

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Mannheim
Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Thiel

Prokollagen I und III als prognostische Marker im Serum bei Patienten mit
akutem Lungenversagen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Christoph Bösing

aus
Worms
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Krebs

VERÖFFENTLICHUNG

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Boesing C, Graf PT, Thiel M, Luecke T, Krebs J: Procollagen I and III as Prognostic Markers in Patients Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Prospective Observational Study. *J Clin Med*, 10, 2021 10.3390/jcm10163686

Datum der Veröffentlichung: 19.08.2021

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Definition des akuten Lungenversagens.....	3
1.2 Epidemiologie des akuten Lungenversagens	4
1.3 Ätiologie des akuten Lungenversagens	5
1.4 Pathophysiologie des akuten Lungenversagens.....	6
1.4.1 Kollagen und Prokollagen	8
1.4.2 Ventilator-induzierte-Lungenschädigung.....	9
1.5 Klinik des akuten Lungenversagens	12
1.6 Therapie des akuten Lungenversagens	13
1.6.1 Behandlung der Grunderkrankung	13
1.6.2 Maschinelle Beatmung.....	14
1.6.3 Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung	16
1.7 Fragestellung.....	20
2 MATERIAL UND METHODEN	21
2.1 Patientenkollektiv.....	21
2.2 Behandlung des akuten Lungenversagens	22
2.2.1 Maschinelle Beatmung.....	22
2.2.2 Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung	23
2.2.3 Intensivmedizinische Therapie.....	24
2.3 Studienablauf und Datengewinnung	25
2.3.1 Epidemiologie und Ätiologie	25
2.3.2 Intensivmedizinische Scores und Behandlungsdaten.....	26
2.3.3 Beatmungsparameter und Atemmechanik	26
2.3.4 Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung	26
2.3.5 Inflammationsparameter	27
2.3.6 Prokollagen I und Prokollagen III.....	27

2.4	Statistische Auswertung.....	28
3	ERGEBNISSE	30
3.1	Patientenkollektiv.....	30
3.1.1	Epidemiologie	30
3.1.2	Ätiologie des akuten Lungenversagens	31
3.1.3	Intensivmedizinische Scores	31
3.1.4	Intensivmedizinische Behandlungsdaten	32
3.2	Behandlungsdaten im Therapieverlauf.....	33
3.2.1	Maschinelle Beatmung und Atemmechanik	33
3.2.2	Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung	35
3.2.3	Flüssigkeitsbilanz	36
3.3	Inflamationsparameter.....	37
3.4	Prokollagen I.....	38
3.5	Prokollagen III.....	39
4	DISKUSSION	41
4.1	Patientenkollektiv.....	42
4.2	Atemmechanik und VV-ECMO-Therapie.....	43
4.3	Prokollagen I und III als prognostische Marker.....	44
4.4	Stärken und Limitationen	48
4.5	Schlussfolgerung.....	50
5	ZUSAMMENFASSUNG	51
6	LITERATURVERZEICHNIS	53
7	LEBENS LAUF	66
8	DANKSAGUNG	67

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AECC	American-European Consensus Conference
AF	Atemfrequenz
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ARDS	Akutes Lungenversagen (Acute respiratory distress syndrome)
AUC	Area under the curve
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-reaktives Protein
C _{Rs}	statische Compliance des respiratorischen Systems
CPAP	kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CT	Computertomographie
VV-ECMO	Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	Funktionelle Residualkapazität
g/dl	Gramm pro Deziliter
I:E	Inspirationszeit im Verhältnis zur Expirationszeit
iKG	ideales Körpergewicht
k	spezifische Elastance der Lunge
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
LRT	Likelihood ratio-Test
l/min	Liter pro Minute
l/min/m ²	Liter pro Minute pro Quadratmeter
m	männlich
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
ml	Milliliter

ml/cmH ₂ O	Milliliter pro Zentimeter Wassersäule
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
µg/l	Mikrogramm pro Liter
n	Anzahl
O ₂	Sauerstoff
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO ₂ /FiO ₂	Quotient aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstofffraktion
PCT	Procalcitonin
P _{Driv}	Driving pressure
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
pH	potentia Hydrogenii
PIIINP	N-terminales Prokollagen III-Peptid
PINP	N-terminales Prokollagen I-Peptid
P _{Plat}	inspiratorischer Plateaudruck
PRESERVE	Predicting Death for Severe ARDS on VV-ECMO
RESP	Respiratory ECMO Survival Prediction
ROC	Receiver Operating Characteristic
rpm	Umdrehungen pro Minute
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
V.	Vena
V _T	Tidalvolumen
w	weiblich
ΔV	Volumenänderung
l/min	Anzahl pro Minute

1 EINLEITUNG

1.1 Definition des akuten Lungenversagens

Erstmals beschrieben wurde das Krankheitsbild des akuten Lungenversagens (Acute respiratory distress syndrome; ARDS) durch Ashbaugh et al. im Jahr 1967 in einer Fallserie mit Patienten, die trotz unterschiedlicher Grunderkrankungen uniforme Symptome wie Tachypnoe, akute Hypoxämie, verminderte pulmonale Compliance sowie diffuse bilaterale Infiltrate im Röntgen-Thorax aufwiesen.¹

Im Rahmen einer amerikanisch-europäischen Konsensuskonferenz im Jahr 1994 wurde eine international anerkannte Definition mit den Zielen erarbeitet, die epidemiologische Bedeutung des Krankheitsbildes zu erfassen, den Fortschritten im Verständnis der Pathophysiologie gerecht zu werden und die Grundlage für die klinische Erforschung des Krankheitsbildes zu schaffen.² Aufgrund zahlreicher Limitationen in der korrekten Stratifizierung des Patientenkollektives durch die 1994 etablierte Definition wurde im Jahr 2012 die aktuell international gültige Definition des akuten Lungenversagens, die sogenannte Berlin-Definition, durch ein Expertengremium erarbeitet.³

Tabelle 1: Berlin-Definition des akuten Lungenversagens³, CT: Computertomographie, PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion, PEEP: positiver endexpiratorischer Druck, CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck

Kriterium	Beschreibung
Beginn	innerhalb einer Woche nach Vorliegen von Risikofaktoren oder neue oder progrediente respiratorische Symptome
Radiologie	bilaterale Infiltrate in der Röntgen- oder CT-Diagnostik, nicht gänzlich durch Pleuraergüsse, Atelektasen oder Rundherde erklärbar
Ursache des Lungenödems	respiratorische Insuffizienz nicht gänzlich erklärbar durch Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung; bei Fehlen von Risikofaktoren ist eine Objektivierung (z.B. Echokardiographie) erforderlich
Oxygenierung	mild: PaO ₂ /FiO ₂ = 201 - 300 mmHg mit PEEP oder CPAP ≥ 5 cmH ₂ O moderat: PaO ₂ /FiO ₂ = 101 - 200 mmHg mit PEEP ≥ 5 cmH ₂ O schwer: PaO ₂ /FiO ₂ < 100 mmHg mit PEEP ≥ 5 cmH ₂ O

1.2 Epidemiologie des akuten Lungenversagens

Epidemiologische Angaben zur Inzidenz des akuten Lungenversagens in der Literatur variieren stark, insbesondere je nach untersuchter geographischer Population und angewendeter Definition des akuten Lungenversagens. In Europa wird die Inzidenz zwischen 7,2 Fällen pro 100.00 Einwohner/Jahr (ARDS nach AECC-Definition²) und 10,6 Fällen pro 100.00 Einwohner/Jahr (ARDS nach Berlin-Definition³) angegeben.⁴⁻⁶ Eine prospektive Studie in Frankreich zeigte eine deutlich höhere Inzidenz von 32 Fällen pro 100.00 Einwohner/Jahr (ARDS nach Berlin-Definition³).⁷ Die Inzidenz des akuten Lungenversagens in den USA liegt mit 75 bis 86,2 Fällen pro 100.00 Einwohner/Jahr deutlich höher als in Europa, die Übertragbarkeit der Studien auf die heutige Zeit wird jedoch durch die seit Erhebung der Daten im Jahr 1999 und 2000 wesentlichen Fortschritte in der Therapie des akuten Lungenversagens, insbesondere der lungenprotektiven Beatmung, eingeschränkt.^{8,9}

Unterstützend zeigte sich in einer retrospektiven Kohortenstudie ein Rückgang der Inzidenz von 82,4 auf 38,9 Fälle pro 100.00 Einwohner/Jahr im Studienzeitraum von 2001 bis 2008.¹⁰ Für den beobachteten Rückgang der Inzidenz war ausschließlich die Zahl der später als 48 Stunden nach Hospitalisierung erworbenen Formen des akuten Lungenversagens bei unveränderter Zahl der Aufnahmen verantwortlich.

In einer aktuellen prospektiven Multizenterstudie (LUNG-SAFE-Studie) mit einem Patientenkollektiv aus 459 Intensivstationen in 50 Ländern erfüllten 10,4% der aufgenommenen Patienten und 23,4% der maschinell beatmeten Patienten die Kriterien der Berlin-Definition des akuten Lungenversagens.¹¹ Hinweise auf eine Unterschätzung der Inzidenz des akuten Lungenversagens zeigt die niedrige klinische Erkennungsrate von 51,3% bei mildem ARDS bis 78,5% bei schwerem ARDS.¹¹

Die Letalität des akuten Lungenversagens liegt je nach Schweregrad zwischen 35% bei mildem ARDS und 48% bei Patienten mit schwerem akuten Lungenversagen.^{5, 11, 12} Die allgemeinen Einflussfaktoren auf die Letalität des akuten Lungenversagens sind, vergleichbar mit anderen kritisch erkrankten Patienten, ein hohes Alter, Komorbiditäten sowie das Vorliegen von weiteren Organdysfunktionen.^{5, 12-14}

Insbesondere das aus einem septischen Krankheitsbild entstandene akute Lungenversagen ist mit einer signifikant höheren Krankheitsschwere und Letalität assoziiert.^{9, 15} Eine deutlich niedrigere Letalität zeigt sich bei Patienten mit akutem Lungenversagen nach Trauma. Die Anwendung einer invasiven maschinellen Beatmung mit hohen Beatmungsdrücken, einem

niedrigen positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) oder einer hohen Atemfrequenz (AF) ist mit einer erhöhten Letalität assoziiert.^{16, 17}

Die Letalität des akuten Lungenversagens konnte seit Einführung der AECC-Definition im Jahr 1994 bis zum Jahr 2006 nicht signifikant gesenkt werden.^{12, 18} Durch die erheblichen Fortschritte in der Therapie des akuten Lungenversagens in den letzten Jahren sind weitere Ergebnisse aus aktuellen epidemiologischen Studien abzuwarten, die Daten der LUNG-SAFE-Studie aus dem Jahr 2016 zeigen jedoch eine ähnlich hohe Letalität wie Daten aus älteren Studien.¹¹

Das langfristige Outcome von Überlebenden des akuten Lungenversagens wird entscheidend durch körperliche Funktionen und neuropsychologische Erkrankungen beeinflusst.^{19, 20} Überlebende des Krankheitsbildes weisen regelhaft eine deutliche Reduktion der Lebensqualität im Anschluss an die intensivmedizinische Behandlung auf.¹⁹ Die körperlichen Funktionen, unter anderem Gehstrecke und Muskelkraft, werden durch die unter dem Begriff „ICU-acquired Weakness“ zusammengefassten Entitäten der Critical-Illness-Polyneuropathie und der Critical-Illness-Myopathie beeinflusst.²⁰ Kognitive Störungen wie Depression und Posttraumatische-Belastungsstörung tragen mit einer sehr hohen Prävalenz ebenfalls zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität bei.^{19, 20} Neben der initialen medizinischen Behandlung ist eine eng mit Angehörigen auf den Patienten abgestimmte interdisziplinäre Rehabilitation entscheidend für das langfristige Outcome.²¹

1.3 Ätiologie des akuten Lungenversagens

Ätiologisch findet sich in nahezu allen epidemiologischen Studien die Pneumonie mit einem Anteil von 30 - 60% als häufigster Auslöser des akuten Lungenversagens.^{4-6, 9-11, 22, 23} Septische Krankheitsbilder im Sinne einer extrapulmonalen infektiologischen Erkrankung stellen mit 16 - 33% den zweiten wichtigen Risikofaktor dar. Weitere Auslöser des akuten Lungenversagens sind Aspiration (10 - 18%), Trauma (4 - 10%), und weitere, teils nicht identifizierbare Faktoren. Insgesamt sind Pneumonien, Septikämien mit extrapulmonalem Fokus und Aspiration für mehr als 85% der Fälle des akuten Lungenversagens verantwortlich.^{11, 24}

Da das akute Lungenversagen trotz Vorliegen von Risikofaktoren für die Entstehung des Krankheitsbildes nicht bei jedem Patienten auftritt, sind weitere Einflussfaktoren auf den

Krankheitsverlauf wahrscheinlich.²⁴ Die häufige Entwicklung eines akuten Lungenversagens erst im Verlauf einer medizinischen Behandlung zeigt die große Bedeutung der iatrogenen Faktoren.²⁵ Nach der initialen Schädigung durch die beschriebenen Auslöser des akuten Lungenversagens ist daher die Vermeidung einer iatrogenen Aggravation der pulmonalen Pathologie entscheidend.²⁶

1.4 Pathophysiologie des akuten Lungenversagens

Zentrales pathophysiologisches Merkmal des akuten Lungenversagens ist eine Permeabilitäts-erhöhung der alveolokapillären Membran, ausgelöst durch eine diffuse Schädigung der alveolokapillären Einheit.^{27, 28} Dabei kann zwischen einer pulmonalen und extrapulmonalen Ätiologie des akuten Lungenversagens unterschieden werden.²⁴ Das pulmonale akute Lungenversagen beschreibt eine pulmonale Pathologie mit primärer Schädigung der epithelialen Barriere der alveolokapillären Einheit. Das durch systemische Entzündungsmediatoren ausgelöste extrapulmonale akute Lungenversagen beschreibt eine primäre Schädigung der endothelialen Seite der alveolokapillären Einheit. Histopathologisch zeigt sich die Schädigung der alveolokapillären Einheit beim akuten Lungenversagen als „diffuser Alveolarschaden“.²⁷

Das akute Lungenversagen wird klassischerweise in verschiedene Phasen eingeteilt, aktuelle Studien belegen jedoch eine Reihe von simultan ablaufenden Pathologien.^{24, 29, 30}

Entzündliche Phase

Ausgelöst durch die beschriebenen Risikofaktoren des akuten Lungenversagens kommt es in der Frühphase durch eine Zytokin-vermittelte Aktivierung von polymorphkernigen Leukozyten zu einer diffusen Schädigung der alveolokapillären Einheit auf epithelialer und endothelialer Seite mit starker Erhöhung der Permeabilität (**Abbildung 1**).^{24, 27, 28, 31} Die dysregulierte Aktivierung von polymorphkernigen Leukozyten führt zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren, reaktiven Sauerstoffspezies und Proteasen, welche die Permeabilität der alveolokapillären Membran durch Verlust der zellulären Integrität weiter erhöhen.

Konsekutiv kommt es zum Einstrom von zell- und proteinreicher Flüssigkeit in die Alveole, Ausbildung eines interstitiellen und alveolären Ödems sowie starker Zunahme des extravaskulären Lungenwassers mit Verlängerung der Diffusionsstrecke.²⁴

Die Entzündungsreaktion im Bereich der Alveole führt zu einer Produktionsstörung und Dysfunktion des Surfactant, wodurch die Entstehung von Atelektasen als Folge der erhöhten Oberflächenspannung in den Alveolen begünstigt wird.³²

Proliferative Phase

Die Resolution der initialen pulmonalen Schädigung sowie konsekutiven Entzündungsreaktion durch antiinflammatorische Prozesse und fibroproliferative Reparaturmechanismen stellt einen kritischen Schritt im Verlauf des akuten Lungenversagens dar.^{29, 33, 34} Im Rahmen der Reparatur der geschädigten Strukturen expandieren Fibroblasten, Alveolarmakrophagen und mesenchymale Vorläuferzellen in die extrazelluläre Matrix mit dem Ziel, die Gewebshomöostase wiederherzustellen.^{24, 33} Bei erfolgreicher Restitution der alveolokapillären Einheit wird das alveoläre Ödem resorbiert und die expandierte extrazelluläre Matrix zurückgebildet.²⁴

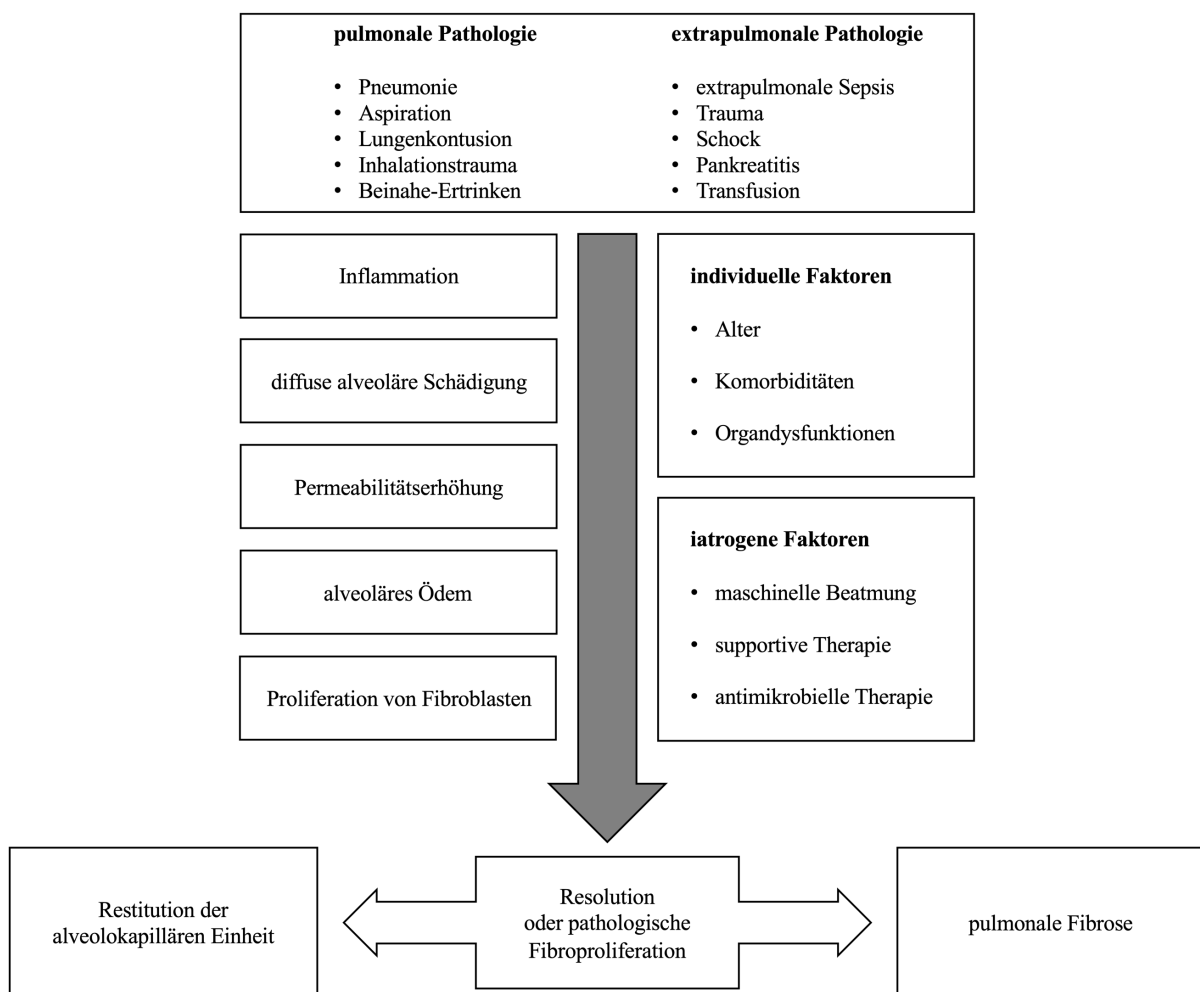


Abbildung 1: Pathophysiologie und Einflussfaktoren des akuten Lungenversagens

Fibrotische Phase

Die ausbleibende Resolution der pulmonalen Schädigung führt zu einem fibrotischen Umbau der geschädigten Lunge durch eine pathologische fibroproliferative Reaktion, unterhalten durch einen persistierenden inflammatorischen Stimulus.^{24, 29, 35} Durch die extensive Proliferation von Fibroblasten sowie Differenzierung in Myofibroblasten kommt es zu einer pathologischen Reparatur der Lungenarchitektur mit ausgeprägter Ablagerung von Bestandteilen der extrazellulären Matrix wie Kollagen im Interstitium und den Alveolen.²⁴

