

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF, M. Sc.
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EXTRAKORPORALE LUNGENUNTERSTÜTZUNG
UND ULTRAPROTEKTIVE BEATMUNG BEIM SCHWEREN
LUNGENVERSAGEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Michael Georg Ramming

2012

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF, M. Sc.
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EXTRAKORPORALE LUNGENUNTERSTÜTZUNG
UND ULTRAPROTEKTIVE BEATMUNG BEIM SCHWEREN
LUNGENVERSAGEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Michael Georg Ramming

2012

Dekan:

Prof. Dr. Dr. T. E. Reichert

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. T. Bein

2. Berichterstatter

Prof. Dr. med. M. Pfeifer

Tag der mündlichen Prüfung:

16. 03. 2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	- 7 -
1.1	Das akute Lungenversagen (ARDS).....	- 7 -
1.1.1	Definition und Epidemiologie.....	- 7 -
1.1.2	Pathogenese und Pathophysiologie	- 9 -
1.1.3	Ventilator-Induced Lung Injury (VILI)	- 12 -
1.2	Therapie des ARDS	- 13 -
1.2.1	Lungenprotektive Ventilation.....	- 13 -
1.2.2	Lagerungstherapie.....	- 15 -
1.2.3	Lungenersatz	- 15 -
1.2.4	Flüssigkeitsmanagement	- 17 -
1.2.5	Medikamentöse Therapie	- 17 -
1.2.6	Experimentelle Ansätze	- 18 -
1.3	Das iLA-System	- 19 -
1.4	Arbeitshypothese	- 24 -
2	Patienten und Methodik	- 26 -
2.1	Studienprotokoll.....	- 26 -
2.1.1	Einschlusskriterien.....	- 26 -
2.1.2	Ausschlusskriterien	- 27 -
2.1.3	Screening (t_{0h}).....	- 27 -
2.1.4	Stabilisierung (t_{12h}).....	- 27 -
2.1.5	Randomisierung (t_{24h})	- 28 -
2.1.6	Kontrollgruppe	- 28 -
2.1.7	iLA-Gruppe.....	- 28 -
2.1.8	Beatmung	- 28 -
2.1.9	Weaning	- 29 -

2.1.10	Hämodynamisches Monitoring	- 30 -
2.1.11	Lagerungstherapie.....	- 30 -
2.1.12	Antikoagulation	- 31 -
2.1.13	Nierenversagen	- 31 -
2.1.14	Ernährung	- 31 -
2.1.15	Analgesiedierung.....	- 31 -
2.1.16	Antibiotische Therapie	- 31 -
2.1.17	Scores	- 32 -
2.1.18	Inflammatorische Parameter	- 32 -
2.1.19	Adverse Events	- 32 -
2.2	Datenerfassung und statistische Auswertung.....	- 34 -
3	Ergebnisse	- 35 -
3.1	Patientenkollektiv.....	- 35 -
3.1.1	Biographische Daten	- 35 -
3.1.2	ARDS-Ursachen.....	- 36 -
3.1.3	Organversagen vor Therapiebeginn	- 36 -
3.1.4	Beatmungsparameter vor Therapiebeginn	- 37 -
3.2	Verlauf iLA- gegen Kontrollgruppe	- 39 -
3.2.1	Scores	- 39 -
3.2.2	Respiratorische Parameter.....	- 40 -
3.2.3	Inflammatorische Parameter	- 41 -
3.2.4	Hämodynamik und Katecholamine	- 42 -
3.2.5	Bauchlage, Nierenersatzverfahren, Transfusionen	- 43 -
3.3	Endpunkte	- 44 -
3.3.1	Krankenhausaufenthalt	- 44 -
3.3.2	Dauer der Intensivtherapie	- 44 -
3.3.3	Beatmungstage in Studie.....	- 44 -

3.3.4	Beatmungsfreie Tage in 60 Tagen	- 45 -
3.3.5	Tage ohne Organversagen in 28 Tagen	- 45 -
3.3.6	Reintubation und Tracheotomie	- 45 -
3.4	Komplikationen, Todesursachen	- 45 -
4	Diskussion.....	- 48 -
4.1	Allgemeines	- 48 -
4.2	Patientenkollektiv.....	- 48 -
4.3	Verlauf iLA- gegen Kontrollgruppe	- 49 -
4.4	Endpunkte	- 51 -
4.5	Komplikationen, Todesursachen	- 52 -
4.6	Schlussfolgerungen.....	- 54 -
5	Zusammenfassung.....	- 55 -
6	Abkürzungsverzeichnis	- 56 -
7	Abbildungsverzeichnis.....	- 58 -
8	Tabellenverzeichnis	- 59 -
9	Scores	- 60 -
9.1	Acute Lung Injury Score (Murray)	- 60 -
9.2	Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).....	- 61 -
9.3	Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)	- 62 -
9.4	Simplified Acute Physiology Score (SAPSII)	- 63 -
10	Referenzen	- 65 -
	Curriculum vitae	- 79 -
	Erklärung an Eides statt.....	- 81 -
	Danksagung	- 82 -

*„Wenn die Ausgeberin der Luft im Körper, die Lunge, von Flüssen verstopft ist und nicht
reine Durchgänge darbietet, so dass hier gar keine, dort zu viel Luft eindringt, so geräth
das, was ohne Abkühlung bleibt, in Fäulniss“¹*

Carl August Wunderlich

1859

1 Einleitung

1.1 Das akute Lungenversagen (ARDS)

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Das akute Lungenversagen wurde erstmals 1967 durch Ashbaugh et al. beschrieben. Es ist durch eine sauerstofftherapieresistente Gasaustauschstörung mit Tachypnoe und Hypoxie sowie eine reduzierte Lungencompliance gekennzeichnet.² Historisch, in Anlehnung an das Infantile Respiratory Distress Syndrom, als Adult Respiratory Distress Syndrom bezeichnet, ist heute der Begriff des Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) gebräuchlich. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) kodiert dieses Atemnotsyndrom des Erwachsenen in der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) mit der Ziffer J80.³ Unter Berücksichtigung der beidseitigen, radiologisch nachweisbaren alveolären Infiltrate spricht man auch von der „weißen Lunge“.⁴

Im Jahre 1994 wurden von der American-European Consensus Conference on ARDS (AECC) erstmals internationale Kriterien für die Beschreibung des ARDS festgelegt, um die Vielzahl der unterschiedlichen Definitionen zu vereinheitlichen und das ARDS als schwerste Form des Lungenversagens von der minderschweren Form, dem Acute Lung Injury (ALI), abzugrenzen (siehe Tabelle 1-1).⁵ Das Krankheitsbild ist demnach durch einen akuten und plötzlichen Beginn, ein Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zu inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (P_aO_2/F_iO_2) < 200 mmHg sowie durch bilaterale Infiltrationen auf der a. p. Thorax-Röntgenaufnahme gekennzeichnet. Eine Linksherzinsuffizienz ist zuvor (z. B. durch Bestimmung des Wedge-Drucks) auszuschließen. Diese Definition berücksichtigt weder die Genese der Erkrankung, welche für das Überleben von herausgehobener Bedeutung ist,⁶ noch den positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) oder die inspiratorische Sauerstofffraktion(F_iO_2).⁷

ALI	akuter Beginn	$P_aO_2/F_iO_2 < 300$ mmHg	bilaterale Lungeninfiltrate im a. p. Thoraxröntgenbild	kein Anzeichen einer Linksherzinsuffizienz
ARDS	akuter Beginn	$P_aO_2/F_iO_2 < 200$ mmHg	bilaterale Lungeninfiltrate im a. p. Thoraxröntgenbild	kein Anzeichen einer Linksherzinsuffizienz

Tabelle 1-1: ARDS Kriterien nach der American-European Consensus Conference

Es handelt sich hierbei um ein insgesamt seltenes, jedoch schweres Krankheitsbild, dessen Hauptursachen neben direkten Lungenschädigungen, wie Lungenkontusion, Aspiration, Pneu-

monie,⁸⁻¹¹ Inhalationstrauma oder Beinaheertrinken, auch indirekte Lungenschäden, allen voran Sepsis, Polytrauma sowie Pankreatitis sind.^{6,12,13} Auch Leberteilresektionen und Chemotherapeutika sind als Auslöser beschrieben.¹⁴ Eine grundsätzliche Differenzierung des Syndroms aufgrund der Genese wurde diskutiert,¹⁵ jedoch bisher nicht verwirklicht.

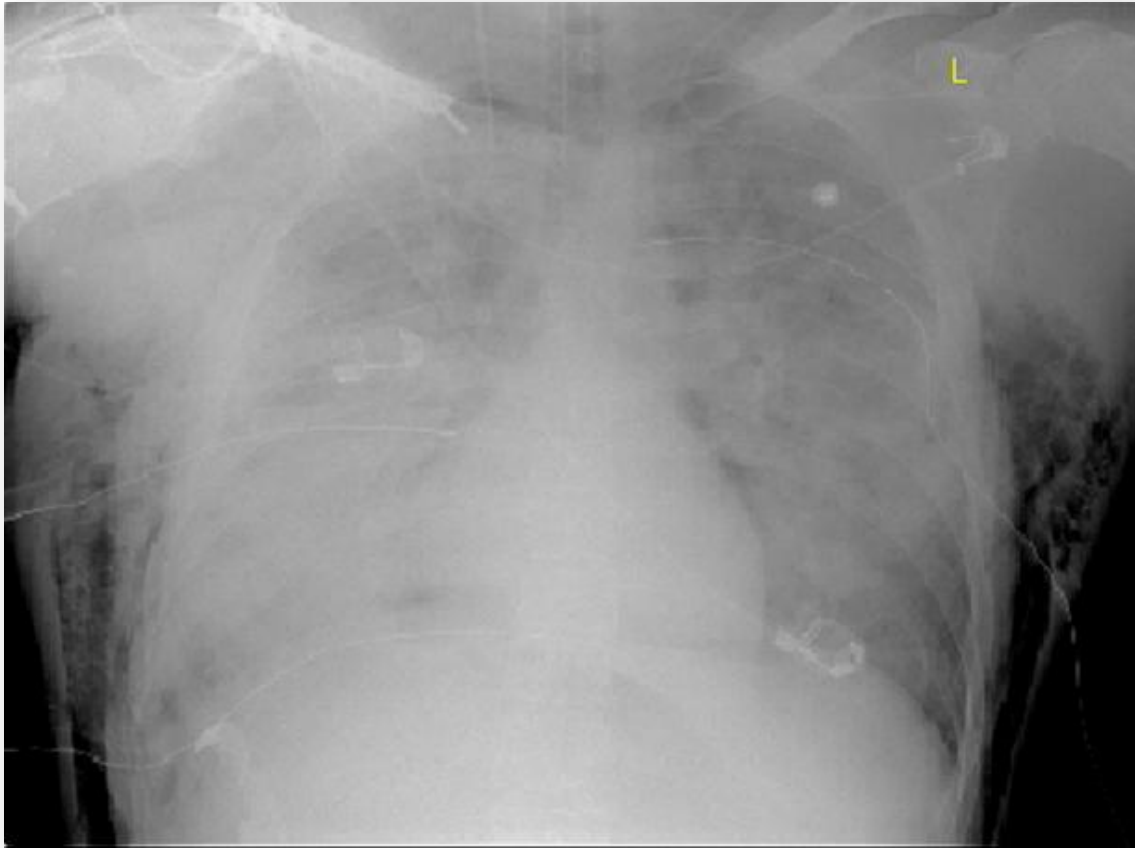


Abbildung 1: "Weiße Lunge" mit bilateralen Lungeninfiltraten. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. T. Bein, Universitätsklinikum Regensburg)

Über die Inzidenz des ARDS liegen sich widersprechende Zahlen vor.¹⁶⁻¹⁸ Legt man jedoch die aktuellen AECC-Kriterien an, so sprechen Crimi und Slutsky von etwa 12-13 Erkrankten pro 100.000 Einwohner pro Jahr.⁶ Weltweit erkranken jährlich circa eine Million Menschen am schweren Lungenversagen, welches durch seine ausgeprägten Folgeschäden auch noch lange nach der kritischen Krankheitsphase einen messbaren negativen Einfluss auf die physische und psychische Verfassung der Patienten hat.¹⁹

Sprach die AECC 1994 noch von 10-90 % Letalität,⁵ so legen neuere Daten ein Sterberisiko von 25-60 % nahe, welches jedoch stark von den Parametern Alter, Ätiologie, Organversagen, Lun-

gencompliance und Beatmungsdauer abgänglich ist.^{16,20–28} Die Tatsache, dass die Haupttodesursache im Multiorganversagen zu suchen ist und nicht, wie vielleicht vermutet, in der Hypoxie,^{7,29} ergibt sich aus der Pathophysiologie der Erkrankung.

1.1.2 Pathogenese und Pathophysiologie

Das ARDS ist charakterisiert durch einen diffusen Schaden der Alveolen, mit einer Integritätsstörung der alveolären Kapillaren durch Ablagerung von hyalinen Membranen und einer massiven entzündlichen Infiltration. Die Produktion sowie die Aktivität von Surfactant sind eingeschränkt und führen durch ein ständiges Eröffnen und Kollabieren der Alveolen, zusammen mit dem erhöhten Lungenwasser, zur Atelektase vor allem der basalen Lungenabschnitte.^{30,31} Das funktionelle Lungenvolumen ist reduziert und die Compliance deutlich vermindert.³² Der so entstehende Shunt führt zu arterieller Hypoxämie. Zusätzlich erschwert die, durch interstitielle Ödeme und inflammatorische Infiltrate, verdickte alveolokapilläre Membran eine effektive Kohlendioxidelimination.⁷

Das schwere Lungenversagen lässt sich in drei, sich überlappende Phasen der Lungenschädigung unterscheiden. Die ersten 24 Stunden sind hierbei durch eine exsudativ-inflammatorische Phase gekennzeichnet.³³ Hier finden sich interstitielle und alveoläre Ödeme, die proteinreich und oft blutig sind. Auch wenn die Basallamina zumeist noch intakt ist, zeigen einzelne Abschnitte der alveolo-kapillären Membran nekrotische Veränderungen. Ein Exsudat aus proteinreicher Flüssigkeit, Erythrozyten, neutrophilen Zellen, Immunglobulinen, Fibrin und Complement füllt die Lungenbläschen aus, führt zum Verlust von Surfactant und formiert sich im Verlauf zu hyaliner Membran, welche einen effektiven Gasaustausch verhindert und sich histologisch darstellen lässt. In den kleineren Blutgefäßen der Lunge werden hyaline Mikrothromben, Thrombozytenaggregate, Fibrinthromben und Fettemboli beschrieben.¹²

In der proliferativen Phase, welche die folgenden zwei Wochen das Krankheitsbild bestimmt, organisieren sich diese Exudate und fibrosieren. Hierdurch wird die Integrität der Lungenarchitektur, vor allem das Kapillarbett, weiter gestört. Eine Nekrose der Typ-I Pneumozyten schreitet fort und wird durch eine Proliferation von Fibroblasten und Typ-II Pneumozyten, deren Differenzierung ausbleibt, begleitet.

Eine abschließende Fibrose des Interstitiums sowie der Alveolen und die konsekutive Reduktion des Lungenvolumens ist die Folge und wird als fibrotische Phase bezeichnet. Diese kann schon nach etwa 10 Tagen beginnen und ist neben einer mikrovaskulären Obliteration und

myointimaler Obstruktion vor allem durch den wachsenden Anteil von Lungenkollagen charakterisiert, welcher innerhalb der ersten zwei Wochen auf das Doppelte seines Ausgangswertes ansteigen kann. Auch wenn dieser Umbau in Teilen reversibel zu sein scheint, so hat doch der Grad der Lungenfibrose und damit die Compliance einen Einfluss auf das Überleben.²² Eine Reduktion der intakten Alveolen und Kapillaren und die Verdickung der Diffusionsbarriere stört das Ventilations-Perfusions-Verhältnis, erhöht die Atemarbeit und erschwert den Gasaustausch.

