$ ).

### 3.1.3. ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE (SGRQ)

Die Auswertung des SGRQ ergab bei wiederum deutlicher Streuung der Werte insgesamt sehr inhomogene Werte für das untersuchte Kollektiv. Im Vergleich unserer Ergebnisse mit der europäischen Normstichprobe [160] zeigten sich in allen Teilbereichen des Tests statistisch signifikante Abweichungen, die deutlich ausgeprägter als in den zuvor genannten Fragebögen ausfielen.

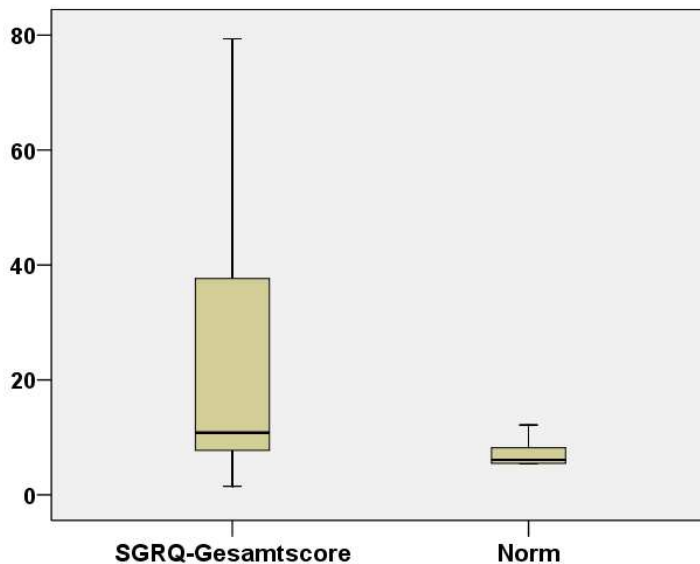


**Abbildung 11:** Vergleich der Kategorien Symptome, Aktivitäten und Beeinträchtigungen des SGRQ mit den jeweiligen Normwerten in der europäischen Bevölkerung. Niedrigere SGRQ-Scores repräsentieren eine bessere HRQL.

	Studienkollektiv	Norm	p
Symptome (Median + IQR)	15,3 (4,9 – 43,9)	8,8 (7,2 – 10,3)	0,021
Aktivitäten (Median + IQR)	17,5 (6,0 – 53,7)	10,8 (7,8 – 14,3)	0,034
Beeinträchtigungen (Median + IQR)	6,4 (3,6 – 26,0)	2,8 (2,8 – 5,0)	0,008
Gesamt (Median + IQR)	10,8 (7,7 – 39,2)	6,1 (5,5 – 8,4)	0,003

**Tabelle 13:** Vergleich der SGRQ Ergebnisse mit Normwerten [160]

Im Bereich Symptome zeigte sich eine Differenz von 42 % ( $p = 0,021$ ), für Aktivitäten 38 % ( $p = 0,034$ ), für Beeinträchtigungen 56 % ( $p = 0,008$ ) und für den SGRQ-Summscore eine Differenz von 44 % ( $p = 0,003$ ) in Bezug auf die Werte der Normalpopulation (Tabelle 13 und Abbildungen 11-12).



**Abbildung 12:** Vergleich des SGRQ-Summscores mit den Normwerten in der deutschen Bevölkerung. Niedrigere SGRQ-Scores repräsentieren eine bessere HRQL.  $P = 0,003$

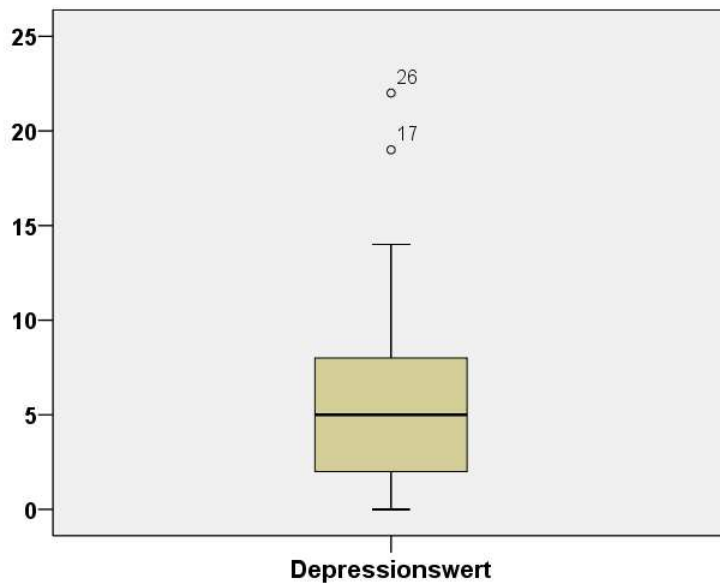
### 3.1.4. PHQ-D - KURZFORM

Die Auswertung des PHQ-D ergab, im Vergleich zur gesunden Normalpopulation, eine erhöhte Beeinträchtigung durch Depressivität und Angststörungen. 4 von 28 Patienten (14%) lagen bezüglich des Depressions-Scores über dem Grenzwert von  $\geq 12$  Punkten der in unserer Studie als Cut-Off-Wert zur Diagnose einer depressiven Erkrankung im PHQ-D gelten sollte [185, 186] (Mittelwert 6,1, Median 5,0 / Tabelle 14); bei 17,9 % besteht anhand der Ergebnisse des PHQ-D die Möglichkeit einer bisher unerkannten psychiatrisch/depressiven Erkrankung.

	N	Mittelwert	Median	SD	Häufigkeit	Prozent
Depressionswert	28	6,1	5,0	5,5		
Diagnosen	28				5x ja 23x nein	17,9 82,1

**Tabelle 14:** Ergebnisse PHQ-D Kurzversion

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den Ergebnissen des PHQ-D und in 4 Fällen bereits zuvor durch einen Psychiater gestellte Diagnosen.



**Abbildung 13:** Depressionswerte im PHQ-D (Kurzform) . Höhere Werte repräsentieren stärkere Symptome einer depressiven Störung

Die Depressionsscores der PHQ-D-Kurzform korrelierten signifikant mit den Ergebnissen fast aller anderen Tests mit jeweils signifikant schlechteren Ergebnissen bei höheren Depressionsscores; Ausnahme waren nur die Kategorien „Aktivitäten“ und „Symptome“ des SGRQ.

### **3.2. ANAMNESE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNG**

An der Nachuntersuchung in der pulmologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Regensburg nahmen 22 von 28 ehemaligen ARDS-Patienten des iLA-Kollektivs teil. Den übrigen 6 Studienteilnehmern war es auf Grund weiter Anfahrtswege, zum Teil bedingt durch Wohnort im Ausland, nicht möglich, an der ambulanten Nachuntersuchung teilzunehmen.

Bei der Anamnese und körperlichen Untersuchung lag der Fokus auf möglichen Folgen und Komplikationen einer längerfristigen Intensivbehandlung allgemein und einer ARDS- und iLA-Therapie im Speziellen.

Die Ergebnisse werden in den Tabellen 15 und 16 dargestellt.

	Häufigkeit	Prozent
Berufstätigkeit	im selben Beruf tätig: 11	50,0
	in anderem Beruf tätig: 3	13,6
	arbeitslos/Rente: 8	36,4
Körpergewichtsaufbau nach ITS	Ausgangswert erreicht: 15	71,4
	nicht erreicht: 6	28,6
psychiatrische Begleiterkrankungen (aus psych. Vordiagnosen und PHQ-D)	ja: 7	31,8
	nein: 15	68,2
körperliche Einschränkungen ohne Zusammenhang zur ARDS-Therapie	ja: 15	68,2
	nein: 7	31,8
Rauchgewohnheiten	starker Raucher: 2	9,1
	Ex-Raucher: 9	40,9
	raucht gelegentlich: 2	9,1
	Nichtraucher: 9	40,9
Alopezie nach ITS-Aufenthalt	ja: 10	45,5
	nein: 12	54,5
Sekundär-sklerosierende Cholangitis	ja: 3	13,6
	auffällig: 2	9,1
	nein: 17	77,3
Z.n. Tracheostoma	ja: 12	54,5
	nein: 10	45,5
Tracheostoma Komplikationen	ja: 2	9,1
	nein: 20	90,9
Peripherer Pulsstatus	o. p. B.: 21	95,5
	auffällig: 1	4,5
Peronaeusparese	ja: 6	27,3
	nein: 16	72,7
Polyneuropathie	ja: 11	50,0
	nein: 11	50,0
Bewegungseinschränkung großer Gelenke	o. p. B.: 16	72,7
	ein Gelenk: 4	18,2
	mehrere Gelenke: 2	9,1

**Tabelle 15:** Ergebnisse der Anamnese und körperlichen Untersuchung (nominal/ordinal)

Bei der Auswahl der standardisierten Anamnese- und Untersuchungsschritte wurde auf eine Relevanz der Kriterien bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geachtet.

Auffällig und von besonderer Bedeutung waren bei den Ergebnissen insbesondere der hohe Anteil an Polyneuropathien (50 %) und Peroneusparesen (27 %), sowie der hohe Prozentsatz persistierender körperlicher Einschränkungen (46 %; zumeist traumabedingt) und diagnostizierter psychiatrischer Erkrankungen.

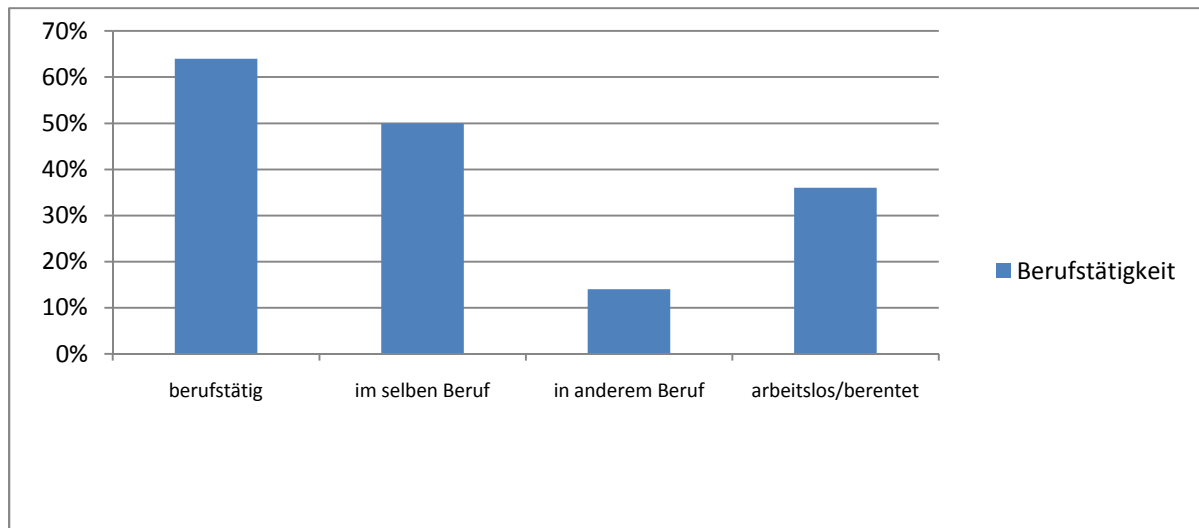
	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
Anzahl Medikamente aktuell	2,64	2,00	2,32	0	6
Initialer Gewichtsverlust in kg	17,95	17,00	9,99	2	40
Dyspnoescore nach ATS (0-4)	0,52	0,00	0,68	0	2
Schmerzen – VAS (0-10)	2,86	0,00	3,48	0	10

**Tabelle 16:** Ergebnisse der Anamnese (metrisch)

Die wichtigsten Items, die relevante Zusammenhänge zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der ARDS-Langzeitüberlebenden zeigten, werden im Folgenden näher analysiert.

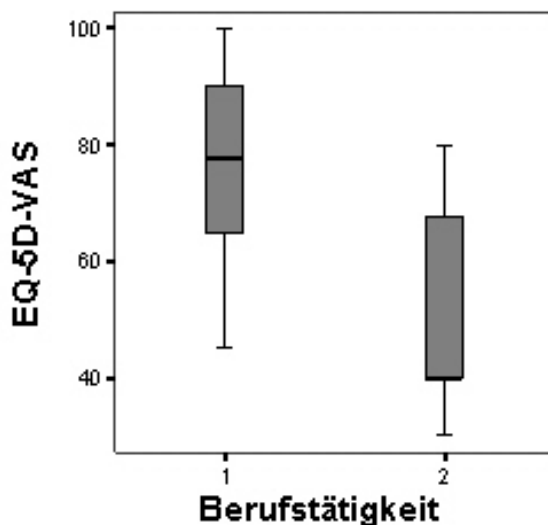
### **3.2.1. BERUFSTÄTIGKEIT**

14 der insgesamt 22 zur klinischen Untersuchung einbestellten Patienten gaben an, nach der Intensivbehandlung und iLA-Therapie erneut voll- oder teilzeitbeschäftigt zu sein, so dass insgesamt 64 % der ehemaligen ARDS Patienten einer bezahlten Beschäftigung nachgingen oder im Haushalt tätig (n = 1) waren. Die Mehrzahl der Berufstätigen war im gleichen Beruf/in der gleichen Berufssparte wie vor ihrem Intensivaufenthalt tätig (11 von 22 Patienten, 50 %).



**Abbildung 14:** Überblick über die Berufstättigkeit der Langzeitüberlebenden nach ARDS

Berufstätige Patienten erzielten insgesamt deutlich bessere Ergebnisse in allen Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. So beschrieben sie eine signifikant bessere allgemeine Gesundheitswahrnehmung und soziale Funktionsfähigkeit im SF-36 Fragebogen, als Patienten ohne bezahlte Beschäftigung ( $p = 0,033$  bzw.  $p = 0,015$ ). In den anderen Kategorien des SF-36 ergaben sich Trends, jedoch keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ). Dies gilt auch für die beiden Summenscores des Fragebogens ( $p = 0,068$  für den körperlichen;  $p = 0,211$  für den psychischen Summenscore). Im Bereich des EQ-5D zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Berufstätige Patienten erzielten hier, vor allem bezüglich der visuellen Analogskala des EQ-5D, signifikant bessere Ergebnisse ( $p = 0,009$  / Abbildung 15).



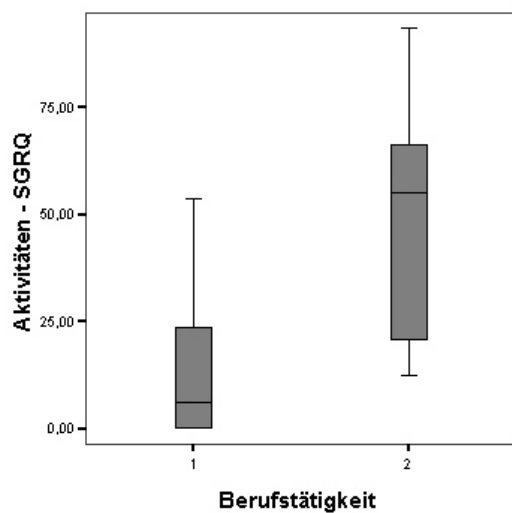
**Abbildung 15** Zusammenhang zwischen Berufstättigkeit und EQ-5D-VAS. Höhere EQ-5D-Scores repräsentieren eine bessere HRQL.  
 1 = berufstätig  
 2 = nicht berufstätig



Deutlich war auch der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Kategorie „Aktivitäten“ des SGRQ und der Erwerbstätigkeit ( $p = 0,002$ ), während der Gesamtscore des Tests lediglich einen statistisch nicht signifikanten Trend zu besseren Ergebnissen für berufstätige Personen zeigte ( $p = 0,073$ ).

Auch die Depressionswerte der erwerbstätigen Studienteilnehmer waren signifikant geringer als die der erkrankungsbedingt berenteten Teilnehmer ( $p = 0,034$ ).

Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen Beeinträchtigungen der Lungenfunktion und der Berufstätigkeit erkennen (7 der 11 Patienten mit auffälliger Lungenfunktion waren berufstätig oder im Haushalt vs. 6 der 10 Patienten mit normaler Lungenfunktion,  $p = 1,000$ ).



**Abbildung 16** Zusammenhang zwischen Berufstätigkeit und der Kategorie „Aktivitäten“ des SGRQ. Niedrigere SGRQ-Scores repräsentieren eine bessere HRQL. 1 = berufstätig 2 = nicht berufstätig

### 3.2.2. PERONAEUSPARESE/PERONAEUSMONONEUROPATHIE (PM)

6 der insgesamt 22 nachuntersuchten Patienten gaben an, seit der ARDS- und Intensivtherapie unter den persistierenden Symptomen einer Peronaeusparesse zu leiden (27%).

Patienten ohne Peronaeusparesse erzielten bessere Ergebnisse in mehreren Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies gilt insbesondere für die visuelle Analogskala des EQ-5D ( $p = 0,031$ ) und den Bereich „Aktivitäten“ des SGRQ ( $p = 0,025$ ). Im Bereich des

SF-36 zeigte sich für den körperlichen Summenscore ein Trend ( $p = 0,099$ ), für den psychischen Summenscore kein Zusammenhang.

Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen einer Peroneusparese und weiteren Parametern der Nachuntersuchung bestanden zur Diagnose psychischer Erkrankungen ( $p = 0,032$ ; 4 von 7 Patienten mit einer psychischen Erkrankung zeigten eine Peroneusparese) und einem fehlenden vollständigen Gewichtsaufbau nach der Intensivtherapie ( $p = 0,015$ ; 4 von 5 Patienten mit unvollständigem Gewichtsaufbau zeigten eine Peroneusparese). Auch die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests korrelierten mit dem Vorhandensein einer Peroneusparese ( $p = 0,042$ ).

Wichtige statistische Korrelationen zu den Patientencharakteristika wie der iLA-Dauer, dem Organversagen, LIS, SOFA, oder dem  $paO_2/FiO_2$ -Quotienten bestanden nicht, einzige Ausnahme war hier der Zusammenhang zwischen der Dauer des Intensivaufenthaltes und dem Auftreten einer Peroneusparese ( $p = 0,02$ ).

### **3.2.3. POLYNEUROPATHIE (PNP)**

11 der 22 nachuntersuchten Patienten gaben an, unter persistierenden Symptomen einer unterschiedlich schwer ausgeprägten Polyneuropathie zu leiden (50%).

Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Polyneuropathie und den Ergebnissen verschiedener Fragebögen zur Lebensqualität bzw. deren Subkategorien.

Für den SF-36 ergaben sich so z.B. eine signifikante Verbindung zu den Kategorien „körperliche Funktionsfähigkeit“, „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „emotionale Rollenfunktion“ und „psychisches Wohlbefinden“ ( $p < 0,029$ ). Auf Grund weniger deutlicher Zusammenhänge in den übrigen Kategorien resultierte dies nicht in einem statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen persistierenden Polyneuropathien und dem körperlichen ( $p = 0,091$ ) bzw. psychischen Summenscore ( $p = 0,086$ ).

Eine deutliche Korrelation bestand auch zwischen dem Auftreten einer Polyneuropathie und den Ergebnissen des EQ-5D, was sich in erster Linie in der visuellen Analogskala zur derzeitigen Lebensqualität des Fragebogens widerspiegelt ( $p = 0,026$ ).

Ein Zusammenhang zu den Depressionswerten aus der Kurzform des PHQ-D, oder den Einzel- und Summenscores des SGRQ konnte nicht dargestellt werden.

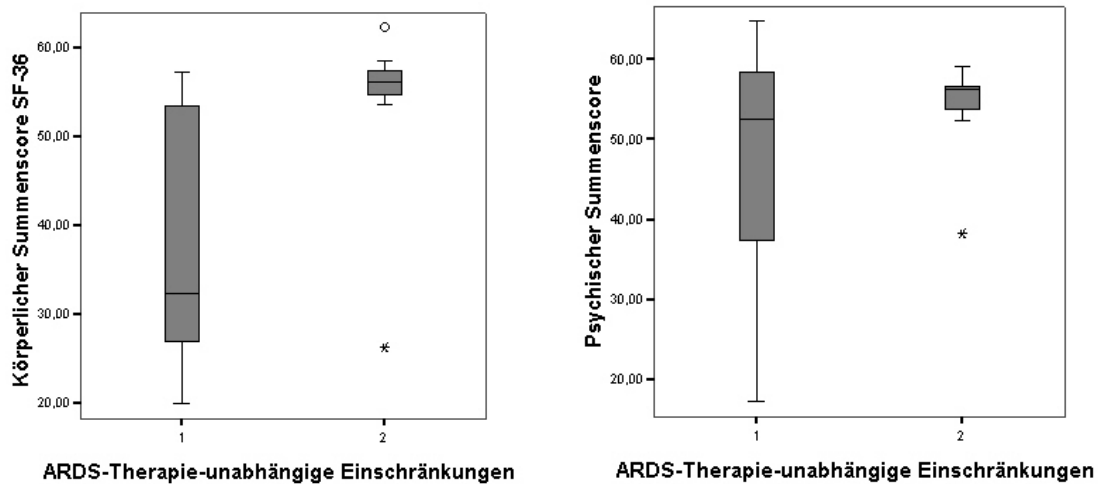
Neben einem signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PNP und psychiatrischen Störungen ( $p < 0,001$ ) fand sich auch eine Korrelation zu den Ergebnissen des 6-Minuten-Gehtests ( $p = 0,05$ ). Keine Beziehung fand sich zwischen dem Vorhandensein einer PNP und den initialen Patientencharakteristika bzw. der Schwere der Erkrankung (LIS, SOFA, etc.)

#### **3.2.4. EINFLUSS ARDS-THERAPIE-UNABHÄNGIGER BEGLEITERKRANKUNGEN AUF DIE GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT UND ANDERE PARAMETER**

15 von 22 nachuntersuchten Patienten litten an weiteren, von der ARDS- und der allgemeinen Intensivtherapie unabhängigen körperlichen Einschränkungen. Diese setzten sich sowohl aus vorbestehenden Erkrankungen (koronare Herzerkrankung, obstruktive Lungenerkrankung, Folgen eines Schlaganfalls etc.), später unabhängig erworbenen Problemen (Herzinfarkt, Folgen eines Verkehrsunfalls etc.), als auch aus körperlichen Einschränkungen aufgrund der Grunderkrankung, bzw. des auslösenden Traumas (Amputationen, Frakturen, neurologische Schäden aufgrund eines Schlaganfalls etc.) zusammen.

Unabhängige Begleiterkrankungen beeinflussten die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich: Der körperliche Summenscore des SF-36 lag bei Patienten ohne Begleiterkrankungen signifikant höher, wohingegen der psychische Summenscore nicht beeinträchtigt war (Abb. 17).

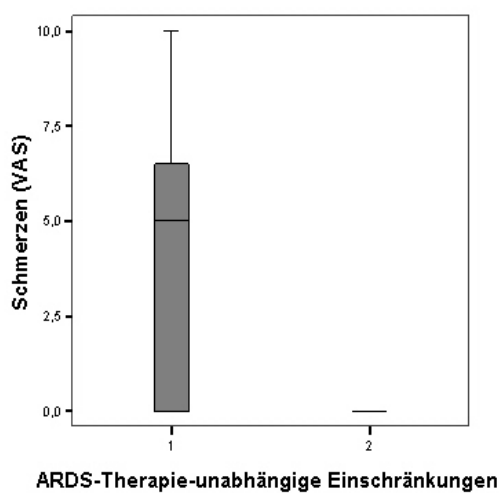
Insgesamt erklärten die ARDS-Therapie-unabhängigen Begleiterkrankungen 28 % der Varianz des körperlichen Summenscores des SF-36 und 33 % der Varianz der EQ-5D-VAS.



**Abbildung 17:** Zusammenhang zwischen körperlichem und psychischem Summenscore des SF-36 und den ARDS-Therapie-unabhängigen körperlichen Einschränkungen. Höhere Punktwerte repräsentieren eine bessere Lebensqualität.  
 1 = ja 2 = nein

Für den EQ-5D zeigt sich eine Auswirkung auf die visuelle Analogskala ( $p = 0,007$ ), nicht aber auf den Gesamtscore des Tests ( $p = 0,156$ ).

Weitere signifikante Zusammenhänge bestehen zu den Ergebnissen der Borg-Skala des 6-Minuten-Gehtests ( $p = 0,032$ ), den Befunden der Oberbauchsonographie ( $p = 0,022$ ), der Berufstätigkeit der Patienten ( $p = 0,022$ ) und den angegebenen Schmerzen auf der visuellen Analogskala ( $p = 0,009$ ).