Das Gleichgewicht zwischen protektiven und autoaggressiven Mechanismen der Immunantwort und Gerinnungskaskade entscheidet, ob eine Resolution der pulmonalen Schädigung mit Restitution der alveolokapillären Einheit oder eine Progredienz der Erkrankung, gekennzeichnet durch pulmonale Fibrose, Zerstörung der pulmonalen Gefäßarchitektur sowie Multiorganversagen, stattfindet.^{29, 36}

1.4.1 Kollagen und Prokollagen

Kollagen ist ein wichtiger Bestandteil der extrazellulären Matrix und entscheidend für die biomechanischen Eigenschaften der Alveolarwand.³⁷ Die viskoelastischen Eigenschaften der Lunge und Widerstandsfähigkeit gegenüber mechanischem Stress wird maßgeblich durch die Anordnung der Kollagenfasern bestimmt.³⁷ Kollagen I und Kollagen III entstehen aus dem Vorläufermolekül Prokollagen, welches an beiden Seitenketten Propeptide enthält.³⁸

In der fibroproliferativen Phase des akuten Lungenversagens wird durch expandierenden Fibroblasten vermehrt Prokollagen synthetisiert und nach erfolgter Prozessierung als Kollagenfibrillen in der extrazellulären Matrix der Lunge abgelagert.^{24, 39} Das Ausmaß der Kollagenablagerung wird dabei durch den Grad der Schädigung der alveolokapillären Einheit sowie den inflammatorischen Stimulus bestimmt.^{40, 41} Die während der Kollagenablagerung durch Endopeptidasen von Prokollagen abgespaltenen N- bzw. C-terminalen Propeptide werden freigesetzt und können detektiert werden.⁴² Die Propeptide sind als Marker der angestoßenen Kollagensynthese bei Reparaturprozessen im Gewebe etabliert.⁴³⁻⁴⁶

Prokollagen III wird dabei vor allem in der Frühphase des akuten Lungenversagens synthetisiert, während Prokollagen I dem späteren Verlauf der Erkrankung zuzuordnen ist.⁴¹

Bei Patienten, die aufgrund eines akuten Lungenversagens verstarben, konnte eine erhöhte Konzentration von N-terminalem Prokollagen III-Peptid (PIIINP) im Blut und in der bronchoalveolären Lavage (BAL) gemessen werden.^{30, 47-50} PIIINP war bereits in den ersten 72

Stunden des akuten Lungenversagens als Zeichen der angestoßenen Kollagensynthese in erhöhter Konzentration detektierbar.^{30, 50-53} Insbesondere eine bereits in der Frühphase des akuten Lungenversagens signifikant erhöhte PIIINP-Konzentration in der BAL war mit einer hohen Mortalität assoziiert.^{30, 50-53}

In einer Studie zur diagnostischen Wertigkeit von PIIINP konnten Patienten mit akutem Lungenversagen, die eine histologisch gesicherte pulmonale Fibroproliferation aufwiesen, anhand der PIIINP-Konzentration identifiziert werden.⁵⁴ Die Wertigkeit von PIIINP als Marker der pulmonalen Fibroproliferation konnte zuvor bereits in experimentellen Modellen der Lungenfibrose und bei idiopathischen Lungenerkrankungen gezeigt werden.⁵⁵⁻⁵⁷

Tierexperimentell wurde auch eine erhöhte Prokollagen III-Genexpression bei Ausübung von mechanischem Stress auf die Lunge nachgewiesen.^{58, 59} Die Beatmung atelektatischer Lungensareale und Applikation hoher Beatmungsdrücke führt ebenfalls zu einer verstärkten Genexpression.⁶⁰⁻⁶³ Bisher nur in der BAL nachgewiesen werden konnte eine inverse Abhängigkeit der PIIINP-Konzentration und der statischen Compliance des respiratorischen Systems (C_{Rs}).⁶⁴

1.4.2 Ventilator-induzierte-Lungenschädigung

Die zur Behandlung des akuten Lungenversagens notwendige maschinelle Beatmung kann den Verlauf der Erkrankung durch Entwicklung einer Ventilator-induzierten Lungenschädigung (VILI) protrahieren oder die initiale pulmonale Schädigung weiter aggravieren.⁶⁵ Die durch physikalische Kräfte ausgelöste Ventilator-induzierte-Lungenschädigung kann neben einer physikalischen Schädigung auch zu einer biologischen Schädigung der Lunge und weiterer Organsysteme führen.⁶⁵

1.4.2.1 Barotrauma und Volutrauma

Die durch maschinelle Beatmung auf das Lungenparenchym übertragene mechanische Energie führt zu einer Dehnung der Lungenstrukturen und wird als „stress“ bezeichnet.⁶⁶ Die Dehnung der Lungenstrukturen wird durch den transpulmonalen Druck definiert, der sich aus der Differenz zwischen Atemwegsdruck und Pleuradruck ergibt. Da der transpulmonale Druck das klinische Äquivalent für den applizierten „stress“ ist, führt ein hoher Atemwegsdruck nicht per se zu einer unphysiologischen Dehnung der Lungenstrukturen, sondern ist immer

unter Beachtung des pleuralen Drucks zu bewerten.⁶⁵ Der Begriff Barotrauma beschreibt daher eine durch regionale Überdehnung ausgelöste Schädigung des Lungenparenchyms bis hin zur Ruptur von alveolären Strukturen, ist jedoch nicht mit hohen Atemwegsdrücken gleichzusetzen.⁶⁵ Die während maschineller Beatmung auf Lungenstrukturen übertragene mechanische Energie wird durch das Tidalvolumen (V_T) vermittelt.⁶⁶ Die Volumenänderung (ΔV) im Atemzyklus in Relation zur funktionellen Residualkapazität der Lunge (FRC) wird als „strain“ bezeichnet und entspricht der tidalen Elongation der elastischen Lungenstrukturen aus der Ruheposition.⁶⁶ Ein unphysiologisch hoher auf das Lungenparenchym übertragener „strain“ wird als Volutrauma bezeichnet.

Die Konzepte von „stress“ und „strain“ sind über folgende Beziehung miteinander verbunden^{66, 67}:

$$\text{strain} = (\Delta V / \text{FRC})$$

$$\text{stress} = k \times \text{strain}$$

Die Variable k beschreibt die spezifische Elastance der Lunge und entspricht dem transpulmonalen Druck, bei dem sich das Lungenvolumen im Atemzyklus verdoppelt.⁶⁶ Die spezifische Elastance der belüfteten Lunge ist selbst bei Patienten mit schwerem akuten Lungenversagen in der frühen Erkrankungsphase nahezu normal.^{68, 69} Die Applikation von PEEP kann den „stress“ und „strain“ auf zwei mögliche Arten beeinflussen.⁶⁶ Zum einen ist bei einer bereits rekrutierten Lunge eine durch den PEEP induzierte Überdehnung der Lunge mit Zunahme des „stress“ und „strain“ möglich, andererseits kann ein adäquater PEEP durch Rekrutierung das endexpiratorische Lungenvolumen erhöhen und damit den „stress“ und „strain“ reduzieren. Das endexpiratorische Lungenvolumen beschreibt die durch Applikation von PEEP modifizierte funktionelle Residualkapazität unter maschineller Beatmung. Der Einfluss des PEEP auf „stress“ und „strain“ hängt damit entscheidend vom Rekrutierungspotential der Lunge ab.⁶⁶

Aus der oben beschriebenen Abhängigkeit von „stress“ und „strain“ und der annähernd normalen spezifischen Elastance der Lunge auch bei Patienten mit akutem Lungenversagen geht hervor, dass das Risiko für eine Ventilator-induzierte-Lungenschädigung maßgeblich durch das endexpiratorische Lungenvolumen bestimmt wird.

Seit Einführung der Computertomographie (CT) ist nachweisbar, dass bei akutem Lungenversagen anhand des Gasgehaltes in der Lunge zwischen zwei Regionen unterschieden werden kann.⁶⁶ Im ventralen Bereich entsteht eine Region belüfteter Lungenareale, die für den verbleibenden Gasaustausch verantwortlich ist und aufgrund ihrer geringen Größe als „baby lung“ bezeichnet wird.⁶⁶ Schwerkraftabhängig entsteht im dorsalen Bereich der Lunge eine Region, die durch das hohe Gewicht der pathologisch veränderten Lunge sowie thorakaler Strukturen weitestgehend konsolidiert und dys- bis atelektatisch ist.^{70, 71} Ursache ist das von ventral nach dorsal zunehmende Gewicht der ödematösen Lunge mit einem von ventral nach dorsal zunehmenden pleuralen Druck. Der als Folge entstehende negative transpulmonale Druck führt zu den typischen Veränderungen in den dorsalen Lungenregionen bei Patienten mit akutem Lungenversagen.^{72, 73}

Da die „baby lung“ den endexpiratorisch belüfteten Lungenarealen entspricht, ist die Größe der „baby lung“ entscheidend für den durch maschinelle Beatmung ausgelösten „stress“ und „strain“ und das damit verbundene Risiko einer Ventilator-induzierten-Lungenschädigung.^{66, 74} Aufgrund der beschriebenen Abhängigkeit gilt, je kleiner die „baby lung“, desto höher der beatmungsassoziierte „stress“ und „strain“ bei Applikation eines konstanten V_T .

1.4.2.2 Atelektrauma

Die zyklische endinspiratorische Rekrutierung von atelektatischen Lungenregionen durch Applikation des V_T mit folgendem endexpiratorischen Kollaps ist ein weiterer Mechanismus, der zur Entstehung einer Ventilator-induzierten-Lungenschädigung beiträgt und als Atelektrauma bezeichnet wird.⁷⁵⁻⁷⁷ Neben der Entstehung von pathologischen Scherkräften führt das Atelektrauma zu einer Dysfunktion des Surfactant.^{32, 75, 77} Infolge der dadurch erhöhten Oberflächenspannung in den Alveolen wird erneut ein Atelektrauma begünstigt.³² Die Schädigung der Lunge im Rahmen des Atelektraumas wird insbesondere in den Grenzbereichen zwischen belüfteten und atelektatischen Lungenarealen durch Unterschiede in der Elastizität potenziert.^{78, 79}

1.4.2.3 Biotrauma

Die Ventilator-induzierte-Lungenschädigung führt neben der lokoregionären Schädigung am Lungenparenchym durch physikalische Kräfte auch zur Freisetzung von Inflammationsmediatoren sowie Translokation von Bakterien und Lipopolysacchariden in die systemische Zirkulation.⁸⁰⁻⁸² Die damit verbundene Schädigung wird als Biotrauma bezeichnet.^{76, 83} Das Biotrauma ist neben den physikalischen Faktoren ein Mechanismus, der zur Entwicklung einer pulmonalen Fibrose führt.⁸⁴ Zusätzlich ist durch die systemische Freisetzung von Inflammationsmediatoren eine Schädigung weiterer Organe mit Entwicklung eines Multiorganversagens und letalem Ausgang möglich.^{85, 86}

1.5 Klinik des akuten Lungenversagens

Das akute Lungenversagen ist charakterisiert durch eine akut auftretende, diffus-inflammatorische Lungenschädigung mit erhöhter pulmonaler Gefäßpermeabilität, erhöhtem Lungengewicht und Atelektasen.^{3, 87} Klinisches Korrelat der pathophysiologischen Veränderungen ist eine schwerwiegende Störung des pulmonalen Gasaustauschs mit Hypoxämie und Hyperkapnie. Die Ursache der Gasaustauschstörung bei Patienten mit akutem Lungenversagen ist eine gestörte alveoläre Ventilations-Perfusions-Beziehung.⁸⁸ Durch die ausgeprägte Konsolidierung mit Entstehung dys- bzw. atelektatischer Lungenareale kommt es zu Hypoxämie infolge des erhöhten Rechts-Links-Shunts. Die durch den Rechts-Links-Shunt verursachte Hypoxämie kann durch Erhöhung der inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) häufig nur inadäquat kompensiert werden. Das akute Lungenversagen wird anhand des PaO_2/FiO_2 Quotienten in drei Schweregrade eingeteilt (**Tabelle 1**).³

Ursache der Kohlenstoffdioxid-Eliminationsstörung bei Patienten mit akutem Lungenversagen ist die erhöhte Ventilation von nicht- oder unzureichend perfundierten Lungenarealen (Totraumventilation), unter anderem durch Mikrothrombosierung im Bereich der pulmonalen Kapillaren.^{88, 89} Infolge der erhöhten rechtsventrikulären Nachlast durch Vasokonstriktion im Bereich der pulmonalen Zirkulation, Mikrothrombosierung und maschinelle Beatmung ist die Entstehung eines akuten Cor pulmonale mit Rechtsherzversagen eine häufig auftretende Komplikation des akuten Lungenversagens.^{90, 91}

Die Alteration der Atemmechanik bei Patienten mit akutem Lungenversagen wird wesentlich durch das infolge der ausgeprägten Konsolidierung signifikant reduzierte endexpiratorische Lungenvolumen beeinflusst.^{66, 74} Da die Compliance der Lunge wesentlich vom endexpiratorischen Volumen abhängt, ist sie bei Patienten mit akutem Lungenversagen charakteristischerweise deutlich vermindert.^{66, 74}

Radiologisch zeigen sich bei Patienten mit akutem Lungenversagen bilaterale Infiltrate als Zeichen einer infolge der erhöhten Gefäßpermeabilität ausgeprägten Konsolidierung.^{3, 87}

Der klinische Verlauf des akuten Lungenversagens hängt entscheidend davon ab, ob eine Resolution der pulmonalen Schädigung mit Restitution der alveolokapillären Einheit erreicht wird oder das akute Lungenversagen durch einen persistierenden inflammatorischen Stimulus weiter progredient ist.^{24, 29, 35} Die dadurch ausgelöste pathologische fibroproliferative Reaktion führt zur Ausbildung einer pulmonalen Fibrose, welche mit persistierender Hypoxämie, Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung, Multiorganversagen und schlechtem Outcome assoziiert ist.⁹²⁻⁹⁴

1.6 Therapie des akuten Lungenversagens

1.6.1 Behandlung der Grunderkrankung

Grundlage der Behandlung des akuten Lungenversagens ist eine kausale Therapie der zur pulmonalen Schädigung führenden Pathologie.²⁴ Ein durch infektiöse Pathogene ausgelöstes akutes Lungenversagen im Rahmen einer Pneumonie oder Sepsis erfordert eine am auslösenden Pathogen orientierte antimikrobielle Therapie.⁹⁵ Bei Vorliegen eines septischen Krankheitsbildes ist die leitliniengerechte Therapie der Sepsis von entscheidender Bedeutung.^{95, 96} Bei Affektion der Niere im Rahmen einer systemischen Infektion mit Entstehung eines septischen Nierenversagens sollte ein Nierenersatzverfahren eingeleitet werden.⁹⁵ Ein Nierenersatzverfahren kann neben der Elimination harnpflichtiger Substanzen zur Verbesserung der pulmonalen Funktion durch Volumenentzug und Negativbilanzierung beitragen.⁹⁷

1.6.2 Maschinelle Beatmung

Maschinelle Beatmung ist ein zentraler Bestandteil der Therapie des akuten Lungenversagens bei Vorliegen einer schweren Störung des Gasaustauschs.³ Ziel der Beatmungstherapie beim schweren akuten Lungenversagen ist die Gewährleistung eines adäquaten Gasaustauschs zur Sicherstellung der Gewebeoxygenierung bei gleichzeitiger Vermeidung einer beatmungsassoziierten Aggravation der pulmonalen Schädigung.⁶⁵ Die Verwendung einer lungenprotektiven Beatmungsstrategie kann das Risiko einer Ventilator-induzierten-Lungenschädigung bis zur Resolution der pulmonalen Pathologie minimieren. Zentrales Element einer lungenprotektiven Beatmungsstrategie ist die Begrenzung des applizierten V_T auf maximal 6 ml/kg ideales Körpergewicht (iKG) zur Reduktion des „strain“ und Minimierung eines möglichen Volutraumas.⁹⁸⁻¹⁰² Eine weitere Reduktion des V_T bis auf 4 ml/kg iKG kann bei inspiratorischen Plateaudrücken größer 30 cmH₂O sinnvoll sein.¹⁰³