Eine strikte Trennung der drei Phasen erscheint wenig sinnvoll. Viel eher muss von einer gleichzeitigen Aktivierung der Entzündungskaskade mit ihren exsudativen Komponenten sowie der Fibroproliferation ausgegangen werden; die Phasen selbst beschreiben nur den jeweils dominierenden Charakter.^{4,6,7,33}

Die Lunge ist das Organ mit der größten epithelialen Oberfläche des Menschen und beinhaltet bis zu einem Drittel der Neutrophilen außerhalb des Knochenmarks.⁶ Neben den Alveolarmakrophagen können auch die endo- und epithelialen Zellen sowie die interstitiellen Zellen ein Heer an Entzündungsmediatoren freisetzen. In Proben, welche mittels bronchioalveolärer Lavage (BAL) gewonnen werden, finden sich Leukozyten, Zytokine und Interleukine (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IFN- γ), Prostaglandine, Sauerstoffradikale, Proteasen, Metabolite der Arachidonsäure, Faktoren des Komplementsystems sowie der Gerinnungskaskade, Wachstumsfaktoren, die eine spätere Fibrose begünstigen (PDGF, TGF- β , ILGF, ET-I) sowie der Transkriptionsfaktor NF- κ B.^{6,34}

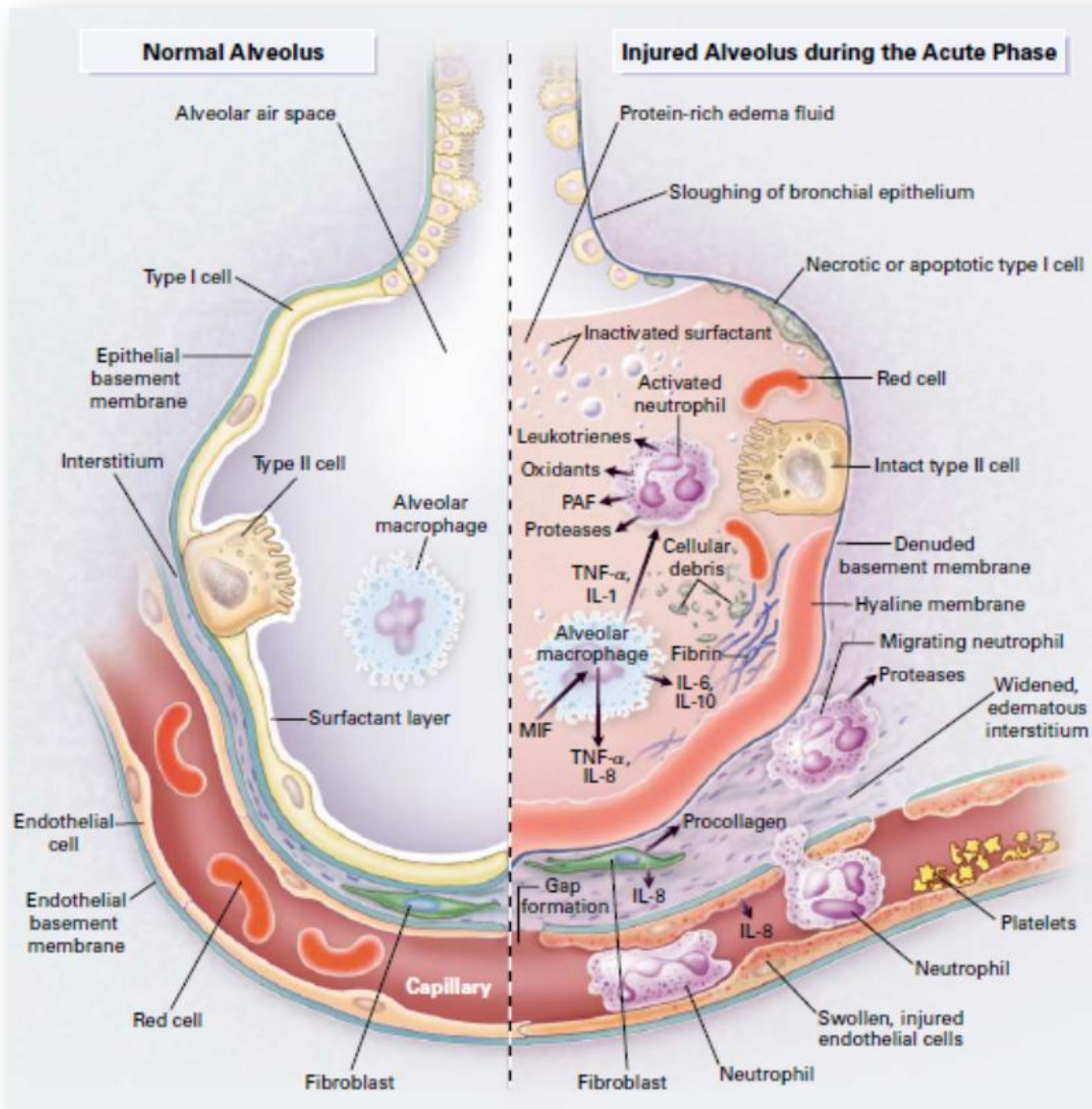


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines normalen Alveolus links, geschädigter Alveolus im akuten ARDS rechts³⁵

1.1.3 Ventilator-Induced Lung Injury (VILI)

Schon in den 90er Jahren zeigten erste Tiermodelle (Ratte, Hase, Hund), dass auch die künstliche Ventilation per se, mittels hohem Tidalvolumen oder mangelndem PEEP, lokale und systemische Entzündungsreaktionen sowie Dystelektasen bis hin zu einem manifesten ARDS hervorrufen kann.^{36–40}

Diese beatmungsassoziierte Lungenschädigung, Ventilator-Induced Lung Injury (VILI), setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: dem repetitiven Eröffnen und Kollabieren der Lungenbläschen, welche zu einem Atelekttrauma führen, und dem Volotrauma, welches durch Überblähung der Alveolen mittels hoher Tidalvolumina bedingt ist.³² Atelekt- und Volotrauma generieren Scherkräfte, welche ursächlich sind für die mechanische Belastung der Lungenbläschen sowie des Endothels der Lunge. Die konsekutiv gesteigerte Permeabilität führt so zu einem Lungenödem. Ebenso stellen hohe Spitzendrücke in Form eines Barotraumas eine Belastung der feinen Strukturen dar und können, neben den bekannten Risiken (Pneumothorax, Pleurazyste, Bronchodilatation, intraparenchymale Pseudozysten), ein bestehendes ARDS verschlimmern.^{41–46} Jedoch scheint der Einfluss des gewählten Volumens, und die damit verbundenen Scherkräfte, eine größere Rolle zu spielen.^{44,47,48}

Ob die künstliche Ventilation mit moderaten Einstellungen per se einen Lungenschaden im Gesunden verursacht, ist ebenso wie die Rolle des Sauerstoffs nach wie vor umstritten.^{7,49–52} Eindeutig jedoch kann sie einen bestehenden Lungenschaden in Form eines *second hit* aggravieren und durch die ausgeprägte Entzündungsreaktion zu einer systemischen Bedrohung, bis hin zum Multiorganversagen, werden.³⁰

Erste Hinweise auf eine genetische Komponente als Risikofaktor für ein schweres Lungenversagen wurden bereits beschrieben, bedürfen jedoch noch intensiver Forschung.^{53–55}

1.2 Therapie des ARDS

Im Jahre 2000 zeigten Brower und Matthay im Rahmen einer bahnbrechenden Arbeit des ARDS-Network, dass sich durch eine Reduktion des Tidalvolumens von 12 ml pro kg ideales Körpergewicht (IBW) auf 6 ml pro kg IBW eine Letalitätsreduktion von 22 % sowie eine geringere Anzahl an Beatmungstagen erreichen ließ.^{56,57} Diese Arbeit bestätigte die aus Tiermodellen entstandenen Theorien der lungenprotektiven Ventilation nun auch für den Menschen abschließend. Für andere Ansätze, wie die Lagerungstherapie, Surfactantapplikation, Inhalation vasoaktiver Substanzen (Prostacycline, Stickstoffmonoxid), den extrakorporalen Lungenersatz und Recruitmentmanöver, fehlen bis heute evidente Zahlen, die einen signifikanten Vorteil für das Überleben zeigen.^{58–63}

1.2.1 Lungenprotektive Ventilation

Die künstliche Ventilation stellt im Falle des ARDS den wesentlichen Grundpfeiler der Therapie dar. Über Jahre hinweg wurde jedoch der Schaden, den die maschinelle Beatmung setzt, nicht beachtet und noch weniger verstanden.^{46,64} Tiermodelle gaben schließlich Aufschluss über den zugrunde liegenden Mechanismus und viele Studien am Menschen waren nötig, um die Zusammenhänge nachvollziehen zu können.^{37–45,47,48,65,66}

Erst das ARDS-Network trat mit der oben genannten, großen Studie (549 Patienten) den Beweis an, dass eine lungenprotektive Beatmung Leben retten kann.⁵⁶ Trotz anfänglicher Kritik, auch am Studiendesign,^{56,67} setzten sich diese Ergebnisse durch und führten zu einer breiten Umstellung der Beatmungsstrategien des schwer lungenkranken Patienten und gelten heute als evident.^{68–70}

Ziel einer protektiven Ventilation muss sein, die Lunge dauerhaft zu eröffnen und gleichzeitig die Scherkräfte (Atelekttrauma) sowie die Überblähungen (Volutrauma), die auf die Alveolen wirken, zu minimieren.³²

Schon 1967 erwähnt Ashbaugh in seiner Erstbeschreibung des ARDS die therapeutische Anwendung von PEEP.² Ein ausreichend hoher PEEP hält die Lunge offen, gleichzeitig wird der Plateaudruck auf $< 35 \text{ cm H}_2\text{O}$ limitiert, um einem Pneumothorax sowie dem Barotrauma vorzubeugen.⁷¹ Die inspiratorische Sauerstofffraktion muss stets an den Zielwert der Sauerstoffsättigung von $> 90 \%$ angepasst werden. Der arterielle CO_2 -Partialdruck ist lediglich durch eine pH-Verschiebung limitiert (permissive Hyperkapnie) und kann Werte von 75-90 mmHg erreichen.^{32,72,73}

Den idealen PEEP für eine ARDS-geschädigte Lunge zu finden, ist nach wie vor Gegenstand der Forschung.⁷⁴ Theoretisch könnte der untere Inflektionspunkt (Lower Inflection Point, LIP) oder der Stress Index einen Hinweis geben, in der Praxis kommen jedoch meist F_iO_2 -adaptierte Tabellen (siehe Tabelle 1-2) zur Anwendung.⁷⁵⁻⁸¹

F_iO_2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5-0,8	0,8	0,9	1,0	1,0
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

Tabelle 1-2: F_iO_2 -adaptierter PEEP

Recruitmentmanöver können schonend eingesetzt werden,⁸² jedoch gibt es keine Möglichkeit *Responder* im Voraus zu identifizieren. Eine Evidenz schädlicher Nebenwirkungen liegt nicht vor.⁸³

Da sich das Volutrauma in diversen Studien^{44,45,47,84,85} als am schwerwiegendsten und am schädlichsten für die Lunge herausgestellt hat, liegt insbesondere in der Bestimmung des idealen Tidalvolumens der Schlüssel zu einer lungenprotektiven Beatmung. Sowohl im Tierversuch, als auch in klinischen Studien, konnte der Überlebensvorteil einer niedrigtidalen Ventilation gezeigt werden. Als aktueller Zielwert des Tidalvolumens gelten 6 ml/kg IBW. Eine weitere Reduktion schien bisher, aufgrund der konsekutiven Hyperkapnie, nicht möglich.

Der optimale Beatmungsmodus ist nach wie vor Gegenstand der Forschung, eine baldestmögliche Spontanisierung der Ventilation gilt aktuell als vorteilhaft.^{29,56,65,86-89}

Gelingt die Umsetzung dieses Beatmungsprotokolls, so kann nicht nur ein Anstieg der Entzündungsmediatoren verhindert, sondern auch eine Reduktion des Risikos eines Multiorganversagens erreicht werden.^{34,90}

Als unerwünschte Nebenwirkungen einer Beatmung auf hohem PEEP-Niveau müssen hämodynamische Auswirkungen, insbesondere eine Erhöhung der Nachlast des rechten Herzens, bedacht werden.^{91,92}

1.2.2 Lagerungstherapie

Neben einer lungenprotektiven Beatmungsstrategie kommt bei ARDS-Patienten auch eine Lagerungstherapie zum Einsatz. Ein Überlebensvorteil konnte allerdings bisher lediglich für das schwerste ARDS ($P_aO_2/F_iO_2 < 88$ mmHg) nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich eine Verbesserung der Oxygenierung (in 70-80 %) und der mechanischen Eigenschaften des Atemapparates sowie eine Reduktion des Pneumonierisikos bei frühzeitiger Anwendung, auch beim weniger ausgeprägten ARDS.⁹³⁻¹⁰²

In der Lagerungstherapie wird prinzipiell die Bauchlage (BL) von der kontinuierlichen lateralen Rotationstherapie (KLRT) unterschieden. Beim schwersten ARDS mit lebensbedrohlicher Hypoxämie ($P_aO_2/F_iO_2 < 100$ mmHg) wird die BL zur Verbesserung des Gasaustausches für mindestens 12 Stunden in einer Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) mit dem Evidenzgrad A empfohlen. Bei Kontraindikationen zur BL (akutes Schocksyndrom, Instabilität der Wirbelsäule, erhöhter intrakranieller Druck, bedrohliche Herzrhythmusstörungen, offenes Abdomen) sollte die KLRT zum Einsatz kommen.¹⁰⁰ In Studien hat sich die komplette (180°) gegenüber der inkompletten (135°) Bauchlage als überlegen erwiesen. Nebenwirkungen wie zum Beispiel Gesichtssedeme, Druckstellen und Tubusdislokationen können auftreten, sind jedoch bei sorgfältiger Durchführung der Lagerung selten.⁹⁸

Die Unterscheidung, dass besonders *CO₂-Responder* von der Bauchlage profitieren und ein besseres Überleben aufweisen, scheint rein akademisch, da sich diese nicht im Voraus identifizieren lassen.^{103,104}

1.2.3 Lungenersatz

Bei der schwersten Manifestation des akuten Lungenversagens, mit dem Risiko einer lebensbedrohlichen Hypoxämie und Hyperkapnie, ist ein suffizienter Gasaustausch trotz optimierter Intensiv- und Beatmungstherapie nicht mehr möglich.

Es muss dann auf extrakorporale Systeme zurückgegriffen werden. Diese Systeme zum teilweisen oder kompletten Lungenersatz werden seit 1972^{105,106} eingesetzt und befinden sich in ständiger Weiterentwicklung.

Venovenöse Systeme leiten das entnommene Blut über großlumige Kanülen (19-21 Charrière, z. B. in V. jugularis, V. subclavia oder V. femoralis) mittels einer Roller- oder Zentrifugalpumpe durch einen oder mehrere Membranoxygenatoren und retransfundieren es anschließend

durch einen zweiten, venösen Zugang. Bei einem Blutfluss von etwa 4 l/min kann mittels dieser extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) eine vollständige Oxygenierung und Kohlendioxidelimination erreicht werden. Die maschinelle Beatmung beschränkt sich auf das „Offenhalten“ der Lunge durch einen PEEP und niederfrequente, kleine Tidalhübe.¹⁰⁷

Ateriovenöse Systeme hingegen stellen keinen vollständigen Lungenersatz, sondern lediglich eine partielle Lungenunterstützung dar und eignen sich folglich nur für minder schwere Fälle.¹⁰⁸ Das Einbringen von bereits arterialisiertem Blut in das Membransystem sowie die geringeren, passiven Flussraten (1,0-1,5 l/min) bedingen physikalisch und physiologisch eine limitierte Oxygenierungskapazität – die CO₂-Eliminierung ist jedoch uneingeschränkt möglich. Eine Vollheparinisierung ist bei diesen pumplosen, extrakorporalen Membranoxygenatoren (pECLA) nicht nötig. Eine geringere Komplikationsrate begründet sich hieraus sowie durch die geringeren Kanühlendicke (15-17 Charrière). Ebenso ist der technische, personelle und finanzielle Aufwand wesentlich geringer als bei ECMO-Systemen.^{59,109,110} Zur Zeit werden in Deutschland pro Jahr mehrere Hundert Patienten mit beiden Systemen behandelt.¹¹¹ Bisher konnte jedoch noch kein Überlebensvorteil im Rahmen von prospektiven, randomisierten Studien, weder für die ECMO-Systeme, noch für die Anwendungsbereiche der pECLA, gezeigt werden. Lediglich für Neugeborene hat die extrakorporale Versorgung einen bewiesenen Vorteil.¹⁰⁶

Aufgrund der immer noch andauernden Entwicklung und Perfektionierung (Miniaturisierung, Zentrifugalpumpen, Heparinbeschichtung) der Systeme ist ein *Benefit* jedoch nicht ausgeschlossen.^{13,69,112} Große, multizentrische, randomisierte Studien (CESARtrial: IS-RCTN47279827,¹¹³ Xtravent: NCT00538928) versuchten dies kürzlich zu belegen. Zwar konnte der 2009 im Lancet publizierte CESARtrial eine signifikante, relative Risikoreduktion der Letalität von 0,69 der extrakorporalen Membranoxygenierung gegenüber einer konservativen Behandlung zeigen. Einschränkend ist in dieser Studie jedoch, neben vielen anderen Punkten, vor allem das Fehlen eines standardisierten Therapieprotokolls für die Kontrollgruppe zu erwähnen.^{113,114}

1.2.4 Flüssigkeitsmanagement

Mit Beginn des akuten Lungenversagens entsteht durch Zunahme der Kapillarpermeabilität und des Filtrationsdrucks ein interstitielles und intraalveoläres Lungenödem.¹¹⁵ Neben hohen Tidalvolumina beschreiben Sakr, Vincent et al. auch die positive Bilanzierung als einen unabhängigen Risikofaktor für das Outcome des ARDS.⁸⁵ Andere Arbeiten kommen zu dem Ergebnis, dass eine restriktive Flüssigkeitstherapie zwar keinen unabhängigen Überlebensvorteil bietet, jedoch die Oxygenierung verbessern sowie die Beatmungszeit verkürzen kann.^{7,116} Ziel einer Volumentherapie muss daher die Aufrechterhaltung einer adäquaten Organperfusion und gleichzeitig die pulmonale Ödemdrainage über die Beeinflussung der Drücke im zentralen Kreislaufkompartiment (ZVD, PCWP) sein. Die therapeutischen Prinzipien bestehen dabei aus einem gezielten Volumenmanagement zur Reduktion der kardialen Vorlast und dem Einsatz von selektiven Vasodilatoren (Stickstoffmonoxid, Prostaglandine) zur Behandlung der erhöhten rechtskardialen Nachlast, welche auch der Ventilation mit erhöhten PEEP-Werten geschuldet ist.^{7,91}

1.2.5 Medikamentöse Therapie

Multiple medikamentöse Ansätze wurden verfolgt, um das schwere Lungenversagen auch pharmakologisch zu therapieren. Trotz intensiver Forschung blieben spezifische Therapien mit Surfactant, Prostaglandinen, N-Acetylcystein (ACC) oder Stickstoffmonoxid, ebenso wie antiinflammatorische Behandlungen enttäuschend.⁶ Zwar fanden zwei kleine Studien sowie eine Metaanalyse einen Überlebensvorteil für Kortikosteroide (Infusion von Methylprednisolon, 2 mg/kg/d) in der späten, fibroproliferativen Phase,^{6,117,118} jedoch kann eine Glukokortikoidtherapie, nicht zuletzt aufgrund der geringen Fallzahl und Qualität der Studien, aktuell nicht als Standard empfohlen werden.^{119–121}

Eine Wirksamkeit der NO-Vernebelung, die über eine Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches hinausgeht, konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Große randomisierte Studien fehlen hier.¹²²

2010 stellten Papazian et al. eine Arbeit vor, welche durch neuromuskuläre Blockade mittels Cisatracurium für 48 Stunden eine relevante Letalitätsreduktion erreichte.¹²³ Auch wenn der zugrunde liegende Pathomechanismus noch nicht vollständig geklärt ist und die Studie einige Fragen aufwirft,^{124,125} so zeigt diese Arbeit eine weitere Facette in der komplexen Pharmakotherapie des ARDS.¹²⁶

Sildenafil-Zitrat als selektiver PDE Typ 5 Inhibitor kann zwar den pulmonalarteriellen Druck effektiv reduzieren, jedoch scheint die konsekutiv erhöhte Shuntfraktion und damit die reduzierte arterielle Oxygenierung beim ARDS-Patienten eher kontraproduktiv zu sein.^{61,62,127}

1.2.6 Experimentelle Ansätze

Aufgrund der äußerst limitierten therapeutischen Möglichkeiten stellen experimentelle Behandlungsansätze interessante Entwicklungen dar, die sich jedoch an den strengen Kriterien einer evidenzbasierten Medizin messen lassen und in großen randomisierten Studien ihre Wirksamkeit unter Beweis stellen müssen.