**Abbildung 18:** Zusammenhang zwischen den angegebenen Schmerzen (visuelle Analogskala) und den ARDS-Therapie-unabhängigen körperlichen Einschränkungen.  
 1 = ja  
 2 = nein

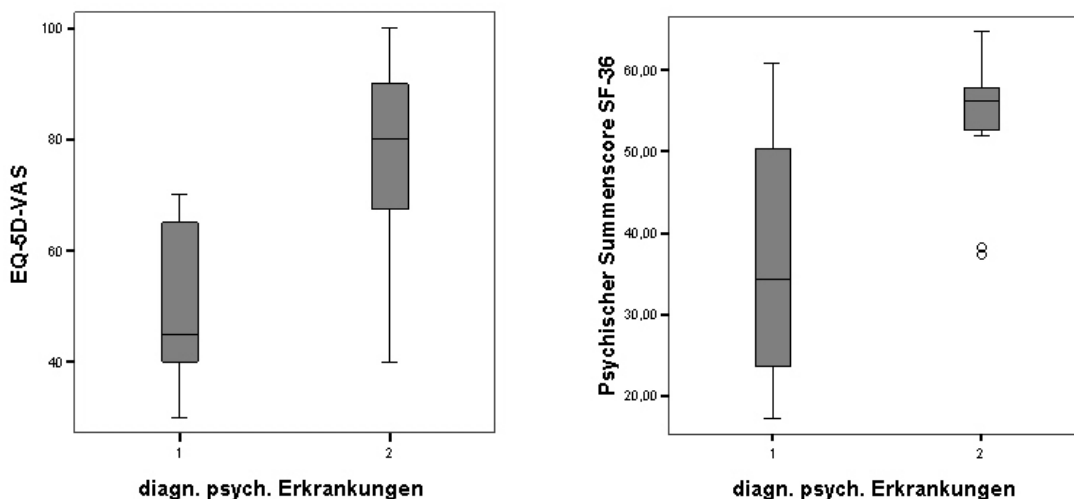
### 3.2.5. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DIAGNOSTIZIERTEN PSYCHIATRISCHEN STÖRUNGEN UND DER GESUNDHEITSBEZOGENEN LEBENSQUALITÄT BZW. ANDEREN PARAMETERN

7 der 22 nachuntersuchten ehemaligen ARDS-Patienten litten an einer Depression oder Angststörung (32%). Diese Diagnosen basierten zum einen auf den Ergebnissen des PHQ-D (Kurzform), zum anderen auf zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bereits vorbestehenden psychiatrischen Evaluationen.

Ein Zusammenhang zwischen psychiatrischer Störung und den wichtigsten Patientencharakteristika, wie der iLA-Dauer, der Intensivaufenthaltsdauer, Beatmungsdauer, LIS und SOFA-Score, Organversagen, etc., konnte nicht gefunden werden.

Einige deutliche Korrelationen bestanden jedoch zu verschiedenen Ergebnissen der quality-of-life Fragebögen:

So zeigte die Diagnose einer psychischen Erkrankung einen signifikanten Zusammenhang zu den Resultaten des EQ-5D-Scores ( $p = 0,009$ ), und der EQ-5D-VAS ( $p = 0,005$ ), mit jeweils schlechteren Werten für Patienten mit psychiatrischen Diagnosen. Gleiches galt für einige Kategorien des SF-36, was sich insgesamt vor allem in einer Verbindung zum psychischen Summenscore des Fragebogens bemerkbar machte ( $p = 0,004$ ). Andererseits zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zu den Ergebnissen des körperlichen Summenscores ( $p = 0,112$ ).



**Abbildung 19:** Zusammenhang zwischen den diagnostizierten psychischen Erkrankungen und den Ergebnissen der EQ-5D-VAS, bzw. dem psychischen Summenscore des SF-36. Höhere Punktwerte repräsentieren in beiden Tests eine bessere Lebensqualität.

1 = ja 2 = nein

Ein signifikanter Zusammenhang zu den Ergebnissen des SGRQ ließ sich nicht nachweisen. Das Vorhandensein psychiatrischer Erkrankungen wirkte sich ferner auf die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests aus. Dies zeigt sich sowohl in einer Verbindung zur absoluten Laufrichtung in Metern ( $p = 0,024$ ), als auch in der relativen Leistung als Prozent des Normwertes nach Chetta et al. [181] ( $p = 0,022$ ).

### 3.2.6. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PERSISTIERENDEN SCHMERZEN (VAS) UND DER GESUNDHEITSBEZOGENEN LEBENSQUALITÄT BZW. ANDEREN PARAMETERN

Die nachuntersuchten ARDS-Langzeitüberlebenden gaben für persistierende oder rezidivierend auftretende Schmerzen Werte zwischen 0 (keine Schmerzen) und 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) an. Der Median lag bei 0 Punkten, der Mittelwert bei 2,9 mit einer Standardabweichung von 3,5. Werte über einem Schmerzlevel von 5 Punkten wurden insbesondere von Patienten mit Trauma-, bzw. erkrankungsbedingten Schmerzsyndromen angegeben, daneben lagen auch präexistente Schmerzsyndrome vor. Neben den Patienten mit rezidivierenden Schmerzzuständen fanden sich 2 Patienten mit dauerhaften starken Schmerzen: Ein Patient stand zum Zeitpunkt der Untersuchung bei fortschreitender SSC unmittelbar vor der Lebertransplantation, ein Anderer litt unter weiterhin persistierenden schmerzhaften Polyneuropathien nach ARDS und Intensivtherapie.

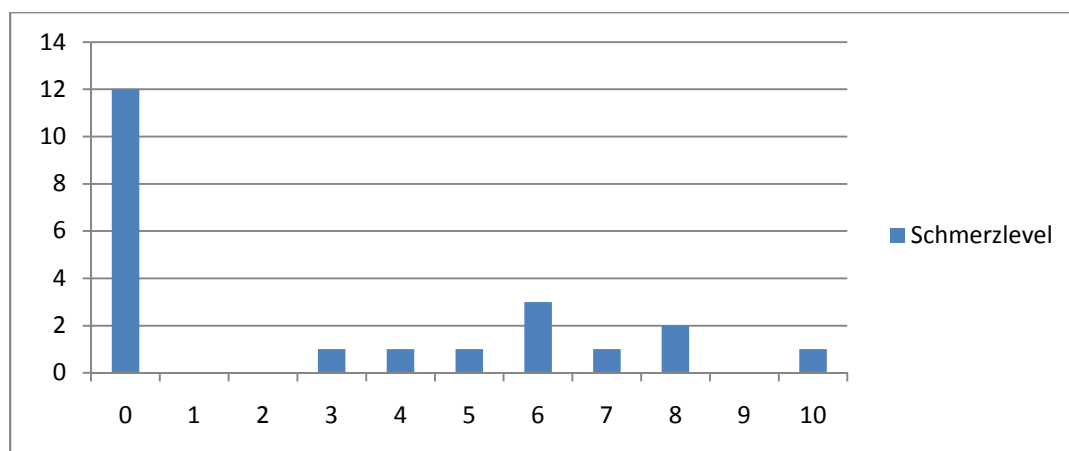


Abbildung 20: Schmerzlevel VAS (Skala 0 – 10)

Als mögliche Einflussfaktoren der angegebenen Schmerzen erwiesen sich die Anzahl der Organversagen während des ITS-Aufenthaltes ( $p = 0,019$ ) sowie der SOFA-Score ( $p = 0,024$ ). Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich enge Korrelationen zu den Ergebnissen des EQ-5D ( $p = 0,002$  für die EQ-5D-VAS;  $p = 0,014$  für den Gesamtscore), sowie zu einigen Kategorien des SF-36 und dem körperlichen Summenscore des Tests ( $p = 0,004$ ).

Signifikante Zusammenhänge zu den psychischen Komponenten des SF-36, den Ergebnissen des SGRQ, den Depressionswerten und den Ergebnissen der Lungenfunktion und des 6-Minuten-Gehtestes ergaben sich nicht.

### 3.3. LUNGENFUNKTIONSENTERSUCHUNG UND BLUTGASE

48% der Langzeitüberlebenden ( $n = 10$ ) hatten keine Beeinträchtigung der Lungenfunktion, 10 weitere Patienten zeigten eine leichtgradige Einschränkung bezüglich der statischen oder dynamischen Parameter der Lungenfunktion bzw. der Diffusionskapazität (Tabelle 17).

n = 21	Anzahl	Prozent
restriktive Störung	4	19,0%
obstruktive Störung	2	9,5%
kombinierte Störung	0	0,0%
Diffusionsstörung	5	23,8%

**Tabelle 17: Übersicht Lungenfunktionsergebnisse**

Teilweise waren die Einschränkungen der Lungenfunktion bereits aus der Vorgeschichte vor dem akuten Lungenversagen bekannt. Im Detail sind die Ergebnisse in der Dissertation von Herrn Philipp Schuster wiedergegeben [119].

Es zeigten sich nur wenige statistisch signifikante Korrelationen zwischen den untersuchten Lungenfunktionswerten und den unterschiedlichen Scores und Kategorien der verschiedenen Fragebögen zur Lebensqualität. Dies gilt insbesondere für den lungenspezifischen SGRQ. Ausnahmen waren hier die Zusammenhänge zwischen FEV1-%, RV/TLC-% und TLCO/VA-% zum körperlichen Summenscore des SF-36 ( $p < 0,05$ ), sowie jene zwischen FEV1-% und der Kategorie „Beeinträchtigungen“ des SGRQ ( $p = 0,023$ ).

Der Quotient aus Residualvolumen und totaler Lungenkapazität (RV/TLC%) korrelierte eng mit den Ergebnissen des 6-Minuten-Gehtestes. Patienten mit einem erhöhten Quotienten zeigten deutlich schlechtere Ergebnisse, sowohl bezüglich der absolut gelaufenen Distanz ( $p = 0,018$ ), als auch bezüglich der Distanz in Prozent des altersspezifischen Normwerte nach Chetta et al. ( $p = 0,009$ ).

Die Ergebnisse der kapillären Blutgasanalyse sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Ein Zusammenhang zwischen den gemessenen Blutgasen und der berichteten Lebensqualität fand sich nicht.

	Mittelwert	Standardabweichung
<b>pO2 [mmHg]</b>	69,6	9,6
<b>pCO2 [mmHg]</b>	37,2	4,0
<b>pH-Wert</b>	7,42	0,04

**Tabelle 18:** Überblick über die Ergebnisse der Blutgasanalyse

### 3.4. 6-MINUTEN-GEHTEST

Ein 6-Minuten-Gehtest wurde bei 19 Patienten durchgeführt (Tab. 19). Im Mittel wurden  $491\text{m} \pm 107\text{m}$  Gehstrecke zurückgelegt ( $81\% \pm 14\%$  des errechneten Sollwertes). Acht Patienten erreichten weniger als 80% des Sollwertes.

Statistisch signifikante Korrelationen zur gelaufenen Distanz der ehemaligen ARDS-Patienten ergaben sich für eine Vielzahl von Parametern der Nachuntersuchung.

So z.B. für die Ergebnisse des EQ-5D ( $p < 0,001$  zwischen gelaufener Distanz und visueller Analogskala;  $p = 0,021$  zwischen gelaufener Distanz und Gesamtscore) und einige Kategorien des SF-36 sowie den körperlichen Summenscore des Tests ( $p = 0,009$  zur gelaufenen Distanz in Prozent vom Normwert nach Chetta et al. [181]) und für die Kategorie „Aktivitäten“ des SGRQ.

Ferner zeigten sich auch signifikante Zusammenhänge zu den diagnostizierten psychiatrischen Erkrankungen ( $p = 0,022$  zur gelaufenen Distanz in Prozent des Normwertes) und weiteren Parametern der Nachuntersuchung wie der Diagnose von Polyneuropathien oder Peroneusparesen ( $p = 0,05$  bzw.  $p = 0,042$  zur gelaufenen Distanz in Prozent des Normwertes).



Andererseits zeigten sich nur wenige deutliche Zusammenhänge zu den initialen Patientencharakteristika. Ausnahmen sind die Beatmungsdauer ( $p = 0,022$  für die Korrelation zur gelaufenen Distanz als Prozent des Normwertes) oder der Einsatz einer Hochfrequenzoszillationsventilation ( $p = 0,032$ ).

Eine statistisch signifikante Korrelation bestand im Bereich der Borg-Skala außerdem zu den anamnestisch erhobenen Dyspnoe-Beschwerden (nach ATS; [177]), mit einer zweiseitigen Signifikanz von  $p < 0,001$ .

### **3.5. SONOGRAPHIE UND LABOR**

Bei 3 der 22 nachuntersuchten ehemaligen ARDS-Patienten war die Diagnose einer sekundär sklerosierenden Cholangitis (SSC) gestellt worden. In einem Fall war 2,7 Jahre nach ARDS eine Lebertransplantation erfolgt, in einem weiteren Fall stand die Transplantation zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung unmittelbar bevor, während eine dritte Patientin bei gesicherter SSC noch auf der Warteliste stand.

Bei 2 weiteren Patienten des untersuchten Kollektivs ergaben sich pathologische Befunde, die auf eine Leberschädigung hinwiesen. In einem Fall zeigten sich auffällige Befunde in der Oberbauchsonographie, die mit einer Erhöhung von  $\gamma$ GT und AP einhergingen, in einem zweiten Fall zeigten sich Erhöhungen aller 4 gemessenen Leberwerte.

Bei 27 % der Patienten wurde eine leichte Erhöhung der Kreatininwerte im Serum festgestellt, wobei der Wert nur in einem Fall über 2,00 mg/dl lag.

Ein Zusammenhang zwischen den aktuell gefundenen Laborbefunden für Leber und Niere und den initialen Patientencharakteristika bei Krankheitsbeginn fand sich überwiegend nicht. Jedoch konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer SSC mit der Anzahl der initialen Organversagen eng korreliert ( $p = 0,006$ ).

Deutliche Zusammenhänge ließen sich zwischen den Ergebnissen der Laboruntersuchungen (GOT, GPT,  $\gamma$ GT, AP, Bilirubin;  $p < 0,024$ ) und den angegebenen Schmerzen (VAS) bzw. den diagnostizierten psychiatrischen Erkrankungen feststellen ( $p = 0,015$ ).

Pathologisch erhöhte Leberwerte zeigten in erster Linie Korrelationen zu den Ergebnissen des EQ-5D ( $p < 0,05$ ) und dem Auftreten psychiatrischer Diagnosen ( $p < 0,05$ ).

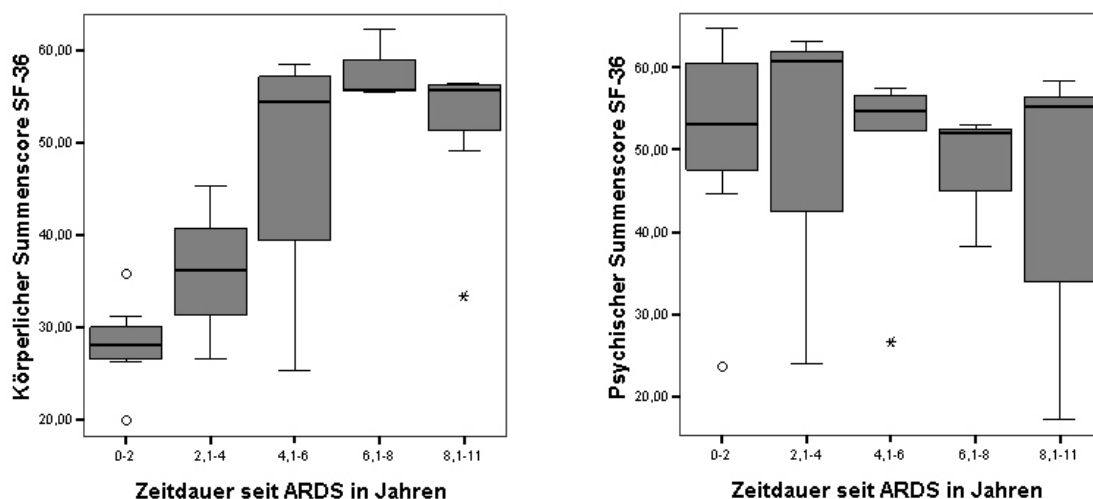
### 3.6. EINFLUSS DER ZEITDAUER SEIT ITS-ENTLASSUNG AUF UNTERSCHIEDLICHE PARAMETER DER NACHUNTERSUCHUNG

Ein interessanter Aspekt der vorliegenden Studie ist das zeitlich unterschiedliche Follow-Up, da alle Patienten in einem umschriebenen Zeitraum im Frühjahr 2007 befragt und untersucht wurden und die initiale Erkrankung bis zu 10,3 Jahre zurück lag.

Die mittlere Dauer seit ARDS und iLA-Therapie bis zur Nachuntersuchung betrug 4,9 Jahre (1,0 bis 10,3 Jahre).

#### 3.6.1. EINFLUSS DER ZEITDAUER SEIT ITS-ENTLASSUNG AUF DIE LEBENSQUALITÄT

Für den SF-36 Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich eindeutige Zusammenhänge zwischen den erreichten Scores und der Zeitdauer seit ARDS-Therapie. Dies betrifft ausschließlich die physischen Aspekte des Tests, die in Form des körperlichen Summenscores zusammengefasst werden, während sich der psychische Summenscore im Laufe der Zeit nicht verbessert ( $p = 0,929$ ; Abb. 21). Eine deutliche Signifikanz bezüglich der Abhängigkeit von der Zeitdauer seit der ARDS-Therapie zeigen die körperliche Funktionsfähigkeit ( $p < 0,001$ ), die körperliche Rollenfunktion ( $p = 0,004$ ) und Schmerzen ( $p = 0,012$ ), sowie der körperliche Summenscore ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 21:** Abhängigkeit des körperlichen und psychischen Summenscores des SF-36 von der Zeitdauer seit ARDS und Intensivtherapie. Höhere SF-36-Scores repräsentieren eine bessere HRQL.

Angabe der Zeitspannen in Jahren.

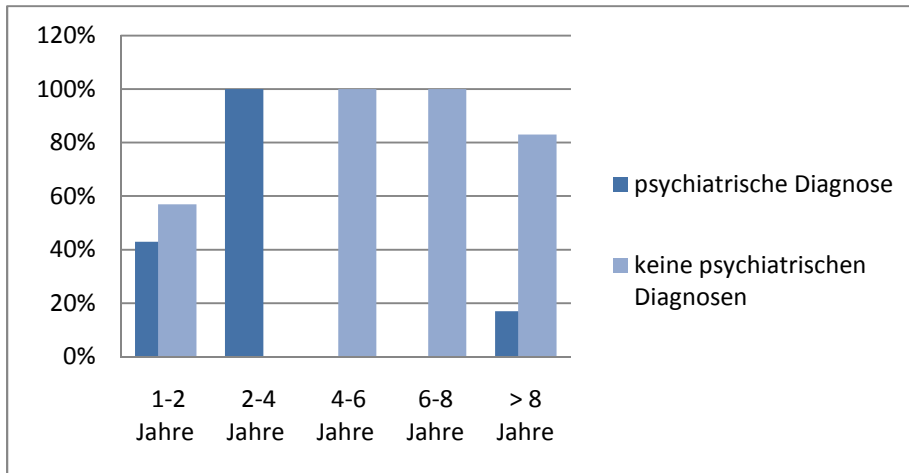
Auch bei der Auswertung des EQ-5D zeigt sich sowohl für den multiplikativen EQ-5D-Score ( $p = 0,07$ ), als auch für die visuelle Schmerz-Analogskala ( $p = 0,011$ ) eine deutliche Abhängigkeit von der Zeitspanne seit ARDS und iLA-Therapie.

Ein differierendes Bild zeigt sich bei Analyse der SGRQ-Ergebnisse. Keine der Testkategorien zeigt eine Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf nach ARDS und Intensivtherapie ( $p > 0,653$ ); gleiches gilt für den Gesamtsummenscore des Tests ( $p = 0,678$ ). Auch bei Einteilung in zwei Gruppen  $< 2$  Jahre und  $> 2$  Jahre nach ARDS ergeben sich im SGRQ keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Zeitintervall und lungenspezifischer Lebensqualität.

### **3.6.2. EINFLUSS DER ZEITDAUER SEIT ITS-ENTLASSUNG AUF WEITERE PARAMETER DER NACHUNTERSUCHUNG**

Ein wichtiger Zusammenhang war die Abnahme der Prävalenz von klinisch relevanten Polyneuropathien mit zunehmender Zeitdauer nach ARDS und Intensivtherapie ( $p = 0,022$ ). Während beispielsweise unter den Patienten mit einem Follow-Up von 1 bis 4 Jahren noch 8 von 10 Patienten deutliche Zeichen einer Polyneuropathie zeigen (80 %), sinkt dieser Wert bei Patienten mit einem Follow-Up von mehr als 4 Jahren auf 17 % ab (2 von 12).

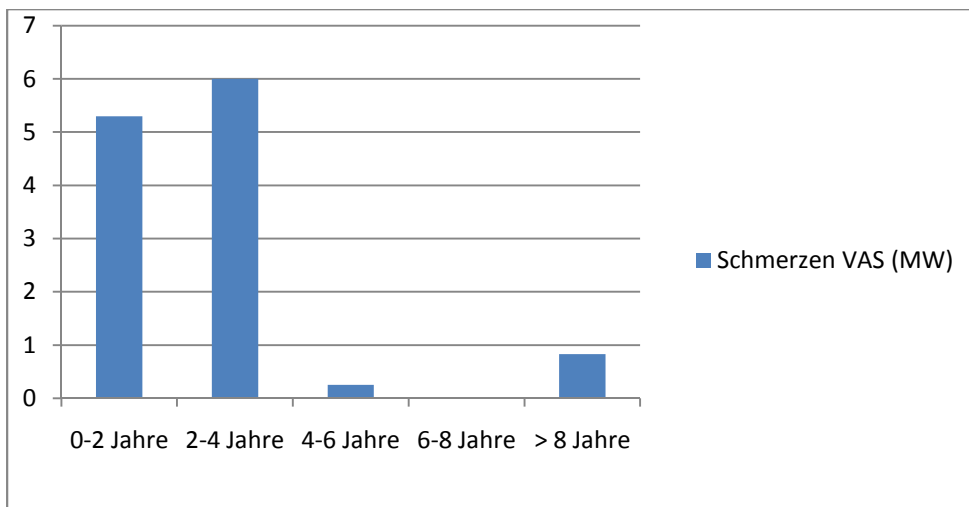
Eine weitere Verbindung zu der Zeitdauer nach ARDS und iLA-Therapie bestand für die festgestellten psychiatrischen Erkrankungen, die sich aus PHQ-D-Verdachtsdiagnosen und bereits durch einen Psychiater erhobenen Diagnosen zusammensetzen ( $p = 0,044$ ; Exakter Test nach Fisher). Während bei 6 von 10 Patienten mit einem Follow-Up-Zeitraum kleiner als 4 Jahren eine psychische Störung diagnostiziert wurde (60 %), war dies nur bei einem von 12 Patienten mit einem Follow-Up von mehr als 4 Jahren der Fall (8 %), wobei bei diesem Patienten die diagnostizierte schwerwiegende Depression bereits vor ARDS und Intensivtherapie bestand.



**Abbildung 22:** Abhängigkeit der Prävalenz von klinisch relevanten psychischen Störungen von der Zeitdauer nach ARDS und Intensivtherapie.

Die Intensität der angegebenen Schmerzen nahm mit größerer zeitlicher Distanz zum Erkrankungszeitpunkt hochsignifikant ab ( $p = 0,006$ ; Wert jeweils  $> 0,45$ , Abb. 23).

Im 6-Minuten-Gehtest ließ sich ein Trend zur Verbesserung der Gehstrecke mit zunehmender Zeitdauer nach ARDS und Intensivtherapie erkennen ( $p > 0,140$ ).



**Abbildung 23:** Abhängigkeit der angegebenen Schmerzen (VAS) von der Zeitdauer nach ARDS und Intensivtherapie.

---

## 4. DISKUSSION

---

In dem Maße, in dem die Behandlung des akuten Lungenversagens aufwendiger wurde und die Überlebensraten stiegen, stellte sich in den letzten Jahren in zunehmendem Maße auch die Frage nach anderen, neuen Ergebnisparametern. Das eigentliche Behandlungsziel in der Intensivmedizin wird mit einer reinen Angabe von Überlebensraten nur unvollständig erfasst. Denn man will ja den Patienten nicht nur ein Überleben ermöglichen, sondern seine körperliche und soziale Funktionsfähigkeit soweit wie möglich wiederherstellen.

Zur Beantwortung der Frage nach der Ergebnisqualität einer Intensivbehandlung erscheint also die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von besonderer Bedeutung. Bisherige Untersuchungen hierzu haben sich entweder mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten nach akutem Lungenversagen per se beschäftigt [122, 123, 127, 128, 138, 187], oder verglichen Patienten nach Mehrorganversagen mit und ohne Lungenbeteiligung [110, 188, 189].

Die vorliegende Arbeit stellt die weltweit erste derartige Untersuchung für ein Patientenkollektiv mit schwerstem ARDS dar, das mittels iLA therapiert wurde. Sie erfasst mit verschiedenen Fragebögen die Lebensqualität, die durch globale Funktionstests, ausführliche und strukturierte Anamnese und körperliche Untersuchung, sowie Lungenfunktionsmessungen und weitere Untersuchungsschritte ergänzt werden. Ziel ist es, einen Überblick über die Lebensqualität nach ARDS und iLA-Therapie zu erlangen und einen möglichst detaillierten Einblick in die Ursachen eingeschränkter HrQoL von ARDS-Überlebenden zu erhalten, um somit weitere Informationen für zukünftige Therapiekonzepte zu gewinnen.

Weitere Stärken der Studie sind das lange Follow-Up von im Mittel 4,9 Jahren, das eine Analyse im Langzeitverlauf ermöglicht. 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.