Die Einstellung des V_T anhand des iKG wird der Heterogenität der Lungenmechanik von Patienten mit akutem Lungenversagen möglicherweise nicht gerecht, da auch bei Limitierung des V_T auf maximal 6 ml/kg iKG und inspiratorischem Plateaudruck von maximal 30 cmH₂O bei einem Teil des Patientenkollektivs eine tidale Hyperinflation auftritt.¹⁰⁴ Insbesondere Patienten mit ausgeprägter Konsolidierung und geringem verbleibenden endexpiratorischen Lungenvolumen sind über den beschriebenen Mechanismus des „strain“ einem hohen Risiko für ein Volutrauma und damit Entwicklung einer Ventilator-induzierte-Lungenschädigung ausgesetzt.^{66, 74} Andererseits kann die Begrenzung des inspiratorischen Plateaudrucks auf 30 cmH₂O bei Patienten mit verminderter Compliance der Thoraxwand zu einer von der Lungenmechanik unabhängigen Reduktion des applizierten V_T mit unzureichendem Atemminutenvolumen führen.¹⁰⁵

Die Verwendung eines adäquaten PEEP ist ein weiterer wichtiger Bestandteil einer lungenprotektiven Beatmungsstrategie zur Vermeidung einer Ventilator-induzierten-Lungenschädigung.^{65, 106} Neben der Reduktion eines Atelektraumas führt die Applikation von PEEP zu einer Verbesserung der Oxygenierung durch Reduktion des intrapulmonalen Shunts aufgrund der Rekrutierung von dys- und atelektatischen Lungenarealen.^{75, 107-109} Die mit der Rekrutierung verbundene Erhöhung des endexpiratorischen Volumens reduziert den pulmonal applizierten „strain“ und verbessert die pulmonale Compliance.^{66, 110}

Den protektiven, durch PEEP vermittelten Effekten stehen jedoch auch potenziell schädliche Effekte gegenüber. Durch die Erhöhung des intrathorakalen Drucks und der damit verbunde-

nen Reduktion des Gradienten für den venösen Rückfluss kann eine Erhöhung des PEEP mit dem Abfall des Herzzeitvolumens assoziiert sein.^{111, 112} Die rechtsventrikuläre Funktion wird durch den Effekt von PEEP auf den pulmonalarteriellen Druck und damit die rechtsventrikuläre Nachlast moduliert. Eine Erhöhung des PEEP kann zu einer Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast führen.¹¹³ Wenn durch die Applikation von PEEP jedoch atelektatische Lungenareale rekrutiert werden können, führt dies durch Reduktion des pulmonalarteriellen Drucks zu einer verminderten rechtsventrikulären Nachlast.¹¹⁴ Die Beziehung zwischen PEEP und rechtsventrikulärer Funktion wird außerdem durch den Volumenstatus des Patienten beeinflusst.¹¹⁵

Bei geringem Anteil rekrutierbarer Lungenareale oder unzureichender Rekrutierung atelektatischer Lungenareale ist durch die Applikation von PEEP auch eine Überblähung von belüfteten Arealen mit durch erhöhten „stress“ vermitteltem Baro- bzw. Volutrauma möglich.^{106, 116, 117} Die Anwendung eines hohen PEEP in Verbindung mit Rekrutierungsmanövern kann ebenfalls zu potenziell schädlichen Effekten mit erhöhter Letalität führen.¹¹⁸

1.6.2.1 Individualisierung der Beatmung

Da auch bei Verwendung einer in der aktuellen Literatur als lungenprotektiv bezeichneten Beatmungsstrategie ein Teil der Patienten einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Ventilator-induzierten-Lungenschädigung ausgesetzt ist, sollte eine individuelle Einstellung der Beatmung erfolgen.¹¹⁹ Aufgrund der heterogenen Atemmechanik bei Patienten mit akutem Lungenversagen kann trotz Limitierung des V_T auf 6 ml/kg iKG und inspiratorischem Plateaudruck von maximal 30 cmH₂O eine Ventilator-induzierte-Lungenschädigung auftreten.^{67, 104, 120, 121} Auch die beschriebenen protektiven Effekte von PEEP werden entscheidend durch das Rekrutierungspotenzial der Lunge vermittelt und sind bei jedem Patienten mit akutem Lungenversagen individuell zu beurteilen.¹²²⁻¹²⁴ Die individuelle Titration der maschinellen Beatmung zielt auf eine Reduktion des „Driving pressures“ ($P_{D_{riv}}$) ab, welcher sich aus dem Verhältnis von V_T und C_{Rs} ergibt ($P_{D_{riv}} = V_T / C_{Rs}$).¹²⁵ Die Höhe des sich aus individueller Atemmechanik, V_T und PEEP ergebenden $P_{D_{riv}}$ korreliert eng mit der Letalität des akuten Lungenversagens.^{125, 126} Eine Minimierung des $P_{D_{riv}}$ kann durch Reduktion des V_T oder Erhöhung der C_{Rs} durch Applikation eines adäquaten PEEPs erreicht werden. Eine Erhöhung des PEEP führt nur dann zu einer Reduktion des $P_{D_{riv}}$, wenn dadurch eine Verbesserung der C_{Rs} durch Rekrutierung atelektatischer Lungenareale erzielt wird.

1.6.3 Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung

1.6.3.1 Prinzip

Die venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (VV-ECMO) ist ein Organersatzverfahren zur Sicherstellung des Gasaustauschs und Reduktion der Beatmungsinvasivität bei Patienten mit schwerem akuten Lungenversagen.¹²⁷⁻¹³⁰ Ziel des extrakorporalen Gasaustauschverfahrens ist die Oxygenierung des Blutes zur Sicherstellung einer adäquaten Gewebeatmung sowie die Elimination von Kohlenstoffdioxid (CO₂).^{127, 129} Dabei kann der extrakorporale Gasaustausch die Lungenfunktion abhängig von der Affektion der Lunge partiell bis vollständig ersetzen. Durch den Einsatz von VV-ECMO kann die Beatmungsinvasivität deutlich reduziert und eine „ultra-protektive“ Beatmung ermöglicht werden.^{103, 127, 131, 132}

Über eine großlumige venöse Kanüle wird, angetrieben durch eine Pumpe, Blut aus dem venösen System drainiert und einem Oxygenator zugeführt. Nach Gasaustausch innerhalb des Oxygenators wird das Blut über eine Rückführkanüle ins venöse System reinfundiert.¹²⁹

1.6.3.2 Indikationen

VV-ECMO ist eine mögliche Therapieoption bei Patienten mit schwerwiegender Alteration des pulmonalen Gasaustauschs, wenn eine adäquate Oxygenierung und CO₂-Elimination unter lungenprotektiver Beatmung nicht gewährleistet ist.¹²⁷ Eine weitere Indikation für den Einsatz von VV-ECMO ist die dadurch mögliche „ultra-protektive“ Beatmung mit deutlich verminderter Invasivität gegenüber der konventionellen Respiratortherapie zur Minimierung einer Ventilator-induzierten-Lungenschädigung.^{103, 131-133}

1.6.3.3 Aufbau

Die Anforderungen an Material und Personal sowie das Vorgehen zur Durchführung der VV-ECMO sind in den aktuellen Leitlinien der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) dargestellt.¹³⁴

Die Kanülierung zur Durchführung der VV-ECMO erfolgt perkutan in Seldinger-Technik unter sonographischer Kontrolle. Dazu wird bei der femoro-jugulären Kanülierungsstrategie eine venöse Drainagekanüle (23 - 31 French) über die Vena (V.) femoralis in der V. cava inferior an der Grenze zum rechten Vorhof platziert. Eine venöse Rückführkanüle kommt über die rechte V. jugularis interna in der V. cava superior zu liegen. Die Wahl der Kanülengröße

und Platzierung der eingebrachten Kanülen wird mit dem Ziel eines zur Oxygenierung ausreichenden Blutflusses bei gleichzeitig minimaler Rezirkulation oxygenierten Blutes zurück in das System durchgeführt. VV-ECMO bei Patienten mit akutem Lungenversagen erfordert Komponenten, die eine Flussrate von mindestens 5 Litern pro Minute durch die extrakorporale Zirkulation gewährleisten können. Die Drainage aus der V. cava inferior wird angetrieben durch eine Pumpe, die je nach gewählter Drehzahl einen bestimmten Fluss durch das extrakorporale System generiert. Einflussfaktoren auf den Fluss durch das System bei gegebener Drehzahl sind der Volumenstatus des Patienten, Größe und Länge der Schläuche und Kanülen, Positionierung der Kanülen im venösen System sowie der Widerstand des Oxygenators.^{134, 135} Das drainierte venöse Blut gelangt über die Pumpe in den Oxygenator. Dieser ist aufgebaut aus zwei Kompartimenten, die durch eine semipermeable Membran getrennt werden. Das über die Pumpe dem Oxygenator zugeführte desoxygenierte Blut aus der venösen Drainagekanüle durchfließt das Blut-Kompartiment des Oxygenators und wird über die venöse Rückführkanüle in die systemische Zirkulation reinfundiert (**Abbildung 2**).

Das Gas-Kompartiment des Oxygenators erhält über eine externe Sauerstoffversorgung einen bestimmten Sauerstoffzufluss pro Minute, bezeichnet als Gasfluss durch den Oxygenator. Abhängig vom gewählten Sauerstoffzufluss ändert sich die Zusammensetzung des Gas-Kompartiments. Über die semipermeable Membran des Oxygenators findet der Gasaustausch des extrakorporalen Systems durch Diffusion statt. Nach Oxygenierung und CO₂-Elimination während der Passage des Oxygenators wird das Blut über die venöse Kanüle in die systemische Zirkulation reinfundiert.

Durch technologische Fortschritte bei den verwendeten Komponenten, unter anderem die Entwicklung von speziellen Oberflächenbeschichtungen, Zentrifugalpumpen und Polymethylpenten-Membranen, konnte die technisch bedingte Komplikationsrate in den letzten Jahren zunehmend reduziert werden.¹³⁴⁻¹³⁶

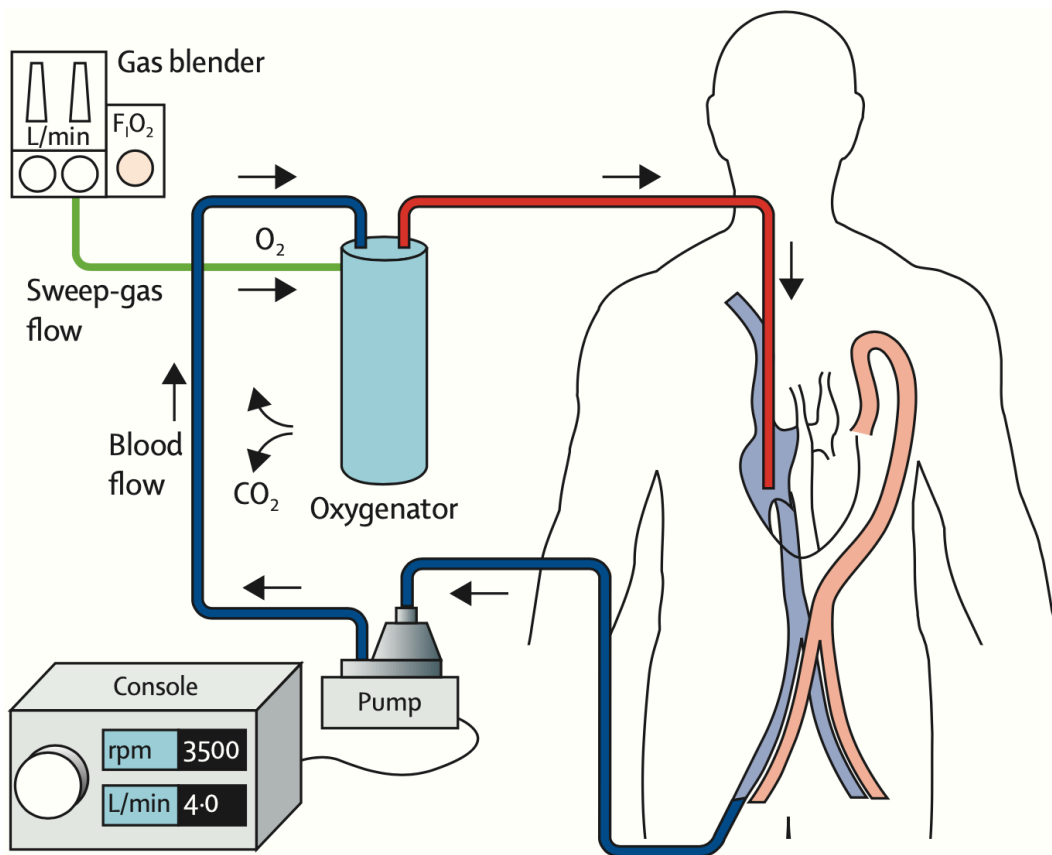


Abbildung 2: Aufbau der veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung (nach Del Sorbo et al.¹³⁷), Gas blender: Gasmischer, L/min: Liter pro Minute, FiO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion, O₂: Sauerstoff, CO₂: Kohlendstoffdioxid, Sweep-gas flow: Gasfluss durch den Oxygenator, Blood flow: Blutfluss, Pump: Pumpe, Console: Konsole, rpm: Umdrehungen pro Minute

1.6.3.4 Physiologie der extrakorporalen Zirkulation

Der Gasaustausch durch die VV-ECMO wird durch zwei Faktoren bestimmt. Die Oxygenierung, gemessen am generierten Sauerstoffpartialdruck im arteriellen System (PaO₂), korreliert linear mit der Flussrate durch das extrakorporale System und der Sauerstoffsättigung im drainierten venösen Blut.^{127, 129, 134, 135} Weitere Einflussfaktoren auf die Oxygenierungsleistung sind die Hämoglobin-Konzentration im Blut und die Eigenschaften der Oxygenatormembran. Das Ausmaß der extrakorporalen CO₂-Elimination wird vor allem durch den gewählten Gasfluss durch den Oxygenator gesteuert und kann durch Erhöhung des Frischgasflusses gesteigert werden.^{127, 129, 134, 135} Weniger relevante Faktoren der CO₂-Elimination sind die Flussrate, der Kohlendstoffdioxidpartialdruck des drainierten Blutes und die Eigenschaften der Oxygenatormembran.

Aufgrund der Dissoziationseigenschaften und hohen Blutlöslichkeit von Kohlenstoffdioxid ist eine ausreichende Elimination aus dem Blut bereits bei Flussraten von 1 bis 2 l/min durch das extrakorporale System möglich.^{129, 135, 137}

Die Oxygenierung des arteriellen Blutes unter VV-ECMO hängt neben den genannten Einflussfaktoren auch entscheidend vom Verhältnis aus extrakorporalem Blutfluss und Herzzeitvolumen des Patienten ab.^{127, 135, 137} Je größer das Verhältnis des extrakorporalen Blutflusses zum Herzzeitvolumen, desto höher die erzielte arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂). Um unter Beibehaltung einer lungenprotektiven Beatmung eine SaO₂ größer 90% zu erreichen, ist in der Regel ein Quotient größer 0,6 nötig.¹³⁸

Die durch VV-ECMO erzielte Oxygenierung des arteriellen Blutes wird außerdem durch eine mögliche Rezirkulation von Blut aus der venösen Rückführkanüle in die venöse Drainagekanüle reduziert.^{127, 135, 137} Rezirkulierendes Blut durch das extrakorporale System trägt nicht zur Oxygenierung des arteriellen Blutes bei und kann bei hohem Anteil am gesamten extrakorporalen Blutfluss zu einer inadäquaten Oxygenierungsleistung führen. Durch Repositionierung der venösen Kanülen, Erhöhung des intravasalen Volumens und Erhöhung des Quotienten aus extrakorporalem Blutfluss und Herzzeitvolumen kann eine Rezirkulation vermindert werden.^{134, 137}

1.6.3.5 Beatmung unter veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung

Die optimalen Einstellungen der maschinellen Beatmung unter VV-ECMO bei Patienten mit akutem Lungenversagen sind unklar.^{127, 129, 132, 139-141}

Ziel der Therapie mit einem extrakorporalen Gasaustauschverfahren ist die Sicherstellung der Gewebeoxygenierung bei gleichzeitiger Vermeidung einer Ventilator-induzierten Lungenschädigung.^{129, 135} Bereits vor Jahrzehnten zeigte das Konzept einer deutlichen Reduktion der Beatmungsinvasivität im Sinne eines „lung rest“ durch extrakorporalen Gasaustausch vielversprechende Ergebnisse.¹⁴² Trotz Fehlen von evidenzbasierten Leitlinien zur maschinellen Beatmung während VV-ECMO wird international flächendeckend eine „ultra-protektive“ Beatmung angestrebt.^{132, 141, 143} Ziel der „ultra-protektiven“ Beatmung ist eine Reduktion der Beatmungsinvasivität zur Vermeidung einer Ventilator-induzierten-Lungenschädigung.⁶⁵ Durch Minimierung des V_T, der AF sowie der inspiratorischen Beatmungsdrücke kann die Beatmungsinvasivität während VV-ECMO reduziert werden.^{125, 131}

1.7 Fragestellung

Die physiologische Reparatur der alveolären Strukturen ohne pathologische Fibroproliferation ist ein kritischer Punkt in der Resolution des akuten Lungenversagens.^{24, 29, 33, 34} Aus bisher publizierten Daten geht hervor, dass Prokollagen-Spaltprodukte Marker für eine pulmonale Fibroproliferation sein können und bei Verstorbenen mit akutem Lungenversagen erhöht nachweisbar sind.^{30, 54, 144}

Insbesondere bei Patienten mit schwerem akutem Lungenversagen, welches die Therapie mit VV-ECMO erfordert, könnte eine frühe Detektion einer pathologischen Fibroproliferation zur Anpassung des therapeutischen Vorgehens und Einschätzung der Prognose relevant sein. Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der prognostischen Wertigkeit von Prokollagen-Spaltprodukten als Marker im Serum bei Patienten mit akutem Lungenversagen und VV-ECMO.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende prospektive Kohortenstudie untersuchte Patienten, die im Zeitraum von August 2017 bis August 2018 in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Universitätsmedizin Mannheim aufgrund eines schweren akuten Lungenversagens mit VV-ECMO therapiert wurden.

Das positive Ethikvotum der Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg lag zu Studienbeginn vor (Aktenzeichen 2016-601N-MA). Die Studie wurde beim deutschen Studienregister angezeigt (DRKS-ID DRKS00013967).

Voraussetzung zum Einschluss in die Studie war die schriftliche Einverständniserklärung durch den gesetzlichen Betreuer nach ausführlicher Aufklärung über Methoden und Ziele der Studie sowie Behandlung der erhobenen Daten hinsichtlich Anonymisierung und Datenschutz. Eine Einverständniserklärung durch den Patienten selbst war aufgrund der Erkrankungsschwere nicht möglich.

Einschlusskriterien der durchgeführten Studie waren das Vorliegen eines schweren akuten Lungenversagens nach der Berlin-Definition³ sowie die Therapie mit VV-ECMO.