Die Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HFOV) ist, ebenso wie die *Partial Liquid Ventilation* (PLV), ein kreativer Ansatz der Beatmungsstrategie, deren Wirkung auf ein schweres Lungenversagen nur unzureichend untersucht ist.^{128,129} Für die Hochfrequenzventilation (HFOV) konnte zunächst lediglich eine Steigerung der beatmungsfreien Tage gezeigt werden, das Überleben wurde nicht signifikant beeinflusst.^{130,131} Ein aktuelles systematisches Review mittels Metaanalyse lässt jedoch eine signifikante, positive Wirkung vermuten.¹³² Die PLV hingegen hatte in einer Studie sogar einen negativen Effekt auf das Überleben von schwer lungenkranken Patienten.¹³³

Die kürzlich entdeckte protektive Wirkung einer Leptin-Resistenz bei Mäusen, welche die um bis zu 50 Prozent verringerte ARDS-Inzidenz bei Diabetikern erklären könnte, wird weitere Forschung nach sich ziehen.¹³⁴

Desweiteren kann ein besseres Verständnis der Entzündungsvorgänge sowie der konsekutiven Fibrosierung auch hier in Zukunft neue therapeutische Ansätze ermöglichen.¹³⁵

1.3 Das iLA-System

1997 wurde am Uniklinikum Regensburg, von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe, ein neuartiger Ansatz zur extrakorporalen CO₂-Reduktion entwickelt. Das pumpenlose, mittels arterio-venösen *Shunting* betriebene System bedarf lediglich einer Sauerstoffzufuhr. Die Durchführbarkeit, Sicherheit und Effizienz dieser extrakorporalen Membranoxygenierung konnte zunächst an zehn Patienten gezeigt werden.^{109–111} 2003 übernahm die Firma NovaLung® GmbH (Hechingen, Deutschland) die Markteinführung und Vermarktung des Gerätes unter dem Namen interventional Lung Assist (iLA).

Im Wesentlichen wird bei pECLA-Systemen ein Kurzschluss mittels einer Oxygenierungsmembran zwischen einem arteriellen Gefäß (A. femoralis) und einer venösen Leitungsbahn (V. femoralis, V. subclavia) geschlossen und der Blutfluss durch den arteriellen Blutdruck gewährleistet.

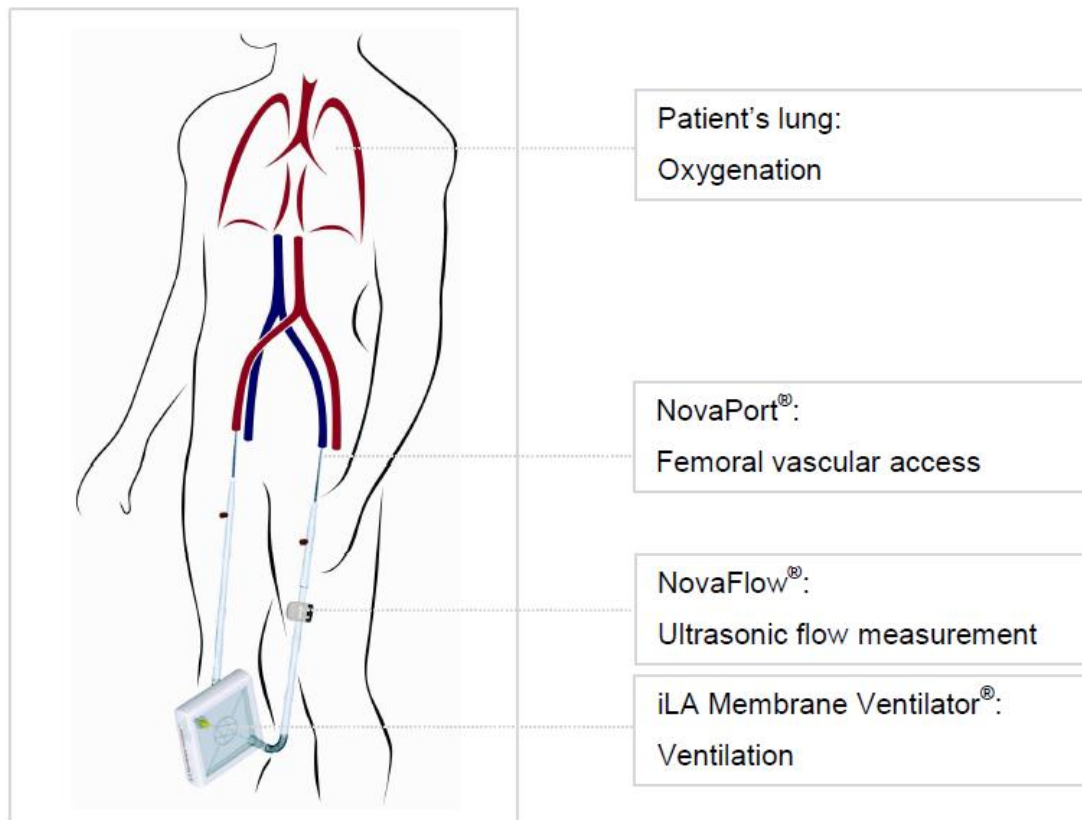


Abbildung 3: Schema iLA-System¹³⁶

Nach steriler Vorbereitung und großflächiger Abdeckung erfolgt die Kanülierung in Seldinger-Technik direkt am Bett des Patienten auf der Intensivstation. Um einen ausreichenden Blutfluss durch das System bei einem ausreichenden Restlumen der Gefäße zu gewährleisten, werden diese zur Auswahl des Kanüliendurchmessers zuvor mittels Ultraschalltechnik vermessen. Anschließend wird das System mit einer kristalloiden oder kolloidalen Lösung gefüllt und entlüftet, mit den Kanülen (empfohlene Größe: arteriell 15 Charrière, venös 17 Charrière) verbunden und die Sauerstoffzufuhr (ca. 10 l/min) in das Membransystem gestartet. Zur Vermin- derung des Thrombosierungsrisikos ist das System komplett und homogen mit hochmolekula- rem Heparin beschichtet (Bioline Coating®, Jostar AG),¹³⁷ wodurch im Gegensatz zu herkömm- lichen ECMO-Systemen auf eine Vollheparinisierung der Patienten zu Gunsten einer, bei Inten- sivpatienten standardmäßig durchgeführten, low-dose Heparinisierung („Thromboseprophyla- xe“) verzichtet werden kann. Die Sicherheit wird so noch weiter erhöht.¹¹² Während des Be- triebs muss ein engmaschiges Monitoring des Gerätes (Durchfluss, Gerinnselbildung), der Pati- enten (Kanülierungsstellen, Perfusionsverhältnisse der arteriell kanülierten, unteren Extremi- tät) sowie von Laborwerten (Blutgasanalysen, Gerinnung, Blutbild) erfolgen.

Nach Behandlung der Grunderkrankung und Rückbildung des ARDS ist eine „Entwöhnung“ von der iLA zur Identifizierung des adäquaten Zeitpunktes der Explantation sinnvoll. Hierzu wird der Gasfluss für 1-2 Stunden auf ca. 1 l/min begrenzt: bei Ausbleiben einer schweren Gasaus- tauschstörung unter iLA-Auslass kann das System entfernt werden. Nach Dekanülierung ist ein ausgiebiger, mindestens 30 Minuten dauernder, manueller Druck auf die Punktionsstellen mit anschließendem Druckverband auszuüben. Bei persistierender Nachblutung kann in seltenen Fällen eine chirurgische Intervention erforderlich sein.^{13,109,111,138}

Die Besonderheit des heparinbeschichteten Membranoxygenators liegt in seinem besonders geringen Widerstand. Die 1,3 m² große Diffusionsmembran aus Poly-4-methyl-1-pentene ver- hindert wirksam den Übertritt von Gasbläschen bei einem Unterdruck auf der Blutseite gegen- über dem Gaspfad und ist gegen Plasmalecks resistent.^{107,109,137} Durchschnittlich kann der Oxygenator 8-10 Tage benutzt werden, ehe er ausgetauscht werden muss. Es wurden jedoch schon problemlose Anwendungen von über 27 Tagen dokumentiert.^{109,139} In Studien konnte gezeigt werden, dass mittels iLA durchschnittlich etwa 140 ml/min CO₂ ausgewaschen werden können.²¹ Die Oxygenierungs- und CO₂-Eliminierungsleistung übertrifft damit, zumindest theo- retisch, die der erkrankten Lunge.¹¹⁰ Das komplette Set inklusive Membranoxygenator hat ein Füllvolumen von 270 ml sowie eine Leitungslänge von 130 cm. In die Anschlussleitungen sind

Adaptionsstellen für (Hämo-) Filtrationsverfahren integriert. Zur Funktionskontrolle dient ein Überwachungsmonitor, der mittels Ultraschallsensor („Clamp On“ Sensor, NovaFlow, Nova-Lung®) den Blutfluss durch die Einheit (durchschnittlich 1-1,5 l/min) kalkuliert, die Bluttemperatur auf Basis der Infrarot-Absorption erfasst und darüber hinaus auch kontinuierlich den P_aO_2 über ein opto-chemisches Messverfahren bestimmt.^{107,137}

Ein Wärmetauscher des Spezialoxygenators ist nicht notwendig, da durch die kurze Leitungsführung der Wärmeverlust durch Konvektion für den Patienten minimal ist.^{109,137}

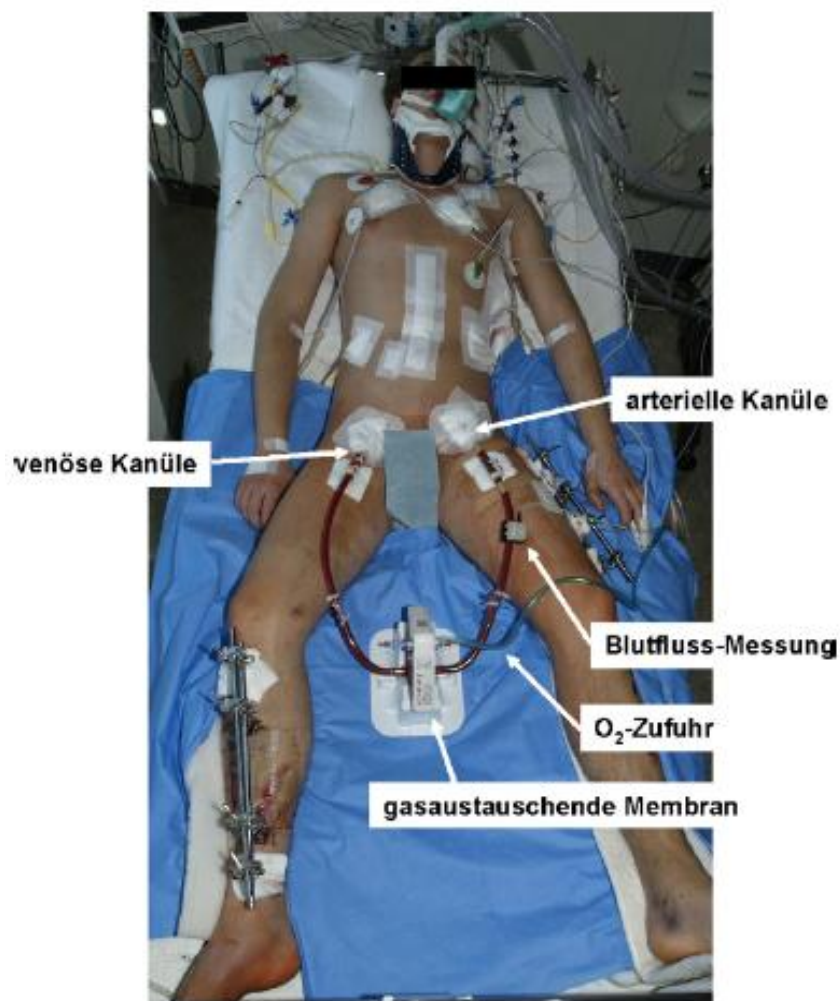


Abbildung 4: Patient mit pumpenfreier arterio-venöser Lungenunterstützung¹⁴⁰

Grenzen und Anwendungsbeschränkungen der iLA sind bösartige Erkrankungen sowie, aufgrund des hohen Shuntvolumens (16-37 % des HZV), eine refraktär hypotone Kreislauftsituation oder ein Multiorganversagen (MOV). Bei geriatrischen Patienten oder Adipositas per magna limitiert die vaskuläre Situation beziehungsweise die komplizierte Punktion den Einsatz. Desweiteren ist eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) und ein Gerinnungsversagen auszuschließen.^{59,107,110,141}

Setzt man einen Herzindex (CI) von $> 4 \text{ l/min/m}^2$ sowie einen arteriellen Mitteldruck (MAP) von $> 80 \text{ mmHg}$ voraus, so sind lediglich geringe Dosen von vasoaktiven Substanzen sowie eine angepasste Volumentherapie nötig.^{59,109,137}

Eine Reihe von Adaptionen der Therapie mittels iLA (kleinere Kanülen, Antikoagulation) hat über die Jahre zu einer signifikanten Verringerung der Komplikationen (von 22,4 % auf 11,8 %) durch Ischämie, Blutung oder *Clotting* geführt.^{108,137} Um dem *Clotten* des Membranoxygenators vorzubeugen, wird zur Gerinnungshemmung ein Zielwert von 50-60 sec für die Partielle Thromboplastinzeit (PTT) sowie eine milde Thrombozytenhemmung mittels Acetylsalicylsäure (ASS) angestrebt.^{142,143}

War der interventional Lung Assist noch vor wenigen Jahren als Rettungsbehandlung für das schwerste ARDS gedacht,^{21,59} so hat sich das Anwendungsfeld differenziert. Aufgrund der exzellenten CO_2 -Reduktion¹³⁹ eignet sich das System besser zur Unterstützung eines lungenprotektiven Konzepts.¹³ Der wartungs-, kosten- und personalarme Betrieb ermöglicht nicht nur, den Patienten eine angemessene Lagerungstherapie zukommen zu lassen, auch Notfallversorgungen in Feldlazaretten und Langstreckenflüge lassen sich mit diesem System komplikationslos bewerkstelligen.^{110,144-147}

Auch die widerstreitenden Konzepte eines kombinierten ARDS mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma („Lungenprotektion versus Neuroprotektion“) lassen sich mittels iLA lösen.

Die ausgeprägte CO_2 -Reduktion lässt sich auch beim schweren Asthma, der exazerbierten chronischen Lungenerkrankung (COPD) sowie einer Überbrückung zur Lungentransplantation heilbringend einsetzen.^{111,111,148-153}

Eine Anwendung bei schwerer Kohlenmonoxidvergiftung ist bis dato noch nicht beschrieben, jedoch in der Theorie ebenfalls vorstellbar.

Die iLA ist ein vielversprechendes System, besonders beim akuten Lungenversagen, das in ein „etabliertes“ ARDS überzugehen droht und bei dem das lungenprotektive Beatmungskonzept in progredienter Hyperkapnie und Azidose resultiert.¹³ Jedoch muss bei Patienten mit einer akuten lebensbedrohlichen Hypoxämie ($P_aO_2/F_iO_2 < 80$ mmHg), einer ausgeprägten Azidose ($pH < 7,2$) oder hoch dosierter Vasopressorentherapie die Indikation zur (miniaturisierten) ECMO gestellt werden.^{107,108}

1.4 Arbeitshypothese

Die deutliche Verbesserung der Letalität, wie sie 2000 durch eine Änderung der verwendeten Tidalvolumina im Zuge des ARDS-Network⁵⁶ gezeigt werden konnte, lässt die Frage nach einer weiteren Reduktion und deren potentiellen *Benefits* aufkommen.

Als limitierende Größe für eine weitere Verminderung der verwendeten Tidalvolumina sind eine auftretende Hyperkapnie sowie damit einhergehende, azidotische Stoffwechsellagen zu berücksichtigen.⁸⁷ Potentielle Nebenwirkungen einer Beatmung unterhalb der Grenze von 6 ml/kg IBW sind: ein erhöhter intrakranieller Druck, pulmonale Hypertension, verringerte myokardiale Kontraktilität und renaler Blutfluss sowie eine Destabilisierung des Lungengerüsts mit zusätzlichem, alveolären Kollaps und Atelektasenbildung.¹⁵⁴ Eine Anhebung des PEEP könnte zumindest Letzterem entgegen wirken. Erste Experimente im Rattenmodell zeigten eine signifikante Reduktion von Lungenödem und Lungenschaden bei einer Reduzierung des Beatmungsvolumens von 6 ml/kg IBW auf 3 ml/kg IBW.⁸⁷ Um auch dauerhaft mit 3 ml/kg IBW beatmen zu können, ist eine extrakorporale Elimination des anfallenden Kohlendioxids, zum Beispiel mittels iLA, unumgänglich. Erst dieser technologische Fortschritt macht weitere Untersuchungen bezüglich der Lungenschädigung von Beatmungsvolumina möglich.

In tierexperimentellen Studien konnte mittels Schweinen die Sicherheit und Anwendbarkeit eines ultraprotektiven Beatmungsregimes ($V_t = 3$ ml/kg IBW plus iLA) versus einer Kontrollgruppe ($V_T = 6$ ml/kg IBW) gezeigt werden.¹⁴¹ Als limitierende Faktoren dieser Studie stellten sich jedoch neben dem Tiermodell eine fehlende PEEP-Adaption sowie das durch Lavage induzierte ALI heraus. Signifikante Verbesserungen des Lungenschadens stellten sich so nicht ein.