Die wichtigsten Einschränkungen der Studie bestehen einerseits in der relativ geringen Anzahl untersuchter Patienten (n = 28 für die QoL-Untersuchungen; n = 22 für die körperlichen Untersuchungen, Lungenfunktionsmessung etc.) auf Grund der initial kleinen Kohorte von ARDS-Überlebenden nach iLA-Therapie. Andererseits werden die Aussagen durch das retrospektive Design und ein uneinheitliches Follow-up mit einer Spanne zwischen

12 und knapp 124 Monaten limitiert, wobei darüber hinaus keine longitudinale Analyse zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten stattfinden konnte. Auf Grund des Fehlens einer Kontrollgruppe ist eine direkte vergleichende Aussage zur Entwicklung der Lebensqualität im Langzeitverlauf nicht möglich.

#### **4.1. GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT**

In der publizierten Literatur liegt bereits eine Vielzahl von Studien vor, die sich mit der Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach ARDS beschäftigen. Im Gegensatz zu fast allen bisherigen Studien, die sich zumeist nur auf ein Zeitintervall von 12 bis maximal 24 Monaten nach Extubation bezogen [81, 121, 123-125, 127, 129-131, 190-198], wurden die Patienten in der vorliegenden Studie im Median 4,9 Jahre nach Verlassen der Intensivstation untersucht, um so einen Einblick in den tatsächlichen Langzeitverlauf nach schwerem ARDS zu gewinnen. Daher war ein direkter Vergleich unseres Kollektivs nur mit Schelling et al. möglich, deren Studie ein ähnlich langes Follow-up aufweist (Median 5,5 Jahre nach Extubation) [122].

Während der SF-36-Fragebogen in nahezu allen Studien zum Thema „gesundheitsbezogene Lebensqualität nach ARDS“ zur Verwendung kommt [138], liegen insgesamt deutlich weniger Untersuchungen vor, die sich im Rahmen dieser Fragestellung auch eines lungenspezifischen Fragebogens, wie dem SGRQ, bedienen, obwohl dieser inzwischen auch für akute Lungenerkrankungen/-schädigungen validiert wurde [110, 124, 158, 159, 199].

Wesentlich häufiger findet dieser Fragebogen Einsatz bei Studien zur Lebensqualität von Asthma- und COPD-Patienten, sowie Patienten mit chronisch-interstitieller Lungenerkrankung, für die der Fragebogen ursprünglich entwickelt wurde [153, 160, 200]. Entsprechende Studien werden in Kapiteln zum SGRQ und zum SF-36 diskutiert.

Der neuere EQ-5D-Fragebogen, der in dieser Studie ebenfalls zur Verwendung kam, wurde international bislang nur gelegentlich bei der Nachuntersuchung von ARDS-Patienten angewendet [188]. Es liegen bislang vor allem Untersuchungen zur Lebensqualität von Asthma- und COPD-Patienten vor, die im Kapitel 4.1.2 zum EQ-5D diskutiert werden.

Der PHQ-D, bzw. die Kurzform des Fragebogens zur Diagnose psychiatrischer Erkrankungen wurde bereits häufig, begleitend zu weiteren quality-of-life-Fragebögen eingesetzt, um den

Einfluss von evtl. vorliegenden Depressionen und Angststörungen auf die Lebensqualität einschätzen zu können [201, 202].

Weit weniger Studien liegen international zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach ARDS und ECMO-Therapie vor, einem Patientenkollektiv, das sich, ebenso wie unser iLA-Kollektiv, durch eine noch schwerwiegendere akute Schädigung der Lunge auszeichnet. Auch hier liegen nur Daten für die Lebensqualität in den ersten ein bis zwei Jahren nach Intensivtherapie vor [125].

Während sich bereits mehrere Arbeiten mit der Durchführbarkeit und dem Überleben nach ARDS und der Therapie mittels pumpenloser extrakorporaler Lungenassistentz beschäftigten [84, 102, 108, 203-205], liegen bislang keine Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach akutem Lungenversagen und iLA-Behandlung vor, so dass es sich hier um die weltweit erste Untersuchung zu diesem Thema handelt.

In der vorliegenden Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Median 58,8 Monate nach Entlassung von Intensivstation erfasst. Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns wies das Zeitintervall zur Lebensqualitätserfassung jedoch eine relativ große Variabilität auf (Quartile: 18 bzw. 98 Monate nach Entlassung). Die dabei beobachtete Abhängigkeit der erreichten Ergebnisse von der Länge des Zeitintervalls nach Entlassung wird in den entsprechenden Kapiteln diskutiert.

In unserem ARDS- und iLA-Kollektiv konnte die Lebensqualität bei 93 % der eingeschlossenen ARDS-Langzeitüberlebenden nach iLA-Therapie erfasst werden (bei 6 % dieser Patienten konnten nicht alle der 4 verwendeten Fragebögen zur Lebensqualität verwertet werden). Zum Vergleich erzielten Schelling et al. in der einzigen post-ARDS-Studie mit ähnlichem Follow-up eine Rücklaufquote von ca. 80 % [122]. Auch in verschiedenen anderen Studien zur Lebensqualität nach intensivmedizinischer Therapie konnte nur bei 58 bis 78% der überlebenden Patienten die Lebensqualität untersucht werden [206, 207].

Bei der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität existieren einige Schwierigkeiten, die bei der Interpretation und Diskussion der Daten bedacht werden müssen. Die bei Patienten nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma häufig vorliegenden schweren neuropsychologischen Behinderung bedingt, dass sie auf Grund von kognitiven oder physischen Einschränkungen nicht befragt werden können. Eine Selektion von

Patienten mit besserer psychisch-kognitiver und physischer Verfassung kann somit begünstigt werden.

Außerdem verstarb ein Teil der Patienten nach Entlassung von der ITS, so dass die Möglichkeit besteht, dass hiermit Informationen von Personen mit verminderter gesundheitsbezogener Lebensqualität verloren gingen.

#### **4.1.1. SF-36**

Wie oben bereits beschrieben existieren bereits eine Vielzahl von Vergleichsstudien zur Untersuchung der Lebensqualität nach ARDS, für die der SF-36-Fragebogen zum Einsatz kam. Während sich fast alle Studien lediglich mit den Entwicklungen in den ersten Monaten, bis maximal 2 Jahren nach Entlassung von der Intensivstation auseinandersetzten, liegen nur sehr wenige Untersuchungen zum längerfristigen Verlauf vor. Eine Ausnahme bilden hier die Studien von Schelling et al. 2000 [122] und Rothenhäusler et al. 2001 [208], mit einem Zeitintervall von 5,5 bzw. 6 Jahren (Median) nach Entlassung.

Hier zeigten sich vergleichbare Ergebnisse der Summenscores mit einem Median von 47,2 in unserer Untersuchung vs. 46,0 (Schelling et al.) für den körperlichen Summenscore und einem Median von 53,3 vs. 50,5 (Schelling et al.) für den psychischen Summenscore des SF-36. Erst ab einer Differenz von mehr als 5 Punkten kann von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden [209]. Im Bereich der Einzelscores für die 8 Subkategorien zeigen sich die größten Unterschiede (an erster Stelle jeweils unsere Ergebnisse) in den Bereichen „soziale Funktionsfähigkeit“ (Median 87,5 vs. 45 bei Schelling et al.), „emotionale Rollenfunktion“ (Median 100 vs. 55) und „Schmerz“ (Median 74 vs. 100). Da bei Schelling et al. keine detaillierten Informationen zu den Einschlusskriterien und den Patientencharakteristika der Teilnehmer vorliegen, bleibt eine Interpretation dieser Differenzen schwierig. Im Gegensatz zu unserer Untersuchung wurden in der Vergleichsstudie nur die Lebensqualitätsergebnisse von solchen Patienten ausgewertet, die auch an der ambulanten Nachuntersuchung teilnahmen. Patienten, deren körperliche Einschränkungen eine derartige Reise unmöglich machte, nahmen also an der Untersuchung nicht teil. Außerdem erfolgte ein Ausschluss aller Patienten mit chronischem Alkoholabusus und vorbestehender Depression. Dies könnte die etwas schlechteren Ergebnisse unseres



Kollektivs im Bereich „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (Median 57 vs. 60) und die deutliche Abweichung in Bezug auf die Kategorie „Schmerzen“ erklären.

Trotz der größtenteils fehlenden Angaben zu den Patientencharakteristika ist davon auszugehen, dass die Patienten des UKR-Kollektivs initial insgesamt schwerer krank waren (bezüglich Blutgasen,  $p_aO_2/FiO_2$ , Organversagen, LIS etc.), was sich in der Notwendigkeit einer iLA-Therapie als ultima ratio zeigt. Einzige Vergleichswerte, die diese Annahme belegen können, sind der LIS mit einem Median von 3,70 vs. 3,25 (Schelling et al.) und der  $p_aO_2/FiO_2$ -Quotient mit einem Median von 62,5 vs. 67 mmHg (Schelling et al.).

Im Vergleich mit den Ergebnissen von Rothenhäusler et al. 2001 (Zeitintervall von 6 Jahren seit Entlassung im Median) zeigen sich kaum klinisch relevante Differenzen [208]. Einzige Ausnahmen sind hier die Kategorien „körperliche Funktionsfähigkeit“ (Mittelwerte 65 vs. 72) mit einem leichten Vorteil für das Vergleichskollektiv und „Vitalität“ (Mittelwert 55 vs. 49) mit einem leichten Vorteil für das UKR-Kollektiv. Die Vergleichsgruppe von Rothenhäusler et al. wies sowohl das längere Zeitintervall seit ITS-Entlassung (Median 6,0 vs. 4,9 Jahre), als auch ein im Mittel weniger schweres Krankheitsbild der Patienten (Mittelwert LIS 3,2 vs. 3,5) auf.

Im Vergleich mit den Ergebnissen weiterer Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach ARDS zeigen sich günstige Ergebnisse für unser Kollektiv, die jedoch auf Grund eines sehr viel geringeren Zeitintervalls seit Entlassung nur schwer zu vergleichen sind. Im Vergleich mit den Studienergebnissen von Weinert et al. 1997 [187] (Pat. 2 Jahre nach ARDS) und Herridge et al. 2003 [123] (Pat. 12 Monate nach ARDS) zeigen sich beispielsweise deutlich bessere Werte für das UKR-Kollektiv in allen 8 Subkategorien des SF-36. Besonders auffällig sind die Unterschiede in den Kategorien „Körperliche Rollenfunktion“, „Schmerz“ und „Soziale Funktionsfähigkeit“ in denen die Differenzen der Mittel- bzw. Medianwerte jeweils über 16 % liegen. Eine Übersicht über die Ergebnisse der genannten Studien und verschiedene weitere Untersuchungen, die die Lebensqualität von Patienten nach ARDS mittels SF-36 untersuchten, zeigen die Tabellen 19 a und b.

Mit Ausnahme der bereits erörterten Studien von Schelling und Rothenhäusler zeigen sämtliche vorgestellte Studien, trotz meist deutlich geringer ausgeprägter Krankheitsschwere insgesamt schlechtere Ergebnisse bezüglich der im SF-36 dargestellten Lebensqualität. Dies gilt insbesondere für jene Kategorien, die eine deutliche Abhängigkeit vom Zeitintervall seit Entlassung von der Intensivstation zeigten (körperliche

Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion und Schmerz), während die Ergebnisse der übrigen Kategorien, mit Ausnahme der sozialen Funktionsfähigkeit, in wesentlich geringerem Maße von den gefundenen Ergebnissen unserer Studie abweichen.

	UKR 2008	Schelling et al. 2000 [122]	Heyland et al. 2005 [124]	Cheung et al. 2006 [126]	Herridge et al. 2003 [123]	Stoll et al. 1998 [125]
Körperliche Funktionsfähigkeit	<b>70,0</b>	75,0	60,0	70,0	60	55
Körperliche Rollenfunktion	<b>75,0</b>	75,0	25,0	50,0	25	48
Schmerz	<b>74,0</b>	100,0	61,0	62,0	62	72
Allg. Gesundheitswahrnehmung	<b>57,0</b>	65,0	57,0	62,0	52	59
Vitalität	<b>65,0</b>	60,0	50	55,0	55	60
Soziale Funktionsfähigkeit	<b>87,5</b>	45,0	62,5	75,0	63	85
Emotionale Rollenfunktion	<b>100,0</b>	55,0	100,0	100,0	100	100
Psychisches Wohlbefinden	<b>76,0</b>	75,0	66,0	76,0	72	66
Körperlicher Summenscore	<b>47,2</b>	46,0	36,5			
Psychischer Summenscore	<b>53,3</b>	50,5	48,8			
Follow-up	<b>59</b>	66	12	24	12	16
LIS	<b>3,7</b>			3,7	3,7	3,2
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -Median	<b>62,5</b>	67,0				
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -Mittelwert/SD	<b>62,8 ± 18,3</b>		135,5 ± 38,7			

**Tabelle 19 a:** Vergleich der wichtigsten Studien zur Lebensqualität nach ARDS mit den gefundenen Ergebnissen – Teil 1. Wenn nicht anders bezeichnet werden alle Angaben als Median angegeben.

Angabe des Follow-ups in Monaten

Angabe des p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotienten in mmHg

Dies spricht, in Zusammenschau mit den ähnlich guten Ergebnissen von Rothenhäusler et al. und Schelling et al. dafür, dass die Differenz der Ergebnisse anderer Studien zu den hier vorgestellten Resultaten vorrangig durch die Unterschiede im Zeitintervall seit Entlassung von der Intensivstation bedingt sein könnte.

Gleiches gilt auch für die Studie von Stoll et al. aus dem Jahre 1998, die die Ergebnisse eines ARDS-Kollektivs nach ECMO-Therapie präsentierte [125]. Nur in den Kategorien „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“ und „Schmerz“ wurden hier signifikante Abweichungen von den Ergebnissen einer konservativ therapierten Kontrollgruppe gemessen.

Die im Rahmen der vorgestellten Studien gefundenen Korrelationen der SF-36-Resultate zu weiteren Untersuchungsergebnissen werden in den entsprechenden Kapiteln diskutiert und

mit den gefundenen Ergebnissen innerhalb des UKR-Kollektivs verglichen. Hier werden auch die möglichen Ursachen für die im Langzeitverlauf nach ARDS auch in unserem Kollektiv persistierenden Einschränkungen der Lebensqualität diskutiert.

	UKR 2008	Rothenhäusl. et al. 2001 [208]	Hopkins et al. 2004 [198]	Orme jr. et al. 2002 [127]	Weinert et al. 1997 [187]	Hopkins et al. 1999 [210]
Körperliche Funktionsfähigkeit	<b>64,6 ± 30,2</b>	72 ± 26	54	55,6 ± 31	55,2 ± 37,6	57
Körperliche Rollenfunktion	<b>55,6 ± 46,7</b>	58 ± 44	47	39,3 ± 41	41,7 ± 44,6	43
Schmerz	<b>68,4 ± 31,2</b>	66 ± 29	57	58,5 ± 31	52,8 ± 30,7	62
Allg. Gesundheitswahrn.	<b>58,2 ± 27,7</b>	58 ± 22	50	51,8 ± 26	50,6 ± 29,9	56
Vitalität	<b>54,8 ± 23,7</b>	49 ± 21	48	50,0 ± 25	48,1 ± 27,3	54
Soz. Funktionsfähigkeit	<b>78,2 ± 24,4</b>	79 ± 27	66	70,2 ± 30	56,8 ± 36,7	74
Emotionale Rollenfunktion	<b>70,5 ± 42,5</b>	70 ± 41	64	72,8 ± 38	61,1 ± 43,6	76
Psychisches Wohlbefinden	<b>66,4 ± 23,9</b>	66 ± 21	63	71,9 ± 24	61,7 ± 24,0	72
Follow-up - Median		72	24	12	24	12
LIS	<b>3,5 ± 0,4</b>	3,2 ± 0,3			2,4 ± 0,5	
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	<b>62,8 ± 18,3</b>		107 ± 32	104,3 ± 32,3		96,2 ± 26

**Tabelle 19 b:** Vergleich der wichtigsten Studien zur Lebensqualität nach ARDS mit den gefundenen Ergebnissen – Teil 2. Wenn nicht anders bezeichnet werden alle Angaben als Mittelwert ± SD angegeben.  
Angabe des Follow-ups in Monaten  
Angabe des p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotienten in mmHg

Während wiederholt Hinweise für einen Einfluss der initialen Patientencharakteristika (Alter, Beatmungsdauer, Grunderkrankung, LIS, SOFA, p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, Organversagen etc.) auf die Mortalitätsrate bei ARDS dargestellt werden konnten [123], liegen keine Ergebnisse vor, die einen signifikanten Zusammenhang dieser wichtigen Patientendaten mit der Lebensqualität oder neuropsychologischen Einschränkungen im Langzeitverlauf belegen [198, 208]. Auch unsere Ergebnisse zeigen weder signifikante Korrelationen zu den Patientencharakteristika noch zu der auslösenden Grunderkrankung.

Bezüglich der Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Abhängigkeit des Zeitintervalls seit der Entlassung von der Intensivstation existieren verschiedene Meinungen. Während einige Studien zur Nachuntersuchung von ARDS-Patienten von einer Stabilisierung der QoL-Ergebnisse nach 1 bis 2 Jahren ausgehen [124, 198], rechnen andere Studien mit einer weiteren, langsamen Verbesserung der Lebensqualität. Herridge et al. 2003 [123] und

Cheung et al. 2006 [126] verfolgten diese Entwicklung nur über 12 bzw. 24 Monate, so dass auch an dieser Stelle ein Vergleich nur mit den Ergebnissen von Schelling et al. 2000 möglich ist, die geringe, aber statistisch signifikante Verbesserungen über die Zeit feststellten [122]. Unsere Ergebnisse zeigen ein ähnliches Bild, wobei jedoch im Gegensatz zu den Resultaten von Schelling et al., die vor allem eine Verbesserung des psychischen Summenscores verzeichneten, bei unserem Kollektiv die Verbesserung des körperlichen Summenscores statistisch signifikant war, während der psychische Summenscore keine signifikante Veränderung im Laufe der Zeit vollzog.

#### **4.1.2. EQ-5D**

Obwohl der EQ-5D als zweites generisches Instrument neben dem SF-36 zur Nachuntersuchung der Lebensqualität in Outcome-Studien nach Intensivtherapie empfohlen wurde [211], liegen bisher kaum post-ARDS-Studien vor, die diesen neueren, einfacheren Fragebogen verwenden. Somit bleibt ein Vergleich unserer Ergebnisse schwierig und ist lediglich mit den Daten einer spanischen Studie von Granja et al. 2003 möglich, welche die HrQoL-Ergebnisse von ARDS-Überlebenden mit denen anderer Intensivpatienten verglich [188]. Hier zeigte sich, bei jedoch relativ geringen Fallzahlen, kein signifikanter Unterschied zwischen den ARDS-Überlebenden und der Kontrollgruppe. Aufgrund des kurzen Zeitintervalls zwischen der Entlassung von der Intensivstation und der Nachuntersuchung der Patienten, sowie bedingt durch die fehlenden Angaben zur initialen Krankheitsschwere (keine Angaben von LIS, SOFA oder  $paO_2/FiO_2$ -Quotienten) ist eine vergleichende Diskussion der Ergebnisse zu unseren Resultaten nur schwer möglich. Auffällig sind bei Granja et al. jedoch die guten Resultate bezüglich der untersuchten Lebensqualität, die 6 Monate nach ITS-Entlassung sowohl für den EQ-5D-Index (berechnet nach Kuilman et al. 1999 [148]) als auch die EQ-5D-VAS bereits leicht über unseren Ergebnissen liegen, die im Mittel nach 4,9 Jahren erhoben wurden. Eine mögliche Erklärung ist die deutlich geringer ausgeprägte Krankheitsschwere in der Studie von Granja et al., die zwar aufgrund einiger fehlender Parameter nicht optimal einzuschätzen ist, jedoch in der Dauer der Intensivbehandlung (Median 13 Tage vs. 31 Tage im UKR-Kollektiv) und der Beatmungsdauer (Median 11 Tage vs. 23 Tage im UKR-Kollektiv) deutlich wird [188].

Problematisch für den Vergleich der EQ-5D-Ergebnisse ist die Vielfalt an verschiedenen Auswertungsmodellen für den EQ-5D-Index. Für das hier angewendete multiplikative- (nach Schulenburg et al. 1998 [146]), das lineare-, oder das Summenmodell (nach Greiner et al. 2003 [145]), sowie für viele weitere Quotienten und Berechnungsformeln, liegen jeweils eigene Normwerte vor, so dass ein Vergleich zwischen den einzelnen Modellen primär nicht möglich ist. Während für den Vergleich mit der Studie von Granja et al., als einzige Vergleichsstudie mit ARDS-Überlebenden, eine Umrechnung auf das Modell nach Kuilman et al. durchgeführt wurde, erfolgte ein Vergleich mit anderen Studien deshalb nur für die EQ-5D-VAS.

Rutten van-Mölken et al. 2006 untersuchten die HrQoL bei COPD-Patienten in verschiedenen Stadien der Erkrankung [212]. Hier zeigten sich für die EQ-5D-VAS im Stadium II nach Gold Werte, die unseren Ergebnissen entsprechen, während in den Stadien III und IV signifikant schlechtere Ergebnisse erzielt wurden. Die gleichzeitig bestimmten SGRQ-Scores zeigten auch in der Stadium II-Gruppe deutlich schlechtere Werte als in unserem Kollektiv, was für eine völlig unterschiedliche Genese der eingeschränkten Lebensqualität spricht .

Eine Studie von Lloyd et al. 2007 zur Lebensqualität von Patienten mit schwerem Asthma-bronchiale ergab Resultate, die noch unterhalb derer der COPD Stadium IV-Gruppe von Rutten van-Mölken et al. und damit auch deutlich unter unseren Ergebnissen lagen [213].

Unsere EQ-5D-Ergebnisse zeigten keine signifikante Korrelationen zu den initialen Patientencharakteristika, jedoch eine ausgeprägte Abhängigkeit vom Zeitintervall seit ARDS-Therapie und Entlassung von der Intensivstation.

Granja et al. konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der HrQoL im EQ-5D und den Patientencharakteristika aufzeigen.

Die in unserem Kollektiv gefundene Korrelation der Ergebnisse des EQ-5D-Scores und der VAS mit den Ergebnissen aller 8 Subkategorien des SF-36 unterstreicht die Anwendbarkeit dieses einfacheren Tests zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von ARDS-Überlebenden.

Insgesamt zeigt sich, dass die HrQoL nach schwerem ARDS weniger stark beeinträchtigt ist als bei fortgeschrittenen Stadien einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung.

Mögliche Einflussfaktoren aus der körperlichen Untersuchung, die zu einer Reduktion der HrQoL der ARDS-Überlebenden beigetragen haben könnten, werden in den entsprechenden Kapiteln diskutiert.

#### 4.1.3. ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE (SGRQ)

Die vorliegende Studie des UKR stellt nicht nur die einzige Studie zur Langzeit-Lebensqualität nach iLA-Therapie dar, sondern ist auch eine der wenigen Studien, in der die Lebensqualität von ehemaligen ARDS-Patienten mit einem lungenerkrankungsspezifischen Instrument untersucht wurde. Vergleiche mit anderen Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestalten sich somit schwierig, und sind lediglich für die Studie von Heyland et al. 2005 [124] möglich, die ihre Daten jedoch schon nach einem mittleren Follow-up von 12 Monaten nach Entlassung erhoben. Die Patienten dieses Kollektivs zeigen im Vergleich zu unserer post-iLA-Kohorte, gemessen an  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten in mmHg ( $135,5 \pm 38,7$  vs.  $62,5 \pm 18,3$ ) und SOFA-Score ( $8,9 \pm 3,7$  vs.  $10,2 \pm 3,9$ ) eine deutlich geringere Krankheitsausprägung und akute pulmonale Schädigung. Anders als in unserer Studie wurden im Rahmen der Nachuntersuchung ausgeprägte Einschränkungen im Bereich der Lungenfunktionswerte diagnostiziert und statistisch hochsignifikante Korrelationen der 4 Scores des SGRQ mit den Ergebnissen der Lungenfunktionsdiagnostik gefunden. Bei Betrachtung der Ergebnisse des SGRQ fallen signifikant schlechtere Ergebnisse für das Heyland-Kollektiv in allen Subscores sowie im Summenscore des Tests auf, die in Tabelle 20 mit den übrigen Vergleichsstudien dargestellt werden.

Die erste Studiengruppe, die den lungenspezifischen SGRQ zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach ARDS einsetzte, waren Davidson et al. 1999 [110]. Insgesamt zeigten sich in dieser Studie, verglichen mit unseren Beobachtungen, deutlich schlechtere Ergebnisse, v.a. für die Kategorien „Symptome“ (Mittelwert 45 vs. 24 im UKR-Kollektiv) und „Aktivitäten“ (MW 39 vs. 27 im UKR-Kollektiv). Ein sinnvoller Vergleich der Ergebnisse ist auf Grund fehlender Angaben zum Follow-up, der Lungenfunktionsergebnisse und der verwendeten Daten zur Einschätzung der initialen Lungenschädigung nicht möglich. Ausgeprägte Korrelationen der HrQoL-Ergebnisse mit den Patientencharakteristika konnten, ähnlich wie in unserer Studie, nicht nachgewiesen werden.