Absolutes Ausschlusskriterium war die Ablehnung einer Studienteilnahme durch den gesetzlichen Betreuer des Patienten. Von einer Studienteilnahme ausgeschlossen wurden Patienten, die mit einer veno-arteriellen oder veno-arteriell-venösen ECMO therapiert oder mit einer Doppellumen-Kanüle kanüliert wurden. Weitere Ausschlusskriterien waren Alter unter 18 Jahre, Schwangerschaft, Endstadien eines chronischen Organversagens sowie nicht-pulmonale fibrosierende Erkrankungen, die zu einer Interaktion mit der pulmonalen Prokollagen-Freisetzung führen. Eine Dauermedikation oder eine sich aus dem vorliegenden Krankheitsbild ergebende Notwendigkeit einer Therapie mit Glucocorticoiden führte aufgrund der möglichen Beeinflussung der Prokollagen-Freisetzung zum Studienausschluss.

2.2 Behandlung des akuten Lungenversagens

2.2.1 Maschinelle Beatmung

Nach Studienbeginn und Etablierung der VV-ECMO wurde eine „ultra-protektive“ Beatmungsstrategie im Volumen-kontrollierten Modus eingeleitet (Respirator CareScape R860, Firma GE Healthcare, Chicago, USA). Dazu wurde das applizierte V_T auf 2,5 bis 4 ml/kg iKG reduziert. Das iKG wurde auf Grundlage der Körpergröße und abhängig vom Geschlecht anhand folgender Formeln berechnet:

$$\text{ideales Körpergewicht (iKG) Frau} = 45,5 + 0,91 * (\text{Größe in cm} - 152,4)$$

$$\text{ideales Körpergewicht (iKG) Mann} = 50 + 0,91 * (\text{Größe in cm} - 152,4)$$

Ziel der Reduktion des V_T war eine Anpassung an die pulmonale Compliance zur Reduktion der generierten Beatmungsdrücke.

Die Einstellung des individuellen PEEP erfolgte standardisiert nach einer Titration anhand der C_{RS} . Ziel war eine optimale C_{RS} und damit Minimierung des P_{Driv} . Nach ausreichender Sedierung und vollständiger neuromuskulärer Blockade erfolgte die Titration des individuellen optimalen PEEP nach einem standardisierten Vorgehen. Im Volumen-kontrollierten Beatmungsmodus mit einem V_T von 6 ml/kg iKG, einer AF von 12/min, einem Verhältnis aus Inspirationszeit und Expirationszeit (I:E-Verhältnis) von 1:1 und einer FiO_2 von 0,5 erfolgte eine alveoläre Rekrutierung, beginnend mit einem PEEP von 20 cmH₂O. Nach jeweils 2 Minuten Beatmung wurde der PEEP in Schritten von 5 cmH₂O auf einen PEEP von 35 cmH₂O gesteigert und für 2 Minuten beibehalten. Im Anschluss an die alveoläre Rekrutierung erfolgte eine schrittweise Reduktion des PEEP um 2 cmH₂O, beginnend bei 26 cmH₂O, nach jeweils 2 Minuten Beatmung. Nach Erreichen einer optimalen C_{RS} erfolgte eine erneute alveoläre Rekrutierung mit einem PEEP von 35 cmH₂O für 2 Minuten. Der anhand der PEEP Titration identifizierte PEEP mit optimaler C_{RS} wurde im Anschluss für die weitere Beatmung eingestellt. Der Einstellung des PEEP wurde im Therapieverlauf regelmäßig fachärztlich evaluiert und gegebenenfalls angepasst.

Für die Beatmung wurde eine FiO_2 zwischen 0,3 und 0,4 gewählt. Die Oxygenierung wurde primär durch die VV-ECMO gesteuert mit dem Ziel, eine SaO_2 über 90% bzw. einen PaO_2 von 65 bis 90 mmHg zu erzielen.

Das I:E-Verhältnis wurde zwischen 1:2 und 1:2,5 gewählt, um eine vollständige Expiration zu ermöglichen. Die AF wurde zu Beginn der Therapie auf 10 bis 12 Atemzüge pro Minute eingestellt.

Bei Patienten mit anhaltender hämodynamischer Stabilität und erzielter Negativbilanz über mindestens 24 Stunden wurde durch den verantwortlichen Facharzt eine Konversion in einen assistierten Beatmungsmodus evaluiert. Bei erfüllten Voraussetzungen wurde die neuromuskuläre Relaxation beendet, die Sedierungstiefe reduziert und der Patient in einen assistierten Beatmungsmodus mit lungenprotektiven Beatmungseinstellungen überführt.

2.2.2 Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung

Die Durchführung der VV-ECMO in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universitätsmedizin Mannheim orientierte sich an den aktuellen Leitlinien der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO).¹³⁴ Die Kanülierung zur Durchführung der VV-ECMO erfolgte perkutan in Seldinger-Technik mit Platzierung einer venösen Drainagekanüle über die V. femoralis in der V. cava inferior an der Grenze zum rechten Vorhof und einer venösen Rückführkanüle über die V. jugularis interna in der V. cava superior. Die Platzierung der eingebrachten Kanülen wurde mit dem Ziel eines zur Oxygenierung ausreichenden Blutflusses bei gleichzeitig minimaler Rezirkulation von oxygeniertem Blut zurück in das extrakorporale System durchgeführt.

In der vorliegenden Studie wurde die Zentrifugalpumpe „CentriMag Blood Pump 201-90010“ des Herstellers Thoratec Corporation (Pleasanton, USA) verwendet. Als Oxygenator des extrakorporalen Systems diente der „Quadrox“-Oxygenator der Firma Maquet Getinge Group (Rastatt, Deutschland). Die Parameter der VV-ECMO wurden mit der „CentriMag 2nd generation primary console“ des Herstellers Thoratec Corporation (Pleasanton, USA) eingestellt.

Die Unterstützung der Oxygenierung und CO₂-Elimination durch das extrakorporale System erfolgte adaptiert an serielle arterielle Blutgasanalysen. Oxygenierungsziel war ein PaO₂ zwischen 65 und 90 mmHg bzw. eine SaO₂ über 90%. Die CO₂-Elimination wurde anhand des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (PaCO₂) und pH-Werts gesteuert mit dem Ziel, einen ausgeglichenen Säure-Base-Haushalt durch einen PaCO₂ zwischen 35 und 45 mmHg zu erreichen.

Die ECMO-Entwöhnung erfolgte angepasst an die klinische Situation bei Besserung der Atemmechanik und des Gasaustauschs unter Beibehaltung einer lungenprotektiven Beatmung. Unter seriellen Blutgasanalysen erfolgte eine schrittweise Reduktion des Flusses durch das extrakorporale System unter Beachtung der oben definierten Oxygenierungsziele. Der Gasfluss durch den Oxygenator wurde ebenfalls, angepasst an den Säure-Base-Haushalt, stufenweise reduziert. Nach Erreichen einer stabilen Situation mit ausreichender Oxygenierung und kompensiertem Säure-Base-Haushalt unter lungenprotektiver Beatmung wurde die VV-ECMO-Therapie beendet und die eingebrachten Kanülen entfernt.

2.2.3 Intensivmedizinische Therapie

Zu Beginn der intensivmedizinischen Therapie erfolgte eine perfusorgesteuerte Analgosedierung, um eine tiefe Sedierung analog eines Richmond Agitation Sedation Score von -5 zu erreichen.¹⁴⁵ Als Sedativum wurde Midazolam verwendet, die analgetische Therapie erfolgte mit Sufentanil. Zur neuromuskulären Blockade wurde Cisatracurium verwendet und anhand eines neuromuskulären Monitorings gesteuert. Im Therapieverlauf wurde bei verbesserter pulmonaler Situation die Sedierung reduziert und die Muskelrelaxierung zur Spontanisierung der Beatmung beendet.

Die medikamentöse Therapie erfolgte über einen fünf-lumigen zentralen Venenkatheter (5 Lumen Indwelling Catheter, Teleflex Medical GmbH, Fellbach, Deutschland), der über die V. jugularis interna oder die V. femoralis platziert wurde (jeweils kontralateral zu den venösen Kanülen der VV-ECMO). Über einen arteriellen Thermodilutionskatheter (5F Pulsioath™, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland) in der Arteria femoralis wurden serielle arterielle Blutgasanalysen abgenommen und der arterielle Blutdruck überwacht. Durch ein mit dem Thermodilutionskatheter verbundenes PiCCO-System (PiCCOplus™, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland) zur kontinuierlichen Überwachung von Schlagvolumen, Herzzeitvolumen und Vor- bzw. Nachlastparametern anhand Thermodilution und Pulskonturanalyse wurde die medikamentöse Therapie und Volumengabe gesteuert. Aufgrund der möglichen Interaktion zwischen Thermodilution, Pulskonturanalyse und extrakorporaler Zirkulation erfolgte eine tägliche Evaluation der Hämodynamik durch transthorakale Echokardiographie.

Abhängig von der hämodynamischen Situation wurde bei nicht-volumenreagibler Hypotonie mit mittlerem arteriellem Druck < 65 mmHg eine Vasopressortherapie mit Noradrenalin eingeleitet. Dobutamin wurde bei inadäquat niedrigem Herzindex < 2,5 l/min/m² eingesetzt.

Bei klinischem Verdacht auf eine bakterielle Infektion erfolgte eine kalkulierte Antibiotikatherapie, welche bei Erregernachweis antibiogrammgerecht angepasst wurde. Im Therapieverlauf wurde die Antibiotikatherapie regelmäßig anhand klinischer Parameter, Laborparameter und mikrobiologischer Diagnostik evaluiert.

Eine systemische Antikoagulation zur Vermeidung einer Thrombenbildung innerhalb des extrakorporalen Systems wurde über einen Perfusor mit unfraktioniertem Heparin durchgeführt. Ziel war eine Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit auf das 1,2 bis 1,5 fache des Normalwertes bzw. einer Zeit zwischen 40 und 55 Sekunden.

Eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfolgte ab einer Hämoglobin-Konzentration von ≤ 7 g/dl bzw. bei Hämoglobin-Konzentrationen bis 9 g/dl und gleichzeitig vorliegenden Zeichen einer manifesten Hypoxie oder aktiven Blutung. Die Transfusion von weiteren Blutprodukten erfolgte anhand des Behandlungsstandards der anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mannheim.

2.3 Studienablauf und Datengewinnung

2.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die epidemiologischen Daten des Patientenkollektivs wurden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit Beginn der VV-ECMO-Therapie (Tag 0) bestimmt. Die Zuordnung der Ätiologie des akuten Lungenversagens erfolgte anhand der vorliegenden Befunde der laborchemischen, mikrobiologischen und bildgebenden Diagnostik. Bei eindeutigem Nachweis eines auslösenden Erregers in der mikrobiologischen Diagnostik wurde das akute Lungenversagen der entsprechenden Entität zugeordnet. Wenn trotz eindeutiger klinischer Zeichen einer Pneumonie (typische Anamnese und Klinik, typische Befunde der Bildgebung) kein Erreger identifiziert werden konnte, wurde die Ätiologie als "Pneumonie ohne Erregernachweis" eingeordnet. Wenn ein extrapulmonaler Infektfokus identifiziert werden konnte, die pulmonale Affektion sekundär eintrat und die mikrobiologische Diagnostik der Lunge ohne pathologischen Befund blieb, wurde das akute Lungenversagen als „sekundär“ klassifiziert.

2.3.2 Intensivmedizinische Scores und Behandlungsdaten

Die intensivmedizinischen Scores wurden zum Zeitpunkt der VV-ECMO-Kanülierung (Tag 0) bestimmt. Erhoben wurden der Simplified Acute Physiology Score (SAPS II), der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score, der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) Score, der Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) Score und der Predicting Death for Severe ARDS on VV-ECMO (PRESERVE) Score.¹⁴⁶⁻¹⁵⁰

Die intensivmedizinischen Behandlungsdaten wurden anhand der vorliegenden medizinischen Unterlagen im Anschluss an den Beobachtungszeitraum bestimmt. Die Dauer der maschinellen Beatmung vor Studieneinschluss wurde als Intervall zwischen endotrachealer Intubation mit Beginn der maschinellen Beatmung und Studieneinschluss mit Beginn der VV-ECMO definiert. Die Zeitdauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation beschreibt das Intervall zwischen initialer Aufnahme auf die Intensivstation und Entlassung aus der intensivmedizinischen Therapie. Als Dauer der ECMO-Therapie wurde das Intervall zwischen Beginn und Beendigung der VV-ECMO bzw. Versterben während der Therapie definiert.

2.3.3 Beatmungsparameter und Atemmechanik

Die Beatmungsparameter des Patientenkollektivs wurden täglich zum gleichen Zeitpunkt bestimmt. Anhand des Respirators wurden die eingestellten Parameter V_T , AF und PEEP sowie die sich daraus ergebenden Beatmungsdrücke erfasst. Die Bestimmung des inspiratorischen Plateaudrucks (P_{Plat}) erfolgte während eines 5-sekündigen inspiratorischen Atemstopps. Der P_{Driv} wurde berechnet als $P_{Driv} = P_{Plat} - PEEP$. Die C_{Rs} wurde anhand der Formel $C_{Rs} = V_T / (P_{Plat} - PEEP)$ berechnet.

2.3.4 Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung

Die Parameter der VV-ECMO wurden täglich zusammen mit den Beatmungsparametern bestimmt. Erfasst wurde die gemessene Flussrate durch das extrakorporale System sowie der eingestellte Gasfluss durch den Oxygenator.

2.3.5 Inflammationsparameter

Die Blutentnahmen zur Bestimmung der Leukozytenzahl, der C-reaktives Protein (CRP)- und der Procalcitonin (PCT)-Konzentrationen wurden zeitgleich mit der Bestimmung der N-terminalen Prokollagen I-Peptid- (PINP) und PIIINP-Konzentrationen an definierten Zeitpunkten im Therapieverlauf durchgeführt. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit Beginn der VV-ECMO-Therapie und Initiierung einer „ultra-protektiven“ Beatmung erfolgte die erste Probenentnahme (Tag 0), weitere Probenentnahmen wurden an Tag 3, Tag 5 und Tag 10 im Therapieverlauf durchgeführt. Die Gewinnung des benötigten Materials erfolgte über ein geschlossenes arterielles System unter Vermeidung einer Verdünnung der Probe. Die gewonnene Probe wurde umgehend unter Beachtung der Präanalytik zur weiteren Verarbeitung ins Labor des Instituts für Klinische Chemie der Universitätsmedizin Mannheim versandt.

2.3.6 Prokollagen I und Prokollagen III

Die Blutentnahmen zur Bestimmung der PINP- und PIIINP-Konzentrationen im Serum wurden an definierten Zeitpunkten im Therapieverlauf durchgeführt. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit Beginn der VV-ECMO-Therapie und Initiierung einer „ultra-protektiven“ Beatmung erfolgte die erste Probenentnahme (Tag 0), weitere Probenentnahmen wurden an Tag 3, Tag 5 und Tag 10 im Therapieverlauf durchgeführt. Die Gewinnung der benötigten Serumprobe erfolgte über ein geschlossenes arterielles System mit einer 9ml Serum Monovette (S-Monovette 9 ml, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) unter Vermeidung einer Verdünnung der Probe. Die gewonnene Probe wurde umgehend unter Beachtung der Präanalytik zur weiteren Verarbeitung ins Referenzlabor (Bioscentia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Ingelheim, Deutschland) versandt. Die quantitative Bestimmung von PINP im Serum erfolgte mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (Elecsys total PINP, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) mit einem Referenzbereich für gesunde Erwachsene von 20,2 - 76,3 µg/l (5. bis 95. Perzentile). Die herstellereitig angegebene Intratest-Reliabilität des verwendeten Assays war $\leq 3,2\%$, die Intertest-Reliabilität $\leq 3,7\%$. Zur Quantifizierung der PIIINP-Konzentration wurde ein Radioimmunassay (RIA-gnost PIIIP, Cisbio Bioassays, Codolet, Frankreich) verwendet. Der Referenzbereich für PIIINP im Serum bei gesunden Erwachsenen beträgt 2,4 - 6,4 µg/l (5. bis 95. Perzentile) mit einer oberen Messgrenze von 48 µg/l. Die angegebene Intratest-Reliabilität des angewendeten Assays war $\leq 3\%$, die Intertest-Variabilität $\leq 7,5\%$. Die angegebenen Kennzahlen der verwendeten Assays wurden herstellereitig bestimmt.

2.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden pseudoanonymisiert mit Microsoft Excel 2017 (Microsoft, Redmond, USA) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte nach methodischer Beratung in der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim. Zur Analyse der Daten und Erstellung der Diagramme wurde das Statistikprogramm Prism Version 8.0.2 (GraphPad Software, San Diego, USA) verwendet.

Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben und anhand des exakten Fisher-Tests statistisch ausgewertet. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Nach Überprüfung der Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde für normalverteilte Variablen ein ungepaarter zweiseitiger t-Test verwendet, die Auswertung nicht-normalverteilter Variablen erfolgte anhand des Mann-Whitney-U-Tests.

Für die Assoziation zwischen der PINP bzw. PIIINP-Konzentration zum Zeitpunkt der VV-ECMO-Kanülierung (Tag 0) und Versterben wurde eine logistische Regression durchgeführt und der prädiktive Wert des Markers anhand der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve untersucht. Die diskriminative Wertigkeit des Modells wurde anhand der Area under the curve (AUC) evaluiert. Die Kalibration und Anpassungsgüte des logistischen Modells wurden anhand des Brier-Scores beschrieben. Der Brier-Score quantifiziert die Übereinstimmung der errechneten Wahrscheinlichkeit mit dem beobachteten Ereignis und resultiert in Werten zwischen 0 und 1, wobei ein kleiner Wert eine höhere Kalibration des logistischen Modells anzeigt.¹⁵¹ Die Anpassungsgüte des Modells wurde zusätzlich anhand des Likelihood ratio-Tests (LRT) überprüft.

Anhand der ROC-Kurve wurden Schwellenwerte der PIIINP-Konzentration und die zugehörige Sensitivität und Spezifität berechnet. Die Bestimmung des optimalen Schwellenwertes hinsichtlich Sensitivität und Spezifität erfolgte anhand der maximalen Diagnostic Odds Ratio (DOR), die als singulärer, prävalenz-unabhängiger Indikator der diagnostischen Wertigkeit dient.¹⁵² Die DOR kann Werte von 0 bis ∞ annehmen, wobei höhere Werte eine bessere diskriminative Wertigkeit anzeigen. Für den optimalen Schwellenwert wurde Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert, Likelihood-Quotienten sowie die diagnostische Genauigkeit berechnet. Die Berechnung der Konfidenzintervalle von Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktivem Wert und negativem prädiktivem Wert erfolgte anhand der Wilson-Brown Methode. Das Konfidenzintervall der diagnostischen Genauigkeit wurde

anhand der Clopper-Pearson Methode, das Konfidenzintervall der Likelihood-Quotienten anhand der „log method“ nach Altmann et al.¹⁵³ und das Konfidenzintervall der DOR anhand der „log DOR“¹⁵² berechnet. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte durch Box-Whisker-Plots mit der Methode nach Tukey. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von August 2017 bis August 2018 konnten 23 Patienten, die aufgrund eines schweren akuten Lungenversagens mittels VV-ECMO therapiert wurden, in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Bei dreizehn Patienten (57%) konnte die VV-ECMO-Therapie erfolgreich beendet und die Patienten von der Intensivstation entlassen werden, zehn Patienten (43%) verstarben während des Beobachtungszeitraums unter VV-ECMO-Therapie.