Zunehmende Erfahrung in der Anwendung von iLA beim Menschen ließ dann auch hier eine Reduktion der Tidalvolumina auf 3 ml/kg IBW zu und veranschaulichte, dass hierunter eine Steigerung der Oxygenierung sowie eine deutliche Reduktion der ausgeprägten Hyperkapnie bei gleichzeitiger Verminderung des Atemminutenvolumens und der Invasivität der Beatmung, möglich ist.^{59,154}

In dieser Arbeit wird nun mittels einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie folgende Nullhypothese untersucht: Es besteht kein Unterschied zwischen einer ultraprotektiven Beatmung mittels extrakorporaler CO₂-Elimination gegenüber dem lungenprotektiven Beatmungsregime des ARDS-Network bei Patienten im schweren Lungenversagen ($P_aO_2/F_iO_2 < 200$ mmHg).

Primärer Endpunkt ist die Anzahl beatmungsfreier Tage innerhalb 27 Tage nach Randomisierung.

Sekundäre Endpunkte sind:

- Größe der Tidalvolumina und Beatmungsdrücke
- Verbrauch an Katecholaminen in 28 Tagen
- Unterschiede in der Hämodynamik
- Häufigkeit von Bauchlage, Nierenersatzverfahren und Transfusionen in 28 Tagen
- Dauer des Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltes
- Beatmungsfreie Tage innerhalb 60 Tage nach Randomisierung
- Auftreten von Organversagen sowie die Tage ohne Organversagen innerhalb von 28 Tagen
- Inzidenz der Reintubationen in 28 Tagen
- Letalität

2 Patienten und Methodik

2.1 Studienprotokoll

In toto wurden über den Zeitraum von September 2007 bis August 2009 am Universitätsklinikum Regensburg auf drei Intensivstationen (chirurgisch, internistisch, neurochirurgisch) 26 Patienten inkludiert und über eine Hotline per Register randomisiert. Über die Dauer von 24 Stunden wurde zunächst die Einverständniserklärung eingeholt sowie die Therapie an das Studienprotokoll adaptiert. Zum Zeitpunkt Screening (t_{0h}), Stabilisierung (t_{12h}) sowie Randomisierung (t_{24h}) wurde eine Fülle von Daten erhoben (siehe 2.1.3 ff). Die anschließende detaillierte Datenerhebung erfolgte mehrmals täglich für die Dauer des Intensivstationsaufenthaltes, maximal jedoch für 28 Tage. Zusätzlich wurden die Dauer des Krankenhausaufenthaltes sowie des Intensivstationsaufenthaltes und die Dauer der Beatmung über 60 Tage bestimmt.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Helsinki Deklaration¹⁵⁵ angefertigt. Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg lag vor.

2.1.1 Einschlusskriterien

Um die Einschlusskriterien zu erfüllen, mussten die Patienten 18 Jahre oder älter sowie weniger als sieben Tage beatmet sein, die AECC-Kriterien des ARDS für mindestens zwei Stunden erfüllen und außerdem einen arteriellen Mitteldruck von ≥ 70 mmHg aufweisen. Eine unterschriebene Einverständniserklärung der verantwortlichen Betreuung musste vorliegen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden folgende Punkte betrachtet:

- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Akutes Koronarsyndrom
- Schwere COPD
- Eine fortgeschrittene Tumorerkrankung mit einer Lebenserwartung < 6 Monate
- Dialyse bei chronischem Nierenversagen
- Lungentransplantierte Patienten
- Bekannte heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)
- Adipositas per magna ($\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$)
- Leberzirrhose Child Class B und C sowie akutes Leberversagen
- Schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Stadium III-IV
- Hirnverletzung
- Schwangerschaft

2.1.3 Screening (t_{0h})

Für die Dauer des Screenings, der Stabilisierungsphase sowie der Randomisierung erfolgte eine standardisierte Therapie für beide Gruppen nach den Empfehlungen des ARDS Network, in welchen eine lungenprotektive Beatmung und ein erweitertes hämodynamisches Monitoring zur Anwendung kam. In der Screeningphase wurden desweiteren die wesentlichen *baseline characteristics* erhoben, die Studieneignung des Patienten festgestellt sowie die Einwilligung der bevollmächtigten Person eingeholt. Die Festlegung der Art der Behandlung per Randomisierung erfolgte erst später, zum Zeitpunkt Randomisierung.

2.1.4 Stabilisierung (t_{12h})

Während der Stabilisierungsphase erfolgte eine studiengerechte Einstellung der Beatmungsparameter auf ein Tidalvolumen $\leq 6 \text{ ml/kg IBW}$ sowie eine F_iO_2 -adaptierte PEEP-Einstellung. Der Volumenstatus wurde mittels zentralen Venendrucks (ZVD) ermittelt und wenn möglich auf einen Wert von 10-16 mmHg justiert. Ein arterieller Mitteldruck von $\geq 70 \text{ mmHg}$ wurde angestrebt, eine linksventrikuläre Dysfunktion des Herzens im Echokardiogramm ausgeschlossen.

2.1.5 Randomisierung (t_{24h})

Bei ausreichender Schwere des ARDS ($P_aO_2/F_iO_2 = 71-200$ mmHg) und ausreichendem arteriellem Mitteldruck (≥ 70 mmHg) unter moderatem Noradrenalin- ($\leq 0,4$ µg/kg/min) und Dobutaminbedarf (≤ 6 µg/kg/min, kein Epinephrin) sowie akzeptablem Gerinnungsstatus (> 60.000 Thrombozyten/µl, TPZ > 30 %, aPTT < 60 sec) erfolgte die Randomisierung per Register über eine Hotline.

2.1.6 Kontrollgruppe

Die Beatmung der Kontrollgruppe erfolgte nach den Empfehlungen der AECC mit 6 ml/kg IBW. Die genauen Beatmungszielgrößen finden sich unter 2.1.8.

2.1.7 iLA-Gruppe

Bei der Studiengruppe erfolgten identische Zielgrößen der Beatmung sowie eine zeitnahe Anlage der iLA unter sonographisch bestimmter, gefäßadaptierter Auswahl der Kanülengröße. Nach Kanülierung wurden die verwendeten Tidalvolumina auf 3 ml/kg IBW reduziert und eine Einstellung der restlichen Beatmungsparameter analog der Zielgrößen der Kontrollgruppe, sowie eine Anpassung des Noradrenalinbedarfs vorgenommen, um einen ausreichend hohen Fluss durch das extrakorporale System sicher zu stellen. Zusätzlich erfolgte ein stündliches Monitoring der Fußpulse, um einer potentiellen Ischämie vorzubeugen.

2.1.8 Beatmung

Für die Patienten beider Gruppen galten die Empfehlungen und Zielgrößen der AECC. Die Inhalation von Prostacyclinen und Surfactantsubstitution war nicht gestattet. Eine Inhalation von Stickstoffmonoxid als Therapie der pulmonalen Hypertonie war gestattet, musste jedoch protokolliert werden.

- Plateaudruck < 25 cm H₂O
- F_iO_2 -adaptierter PEEP (siehe Tabelle1-2)
- Atemfrequenz 10-25 /min
- I:E-Verhältnis 1:1 oder Verlängerung der Expirationsphase
- $P_aO_2 \geq 60$ mmHg
- arterielle Sauerstoffsättigung ≥ 90 %
- pH-Wert $> 7,14$
- Spontanatmung sobald als möglich
- Pufferung bei Hyperkapnie und respiratorischer Azidose (pH-Wert $< 7,14$)

2.1.9 Weaning

Die Entwöhnung, sowohl von der extrakorporalen CO₂-Elimination, als auch von der künstlichen Beatmung erfolgte nach untenstehendem Algorithmus.

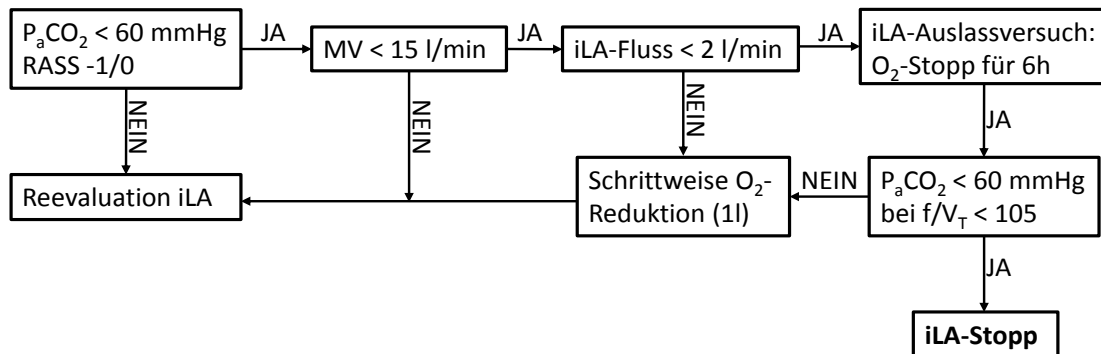


Abbildung 5: iLA-Weaning-Algorithmus

Ein tägliches Weaning-Protokoll stellte eine regelmäßige Evaluierung der Beatmung und des Beatmungsmodus sicher. Wurden alle folgenden Parameter erfüllt, erfolgte ein Spontanatmungsversuch:

- $F_iO_2 \leq 0,4$
- $P_aO_2 \geq 90 \%$
- $PEEP \leq 8 \text{ cm H}_2\text{O}$ ($> 1 \text{ h}$)
- Vorhandene Schutzreflexe
- Noradrenalin $\leq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$
- Dobutamin $\leq 5 \mu\text{g/kg/min}$
- Keine akute Myokardischämie
- Keine neue relevante Herzrhythmusstörung
- Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 oder -1
- Glasgow Coma Scale (GCS) ≥ 8 für neurologische und neurochirurgische Patienten
- Temperatur $< 38,5^\circ\text{C}$

War der Spontanatmungsversuch über eine Stunde möglich, erfolgte die Extubation.

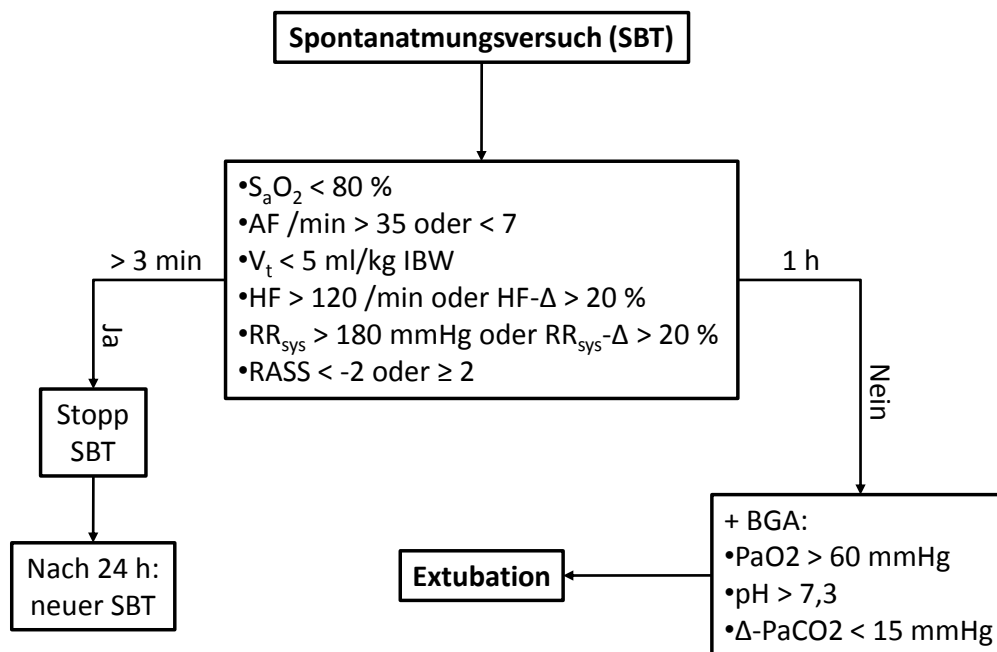


Abbildung 6: Algorithmus Spontanatmungsversuch

2.1.10 Hämodynamisches Monitoring

Zielgrößen des hämodynamischen Monitorings waren:

- ZVD 10-16 mmHg
- PCWP < 18 mmHg
- CI > 2,5 l/min/m²

Der Volumenbedarf wurde mit den üblichen kristalloiden und kolloidalen Lösungen ausgeglichen, als Hämoglobinwert wurde, in Abhängigkeit des klinischen Zustandes und der medizinischen Geschichte des Patienten, eine Zielgröße von ≥ 8 g/dl festgelegt.

2.1.11 Lagerungstherapie

Die Bauchlagerung sowie die kontinuierliche laterale Rotationstherapie, waren für beide Gruppen gestattet und auch mit installierter iLA möglich.

2.1.12 Antikoagulation

Die heparinbeschichtete Oberfläche des interventional Lung Assist forderte lediglich eine milde Antikoagulation mittels kontinuierlicher Heparin-Infusion (PTT-Ziel = 50 ± 10 sec). Eine Antithrombin-III-Substitution erfolgte ab einem Wert von < 70 %. Desweiteren wurde eine milde Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 mg/d vorgenommen, wie sie bei diesen Patienten seit geraumer Zeit am Universitätsklinikum Regensburg Standard ist.^{143,156}

Die Thromboseprophylaxe der Kontrollgruppe erfolgte anhand des klinikinternen Standards.

2.1.13 Nierenversagen

Ab einem renalen Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Wert > 2 wurde ein Nierenersatzverfahren als gerechtfertigt angesehen. Für die akute Phase wurde auf eine veno-venöse, pumpengetriebene Hämodiafiltration zurückgegriffen und später auf eine intermittierende Dialyse gewechselt.

2.1.14 Ernährung

Die Ernährung erfolgte anhand der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin sowie auf Basis der internen, klinikeigenen Standards.

In der Akutphase erfolgten eine Versorgung mit 15-20 kcal/kg/d und eine spätere Steigerung auf 25-35 kcal/kg/d bei fortgeschrittener Genesung.

Der Blutzuckerzielwert wurde mit 100-150 mg/dl festgelegt und mittels Insulinperfusors und regelmäßiger Kontrollen sichergestellt.

2.1.15 Analgosedierung

Die Analgosedierung wurde nach den S3-Leitlinien „Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin“¹⁵⁷ gesteuert und mittels RASS überwacht.

2.1.16 Antibiotische Therapie

Die antibiotische Therapie erfolgte kalkuliert und keimadaptiert mittels Probengewinnung (Endotrachealsekret, Lavage, Abstriche) und anhand der Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) sowie der klinikinternen Leitlinien (SOP). Im Falle einer Sepsis wurden die Standards der Surviving Sepsis Campaign¹⁵⁸ befolgt. Patienten mit multi-resistenten Pathogenen wurden entsprechend den klinikinternen Vorschriften isoliert und therapiert.

2.1.17 Scores

Neben dem Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score¹⁵⁹⁻¹⁶¹ wurden täglich für beide Gruppen der Lung Injury Score von Murray¹⁶² sowie der Simplified Acute Physiology Score (SAPSII)¹⁶³ und der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)¹⁶⁴ bestimmt. Ein SOFA-Wert von vier wurde per definitionem als Organversagen angesehen.

2.1.18 Inflammatorische Parameter

Ein labortechnisches Monitoring der Entzündungsparameter TNF- α , IL-6, IL-8 sowie des löslichen IL-2-Rezeptors im Serum fand vor der Intervention sowie zu den Zeitpunkten t_{24} , t_{48} und t_{72} statt.

2.1.19 Adverse Events

Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events) wurden dokumentiert und wenn möglich gelöst. Hierzu zählten:

- Hypokapnie < 30 mmHg
- Blutung (3-4 Erythrozytenkonzentrate/24 Stunden) durch iLA-Konnektion oder Diskonnektion
- Gerinnungsstörungen (aPTT \geq 70 sec, Thrombozyten \leq 40.000/ μ l)
- Hämatombildung bei iLA-Anlage oder Diskonnektion, welche eine gefäßchirurgische Intervention erforderlich machten
- Frustrane Kanülierung

Schwere unerwünschte Ereignisse (severe Adverse Events) wurden ebenfalls dokumentiert und wenn möglich gelöst. Hierunter fallen:

- Kritische Ischämie der distalen Extremität (kein Dopplersignal, livide Verfärbung, Kompartmentsyndrom)
- Akuter Schock (systolischer Blutdruck < 60 mmHg > 30 min, hohe Dosen an Katecholaminen (Epinephrin > 0,1 µg/kg/min und/oder Noradrenalin > 0,6 µg/kg/min)
- Massive Blutung (> 2 Erythrozytenkonzentrate, < 1 h)
- Gerinnungsversagen (Thrombozyten < 20.000/µl, TPZ < 20 %, aPTT > 100 sec)
- Schwere Hämolyse (freies Hämoglobin > 20 mg/dl)
- Akute zerebrale Blutung
- Luftembolie
- Lungenembolie
- Dissektion nach Kanülierung

2.2 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte analog dem vorgestellten Studienprotokoll. Nach einem intensivierte Beobachtungszeitraum von 24 Stunden und anschließender Randomisierung und – im Falle der iLA-Gruppe – stattgehabter Kanülierung sowie Beatmungsadaption, wurden mehrmals täglich zu vorgegebenen Zeiten Parameter der Beatmung, Hämodynamik, supportiver Therapien und laborchemischer Untersuchungen sowie die aktuelle Medikation und die berechneten Scores in ein patienteneigenes Studienbuch übertragen. Abschließend erfolgte ein Korrekturlesen einer erfahrenen *Studynurse*, welche die Daten auf ihre Kongruenz prüfte.

Die statistische Auswertung und Analyse erfolgte mittels Predictive Analysis Software SPSS Statistics Version 17.0.2. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden mittels OLAP-Würfel dargestellt und manuell aufbereitet. Die Analyse von Unterschieden zwischen den beiden beobachteten Gruppen sowie die Signifikanztestung erfolgten aufgrund der geringen Patientenzahl und der mangelnden Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Test. Unterschiede wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant angenommen. Die Daten werden, wenn nicht anders bezeichnet, als Mittelwert und zugehöriger Standardabweichung dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Für die Studie wurden insgesamt 28 Patienten gescreent. Hierunter befanden sich zwei *Drop-Outs*. Eine Einwilligung in die Studie wurde noch während der Screeningphase zurückgezogen, bei einem weiteren Patienten wurde aufgrund eines gravierenden pulmonalen Versagens eine ECMO-Therapie notwendig. Die Randomisierung erfolgte auf zwei Gruppen mit jeweils 13 Patienten.

3.1.1 Biographische Daten

Die gebildeten Gruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede bezüglich ihres Alters, der Größe und des Gewichts auf. Jedoch ist der überproportional männliche Anteil auffällig.