Eine weitere Studiengruppe, die sich mit der lungenspezifischen Lebensqualität nach akuter Lungenschädigung beschäftigte waren Ong et al. 2005, die den Langzeitverlauf nach SARS thematisierten und unter anderem eine Nachuntersuchung mittels SGRQ nach 12 Monaten durchführten [199]. Aufgrund der wesentlich geringer ausgeprägten initialen

Krankheitsschwere – mit nur 7 von 94 beatmungspflichtigen Patienten (insgesamt 11 ICU-pflichtige Patienten mit einem  $p_aO_2/FiO_2$ -Quotienten von  $95.5 \pm 65.6$ ) – sind aber auch die hier gefundenen Werte nur schwer mit unseren Ergebnissen zu vergleichen. Insgesamt zeigen sich in allen 4 Scores bessere Werte als im vorgestellten UKR-Kollektiv, wobei ab einer Differenz von 4 Punkten von einer klinisch relevanten Differenz ausgegangen wird [214].

	UKR 2008	Heyland et al. 2005 [124]	Davidson et al. 1999 [110]	Ong et al. 2005 [199]	Rutten van-M. et al. 1999 [153]	Chang et al. 1999 [200]
Symptome - Median	<b>15,3</b>	30,6				50,5
Symptome - Mittelwert/SD	<b>24,4 ± 25,9</b>	34,5 ± 25,8	45 ± 22	15,1 ± 18,4	54,0 ± 19,9	
Aktivitäten - Median	<b>17,5</b>	41,4				54,4
Aktivitäten - Mittelwert/SD	<b>27,3 ± 28,8</b>	41,2 ± 32,0	39 ± 23	22,7 ± 22,8	64,0 ± 14,8	
Beeinträchtigungen - Median	<b>6,4</b>	12,0				28,4
Beeinträchtigungen - MW/SD	<b>16,1 ± 20,2</b>	21,9 ± 23,0	15 ± 16	10,7 ± 14,8	32,2 ± 16,6	
Gesamtscore - Median	<b>10,8</b>	21,8				38,9
Gesamtscore - Mittelwert/SD	<b>21,2 ± 22,0</b>	29,7 ± 24,0	27 ± 17	15,1 ± 16,1	48,3 ± 13,9	
FVC % - Median	<b>91,3</b>					65,0
FVC % - Mittelwert/SD	<b>89,4 ± 13,7</b>	74,1 ± 17,9		99,1 ± 15,5		
FEV1 % - Median	<b>94,0</b>					64,5
FEV1 % - Mittelwert/SD	<b>89,2 ± 13,4</b>	71,0 ± 17,4		93,4 ± 14,4	44,7 ± 11,3	
TLC % - Median	<b>91,3</b>					69,0
TLC % - Mittelwert/SD	<b>93,1 ± 14,9</b>			98,4 ± 14,4		
Follow-up - Median	<b>59</b>	12	k.A.	12		
Kollektiv	<b>ARDS</b>	ARDS	ARDS	SARS	COPD	Fibrose
SOFA - Median	<b>10,0</b>					
SOFA - Mittelwert/SD	<b>10,2 ± 3,9</b>	8,9 ± 3,7				
$p_aO_2/FiO_2$ -Median	<b>62,5</b>					
$p_aO_2/FiO_2$ -Mittelwert/SD	<b>62,8 ± 18,3</b>	135,5 ± 38,7				

**Tabelle 20:** Exemplarische Lebensqualitätsstudien bei Patienten mit verschiedenen pulmonalen Erkrankungen unter Verwendung des SGRQ. Niedrigere Werte repräsentieren eine bessere HrQoL.  
Angabe des Follow-ups in Monaten  
Angabe des  $p_aO_2/FiO_2$ -Quotienten in mmHg

Deutlich schlechtere Ergebnisse zeigten beispielsweise die Untersuchungen von Rutten van-Möllen et al. 1999, die COPD-Patienten unter kombinierter Salmeterol/Ipratropiumbromid-Therapie untersuchten ( $FEV1/FVC \leq 60\%$ , respiratorische Symptome bei geringer körperlicher Belastung) sowie von Chang et al. 1999 zur Untersuchung von Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung [153, 200]. Beiden Kollektiven waren dabei vergleichsweise ausgeprägte Einschränkungen der Lungenfunktionsparameter gemeinsam, die weit über die Beeinträchtigungen im UKR-Kollektiv und den oben genannten Vergleichsstudien hinausgingen.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall seit Entlassung von der Intensivstation und den Einzelscores des SGRQ konnte nicht dargestellt werden. Ein Vergleich mit anderen Studien ist hier auf Grund des nur 12 monatigen Follow-ups der Vergleichsuntersuchungen nicht möglich. Heyland et al. konnten nur geringfügige, statistisch nicht signifikante Verbesserungen der Scores innerhalb des ersten Jahres post-ARDS verzeichnen [124]. Eine mögliche Ursache für das Fehlen einer weiteren Verbesserung des lungenspezifischen Fragebogens im Laufe der Zeit könnte die häufig beschriebene, frühe Stabilisierung der Lungenfunktionsparameter innerhalb des ersten Jahres nach initialer ARDS-Therapie sein [123, 126]. Bei weitgehend konstanten Lungenfunktionsparametern und pulmonaler Symptomatik ist keine weitere Verbesserung bezüglich der SGRQ-Ergebnisse zu erwarten.

In Zusammenschau mit den Ergebnissen der generischen Fragebögen zur Lebensqualität (SF-36; EQ-5D) und deren weiterer Verbesserung im Laufe der Zeit sprechen auch diese Befunde und die Zusammenschau von Vergleichsstudien für die weitgehende Unabhängigkeit der Langzeit-Lebensqualität nach ARDS und iLA-Therapie von der pulmonalen Leistungsfähigkeit der Patienten.

#### **4.1.4. PHQ-D (KURZFORM)**

Die Miteinbeziehung der Kurzform des PHQ-D in die Nachuntersuchung des iLA-Kollektivs sollte ursprünglich dazu dienen, mit einem einfachen Tool die Erkennung und die Diagnostik der häufigsten psychischen Störungen in der Primärmedizin zu erleichtern [163], und damit eventuelle Einflüsse einer psychischen Komorbidität auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu analysieren. Die hier verwendete Kurzform erfasst dabei depressive Störungen, die Panikstörung und die psychosoziale Funktionsfähigkeit der Patienten. Psychische Störungen liegen nach aktuellen Untersuchungen bei 20 bis 35% der Patienten vor, die wegen körperlicher Beschwerden in ärztliche Behandlung kommen [162, 215-219]. Sie sind eine häufige Ursache für subjektiven Leidensdruck, somatische Symptome [220, 221], verlängerten Krankenhausaufenthalt [222] und eine verringerte Produktivität am Arbeitsplatz [223]. Innerhalb der deutschen Allgemeinbevölkerung wurde von Martin et al. 2006 eine Prävalenz depressiver Störungen von 9,2 % gefunden [224].



2007 wurde von Sukantarat et al. gezeigt, dass vor allem auch Patienten nach schweren akuten Erkrankungen und Intensivtherapie unter vermehrten Depressionen und Angststörungen leiden, die im Zeitraum zwischen 3 und 9 Monaten nach Entlassung von der Intensivstation sogar in Häufigkeit und Intensität zunahmen [225]. Es wurde betont, dass ein verzögerter Heilungsprozess bei schwerer Grunderkrankung zu dieser psychischen Morbidität beitragen könne, so dass im Zuge der Rehabilitationsmaßnahmen auch bei Patienten nach ARDS besonderer Wert auf die Diagnose und Therapie psychischer Erkrankungen gelegt werden sollte.

Weitere Langzeituntersuchungen zum Verlauf der psychischen Entwicklung in den folgenden Jahren nach ARDS oder anderen schweren, intensivpflichtigen Erkrankungen liegen für den PHQ-9 nicht vor, so dass unsere Ergebnisse nur schwer einzuordnen sind.

Schelling et al. untersuchten Langzeitüberlebende nach ARDS mit einem Tool zur Diagnostik posttraumatischer Belastungsstörungen (PTSS-10) und fanden, dass die größten Einschränkungen bezüglich der psychischen Gesundheit mit der Entwicklung von posttraumatischen Belastungsstörungen assoziiert waren [114]. Auch Kapfhammer et al. betonten die Gefahr der Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung bei ARDS-Überlebenden und deren schwere Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten [226].

Mit einer Quote von ca. 60 % der Patienten mit Depressionen in einer Follow-up-Gruppe < 4 Jahren und einer Reduktion des Anteils auf ca. 8 % bei einem Zeitintervall > 4 Jahren, sprechen unsere Ergebnisse für eine deutliche Verbesserung der Symptomatik im Langzeitverlauf, parallel zu den Verbesserungen vieler somatischer Parameter (Polyneuropathien etc.). Ein Vergleich mit anderen Studien zeigt ähnlich hohe Werte im ersten Jahr nach ARDS bei Weinert et al. (43 % Depressionen) und Angus et al. (> 50 % Depressionen) [187, 227]. Dies ist jedoch die erste Studie, welche die Prävalenz psychiatrischer Störungen nach ARDS und Intensivtherapie im Langzeitverlauf erfasst.

Bei insgesamt 18 % unserer Patienten ergab sich im PHQ-D eine neue psychiatrische Verdachtsdiagnose, während zuvor bereits bei 4 anderen Patienten des Kollektivs eine Depression durch einen Psychiater diagnostiziert worden war. Somit ergab sich in unserer Untersuchung der Verdacht auf eine schwache Sensitivität des PHQ-D, da keine der vorbestehenden Depressionen erkannt wurden. Andererseits könnte dies auch auf eine suffiziente Therapie der vorbekannten emotionalen Störungen hinweisen, da bisherige Studien von einer hohen Spezifität (Mittel: 92 %) und relativ guten Sensitivität (Mittel: 80 %,

jeweils nach Gilbody et al. [186]) ausgehen [167, 174, 185, 228, 229]. Lediglich Carballeira et al. fanden in Frankreich eine Sensitivität von nur 50 % [230].

Spezifische Untersuchungen zur Validität des Fragebogens bei Patienten nach Intensivtherapie liegen nicht vor.

Insgesamt ergab sich aus den PHQ-D-Verdachtsdiagnosen und den vorbestehenden psychiatrischen Diagnosen ein Anteil von 32 % der ARDS-Überlebenden, die an Depressionen oder Angststörungen litten. Der hierbei nachgewiesene Zusammenhang zwischen diagnostizierten psychiatrischen Störungen und der ermittelten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (v.a. EQ-5D und psychischer Summenscore des SF-36) wurde bereits innerhalb der Allgemeinbevölkerung [224], sowie in einem Kollektiv mit chronischer Herzinsuffizienz nachgewiesen [201], in dem sich das Ergebnis des PHQ-9 als wichtigster Einflussfaktor auf die im SF-36 gemessene Lebensqualität erwies.

Der selektive Einfluss depressiver Störungen nach Intensivtherapie auf die Ergebnisse des EQ-5D und den psychischen Summenscore des SF-36, nicht jedoch auf den körperlichen Summenscore des Tests, deckt sich mit den Ergebnissen von Sukantarat et al. [225].

Auffällig war ein Zusammenhang zwischen den diagnostizierten psychiatrischen Erkrankungen und der beobachteten Einschränkung bezüglich der gelaufenen Distanz im 6-Minuten-Gehtest ( $p < 0,024$ ). Möglicherweise ist dies weniger durch die psychiatrische Erkrankung bedingt, als vielmehr durch die hohe Korrelation von Polyneuropathien und den psychiatrischen Diagnosen ( $p < 0,001$ ) erklärbar.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bei der Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach ARDS immer auch koexistente Depressionen berücksichtigt werden müssen, die einen großen Einfluss auf die HrQoL haben und somit im Rahmen der Rehabilitation besonderer Aufmerksamkeit bedürfen.

## 4.2. ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG

Die einzige Studie zur Nachuntersuchung von ARDS-Überlebenden, die bisher ein ähnlich umfangreiches Profil von Untersuchungselementen zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufwies, wurde 2003 von Herridge et al. publiziert [123]. Hier wurden beispielsweise die Beurteilung der Berufstätigkeit der ehemaligen ARDS-Patienten, sowie die Messung von Gewichtsverlust und Gewichtsaufbau, Neuropathien und Bewegungseinschränkungen durchgeführt. Neben dem umfangreichen, sich ergänzenden Aufgebot von Fragebögen zur Lebensqualität, sowie den Lungenfunktions- und Blutgasanalysen und weiteren Tests wie dem 6-Minuten-Gehtest, wurde der Untersuchungsgang von uns noch um weitere Aspekte der Anamnese und körperlichen Untersuchung ergänzt. Hierzu zählten unter anderem die Messung von persistierenden Schmerzen (VAS), Evaluierung von Gefäßkomplikationen aufgrund der iLA-Kanülierung, Rauchgewohnheiten und Peroneusparesen.

Mit der umfangreichen körperlichen Untersuchung sollte der Versuch unternommen werden, die Ursachen für Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten nach schwerstem ARDS besser beurteilen zu können, um somit ein besseres Verständnis für die messbaren Prädiktoren einer Lebensqualitätseinschränkung zu gewinnen.

22 der 32 eingeschlossenen Patienten nahmen an der Nachuntersuchung in der pulmonologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Regensburg teil, wobei angesichts der zum Teil sehr weiten Anfahrtswege und dem langen Follow-up, von einer zufriedenstellenden Teilnehmerquote ausgegangen werden kann. Schelling et al. erreichten eine Quote von 49 % und auch Heyland et al. und Cheung et al. erzielten trotz eines geringeren Zeitintervalls seit ICU-Entlassung lediglich Werte von 52 % bzw. 63 % [122, 124, 126].

#### 4.2.1. BERUFSTÄTIGKEIT

Einige Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach ARDS untersuchten neben den verschiedenen Fragebögen auch den beruflichen Status der ARDS-Langzeitüberlebenden und erlauben somit einen Vergleich der Ergebnisse mit unserer Studie und eine Diskussion der potentiellen Zusammenhänge.

Schelling et al. (Follow-up 5,5 Jahre im Median) berichteten nach Ausschluss der altersbedingt berenteten Patienten von einer Quote von 79,6 % der Patienten, die wieder teil- oder vollzeitbeschäftigt waren, also einer bezahlten Tätigkeit nachgingen, bzw. wieder uneingeschränkt im Haushalt tätig waren [122]. Darüber hinaus wurde über einen Zusammenhang zwischen der Berufstätigkeit und signifikant besseren Ergebnissen im körperlichen Summenscore des SF-36 berichtet, was sich im Trend mit unseren Ergebnissen deckt, wobei in erster Linie eine Verbindung zu den Ergebnissen des EQ-5D und der Kategorie „Aktivitäten“ des SGRQ gefunden wurde.

Rothenhäusler et al. (Follow-up 6 Jahre im Median) fanden in ihrem Kollektiv mit 58,7 % voll- oder teilzeitbeschäftigten Personen eine Quote, die unseren Ergebnissen in etwa entspricht (64 % erwerbstätige Teilnehmer). Daneben wird die deutliche Korrelation zwischen kognitiven Einschränkungen und beruflichem Status betont, da alle erwerbsunfähigen Teilnehmer an kognitiven Einschränkungen litten, während dies nur für 22,9 % der berufstätigen ARDS-Langzeitüberlebenden zutraf [208].

Eine Studie von Herridge et al. zum 1-Jahres-Outcome nach ARDS ergab eine Rate von insgesamt 49 % erneut berufstätigen Teilnehmern, wobei ein Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall seit Entlassung und der erreichten Erwerbstätigkeits-Quote deutlich wird [123]. Im Gegensatz dazu zeigen unsere Ergebnisse mit einem mittleren Follow-up von 4,9 Jahren keinen derartigen Zusammenhang, was für eine relative Stabilisierung der Berufstätigkeit nach einem Intervall von 1 bis 2 Jahren sprechen kann.

Stoll et al. fanden in ihrer Studie zur Nachuntersuchung von ARDS-Patienten nach ECMO-Therapie (Follow-up 16 Monate) eine Quote von 49 % Erwerbstätigen in der ECMO-Gruppe gegenüber 100 % in der konservativ behandelten ARDS-Vergleichsgruppe, was für die Abhängigkeit der Wiedereingliederung in das Berufsleben von der initialen Krankheitsschwere spricht [125]. Diese lässt sich in unserer Studie nicht nachvollziehen, da lediglich Trends, jedoch keine signifikanten Zusammenhänge zur höheren

Beschäftigungsrate bei weniger schwer erkrankten Patienten gefunden wurden, was möglicherweise durch die Relativierung des Zusammenhanges mit zunehmendem Zeitintervall begründet werden kann. Deutlich war dagegen der Zusammenhang zwischen Erwerbsunfähigkeit und ARDS-Therapie-unabhängigen Begleiterkrankungen ( $p = 0,02$ ).

#### **4.2.2. PERONAEUSPARESE/PERONAEUSMONONEUROPATHIE (PM)**

Mehrere Autoren haben in der Vergangenheit die unterschiedlichen Prädispositionsfaktoren für die Entwicklung einer Peroneusparese beschrieben [231-234], zu denen neben Polytrauma, haltungsbedingten Schäden, operativen/perioperativen Schädigungen und einem Gewichtsverlust, auch die peroneale Mononeuropathie aufgrund einer längeren Phase der Bettlägerigkeit gezählt wird.

Diese peroneale Schädigung auf Grund einer Immobilisation, z.B. unter der Intensivtherapie, wie sie bereits von Aprile et al. 2005 [235] und Wiis et al. 1999 [236] beschrieben wurde, scheint die Hauptursache für die Entstehung einer PM in unserem Kollektiv zu sein, die sich bei insgesamt 27 % der nachuntersuchten Patienten, zumeist in relativ milder Ausprägung, zeigte. Dies wird deutlich durch die starke Abhängigkeit der Entwicklung einer Peroneusparese von der Dauer des Intensivaufenthaltes ( $p = 0,02$ ), während andere Patientencharakteristika keinen Einfluss auf die Schädigung zeigten.

Daneben kommen auch andere Ursachen für das relativ häufige Auftreten der PM in unserem post-ARDS-Kollektiv in Frage. So zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen einem unvollständigen Gewichtsaufbau nach initialem Gewichtsverlust unter der Intensivtherapie und dem Auftreten einer Peroneusparese ( $p = 0,015$ ). Dieser Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und PM wurde bereits von Cruz-Martinez 2000 [237], Shahar et al. 2007 [238], Weyns et al. 2007 [239] und Sherman et al. 1977 [240] hergestellt, wobei jedoch jeweils von einer relativ guten Prognose und rascher Regeneration bei folgender Gewichtszunahme, aufgrund der reinen Nervenleitungsblockade ohne axonale Schädigung, ausgegangen wurde.

Ein weiterer interessanter Zusammenhang ist die von Massey et al. 1987 [241] dargestellte Prädisposition depressiver Patienten für die Entwicklung einer Peroneusparese. Auch in unserem Kollektiv ist diese Korrelation nachweisbar ( $p = 0,032$ ), wobei jedoch hier fraglich

ist, ob nicht umgekehrt eher die Persistenz neurologischer Beschwerden und Einschränkungen zu der Entwicklung einer depressiven Störung beigetragen hat.

Bei Entwicklung der peronealen Schädigung auf Grund einer längerfristigen Immobilisation im Rahmen der Intensivtherapie wird von einer relativ guten, aber deutlich langsameren Verbesserungstendenz ausgegangen, da neben einer Leitungsblockade meist auch eine axonale Schädigung vorliegt [234, 235]. Daten zur Langzeitentwicklung in Bezug auf die PM nach Intensivtherapie und Langzeitbeatmung fehlen bisher, so dass eine vergleichende Einschätzung unserer Ergebnisse nicht möglich ist. Hier lässt sich im Trend eine geringere Inzidenz der PM bei den Patienten mit länger zurückliegendem ARDS erkennen.

Das häufige Auftreten einer PM und der ausgeprägte mittlere Gewichtsverlust in unserem Kollektiv geben Anlass, eine mögliche Schädigung des Nervus peroneus, sowie die Entwicklung einer Muskelschwäche bei schwerkranken Patienten, möglichst schon im Rahmen der Intensivtherapie genauer zu diagnostizieren/quantifizieren, um im Anschluss optimale Rehabilitationsmaßnahmen zu gewährleisten (vgl. Aprile et al. [234] und Ginz et al. [242]).

Es ist zu betonen, dass die Diagnose persistierender Neuropathien im Rahmen unserer Studie rein klinisch gestellt wurde, subklinische Ausprägungen ohne Einsatz technischer Messmethoden also nicht diagnostiziert und analysiert werden konnten.

Wie schon für das Vorliegen von Polyneuropathien beschrieben, zeigt sich auch bei einer peronealen Schädigung eine wesentliche Auswirkung der Symptomatik auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Während Aprile et al. [235] einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Diagnose einer Peroneusschädigung und den physischen und psychischen Komponenten des SF-36 nachweisen konnten, zeigen sich in unserem Kollektiv für den SF-36 lediglich Trends zu einer schlechteren Lebensqualität. Ein signifikanter Zusammenhang lässt sich zwischen den Ergebnissen des EQ-5D bzw. der Kategorie „Aktivitäten“ des SGRQ zum Auftreten einer PM nachzeichnen.

### 4.2.3. POLYNEUROPATHIEN

Amerikanische, französische und kanadische Studien berichteten unabhängig voneinander in den 80er Jahren über das Auftreten von Neuropathien im Rahmen schwerer Erkrankungen und der entsprechenden Intensivtherapie [243-245]. Bereits Jahrzehnte zuvor hatten sich entsprechende Hinweise für Komapatienten ergeben [246, 247].

Diese, später als critical-illness Polyneuropathie bezeichnete Störung, wurde als Komplikation einer Sepsis und eines Multiorganversagens beschrieben [248], was durch die Ergebnisse weiterer Untersuchungen unterstützt wurde [249, 250]. Als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer CIP/CIM wurden neben Sepsis, SIRS und multiplem Organversagen auch Hochdosis-Steroide, nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien, renale Ersatztherapie, sowie vor allem erhöhte Blutglukosespiegel gefunden [251-254]. CIP/CIM wird regelmäßig bei Patienten mit schwerer Sepsis diagnostiziert, was zu der Hypothese führte, dass mikrozirkulatorische Dysfunktion oder Hyperinflammation zu einer Schädigung der Motoneuronen-Integrität beitragen könnten. Da ARDS durch pulmonale und systemische Inflammation gekennzeichnet ist, wurde mit einem häufigen Auftreten von CIP/CIM in diesem Kollektiv gerechnet [7], was sich durch Studien in den letzten Jahren bestätigt hat [253].

Bercker et al. untersuchten das Auftreten und die Ursachen von Polyneuropathien bei ARDS-Patienten. Sie fanden eine elektrophysiologisch nachgewiesene, klinisch relevante Parese in 60% der Patienten während des ITS-Aufenthaltes [255]. Es zeigten sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer CIP/CIM und erhöhten Blutglukosespiegeln während der Intensivtherapie. Patienten mit Parese waren signifikant älter, hatten einen längeren Intensivaufenthalt und wurden länger mechanisch beatmet.

Dies deckt sich weitgehend mit unseren Ergebnissen, wobei wir jedoch trotz deutlicher Trendbildung weder für das Alter bei iLA-Therapie, noch für die Dauer der Beatmung oder des Intensivaufenthaltes einen statistisch signifikanten Zusammenhang zum Auftreten einer Polyneuropathie finden konnten ( $p > 0,068$ ). Insgesamt sind unsere Ergebnisse nur bedingt mit denen von Bercker et al. zu vergleichen, da es sich dort nicht um eine Langzeit-Outcome Studie handelt, sondern die Daten während des Intensivaufenthaltes erhoben wurden. Andere Studien konnten die massiven Auswirkung von neuropathischen Beschwerden auf die Lebensqualität von Patienten, z.B. im SF-36, belegen [256].

Zum Langzeitverlauf klinisch-relevanter Polyneuropathien nach schwerem ARDS und Intensivtherapie liegen noch keine ausreichenden Daten vor.

Der gefundene, statistisch signifikante Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall seit ARDS und der Diagnose von persistierenden Polyneuropathien ist ein Hinweis für eine weitere, klinisch-relevante Verbesserung der Symptomatik auch nach vielen Jahren (80 % CIP bei Zeitintervall < 4 Jahre, nur noch 17 % bei > 4 Jahren).

Der vorbeschriebene Zusammenhang zu einem initialen Nierenversagen zeigte sich bei unseren Untersuchungen nicht.

Neuere Studien zeigten außerdem, dass muskuläre Schwäche einen signifikanten Effekt auf die reduzierte Lebensqualität von ARDS-Überlebenden hat, der weit über den Zusammenhang zwischen pulmonaler Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität hinausgeht [123]. Unsere Ergebnisse unterstreichen diese Beobachtung mit einer signifikanten Korrelation zwischen den diagnostizierten persistierenden Polyneuropathien und der Lebensqualität gemessen in den generischen Testinstrumenten SF-36 und EQ-5D.

#### **4.2.4. ARDS-THERAPIE-UNABHÄNGIGE BEGLEITERKRANKUNGEN**

15 von 22 nachuntersuchten Patienten unseres Kollektivs litten an weiteren, von der ARDS- und der allgemeinen Intensivtherapie unabhängigen körperlichen Einschränkungen.

Die Analyse dieser therapieunabhängigen Einflussfaktoren (Vorerkrankungen, traumabedingte körperliche Einschränkungen etc.) erfolgte, um somit umgekehrt auch eine Möglichkeit zur besseren Einschätzung der Einflussgröße der verschiedenen therapiebedingten körperlichen Einschränkungen zu gewinnen.