3.1.1 Epidemiologie

Die epidemiologischen Daten des Patientenkollektivs bei Studieneinschluss sind in **Tabelle 2** vergleichend zwischen Überlebenden und Verstorbenen dargestellt.

Tabelle 2: Epidemiologische Daten des Patientenkollektivs, BMI: Body-Mass-Index, Angabe Geschlecht als absolute und relative Häufigkeiten, weitere Parameter als Mittelwert und Standardabweichung

	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert
Geschlecht männlich [n (%)]	11 (85)	4 (40)	0,0393
Alter [Jahre]	54,2 ± 9,2	59,7 ± 9,4	0,1695
Größe [cm]	177,7 ± 9,6	171,8 ± 8,9	0,1477
Gewicht [kg]	104,5 ± 17,6	95,4 ± 19,6	0,2569
BMI [kg/m²]	33,5 ± 7,6	32,7 ± 8,5	0,8262

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen Überlebenden und Verstorbenen ($p = 0,0393$).

3.1.2 Ätiologie des akuten Lungenversagens

Die Ätiologie des akuten Lungenversagens der in die Studie eingeschlossenen Patienten ist in **Tabelle 3** vergleichend zwischen Überlebenden und Verstorbenen dargestellt.

Tabelle 3: Ätiologie des akuten Lungenversagens, Angabe als absolute und relative Häufigkeiten

	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert
ARDS primär [n (%)]	12 (92)	8 (80)	0,5596
- bakterielle Pneumonie	4 (31)	2 (20)	0,66
- virale Pneumonie	2 (15)	3 (30)	0,6175
- Pneumonie ohne Erregernachweis	6 (46)	2 (20)	0,3788
- Aspiration	/	1 (10)	0,4348
ARDS sekundär [n (%)]	1 (8)	2 (20)	0,5596

3.1.3 Intensivmedizinische Scores

Die erhobenen intensivmedizinischen Scores des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der VV-ECMO-Kanülierung sind in **Tabelle 4** vergleichend zwischen Überlebenden und Verstorbenen dargestellt.

Tabelle 4: Intensivmedizinische Scores, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, RESP: Respiratory ECMO Survival Prediction, PRESERVE: Predicting Death for Severe ARDS on VV-ECMO, Angabe als Mittelwert und Standardabweichung

	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert
SAPS II	67,4 ± 14,0	72,4 ± 6,6	0,3096
SOFA	13,3 ± 3,6	15,5 ± 2,7	0,1265
APACHE II	28,7 ± 8,5	31,9 ± 4,1	0,2852
RESP	- 4,0 ± 4,3	- 5,9 ± 4,7	0,3256
PRESERVE	5,1 ± 2,2	5,6 ± 2,2	0,5773

3.1.4 Intensivmedizinische Behandlungsdaten

Die intensivmedizinischen Behandlungsdaten des Patientenkollektivs sind in **Tabelle 5** vergleichend zwischen Überlebenden und Verstorbenen dargestellt.

Tabelle 5: Intensivmedizinische Behandlungsdaten, Angabe als Mittelwert und Standardabweichung

	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert
maschinelle Beatmung vor Studienein- schluss [Tage]	4,5 ± 2,7	6,9 ± 4,1	0,1415
Aufenthalt Intensivstation [Tage]	48,9 ± 20,9	25,9 ± 12,6	0,0039
Dauer der VV-ECMO-Therapie [Tage]	11,2 ± 2,9	16,4 ± 8,1	0,0437

Die Überlebenden unterschieden sich signifikant von den Verstorbenen hinsichtlich der Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation (48,9 ± 20,9 vs. 25,9 ± 12,6 Tage; $p = 0,0039$) sowie der Dauer der VV-ECMO-Therapie (11,2 ± 2,9 vs. 16,4 ± 8,1 Tage; $p = 0,0437$).

3.2 Behandlungsdaten im Therapieverlauf

3.2.1 Maschinelle Beatmung und Atemmechanik

Die Parameter der maschinellen Beatmung und Atemmechanik (V_T / kg iKG, AF, P_{Plat} , PEEP, P_{Driv} und C_{Rs}) im Therapieverlauf sind in den **Tabellen 6-11** vergleichend zwischen Überlebenden und Verstorbenen dargestellt.

Tabelle 6: Tidalvolumen pro Kilogramm ideales Körpergewicht (V_T / kg iKG), Angabe als Mittelwert und Standardabweichung, ^a signifikanter Unterschied im Vergleich zu Tag 0, ^b signifikanter Unterschied im Vergleich zu Tag 3

	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert
V_T/ kg iKG [ml]			
Tag 0	3,2 ± 0,7	3,3 ± 0,5	0,6783
Tag 3	3,4 ± 0,7	3,4 ± 0,5	0,9506
Tag 5	4,6 ± 1,9	3,9 ± 1,6	0,3953
Tag 10	6,3 ± 2,2 ^{a,b}	4,4 ± 1,5	0,0664

Das V_T / kg iKG der Überlebenden an Tag 10 war höher als an Tag 0 (6,3 ± 2,2 vs. 3,2 ± 0,7 ml; $p < 0,0001$) und Tag 3 (6,3 ± 2,2 vs. 3,4 ± 0,7 ml; $p = 0,0002$) im Therapieverlauf.

Tabelle 7: Atemfrequenz (AF), Angabe als Mittelwert und Standardabweichung, ^a signifikanter Unterschied im Vergleich zu Tag 0, ^b signifikanter Unterschied im Vergleich zu Tag 3

	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert
AF [1/min]			
Tag 0	10,9 ± 1,0	10,4 ± 0,8	0,3788
Tag 3	10,9 ± 1,0	10,8 ± 1,4	0,6693
Tag 5	13,5 ± 5,3	12,9 ± 3,8	0,9339
Tag 10	18,5 ± 7,6 ^{a,b}	13,1 ± 4,1	0,0403

Die AF der Überlebenden an Tag 10 war höher als die AF der Verstorbenen (18,5 ± 7,6 vs. 13,1 ± 4,1 1/min; $p = 0,0403$).

An Tag 10 war die AF der Überlebenden höher als an Tag 0 ($18,5 \pm 7,6$ vs. $10,9 \pm 1,0$ 1/min; $p < 0,0001$) und Tag 3 ($18,5 \pm 7,6$ vs. $10,9 \pm 1,0$ 1/min; $p < 0,0001$) im Therapieverlauf.

Tabelle 8: Inspiratorischer Plateaudruck (P_{Plat}), Angabe als Mittelwert und Standardabweichung

	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert
P_{Plat} [cmH₂O]			
Tag 0	24,2 ± 4,0	25,4 ± 4,9	0,5089
Tag 3	23,5 ± 4,1	27,0 ± 5,2	0,0813
Tag 5	23,4 ± 3,9	24,4 ± 4,3	0,5561
Tag 10	24,6 ± 3,7	25,1 ± 4,9	0,7880

Tabelle 9: Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), Angabe als Mittelwert und Standardabweichung

	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert
PEEP [cmH₂O]			
Tag 0	17,5 ± 3,7	15,7 ± 4,4	0,3079
Tag 3	17,3 ± 3,9	16,3 ± 4,1	0,5502
Tag 5	16,3 ± 3,8	15,9 ± 4,1	0,8080
Tag 10	15,1 ± 3,7	16,1 ± 4,3	0,6028

Tabelle 10: Driving pressure (P_{Driv}), Angabe als Mittelwert und Standardabweichung

	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert
P_{Driv} [cmH₂O]			
Tag 0	6,8 ± 2,9	9,5 ± 5,8	0,1809
Tag 3	6,2 ± 3,0	10,7 ± 5,4	0,0261
Tag 5	7,1 ± 2,7	8,6 ± 3,4	0,4158
Tag 10	9,1 ± 3,1	9,0 ± 5,2	0,6240

An Tag 3 war der P_{Driv} bei Überlebenden signifikant niedriger als bei Verstorbenen ($6,2 \pm 3,0$ vs. $10,7 \pm 5,4$ cmH₂O; $p = 0,0261$).

Tabelle 11: Compliance des respiratorischen Systems (C_{RS}), Angabe als Mittelwert und Standardabweichung

	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert
C_{RS} [ml/cmH₂O]			
Tag 0	45,7 ± 20,7	35,0 ± 14,9	0,3434
Tag 3	44,6 ± 20,9	24,7 ± 10,6	0,0220
Tag 5	55,4 ± 39,7	35,9 ± 26,7	0,1139
Tag 10	51,0 ± 24,0	44,4 ± 35,3	0,4079

An Tag 3 war die C_{RS} der Überlebenden signifikant höher als die der Verstorbenen (44,6 ± 20,9 vs. 24,7 ± 10,6 ml/cmH₂O; $p = 0,0220$).

3.2.2 Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung

Die Flussrate der VV-ECMO und Gasfluss durch den Oxygenator im Therapieverlauf sind in den **Tabellen 12 und 13** vergleichend zwischen Überlebenden und Verstorbenen dargestellt.

Tabelle 12: Flussrate der VV-ECMO, Angabe als Mittelwert und Standardabweichung, ^a signifikanter Unterschied im Vergleich zu Tag 0, ^b signifikanter Unterschied im Vergleich zu Tag 3

	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert
Flussrate [l/min]			
Tag 0	4,1 ± 0,8	3,7 ± 0,8	0,2213
Tag 3	4,0 ± 0,7	3,6 ± 0,6	0,1741
Tag 5	3,4 ± 1,0	3,5 ± 0,7	0,8176
Tag 10	2,9 ± 0,8 ^{a,b}	3,1 ± 0,5	0,5721

Die Flussrate der VV-ECMO war bei Überlebenden signifikant niedriger an Tag 10 im Vergleich zu Tag 0 (2,9 ± 0,8 vs. 4,1 ± 0,8 l/min; $p = 0,0035$) und Tag 3 (2,9 ± 0,8 vs. 4,0 ± 0,7 l/min; $p = 0,0058$) im Therapieverlauf.

Tabelle 13: Gasfluss durch den Oxygenator, Angabe als Mittelwert und Standardabweichung, ^a signifikanter Unterschied im Vergleich zu Tag 0

	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert
Gasfluss durch den Oxygenator [l/min]			
Tag 0	4,0 ± 1,3	3,8 ± 0,9	0,7770
Tag 3	4,3 ± 1,2	4,3 ± 0,9	0,8753
Tag 5	3,3 ± 2,0	4,2 ± 1,1	0,3254
Tag 10	2,3 ± 2,3 ^a	3,7 ± 1,8	0,1748

Der Gasfluss durch den Oxygenator war bei Überlebenden signifikant niedriger an Tag 10 im Vergleich zu Tag 0 (2,3 ± 2,3 vs. 4,0 ± 1,3 l/min; $p = 0,0204$).

3.2.3 Flüssigkeitsbilanz

Die kumulative Flüssigkeitsbilanz im Therapieverlauf ist in **Tabelle 14** vergleichend zwischen Überlebenden und Verstorbenen dargestellt.

Tabelle 14: kumulative Flüssigkeitsbilanz, Angabe als Median und Interquartilenabstand

	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert
kumulative Flüssigkeitsbilanz [ml]			
Tag 0	82 (-214-2609)	2135 (1065-5784)	0,1151
Tag 3	226 (-1701-6464)	16134 (1978-25073)	0,0422
Tag 5	-130 (-4194-3235)	15505 (3887-27573)	0,0138
Tag 10	-7020 (-9983-3815)	28672 (191-38013)	0,0097

Die kumulative Flüssigkeitsbilanz unterschied sich zwischen Überlebenden und Verstorbenen an Tag 3 (226 (-1701-6464) vs. 16134 (1978-25073) ml; $p = 0,0422$), Tag 5 (-130 (-4194-3235) vs. 15505 (3887-27573) ml; $p = 0,0138$) und Tag 10 (-7020 (-9983-3815) vs. 28672 (191-38013) ml; $p = 0,0097$) im Therapieverlauf.

3.3 Inflammationsparameter

Die Inflammationsparameter Leukozyten, CRP und PCT sind in **Tabelle 15** vergleichend zwischen Überlebenden und Verstorbenen sowie jeweils im Therapieverlauf dargestellt.

Tabelle 15: Inflammationsparameter, CRP: C-reaktives Protein, PCT: Procalcitonin, Angabe als Median und Interquartilenabstand, ^a signifikanter Unterschied im Vergleich zu Tag 0, ^b signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen

	Tag 0	Tag 3	Tag 5	Tag 10
Leukozyten [$10^9/l$]				
Überlebende	8,5 (7,7-14,1)	13,9 (7,3-29,0)	14,2 (9,2-21,5)	9,8 (7,5-13,4) ^b
Verstorbene	13,0 (7,8-26,0)	15,2 (10,5-18,7)	14,0 (8,4-22,8)	15,1 (10,4-27,2)
CRP [mg/dl]				
Überlebende	260 (149-345)	159 (88-199)	105 (63-171) ^a	162 (45-214) ^a
Verstorbene	292 (163-357)	252 (103-356)	158 (80-347)	251 (117-274)
PCT [$\mu\text{g/l}$]				
Überlebende	4,4 (0,7-29,5)	2,8 (0,6-11,6)	1,3 (0,3-2,8) ^a	1,2 (0,3-2,2) ^a
Verstorbene	20,2 (3,4-31,5)	4,2 (1,5-10,7)	2,2 (1,0-8,8) ^a	1,0 (0,4-3,1) ^a

Die Leukozyten an Tag 10 unterschieden sich signifikant zwischen Überlebenden und Verstorbenen (9,8 (7,5-13,4) vs. 15,1 (10,4-27,2) $10^9/l$; $p = 0,0330$).

Bei Überlebenden zeigte sich eine signifikante Abnahme der CRP-Konzentration zwischen dem Zeitpunkt der VV-ECMO-Kanülierung und Tag 5 bzw. 10 im Therapieverlauf ($p = 0,0035$ für Tag 0 vs. Tag 5; $p = 0,0493$ für Tag 0 vs. Tag 10).

In beiden Patientenkollektiven zeigte sich eine signifikante Abnahme der PCT-Konzentration zwischen dem Zeitpunkt der VV-ECMO-Kanülierung und Tag 5 ($p = 0,0426$ für Überlebende; $p = 0,0411$ für Verstorbene) bzw. Tag 10 ($p = 0,0344$ für Überlebende; $p = 0,0097$ für Verstorbene) im Therapieverlauf.

3.4 Prokollagen I

Die gemessenen PINP-Konzentrationen der Verstorbenen waren signifikant höher im Vergleich zu Überlebenden an Tag 0 (75,0 (43,8-184,5) vs. 35,0 (24,5-59,0) $\mu\text{g/l}$; $p = 0,0126$), Tag 3 (111,0 (45,5-174,3) vs. 25,5 (22,0-81,5) $\mu\text{g/l}$; $p = 0,0067$) und Tag 5 (114,0 (53,0-222,5) vs. 30,0 (19,5-70,5) $\mu\text{g/l}$; $p = 0,0071$) im Therapieverlauf (**Abbildung 3A**).

Die logistische Regression für PINP zum Zeitpunkt der VV-ECMO-Kanülierung ergab eine Odds Ratio von 1,03 [95% KI 1,01-1,07] ohne statistische Signifikanz ($p = 0,09$) mit einer AUC von 0,80 [95% KI 0,63-0,98] ($p = 0,0143$) (**Abbildung 3B**). Der Brier-Score des logistischen Modells lag bei 0,18 mit einem LRT von 7,05 ($p = 0,0079$).

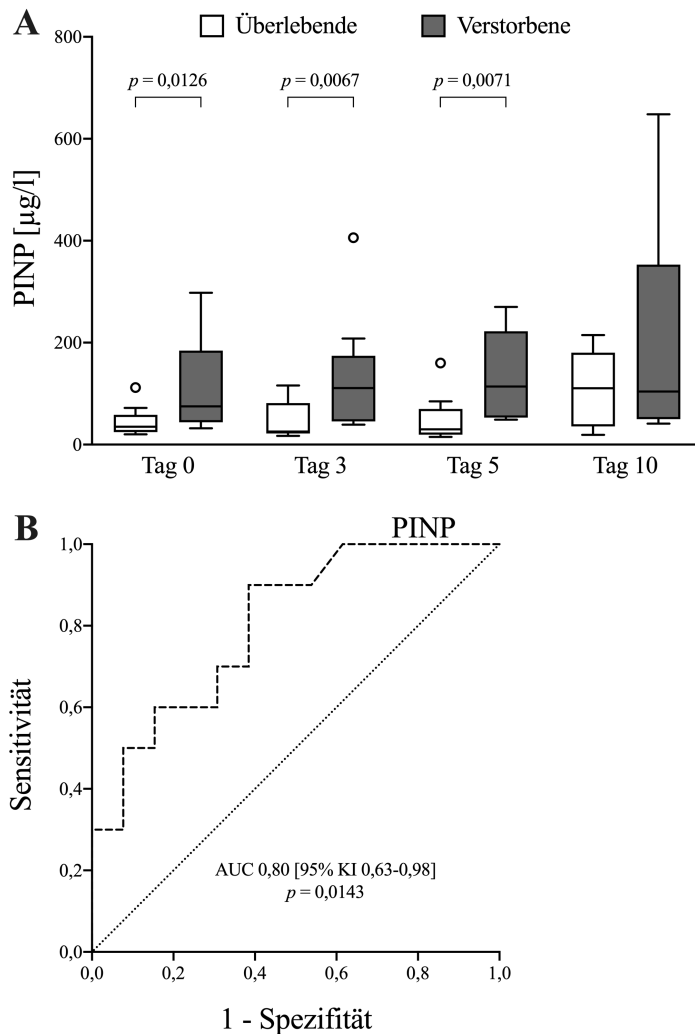


Abbildung 3: N-terminales Prokollagen I-Peptid (PINP), Überlebende gegen Verstorbene tageweise (Abbildung A), ROC-Kurve PINP an Tag 0 (Abbildung B)

Aufgrund der nicht-signifikanten Odds Ratio wurde die diagnostische und diskriminative Wertigkeit von PINP nicht weiter evaluiert.