Da sowohl Alter als auch BMI als unabhängiger Risikofaktor für die Letalität des ARDS gelten, ist eine Übereinstimmung der zu vergleichenden Gruppen hier zwingend.²¹

Variable	iLA-Gruppe (n=13)	Kontrollgruppe (n=13)	p-Wert
Alter (y)	46±12	53±19	0,243
Größe (cm)	184±6	180±9	0,133
BMI (kg/m ²)	29±5	28±5	0,656
IBW (kg)	78,5±5,5	74,6±8,9	0,125
Geschlecht ♂	100 %	84,6 %	0,511

Tabelle 3-1: Baseline Characteristics

3.1.2 ARDS-Ursachen

Aufgrund der verschiedenen Intensivstationen (chirurgisch, internistisch, neurochirurgisch), welche an der Rekrutierung der Patienten beteiligt waren, ist die komplette Variabilität des ARDS in beiden Gruppen vertreten. Ein statistisch fassbarer Unterschied ergab sich zwischen den beiden Gruppen nicht.

Variable	iLA-Gruppe (n=13)	Kontrollgruppe (n=13)	p-Wert
Direktes ALI (%) (n)	92 (12)	77 (10)	0,511
ARDS-Ursache			
Pneumonie (%) (n)	38 (5)	38 (5)	
Lungenkontusion (%) (n)	31 (4)	46 (6)	
Polytrauma (%) (n)	15 (2)	8 (1)	
SIRS/SEPSIS (%) (n)	15 (2)	8 (1)	

Tabelle 3-2: ARDS-Ursachen

3.1.3 Organversagen vor Therapiebeginn

Ein Organversagen wurde mittels SOFA score¹⁶¹ bestimmt und mit einem Wert von vier als positives Organversagen beschieden. Pulmonales Versagen blieb hierbei jedoch unberücksichtigt und wurde nicht als Organversagen gewertet, da davon auszugehen war, dass ohnehin alle Patienten an einem schweren Lungenversagen litten und hier lediglich die übrigen Organsysteme bewertet werden sollten.

Für den Zeitraum vor Therapiebeginn war kein bemerkenswerter Unterschied innerhalb der beiden Gruppen zu eruieren.

Variable	iLA-Gruppe (n=13)	Kontrollgruppe (n=13)	p-Wert
Organversagen t _{0h}	0,58±0,7 (n=12)	0,69±0,6	0,689
Organversagen t _{12h}	0,54±0,7	0,62±0,7	0,762
Organversagen t _{24h}	0,54±0,8	0,54±0,7	0,880

Tabelle 3-3: Organversagen vor Therapiebeginn

3.1.4 Beatmungsparameter vor Therapiebeginn

Ein signifikanter Unterschied in der Beatmung bezüglich der Tidalvolumina (V_T), inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_iO_2), arteriellen Sauerstoffsättigung (S_aO_2), arteriellen Kohlendioxidpartialdrücke (P_aCO_2), Atemfrequenz (AF) und Beatmungsdrücke sowie des Horowitz-Quotienten (P_aO_2/F_iO_2) war für die Zeitpunkte Screening (t_{0h}), Stabilisation (t_{12h}) und Randomisierung (t_{24h}) nicht festzustellen, zumal eine Adjustierung der Tidalvolumina erst nach der Anlage der iLA, zu einem Zeitpunkt nach t_{24h} , erfolgte. Einzig die für die Kontrollgruppe mit 6 ml/kg IBW sowie die für die iLA-Gruppe mit 3 ml/kg IBW berechneten idealen Tidalvolumina (ideales V_T) unterschieden sich hochsignifikant.

Auch wiesen beide Gruppen eine ähnlich niedrige, sich nicht signifikant unterscheidende Beatmungsdauer vor Studienbeginn auf.

Variable	iLA-Gruppe (n=13)	Kontrollgruppe (n=13)	p-Wert
V _T t _{0h} (ml)	6,6±2,8 (n=12)	6,4±0,8	0,376
V _T t _{12h} (ml)	6,5±1,3	6,0±0,5	0,139
V _T t _{24h} (ml)	5,9±1,0	6,1±0,3	0,362
Ideales V _T (ml)	235±17	448±54	< 0,001
Beatmungstage vor Studie (d)	2±1	2±2	0,687
P _a O ₂ /F _i O ₂ t _{0h}	143±39	154±35 (n=12)	0,406
P _a O ₂ /F _i O ₂ t _{12h}	201±66	183±70	0,511
P _a O ₂ /F _i O ₂ t _{24h}	161±41	184±35	0,113
F _i O ₂ t _{0h}	0,56±0,15	0,63±0,2	0,545
F _i O ₂ t _{12h}	0,49±0,08	0,51±0,2	0,880
F _i O ₂ t _{24h}	0,58±0,21	0,50±13,8	0,287
S _a O ₂ t _{0h} (%)	95±3,5	96±3,5	0,579
S _a O ₂ t _{12h} (%)	97±1,2	96±2,4	0,511
S _a O ₂ t _{24h} (%)	96±1,9	96±2,6	0,362
P _a CO ₂ t _{0h} (mmHg)	55,8±15,3	51,1±10,2	0,837
P _a CO ₂ t _{12h} (mmHg)	50,5±10,3	51,9±9,0	0,505
P _a CO ₂ t _{24h} (mmHg)	55,5±11,6	53,1±9,8	0,663
P _{plat} t _{0h}	28±5 (n=12)	27±7	0,538
P _{plat} t _{12h}	28±3	27±3	0,264
P _{plat} t _{24h}	27±4 (n=12)	27±3	0,852
PEEP t _{0h}	15±4	14±2	0,650
PEEP t _{12h}	15±3	15±2	0,801
PEEP t _{24h}	15±3	15±3	0,287
AF t _{0h}	25±9 (n=12)	22±3	0,437
AF t _{12h}	23±3	23±3	0,511
AF t _{24h}	23±2	23±4	0,801

Tabelle 3-4: Beatmungsparameter vor Therapiebeginn

3.2 Verlauf iLA- gegen Kontrollgruppe

Da eine umfassende Datenerhebung lediglich für die Dauer des Aufenthaltes auf einer Intensivstation erfolgte, ist ein fortschreitender Vergleich über die Zeit lediglich bedingt möglich, will man den *Bias* durch die normalstationsfähigen *Drop-Outs* vermeiden.

3.2.1 Scores

Ein Vergleichen der *Scores* über die aufgeführten Zeiten hinaus ist aus oben genannten Gründen nicht möglich. Die Gruppen wiesen für die ersten 24 Stunden keine nennenswerte Differenz auf. Jedoch ließ sich auch über diese Zeit hinaus kein Unterschied zeigen.

Variable	iLA-Gruppe (n=13)	Kontrollgruppe (n=13)	p-Wert
SAPS t _{0h}	34,9±11,0 (n=11)	34,2±10,5	0,706
SAPS t _{12h}	34,9±10,4	34,7±9,7	0,898
SAPS t _{24h}	36,2±12,2	34,0±9,7	0,817
SAPS t _{48h}	31,9±8,1	39,5±12,9	0,142
SAPS t _{72h}	31,6±8,8	35,3±12,1	0,397
SAPS t _{96h}	30,4±9,1	36,6±12,1	0,317
SOFA-Score t _{0h}	7,3±2 (n=12)	7,6±1,5	0,822
SOFA-Score t _{12h}	7,6±2,5	7,2±1,7	0,656
SOFA-Score t _{24h}	8,0±3,0	7,31±1,7	0,447
SOFA-Score t _{48h}	6,6±2,6	7,6±1,9	0,204
SOFA-Score t _{72h}	6,6±2,5	7,0±2,0	0,762
SOFA-Score t _{96h}	6,5±1,9	7,23±2,0	0,152
Murray-Score t _{0h}	2,9±0,5 (n=11)	2,8±0,4 (n=12)	0,876
Murray-Score t _{12h}	2,7±0,5 (n=11)	2,8±0,3 (n=12)	0,950
Murray-Score t _{24h}	3,0±0,5 (n=11)	2,8±0,4 (n=12)	0,300

Tabelle 3-5: Scores im Vergleich

3.2.2 Respiratorische Parameter

Sowohl die absoluten als auch die kumulativen Spontanatmungsstunden wiesen für die ersten sieben Tage keine signifikante Differenz auf.

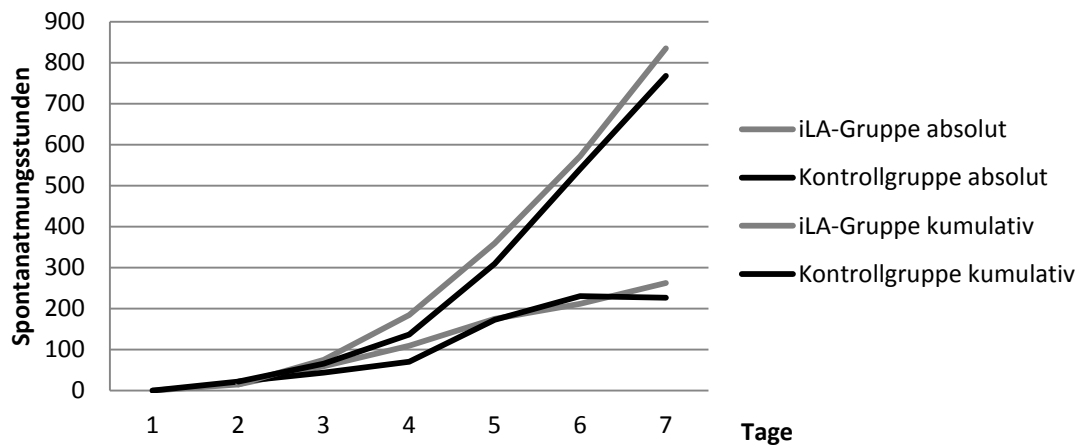


Abbildung 7: Spontanatmung innerhalb der ersten sieben Tage

Nach Anschluss der iLA erfolgte in der entsprechenden Gruppe eine Adaptierung auf die bezüglich des IBW errechneten Tidalvolumina.

Variable	iLA-Gruppe (n=13)	Kontrollgruppe (n=13)	p-Wert
V_t t_{48h} (ml/kg IBW)	3,0±0,3	5,9±0,7	< 0,001

Tabelle 3-6: adaptierte Tidalvolumina

Aufgrund des individuell sehr unterschiedlichen Beatmungsverlaufes mit differenten Spontanatmungs- sowie Entwöhnungsversuchen und des in 4.3 diskutierten *Bias* ist eine valide Darstellung weiterer respiratorischer Parameter nicht sinnvoll.

3.2.3 Inflammatorische Parameter

Für beide Gruppen lässt sich mittels Interleukin- sowie Serum-TNF- α -Betrachtung ein Rückgang der Entzündungsparameter im Laufe der ersten 72 Stunden feststellen. Ein signifikanter Unterschied kommt jedoch nicht zur Darstellung.

Variable	iLA-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Serum-TNF vor Intervention (pg/ml)	19,7 \pm 5,2 (n=12)	38,5 \pm 63,7 (n=9)	0,722
Serum-TNF t _{24h} (pg/ml)	20,1 \pm 9,3 (n=12)	27,2 \pm 20,1 (n=5)	0,752
Serum-TNF t _{48h} (pg/ml)	14,5 \pm 6,5 (n=11)	19,2 \pm 13,2 (n=8)	0,215
Serum-TNF t _{72h} (pg/ml)	18,2 \pm 10,7 (n=4)	18,3 \pm 4,4 (n=2)	0,643
sIL2-Rezeptor vor Intervention (U/L)	2,6 \pm 2,7 (n=9)	2,0 \pm 1,1 (n=7)	0,958
sIL2-Rezeptor t _{24h} (U/L)	2,5 \pm 1,9 (n=11)	1,6 \pm 1,0 (n=6)	0,191
sIL2-Rezeptor t _{48h} (U/L)	2,2 \pm 1,6 (n=9)	1,9 \pm 1,3 (n=7)	0,368
Serum-IL-6 vor Intervention (pg/ml)	453,7 \pm 831,6 (n=12)	408,0 \pm 714,4 (n=9)	0,670
Serum-IL-6 t _{24h} (pg/ml)	145,1 \pm 152,5 (n=12)	98,5 \pm 62,7 (n=8)	0,939
Serum-IL-6 t _{48h} (pg/ml)	51,2 \pm 35,6 (n=11)	114,0 \pm 72,7 (n=6)	0,056
Serum-IL-6 t _{72h} (pg/ml)	58,1 \pm 37,3 (n=3)	127,5 \pm 149,2 (n=2)	
Serum-IL-8 vor Intervention (pg/ml)	60,8 \pm 92,8 (n=12)	50,9 \pm 57,0 (n=9)	0,831
Serum-IL-8 t _{24h} (pg/ml)	74,3 \pm 63,5 (n=12)	45,3 \pm 50,9 (n=8)	0,143
Serum-IL-8 t _{48h} (pg/ml)	44,7 \pm 45,3 (n=11)	215,5 \pm 409,0 (n=5)	0,462
Serum-IL-8 t _{72h} (pg/ml)	55,8 \pm 32,3 (n=4)	24,9 \pm 6,1 (n=2)	

Tabelle 3-7: Entzündungsparameter

Für den 48-Stundenwert des Serum-IL-6 deutet sich eine manifeste Differenz an, kann jedoch aufgrund der geringen Fallzahl (n=5) im 72-Stundenwert nicht verifiziert werden.

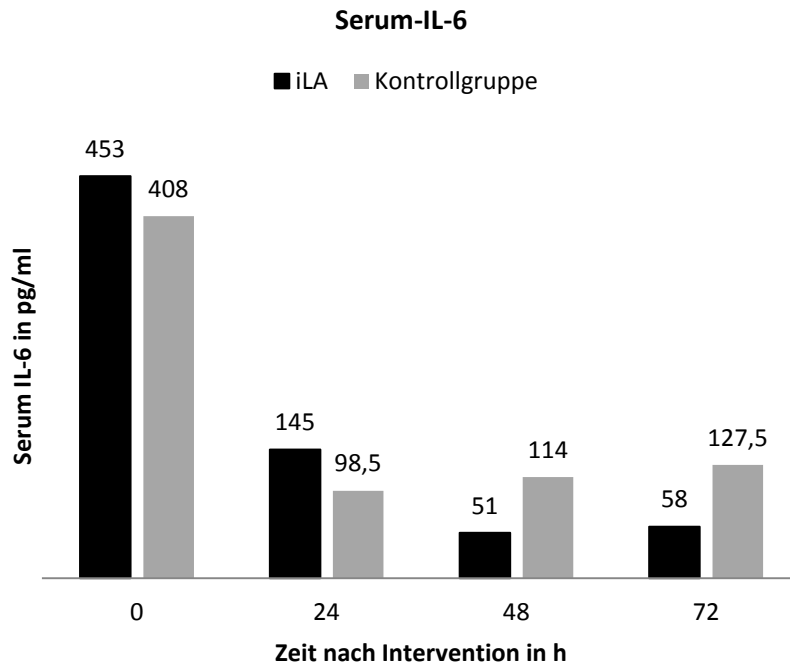


Abbildung 8: Serum-IL-6 nach Intervention

3.2.4 Hämodynamik und Katecholamine

Die iLA war im Mittel sieben Tage konnektiert (Minimum: drei Tage, Maximum: 16 Tage) und wurde mit einem durchschnittlichen Fluss von 1,4 l/min befahren, wobei der Gasfluss stets um etwa 10 l/min gehalten wurde.

Für den individuellen Bedarf an Noradrenalin pro kg Körpergewicht zeigte sich für die ersten sieben Tage kein signifikanter Unterschied. Ein *Bias* durch die Verlegung auf die Normalstation kann hier ausgeschlossen werden, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt in der Regel nicht länger katecholaminpflichtig sind.

3.2.5 Bauchlage, Nierenersatzverfahren, Transfusionen

Im Studienprotokoll wurde ausdrücklich die Bauchlage als Therapieoption gestattet, welche in beiden Gruppen ($n_{\text{ges}} = 12$) zur Anwendung kam. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der kumulativen Stunden in Bauchlage sowie des Nierenersatzes und der Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten ließ sich nicht zeigen.

Transfusionen wurden nach strenger Indikation bei 14 Patienten vorgenommen; ein Nierenersatzverfahren benötigten lediglich fünf Patienten aus dem Gesamtkollektiv.

Variable	iLA-Gruppe (n=13)	Kontrollgruppe (n=13)	p-Wert
Bauchlage (in h) kumulativ	16,9±26,8	19,6±34,6	0,955
Nierenersatz (in h) kumulativ	18,8±55,6	22,2±56,4	0,628
EK-Transfusion (in Stück)	2,8±3,3	1,5±2,2	0,204

Tabelle 3-8: Bauchlage, Nierenersatz und Transfusion im Vergleich

3.3 Endpunkte

Die Daten zur Berechnung der primären und sekundären Endpunkte waren in allen 26 Patienten gegeben. Einige Unterschiede im Analgosedierungs-, Hämodynamik- sowie Ventilationsbereich ließen sich aufgrund der Begrenzung der Datenerhebung auf die Intensivstation nicht gänzlich herausarbeiten.

Variable	iLA-Gruppe (n=13)	Kontrollgruppe (n=13)	p-Wert
Krankenhausaufenthalt (d)	53±49	38±15	0,521
Intensivstationsaufenthalt (d)	31±32	24±12	0,918
Beatmungstage in Studie (d)	23±28	19±9	0,368
Beatmungsfreie Tage in 60 Tagen (d)	41±19	40±16	0,504
Tage ohne Organversagen in 28 Tagen (d)	24±4	22±8	0,514
Überleben (%)	85	92	0,547
Reintubation (%)	23	15	0,626
Tracheotomie (%)	38	46	0,697

Tabelle 3-9: Endpunkte

3.3.1 Krankenhausaufenthalt

Zum Krankenhausaufenthalt wurden auch der Aufenthalt vor Studienbeginn sowie die Zu- und Verlegung externer Kliniken berücksichtigt. Ein signifikanter Unterschied lässt sich nicht feststellen, jedoch ist die große Varianz (Minimum 12 Tage, Maximum 208 Tage) innerhalb des Patientenkollektivs auffällig.