Der deutliche Zusammenhang zum körperlichen Summenscore des SF-36, der EQ-5D-VAS und dem Status der Berufstätigkeit der Patienten zeigt die ausgeprägte Bedeutung der therapieunabhängigen körperlichen Beeinträchtigungen für die gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität. Sie erklären insgesamt 28 % der Varianz des körperlichen Summenscores und sogar 33 % der Varianz der EQ-D-VAS und stellen somit einen der wichtigsten unabhängigen Einflussfaktoren der eingeschränkten Lebensqualität in unserem Kollektiv dar. Bei Begrenzung der statistischen Auswertung auf die Patienten ohne



therapieunabhängige Begleiterkrankungen zeigen sich in keinem der Gesamtscores der Fragebögen zur Lebensqualität signifikante Abweichungen von der Normpopulation.

Dies kann bedeuten, dass ein relativ hoher Anteil der Ursachen für verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität nach schwerstem ARDS nicht durch eine optimierte Intensivtherapie reduziert werden kann. Da ein wesentlicher Anteil der hier zusammengefassten Einschränkungen auf Trauma-bedingten Folgeerscheinungen beruht kann möglicherweise aber durch eine verbesserte Therapie im Rahmen der Rehabilitationsmaßnahmen nach ITS-Entlassung eine weitere Optimierung des Langzeitoutcomes erzielt werden.

#### **4.2.5. PERSISTIERENDE/REZIDIVIERENDE SCHMERZEN (VAS)**

Der Median der angegebenen Schmerzintensität (VAS) lag in unserem Kollektiv auf einer Skala von 0 bis 10 bei 0, mit insgesamt 55 % der Patienten, die keine Schmerzen angaben. Daneben wurden aber auch Werte bis zu einem maximalen Schmerzlevel von 10 angegeben (s.o.), bei denen von einem deutlichen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auszugehen ist.

Dieser Zusammenhang wurde bereits für viele chronische Erkrankungen festgestellt [257] und eine Studie von Ulvik et al. zeigte gleiche Ergebnisse auch bei der Nachuntersuchung von Traumapatienten (Median 4 Jahre nach ITS-Entlassung) [258]. 58 % der Patienten beklagten hier auch nach 4 Jahren noch persistierende Schmerzen, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität hatten, ein Zusammenhang, der auch in unserem Untersuchungskollektiv deutlich wird. Dies gilt insbesondere für die Ergebnisse des EQ-5D und den körperlichen Summenscore des SF-36, nicht jedoch für den psychischen Summenscore des Tests und die Ergebnisse des SGRQ. Die angegebenen Schmerzen in der VAS erwiesen sich als wichtigster Einflussfaktor auf die Resultate der EQ-5D-VAS und des körperlichen Summenscores im SF-36 überhaupt und verursachen hier ca. 40 % bzw. 60 % der Gesamtvarianz der Werte (lineares Regressionsmodell).

Eine Abhängigkeit der Schmerzintensität von der initialen Krankheitsschwere (gemessen am maximalen Organversagen und SOFA-Score) wurde bereits beschrieben, wobei sich in unserer Studie auch wichtige Parameter der körperlichen Untersuchung/Anamnese, wie

Polyneuropathien und unabhängige Begleiterkrankungen, als mögliche Ursachen für die Schmerzen herausstellten. Es war festzustellen, dass Patienten ohne relevante unabhängige Begleiterkrankungen nicht unter persistierenden Schmerzen litten.

Festzustellen bleibt, dass fortbestehende Schmerzen ein sehr wichtiger Faktor sind, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten massiv beeinträchtigen kann, so dass großer Wert auf eine optimierte Schmerztherapie im Langzeitverlauf gelegt werden sollte [258].

#### **4.3. LUNGENFUNKTIONSUNTERSUCHUNG UND BLUTGASE**

In der Literatur wird allgemein davon ausgegangen, dass sich die Lungenfunktion nach ARDS innerhalb der ersten 6 Monate nach Entlassung von der Intensivstation wesentlich verbessert und nach einem Jahr post-ARDS annähernd normale Werte erreicht werden [98, 129-131, 192, 194].

Es existieren bislang nur wenige Angaben hinsichtlich der Lungenfunktion bei Langzeitüberlebenden nach ARDS für einen Zeitraum von mehr als 1 bis 2 Jahren, so dass davon ausgegangen wurde, dass es auch bei den Patienten, die nach Ablauf eines Jahres persistierende Einschränkungen der Lungenfunktion zeigen, nach einem längeren Zeitraum doch noch zu einer vollständigen Erholung der Lungenfunktion kommt. Eine Arbeit von Schelling et al. im Jahr 2000 widersprach dieser Annahme. Hier zeigten sich bei der Mehrzahl aller Patienten pathologische Lungenfunktionswerte, die auch über Jahre nach Verlassen der Intensivstation persistierten [122].

Mit einer Rate von 20 % restriktiven und knapp 10 % obstruktiven Störungen (keine kombinierten Störungen), zeigen sich in unserem Kollektiv nach schwerstem ARDS insgesamt deutlich positivere Ergebnisse bezüglich der statischen und dynamischen Lungenfunktionsparameter bei ähnlicher initialer Krankheitsschwere.

Die detaillierten Ergebnisse und deren Interpretation werden in der Dissertation von Herrn Philipp Schuster wiedergegeben [119].

Während verschiedene Untersuchungen zur Lebensqualität nach ARDS von einem deutlichen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Lungenfunktionsmessung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in verschiedenen Fragebögen ausgehen [110, 122, 124], zeigen sich in unserem Kollektiv diesbezüglich nur schwache Korrelationen.

Diese Beobachtung spricht für eine weitgehende Unabhängigkeit der Lebensqualität von pulmonalen Einschränkungen der ARDS-Überlebenden im Langzeitverlauf; ein Zusammenhang der auch schon im Vergleich der Ergebnisse von Studien mit unterschiedlichem Follow-Up erkennbar wird. Während Untersuchungen mit einem Follow-up von 1 bis 2 Jahren meist einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und HrQoL fanden [124], zeigten Studien zum Langzeitverlauf eine deutlich geringer ausgeprägte Korrelation [122].

In unserer Studie ergaben sich statistisch signifikante Zusammenhänge lediglich zwischen den Parametern FEV1-%, RV/TLC-% und TLCO/VA-% und dem körperlichen Summenscore des SF-36, bzw. der Kategorie „Beeinträchtigungen“ des SGRQ, wobei ein lineares Regressionsmodell dieser Lungenfunktionsparameter insgesamt nur ca. 30% der Varianz der QoL-Werte erklären konnte und keine statistische Signifikanz erreichte.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien zur Lebensqualität nach ARDS und extrakorporaler Lungenunterstützung ist nicht möglich, da andere Untersuchungen entweder nur das primäre Outcome und die Praktikabilität der Systeme [100, 117, 118, 259], sowie zum Teil die post-interventionellen Lungenfunktionsergebnisse beschreiben, oder andererseits nur die Lebensqualität der ARDS-Überlebenden thematisieren [125].

#### **4.4. 6-MINUTEN-GEHTEST**

Ein Vergleich unserer Ergebnisse im 6-Minuten-Gehtest ist am ehesten mit den Beobachtungen von Herridge et al. 2003 möglich, die eine Testung jedoch nur bis zu einem Zeitraum von 12 Monaten nach ICU-Entlassung durchführten [123]. Eine weitergehende Langzeituntersuchung von ARDS-Überlebenden erfolgte bislang nicht und wird hier erstmals präsentiert.

Herridge et al. fanden nach 12 Monaten in ihrem Kollektiv nach ARDS eine gelaufene Distanz von 422 Metern (Median), was 66 % des entsprechenden Normwertes nach Enright et al. 1998 entsprach [123, 260]. Deutlich wurde hier eine zeitliche Entwicklung mit einer signifikanten Verbesserung der Werte zwischen 3, 6 und 12 Monaten aufgezeigt.

Im Vergleich hierzu zeigen unsere Patienten nach schwerstem ARDS signifikant bessere Ergebnisse mit einer gelaufenen Distanz von 491 Metern (Median), entsprechend einer Leistung von 77 % des Normwertes nach Enright et al., bzw. 85 % des Normwertes nach Chetta et al. [181, 260]. Ein denkbarer Grund für diesen Unterschied ist das längere Zeitintervall seit ICU-Entlassung in unserer Studie, da sich eine Verbesserung der Ergebnisse auch 2 Jahre nach der ARDS-Therapie zeigte ( $p = 0,031$  für Zeitspannen  $<$  und  $>$  2 Jahre).

Die beobachteten signifikanten Korrelationen zwischen der gelaufenen Distanz der ehemaligen ARDS-Patienten und den Ergebnissen der verschiedenen QoL-Fragebögen (EQ-5D; körperlicher Summenscore des SF-36 und „Aktivitäten“ des SGRQ) wurden in dieser Form unter anderem schon für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose nachgewiesen [261] während andere Studien zum Teil keine derartigen Zusammenhänge nachweisen konnten [262].

In Zusammenschau mit weiteren Korrelationen, beispielsweise zur Diagnose von Polyneuropathien, Peroneuspareesen und ARDS-Therapie-unabhängigen Erkrankungen, sowie der Berufstätigkeit der Patienten, zeigen diese Ergebnisse die klinische Relevanz und die weitreichenden Aussagen des Tests auch bezüglich der Lebensqualität der Patienten.

Neben den genannten Zusammenhängen zu den möglichen Bewegungsstörungen auf Grund körperlicher Beeinträchtigungen, fällt die Korrelation der Ergebnisse im 6-Minuten-Gehtest mit den diagnostizierten psychischen Erkrankungen der ARDS-Überlebenden ( $p = 0,024$ ) auf. Damit bestätigen sich auch für ARDS-Überlebende die Beobachtungen von Bettinardi et al. und Simon et al., die ähnliche Ergebnisse in ihren Kollektiven bei Patienten nach Herzoperationen fanden [263, 264]. Möglicherweise können sich psychisch erkrankte Patienten weniger zu einer Maximalleistung im 6-Minuten-Gehtest motivieren.

Wie schon von Chetta et al. für Patienten mit Mukoviszidose und eine gesunde Kontrollgruppe dargestellt [265], ließen sich auch in unserer Untersuchung kaum relevante Zusammenhänge zu den Ergebnissen der Lungenfunktionsmessung erkennen.

Anders als Herridge et al., die 12 Monate nach Entlassung von der Intensivstation nach ARDS eine Reihe deutlicher Korrelationen zwischen den Ergebnissen des 6-Minuten-Gehtests und den initialen Patientencharakteristika (LIS, APACHE etc.) nachweisen konnten [123], zeigen sich in unserem Kollektiv (mittleres Follow-Up 4,9 Jahre) nur wenige Zusammenhänge zu den Patientencharakteristika, die sich auf die Beatmungsdauer ( $p = 0,022$  mit schlechteren

Ergebnissen bei längerer Beatmungsdauer) und den Einsatz einer HFOV ( $p = 0,032$  mit schlechteren Ergebnissen für Patienten mit HFOV) beschränken.

Mögliche Erklärungsansätze hierfür sind die zu geringe Anzahl der Patienten in unserer Untersuchung, oder eine Relativierung des Einflusses des initialen Lungenschädigungsausmaßes im Laufe der Zeit.

#### **4.5. SONOGRAPHIE UND LABOR**

Der Nachweis einer sekundär-sklerosierende Cholangitis bei 3 der insgesamt 22 nachuntersuchten ehemaligen ARDS-Patienten unseres Kollektivs (14 %) spiegelt die Problematik der Entwicklung von ischämischen Cholangiopathien mit sekundärer Infektion bei schwer kranken Patienten auf Intensivstationen wider [266]. Gelbmann et al. stellten bereits einen Zusammenhang der Erkrankung zu einer schweren respiratorischen Insuffizienz dar [267]. Das gehäufte Auftreten der Problematik in unserem Kollektiv von Patienten nach schwerstem ARDS – mit 2 weiteren Patienten, die auffällige Befunde in der Nachuntersuchung zeigten - unterstützt diese Aussagen.

Eine detaillierte Darstellung der diesbezüglichen Ergebnisse und deren Diskussion finden sich in der Dissertation von Herrn Philipp Schuster [119].

Deutlich wurde in unserer Untersuchung der erhebliche Einfluss einer schweren Leberschädigung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Studien zu diesem Thema werden unter anderem in einer Meta-Analyse von Tome et al. zusammengefasst [268]. Auf Grund der geringen Patientenzahl ergab sich nur für den EQ-5D-Score eine signifikante Einschränkung gegenüber den Studienteilnehmern ohne Leberschädigungen ( $p < 0,05$ ), wobei die übrigen QoL-Fragebögen ebenfalls deutliche Trends zu einer schlechteren Lebensqualität durch eine sekundär-sklerosierende Cholangitis zeigten. Insgesamt lässt sich hieraus folgern, dass die Ursachen einer SSC näher analysiert werden müssen, da sie zu gravierenden Langzeitschäden führt.

Die Erhöhungen der Kreatininwerte bei 27 % der Patienten waren nur geringfügig und korrelierten nicht mit den initialen Patientencharakteristika (insbesondere nicht mit einem initialen Nierenversagen) und war auch nicht mit einer signifikanten unabhängigen Verschlechterung der QoL vergesellschaftet.

---

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

---

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Querschnittsanalyse der körperlichen Funktionen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei insgesamt 28 Langzeitüberlebenden nach ARDS und iLA-Therapie am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt (Median 4,9 Jahre nach Extubation).

Die Nachuntersuchung umfasste neben 4 wichtigen Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36, EQ-5D; SGRQ; PHQ-D) eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung, umfangreiche Lungenfunktionsmessungen, 6-Minuten-Gehtest, Laborwertkontrollen und Abdomensonographie.

Es handelt sich um die weltweit erste Untersuchung des Langzeitoutcomes von Patienten mit schwerem ARDS, die adjuvant mit einem iLA-System therapiert wurden.

Das untersuchte Patientenkollektiv rekrutierte sich aus einer 2007 retrospektiv identifizierten Kohorte von 43 ARDS-Langzeitüberlebenden, die zwischen 1996 und 2006 auf den Intensivstationen des Universitätsklinikums Regensburg behandelt worden waren.

Anhand der erhobenen Daten konnte gezeigt werden:

1. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war in 2 von 8 Bereichen des SF-36-Scores im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsspezifisch identischen Kontrollgruppe signifikant reduziert. Gleiches galt für EQ-5D-Score und VAS sowie sämtliche Scores des SGRQ.
2. Leichte somatische und psychosoziale Einschränkungen bei Langzeitüberlebenden nach ARDS sind häufig nach vielen Jahren noch nachweisbar und zumindest in Bezug auf die psychischen und lungenspezifischen Komponenten der Lebensqualität vermutlich von bleibender Natur.

3. Die physischen Komponenten der gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserten sich auch nach Jahren weiterhin, wobei nach  $\geq 6$  Jahren post-ARDS wieder normwertige Ergebnisse im körperlichen Summenscore des SF-36 erreicht wurden.
4. Der Großteil der Patienten erreicht auch nach schwerstem ARDS und iLA-Therapie wieder eine generelle körperliche Erholung, einen ausreichenden HRQL- Wert und war wieder in der Lage einer Erwerbstätigkeit nachzugehen.
5. Die nach prolongierter Intensivtherapie häufig auftretenden Depressionen und Angststörungen auf dem Boden posttraumatischer Belastungsstörungen führten zu einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität, wobei sich eine deutliche Reduktion der Beschwerden im Laufe der Zeit zeigte.
6. Es konnten kaum direkte Beziehungen zwischen der Schwere der initialen Lungenschädigung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Langzeitverlauf bzw. dem späteren Grad der Einschränkung der Lungenfunktion nachgewiesen werden.
7. Bei 50 % der ehemaligen ARDS-Patienten persistierten pathologische Lungenfunktionswerte auch noch nach Jahren, wobei sämtliche Einschränkungen lediglich milde Ausprägung zeigten.
8. Es bestanden kaum Zusammenhänge zwischen den Einschränkungen der Lungenfunktion und der ermittelten Lebensqualität, so dass der Einfluss pathologischer Lungenfunktionswerte auf die Langzeitlebensqualität nach ARDS als gering einzustufen ist.
9. Deutliche Beziehungen bestanden hingegen zu einigen Ergebnissen der körperlichen Untersuchung, wobei hier v.a. persistierende Schmerzen, Peroneuspareesen, Polyneuropathien und ARDS-Therapie unabhängige Begleiterkrankungen als wichtigste Einflussgrößen auf die HrQol zu nennen sind.

10. Auch die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests zeigten keine Zusammenhänge zu den gefundenen Einschränkungen der Lungenfunktionswerte, korrelierten aber mit den Diagnosen von Polyneuropathien, Peroneuspareesen, psychiatrischen Störungen und einem fehlenden kompletten Gewichtsaufbau nach Gewichtsverlust im Rahmen der Intensivtherapie.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass im Vergleich mit der Literatur von einer guten körperlichen Erholung und Langzeitlebensqualität bei Überlebenden nach schwerstem ARDS und iLA-Therapie gesprochen werden kann. Im Verlauf persistieren zumeist nur leichte körperliche und psychische Einschränkungen. Als wichtigste Einflussgrößen für diese Einschränkungen gegenüber der Normpopulation sind bleibende Schmerzen, Peroneuspareesen, Polyneuropathien, unabhängige Begleiterkrankungen, sowie psychiatrische Störungen der Patienten zu nennen.

Unsere Ergebnisse bestätigen dabei die von Granja et al. postulierte weitgehende Unabhängigkeit des Langzeitoutcomes von der pulmonalen Rehabilitation bei ARDS-Überlebenden [188].

Ob sich für die iLA-therapierten Patienten gegenüber konventionell behandelten Patienten ein Vorteil bezüglich des Langzeitoutcomes ergibt, kann nur in einer prospektiv-randomisierten Studie geklärt werden.



---

## 6. ANHANG

---

<b>Patientenstammblatt.....</b>	<b>101</b>
<b>Untersuchungsbogen .....</b>	<b>105</b>
<b>SF-36 .....</b>	<b>109</b>
<b>EQ-5D .....</b>	<b>112</b>
<b>SGRQ .....</b>	<b>114</b>
<b>PHQ-D .....</b>	<b>119</b>
<b>Lung-Injury-Score nach Murray et al. ....</b>	<b>120</b>
<b>Sequential-organ-failure-assessment-(SOFA)-Score .....</b>	<b>121</b>
<b>Patientencharakteristika.....</b>	<b>122</b>

NR. \_\_\_\_\_ NAME \_\_\_\_\_

---

**PERSÖNLICHE DATEN**

ADRESSE \_\_\_\_\_

GESCHLECHT \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

GEBURTSDATUM \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

TELEFON \_\_\_\_\_

FAX/EMAIL \_\_\_\_\_

---

**KONTAKT ÜBER ANGEHÖRIGE NÖTIG/MÖGLICH:**

NAME \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ADRESSE \_\_\_\_\_

GRUND

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

TELEFON \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

FAX/EMAIL \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

---

**HAUSARZT**

NAME \_\_\_\_\_

ADRESSE \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

TELEFON \_\_\_\_\_

FAX/EMAIL \_\_\_\_\_

---



## KRANKENHAUSAUFENTHALTE

---

---

---

---

---

---

## KONTAKTADRESSEN

---

---

---

---

---

---

## GESAMMELTE DATEN

LUNGENFUNKTION	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
LEBERWERTE	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
FRAGEBOGEN	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
PECLA-DATEN	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>

ERFASST?

## ANGEFORDERTE UNTERLAGEN

ERHALTEN?

_____	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>



# UNTERSUCHUNGSBOGEN

---

NR. NAME

---

DATUM DER UNTERSUCHUNG: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

---

## **KLINISCHER VERLAUF SEIT ENTLASSUNG:**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**GEWICHTSENTWICKLUNG** SEIT ENTLASSUNG? \_\_\_\_\_

## **ARBEIT WIEDERAUFGENOMMEN?**

- JA, IM GLEICHEN BERUF SEIT \_\_\_\_\_       JA, IN ANDEREM BERUF SEIT \_\_\_\_\_
- NEIN, BERENTET SEIT \_\_\_\_\_       TEILZEIT       HAUSARBEIT

**BEGRÜNDUNG**

---

---

---

## AKTUELLE MEDIKATION:

---

---

---

---

---

ANZAHL MEDIKAMENTE: \_\_\_\_\_

---

## NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG

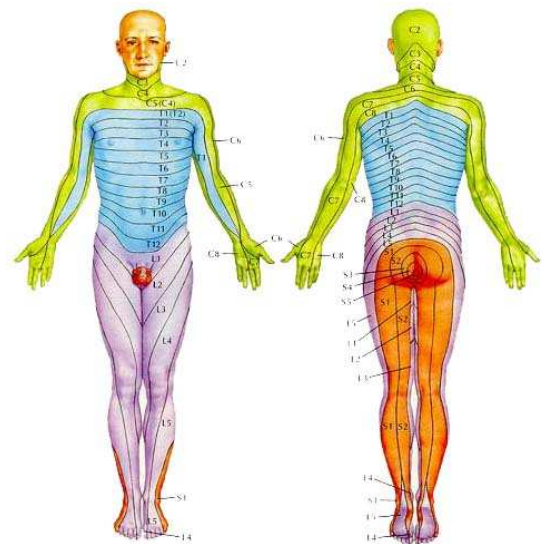
PERONAEUSPARESE  RECHTS (KRAFTGRAD)

LINKS

POLYNEUROPATHIE

LÄHMUNGEN

SENSIBILITÄTSSTÖRUNG



---

## ALOPEZIE

NEIN

JA: \_\_\_\_\_

---

---

---

## TRACHEOSTOMA

NARBE

---

---

OPERATIVE  
RÜCK-  
VERLAGERUNG

---

---

KOMPLIKATIONEN

---

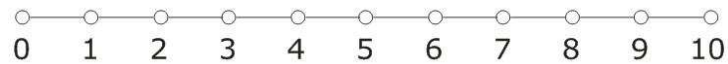
---

---

## SCHMERZEN

NEIN

JA: STÄRKE:



LOKALISATION:

---

---

---

---

## BEWEGUNGSEINSCHRÄNKUNG GROSSER GELENKE

SCHULTER

RECHTS:

NEIN

JA:

LINKS:

NEIN

JA:

HÜFTE

RECHTS:

NEIN

JA:

LINKS:

NEIN

JA:

KNIE

RECHTS:

NEIN

JA:

LINKS:

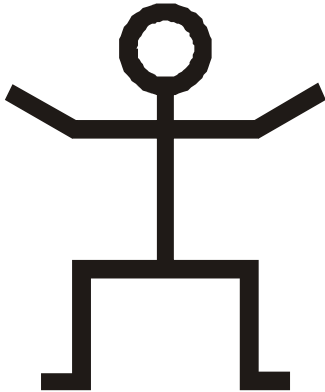
NEIN

JA:



---

## PERIPHERE PULSE



PECLA-BEIN:  RECHTS  
 LINKS

STRÖMUNGSGERÄUSCHE:

A. CAROTIS  RE  LI \_\_\_\_\_

A. ILIACA  RE  LI \_\_\_\_\_

---

## DSYMPNOE NACH ATS-KLASSIFIKATION

- KEINE
- GRAD I
- GRAD II
- GRAD III
- GRAD IV

---

## RAUCHVERHALTEN

- RAUCHER ( > 5 PACK YEARS )
- EX-RAUCHER ( > 5 PACK YEARS )
- RAUCHT SELTEN ( < 5 PACK YEARS )
- NIE GERAUCHT

---

**UNTERSUCHER** \_\_\_\_\_

---

## Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36)

Ausfülldatum \_\_\_\_\_

Patientencode \_\_\_\_\_

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die (grau unterlegte) Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	1	2	3	4	5

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.			
3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.a <b>anstrengende Tätigkeiten</b> , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
3.b <b>mittelschwere Tätigkeiten</b> , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3.c Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
3.d <b>mehrere</b> Treppenabsätze steigen	1	2	3
3.e <b>einen</b> Treppenabsatz steigen	1	2	3
3.f sich beugen, knien, bücken	1	2	3
3.g <b>mehr als 1 Kilometer</b> zu Fuß gehen	1	2	3
3.h <b>mehrere</b> Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.i <b>eine</b> Straßenkreuzung zu Fuß gehen	1	2	3
3.j sich baden oder anziehen	1	2	3

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer <b>körperlichen Gesundheit</b> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4.a Ich konnte nicht <b>so lange</b> wie üblich tätig sein	1	2
4.b Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte	1	2
4.c Ich konnte <b>nur bestimmte Dinge</b> tun	1	2
4.d Ich hatte <b>Schwierigkeiten</b> bei der Ausführung	1	2

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
5.a Ich konnte nicht <b>so lange</b> wie üblich tätig sein	1	2
5.b Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte	1	2
5.c Ich konnte nicht so <b>sorgfältig</b> wie üblich arbeiten	1	2

	Überhaupt Nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?	1	2	3	4	5	6

	Überhaupt nicht	Ein bißchen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5



In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten Entspricht.)	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen....						
9.a ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9.b ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9.c ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
9.d ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9.e ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9.f ...entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9.g ...erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9.h ...glücklich?	1	2	3	4	5	6
9.i ...müde?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
11.c Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
11.d Ich erfreue mich ausgezeichnete Gesundheit	1	2	3	4	5

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren **heutigen** Gesundheitszustand am besten beschreiben. Machen Sie hierzu bei jedem der 6 Abschnitte ein Kreuz in das Kästchen hinter dem Satz, der Ihren heutigen Zustand am besten beschreibt. Auf dieser Seite müssen also **insgesamt 6 Kreuze** gemacht werden.