3.5 Prokollagen III

Die gemessenen PIIINP-Konzentrationen der Verstorbenen waren signifikant höher im Vergleich zu Überlebenden zum Zeitpunkt der VV-ECMO-Kanülierung (18,4 (14,8-28,2) vs. 9,6 (7,6-10,4) $\mu\text{g/l}$; $p = 0,0018$), Tag 3 (21,6 (17,2-44,4) vs. 10,0 (6,6-11,8) $\mu\text{g/l}$; $p = 0,0095$), Tag 5 (19,2 (16,8-36,8) vs. 12,0 (6,8-15,6) $\mu\text{g/l}$; $p = 0,002$) und Tag 10 (30,4 (17,6-48,9) vs. 14,8 (9,4-27,2) $\mu\text{g/l}$; $p = 0,0354$) (**Abbildung 4A**).

Die logistische Regression für PIIINP zum Zeitpunkt der VV-ECMO-Kanülierung ergab eine Odds Ratio von 1,37 [95% KI 1,10-1,89] ($p = 0,017$) mit einer AUC von 0,87 [95% KI 0,69-1,00] ($p = 0,0029$) (**Abbildung 4B**). Der Brier-Score des logistischen Modells lag bei 0,121 mit einem LRT von 12,29 ($p = 0,0005$).

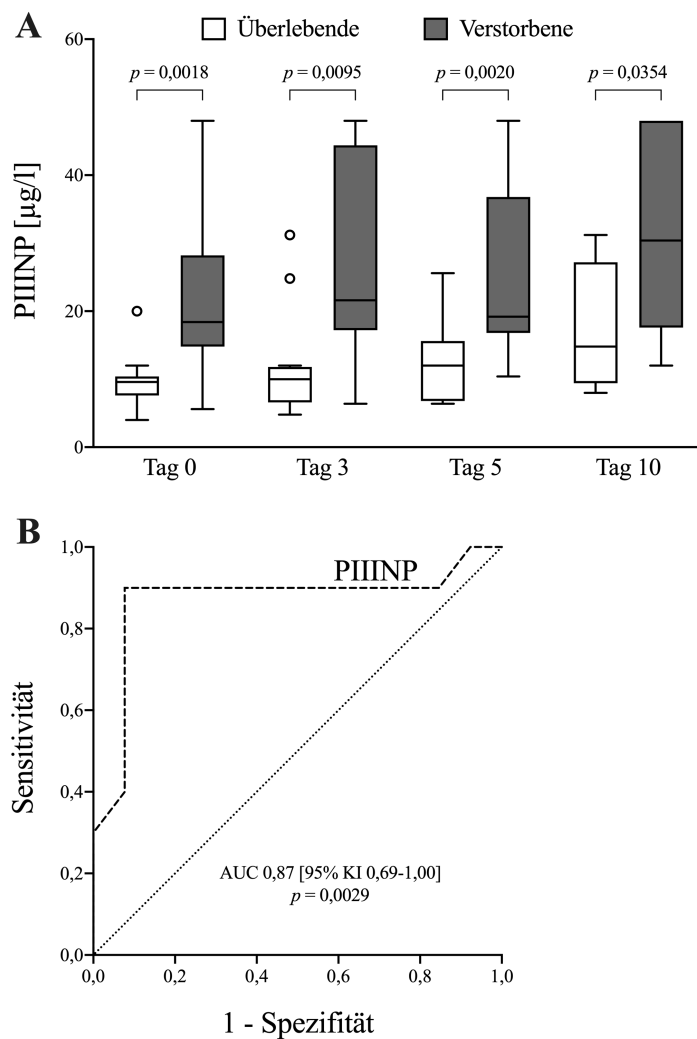


Abbildung 4: N-terminales Prokollagen III-Peptid (PIIINP), Überlebende gegen Verstorbene tageweise (Abbildung A), ROC-Kurve PIIINP an Tag 0 (Abbildung B)

Der anhand der ROC-Kurve bestimmte PIIINP-Schwellenwert mit der höchsten Genauigkeit zur Prädiktion eines Versterbens unter VV-ECMO-Therapie betrug 12,8 µg/l. Die diagnostische Wertigkeit des Schwellenwertes ist in **Tabelle 16** dargestellt.

Tabelle 16: Diagnostische Wertigkeit von N-terminalem Prokollagen III-Peptid (PIIINP), Angabe als Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall

	PIIINP > 12,8 µg/l
Sensitivität [%]	90,0 [59,6-99,5]
Spezifität [%]	92,3 [66,7-99,6]
Positiver prädiktiver Wert [%]	90,0 [59,6-99,5]
Negativer prädiktiver Wert [%]	92,3 [66,7-99,6]
Likelihood-Quotient positiv	11,7 [1,7-77,8]
Likelihood-Quotient negativ	0,1 [0,02-0,7]
Diagnostische Genauigkeit [%]	91,3 [72,0-98,9]
Diagnostische Odds Ratio	108 [5,9-1969,5]

In **Tabelle 17** ist die diagnostische Wertigkeit von PIIINP für verschiedene Schwellenwerte dargestellt.

Tabelle 17: Diagnostische Wertigkeit von N-terminalem Prokollagen III-Peptid (PIIINP) für verschiedene Schwellenwerte, n: Anzahl, RP: Richtig positiv, RN: Richtig negativ, FP: Falsch positiv, FN: Falsch negativ, PPW: Positiver prädiktiver Wert, NPW: Negativer prädiktiver Wert, DOR: Diagnostische Odds Ratio, Angabe als absolute Häufigkeiten, % [95 %-Konfidenzintervall] oder absolute Werte [95 %-Konfidenzintervall]

	n	RP	RN	FP	FN	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	DOR
PIIINP > 8,4 µg/l	18	9	4	9	1	90,0 [59,6-99,5]	30,7 [12,7-57,6]	50,0 [39,7-60,3]	34,4 [34,5-76,8]	4,0 [0,4-43,1]
PIIINP > 12,8 µg/l	10	9	12	1	1	90,0 [59,6-99,5]	92,3 [66,7-99,6]	90,0 [59,6-99,5]	92,3 [66,7-99,6]	108,0 [5,9-1969,5]
PIIINP > 14,4 µg/l	9	8	12	1	2	80,0 [49,0-96,5]	92,3 [66,7-99,6]	88,9 [54,3-98,2]	85,7 [63,2-95,4]	48,0 [3,7-662,0]
PIIINP > 19,2 µg/l	5	4	12	1	6	40,0 [16,8-68,7]	92,3 [66,7-99,6]	80,0 [34,4-96,8]	66,7 [54,1-77,3]	8,0 [0,7-88,2]

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die prognostische Wertigkeit von Prokollagen-Spaltprodukten im Serum bei Patienten mit akutem Lungenversagen und VV-ECMO evaluiert. Dazu wurde die PINP- und PIIINP-Konzentration im Serum zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit Beginn der VV-ECMO-Therapie sowie an definierten Zeitpunkten im Therapieverlauf bestimmt. Ergänzend dazu wurden intensivmedizinische Behandlungsdaten und Inflammationsparameter des Patientenkollektivs erfasst und verglichen. Die gemessenen Prokollagen-Konzentrationen unterschieden sich signifikant zwischen Überlebenden und Verstorbenen im Therapieverlauf. Insbesondere das zu Beginn der VV-ECMO-Therapie an Tag 0 gemessene PIIINP zeigte eine hohe prognostische Wertigkeit hinsichtlich eines Versterbens im Therapieverlauf.

Die wesentlichen Erkenntnisse im untersuchten Patientenkollektiv waren folgende:

- 1) Die PIIINP-Konzentration im Serum war an allen untersuchten Zeitpunkten im Therapieverlauf signifikant höher bei Verstorbenen im Vergleich zu Überlebenden. PIIINP zu Beginn der VV-ECMO-Therapie war hoch prädiktiv für den weiteren Krankheitsverlauf.
- 2) Die PINP-Konzentration im Serum zu Beginn der VV-ECMO-Therapie sowie im frühen Therapieverlauf war signifikant höher bei Verstorbenen im Vergleich zu Überlebenden. Der prädiktive Wert von PINP für den weiteren Krankheitsverlauf war gering.
- 3) Die erhobenen intensivmedizinischen Scores zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses unterschieden sich nicht zwischen Überlebenden und Verstorbenen.
- 4) Die Parameter der maschinellen Beatmung, Atemmechanik und Inflammation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses unterschieden sich nicht zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Die CRP-Konzentration nahm nur bei Überlebenden im Therapieverlauf ab.

4.1 Patientenkollektiv

Die Epidemiologie unterschied sich lediglich hinsichtlich des Geschlechts zwischen Überlebenden und Verstorbenen. In den weiteren erfassten Merkmalen zeigte sich kein Unterschied. Der im Patientenkollektiv gezeigte Unterschied der Geschlechterverteilung ist mutmaßlich auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen, in großen Patientenkollektiven wurde bisher kein Einfluss des Geschlechts auf den Verlauf des akuten Lungenversagens nachgewiesen.^{12, 13, 16, 154}

Die erhobenen intensivmedizinischen Scores zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses unterschieden sich nicht zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Da der RESP-Score und der PRESERVE-Score zur Prognoseeinschätzung bei Patienten mit akutem Lungenversagen und VV-ECMO entwickelt wurden, sind diese von besonderer Relevanz.^{149, 150} Bezüglich der Prädiktion des Überlebens zeigen die beiden Scores ein heterogenes Bild zwischen der Primärpublikation und weiteren untersuchten Patientenkollektiven.^{155, 156} Der SAPS II-Score und der APACHE II-Score sind als allgemeines Maß der Erkrankungsschwere bei Intensivpatienten validiert, der SOFA-Score als Messinstrument für den Grad der Organdysfunktionen.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Die anhand der intensivmedizinischen Scores abgebildete Erkrankungsschwere im untersuchten Patientenkollektiv lag deutlich höher als in vergleichbaren Studien.^{131, 141, 155-157}

Von hoher Relevanz für die Aussagekraft der erhobenen Daten ist, dass sich Überlebende und Verstorbene nicht in der Dauer der maschinellen Beatmung vor Studieneinschluss bzw. vor Therapie mit VV-ECMO unterschieden. Der Einfluss einer längeren maschinellen Beatmung mit konventionellen Respiratoreinstellungen vor Beginn der „ultra-protektiven“ Beatmung während VV-ECMO auf die in der vorliegenden Studie gemessenen PINP und PIIINP-Konzentrationen ist somit als gering einzustufen.

Die Dauer der intensivmedizinischen Therapie war bei Überlebenden signifikant länger als bei Verstorbenen. Ursächlich hierfür ist, dass Verstorbene noch während der VV-ECMO-Therapie verstarben, während bei Überlebenden nach Beendigung der extrakorporalen Unterstützung die Respiratorentwöhnung begonnen wurde. Dies zeigt sich auch in der niedrigeren Dauer der VV-ECMO-Therapie bei Überlebenden ($11,2 \pm 2,9$ Tage) im Vergleich zu Verstorbenen ($16,4 \pm 8,1$ Tage) (**Tabelle 5**).

4.2 Atemmechanik und VV-ECMO-Therapie

Die Respiratoreinstellungen unterschieden sich an den Tagen 0, 3 und 5 nicht zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Lediglich an Tag 10 wiesen Überlebende eine höhere AF als Verstorbenen auf, da gemäß der aktuellen Datenlage bei verbesserter pulmonaler Funktion die Konversion in einen assistierten Beatmungsmodus erfolgte. Aufgrund der zunehmenden assistierten Beatmung wiesen Überlebende an Tag 10 höhere V_T sowie eine höhere AF auf als zu Beginn der VV-ECMO-Therapie (**Tabelle 6 und 7**). Gleichzeitig konnte die Unterstützung durch die VV-ECMO bei Überlebenden schrittweise reduziert werden, woraus eine niedrigere Flussrate der VV-ECMO und ein niedrigerer Gasfluss durch den Oxygenator an Tag 10 im Vergleich zum Zeitpunkt der VV-ECMO-Kanülierung resultiert (**Tabelle 12 und 13**). Nach erfolgreicher Überführung in einen assistierten Beatmungsmodus konnte die VV-ECMO-Therapie bei Überlebenden nach $11,2 \pm 2,9$ Tagen beendet werden.

An Tag 3 unterschieden sich P_{Driv} und C_{Rs} signifikant zwischen Überlebenden und Verstorbenen (**Tabelle 10 und 11**). Die signifikanten Unterschiede an Tag 3 sind erklärbar durch die klinische Zustandsverbesserung bei Überlebenden, da der direkt von der C_{Rs} abhängige P_{Driv} ein starker Prädiktor des Überlebens bei Patienten mit akutem Lungenversagen ist.¹²⁵ Zusätzlich konnte eine inverse Abhängigkeit zwischen der C_{Rs} und der PIIINP-Konzentration bei Patienten mit akutem Lungenversagen gezeigt werden.⁶⁴ Als weiterer Einflussfaktor auf die niedrigere C_{Rs} bei Verstorbenen an Tag 3 ist die höhere Flüssigkeitsbilanz zu diskutieren. Eine Volumentherapie mit dem Ziel einer Negativbilanz bei Patienten mit ARDS kann die notwendige Dauer einer maschinellen Beatmung reduzieren.⁹⁷

Eine mögliche Erklärung für die nicht-signifikanten Unterschiede im Studienverlauf ist das Studienprotokoll-bedingte Ausscheiden von Patienten aus der Studie bei Beendigung der VV-ECMO-Therapie oder Versterben im Studienverlauf. Insbesondere bei Patienten mit deutlich gebesserter pulmonaler Funktion, unter anderem angezeigt durch die C_{Rs} , konnte die Unterstützung durch die VV-ECMO zügig beendet werden. Bei gleichzeitigem Versterben der Patienten mit der höchsten Erkrankungsschwere und schlechtesten pulmonalen Funktion reduzieren sich die Unterschiede in der gemessenen C_{Rs} sowie die Stichprobengröße im Verlauf. Dies kann eine mögliche Erklärung für die gleichbleibende C_{Rs} sowohl bei Überlebenden als auch bei Verstorbenen sein. In einer aktuell publizierten Multizenterstudie zeigte sich ebenfalls kein Unterschied in der C_{Rs} zwischen Überlebenden und Verstorbenen.¹⁴¹

Alle Patienten im untersuchten Patientenkollektiv wurden während der intensivmedizinischen Therapie stringent mit einer „ultra-protektiven“ Beatmungsstrategie beatmet. Die verwendeten Beatmungseinstellungen waren konsistent mit aktuellen Empfehlungen zur Beatmung während VV-ECMO.^{132, 158} Die Beatmungseinstellungen unterschieden sich nicht zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Die Konversion in einen assistierten Beatmungsmodus erfolgte gemäß der aktuellen Datenlage erst bei verbesserter pulmonaler Funktion, anhaltender hämodynamischer Stabilität und erzielter Negativbilanz unter Beibehaltung lungenprotektiver Beatmungsparameter.^{159, 160} Die Durchführung der VV-ECMO folgte den aktuellen Leitlinien der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO).¹³⁴

Die suffiziente Kontrolle des Infektionsfokus, unter anderem durch antimikrobielle Therapie, zeigt sich durch den signifikanten Rückgang der PCT-Konzentration sowohl bei Überlebenden als auch Verstorbenen sowie den hohen Anteil an Patienten, bei denen kein Erreger der Pneumonie nachgewiesen werden konnte.

4.3 Prokollagen I und III als prognostische Marker

Die gemessene PINP-Konzentration war bei Verstorbenen an Tag 0, Tag 3 und Tag 5 signifikant höher als bei Überlebenden (**Abbildung 3A**). Die durchgeführte logistische Regression für PINP zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ergab eine Odds Ratio von 1,03 [95% KI 1,01-1,07] ohne statistische Signifikanz. Im untersuchten Patientenkollektiv war die gemessene PINP-Konzentration zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses daher trotz signifikanter Unterschiede in der Konzentration im Serum nicht prädiktiv für ein Versterben im Therapieverlauf. Die Ergebnisse scheinen mit dem Hintergrund, dass Prokollagen I eher im späteren Verlauf der Erkrankung als Zeichen der Kollagensynthese erhöht messbar ist, plausibel.⁴¹

Im untersuchten Patientenkollektiv war die gemessene PIIINP-Konzentration an allen untersuchten Zeitpunkten bei Verstorbenen höher im Vergleich zu Überlebenden (**Abbildung 4A**). Die zum Zeitpunkt der VV-ECMO-Kanülierung gemessene PIIINP-Konzentration zeigte mit einer AUC von 0,87 [95% KI 0,69-1,00] sowie einer DOR von 108 [95% KI 5,9-1969,5] eine hohe prädiktive und diskriminative Wertigkeit hinsichtlich eines Versterbens im Therapieverlauf. Die anhand des Brier-Scores und des LRT überprüfte Kalibration und Anpassungsgüte des logistischen Modells war hoch.

In der Vergangenheit konnte in mehreren Studien eine Assoziation zwischen Prokollagen III-Peptiden und Verlauf des akuten Lungenversagens gezeigt werden.^{30, 47-53}

Meduri et al. konnte höhere PIIINP-Konzentrationen im Plasma bei Verstorbenen im Vergleich zu Überlebenden am 7. Tag nach Beginn des akuten Lungenversagens nachweisen.⁵² Zusätzlich nahm die PINP- und PIIINP-Konzentration ausschließlich bei Patienten mit persistierendem akuten Lungenversagen im Studienverlauf zu.

Die Ergebnisse von Meduri et al.⁵² unterstützen die dargestellte prädiktive Wertigkeit von PIIINP im untersuchten Patientenkollektiv, insbesondere unter Berücksichtigung der Zeitdauer der maschinellen Beatmung vor Beginn der VV-ECMO-Therapie und Studieneinschluss.

In einer Studie von Marshall et al. zeigte sich eine signifikant höhere PIIINP-Konzentration in der BAL bei Verstorbenen im Vergleich zu Überlebenden.³⁰ Die PIIINP-Konzentration im Serum wies den gleichen Trend auf, war jedoch nicht signifikant. Eine mögliche Ursache für die Diskrepanz zwischen den fehlenden signifikanten Unterschieden in der PIIINP-Konzentration in bereits publizierten Daten und der vorliegenden Studie ist der deutliche Unterschied in der Erkrankungsschwere. In die vorliegende Studie wurden nur Patienten mit schwerem akuten Lungenversagen und Notwendigkeit einer VV-ECMO eingeschlossen, die anhand des SAPS II-, SOFA- und APACHE II-Scores abgebildete Erkrankungsschwere war deutlich höher als in vorangegangenen Studien mit serieller Bestimmung von PINP und PIIINP.^{30, 47, 49, 50, 52} Für die Relevanz der im Serum gemessenen signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen spricht der hohe Anteil von Patienten mit primärem ARDS (87%) im untersuchten Patientenkollektiv, sodass die pulmonale Alteration für die gemessene PIIINP-Konzentration ursächlich erscheint.