3.3.2 Dauer der Intensivtherapie

Auch die Aufenthaltsdauer auf den Intensivstationen unterschied sich in beiden Gruppen nicht über das Signifikanzniveau hinaus. Die *Intermediate Care* Stationen wurden im Rahmen dieser Arbeit per definitionem als Normalstationen betrachtet.

3.3.3 Beatmungstage in Studie

Als Beatmungstage wurden die Tage ab dem Zeitpunkt t_0 gewertet. Eine Berücksichtigung der Beatmungstage vor Studieneinschluss erfolgte unter 3.1.4. Eine eventuell notwendige Nachbeatmung wurde bis maximal eine Stunde CPAP am Tag als beatmungsfrei, eine längere Dauer als Beatmungstag definiert. Auch hier ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beobachteten Gruppen finden.

3.3.4 Beatmungsfreie Tage in 60 Tagen

Die Anzahl der beatmungsfreien Tage wies in beiden Gruppen nahezu dieselbe Höhe auf. Beatmungsfreie Tage waren Tage, welche nicht in die unter 3.3.3 aufgeführten Punkte fielen. Nach Verlassen des Hauses, in eine Anschlussheilbehandlung oder andernorts, wurde eine Freiheit von künstlicher Ventilation postuliert und als solche gewertet.

3.3.5 Tage ohne Organversagen in 28 Tagen

Ein Organversagen wurde für 28 Tage mittels SOFA Score¹⁶¹ bestimmt und mit einem Wert von vier als Organversagen beschieden. Pulmonales Versagen blieb hierbei unberücksichtigt und wurde nicht als Organversagen gewertet. Ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen konnte auch innerhalb dieses Parameters nicht gezeigt werden.

3.3.6 Reintubation und Tracheotomie

Sowohl für den Parameter Reintubation als auch für den Parameter Tracheotomie konnte innerhalb der beobachteten 28 Tage kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.4 Komplikationen, Todesursachen

Meldepflichtige Komplikationen traten in beiden Gruppen auf (siehe Tabelle 3.10).

Ereignisse, welche im Zusammenhang mit der Implantation der iLA gesehen werden konnten, wurden in drei Fällen registriert. Hierunter fallen: Eine akute Blutung, wobei weder eine Transfusion noch eine gefäßchirurgische Intervention notwendig wurden. Das Entfernen des Systems sowie eine manuelle Kompression waren ausreichend. Bei einem zweiten Patienten musste die iLA aufgrund einer starken Flussreduktion vorzeitig entfernt werden. Im dritten Fall musste ein, durch Implantation verursachtes, Aneurysma spurium gefäßchirurgisch therapiert werden.

Adverse Event	Gruppe	Konsequenz	iLA-vermittelt
Exazerbation der vorbestehenden HIV-Infektion, MOV, Tod	iLA	Keine	Nein
Akutes Nierenversagen, bakterielle Sepsis, Darmischämie, MOV, Tod	Kontrolle	Keine	Nein
Akute Blutung der kanülierten Arterie	iLA	Manuelle Kompression	Ja
Flussversagen iLA	iLA	Explantation	Ja
Akutes Nierenversagen	iLA	Nierenersatzverfahren	Nein
Zerebrales Hygrom und zerebrale Blutung, MOV, Tod	iLA	Chirurgische Therapie	Nein
Massive pulmonale Blutung nach Extubation	Kontrolle	Reintubation, Transfusion	Nein
Anastomoseninsuffizienz	iLA	Chirurgische Therapie	Nein
Aneurysma spurium	iLA	Chirurgische Therapie	Ja

Tabelle 3-10: Adverse Events

In der iLA-Gruppe verstarben zwei Patienten (15 %), wohingegen die Kontrollgruppe lediglich einen Todesfall (8 %) aufwies. Verglichen mit den bisher publizierten Daten zur ARDS-Letalität^{5,6,18,20,24,25} errechnet sich in der hier untersuchten Kohorte eine sehr niedrige Gesamtsterberate von 12 %.

Kein Tod war in unmittelbarem Zusammenhang mit dem *Device* zu sehen. Zwei der Todesfälle traten im Laufe eines fulminanten MOV bei Sepsis auf, ein weiterer durch Rechtsherzversagen bei *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonie vermitteltem ARDS.

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals, ob ein ultraprotektives Beatmungsregime (3 ml/kg IBW) einer bisher praktizierten protektiven Beatmung (6 ml/kg IBW) im schweren Lungenversagen überlegen sein könnte.

Eine Ventilation mit diesen Tidalvolumina ist ausschließlich durch die Verwendung einer pumpenlosen extrakorporalen Lungenunterstützung möglich, welche unter Aufrechterhaltung einer ausreichenden Oxygenierung der Entwicklung einer respiratorischen Azidose vorbeugt.

2002 konnten Frank et al. im Tierversuch den positiven Effekt eines auf 3 ml/kg IBW reduzierten Tidalvolumens zeigen.⁸⁷ 2007 erweiterten Dembinski et al. diesen Ansatz im Tiermodell um eine extrakorporale Unterstützung, ohne jedoch eine Überlegenheit dieses Konzeptes darstellen zu können.¹⁴¹ 2009 wurde die Kombination von iLA und ultraprotektiver Tidalvolumina in Regensburg erstmals auch beim Menschen als möglich beschrieben.¹⁵⁴

Tidalvolumina von 6 ml/kg IBW gelten seit Publikation der ARDSNet-Studie von 2000 als untere Grenze und eine Unterschreitung wird aufgrund der zu erwartenden Komplikationen (Hyperkapnie, erhöhter Hirndruck, pulmonale Hypertonie, verringerte kardiale Kontraktilität, reduzierter renaler Blutfluss, Atelektase) nicht empfohlen.

Mittels prospektiver, randomisierter und kontrollierter Studie werden hier zwei Kollektive untersucht und die gewonnenen Daten statistisch ausgewertet.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass eine ultraprotektive Beatmung mittels iLA möglich und sicher ist. Eine konkrete Überlegenheit eines Protokolls kann hingegen nicht bewiesen werden.

4.2 Patientenkollektiv

Die geringe *Drop-Out*-Rate von lediglich zwei Patienten verdeutlicht die Kongruenz der Screeningkriterien und lässt den Schluss zu, dass die Auswahl der Patienten, sowohl in der Breite, als auch in der Präzision, nahezu optimal justiert war.

Alter, BMI und Dauer der Beatmung sowie nichtpulmonales Organversagen und Sepsis gelten als unabhängige Risikofaktoren des ARDS und als mortalitätsbeeinflussend.^{20,21,24,165} Eine Übereinstimmung der zu vergleichenden Gruppen ist hier zwingend und gegeben.

Auffällig ist der überwiegend männliche Anteil der Patienten, welcher bei 92,3 % liegt. Erklärbar wird dies eventuell durch die überdurchschnittlich große Anzahl an (poly-) traumatisierten Patienten sowie Patienten mit Lungenkontusion, welche meist über die chirurgische Intensivstation rekrutiert wurden und mit $n_{\text{ges}} = 13$ die Hälfte der untersuchten Patienten ausmachen. Die geringe Anzahl der Patienten mit indirekt erworbenem ARDS ($n_{\text{ges}} = 4$) ist ebenfalls dem eher chirurgischen Kollektiv geschuldet. Beide einschränkenden Faktoren sind jedoch unter den Gruppen gleichmäßig verteilt.

Ebenso weisen die Beatmungsparameter (V_T , F_iO_2 , S_aO_2 , P_aCO_2 , AF, PEEP, P_{plat}) vor Randomisierung für beide Gruppen keine signifikanten Differenzen auf. Durch die Bestimmung des Horowitz-Quotienten kann initial (t_{0h} , t_{12h} , t_{24h}) in beiden Gruppen das ARDS sicher verifiziert und in seiner Schwere eingeschätzt werden.

Die Beatmungsdauer vor Studienbeginn beträgt für beide Gruppen im Mittel zwei Tage. Auch hier kann von einer Vergleichbarkeit der Kohorten ausgegangen werden.

Murray-, SOFA-Score sowie SAPSII weisen für beide Gruppen keine statistisch relevanten Unterschiede auf, so dass eine homogene Verteilung der Schwere der Erkrankung auf beide Gruppen anzunehmen ist.

4.3 Verlauf iLA- gegen Kontrollgruppe

Da eine umfassende Datenerhebung lediglich für die Dauer des Aufenthaltes auf einer Intensivstation erfolgte, ist ein fortschreitender Vergleich über die Zeit lediglich bedingt möglich, will man den *Bias* durch die normalstationsfähigen *Drop-Outs* vermeiden.

Mit jedem Patienten, welcher die Intensivstation verlassen hat, werden die Daten dessen Gruppe lediglich durch die noch verbliebenen, schwerer und länger erkrankten Patienten bestimmt. Ein Vergleich über das Zeitfenster der frühesten Verlegung hinaus erscheint somit wenig sinnvoll, möchte man fortlaufende Parameter betrachten. Dies gilt insbesondere für respiratorische und inflammatorische Parameter sowie Betrachtungen bezüglich der Hämodynamik und des Katecholaminbedarfs. Ebenso muss die Dauer der angewandten Nierenersatzverfahren sowie der Bauchlage kritisch betrachtet werden.

Daten wurden zur Vermeidung des oben beschriebenen *Bias* lediglich für kürzere, parameteradaptierte Zeitfenster ausgewertet und decken meist nicht die dokumentierten, kompletten 28 Tage ab.

SOFA-Score und SAPSII konnten bis t_{96h} für alle Patienten bestimmt werden. Für diesen kurzen Verlauf sind keinerlei signifikante Unterschiede eruierbar.

Für beide Gruppen lässt sich mittels IL- sowie Serum-TNF- α -Betrachtung ein Rückgang der Entzündungsparameter im Laufe der ersten 72 Stunden feststellen, wie er für die lungenprotektive Ventilation typisch ist.⁹⁰ Ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen kommt jedoch nicht zur Darstellung.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass Serum-TNF- α in einer Publikation von 2005 als wenig aussagekräftig bezüglich des Überlebens von ARDS-Patienten dargestellt wurde.¹⁶⁶ Parson et al. empfehlen in ihrer Arbeit die Verwendung von löslichem TNF-Rezeptor (sTNFR) I oder II als kodierenden Biomarker für die Morbidität und Mortalität im ALI.¹⁶⁶ In der vorliegenden Arbeit wurde dieser jedoch nicht bestimmt.

Für den 48-Stundenwert des Serum-IL-6 deutet sich eine manifeste Differenz an, diese kann jedoch aufgrund der geringen Fallzahl ($n_{ges} = 5$) im 72-Stundenwert nicht verifiziert werden. Auch hier konnten Pearsons et al. zeigen, dass, ähnlich wie sTNFR, IL-6 sowie IL-8 mit der Morbidität und Mortalität der ARDS-Patienten verknüpft sind.⁹⁰

Ein positiver Effekt des verwendeten ultraprotektiven Protokolls auf die Lunge sowie auf die systemische Entzündungsreaktion deutet sich in diesen Daten für die iLA-Gruppe an. Für eine definitive Aussage, auch über potentiell benefikale Auswirkungen auf das Überleben, ist die Anzahl der untersuchten Patienten jedoch zu gering.

Um die Fragestellung nach der definitiven Ursache der beschriebenen Reduktion der Entzündungsparameter beantworten zu können, sollte bei einer weiterführenden Studie ein dreigliedriger Untersuchungsansatz zur Anwendung kommen. Eine weitere Gruppe mit einem Beatmungsschema von 6 ml/kg IBW sowie einer zusätzlichen iLA-Implantation könnte aufschlussreich sein. Aufgrund der niedrigen Inzidenz der Erkrankung bedarf ein solcher Ansatz jedoch der Teilnahme zahlreicher Zentren, um die nötigen Fallzahlen zu erreichen.

Eine Gewinnung der beschriebenen Entzündungsparameter mittels BAL wurde anfangs diskutiert, jedoch aus ethischen Bedenken und aus Gründen der Invasivität verworfen.

4.4 Endpunkte

Die durchschnittlich leicht erhöhte Dauer des Krankenhausaufenthaltes in der iLA-Gruppe ist zwar nicht signifikant, jedoch durch den erhöhten pflegerischen Aufwand sowie die Invasivität der Therapie mittels iLA erklärbar. Die Kanülierung der femoralen Arterie führt sicherlich zu einer geringgradig längeren Liegedauer.

Ebenfalls von einem Trend kann man bei der Länge der Beatmung sprechen, welche (entgegen der beatmungsfreien Tage, innerhalb von 60 Tagen nach Randomisierung) in der iLA-Gruppe im Mittel verlängert scheint. Denkbar ist hier ein vermehrtes „Sichergehen“ des betreuenden Personals bezüglich der raschen Extubation, als auch eine reaktiv erhöhte Weaning-Dauer nach ultraprotektiver Beatmung sowie eventuell ein negativer *Impact* der untersuchten Therapie. Letzteres scheint jedoch unwahrscheinlich, da die Dauer des Intensivaufenthaltes in beiden Gruppen nahezu identisch ist und bei einer verzögerten Ausheilung der Lunge mit einer längeren intensivmedizinischen Betreuung zu rechnen wäre.

Die Beatmungszeit gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Letalität des ARDS,²¹ ein signifikanter Unterschied in diesem Parameter hätte als sensibler Hinweis für einen potentiellen Vorteil einer der beiden Therapien gewertet werden können, kommt hier jedoch nicht zur Darstellung.

Ebenfalls ohne signifikante Differenz zeigt sich die Anzahl der Tage ohne Organversagen innerhalb von 28 Tagen. Eine potentieller Kritikpunkt der iLA, nämlich eine mögliche inflammatorische Reaktion mit systemischen Auswirkungen, wie sie bei älteren extrakorporalen Verfahren beschrieben wird,^{167,168} kann hiermit ebenso ausgeschlossen werden wie durch die Betrachtung der dokumentierten Entzündungsparameter unter 3.2.3 sowie 4.3.

Bezüglich der Inzidenz der Reintubationen und Tracheotomien in 28 Tagen ließ sich wie erwartet kein Unterschied ausmachen.

Eine weitere Analyse der Größe der Tidalvolumina und der Beatmungsdrücke verbietet sich aufgrund der unter 4.3 diskutierten Problematik sowie insbesondere der individuell äußerst unterschiedlichen Phasen der Beatmung und des Weanings. Eine Volumenrestriktion bestand im spontanisierten Modus der Beatmung nicht.

Der mittlere Verbrauch an Noradrenalin in 28 Tagen kann hingegen berücksichtigt werden, da davon auszugehen ist, dass mit dem Verlassen der intensivmedizinischen Einrichtung auch eine

Substitutionstherapie beendet gewesen ist. Hier bestätigt sich der Verdacht aus früheren Arbeiten⁵⁹ auf einen höheren Bedarf an Vasokonstriktoren in der iLA-Gruppe nicht. Die engen Einschlusskriterien, insbesondere der benötigte arterielle Mitteldruck von ≥ 70 mmHg sowie eine Adaption des Volumenstatus auf einen ZVD von 10-16 mmHg, scheinen hier ursächlich.

Zur besseren Darstellung der Unterschiede werden die Parameter Bauchlage und Nierenersatzverfahren für den Zeitraum der 28 Tage kumulativ berücksichtigt (siehe 3.2.5). Beide Gruppen weisen für beide Therapien eine ähnliche Dauer auf.

Die iLA-Gruppe benötigte eine im Trend erhöhte Anzahl an Transfusionen (2,8 vs. 1,5), welche dem Blutverlust durch Anlage und Dekanülierung des *Device* geschuldet sein mag, das Signifikanzniveau jedoch nicht erreicht.

4.5 Komplikationen, Todesursachen

Komplikationen, welche im Zusammenhang mit der Implantation der iLA gesehen werden konnten, traten selten auf. In der Summe kam es zu einer kritischen Nachblutung, wobei weder eine Transfusion noch eine gefäßchirurgische Intervention notwendig wurde. Diese Zahlen decken sich mit einer Arbeit von Zimmermann et al., welche zeigen konnte, dass die Verwendung von kleineren Kanülengrößen über die letzten Jahre zu einer deutlichen Reduktion von Blutungskomplikationen führte.^{21,108,137}

Verglichen mit den bisher publizierten Daten zur ARDS-Letalität^{5,6,18,20,24,25} errechnet sich in der hier untersuchten Kohorte eine sehr niedrige Gesamtsterberate von 12 %.

Mehrere Faktoren begründen dieses Ergebnis. Die rekrutierten Patienten weisen zur Hälfte traumatische Ursachen des ARDS auf, welche per se mit einem besseren Outcome vergesellschaftet sind.^{20,23} Zudem kann davon ausgegangen werden, dass ältere Mortalitätszahlen sich zumindest teilweise auf Kollektive beziehen, welche den Segen einer lungenprotektiven Ventilation noch nicht erfahren haben dürften, und so unsachgemäß hoch veranschlagt werden.

Desweiteren ermöglicht insbesondere die langjährige Erfahrung mit dem iLA-System, die am Uniklinikum Regensburg vorhanden ist,¹⁶⁹ einen sicheren und routinierten Umgang sowie auch eine professionelle Selektion der Patienten.

Eine sinnvolle Unterscheidung der beiden Gruppen bezüglich der Letalitätszahlen (2 vs. 1) verbietet sich aus statistischen Gründen.

Zwei der Todesfälle traten im Laufe eines fulminanten Multiorganversagens bei Sepsis auf, ein weiterer durch Rechtsherzversagen bei *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonie vermitteltem ARDS. Kein Tod war in unmittelbarem Zusammenhang mit dem *Device* zu sehen.

4.6 Schlussfolgerungen

Erstmals wurde hier in einem prospektiven, kontrollierten und randomisierten Rahmen eine ultraprotektive Beatmung mittels extrakorporaler Lungenunterstützung gegen eine konventionelle lungenprotektive Beatmung getestet und eine bisher lediglich im Tiermodell¹⁴¹ vorhandene Therapieoption angewandt.

Das Konzept der extrakorporalen Lungenunterstützung hat sich die letzten Jahre bereits als sicher und sinnvoll erwiesen. Nun kann diese Sicherheit ebenfalls für die Kombination mit einem minimalen Ventilationsvolumen gezeigt werden.