**Abschnitt 1. Beweglichkeit / Mobilität**

- Ich habe keine Probleme herumzugehen .....
- Ich habe einige Probleme herumzugehen .....
- Ich bin ans Bett gebunden .....

**Abschnitt 2. Für sich selbst sorgen**

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen .....
- Ich habe einige Probleme, für mich selbst zu sorgen .....
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen .....

**Abschnitt 3. Allgemeine Tätigkeiten** (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ....
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ....
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ....

**Abschnitt 4. Schmerzen / körperliche Beschwerden**

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden .....
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden .....
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden .....

**Abschnitt 5. Angst / Niedergeschlagenheit**

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert .....
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert .....
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert .....

**Abschnitt 6. Verglichen mit meinem allgemeinen Gesundheitszustand während der vergangenen 12 Monate ist mein heutiger Gesundheitszustand**

- besser .....
- im großen und ganzen gleich .....
- schlechter .....

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der beste denkbare Gesundheitszustand ist mit einer "100" gekennzeichnet, der schlechteste mit "0".

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den unten stehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

Ihr  
heutiger  
Gesundheitszustand

Best  
denkbarer  
Gesundheitszustand

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Schlechtest  
denkbarer  
Gesundheitszustand



SGRQ

Mit diesem Fragebogen möchten wir mehr darüber erfahren, welche Beschwerden Ihnen Ihre Atmung bereitet und wie diese sich auf Ihr Leben auswirken. Bitte kreuzen Sie bei jeder der Fragen in den grau unterlegten Feldern die Antwortmöglichkeit an, die am besten auf Sie zutrifft.

**Teil 1**

Diese Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit Ihrer Atemwegsbeschwerden in den **vergangenen 3 Monaten**. Bitte kreuzen Sie für jede Frage ein Kästchen an.

	An den meisten Tagen der Woche	An mehreren Tagen der Woche	An ein paar Tagen im Monat	Nur bei Infektionen der Atemwege	Gar nicht
1. Während der letzten 3 Monate habe ich gehustet.					
2. Während der letzten 3 Monate habe ich Schleim (Auswurf) ausgehustet.					
3. Während der letzten 3 Monate war ich kurzatmig.					
4. Während der letzten 3 Monate hatte ich Anfälle von Keuchen oder Pfeifen bei Atemholen (Atemgeräusche).					

	Mehr als 3 Anfälle	3 Anfälle	2 Anfälle	1 Anfall	Keine Anfälle
5. Wie viele schwere oder sehr unangenehme Anfälle von Atembeschwerden hatten Sie in den vergangenen 3 Monaten?					

	1 Woche oder länger	3 Tage oder länger	1 oder 2 Tage	Weniger als 1 Tag
6. Wie lange dauerte der schlimmste Anfall von Atemwegsbeschwerden? (Wenn Sie keine schweren Anfälle hatten, gehen Sie bitte weiter zu Frage 7).				

	Kein Tag war gut	1 oder 2 gute Tage	3 oder 4 gute Tage	Fast jeder Tag war gut	Jeder Tag war gut
7. Wie viele gute Tage (d.h. Tage mit wenig Atemwegsbeschwerden) hatten Sie in einer durchschnittlichen Woche in den vergangenen 3 Monaten?					

	Nein	Ja
8. Wenn Sie pfeifend atmen oder keuchen, ist es morgens schlimmer?		

### Teil 2 Abschnitt 1

	Das wichtigste Problem, das ich habe	Bereitet mir ziemlich viele Probleme	Bereitet mir ein paar Probleme	Bereitet mir keine Probleme
1. Wie würden Sie Ihr Atemleiden beschreiben? (Bitte nur ein Kästchen ankreuzen.)				

	Ich habe wegen meiner Atemwegsbeschwerden ganz aufgehört zu arbeiten.	Meine Atemwegsbeschwerden beeinträchtigen mich bei der Arbeit oder haben mich veranlasst, meinen Beruf / meine Stelle zu wechseln.	Meine Atemwegsbeschwerden wirken sich nicht auf meine Arbeit aus.
2. Wenn Sie berufstätig sind oder waren, kreuzen Sie bitte eines der Kästchen an.			

### Teil 2 Abschnitt 2

Diese Fragen beziehen sich darauf, bei welchen Tätigkeiten Sie derzeit für gewöhnlich in Atemnot geraten. Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „richtig“ oder „falsch“ ankreuzen.

	Richtig	Falsch
1. Still sitzen oder liegen		
2. Sich waschen oder anziehen		
3. Im Haus herumgehen		
4. Draußen auf ebenen Wegen gehen		
5. Einen Treppenabsatz hinaufgehen		
6. Bergauf gehen		
7. Sport treiben		



### Teil 2 Abschnitt 3

Nun folgen weitere Fragen zu Ihrem derzeitigen Husten und Ihrer derzeitigen Kurzatmigkeit. Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „richtig“ oder „falsch“ ankreuzen.

	Richtig	Falsch
1. Mein Husten tut weh.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Mein Husten macht mich müde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich gerate außer Atem, wenn ich rede.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich gerate außer Atem, wenn ich mich vornüber beuge.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Mein Husten oder mein Atmen stören meinen Schlaf.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ich bin schnell erschöpft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Teil 2 Abschnitt 4

Bei diesen Fragen geht es um weitere Auswirkungen, die Ihre Atemwegsbeschwerden derzeit möglicherweise auf Sie haben. Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „richtig“ oder „falsch“ ankreuzen.

	Richtig	Falsch
1. Mein Husten oder Atmen ist mir in der Öffentlichkeit peinlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Meine Atemwegsbeschwerden sind lästig für meine Familie, meine Freunde und Nachbarn.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wenn ich keine Luft kriege, bekomme ich Angst oder gerate in Panik.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich habe das Gefühl, meine Atembeschwerden nicht im Griff zu haben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich rechne nicht damit, dass es mit meinen Atemwegsbeschwerden besser wird.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Durch meine Atemprobleme bin ich anfällig oder invalide geworden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Es ist für mich riskant, mich sportlich zu betätigen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Alles erscheint mir zu mühsam.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Teil 2 Abschnitt 5

Diese Fragen betreffen Ihre Medikamente. Wenn Sie keine Medikamente nehmen, gehen Sie bitte gleich zu Abschnitt 6 weiter. Bitte geben Sie in jeder der Zeilen an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „richtig“ oder „falsch“ ankreuzen.

	Richtig	Falsch
1. Meine Medikamente helfen mir nicht viel.		
2. Es ist mir peinlich, meine Medikamente in der Öffentlichkeit zu benutzen.		
3. Meine Medikamente verursachen mir unangenehme Nebenwirkungen.		
4. Meine Medikamente beeinträchtigen mein Leben erheblich.		

## Teil 2 Abschnitt 6

Bei diesen Fragen geht es darum, wie sich Ihr Atemleiden möglicherweise auf Ihre Aktivitäten auswirkt. Bitte kreuzen Sie bei jedem Satz „richtig“ an, wenn darin eine oder mehrere Feststellungen aufgrund Ihres Atemleidens auf Sie zutreffen. Sonst kreuzen Sie „falsch“ an.

	Richtig	Falsch
1. Ich brauche lange, um mich zu waschen oder anzuziehen.		
2. Ich kann kein Bad oder keine Dusche nehmen oder ich brauche lange dazu.		
3. Ich gehe langsamer als andere oder ich halte an, um mich auszuruhen.		
4. Aufgaben wie Hausarbeit dauern sehr lange oder ich muss mich zwischendurch ausruhen.		
5. Wenn ich einen Treppenabsatz hinaufgehe, muss ich langsam gehen oder zwischendurch anhalten.		
6. Wenn ich mich beeile oder schnell gehe, muss ich danach anhalten oder langsamer gehen.		
7. Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, bergauf zu gehen, etwas die Treppe hoch zu tragen, leichte Gartenarbeit zu verrichten wie Unkraut jäten, zu tanzen, Bowling oder Golf zu spielen.		
8. Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, schwere Lasten zu tragen, den Garten umzugraben oder Schnee zu schippen, zu joggen oder schnell zu gehen (8 km/h), Tennis zu spielen oder zu schwimmen.		
9. Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, sehr schwere körperliche Arbeit zu verrichten, zu laufen, radzufahren, schnell zu schwimmen oder anstrengenden Sport zu treiben.		

## Teil 2 Abschnitt 7

Wir wüssten gerne, wie Ihre Atemwegsbeschwerden normalerweise Ihr tägliches Leben beeinflussen. Bitte kreuzen sie bei jeder Frage „richtig“ oder „falsch“ an. Bitte denken sie daran, dass „richtig“ nur auf sie zutrifft, wenn Sie etwas aufgrund Ihrer Atemwegsbeschwerden nicht tun können.

	Richtig	Falsch
1. Ich kann keinen Sport treiben.		
2. Ich kann nicht ausgehen, um mich zu unterhalten oder zu erholen.		
3. Ich kann das Haus nicht verlassen, um einkaufen zu gehen.		
4. Ich kann keine Hausarbeit verrichten.		
5. Ich kann mich nicht weit von meinem Bett oder meinem Stuhl entfernen.		

Es folgt eine Liste von weiteren Tätigkeiten, die Sie wegen Ihrer Atemwegsbeschwerden möglicherweise nicht ausüben können. Sie brauchen diese nicht anzukreuzen. Die Liste soll Ihnen nur helfen, sich daran zu erinnern, wie Ihre Kurzatmigkeit Sie möglicherweise einschränkt.

1. Spazieren gehen oder den Hund spazieren führen
2. Etwas im Haus oder im Garten erledigen
3. Geschlechtsverkehr
4. In die Kirche gehen oder an einen Ort, an dem Unterhaltung geboten wird
5. Bei schlechtem Wetter nach draußen gehen oder verrauchte Räume betreten
6. Familie oder Freunde besuchen oder mit Kindern spielen

*Bitte notieren Sie, welchen anderen wichtigen Tätigkeiten Sie möglicherweise wegen Ihrer Atembeschwerden nicht nachgehen können:*

---



---



---

	Sie hindern mich nicht daran, das zu tun, was ich gerne möchte.	Sie hindern mich an ein oder zwei Dingen, die ich gerne tun möchte.	Sie hindern mich an den meisten Dingen, die ich gerne tun möchte.	Sie hindern mich an allem, was ich gerne tun möchte.
6. Wir möchten sie nun bitten, die Feststellung (nur eine) anzukreuzen, die am besten beschreibt, wie sich Ihre Atemwegsbeschwerden auf Sie auswirken.				



# Gesundheitsfragebogen für Patienten (Kurzform PHQ-D)

Dieser Fragebogen ist ein wichtiges Hilfsmittel, um Ihnen die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen. Ihre Antworten können Ihrem Arzt helfen, Ihre Beschwerden besser zu verstehen. Bitte beantworten Sie jede Frage, so gut Sie können. Überspringen Sie Fragen bitte nur, wenn Sie dazu aufgefordert werden.

Name: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_ Geschlecht: weiblich  männlich  Datum: \_\_\_\_\_

- 1** Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?
- |   | Überhaupt nicht          | An einzelnen Tagen       | An mehr als der Hälfte der Tage | Beinahe jeden Tag        |
|---|--------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| a. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> |
| b. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> |
| c. Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> |
| d. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> |
| e. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> |
| f. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> |
| g. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> |
| h. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> |
| i. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> |

- 2** Fragen zum Thema „Angst“.
- |  | NEIN                     | JA                       |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a. Hatten Sie in den letzten 4 Wochen eine Angstatacke (plötzliches Gefühl der Furcht oder Panik)?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Wenn „NEIN“, gehen Sie bitte weiter zu Frage 3.</b>   |                          |                          |
| b. Ist dies bereits früher einmal vorgekommen?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c. Treten manche dieser Anfälle <b>völlig unerwartet</b> auf – d. h. in Situationen, in denen Sie nicht damit rechnen, dass Sie angespannt oder beunruhigt reagieren?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. Empfinden Sie diese Anfälle als stark beeinträchtigend und/oder haben Sie Angst vor erneuten Anfällen?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. Litten Sie während Ihres letzten schlimmen Angstanfalls unter Kurzatmigkeit, Schwitzen, Herzrasen oder -klopfen, Schwindel oder dem Gefühl, der Ohnmacht nahe zu sein, Kribbeln oder Taubheitsgefühlen, Übelkeit oder Magenbeschwerden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- 3** Wenn eines oder mehrere der in diesem Fragebogen beschriebenen Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu tun, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen:

Überhaupt nicht erschwert	Etwas erschwert	Relativ stark erschwert	Sehr stark erschwert
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

KODIERUNG: *Major Dep Syn*, wenn fünf oder mehr der Fragen 1a–i mit mindestens „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet sind und Frage 1a oder 1b darunter sind (1i auch mitzählen, wenn es mit „an einzelnen Tagen“ beantwortet ist). *Minor Dep Syn*, wenn zwei, drei oder vier der Fragen 1a–i mit mindestens „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet sind und Frage 1a oder 1b darunter sind (1i auch mitzählen, wenn es mit „an einzelnen Tagen“ beantwortet ist). *Pan Syn*, wenn alle Fragen 2a–e mit „JA“ beantwortet sind.

Deutsche Übersetzung und Validierung des „Brief Patient Health Questionnaire (Brief PHQ)“ durch B. Löwe, S. Zipfel und W. Herzog, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg. (Englische Originalversion: Spitzer, Kroenke & Williams, 1999). © 2002 Pfizer

**Tabelle 21: Lung-Injury-Score nach Murray et al. [1].\***

SCORE	WERT
<b>THORAXRÖNTGENAUFNAHME</b>	
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
<b>HYPOXÄMIE</b>	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥ 300 mmHg	0
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 225 - 299 mmHg	1
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 175 - 224 mmHg	2
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 100 - 174 mmHg	3
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 100 mmHg	4
<b>POSITIVER ENDEXPIRATORISCHER DRUCK (PEEP)</b>	
PEEP ≤ 5 cmH <sub>2</sub> O	0
PEEP 6 - 8 cmH <sub>2</sub> O	1
PEEP 9 - 11 cmH <sub>2</sub> O	2
PEEP 12 - 14 cmH <sub>2</sub> O	3
PEEP ≥ 15 cmH <sub>2</sub> O	4
<b>COMPLIANCE†</b>	
Compliance ≥ 80 ml/cmH <sub>2</sub> O	0
Compliance 60 - 79 ml/cmH <sub>2</sub> O	1
Compliance 40 - 59 ml/cmH <sub>2</sub> O	2
Compliance 20 - 39 ml/cmH <sub>2</sub> O	3
Compliance ≤ 19 ml/cmH <sub>2</sub> O	4
<b>BERECHNUNG</b>	
Summe der Einzelwerte geteilt durch vier	

\* Abkürzungen: paO<sub>2</sub> arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO<sub>2</sub> inspiratorische Sauerstofffraktion, PEEP positiver endexpiratorischer Druck

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

**Tabelle 22: Sequential-organ-failure-assessment-(SOFA)-Score [2-4].\***

SCORE-WERT	0	1	2	3	4
<b>ATMUNG</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg]	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
<b>KOAGULATION</b> Thrombozyten [x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ]	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
<b>LEBERFUNKTION</b> Bilirubin [mg/dl]	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	≥ 12,0
<b>KREISLAUF</b> 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†
<b>ZENTRALES NERVENSYSTEM</b> Glasgow Coma Scale	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
<b>NIERE</b> Kreatinin [mg/dl] oder Urinmenge in 24 h	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 < 500 ml	≥ 5,0 < 200 ml
<b>BERECHNUNG</b> Summe der Einzelscorewerte					

\* Abkürzungen: MAP arterieller Mitteldruck, paO<sub>2</sub> arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO<sub>2</sub> inspiratorische Sauerstofffraktion

† Katecholamingabe für ≥ 1 h, Dosierungsangabe in µg/kgKG/min

**Tabelle 23a. 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

**Tabelle 23b. Patientencharakteristika – Teil II.\***

PATID	SOFA-SCORE†	LIS‡	PECLA-DAUER [D]	BEATMUNG [D]	INTENSIV-STATION [D]	NIEREN-VERSAGEN	ORGAN-VERSAGEN	MAP [MMHG]	NOR. [µG/KG/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 22 im Anhang)

‡ Score reicht von 0 bis 4 Punkte, höhere Werte zeigen schwerere Lungenschädigung an (s. Tabelle 21 im Anhang)



**Tabelle 23c. Patientencharakteristik – Teil III.\***

PATID	PH-WERT	PAO <sub>2</sub> [MMHG]	PACO <sub>2</sub> [MMHG]	PAO <sub>2</sub> / FI <sub>O<sub>2</sub></sub>	FI <sub>O<sub>2</sub></sub>	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					
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					
24	7,26	78	56	87	0,9					
25	7,41	66	52	66	1,0					
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		13,2 ± 4,3	32 ± 16	465 ± 138	37 ± 7	16 ± 5

\* Abkürzungen: paO<sub>2</sub> arterieller Sauerstoffpartialdruck, paCO<sub>2</sub> arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck, FI<sub>O<sub>2</sub></sub> inspiratorische Sauerstofffraktion, AMV Atemminutenvolumen, AF Atemfrequenz, AZV Tidalvolumen, PEEP positiver endexpiratorischer Druck, HFOV Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation, MW Mittelwert, SA Standardabweichung

---

## 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
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome; akutes Lungenversagen
AZV	Tidalvolumen
BMI	Body-mass-index
CIM	critical-illness myopathie
CIP	critical-illness polyneuropathie
DLCO	Kohlenmonoxid-Transferfaktor
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation; Extrakorporale Membranoxygenierung
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensionen; Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HFOV	Hochfrequenzoszillationsventilation
HrQoL	health related quality of life; gesundheitsbezogene Lebensqualität
iLA	Interventional lung assist ; interventionelle Lungenassistenz
ITS	Intensivstation
IQR	interquartile range; Interquartilen Spannweite
KOF	Körperoberfläche
LIS	Lung-Injury-Score
LTX	Lebertransplantation
MW	Mittelwert
paCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
paO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pECLA	Pumpless extracorporeal lung assist, pumpenlose extrakorporale Lungenassistenz
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PHQ-9	Patient health questionnaire, Kurzversion
PHQ-D	Patient health questionnaire, deutsche Version
PM	Peroneusmononeuropathie
PNP	Polyneuropathie
PLV	partielle Flüssigkeitsbeatmung
QoL	quality of life; Lebensqualität
RV	Residualvolumen
SD	Standardabweichung
SF-36	Short-Form 36; Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
SGRQ	Saint George Respiratory Questionnaire; lungenspezifischer Fragebogen
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SSC	sekundär-sklerosierende Cholangitis
TLC	total lung capacity; absolutes Lungenvolumen
TLCO/VA	Transferfaktor für Kohlenmonoxid
UKR	Universitätsklinik Regensburg
VAS	visuelle Analogskala
VC	Vitalkapazität
VILI	Ventilator-induced lung-injury; beatmungsinduzierte Lungenschädigung

---

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

1. Murray, J.F., et al., *An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1988. **138**(3): p. 720-3.
2. Antonelli, M., et al., *Application of SOFA score to trauma patients. Sequential Organ Failure Assessment*. Intensive Care Med, 1999. **25**(4): p. 389-94.
3. Vincent, J.L., et al., *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): p. 1793-800.
4. Vincent, J.L., et al., *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): p. 707-10.
5. Ashbaugh, D.G., et al., *Acute respiratory distress in adults*. Lancet, 1967. **2**(7511): p. 319-23.
6. Bernard, G.R., et al., *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): p. 818-24.
7. Ware, L.B. and M.A. Matthay, *The acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1334-49.
8. Doyle, R.L., et al., *Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(6 Pt 1): p. 1818-24.
9. Zilberberg, M.D. and S.K. Epstein, *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): p. 1159-64.
10. Abraham, E., et al., *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): p. 232-5.
11. Monchi, M., et al., *Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(4): p. 1076-81.
12. Sloane, P.J., et al., *A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome*. Am Rev Respir Dis, 1992. **146**(2): p. 419-26.
13. Rubenfeld, G.D., et al., *Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS*. Chest, 1999. **116**(5): p. 1347-53.
14. Meade, M.O., et al., *Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(1): p. 85-90.
15. Barie, P.S., *Organ-specific support in multiple organ failure: pulmonary support*. World J Surg, 1995. **19**(4): p. 581-91.
16. Marino, P.L. and K. Taeger, *Das ICU-Buch*. 3. ed. 2005, München: Urban & Fischer Verlag.

17. Aberle, D.R. and K. Brown, *Radiologic considerations in the adult respiratory distress syndrome*. Clin Chest Med, 1990. **11**(4): p. 737-54.
18. Wiener-Kronish, J.P. and M.A. Matthay, *Pleural effusions associated with hydrostatic and increased permeability pulmonary edema*. Chest, 1988. **93**(4): p. 852-8.
19. Chiles, C. and C.E. Putman, *Techniques for interpreting pulmonary opacities in the ICU*. J Crit Illness, 1994. **9**: p. 198-206.
20. Aberle, D.R., et al., *Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema: diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients*. Radiology, 1988. **168**(1): p. 73-9.
21. Gattinoni, L., et al., *Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome*. Jama, 1994. **271**(22): p. 1772-9.
22. Goodman, L.R., *Congestive heart failure and adult respiratory distress syndrome. New insights using computed tomography*. Radiol Clin North Am, 1996. **34**(1): p. 33-46.
23. Pittet, J.F., et al., *Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(4): p. 1187-205.
24. Pratt, P.C., et al., *Pulmonary morphology in a multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy*. Am J Pathol, 1979. **95**(1): p. 191-214.
25. Bachofen, M. and E.R. Weibel, *Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome*. Clin Chest Med, 1982. **3**(1): p. 35-56.
26. Anderson, W.R. and K. Thielen, *Correlative study of adult respiratory distress syndrome by light, scanning, and transmission electron microscopy*. Ultrastruct Pathol, 1992. **16**(6): p. 615-28.
27. Bachofen, M. and E.R. Weibel, *Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia*. Am Rev Respir Dis, 1977. **116**(4): p. 589-615.
28. Windsor, A.C.J., et al., *Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome*. Br J Surg, 1993. **85**: p. 10-17.
29. Donnelly, S.C., et al., *Role of selectins in development of adult respiratory distress syndrome*. Lancet, 1994. **344**(8917): p. 215-9.
30. Pugin, J., et al., *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): p. 304-12.
31. Modelska, K., et al., *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): p. 1450-6.
32. 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): p. 1441-2.
33. Greene, K.E., et al., *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): p. 1843-50.
34. Bitterman, P.B., *Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury*. Am J Med, 1992. **92**(6A): p. 39S-43S.
35. Corbridge, T.C., et al., *Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration*. Am Rev Respir Dis, 1990. **142**(2): p. 311-5.
36. Dreyfuss, D., et al., *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): p. 1159-64.

37. Parker, J.C., et al., *Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures*. J Appl Physiol, 1984. **57**(6): p. 1809-16.
38. Matthay, M.A. and V.C. Broaddus, *Fluid and hemodynamic management in acute lung injury*. Semin Respir Crit Care Med, 1994. **15**(4): p. 271-88.
39. Hudson, L.D., et al., *Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(2 Pt 1): p. 293-301.
40. Pepe, P.E., et al., *Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome*. Am J Surg, 1982. **144**(1): p. 124-30.
41. *Conference report: Mechanisms of acute respiratory failure*. Am Rev Respir Dis, 1977. **115**(6): p. 1071-8.
42. Webster, N.R., A.T. Cohen, and J.F. Nunn, *Adult respiratory distress syndrome--how many cases in the UK?* Anaesthesia, 1988. **43**(11): p. 923-6.
43. Villar, J. and A.S. Slutsky, *The incidence of the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1989. **140**(3): p. 814-6.
44. Thomsen, G.E. and A.H. Morris, *Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(3): p. 965-71.
45. Rubenfeld, G.D., et al., *Incidence and outcomes of acute lung injury*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1685-93.
46. Luhr, O.R., et al., *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): p. 1849-61.
47. Bersten, A.D., et al., *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): p. 443-8.
48. Brun-Buisson, C., et al., *Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study*. Intensive Care Med, 2004. **30**(1): p. 51-61.
49. Tremblay, L., et al., *Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model*. J Clin Invest, 1997. **99**(5): p. 944-52.
50. *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): p. 1301-8.
51. Amato, M.B., et al., *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 1998. **338**(6): p. 347-54.
52. Putensen, C., et al., *Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(4 Pt 1): p. 1241-8.
53. Knothe, C., et al., *[Ventilation according to the "open lung" concept of multiple trauma patients]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2000. **35**(5): p. 306-15.
54. Villagra, A., et al., *Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(2): p. 165-70.
55. Derdak, S., *High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adult patients*. Crit Care Med., 2003. **31**(4): p. 317-23.
56. Max, M., et al., *Combining partial liquid ventilation and prone position in experimental acute lung injury*. Anesthesiology, 1999. **91**(3): p. 796-803.