Es lassen sich erste Hinweise⁹⁰ auf einen möglichen Vorteil im Kampf gegen die Inflamationsreaktion der Lunge bestätigen. Aufgrund der niedrigen Gesamtpatientenzahl sind weitergehende Aussagen bezüglich der Beatmungstage sowie des Krankenhausaufenthaltes jedoch nur bedingt möglich.

Vielleicht ermöglicht auch die kürzlich von Lubnow et al. vorgestellte Kombination von HFOV und iLA einen ähnlichen Ansatz, um genauer klären zu können, welche Beatmung die kranke Lunge am ehesten zur Heilung benötigt.¹⁷⁰

Gut möglich auch, dass mit neuartigen Verfahren wie der neurologisch assistierten Beatmung (NAVA) eine ungleich schonendere und spontane Atmung praktizierbar ist und einen merklichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen kann.¹⁷¹

Weitere Untersuchungen mit größeren Kollektiven sind notwendig, um diese Fragestellungen klären zu können.

5 Zusammenfassung

Das schwere Lungenversagen des Erwachsenen stellt auch heute noch ein bedrohliches Krankheitsbild dar. Zwar konnte die Mortalität über die letzten Jahre durch Einführung einer volumenkontrollierten Beatmung gesenkt werden, die ideale lungenprotektive Ventilation ist jedoch nach wie vor unbekannt.

Ziel dieser Arbeit war der Versuch mittels pumpenloser extrakorporaler Lungenunterstützung eine ultraprotektive Ventilation mit 3 ml/kg IBW gegenüber einer Kontrollgruppe mit einem Beatmungsprotokoll von 6 ml/kg IBW zu testen. Hierfür wurden insgesamt 26 Patienten rekrutiert, randomisiert und prospektiv beobachtet.

Anhand der gewonnenen Daten konnte die Möglichkeit und Sicherheit einer ultraprotektiven Ventilation in Kombination mit dem interventional Lung Assist gezeigt werden. Die Analyse der bestimmten Entzündungsparameter lassen einen positiven, lungenprotektiven Effekt dieser Therapie möglich erscheinen.

Ein Unterschied in der Dauer der Beatmung oder des Krankenhausaufenthaltes konnte jedoch nicht bewiesen werden.

Eine größere Anzahl an Patienten kann sicherlich in Zukunft die Überlegenheit des ein oder anderen Modells zeigen, in der hier vorgestellten Arbeit ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen darstellen.

6 Abkürzungsverzeichnis

7

a. p.	<i>anterior-posterior</i>
ACC.....	<i>N-Acetylcystein</i>
AECC.....	<i>American-European Consensus Conference on ARDS</i>
AF	<i>Atemfrequenz</i>
ALI	<i>Acute Lung Injury</i>
ARDS.....	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ASS	<i>Acetylsalicylsäure</i>
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.</i>
BAL	<i>bronchioalveoläre Lavage</i>
BL	<i>Bauchlage</i>
CI	<i>Cardiac Index</i>
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CPAP	<i>Continuous Positive Air Pressure</i>
ECMO	<i>extrakorporale Membranoxygenierung</i>
F _i O ₂	<i>inspiratorische Sauerstofffraktion</i>
GCS.....	<i>Glasgow Coma Scale</i>
HFOV	<i>high frequency oscillation ventilation</i>
HIT	<i>heparininduzierte Thrombozytopenie</i>
Horowitz-Quotient	<i>P_aO₂/F_iO₂</i>
I:E	<i>Inspirations-Expirations-Verhältnis</i>
IBW.....	<i>ideales Körpergewicht</i>
ICD.....	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
iLA.....	<i>interventional Lung Assist</i>
KLRT.....	<i>kontinuierliche laterale Rotationstherapie</i>
MAP.....	<i>mean arterial pressure</i>

MOV	Multiorganversagen
NAVA	neurally adjusted ventilatory assist
n _{ges}	Anzahl im Gesamtkollektiv
OLAP	Online Analytical Processing
P _a CO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
P _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
P _a O ₂ /F _i O ₂	Horowitz-Quotient
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
PDE	Phosphodiesterase
pECLA	pumpenloser extrakorporaler Membranoxygenator
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
PLV	Partial Liquid Ventilation
P _{plat}	Plateaudruck
PTT	Partial Thromboplastin Time
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
S _a O ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
sec	Sekunden
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SOP	standard operating procedure
sTNFR	Soluble-Tumor-Necrosis-Factor-Receptor
TPZ	Thromboplastinzeit
VILI	Ventilator-Induced Lung Injury
V _t	Tidalvolumen
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZVD	zentraler Venendruck

8 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: "WEIßE LUNGE" MIT BILATERALEN LUNGENINFILTRATEN. (MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON PROF. T. BEIN, UNIVERSITÄTSKLINIKUM REGENSBURG)	- 8 -
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES NORMALEN ALVEOLUS LINKS, GESCHÄDIGTER ALVEOLUS IM AKUTEN ARDS RECHTS ³⁵	- 11 -
ABBILDUNG 3: SCHEMA iLA-SYSTEM ¹³⁶	- 19 -
ABBILDUNG 4: PATIENT MIT PUMPENFREIER ARTERIO-VENÖSER LUNGENUNTERSTÜTZUNG ¹⁴⁰	- 21 -
ABBILDUNG 5: iLA-WEANING-ALGORITHMUS	- 29 -
ABBILDUNG 6: ALGORITHMUS SPONTANATMUNGSVERSUCH	- 30 -
ABBILDUNG 7: SPONTANATMUNG INNERHALB DER ERSTEN SIEBEN TAGE.....	- 40 -
ABBILDUNG 8: SERUM-IL-6 NACH INTERVENTION	- 42 -

9 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1-1: ARDS KRITERIEN NACH DER AMERICAN-EUROPEAN CONSENSUS CONFERENCE.....	- 7 -
TABELLE 1-2: F_{iO_2} -ADAPTIERTER PEEP	- 14 -
TABELLE 3-1: BASELINE CHARACTERISTICS	- 35 -
TABELLE 3-2: ARDS-URSACHEN	- 36 -
TABELLE 3-3: ORGANVERSAGEN VOR THERAPIEBEGINN.....	- 36 -
TABELLE 3-4: BEATMUNGSPARAMETER VOR THERAPIEBEGINN	- 38 -
TABELLE 3-5: SCORES IM VERGLEICH.....	- 39 -
TABELLE 3-6: ADAPTIERTE TIDALVOLUMINA	- 40 -
TABELLE 3-7: ENTZÜNDUNGSPARAMETER.....	- 41 -
TABELLE 3-8: BAUCLAGE, NIERENERSATZ UND TRANSFUSION IM VERGLEICH	- 43 -
TABELLE 3-9: ENDPUNKTE.....	- 44 -
TABELLE 3-10: ADVERSE EVENTS.....	- 46 -
TABELLE 8-1: ACUTE LUNG INJURY SCORE	- 60 -
TABELLE 8-2: RICHMOND AGITATION-SEDATION SCALE	- 61 -
TABELLE 8-3: SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE.....	- 62 -
TABELLE 8-4: SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGY SCORE	- 64 -

10 Scores

10.1 Acute Lung Injury Score (Murray)

Der Acute Lung Injury Score wurde 1988 von J. Murray et al. im American Review of Respiratory Disease publiziert.¹⁶²

Chest roentgenogram score		
No alveolar consolidation		0
Alveolar consolidation confined to 1 quadrant		1
Alveolar consolidation confined to 2 quadrant		2
Alveolar consolidation confined to 3 quadrant		3
Alveolar consolidation confined to 4 quadrant		4
Hypoxemie score		
P_aO_2/F_iO_2	≥ 300	0
P_aO_2/F_iO_2	225-299	1
P_aO_2/F_iO_2	175-224	2
P_aO_2/F_iO_2	100-174	3
P_aO_2/F_iO_2	<100	4
PEEP score (when ventilated)		
PEEP	≥ 5 cm H ₂ O	0
PEEP	6-8 cm H ₂ O	1
PEEP	9-11 cm H ₂ O	2
PEEP	12-14 cm H ₂ O	3
PEEP	≥ 15 cm H ₂ O	4
Respiratory system compliance score (when available)		
Compliance	≥ 80 ml/cm H ₂ O	0
Compliance	60-79 ml/cm H ₂ O	1
Compliance	40-59 ml/cm H ₂ O	2
Compliance	20-39 ml/cm H ₂ O	3
Compliance	≤ 19 ml/cm H ₂ O	4
The final value is obtained by dividing the aggregate sum by the number of components that were used.		

Tabelle 10-1: Acute Lung Injury Score

10.2 Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

Der RASS wurde 2002 von C. N. Sessler et al. im American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine publiziert.¹⁶⁴

Score	Term	Description
+4	Combative	Overtly combative or violent; immediate danger to staff
+3	Very agitation	Pulls on or removes tube(s) or catheter(s) or has aggressive behavior towards staff
+2	Agitated	Frequent nonpurposeful movement or patient-ventilator dyssynchrony
+1	Restless	Anxious or apprehensive but movements not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained (more than 10 seconds) awakening, with eye contact, to voice
-2	Light sedation	Briefly (less than 10 seconds) awakens with eye contact to voice
-3	Moderate sedation	Any movement (but no eye contact) to voice
-4	Deep sedation	No response to voice, but any movement to physical stimulation
-5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

Procedure

1. Observe patient. Is patient alert and calm (score 0)?
Does patient have behavior that is consistent with restlessness or agitation (score +1 to +4 using the criteria listed above, under Description)?
2. If patient is not alert, in a loud speaking voice state patient's name and direct patient to open eyes and look at speaker. Repeat once if necessary. Can prompt patient to continue looking at speaker.
Patient has eye opening and eye contact, which is sustained for more than 10 seconds (score -1).
Patient has eye opening and eye contact, but this is not sustained for 10 seconds (score -2).
Patient has any movement in response to voice, excluding eye contact (score -3).
3. If patient does not respond to voice, physically stimulate patient by shaking shoulder and then rubbing sternum if there is no response to shaking shoulder.
Patient has any movement to physical stimulation (score -4).
Patient has no response to voice or physical stimulation (score -5).

Tabelle 10-2: Richmond Agitation-Sedation Scale

10.3 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Der Sequential Organ Failure Assessment Score wurde 1975 von Baue beschrieben¹⁵⁹ und 1980 durch Fry et al.¹⁶⁰ sowie 1996 von Vincent et al.¹⁶¹ in seiner Bedeutung erweitert.

	1	2	3	4
Respiration				
P _a O ₂ /F _i O ₂ , mmHg	<400	<300	<200	<100
Coagulation				
Platelets x 10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Liver				
Bilirubin, mg/dl	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12,0
Cardiovascular				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5* or Dobutamine (any dose)	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0,1 or norepinephrine ≤ 0,1	Dopamine > 15 or epinephrine < 0,1 or norepinephrine > 0,1
Central nervous system				
Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal				
Creatinine, mg/dl or urine output	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 or < 500 ml/day	< 5,0 or < 220 ml/day

* Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in µg/kg x min)

Tabelle 10-3: Sequential Organ Failure Assessment Score

10.4 Simplified Acute Physiology Score (SAPSII)

Der Simplified Acute Physiology Score wurde 1993 von J. R. Le Gall et al. im Journal of the American Medical Association publiziert.¹⁶³ Er ermöglicht die Einschätzung der Erkrankungsschwere von Intensivpatienten auf der Basis physiologischer Daten sowie die Berechnung des Letalitätsrisikos.^{172,172}

Variable	Ranges	Points
Heart rate (bpm)	< 40	11
	40-69	2
	70-119	0
	120-159	4
	> 160	7
Systolic blood pressure (mmHg)	< 70	13
	70-99	5
	100-199	0
	> 200	2
Body temperature (°C)	< 39	0
	> 39	3
Urinary excretion (l/d)	< 0,5	11
	0,5-0,999	4
	> 1,0	0
Urea (g/l)	< 0,6	0
	0,6-1,79	6
	> 1,8	10
Leucocytes (10 ³ /mm ³)	< 1,0	12
	1,0-19,9	0
	> 20	3
Potassium (mmol/l)	< 3,0	3
	3,0-4,9	0
	> 5,9	3
Sodium (mmol/l)	< 125	5
	125-144	0
	> 145	1
Bicarbonate (mmol/l)	< 15	6
	15-19	3
	> 20	0
Bilirubin (mg/dl)	< 4	0
	4-5,9	4
	> 6	9

P _a O ₂ /F _i O ₂ (mmHg) (only during mechanical ventilation)	< 100	11
	100-199	9
	> 200	6
Age	< 40	0
	40-59	7
	60-69	12
	70-74	15
	75-79	16
	≥ 80	18
Type of Admission	Unscheduled surgery	8
	Medical	6
	Scheduled surgery	0
Glasgow Coma Scale (preclinical value)	14-15	0
	11-13	5
	9-11	7
	6-8	13
	< 6	26
Chronic diseases	None	0
	Metastatic carcinoma	9
	Hematologic malignancy	10
	AIDS	17

Tabelle 10-4: Simplified Acute Physiology Score

11 Referenzen

1. Carl August Wunderlich, ed. Geschichte der Medicin, Vorlesungen. Gehalten zu Leipzig im Sommersemester 1858. Stuttgart: Ebner & Seubert, 1859.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319–23.
3. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD), ICD Version 2007
4. Bein T, Pfeifer M. Intensivbuch Lunge, Von der Pathophysiologie zur Strategie der Intensivtherapie. Berlin: Med. Wiss. Verl.-Ges., 2007. 243 p. ISBN: 9783939069157.
5. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818–24.
6. Crimi E, Slutsky AS. Inflammation and the acute respiratory distress syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:477–92.
7. Deja M, Lojewski C, Hommel M, Menk M, Weimann J. Lungenversagen, Epidemiologie und Pathophysiologie des akuten Lungenversagens (ARDS). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008;43:758–68.
8. Sheu C, Gong MN, Zhai R, et al. The influence of infection sites on development and mortality of ARDS. *Intensive Care Med* 2010;36:963–70.
9. Chiumello D, Marino A, Lazzerini M, Caspani ML, Gattinoni L. Lung recruitability in ARDS H1N1 patients. *Intensive Care Med* 2010;36:1791–2.
10. Piastra M, Onesimo R, Luca D de, et al. Measles-induced respiratory distress, air-leak and ARDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:181–5.
11. Chauhan V, Mahesh DM, Panda P, Mokta J, Thakur S. Leptospirosis presenting as acute respiratory distress syndrome (ARDS) in sub-Himalayan region. *J Assoc Physicians India* 2010;58:390–1.
12. Lewandowski K. Epidemiologie und Pathophysiologie des akuten Lungenversagens. *Intensivmed Notfallmed* 2001 Jun 24;38:426–36.
13. Bein T, Weber-Carstens S. Lungenversagen, Einsatz extrakorporaler Lungenunterstützungsverfahren. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008;43:786–91.
14. Brenner T, Motsch J, Werner J, Grenacher L, Martin E, Hofer S. Rapid-Onset Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in a Patient Undergoing Metastatic Liver Resection: A Case Report and Review of the Literature. *Anesthesiol Res Pract*;2010.

15. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:3–11.
16. Lewandowski K. Epidemiological data challenge ARDS/ALI definition. *Intensive Care Med* 1999;25:884–6.
17. Lewandowski K, Lewandowski M. Epidemiology of ARDS. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:473–477.
18. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, 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;159:1849–61.
19. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:683–93.
20. Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, et al. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:419–26.
21. Bein T, Weber F, Philipp A, et al. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med* 2006;34:1372–7.
22. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:1281–6.
23. Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, et al. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury owing to other clinical disorders. *Crit Care Med* 2007;35:2243–50.
24. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1818–24.
25. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 1997;23:819–35.
26. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1159–64.
27. Endo S, Shibata S, Sato N, et al. A prospective cohort study of ALI/ARDS in the Tohoku district of Japan (second report). *J Anesth* 2010;24:351–8.

28. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:220–7.
29. Haitsma JJ, Lachmann RA, Lachmann B. Lung protective ventilation in ARDS: role of mediators, PEEP and surfactant. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003;59:108–18.
30. dos Santos CC, Slutsky AS. Protective ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004;8:145–7.
31. Lewandowski K, Pappert D, Kuhlen R, Rossaint R, Gerlach H, Falke KJ. Clinical aspects of acute lung failure in adults (ARDS). *Anaesthesist* 1996;45:1–18.
32. Keogh BF, Ranieri VM. Ventilatory support in the acute respiratory distress syndrome. *Br Med Bull* 1999;55:140–64.
33. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care * 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* 2002;57:540–6.
34. Zhang H, Downey GP, Suter PM, Slutsky AS, Ranieri VM. Conventional mechanical ventilation is associated with bronchoalveolar lavage-induced activation of polymorphonuclear leukocytes: a possible mechanism to explain the systemic consequences of ventilator-induced lung injury in patients with ARDS. *Anesthesiology* 2002;97:1426–33.
35. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334–49.
36. Tremblay LN, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Investig* 1997;99:944–52.
37. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:109–16.
38. von Bethmann AN, Brasch F, Nüsing R, et al. Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:263–72.
39. Chu EK, Whitehead T, Slutsky AS. Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. *Crit Care Med* 2004;32:168–74.
40. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999;116:9S-15S.
41. Rouby JJ, Lherm T, Martin de Lassale E, et al. Histologic aspects of pulmonary barotrauma in critically ill patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1993;19:383–9.

42. Parker JC, Hernandez LA, Longenecker GL, Peevy K, Johnson W. Lung edema caused by high peak inspiratory pressures in dogs. Role of increased microvascular filtration pressure and permeability. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:321–8.
43. Tsuno K, Prato P, Kolobow T. Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. *J Appl Physiol* 1990;69:956–61.
44. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1194–203.
45. Fu Z, Costello ML, Tsukimoto K, et al. High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1992;73:123–33.
46. Pinsky MR. Toward a better ventilation strategy for patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2000;4:205–6.
47. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294–323.
48. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J Suppl* 2003;42:2s–9s.
49. Thiel M, Chouker A, Ohta A, et al. Oxygenation inhibits the physiological tissue-protecting mechanism and thereby exacerbates acute inflammatory lung injury. *PLoS Biol* 2005;3:e174.
50. Bonetto C, Terragni P, Ranieri VM. Does high tidal volume generate ALI/ARDS in healthy lungs? *Intensive Care Med* 2005;31:893–5.
51. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1999;282:54–61.
52. Eltzschig HK. Targeting Hypoxia-induced Inflammation. *Anesthesiology* 2011;114:239–42.
53. Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 2007;131:554–62.
54. Grigoryev DN, Finigan JH, Hassoun P, Garcia JG. Science review: searching for gene candidates in acute lung injury. *Crit Care Med* 2004;8:440–7.
55. Matthay MA, Zimmerman GA, Esmon C, et al. Future research directions in acute lung injury: summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1027–35.