57. Fujino, Y., et al., *The effect of mode, inspiratory time, and positive end-expiratory pressure on partial liquid ventilation*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(4 Pt 1): p. 1087-95.
58. Corporation, A.P., *Alliance Pharmaceutical Corp. announces preliminary results of LiquiVent® Phase 2–3 Clinical Study*. 2001.
59. Piehl, M.A. and R.S. Brown, *Use of extreme position changes in acute respiratory failure*. Crit Care Med, 1976. **4**(1): p. 13-4.
60. Fridrich, P., et al., *The effects of long-term prone positioning in patients with trauma-induced adult respiratory distress syndrome*. Anesth Analg, 1996. **83**(6): p. 1206-11.
61. Jolliet, P., P. Bulpa, and J.C. Chevrolat, *Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 1998. **26**(12): p. 1977-85.
62. Pappert, D., et al., *Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome*. Chest, 1994. **106**(5): p. 1511-6.
63. Servillo, G., et al., *Effects of ventilation in ventral decubitus position on respiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome*. Intensive Care Med, 1997. **23**(12): p. 1219-24.
64. Gattinoni, L., et al., *Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure*. N Engl J Med, 2001. **345**(8): p. 568-73.
65. Gattinoni, L., Tognoni, G, Pesenti, A, Taccone, P, Mascheroni, D, Labarta, V, Malacrida, R, Di Giulio, P, Fumagalli, R, Pelosi, P, Brazzi, L, Latini, R; Prone-Supine Study Group., *Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure*. N Engl J Med., 2001. **345**(8): p. 568-73.
66. Bein, T., et al., *Acute effects of continuous rotational therapy on ventilation-perfusion inequality in lung injury*. Intensive Care Med, 1998. **24**(2): p. 132-7.
67. Pape, H.C., et al., *The effect of kinetic positioning on lung function and pulmonary haemodynamics in posttraumatic ARDS: a clinical study*. Injury, 1994. **25**(1): p. 51-7.
68. Staudinger, T., et al., *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): p. 51-6.
69. Rossaint, R., et al., *Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 1993. **328**(6): p. 399-405.
70. Pappert, D., et al., *Aerosolized prostacyclin versus inhaled nitric oxide in children with severe acute respiratory distress syndrome*. Anesthesiology, 1995. **82**(6): p. 1507-11.
71. Zwissler, B., et al., *Inhaled prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(6 Pt 1): p. 1671-7.
72. Gregory, T.J., et al., *Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome*. J Clin Invest, 1991. **88**(6): p. 1976-81.
73. Spragg, R.G., et al., *Acute effects of a single dose of porcine surfactant on patients with the adult respiratory distress syndrome*. Chest, 1994. **105**(1): p. 195-202.
74. Walmrath, D., et al., *Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **153**(3): p. 991-6.
75. Gregory, T.J., et al., *Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(4): p. 1309-15.
76. Anzueto, A., Baughman, RP, Guntupalli, KK, Weg, JG, Wiedemann, HP, Raventós, AA, Lemaire, F, Long, W, Zaccardelli, DS, Pattishall, EN., *Aerosolized surfactant in adults*



- with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. N Engl J Med.*, 1996. **334(22)**: p. 1417-21.
77. Bernard, G.R., et al., *High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med*, 1987. **317(25)**: p. 1565-70.
  78. Bone, R.C., et al., *Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. Chest*, 1987. **92(6)**: p. 1032-6.
  79. Luce, J.M., et al., *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)**: p. 62-8.
  80. Weigelt, J.A., et al., *Early steroid therapy for respiratory failure. Arch Surg*, 1985. **120(5)**: p. 536-40.
  81. Meduri, G., Chinn, AJ, Leeper, KV, Wunderink, RG, Tolley, E, Winer-Muram, HT et al., *Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: Patterns of response and predictors of outcome. Chest*, 1994. **105**: p. 1516- 1527.
  82. Meduri, G., Marik, PE, Chrousos, GP, Pastores, SM, Arlt, W, Beishuizen, A, Bokhari, F, Zaloga, G, Annane, D, *Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. Intensive Care Med*, 2008. **34(1)**: p. 61-9.
  83. Kopp, R., et al., *[Extracorporeal membrane oxygenation by acute respiratory distress syndrome]. Anaesthetist*, 2004. **53(2)**: p. 168-74.
  84. Bein, T., et al., *A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. Crit Care Med*, 2006. **34(5)**: p. 1372-7.
  85. Hill, J.D., *John H. Gibbon, Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. Ann Thorac Surg*, 1982. **34(3)**: p. 337-41.
  86. Davies, M.J., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of massive pulmonary embolism. Ann Thorac Surg*, 1995. **60(6)**: p. 1801-3.
  87. Hill, J.D., et al., *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)**: p. 629-34.
  88. Zapol, W.M., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. Jama*, 1979. **242(20)**: p. 2193-6.
  89. Gattinoni, L., et al., *Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure. Jama*, 1986. **256(7)**: p. 881-6.
  90. Morris, A.H., 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)**: p. 295-305.
  91. Habashi, N.M., et al., *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)**: p. 255-6.
  92. Brunet, F., et al., *Efficacy of low-frequency positive-pressure ventilation-extracorporeal CO2 removal. Am J Respir Crit Care Med*, 1995. **151(4)**: p. 1269-70.
  93. Uziel, L., et al., *Physiopathology and management of coagulation during long-term extracorporeal respiratory assistance. Int J Artif Organs*, 1990. **13(5)**: p. 280-7.
  94. Larm, O., R. Larsson, and P. Olsson, *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)**: p. 161-73.
  95. Rossaint, R., et al., *Extracorporeal lung assist with heparin-coated systems. Int J Artif Organs*, 1992. **15(1)**: p. 29-34.

96. Bindsvlev, L., et al., *Treatment of acute respiratory failure by extracorporeal carbon dioxide elimination performed with a surface heparinized artificial lung*. Anesthesiology, 1987. **67**(1): p. 117-20.
97. Wendel, H.P. and G. Ziemer, *Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **16**(3): p. 342-50.
98. Knoch, M., et al., *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): p. 103-8.
99. Manert, W., Haller, M, Briegel, J, Hummel, T, Kilger, E, Polasek, J, Forst, H, 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): p. 437-48.
100. Lewandowski, K., et al., *High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation*. Intensive Care Med, 1997. **23**(8): p. 819-35.
101. Michaels, A.J., et al., *Extracorporeal life support in pulmonary failure after trauma*. J Trauma, 1999. **46**(4): p. 638-45.
102. Bein, T., et al., *[Pumpless extracorporeal lung assist using arterio-venous shunt in severe ARDS. Experience with 30 cases]*. Anaesthesist, 2004. **53**(9): p. 813-9.
103. Reng, M., et al., *Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome*. Lancet, 2000. **356**(9225): p. 219-20.
104. Wagner, P.K., et al., *Extracorporeal gas exchange in adult respiratory distress syndrome: associated morbidity and its surgical treatment*. Br J Surg, 1990. **77**(12): p. 1395-8.
105. Philipp, A., et al., *Interventionelle extrakorporale Lungenunterstützung (iLA) mittels arterio-venösem Shunt und einem neu entwickelten Low Resistance Lung Assist Device (LAD)*. Kardiotechnik, 2003. **1**: p. 7-13.
106. Bein, T., et al., *[ARDS and severe brain injury. Therapeutic strategies in conflict]*. Anaesthesist, 2002. **51**(7): p. 552-6.
107. Zimmermann, M., et al., *Interhospital transportation of patients with severe lung failure on pumpless extracorporeal lung assist*. Br J Anaesth, 2006. **96**(1): p. 63-6.
108. Bein, T., et al., *[Extracorporeal lung assist]*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132**(10): p. 488-91.
109. Kopp, R., et al., *[Evidence-based medicine of the acute respiratory distress syndrome]*. Anaesthesist, 2003. **52**(3): p. 195-203.
110. Davidson, T.A., et al., *Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients*. Jama, 1999. **281**(4): p. 354-60.
111. Hudson, L.D. and K.P. Steinberg, *Epidemiology of acute lung injury and ARDS*. Chest, 1999. **116**(1 Suppl): p. 74S-82S.
112. Lewandowski, K., et al., *Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(4): p. 1121-5.
113. Briegel, J., Manert, W, Haller, M, Forst, H, Peter, K., *Improved survival rate in ARDS patients using a protocol including the option of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)*. Anesthesiology, 1994. **81** (3): p. 1419.
114. Schelling, G., et al., *Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 1998. **26**(4): p. 651-9.



115. Milberg, J., Davis, DR, Steinberg, KP, Hudson, LD, *Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993*. JAMA, 1995. **273**: p. 306-309.
116. Bernard, G.R., et al., *Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee*. Intensive Care Med, 1994. **20**(3): p. 225-32.
117. Hemmila, M., Rowe, SA, Boules, TN, Miskulin, J, McGillicuddy, JW, Schuerer, DJ, Haft, JW, Swaniker, F, Arbabi, S, Hirschl, RB, Bartlett, RH *Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults*. Ann Surg., 2004. **240**(4): p. 595-605.
118. Mols, G., Loop, T, Geiger, K, Farthmann, E, Benzing, A, *Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience*. Am J Surg. , 2000. **180**(2): p. 144-54.
119. Schuster, P., *Überleben und Langzeitoutcome von Patienten mit schwerem ARDS und iLA-Therapie*. 2008.
120. Neff, T.A., et al., *Long-term assessment of lung function in survivors of severe ARDS*. Chest, 2003. **123**(3): p. 845-53.
121. McHugh, L., Milberg, JA, Whitcomb, ME, Schoene, RB, Maunder, RJ, Hudson, LD, *Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(1): p. 90-94.
122. Schelling, G., et al., *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): p. 1304-11.
123. Herridge, M.S., et al., *One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2003. **348**(8): p. 683-93.
124. Heyland, D.K., D. Groll, and M. Caeser, *Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life*. Crit Care Med, 2005. **33**(7): p. 1549-56.
125. Stoll, C., et al., [*Health-related quality of life. Long-term survival in patients with ARDS following extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)*]. Anaesthetist, 1998. **47**(1): p. 24-9.
126. Cheung, A.M., et al., *Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(5): p. 538-44.
127. Orme, J., Jr., et al., *Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(5): p. 690-4.
128. Hopkins, R.O., et al., *Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(4): p. 340-7.
129. Ghio, A., Elliott, CG, Crapo, RO, Berlin, SL, Jensen, RL, *Impairment after adult respiratory distress syndrome. An evaluation based on American Thoracic Society recommendations*. Am Rev Respir Dis, 1989. **139**(5): p. 1158-1162.
130. Peters, J., Bell, RC, Prihoda, TJ, Harris, G, Andrews, C, Johanson, WG, *Clinical determinants of abnormalities in pulmonary functions in survivors of the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1989. **139**(5): p. 1163-1168.
131. Hert, R., Albert, RK., *Sequelae of the adult respiratory distress syndrome*. Thorax., 1994. **49**(1): p. 8-13.
132. Ware, J.J., Sherbourne, CD., *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care., 1992. **30**(6): p. 473-83.

133. Hays, R., Sherbourne, CD, Mazel, RM., *The RAND 36-Item Health Survey 1.0*. Health Econ., 1993. **2(3)**: p. 217-27.
134. Aaronson, N., Acquadro, C, Alonso, J, Apolone, G, Bucquet, D, Bullinger, M, Bungay, K, Fukuhara, S, Gandek, B, Keller, S, et al., *International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project*. Qual Life Res., 1992. **1(5)**: p. 349-51.
135. Bullinger, M., Alonso, J, Apolone, G, Leplège, A, Sullivan, M, Wood-Dauphinee, S, Gandek, B, Wagner, A, Aaronson, N, Bech, P, Fukuhara, S, Kaasa, S, Ware, JE Jr., *Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach*. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol., 1998. **51(11)**: p. 913-23.
136. Bullinger, M., *German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project*. International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med, 1995. **41(10)**: p. 1359-66.
137. Ellert, U., Bellach, B.-M., *Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey - Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe*. Gesundheitswesen, 1999. **61 (2)**: p. 184-190.
138. Dowdy, D.W., et al., *Quality of life after acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis*. Intensive Care Med, 2006. **32(8)**: p. 1115-24.
139. Kirchberger, I., *Der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand: Anwendung, Auswertung und Interpretation*. Ravens-Sieberer U, Cieza A (Hrsg.): Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin., 2000.
140. Ware, J.J., Kosinski, M, Bayliss, MS, McHorney, CA, Rogers, WH, Raczek, A., *Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study*. Med Care., 1995. **33(4)** : p. 264-79.
141. Brooks, R.w.t.E.G., *EuroQol: The current state of play*. Health Policy 1997. **37**: p. 53-72.
142. Burström, K., Johannesson, M. , Diderichsen, F., *Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D*. Qual Life Res 2001. **10 (2001)**: p. 621-635.
143. Hinz, A.e.a., *The Quality of Life Questionnaire EQ-5D: Modelling and Norm Values for the General Population*. 2004.
144. Claes, C., Greiner, W. , Uber, A., *Der EQ-5D (EuroQuol) als krankheitsübergreifendes Indexinstrument*. Gesundheitsökonomische Evaluationen. Schönski O., Graf von der Schulenburg J.-M, 2002: p. 351-365.
145. Greiner, W., Weijnen, T, Nieuwenhuizen, M et al., *European EQ-5D VAS valuation set*. [Brooks R, Rabin R, Charro F de: The measurement and valuation of health status using EQ-5D: A European perspective.], 2003.
146. Schulenburg, J.v.d., Claes, C, Greiner, W, Uber, A., *Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens*. Z Gesundheitswiss, 1998. **6**: p. 3-20.
147. Dolan, P.e.a., *Modeling valuations for EuroQol health states*. Med Care., 1997. **35**: p. 1095-1108.
148. Kuilman, M., Bleeker, JK, Hartman, JA, Simoons, ML., *Long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest: an 8-year follow-up*. Resuscitation, 1999. **41(1)**: p. 25-31.
149. Shaw, J., Johnson, JA, Coons, SJ, *US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model*. . Med Care, 2005. **43**: p. 203-220.
150. Jones, P., Quirk, FH, Baveystock, CM, *The St George's Respiratory Questionnaire*. Respir Med., 1991. **85 Suppl B**: p. 25-31.

151. Jones, P., Quirk, FH, Baveystock, CM, Littlejohns, P., *A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire.* Am Rev Respir Dis., 1992. **145(6)**: p. 1321-7.
152. Jones, P.W., *Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease.* Thorax, 2001. **56(11)**: p. 880-7.
153. Rutten-van Mölken, M., Roos, B, Van Noord, JA., *An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting.* Thorax, 1999. **54(11)**: p. 995-1003.
154. Barr, J., Schumacher, GE, Freeman, S, LeMoine, M, Bakst, AW, Jones, PW., *American translation, modification, and validation of the St. George's Respiratory Questionnaire.* Clin Ther., 2000. **22(9)**: p. 1121-45.
155. Ferrer, M., Alonso, J, Prieto, L, Plaza, V, Monsó, E, Marrades, R, Aguar, MC, Khalaf, A, Antó, JM, *Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example.* Eur Respir J., 1996. **9(6)**: p. 1160-6.
156. Petermann, F., Petermann F: "Asthma bronchiale", Hogrefe Verlag, Göttingen, 1999.
157. Mühlig, S., Petermann, F., *Illness specific data collection on quality of life of patients with asthma and chronic obstructive bronchitis.* Rehabilitation (Stuttg). 1998. **37(3)**: p. 205-208.
158. Davidson, T.A., et al., *The effect of acute respiratory distress syndrome on long-term survival.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160(6)**: p. 1838-42.
159. Combes, A., Costa, MA, Trouillet, JL, Baudot, J, Mokhtari, M, Gibert, C, Chastre, J, *Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring > or = 14 days of mechanical ventilation.* Crit Care Med, 2003. **31**: p. 1373–1381.
160. Ferrer, M., Villasante, C, Alonso, J, Sobradillo, V, Gabriel, R, Vilagut, G, Masa, JF, Viejo, JL, Jiménez-Ruiz, CA, Miravittles, M., *Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire.* Eur Respir J., 2002. **19(3)**: p. 405-13.
161. Spitzer, R., Williams, JB, Kroenke, K, Linzer, M, deGruy, FV, III, Hahn, SR et al., *Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study.* JAMA, 1994. **272**: p. 1749-56.
162. Spitzer, R., Kroenke, K, Williams, JB, *Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study.* JAMA, 1999. **282**: p. 1737-44.
163. Löwe, B., Zipfel, S., Herzog, W., *Deutsche Übersetzung und Validierung des „Brief Patient Health Questionnaire (Brief PHQ).* 2002.
164. Bracken, B., Barona, A, *State of the art procedures for translating, validating and using psychoeducational tests in cross-cultural assessment.* School Psychology International 1991. **12**: p. 119-132.
165. Spitzer, R., Williams, JB, Kroenke, K, Hornyak, R, McMurray, J., *Validity and utility of the PRIME-MD Patient Health Questionnaire in assessment of 3000 obstetricgynecologic patients: the PRIME-MD Patient Health Questionnaire Obstetrics Gynecology Study.* Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**: p. 759-69.
166. Kroenke, K., Spitzer, RL, Williams, JB, *The PHQ-9. Validity of a brief depression severity measure.* Gen Intern Med Care., 2001. **16**: p. 606-13.
167. Diez-Quevedo, C., Rangil, T, Sanchez-Planell, L, Kroenke, K, Spitzer, RL, *Validation and utility of the Patient Health Questionnaire in diagnosing mental disorders in 1003 general hospital spanish inpatients.* Psychosom Med, 2001. **63**: p. 679-86.

168. Unützer, J., Katon, W, Callahan, CM, Williams, JW, Jr., Hunkeler, E, Harpole, L et al., *Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial*. JAMA, 2002. **288(22)**: p. 2836-2845.
169. Löwe, B., Unützer, J, Callahan, CM, Perkins, AJ, Kroenke, K., *Monitoring depression treatment outcomes with the Patient Health Questionnaire-9*. Med Care., 2004. **42(12)**: p. 1194-1201.
170. Löwe, B., Kroenke, K, Herzog, W, Gräfe, K., *Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: Sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9)*. J Affect Disord, 2004. **81(1)**: p. 61-66.
171. Löwe, B., Gräfe, K, Zipfel, S, Witte, S, Loerch, B, Herzog, W., *Diagnosing ICD-10 depressive episodes: superior criterion validity of the Patient Health Questionnaire*. Psychother Psychosom, 2004. **73(6)**: p. 386-390.
172. Löwe, B.e.a., *PHQ-D Gesundheitsfragebogen für Patienten - Manual Komplett- und Kurzform*. 2002.
173. Löwe, B., Gräfe, K, Zipfel, S, Spitzer, RL, Hermann-Lingen, C, Witte, S et al., *Detecting panic disorder in medical and psychosomatic outpatients: Comparative validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Patient Health Questionnaire, a screening question, and physicians' diagnosis*. J Psychosom Res, 2003. **55(6)**: p. 515-519.
174. Löwe, B., Spitzer, RL, Gräfe, K, Kroenke, K, Quenter, A, Zipfel, S et al., *Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses*. J Affect Disord, 2004. **78(2)**: p. 131-140.
175. Gräfe, K., Zipfel, S, Herzog, W, Löwe, B., *Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie*. Diagnostica, 2004. **50(4)**: p. 171-181.
176. Rief, W., Nanke, A, Klaiberg, A, Braehler, E., *Base rates for panic and depression according to the Brief Patient Health Questionnaire: a population-based study*. J Affect Disord, 2004. **82(2)**: p. 271-276.
177. Meek, P., Schwartzstein, and the American Thoracic Society, *Dyspnea - Mechanisms, Assessment, and Management: A Consensus Statement*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**: p. 321-340.
178. Cotes, J.E., et al., *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**: p. 41-52.
179. Stocks, J.a.P.H.Q., *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 Suppl, 1995. **8(3)** p. 492-506.
180. *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med., 2002. **166(1)**: p. 111-117.
181. Chetta, A., et al., *Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old*. Respir Med, 2006. **100(9)**: p. 1573-8.
182. Bellach, B.-M., Ellert, U, Radoschewski, M, *Der SF-36 im Bundesgesundheitsurvey - Erste Ergebnisse und neue Fragen*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2000. **43 (3)**: p. 210-216.
183. Bullinger, M., Kirchberger, I., Ware, J., *Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instrumentes zur*



- Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Z. f. Gesundheitswiss., 1995. 1/95: p. 21-36.*
184. Bullinger, M., Kirchberger, I. *SF - 36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. SF - 36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. 1 ed; Göttingen: Hogrefe, 1998. 1 ed.*
  185. Fann, J., Bombardier, CH, Dikmen, S, et al., *Validity of the Patient Health Questionnaire-9 in assessing depression following traumatic brain injury. J Head Trauma Rehabil, 2005. 20: p. 501-11.*
  186. Gilbody, S., Richards, D, Brealey, S, Hewitt, C, *Screening for Depression in Medical Settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): A Diagnostic Meta-Analysis. J Gen Intern Med, 2007. 22 (11): p. 1596-602.*
  187. Weinert, C.R., et al., *Health-related quality of life after acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med, 1997. 156(4 Pt 1): p. 1120-8.*
  188. Granja, C., Morujão, E, Costa-Pereira, A., *Quality of life in acute respiratory distress syndrome survivors may be no worst than in other ICU survivors. Intensive Care Med, 2003. 9(10): p. 1744-50.*
  189. Chaboyer, W., *Survivors of acute respiratory distress syndrome may experience lower quality of life than other populations. Aust Crit Care., 1999. 12(3): p. 119.*
  190. Elliott, C., Morris, AH, Cengiz, M., *Pulmonary function and exercise gas exchange in survivors of adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis, 1981. 123(5): p. 492-495.*
  191. Elliott, C., Rasmusson, BY, Crapo, RO, Morris, AH, Jensen, RL., *Prediction of pulmonary function abnormalities after adult respiratory distress syndrome (ARDS). Am Rev Respir Dis., 1987. 135(3): p. 634-8.*
  192. Elliott, C., *Pulmonary sequelae in survivors of the adult respiratory distress syndrome. Clin Chest Med, 1990. 11(4): p. 789-800.*
  193. Ingbar, D., Matthay, RA, *Pulmonary sequelae and lung repair in survivors of the adult respiratory distress syndrome. Crit Care Clin., 1986. 2(3): p. 629-665.*
  194. Luhr, O., Aardal, S, Nathorst, WU, Berggren, L, Johansson, LA, Wahlin, L et al., *Pulmonary function in adult survivors of severe acute lung injury treated with inhaled nitric oxide. Acta Anaesthesiol Scand Suppl, 1998. 42(4): p. 391-398.*
  195. Suchyta, M., Elliott, CG, Jensen, RL, Crapo, RO., *Predicting the presence of pulmonary function impairment in adult respiratory distress syndrome survivors. Respiration, 1993. 60(2): p. 103-8.*
  196. Shaw, R., Whitcomb, ME, Schonfeld, SA, *Pulmonary function after adult respiratory distress syndrome associated with Legionnaires' disease pneumonia. Arch Intern Med 1981. 141(6): p. 741-742.*
  197. Bachofen, M.P.f.e.i.s.A., *Prognose nach Extubation bei schwerem ARDS. Schweiz Med Wochenschr, 1991. 121(42): p. 1552-1556.*
  198. Hopkins, R.O., et al., *Quality of life, emotional, and cognitive function following acute respiratory distress syndrome. J Int Neuropsychol Soc, 2004. 10(7): p. 1005-17.*
  199. Ong, K.-C.e.a., *1-Year Pulmonary Function and Health Status in Survivors of Severe Acute Respiratory Syndrome. Chest, 2005. 128: p. 1393-1400.*
  200. Chang, J., Curtis, R, Patrick, D, Raghu, G, *Assessment of Health-Related Quality of Life in Patients With Interstitial Lung Disease. Chest, 1999. 116: p. 1175-1182.*
  201. Müller-Tasch, T., Peters-Klimm, F, Schellberg, D, Holzapfel, N, Barth, A, Jünger, J, Szecsenyi, J, Herzog, W., *Depression is a major determinant of quality of life in patients with chronic systolic heart failure in general practice. J Card Fail, 2007. 13(10)(818-24).*

202. Rosemann, T., Gensichen, J, Sauer, N, Laux, G, Szecsenyi, J., *The impact of concomitant depression on quality of life and health service utilisation in patients with osteoarthritis*. Rheumatol Int., 2007. **27(9)**: p. 859-63.
203. Brederlau, J., et al., *[The present role of interventional lung assist (ILA) in critical care medicine]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2005. **40(2)**: p. 74-8.
204. Bein, T., et al., *Pumpless extracorporeal lung assist (pECLA) in patients with acute respiratory distress syndrome and severe brain injury*. J Trauma, 2005. **58(6)**: p. 1294-7.
205. Liebold, A., et al., *Pumpless extracorporeal lung assist - experience with the first 20 cases*. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **17(5)**: p. 608-13.
206. Flaatten, H., Kvåle, R, *Survival and quality of life 12 years after ICU. A comparison with the general Norwegian population*. Intensive Care Med., 2001. **27(6)**: p. 1005-11.
207. Niskanen, M., Kari, A, Halonen, P, *Five-year survival after intensive care--comparison of 12,180 patients with the general population*. Finnish ICU Study Group. Crit Care Med. , 1996. **24(12)**: p. 1962-7.
208. Rothenhausler, H.B., et al., *The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study*. Gen Hosp Psychiatry, 2001. **23(2)**: p. 90-6.
209. Ware, J., Snow, KK, Kosinski, M, Gandek, B, *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. Boston, Mass: The Health Institute, 1993.
210. Hopkins, R.O., et al., *Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160(1)**: p. 50-6.
211. Angus, D., Carlet, J; 2002 Brussels Roundtable Participants., *Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable*. Intensive Care Med, 2003. **29(3)**: p. 368-77.
212. Rutten-van Mölken, M., Oostenbrink, JB, Tashkin, DP, Burkhart, D, Monz, BU, *Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages?* Chest, 2006. **130(4)**: p. 1117-28.
213. Lloyd, A., Price, D, Brown, R., *The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK*. Prim Care Respir J, 2007. **16(1)**: p. 22-7.
214. Wilson, C., Jones, PW, O'Leary, CJ, Cole, PJ, Wilson,R, *Validation of the St George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**: p. 536-541.
215. Ormel, J., VonKorff, M, Üstün, TB, Pini, S, Korten, A, Oldehinkel, T, *Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care*. JAMA, 1994. **272**: p. 1741-8.
216. Olfson, M., Fireman, B, Weissman, MM, Leon, AC, Sheehan, DV, Kathol, RG et al. ;; *Mental disorders and disability among patients in a primary care group practice*. Am J Psychiatry, 1997. **154**: p. 1734-40.
217. Barrett, J., Barrett, JA, Oxman, TE, Gerber, PD, *The prevalence of psychiatric disorders in a primary care practice*. Arch Gen Psychiatry, 1988. **45**: p. 1100-6.
218. Linden, M., Maier, W, Achberger, M, Herr, R, Helmchen, H, Benkert, O., *Psychische Erkrankungen und ihre Behandlung in Allgemeinarztpraxen in Deutschland: Ergebnisse aus einer Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO)*. . Nervenarzt, 1996. **67**: p. 205-15.

219. Leon, A., Olfson, M, Broadhead, WE, Barrett, JE, Blacklow, RS, Keller, MB et al., *Prevalence of mental disorders in primary care. Implications for screening.* . Arch Fam Med, 1995. **4**: p. 857-61.
220. Simon, G., VonKorff, M, Piccinelli, M, Fullerton, C, Ormel, J., *An international study of the relation between somatic symptoms and depression.* N Engl J Med, 1999. **341**: p. 1329-35.
221. Sharpe, M., Peveler, R, Mayou, R., *The psychological treatment of patients with functional somatic symptoms: a practical guide.* J Psychosom Res, 1992. **36**: p. 515-29.
222. Saravay, S., Lavin, M, *Psychiatric comorbidity and length of stay in the general hospital. A critical review of outcome studies.* . Psychosomatics, 1994. **35**: p. 233-52.
223. Broadhead, W., Blazer, DG, George, LK, Tse, CK, *Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey.* JAMA, 1990. **264**: p. 2524-8.
224. Martin, A., Rief, W, Klaiberg, A, Braehler, E, *Validity of the Brief Patient Health Questionnaire Mood Scale (PHQ-9) in the general population* Gen Hosp Psychiatry., 2006. **28(1)**: p. 71-7.
225. Sukantarat, K., Greer, S, Brett, S, Williamson, R., *Psychological assessment of ICU survivors: a comparison between the Hospital Anxiety and Depression scale and the Depression, Anxiety and Stress scale.* Anaesthesia, 2007. **62(3)**: p. 239-43.
226. Kapfhammer, H.P., et al., *Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome.* Am J Psychiatry, 2004. **161(1)**: p. 45-52.
227. Angus, D., Musthafa, AA, Clermont, G, et al., *Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**: p. 1389-1394.
228. Rogers, W., Adler, DA, Bungay, KM, Wilson, IB, *Depression screening instruments made good severity measures in a cross-sectional analysis.* J Clin Epidemiol., 2005. **58(4)**: p. 370-7.
229. Henkel, V., Mergl, R, Kohnen, R, Allgaier, A, Möller, H, Hegerl, U, *Use of brief depression screening tools in primary care: consideration of heterogeneity in performance in different patient groups.* Gen Hosp Psych., 2004. **26(3)**: p. 190-8.
230. Carballeira, Y., Dumont, P, Borgacci, S, Rentsch, D, de Tonnac, N, Archinard, M, Andreoli, A, *Criterion validity of the French version of Patient Health Questionnaire (PHQ) in a hospital department of internal medicine.* Psychol Psychother, 2007. **80(Pt 1)**: p. 69-77.
231. Katirji, M., Willbourn, AJ, *Common peroneal mononeuropathy: a clinical and electrophysiologic study of 116 lesions.* Neurology, 1988. **38(11)**: p. 1723-8.
232. Dillavou, E., Anderson, LR, Bernert, RA, Mularski, RA, Hunter, GC, Fiser, SM, Rappaport, WD, *Lower extremity iatrogenic nerve injury due to compression during intraabdominal surgery.* Am J Surg. , 1997. **173(6)**: p. 504-8.
233. Katirji, B., *Peroneal neuropathy.* Neurol Clin., 1999. **17(3)**: p. 567-91.
234. Aprile, I., Padua, L, Padua, R, D'Amico, P, Meloni, A, Caliandro, P, Pauri, F, Tonali, P, *Peroneal mononeuropathy: predisposing factors, and clinical and neurophysiological relationships.* Neurol Sci, 2000. **21**: p. 367-371.
235. Aprile, I., Caliandro, P, LaTorre, G, Tonali, P, Foschini, M, Mondelli, M, Bertolini, C, Piazzini, DB, Padua, L, *Multicenter study of peronealmononeuropathy: clinical, neurophysiologic, and quality of life assessment.* Journal of the Peripheral Nervous System, 2005. **10**: p. 259-268.

236. Wiis, J., Qvist, J, *Peroneal nerve paresis after long-term bed rest in intensive care patients*. Ugeskr Laeger., 1999. **161(33)**: p. 4641-2.
237. Cruz-Martinez, A., Arpa, J, Palau, F., *Peroneal neuropathy after weight loss*. J Peripher Nerv Syst., 2000. **5(2)**: p. 101-5.
238. Shahar, E., Landau, E, Genizi, J., *Adolescence peroneal neuropathy associated with rapid marked weight reduction: case report and literature review*. Eur J Paediatr Neurol., 2007. **11(1)**: p. 50-4.
239. Weyns, F., Beckers, F, Vanormelingen, L, Vandersteen, M, Niville, E., *Foot drop as a complication of weight loss after bariatric surgery: is it preventable?* Obes Surg. , 2007. **17(9)**: p. 1209-12.
240. Sherman, D., Easton, JD., *DiETING and peroneal nerve palsy*. JAMA, 1977. **238(3)**: p. 230-1.
241. Massey, E., Massey, JM., *Peroneal palsy in depressed patients. Weight loss, psychomotor retardation predispose patients to this complication*. Psychosomatics, 1987. **28(2)**: p. 93-4.
242. Ginz, H., laizzo, PA, Girard, T, Urwyler, A, Pargger, H., *Decreased isometric skeletal muscle force in critically ill patients*. Swiss Med Wkly., 2005. **135(37-38)**: p. 555-61.
243. Roelofs, R., Cerra, F, Bielka, N, Rosenberg, L, Delaney, J., *Prolonged respiratory insufficiency due to acute motor neuropathy: a new syndrome*. Neurology 1983. **33(2)**: p. 240.
244. Couturier, J., Robert, D, Monier, P, *Polynevrites compliquant des sejours prolonges en reanimation. A propos de 11 cas d'etiologie encore inconnue*. . Lyon Med., 1984. **252**: p. 247-49.
245. Bolton, C., Gilbert, JJ, Hahn, AF, Sibbald, WJ., *Polyneuropathy in critically ill patients*. J Neurol Neurosurg Psychiatry., 1984 **47(11)**: p. 1223-31.
246. Olsen, C., *Lesions of peripheral nerves developing during coma*. J Am Med Assoc. , 1956. **160(1)**: p. 39-41.
247. Mertens, H., *Disseminated neuropathy following coma. On the differentiation of so-called toxic polyneuropathy*. Nervenarzt., 1961. **32**: p. 71-9.
248. Bolton, C., Lavery, DA, Brown, JD, Witt, NJ, Hahn, AF, Sibbald, WJ. , *Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome*. J Neurol Neurosurg Psychiatry., 1986. **49(5)**: p. 563-73.
249. Witt, N., Zochodne, DW, Bolton, CF, Grand'Maison, F, Wells, G, Young, GB, Sibbald, WJ., *Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure*. Chest, 1991. **99(1)**: p. 176-84.
250. Zochodne, D., Bolton, CF, Wells, GA, Gilbert, JJ, Hahn, AF, Brown, JD, Sibbald, WA., *Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure*. Brain., 1987. **110 ( Pt 4)**: p. 819-41.
251. de Letter, M., Schmitz, PI, Visser, LH, Verheul, FA, Schellens, RL, Op de Coul, DA, van der Meché, FG, *Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients*. Crit Care Med., **2001 29(12)**: p. 2281-6.
252. Visser, L., *Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis*. Eur J Neurol. , 2006 **13(11)**: p. 1203-12.
253. Pastores, S., *Critical illness polyneuropathy and myopathy in acute respiratory distress syndrome: more common than we realize!* Crit Care Med., 2005. **33(4)**: p. 895-6.
254. Motomura, M., *Critical illness polyneuropathy and myopathy*. Rinsho Shinkeigaku, 2003. **43(11)**: p. 802-4.



255. Bercker, S., Weber-Carstens, S, Deja, S, Grimm, C, Wolf, S, Behse, F, Busch, T, Falke, KJ, Kaisers, U, *Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med 2005. **33(4)**: p. 711-715.
256. Otto, M., Bach, FW, Jensen, TS, Sindrup, SH., *Health-related quality of life and its predictive role for analgesic effect in patients with painful polyneuropathy*. Eur J Pain., 2007. **11(5)**: p. 572-8.
257. Tander, B., Cengiz, K, Alayli, G, Ilhanli, I, Canbaz, S, Canturk, F, *A comparative evaluation of health related quality of life and depression in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis*. Rheumatol Int., 2008. **Epub ahead of print**.
258. Ulvik, A., Kvåle, R, Wentzel-Larsen, T, Flaatten, H., *Quality of life 2-7 years after major trauma*. Acta Anaesthesiol Scand., 2008. **52(2)**: p. 195-201.
259. Ullrich, R., et al., *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)**: p. 1577-86.
260. Enright, P.L. and D.L. Sherrill, *Reference equations for the six-minute walk in healthy adults*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158(5 Pt 1)**: p. 1384-7.
261. Tomioka, H., Imanaka, K, Hashimoto, K, Iwasaki, H., *Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis--cross-sectional and longitudinal study*. Intern Med., 2007. **46(18)**: p. 1533-42.
262. de Torres, J., Pinto-Plata, V, Ingenito, E, Bagley, P, Gray, A, Berger, R, Celli, B., *Power of outcome measurements to detect clinically significant changes in pulmonary rehabilitation of patients with COPD*. Chest., 2002. **121(4)**: p. 1092-8.
263. Bettinardi, O., Bertolotti, G, Baiardi, P, Calsamiglia, G, D'Cruz, S, Giacani, M, Herodote, C, Manno, F, Molinari, G, Villa, P., *Can anxiety and depression influence the six-minute walking test performance in post-surgical heart valve patients? A pilot study*. Monaldi Arch Chest Dis., 2004. **62(3)**: p. 154-61.
264. Simon, A., Tringer, I, Berényi, I, Veress, G., *Psychological factors considerably influence the results of 6-min walk test after coronary bypass surgery*. Orv Hetil., 2007. **148(44)**: p. 2087-94.
265. Chetta, A., Pisi, G, Zanini, A, Foresi, A, Grzincich, GL, Aiello, M, Battistini, A, Olivieri, D., *Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects*. Respir Med. , 2001. **95(12)**: p. 986-91.
266. Jaeger, C., et al., *Secondary sclerosing cholangitis after long-term treatment in an intensive care unit: clinical presentation, endoscopic findings, treatment, and follow-up*. Endoscopy, 2006. **38(7)**: p. 730-4.
267. Gelbmann, C., Rümmele, P, Wimmer, M, Hofstädter, F, Göhlmann, B, Endlicher, E, Kullmann, F, Langgartner, J, Schölmerich, J., *Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients*. Am J Gastroenterol., 2007. **102(6)**: p. 1221-9.
268. Tome, S., Wells, J., Said, A., Lucey, M., *Quality of life after liver transplantation. A systematic review*. J Hepatol., 2008. **48(4)**: p. 567-77.

---

## 9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

### Tabellen

<b>Tabelle 1:</b> Klinische Kriterien eines ARDS .....	12
<b>Tabelle 2:</b> Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS .....	15
<b>Tabelle 3:</b> Vergleich aktueller Studien zur Inzidenz von ALI und ARDS .....	16
<b>Tabelle 4:</b> Überblick ARDS-Therapie nach Kopp et al. ....	26
<b>Tabelle 5:</b> Charakteristika der langzeitüberlebenden Patienten.....	33
<b>Tabelle 6:</b> Überblick verwendeter Quality of life-Tools .....	34
<b>Tabelle 7:</b> Kategorien und Scores des SF-36.....	36
<b>Tabelle 8:</b> EQ-5D-Items .....	38
<b>Tabelle 9:</b> SGRQ-Items .....	40
<b>Tabelle 10:</b> PHQ-D-Items (Kurzform) .....	42
<b>Tabelle 11:</b> Vergleich der SF-36 Ergebnisse mit Normwerten.....	52
<b>Tabelle 12:</b> Vergleich der EQ-5D Ergebnisse mit Normwerten der deutschen Bevölkerung .....	53
<b>Tabelle 13:</b> Vergleich der SGRQ Ergebnisse mit Normwerten .....	54
<b>Tabelle 14:</b> Ergebnisse PHQ-D Kurzversion.....	55
<b>Tabelle 15:</b> Ergebnisse der körperlichen Untersuchung (nominal/ordinal).....	57
<b>Tabelle 16:</b> Ergebnisse der körperlichen Untersuchung (metrisch) .....	58
<b>Tabelle 17:</b> Übersicht Lungenfunktionsergebnisse .....	66
<b>Tabelle 18:</b> Überblick über die Ergebnisse der Blutgasanalyse .....	67

<b>Tabelle 19a:</b> Vergleich der wichtigsten Studien zur Lebensqualität nach ARDS mit den gefundenen Ergebnissen – Teil I .....	77
<b>Tabelle 19b:</b> Vergleich der wichtigsten Studien zur Lebensqualität nach ARDS mit den gefundenen Ergebnissen – Teil II .....	78
<b>Tabelle 20:</b> Vergleich der wichtigsten SGRQ-Studien zur lungenspezifischen Lebensqualität nach ARDS mit den gefundenen Ergebnissen .....	82
<b>Tabelle 21:</b> Lung-Injury-Score nach Murray et al. ....	120
<b>Tabelle 22:</b> Sequential-organ-failure-assessment-(SOFA)-Score .....	121
<b>Tabelle 23a-c:</b> Patientencharakteristik .....	122-124

## Abbildungen

<b>Abbildung 1:</b> radiologische Befunde bei ARDS; Röntgen-Thorax und CT.....	13
<b>Abbildung 2:</b> iLA-Schema .....	22
<b>Abbildung 3:</b> Pat. nach Anschluss des iLA-System .....	23
<b>Abbildung 4:</b> Schematische Darstellung der Patientenauswahl der endgültigen Studienkohorte .....	32
<b>Abbildung 5:</b> Vergleich der körperlichen Funktionsfähigkeit und der körperlichen Rollenfunktion mit den jeweiligen Normwerten .....	50
<b>Abbildung 6:</b> Vergleich der Kategorien Schmerz und allgemeine Gesundheitswahrnehmung mit den jeweiligen Normwerten .....	50
<b>Abbildung 7:</b> Vergleich von Vitalität und sozialer Funktionsfähigkeit mit den jeweiligen Normwerten in der deutschen Bevölkerung .....	51
<b>Abbildung 8:</b> Vergleich von emotionaler Rollenfunktion und psychischem Wohlbefinden mit den jeweiligen Normwerten .....	51

<b>Abbildung 9:</b> Vergleich von körperlichem und psychischem Summenscore des SF-36 mit den jeweiligen Normwerten.....	52
<b>Abbildung 10:</b> Vergleich von EQ-5D-Score und EQ-5D-VAS mit den jeweiligen Normwerten .....	53
<b>Abbildung 11:</b> Vergleich von Symptomen, Aktivitäten und Beeinträchtigungen des SGRQ mit den jeweiligen Normwerten .....	54
<b>Abbildung 12:</b> Vergleich des SQRQ-Summscores mit den Normwerten .....	55
<b>Abbildung 13:</b> Depressionswerte im PHQ-D (Kurzform) .....	56
<b>Abbildung 14:</b> Überblick über die Berufstätigkeit der Überlebenden nach ARDS .....	59
<b>Abbildung 15:</b> Zusammenhang zwischen Berufstätigkeit und EQ-5D-VAS .....	59
<b>Abbildung 16:</b> Zusammenhang zwischen Berufstätigkeit und der Kategorie „Aktivitäten“ des SGRQ .....	60
<b>Abbildung 17:</b> Zusammenhang zwischen KSS bzw. PSS des SF-36 und den ARDS-Therapie- unabhängigen körperlichen Einschränkungen .....	63
<b>Abbildung 18:</b> Zusammenhang zwischen den angegebenen Schmerzen (VAS) und den ARDS-Therapie-unabhängigen körperlichen Einschränkungen .....	63
<b>Abbildung 19:</b> Zusammenhang zwischen diagnostizierten psychischen Erkrankungen und den Ergebnissen der EQ-5D-VAS, bzw. dem psychischen Summenscore des SF-36.....	64
<b>Abbildung 20:</b> Überblick über die Angabe von Schmerzen bei den 22 nachuntersuchten Patienten .....	65
<b>Abbildung 21:</b> Abhängigkeit des körperlichen und psychischen Summscores des SF-36 von der Zeitdauer seit ARDS und Intensivtherapie .....	69
<b>Abbildung 22:</b> Abhängigkeit der Prävalenz von klinisch relevanten psychischen Störungen von der Zeitdauer nach ARDS und Intensivtherapie .....	71
<b>Abbildung 23:</b> Abhängigkeit der angegebenen Schmerzen (VAS) von der Zeitdauer nach ARDS und Intensivtherapie .....	71

---

## 10. DANKSAGUNG

---

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Pfeifer für die Überlassung des Themas und die konstruktive Unterstützung bei Planung, Durchführung und Anfertigung der schriftlichen Promotionsarbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Günter Riegger danke ich, dass er die Durchführung dieser Promotionsarbeit an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum Regensburg ermöglicht hat.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. Thomas Müller für die hervorragende Zusammenarbeit und die konstruktive Unterstützung bei allen Vorbereitungen und Planungen, der Durchführung der Nachuntersuchungen, sowie bei sämtlichen Schritten der schriftlichen Anfertigung der Dissertation.

Meinem guten Freund Philipp Schuster, der parallel zu der vorliegenden Arbeit an einer Untersuchung zur Mortalität und der körperlichen Funktion nach ARDS und iLA arbeitete, möchte ich ebenfalls sehr herzlich für die allzeit sehr gute Zusammenarbeit im Rahmen der Nachuntersuchungen und der schriftlichen Ausführung der Dissertationen danken.

Außerdem geht mein Dank an Herrn Alois Philipp und sein Team aus der Herz-, Thorax, und herznahen Gefäßchirurgie für die Überlassung einer umfangreichen iLA-Datenbank und die stete Unterstützung des Projektes.

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

Dem gesamten Team der pulmologischen Ambulanz des Klinikums der Universität Regensburg danke ich herzlich für die Durchführung der Lungenfunktions- und Blutgasanalysen, sowie des 6-Minuten-Gehtests und für die Bereitstellung der Räumlichkeiten für die Nachuntersuchung der Patienten danken.

Ein weiterer Dank geht an die Kollegen des Ultraschallzentrums des Universitätsklinikums Regensburg für die Durchführung der Oberbauchsonographien.

Herrn Dr. med. Bernhard Werner und dem Institut für biologische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München möchte ich für die Unterstützung bei der Auswertung der Lebensqualität-Fragebögen danken.

Gewidmet ist diese Arbeit meiner Frau Julia Kleine, die mich in allen Phasen meiner Ausbildung unterstützt hat und ohne die das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Danke Julia!

---

## 11. LEBENS LAUF

---

### Henning Kleine

Graf-Zeppelin-Straße 1  
93053 Regensburg  
Telefon: 0941 - 38213813  
Mobil: 0179 - 9203699  
email: h\_kleine@yahoo.de

### PERSÖNLICHE DATEN

GEBOREN AM	07. DEZEMBER 1981
GEBURTSORT	MÜNSTER
NATIONALITÄT	DEUTSCH
FAMILIENSTAND	VERHEIRATET
KONFESSION	EVANGELISCH

### STUDIUM

12/2008	APPROBATION ALS ARZT, GESAMTNOTE STAATSEXAMEN: 1,5
10/2002 – 12/2008	STUDIUM DER HUMANMEDIZIN AN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
10/2004 – 07/2007	KLINISCHER ABSCHNITT AM UNIVERSITÄTSKLINIKUM REGENSBURG NOTENDURCHSCHNITT: 1,2
10/2002 – 09/2004	VORKLINISCHER ABSCHNITT AN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
09/2004	ÄRZTLICHE VORPRÜFUNG, NOTE: 1,66

### PRAKTISCHE TÄTIGKEITEN

#### PRAKTISCHES JAHR

04/2008 – 07/2008	3. TERTIAL DES PRAKTISCHEN JAHRES IN DER INNEREN MEDIZIN, KRANKENHAUS DER BARMHERZIGEN BRÜDER, REGENSBURG
07/2008	INTERDISZIPLINÄRE NOTAUFNAHME
05/2008 – 06/2008	ENDOKRINOLOGIE, STOFFWECHSEL, ANGIOLOGIE UND PNEUMOLOGIE, PROF. DR. T. GAIN, MEDIZINISCHE KLINIK I
04/2008 – 05/2008	GASTROENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE, INFEKTILOGIE UND RHEUMATOLOGIE, PROF. DR. K.H. WIEDMANN, MEDIZINISCHE KLINIK II
12/2007 – 04/2008	2. TERTIAL DES PRAKTISCHEN JAHRES IN DER DERMATOLOGIE/VENEROLOGIE, PROF. DR. DR. H.C. M. LANDTHALER, KLINIK UND POLIKLINIK FÜR DERMATOLOGIE DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS REGENSBURG STATION, AMBULANZ, ALLERGOLOGIE, LASER, LICHTABTEILUNG

08/2007 – 12/2007	1. TERTIAL DES PRAKTISCHEN JAHRES IN DER CHIRURGIE, PROF. DR. H.J. SCHLITT, KLINIK UND POLIKLINIK FÜR CHIRURGIE DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS REGENSBURG
12/2007	CHIRURGISCHE NOTAUFNAHME
11/2007 – 12/2007	UNFALLCHIRURGIE, PROF. DR. M. NERLICH ABTEILUNG FÜR UNFALLCHIRURGIE
10/2007	PLASTISCHE CHIRURGIE/WIEDERHERSTELLUNGSCHIRURGIE, PD DR. L. PRANTL ABTEILUNG FÜR UNFALLCHIRURGIE
09/2007 – 10/2007	GEFÄßCHIRURGIE, DR. PIOTR KASPRZAK KLINIK UND POLIKLINIK FÜR CHIRURGIE
08/2007 – 09/2007	VISZERALCHIRURGIE/TRANSPLANTATIONSCHIRURGIE, PROF. DR. H.J. SCHLITT KLINIK UND POLIKLINIK FÜR CHIRURGIE

#### **FAMULATUREN**

03/2007 – 04/2007	RHEUMATOLOGIE, PROF. DR. M. FLECK, KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RHEUMATOLOGIE UND KLINISCHE IMMUNOLOGIE DES ASKLEPIOS KLINIKUMS BAD ABBACH
09/2006 – 10/2006	DERMATOLOGIE UND VENEROLOGIE, PROF. DR. DR. H.C. M. LANDTHALER, KLINIK UND POLIKLINIK FÜR DERMATOLOGIE DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS REGENSBURG
08/2006 – 09/2006	RADIOLOGIE, PROF. DR. S. FEUERBACH, INSTITUT FÜR RÖNTGENDIAGNOSTIK DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS REGENSBURG
03/2006 – 04/2006	ALLGEMEINMEDIZIN, GEMEINSCHAFTSPRAXIS Drs. Weißgerber, Pickl, Seubert, Bad Abbach
08/2005 – 10/2005	INNERE MEDIZIN, DR. B. SCHIEßL, KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I, CARITAS-KRANKENHAUS ST. JOSEF, REGENSBURG

#### **ZIVILDIENTST/ PFLEGEPRAKTIKUM**

07/2001 – 05/2002	STATION 51 DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR HALS-NASEN-OHREN-HEILKUNDE, PROF. DR. J. STRUTZ, UNIVERSITÄTSKLINIKUM REGENSBURG
-------------------	---

#### **SCHULE**

09/1996 – 07/2001	GOETHE-GYMNASIUM REGENSBURG ABSCHLUSS MIT DER ALLGEMEINEN HOCHSCHULREIFE, NOTE: 1,2
08/1992 – 06/1996	OTTO-HAHN-GYMNASIUM DINSLAKEN
08/1988 – 06/1992	GRUNDSCHULE HÜNXE

*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.

Henning Kleine

Regensburg, im Dezember 2008