56. Brower M. 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;342:1301–8.
57. Cheng IW, Eisner MD, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA. Acute effects of tidal volume strategy on hemodynamics, fluid balance, and sedation in acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:63-70; discussion 239-40.
58. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med* 2006;32:24–33.
59. Bein T, Prasser C, Philipp A, et al. Pumpenfreie extrakorporale Lungenunterstützung mit arteriovenösem Shunt beim schweren akuten Lungenversagen des Erwachsenen, Bericht über 30 Einsätze. *Anaesthesist* 2004;53:813–9.
60. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Aerosolized prostacyclin for acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD007733.
61. Blanch L, Albaiceta GM. Sildenafil for pulmonary hypertension in ARDS: a new pleasant effect? *Intensive Care Med* 2010;36:729–31.
62. Cornet AD, Hofstra JJ, Swart EL, Girbes ARJ, Juffermans NP. Sildenafil attenuates pulmonary arterial pressure but does not improve oxygenation during ARDS. *Intensive Care Med* 2010;36:758–64.
63. Kesecioglu J. Farewell to exogenous surfactant therapy in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome! Or, must we start all over again? *Crit Care Med* 2010;38:1606–7.
64. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831–8.
65. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347–54.
66. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16:372–7.
67. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1510–4.

68. Slutsky AS, Ranieri VM. Mechanical ventilation: lessons from the ARDSNet trial. *Respir Res* 2000;1:73–7.
69. Kopp R, Kuhlen R, Max M, Rossaint R. Evidence-based medicine in the therapy of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2002;28:244–55.
70. Checkley W, Brower RG, Korpak A, Thompson BT. Effects of a Clinical Trial on Mechanical Ventilation Practices in Patients with Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1215–22.
71. Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent J, Nirmalan M. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2009;110:1098–105.
72. Slutsky AS. Consensus conference on mechanical ventilation--January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Part I. European Society of Intensive Care Medicine, the ACCP and the SCCM. *Intensive Care Med* 1994;20:64–79.
73. Lewandowski K. Permissive hypercapnia in ARDS: just do it? *Intensive Care Med* 1996;22:179–81.
74. Brochard L. New goals for positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: a paradigm shift or the end of an area of uncertainty? *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:528–30.
75. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327–34.
76. Slutsky AS, Imai Y. Ventilator-induced lung injury, cytokines, PEEP, and mortality: implications for practice and for clinical trials. *Intensive Care Med* 2003;29:1218–21.
77. Terragni PP, Rosboch GL, Lisi A, Viale AG, Ranieri VM. How respiratory system mechanics may help in minimising ventilator-induced lung injury in ARDS patients. *Eur Respir J Suppl* 2003;42:15s–21s.
78. FBrower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327–36.
79. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1775–86.
80. Meade M, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute

respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2008;299:637–45.

81. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:761–7.
82. Barbas CSV, Matos GFJ de. Best strategy to recruit primary ARDS: what to look for. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:681–3.
83. Bein T, Calzia E. Open up the lung, but smooth and gentle, please! *Intensive Care Med* 2005;31:1603–4.
84. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1568–75.
85. Sakr Y, Vincent J, Reinhart K, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005;128:3098–108.
86. Esteban A, Alía I, Gordo F, et al. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 2000;117:1690–6.
87. Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD, Allen L, Dobbs L, Matthay MA. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:242–9.
88. Ito Y, Veldhuizen RA, Yao LJ, McCaig LA, Bartlett AJ, Lewis JF. Ventilation strategies affect surfactant aggregate conversion in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:493–9.
89. Schmidt UH, Hess DR. Does spontaneous breathing produce harm in patients with the acute respiratory distress syndrome? *Respir Care J Online* 2010;55:784–6.
90. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:1-6; discussion 230-2.
91. Fougères E, Teboul J, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Crit Care Med* 2010;38:802–7.
92. Mercat A. High positive end-expiratory pressure and low tidal volume in acute respiratory distress syndrome: all right for the right ventricle? *Crit Care Med* 2010;38:986–7.

93. Lewandowski K, Weimann J. Can lung protective ventilation methods modify outcome? - A critical review. *Anaesthesiol Reanim* 2002;27:124–30.
94. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2002;20:1017–28.
95. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:387–93.
96. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568–73.
97. Brazzi L, Pelosi P, Gattinoni L. Prone position in mechanically-ventilated patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53:410–4.
98. Bein T, Sabel K, Scherer A, et al. Vergleich von inkompletter (135°) und kompletter Bauchlage (180°) beim schweren akuten Lungenversagen, Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Untersuchung. *Anaesthesist* 2004;53:1054–60.
99. Bein T, Ritzka M, Schmidt F, Täger K. Einsatz der Lagerungstherapie auf deutschen Intensivstationen, Ergebnisse einer Umfrage. *Anaesthesist* 2007 Jan 18:226–31.
100. DGA. Leitlinie: Lagerungstherapie zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen, S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGA), 2008. (Accessed August 2, 2009, at http://www.dgai.de/06pdf/13_Lagerungstherapie-Leitlinie.pdf).
101. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guérin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:448–54.
102. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010;36:585–99.
103. Bein T. Prone position, carbon dioxide elimination, and survival: a turn for the better? *Crit Care Med* 2003;31:2804–5.
104. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2009;302:1977–84.

105. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, 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;286:629–34.
106. Lewandowski K. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2000;4:156–68.
107. Bein T. Lungenersatzverfahren. *Intensivmedizin up2date* 2009;5:105–13.
108. Zimmermann M, Bein T, Arlt M, et al. Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Crit Care Med* 2009;13:R10.
109. Philipp A, Reng CM, Kaiser M, et al. Arterio-venöse pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung als neues Verfahren bei der Behandlung des Lungenversagens. *Kardiotechnik* 1999;(1):3–7.
110. Reng CM, Philipp A, Kaiser M, Pfeifer M, Gruene S, Schölmerich J. Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 2000;356:219–20.
111. Bein T, Müller T, Weber-Carstens S. Extracorporeal lung support procedures (ECMO/iLA). *Pneumologie* 2008;62:137–42.
112. Rossaint R, Slama KJ, Lewandowski K, et al. Extracorporeal lung assist with heparin-coated systems. *Int J Artif Organs* 1992;15:29–34.
113. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351–63.
114. Bein T, Graf B, Weber-Carstens S. Ventilatory support versus ECMO for severe adult respiratory failure. *Lancet* 2010;375:549-50; author reply 551.
115. Rossaint R, Lewandowski K, Pappert D, Slama KJ, Falke KJ. Therapy of ARDS. 1. Current therapeutic strategy including extracorporeal gas exchange. *Anaesthesist* 1994;43:298–308.
116. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564–75.
117. Adhikari N, Burns KE, Meade M. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004477.

118. Tang BMP, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2009;37:1594–603.
119. Foster JR. Steroids for early acute respiratory distress syndrome: critical appraisal of Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al: Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131:954-963. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:404–7.
120. Lamontagne F, Briel M, Guyatt GH, Cook DJ, Bhatnagar N, Meade M. Corticosteroid therapy for acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and severe pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2010;25:420–35.
121. Thompson BT. Corticosteroids for ARDS. *Minerva Anestesiol* 2010;76:441–7.
122. Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* 1995;107:1107–15.
123. Papazian L, Forel J, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107–16.
124. Devlin JW, Garpestad E, Hill NS. Neuromuscular blockers and ARDS. *N Engl J Med* 2010;363:2562; author reply 2563-4.
125. Gusmão D. Neuromuscular blockers and ARDS. *N Engl J Med* 2010;363:2562-3; author reply 2563-4.
126. Slutsky AS. Neuromuscular blocking agents in ARDS. *N Engl J Med* 2010;363:1176–80.
127. Namendys-Silva SA, Hernández-Garay M, Rivero-Sigarroa E. Should we administer sildenafil to patients with acute respiratory distress syndrome? No. *Intensive Care Med* 2010;36:1102-3; author reply 1104-5.
128. Ferguson ND, Slutsky AS. Point: High-frequency ventilation is the optimal physiological approach to ventilate ARDS patients. *J Appl Physiol* 2008;104:1230–1.
129. Fan E, Rubenfeld GD. High frequency oscillation in acute lung injury and ARDS. *Br Med J* 2010;340:c2315.
130. Wunsch H, Mapstone J, Takala J. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for the treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and cochrane analysis. *Anesth Analg* 2005;100:1765–72.
131. Slutsky AS, Drazen JM. Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med* 2002;347:630–1.

132. Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2010;340:c2327.
133. Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT, Wedel MK, Tütüncü AS, Slutsky AS. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:882–9.
134. Jain M, Budinger GS, Lo A, et al. Leptin Promotes Fibroproliferative ARDS by Inhibiting Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ . *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1490–8.
135. Ware LB, Bastarache JA, Wang L. Coagulation and fibrinolysis in human acute lung injury - new therapeutic targets? *Keio J Med* 2005;54:142–9.
136. Novalung. iLA Membrane Ventilator, Compendium of Evidence. V.4.0, 2009. (Accessed June 19, 2011, at [http://www.novalung.com/en/content/file/iLA%20Compendium%204.0\(1\).pdf](http://www.novalung.com/en/content/file/iLA%20Compendium%204.0(1).pdf)).
137. Philipp A, Foltan M, Gietl M, et al. Interventionelle extrakorporale Lungenunterstützung (iLA) mittels arterio-venösem Shunt und einem neu entwickelten Low Resistance Lung Assist Device (LAD). *Kardiotechnik* 2003;(1):7–13.
138. Bein T, Prasser C, Philipp A, et al. Pumpless extracorporeal lung assist using arterio-venous shunt in severe ARDS - Experience with 30 cases, Pumpenfreie extrakorporale Lungenunterstützung mit arteriovenösem Shunt beim schweren akuten Lungenversagen des Erwachsenen - Bericht über 30 Einsätze. *Anaesthesist* 2004;53:813–9.
139. Bein T, Philipp A, Zimmermann M, Müller T, Schmid F. Extracorporeal lung assist, Extrakorporale Lungenunterstützung. *Dtsch med Wochenschr* 2007;132:488–91.
140. Bein T. Ausgewählte Organnotfälle: Akutes Lungenversagen. *Perioperative Medizin* 2010;2:105–15.
141. Dembinski R, Hochhausen N, Terbeck S, et al. Pumpless extracorporeal lung assist for protective mechanical ventilation in experimental lung injury. *Crit Care Med* 2007;35:2359–66.
142. Flörchinger B, Philipp A, Klose A, et al. Pumpless extracorporeal lung assist: a 10-year institutional experience. *Ann Thorac Surg* 2008;86:410-7; discussion 417.
143. Philipp A, Müller T, Bein T, et al. Inhibition of thrombocyte aggregation during extracorporeal lung assist: a case report. *Perfusion* 2007;(22):293–7.

144. Bein T, Philipp A, Dorlac W, Täger K, Nerlich M, Schlitt HJ. Von Bagdad nach Regensburg, Behandlung eines lebensbedrohlich verletzten US-Soldaten mit einem neuen System zur extrakorporalen, pumpenfreien Lungenunterstützung. *Deutsches Ärzteblatt* (42). 2006 Oct 20;2797–801.
145. Zimmermann M, Bein T, Philipp A, et al. Interhospital transportation of patients with severe lung failure on pumpless extracorporeal lung assist. *Br J Anaesth* 2006;96:63–6.
146. Zimmermann M, Philipp A, Schmid F, Dorlac W, Arlt M, Bein T. From Baghdad to Germany: use of a new pumpless extracorporeal lung assist system in two severely injured US soldiers. *ASAIO J* 2007;53:e4-6.
147. Bein T, Osborn E, Hofmann HS, et al. Successful treatment of a severely injured soldier from Afghanistan with pumpless extracorporeal lung assist and neurally adjusted ventilatory support. *Int J Emerg Med* 2010;3:177–9.
148. Fischer S, Hoeper MM, Bein T, et al. Interventional lung assist: a new concept of protective ventilation in bridge to lung transplantation. *ASAIO J* 2008;54:3–10.
149. Fischer S, Simon AR, Welte T, et al. Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device NovaLung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:719–23.
150. Elliot SC, Paramasivam K, Oram J, Bodenham AR, Howell SJ, Mallick A. Pumpless extracorporeal carbon dioxide removal for life-threatening asthma. *Crit Care Med* 2007;35:945–948.
151. Schmid C, Philipp A, Hilker M, et al. Bridge to lung transplantation through a pulmonary artery to left atrial oxygenator circuit. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1202–5.
152. Bein T, Kuhr LP, Metz C, Woertgen C, Philipp A, Täger K. ARDS and severe brain injury. Therapeutic strategies in conflict. *Anaesthesist* 2002;51:552–6.
153. Bein T, Scherer MN, Philipp A, Weber F, Woertgen C. Pumpless extracorporeal lung assist (pECLA) in patients with acute respiratory distress syndrome and severe brain injury. *J Trauma* 2005;58:1294–7.
154. Bein T, Zimmermann M, Hergeth K, et al. Pumpless extracorporeal removal of carbon dioxide combined with ventilation using low tidal volume and high positive end-expiratory pressure in a patient with severe acute respiratory distress syndrome. *Anaesthesia* 2009;64:195–8.

155. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Seoul: World Medical Association, 2008. (Accessed February 21, 2011, at <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>).
156. Bein T, Zimmermann M, Philipp A, et al. Addition of Acetylsalicylic Acid to Heparin for Anticoagulation Management During Pumpless Extracorporeal Lung Assist. *ASAIO J* 2011;57:164–8.
157. Martin J, Heymann A, Bäsell K, et al. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care--short version. *Ger Med Sci* 2010;8:Doc02.
158. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
159. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg* 1975;110:779–81.
160. Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HC. Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 1980;115:136–40.
161. Vincent J, Moreno R, Takala J, 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;22:707–10.
162. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720–3.
163. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *J Am Med Assoc* 1993;270:2957–63.
164. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338–44.
165. Sheu C, Gong MN, Zhai R, et al. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest* 2010;138:559–67.
166. Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, Eisner MD. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L426–31.

- 167.** Peek GJ, Firmin RK. The inflammatory and coagulative response to prolonged extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 1999;45:250–63.
- 168.** McLlwain RB, Timpa JG, Kurundkar AR, et al. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine. *Lab Invest* 2010;90:128–39.
- 169.** Liebold A, Reng CM, Philipp A, Pfeifer M, Birnbaum DE. Pumpless extracorporeal lung assist – experience with the first 20 cases. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2000;17:608–13.
- 170.** Lubnow M, Luchner A, Philipp A, et al. Combination of high frequency oscillatory ventilation and interventional lung assist in severe acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2010;25:436–44.
- 171.** Terzi N, Pelieu I, Guittet L, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome: physiological evaluation. *Crit Care Med* 2010;38:1830–7.
- 172.** Agha A, Bein T, Fröhlich D, Höfler S, Krenz D, Jauch KW. Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) in the assessment of severity of illness in surgical intensive care patients. *Chirurg* 2002;73:439–42.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Michael Ramming

Colmarer Straße 10

D-79106 Freiburg

Tel.: +491718367075

Email: michael.ramming@gmail.com

Geb. am 04. Juli 1983 in Schweinfurt

Ledig, deutsch

Schulbildung

09.1990 – 07.1994 Kerschensteiner-Grundschule Schweinfurt

09.1994 – 07.2003 Alexander-von-Humboldt-Gymnasium Schweinfurt
Abschluss Abitur, Note „gut“ (1,6)

Zivildienst

09.2003 – 06.2004 Behindertenfahrdienst der Johanniter-Unfall-Hilfe e. V. Schweinfurt

Studium

10.2004 – 11.2011 Studium der Humanmedizin, Universität Regensburg

09.2006 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „gut“ (2,5)

11.2010 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „sehr gut“ (1,5)
Gesamtnote „gut“ (1,8)

Beruf

04.2011 - dato Weiterbildung zum Facharzt für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Freiburg

Publikationen

2009

T. Bein, M. Zimmermann, K. Hergeth, M. Ramming, L. Rupperecht, H. J. Schlitt and A. S. Slutsky:

Pumpless extracorporeal removal of carbon dioxide combined with ventilation using low tidal volume and high positive end-expiratory pressure in a patient with severe acute respiratory distress syndrome. *Anaesthesia*, 64: 195-198

2011

T. Bein, M. Zimmermann, A. Philipp, M. Ramming, B. Sinner, C. Schmid, T. Müller, B. Graf, HJ Schlitt, S. Weber-Carstens:

Addition of Acetylsalicylic Acid to Heparin for Anticoagulation Management During Pumpless Extracorporeal Lung Assist. *American Society of Artificial Internal Organs*, 21 March

Ausland

Frankreich

10.2000 – 12.2000 Aufenthalt in Tours

Großbritannien

02.2009 – 03.2009 Anästhesiologische Famulatur im Aintree University Hospital, Liverpool, Großbritannien

Südafrika

12.2009 – 04.2010 Praktisches Jahr der Chirurgie am Tygerberg-Hospital, University of Stellenbosch, Kapstadt, Südafrika

Erklärung an Eides statt

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 stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Freiburg, den 21. März 2012

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Bein für die freundliche Überlassung des Themas, die konstruktive Hilfe bei der Erstellung sowie die Durchsicht der Niederschrift. Unendlichen Dank für die Möglichkeit, hier erste zarte Schritte auf dem Wege der Wissenschaft tun zu dürfen, eine Anstellung als Studentische Hilfskraft erhalten und ein lebenslanges Vorbild gefunden zu haben.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Teams der involvierten Intensivstationen, insbesondere dem Team der Station 90, welches allzu sehr unter meiner ständigen Präsenz zu leiden hatte.

Herrn Alois Philipp möchte ich für die Hilfe bei der Datenerfassung sowie den Zugang zu den Datenbanken herzlich danken.

Besonders danken möchte ich meinen Eltern, deren Unterstützung und Motivation sowohl mein Studium als auch das Erstellen dieser Arbeit erst möglich gemacht haben.