Bei Patienten mit histologisch gesicherter pulmonaler Fibroproliferation konnten signifikant höhere PIIINP-Konzentrationen im Serum im Vergleich zu Patienten ohne pulmonale Fibroproliferation nachgewiesen werden.⁵⁴ Die Assoziation zwischen pathologischer Fibroproliferation mit Ausbildung einer pulmonalen Fibrose und fehlender Verbesserung der pulmonalen Funktion bzw. schlechtem Outcome wurde bereits mehrfach gezeigt.^{92, 93} Die signifikant höhere PIIINP-Konzentration bei Verstorbenen im untersuchten Patientenkollektiv der vorliegenden Studie bestätigen die durch Forel et al. publizierten Ergebnisse, da pulmonale Fibroproliferation einen kritischen Faktor im Verlauf des akuten Lungenversagens darstellt.^{30, 161} Forel et al. zeigten für einen PIIINP-Schwellenwert von 16 µg/l im Serum zur Diagnose einer pulmonalen Fibroproliferation eine AUC von 0,75 [95% KI 0,57-0,92], die AUC

von PIIINP im Serum war dabei nicht signifikant geringer als in der BAL.⁵⁴ Der im vorliegenden Patientenkollektiv gefundene Schwellenwert von 12,8 µg/l zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs ist vergleichbar mit dem durch Forel et al. publizierten Schwellenwert. Pulmonale Fibroproliferation stellt damit einen möglichen Einflussfaktor auf die Mortalität im untersuchten Patientenkollektiv dar. Dies wird unterstützt durch die Tatsache, dass die mediane PIIINP-Konzentration bei Überlebenden im untersuchten Patientenkollektiv an allen untersuchten Zeitpunkten unter dem von Forel et al. publizierten Schwellenwert zur Diagnose einer pulmonalen Fibroproliferation liegt.

Trotz der dargestellten Korrelation muss eine adaptive, physiologische Reparatur der alveolären Strukturen von einer maladaptiven Fibroproliferation unterschieden werden.²⁹ Fibroproliferation ist ein zentraler Abwehrmechanismus bei pulmonaler Schädigung, das Ausmaß variiert jedoch signifikant zwischen anhaltendem akuten Lungenversagen und Krankheitsverläufen mit Restitution der alveolokapillären Einheit.¹⁶²

Der Beginn fibroproliferativer Mechanismen bereits in der frühen Phase des akuten Lungenversagens ist klar belegt.²⁹ Verlaufsformen des akuten Lungenversagens mit anhaltender pulmonaler Alteration sind gekennzeichnet durch überschießende, maladaptive Fibroproliferation, angetrieben durch einen persistierenden inflammatorischen Stimulus.¹⁶² Das Ausmaß der systemischen Inflammation ist ein entscheidender Faktor und bestimmt, ob die pulmonale Fibroproliferation zur Resolution der pulmonalen Schädigung oder zu einer maladaptiven Reparatur mit Ausbildung einer pulmonalen Fibrose führt.^{29, 162}

Der aktuellen Evidenzlage nach können mindestens zwei Subphenotypen des akuten Lungenversagens mit unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen und entsprechend unterschiedlichem Therapieansprechen unterschieden werden.¹⁶³⁻¹⁶⁷

Der hyperinflammatorische Subphenotyp ist gekennzeichnet durch anhaltend hohe systemische Inflammation, längere Notwendigkeit von maschineller Beatmung sowie höhere Mortalität. Zusätzlich wurden für den hyperinflammatorischen Subphenotyp höhere Konzentrationen an Biomarkern für endotheliale und epitheliale pulmonale Schädigung gezeigt.¹⁶⁵ Gegenätzlich dazu kann der hypoinflammatorische Subphenotyp durch eine geringere und im Verlauf regrediente Inflammation, Abwesenheit von Schock sowie kürzere Notwendigkeit von maschineller Beatmung und insgesamt niedrigere Mortalität charakterisiert werden.¹⁶³⁻¹⁶⁷ Hinweis auf einen regredienten inflammatorischen Stimulus im vorliegenden Patientenkollektiv

ist die ausschließlich bei Überlebenden gemessene Abnahme der CRP-Konzentration zwischen Beginn der VV-ECMO-Therapie und Tag 5 bzw. 10 im Therapieverlauf (**Tabelle 15**). Aufgrund der persistierenden systemischen Inflammation mit hämodynamischer Alteration war die Flüssigkeitsbilanz bei Verstorbenen im Therapieverlauf signifikant höher (**Tabelle 14**). Als ursächlich für die Unterschiede in der Flüssigkeitsbilanz ist das zugrundeliegende Krankheitsbild oder eine iatrogene beatmungsassoziierte pulmonale Schädigung mit Freisetzung von Inflammationsmediatoren und begleitender Fibroproliferation zu diskutieren. Eine Reduktion der Beatmungsinvasivität durch den Einsatz von VV-ECMO kann möglicherweise das pulmonale Biotrauma und die damit verbundene systemische Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren reduzieren.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰

Für die Resolution des akuten Lungenversagens ist eine Herabregulation der systemischen Inflammation zur Limitierung der maladaptiven Fibroproliferation und Wiederherstellung der alveolären Strukturen unabdingbar.^{29, 171}

PIIINP stellt einen möglichen Marker zur frühen Identifikation von Patienten mit beatmungsassoziiertem pulmonalen Biotrauma und Patienten mit durch Hyperinflammation unterhaltener maladaptiver Fibroproliferation dar. Eine potenzielle sich aus der PIIINP-Konzentration ergebende therapeutische Option ist die VV-ECMO-Therapie zur Reduktion der iatrogenen pulmonalen Schädigung. Zusätzlich könnte eine anhand der PIIINP-Konzentration ermöglichte Abgrenzung zwischen adaptiver und maladaptiver Fibroproliferation einen Baustein in der Indikationsstellung für weitere Therapieoptionen, beispielsweise die Gabe von Glucocorticoiden, darstellen.

Aufgrund der antiinflammatorischen und antifibrotischen Wirkung können Glucocorticoide bei Patienten mit schweren Verläufen von Covid-19¹⁷², Pneumonie¹⁷³ oder septischem Schock⁹⁵ eingesetzt werden. Alle genannten Krankheitsbilder sind potenzielle Auslöser einer diffusen alveolären Schädigung, dem zentralen histopathologischen Merkmal des akuten Lungenversagens.²⁷ Unter Berücksichtigung der Heterogenität des akuten Lungenversagens erscheint es plausibel, dass die Unterschiede im Ausmaß der systemischen Inflammation und inflammatorischen Organschädigung zwischen den Subphenotypen auch entscheidende Einflussfaktoren auf die Effektivität zielgerichteter Therapien sein könnten.^{174, 175}

Steinberg et al. fanden bei Patienten mit akutem Lungenversagen, die länger als 14 Tage überlebten, signifikant niedrigere Prokollagen III-Peptid-Konzentrationen zum Zeitpunkt des Stu-

dieneinschlusses.¹⁴⁴ Die Autoren der Studie stellten die Hypothese auf, dass die niedrigere Prokollagen III-Peptid-Konzentration bei den genannten Patienten Ausdruck einer weniger aktiven Fibroproliferation war. Zusätzlich zeigte sich eine Interaktion zwischen der Prokollagen III-Peptid-Konzentration zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und der Effektivität der Methylprednisolon-Therapie. Die Gabe von Methylprednisolon war bei Patienten mit Prokollagen III-Peptid-Konzentrationen über dem Median zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität im Vergleich zu Placebo verbunden, bei Patienten mit Prokollagen III-Peptid-Konzentrationen unter dem Median zeigte sich eine erhöhte Mortalität.

In einer von Meduri et al. publizierten Studie konnte die Gabe von Methylprednisolon bei Patienten mit anhaltendem akuten Lungenversagen die PINP- und PIIINP-Konzentrationen im Plasma sowie den anhand von Scores abgebildeten Grad der Lungenschädigung zügig reduzieren.⁵²

Trotz der Fortschritte im Bereich der Therapie des schweren akuten Lungenversagens mit VV-ECMO liegt die Letalität der behandelten Patienten weiter zwischen 35% und 60%.^{128, 131, 157, 176} Der Identifikation von Subgruppen mit einem erhöhten Letalitätsrisiko innerhalb des heterogenen Patientenkollektivs kommt damit eine entscheidende Bedeutung zu, um eine zielgerichtete Therapie von Patienten mit akutem Lungenversagen zu ermöglichen und die anhaltend hohe Mortalität des Krankheitsbildes zu reduzieren.¹⁷⁷ Patienten mit erhöhter PIIINP-Konzentration im Serum in der Frühphase des akuten Lungenversagens stellen möglicherweise eine Subgruppe mit hohem Risiko für eine pulmonale Fibrose durch pathologische Fibroproliferation dar. Eine Studie zur zielgerichteten antifibrotischen Therapie bei Patienten mit pathologischer Fibroproliferation, detektiert anhand der gemessenen Prokollagen III-Peptid-Konzentration, befindet sich bereits in der Rekrutierungsphase (Studienregisternummer NCT03371498).

4.4 Stärken und Limitationen

Die vorliegende Studie ist die erste Untersuchung von Prokollagen-Spaltprodukten bei Patienten mit akutem Lungenversagen und VV-ECMO. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine publizierten Daten vor, die Unterschiede in der Konzentration von Prokollagen-Spaltprodukten in diesem hochselektionierten Patientenkollektiv zeigen konnten. Trotz vergleichbarer intensivmedizinischer Scores bei Studieneinschluss zeigte sich an allen untersuch-

ten Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied in der PIIINP-Konzentration zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Die gemessene PIIINP-Konzentration zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zeigte sich als prädiktiv für den weiteren Krankheitsverlauf. Die Relevanz der Ergebnisse scheint unter Berücksichtigung der Erkenntnisse zu den Subphenotypen des akuten Lungenversagens hoch relevant.

Die Hauptlimitation der vorliegenden Studie ist die geringe Stichprobengröße, im Studienzeitraum zwischen August 2017 und August 2018 konnten nur 23 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Ursächlich hierfür ist, dass nur Patienten mit schwersten Formen des akuten Lungenversagens und VV-ECMO eingeschlossen wurden sowie alle Patienten mit abweichender ECMO-Konfiguration ausgeschlossen wurden. Zum Zeitpunkt der VV-ECMO-Kanülierung bestand kein Unterschied im durch die intensivmedizinischen Scores abgebildeten Schweregrad des ARDS und der Dauer der maschinellen Beatmung vor Studieneinschluss zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Daher kann die Wahrscheinlichkeit eines Selektionsbias als gering eingestuft werden. Zusätzlich war die untersuchte Stichprobengröße in den publizierten Studien von Marshall et al.³⁰, Meduri et al.⁵² und Forel et al.⁵⁴ vergleichbar und zeigte ebenfalls signifikante Zusammenhänge zwischen PIIINP und Mortalität sowie Fibroproliferation.

Aufgrund der Stichprobengröße sind die dargestellten Kennzahlen der diagnostischen Wertigkeit von PIIINP möglicherweise ungenau, eine abweichende diagnostische Wertigkeit oder ein anderer optimaler Schwellenwert in vergleichbaren Studien ist daher möglich. Daher sind die diskutierten Ergebnisse nur zur Generierung von Hypothesen geeignet, zur Validierung der Parameter sind weitere Untersuchungen in vergleichbaren Patientenkollektiven notwendig. Zusätzlich muss die Übertragbarkeit der aus diesem hochselektionierten Patientenkollektiv gewonnenen Erkenntnisse auf Patienten mit einer niedrigeren Erkrankungsschwere in weiteren Studien evaluiert werden.

Eine weitere Limitation ist die mögliche Beeinflussung der im Serum gemessenen Konzentrationen von Prokollagen Spaltprodukten durch nicht detektierte fibrotische Prozesse. Trotz Ausschluss von Patienten mit Endstadien eines chronischen Organversagens und nicht-pulmonalen fibrosierenden Erkrankungen könnte eine extrapulmonale Prokollagen-Freisetzung die gemessenen Konzentrationen im Serum und die damit verbundene diagnostische Wertigkeit beeinflussen. Aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit pulmonalem ARDS (87%) im untersuchten Patientenkollektiv ist eine pulmonale Freisetzung von PIIINP

hochwahrscheinlich ursächlich für die detektierten Unterschiede im Serum zwischen Überlebenden und Verstorbenen.

Die PINP und PIIINP-Konzentrationen wurden im Serum statt in der BAL aufgrund der einfachen und non-invasiven Verfügbarkeit, der hohen Reliabilität sowie der Validierung der verwendeten Assays gemessen. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die typische Pathologie der alveolokapillären Einheit bei akutem Lungenversagen mit eingeschränkter Freisetzung von PINP und PIIINP in die systemische Zirkulation trotz pulmonaler fibroproliferativer Prozesse ist daher möglich. In bereits publizierten Studien zur Wertigkeit von Prokollagen-Spaltprodukten im Serum bei Patienten mit akute Lungenversagen finden sich jedoch zu den hier dargestellten Ergebnissen analoge Daten.^{52, 54}

Abschließend stellen PINP und PIIINP nur einzelne Proteine eines komplexen biologischen Prozesses in einem pathophysiologisch heterogenen Krankheitsbild dar. Es ist daher nicht möglich, einen physiologischen Reparaturprozess des Gewebes von einer überschießenden, maladaptiven Fibroproliferation abzugrenzen. Zum vollständigen Verständnis der Freisetzungskinetik von Prokollagen und Validierung von PINP und PIIINP als therapierelevante Marker sind daher weitere prospektive Studien notwendig.

4.5 Schlussfolgerung

Im untersuchten Patientenkollektiv bei Patienten mit akutem Lungenversagen und VV-ECMO unterschieden sich die gemessenen Prokollagen-Konzentrationen signifikant zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Die zu Therapiebeginn gemessene PIIINP-Konzentration zeigte sich hoch prädiktiv für ein Versterben im Therapieverlauf. Die PIIINP-Konzentration im Serum stellt einen potenziellen prognostischen Marker bei Patienten mit akutem Lungenversagen und VV-ECMO dar. Möglicherweise können anhand der PIIINP-Konzentration im Serum Patienten mit hohem Risiko einer pulmonalen Fibrose durch pathologische Fibroproliferation identifiziert werden. Die Übertragbarkeit der im untersuchten Patientenkollektiv gefundenen Ergebnisse auf andere Patientengruppen sowie die möglicherweise daraus ableitbaren therapeutischen Konsequenzen müssen in weiteren Studien evaluiert werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das akute Lungenversagen ist ein infolge einer pulmonalen Alteration entstehendes Krankheitsbild mit schwerwiegender Störung des Gasaustauschs und hoher Letalität trotz intensivmedizinischer Therapie. Zur Aufrechterhaltung des Gasaustauschs wird bei schweren Ausprägungen des akuten Lungenversagens eine veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung eingesetzt. Neben der Sicherstellung der Gewebeoxygenierung kann durch das extrakorporale Gasaustauschverfahren die Invasivität der maschinellen Beatmung und damit das Risiko einer Ventilator-induzierten Lungenschädigung deutlich reduziert werden. Die Resolution der pulmonalen Schädigung durch antiinflammatorische Prozesse und fibroproliferative Reparaturmechanismen stellt einen kritischen Schritt im Verlauf des akuten Lungenversagens dar. Eine durch einen persistierenden inflammatorischen Stimulus ausgelöste pathologische pulmonale Fibroproliferation führt zur Entwicklung einer pulmonalen Fibrose mit anhaltender Gasaustauschstörung und hoher Mortalität.

Prokollagen-Spaltprodukte sind als Marker der Kollagensynthese bei Reparaturprozessen im Gewebe etabliert. Bei Patienten mit akutem Lungenversagen, die eine pathologische pulmonale Fibroproliferation aufweisen oder aufgrund der Erkrankung versterben, können erhöhte Konzentrationen von Prokollagen-Spaltprodukten detektiert werden.

Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluation von Prokollagen I und Prokollagen III als prognostische Marker im Serum bei Patienten mit akutem Lungenversagen unter extrakorporaler Membranoxygenierung. Dazu wurde bei 23 Patienten die Konzentration von Prokollagen I und Prokollagen III zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit Beginn der extrakorporalen Membranoxygenierung sowie an weiteren definierten Zeitpunkten im Therapieverlauf bestimmt. Ergänzend dazu wurden intensivmedizinische Behandlungsdaten und Inflamationsparameter erfasst.

Im untersuchten Patientenkollektiv unterschieden sich die gemessenen Prokollagen-Konzentrationen signifikant zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Die zu Therapiebeginn gemessene Prokollagen III-Peptid-Konzentration zeigte sich hoch prädiktiv für ein Versterben im Therapieverlauf. Überlebende und Verstorbene unterschieden sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht in den intensivmedizinischen Scores, der Atemmechanik oder

den Inflammationsparametern. Im Therapieverlauf zeigten Verstorbene an allen untersuchten Zeitpunkten eine signifikant höhere Prokollagen III-Peptid-Konzentration im Serum.

Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass die Prokollagen III-Peptid-Konzentration im Serum ein potenzieller Marker zur Abschätzung der Prognose bei Patienten mit akutem Lungenversagen und veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung sein kann. Möglicherweise können anhand der Prokollagen III-Peptid-Konzentration im Serum Patienten mit hohem Risiko einer pulmonalen Fibrose durch pathologische pulmonale Fibroproliferation identifiziert werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: Acute respiratory distress in adults. *Lancet (London, England)*, 2: 319-323, 1967
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al.: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 149: 818-824, 1994 10.1164/ajrccm.149.3.7509706
3. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al.: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307: 2526-2533, 2012 10.1001/jama.2012.5669
4. Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, Moller A, Sigurdsson GH: Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiol Scand*, 57: 37-45, 2013 10.1111/aas.12001
5. Villar J, Blanco J, Anon JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambros A, et al.: The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*, 37: 1932-1941, 2011 10.1007/s00134-011-2380-4
6. Linko R, Okkonen M, Pettila V, Perttila J, Parviainen I, Ruokonen E, et al.: Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 35: 1352-1361, 2009 10.1007/s00134-009-1519-z
7. Hernu R, Wallet F, Thiolliere F, Martin O, Richard JC, Schmitt Z, et al.: An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med*, 39: 2161-2170, 2013 10.1007/s00134-013-3122-6
8. National Heart and Lung Institutes: Respiratory diseases: task force on problems, research approaches, needs. *Washington, DC: US Government Printing Office; DHEW publication NIH, 74-432: 167-180, 1972*
9. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al.: Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*, 353: 1685-1693, 2005 10.1056/NEJMoa050333
10. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, et al.: Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*, 183: 59-66, 2011 10.1164/rccm.201003-0436OC
11. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al.: Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*, 315: 788-800, 2016 10.1001/jama.2016.0291
12. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al.: Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*, 179: 220-227, 2009 10.1164/rccm.200805-722OC
13. Cooke CR, Kahn JM, Caldwell E, Okamoto VN, Heckbert SR, Hudson LD, et al.: Predictors of hospital mortality in a population-based cohort of patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, 36: 1412-1420, 2008 10.1097/CCM.0b013e318170a375

14. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM: Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*, 22: 1-6, 2016 10.1097/MCC.0000000000000266
15. Sheu CC, Gong MN, Zhai R, Chen F, Bajwa EK, Clardy PF, et al.: Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest*, 138: 559-567, 2010 10.1378/chest.09-2933
16. Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK, et al.: Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med*, 42: 1865-1876, 2016 10.1007/s00134-016-4571-5
17. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al.: An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 195: 1253-1263, 2017 10.1164/rccm.201703-0548ST
18. Villar J, Sulemanji D, Kacmarek RM: The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? *Curr Opin Crit Care*, 20: 3-9, 2014 10.1097/MCC.0000000000000057
19. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al.: Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 364: 1293-1304, 2011 10.1056/NEJMoa1011802
20. Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, et al.: Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med*, 42: 725-738, 2016 10.1007/s00134-016-4321-8
21. Herridge MS: Fifty Years of Research in ARDS. Long-Term Follow-up after Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights for Managing Medical Complexity after Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med*, 196: 1380-1384, 2017 10.1164/rccm.201704-0815ED
22. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, 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*, 159: 1849-1861, 1999 10.1164/ajrccm.159.6.9808136
23. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G: Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med*, 165: 443-448, 2002 10.1164/ajrccm.165.4.2101124
24. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD: Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 377: 562-572, 2017 10.1056/NEJMra1608077
25. Shari G, Kojicic M, Li G, Cartin-Ceba R, Alvarez CT, Kashyap R, et al.: Timing of the onset of acute respiratory distress syndrome: a population-based study. *Respir Care*, 56: 576-582, 2011 10.4187/respcare.00901
26. Yadav H, Thompson BT, Gajic O: Fifty Years of Research in ARDS. Is Acute Respiratory Distress Syndrome a Preventable Disease? *Am J Respir Crit Care Med*, 195: 725-736, 2017 10.1164/rccm.201609-1767CI
27. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA: Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol*, 85: 209-228, 1976
28. Tomashefski JF, Jr.: Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*, 21: 435-466, 2000

29. Meduri GU, Eltorky MA: Understanding ARDS-associated fibroproliferation. *Intensive Care Med*, 41: 517-520, 2015 10.1007/s00134-014-3613-0
30. Marshall RP, Bellingan G, Webb S, Puddicombe A, Goldsack N, McAnulty RJ, et al.: Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med*, 162: 1783-1788, 2000 10.1164/ajrccm.162.5.2001061
31. Castillo RL, Carrasco Loza R, Romero-Dapueto C: Pathophysiological Approaches of Acute Respiratory Distress syndrome: Novel Bases for Study of Lung Injury. *Open Respir Med J*, 9: 83-91, 2015 10.2174/1874306401509010083
32. Albert RK: The role of ventilation-induced surfactant dysfunction and atelectasis in causing acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 185: 702-708, 2012 10.1164/rccm.201109-1667PP
33. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP: The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J*, 43: 276-285, 2014 10.1183/09031936.00196412
34. Blondonnet R, Constantin JM, Sapin V, Jabaudon M: A Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Dis Markers*, 2016: 3501373, 2016 10.1155/2016/3501373
35. Cabrera-Benitez NE, Laffey JG, Parotto M, Spieth PM, Villar J, Zhang H, et al.: Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: a significant contributor to poor outcome. *Anesthesiology*, 121: 189-198, 2014 10.1097/aln.0000000000000264
36. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA: The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*, 122: 2731-2740, 2012 10.1172/JCI60331
37. Suki B, Ito S, Stamenovic D, Lutchen KR, Ingenito EP: Biomechanics of the lung parenchyma: critical roles of collagen and mechanical forces. *J Appl Physiol (1985)*, 98: 1892-1899, 2005 10.1152/japplphysiol.01087.2004
38. Fessler JH, Fessler LI: Biosynthesis of procollagen. *Annu Rev Biochem*, 47: 129-162, 1978 10.1146/annurev.bi.47.070178.001021
39. Hendrickson CM, Crestani B, Matthay MA: Biology and pathology of fibroproliferation following the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*, 41: 147-150, 2015 10.1007/s00134-014-3580-5
40. Rocco PR, Negri EM, Kurtz PM, Vasconcellos FP, Silva GH, Capelozzi VL, et al.: Lung tissue mechanics and extracellular matrix remodeling in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 164: 1067-1071, 2001 10.1164/ajrccm.164.6.2007062
41. Pelosi P, Rocco PR: Effects of mechanical ventilation on the extracellular matrix. *Intensive Care Med*, 34: 631-639, 2008 10.1007/s00134-007-0964-9
42. Kessler E, Goldberg B: A method for assaying the activity of the endopeptidase which excises the nonhelical carboxyterminal extensions from type I procollagen. *Anal Biochem*, 86: 463-469, 1978 10.1016/0003-2697(78)90770-4
43. Kivirikko KI, Myllyla R: Post-translational processing of procollagens. *Ann N Y Acad Sci*, 460: 187-201, 1985 10.1111/j.1749-6632.1985.tb51167.x
44. Gonzalez-Lopez A, Garcia-Prieto E, Batalla-Solis E, Amado-Rodriguez L, Avello N, Blanch L, et al.: Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*, 38: 240-247, 2012 10.1007/s00134-011-2403-1

45. Horslev-Petersen K: Circulating extracellular matrix components as markers for connective tissue response to inflammation. A clinical and experimental study with special emphasis on serum aminoterminal type III procollagen peptide in rheumatic diseases. *Dan Med Bull*, 37: 308-329, 1990
46. Kirk JM, Bateman ED, Haslam PL, Laurent GJ, Turner-Warwick M: Serum type III procollagen peptide concentration in cryptogenic fibrosing alveolitis and its clinical relevance. *Thorax*, 39: 726-732, 1984 10.1136/thx.39.10.726
47. Entzian P, Huckstadt A, Kreipe H, Barth J: Determination of serum concentrations of type III procollagen peptide in mechanically ventilated patients. Pronounced augmented concentrations in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 142: 1079-1082, 1990 10.1164/ajrccm/142.5.1079
48. Kropf J, Grobe E, Knoch M, Lammers M, Gressner AM, Lennartz H: The prognostic value of extracellular matrix component concentrations in serum during treatment of adult respiratory distress syndrome with extracorporeal CO₂ removal. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 29: 805-812, 1991
49. Waydhas C, Nast-Kolb D, Trupka A, Lenk S, Duswald KH, Schweiberer L, et al.: Increased serum concentrations of procollagen type III peptide in severely injured patients: an indicator of fibrosing activity? *Crit Care Med*, 21: 240-247, 1993
50. Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP, Hudson LD: Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome. Association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Ann Intern Med*, 122: 17-23, 1995
51. Farjanel J, Hartmann DJ, Guidet B, Luquel L, Offenstadt G: Four markers of collagen metabolism as possible indicators of disease in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 147: 1091-1099, 1993 10.1164/ajrccm/147.5.1091
52. Meduri GU, Tolley EA, Chinn A, Stentz F, Postlethwaite A: Procollagen types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 158: 1432-1441, 1998 10.1164/ajrccm.158.5.9801107
53. Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA, Clark JG: Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury. Pathogenetic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med*, 156: 840-845, 1997 10.1164/ajrccm.156.3.9701124
54. Forel JM, Guervilly C, Hraiech S, Voillet F, Thomas G, Somma C, et al.: Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intensive Care Med*, 41: 1-11, 2015 10.1007/s00134-014-3524-0
55. Watanabe Y, Yamaki K, Yamakawa I, Takagi K, Satake T: Type III procollagen N-terminal peptides in experimental pulmonary fibrosis and human respiratory diseases. *Eur J Respir Dis*, 67: 10-16, 1985
56. Shahzeidi S, Mulier B, de Crombrughe B, Jeffery PK, McAnulty RJ, Laurent GJ: Enhanced type III collagen gene expression during bleomycin induced lung fibrosis. *Thorax*, 48: 622-628, 1993 10.1136/thx.48.6.622
57. Low RB, Giancola MS, King TE, Jr., Chaptis J, Vacek P, Davis GS: Serum and bronchoalveolar lavage of N-terminal type III procollagen peptides in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*, 146: 701-706, 1992 10.1164/ajrccm/146.3.701
58. Garcia CS, Rocco PR, Facchinetti LD, Lassance RM, Caruso P, Deheinzelin D, et al.: What increases type III procollagen mRNA levels in lung tissue: stress induced by changes in force or amplitude? *Respiratory physiology & neurobiology*, 144: 59-70, 2004 10.1016/j.resp.2004.07.023

59. Parker JC, Breen EC, West JB: High vascular and airway pressures increase interstitial protein mRNA expression in isolated rat lungs. *J Appl Physiol (1985)*, 83: 1697-1705, 1997
10.1152/jappl.1997.83.5.1697
60. Riva DR, Oliveira MB, Rzezinski AF, Rangel G, Capelozzi VL, Zin WA, et al.: Recruitment maneuver in pulmonary and extrapulmonary experimental acute lung injury. *Crit Care Med*, 36: 1900-1908, 2008
10.1097/CCM.0b013e3181760e5d
61. Steimback PW, Oliveira GP, Rzezinski AF, Silva PL, Garcia CS, Rangel G, et al.: Effects of frequency and inspiratory plateau pressure during recruitment manoeuvres on lung and distal organs in acute lung injury. *Intensive Care Med*, 35: 1120-1128, 2009 10.1007/s00134-009-1439-y
62. Rocco PR, Dos Santos C, Pelosi P: Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol*, 75: 730-740, 2009
63. Tatler AL, Jenkins G: TGF-beta activation and lung fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*, 9: 130-136, 2012
10.1513/pats.201201-003AW
64. Demoule A, Decailliot F, Jonson B, Christov C, Maitre B, Touqui L, et al.: Relationship between pressure-volume curve and markers for collagen turn-over in early acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*, 32: 413-420, 2006 10.1007/s00134-005-0043-z
65. Slutsky AS, Ranieri VM: Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*, 369: 2126-2136, 2013
10.1056/NEJMra1208707
66. Gattinoni L, Pesenti A: The concept of "baby lung". *Intensive Care Med*, 31: 776-784, 2005
10.1007/s00134-005-2627-z
67. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al.: Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 178: 346-355, 2008 10.1164/rccm.200710-1589OC
68. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M: Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis*, 136: 730-736, 1987
10.1164/ajrccm/136.3.730
69. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R: Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA*, 269: 2122-2127, 1993
70. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L: Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 149: 8-13, 1994
10.1164/ajrccm.149.1.8111603
71. Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ: A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. The CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 158: 1644-1655, 1998 10.1164/ajrccm.158.5.9802003
72. Lai-Fook SJ, Rodarte JR: Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure. *J Appl Physiol (1985)*, 70: 967-978, 1991 10.1152/jappl.1991.70.3.967
73. Malbouisson LM, Busch CJ, Puybasset L, Lu Q, Cluzel P, Rouby JJ: Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 161: 2005-2012, 2000 10.1164/ajrccm.161.6.9907067

74. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L: The "baby lung" became an adult. *Intensive Care Med*, 42: 663-673, 2016 10.1007/s00134-015-4200-8
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*, 149: 1327-1334, 1994 10.1164/ajrccm.149.5.8173774
76. Tremblay L, 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 Invest*, 99: 944-952, 1997 10.1172/JCI119259
77. Slutsky AS: Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*, 116: 9S-15S, 1999 10.1378/chest.116.suppl_1.9s-a
78. Mead J, Takishima T, Leith D: Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*, 28: 596-608, 1970 10.1152/jappl.1970.28.5.596
79. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, et al.: Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 189: 149-158, 2014 10.1164/rccm.201308-1567OC
80. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al.: Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 282: 54-61, 1999 10.1001/jama.282.1.54
81. Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, Moody J, Shapiro R, Marini JJ: Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit Care Med*, 25: 1733-1743, 1997
82. Murphy DB, Cregg N, Tremblay L, Engelberts D, Laffey JG, Slutsky AS, et al.: Adverse ventilatory strategy causes pulmonary-to-systemic translocation of endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med*, 162: 27-33, 2000 10.1164/ajrccm.162.1.9908110
83. Tremblay LN, Slutsky AS: Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians*, 110: 482-488, 1998
84. Cabrera-Benitez NE, Parotto M, Post M, Han B, Spieth PM, Cheng WE, et al.: Mechanical stress induces lung fibrosis by epithelial-mesenchymal transition. *Crit Care Med*, 40: 510-517, 2012 10.1097/CCM.0b013e31822f09d7
85. Slutsky AS, Tremblay LN: Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med*, 157: 1721-1725, 1998 10.1164/ajrccm.157.6.9709092
86. Quilez ME, Lopez-Aguilar J, Blanch L: Organ crosstalk during acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*, 18: 23-28, 2012 10.1097/MCC.0b013e32834ef3ea
87. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al.: The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*, 38: 1573-1582, 2012 10.1007/s00134-012-2682-1
88. Radermacher P, Maggiore SM, Mercat A: Fifty Years of Research in ARDS. Gas Exchange in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 196: 964-984, 2017 10.1164/rccm.201610-2156SO
89. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, et al.: Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 346: 1281-1286, 2002 10.1056/NEJMoa012835

90. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Begot E, Repesse X, Legras A, et al.: Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med*, 42: 862-870, 2016 10.1007/s00134-015-4141-2
91. Zochios V, Parhar K, Tunnicliffe W, Roscoe A, Gao F: The Right Ventricle in ARDS. *Chest*, 152: 181-193, 2017 10.1016/j.chest.2017.02.019
92. Martin C, Papazian L, Payan MJ, Saux P, Gouin F: Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest*, 107: 196-200, 1995
93. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al.: A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*, 35: 755-762, 2007 10.1097/01.CCM.0000257325.88144.30
94. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al.: Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 280: 159-165, 1998
95. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*, 45: 486-552, 2017 10.1097/CCM.0000000000002255
96. Levy MM, Evans LE, Rhodes A: The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*, 46: 997-1000, 2018 10.1097/CCM.0000000000003119
97. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al.: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*, 354: 2564-2575, 2006 10.1056/NEJMoa062200
98. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al.: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. 338: 347-354, 1998
99. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al.: Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med*, 338: 355-361, 1998 10.1056/NEJM199802053380603
100. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, et al.: Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*, 158: 1831-1838, 1998 10.1164/ajrccm.158.6.9801044
101. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Jr., Wiener CM, et al.: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*, 27: 1492-1498, 1999
102. Network ARDS, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al.: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 342: 1301-1308, 2000 10.1056/NEJM200005043421801
103. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al.: Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology*, 111: 826-835, 2009 10.1097/ALN.0b013e3181b764d2

104. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al.: Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 175: 160-166, 2007 10.1164/rccm.200607-915OC
105. Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S, Puntillo F, Mascia L, Vitale N, et al.: Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: role of abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med*, 156: 1082-1091, 1997 10.1164/ajrccm.156.4.97-01052
106. Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG: Fifty Years of Research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 195: 1429-1438, 2017 10.1164/rccm.201610-2035CI
107. Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Matar N, et al.: Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 144: 544-551, 1991 10.1164/ajrccm/144.3_Pt_1.544
108. Maggiore SM, Jonson B, Richard JC, Jaber S, Lemaire F, Brochard L: Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury: comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance. *Am J Respir Crit Care Med*, 164: 795-801, 2001 10.1164/ajrccm.164.5.2006071
109. Malbouisson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ, et al.: Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 163: 1444-1450, 2001 10.1164/ajrccm.163.6.2005001
110. Di Marco F, Devaquet J, Lyazidi A, Galia F, da Costa NP, Fumagalli R, et al.: Positive end-expiratory pressure-induced functional recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 38: 127-132, 2010 10.1097/CCM.0b013e3181b4a7e7
111. Dhainaut JF, Devaux JY, Monsallier JF, Brunet F, Villemant D, Huyghebaert MF: Mechanisms of decreased left ventricular preload during continuous positive pressure ventilation in ARDS. *Chest*, 90: 74-80, 1986 10.1378/chest.90.1.74
112. Guerin C, Debord S, Leray V, Delannoy B, Bayle F, Bourdin G, et al.: Efficacy and safety of recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*, 1: 9, 2011 10.1186/2110-5820-1-9
113. Jardin F, Delorme G, Hardy A, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP: Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *Anesthesiology*, 72: 966-970, 1990
114. Luecke T, Pelosi P: Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Critical care (London, England)*, 9: 607-621, 2005 10.1186/cc3877
115. Fougères E, Teboul JL, 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*, 38: 802-807, 2010 10.1097/CCM.0b013e3181c587fd
116. Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, Anaclerio R, Amabile M, Ancona G, et al.: Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 171: 1002-1008, 2005 10.1164/rccm.200407-940OC
117. Gattinoni L, Quintel M, Marini JJ: Volutrauma and atelectrauma: which is worse? *Critical care (London, England)*, 22: 264, 2018 10.1186/s13054-018-2199-2

118. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, et al.: Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318: 1335-1345, 2017
10.1001/jama.2017.14171
119. Henderson WR, Chen L, Amato MBP, Brochard LJ: Fifty Years of Research in ARDS. Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 196: 822-833, 2017
10.1164/rccm.201612-2495CI
120. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, Network ACT: Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 1241-1245, 2005
10.1164/rccm.200501-048CP
121. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, Bruno F, Moschetta M, Angelelli G, et al.: ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med*, 176: 761-767, 2007
10.1164/rccm.200702-193OC
122. Puybasset L, Gusman P, Muller JC, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ: Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. Adult Respiratory Distress Syndrome. *Intensive Care Med*, 26: 1215-1227, 2000
123. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al.: Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 354: 1775-1786, 2006
10.1056/NEJMoa052052
124. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo SG, et al.: Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 181: 578-586, 2010
10.1164/rccm.200905-0787OC
125. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al.: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 372: 747-755, 2015
10.1056/NEJMs1410639
126. Guerin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM, et al.: Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Critical care (London, England)*, 20: 384, 2016
10.1186/s13054-016-1556-2
127. Brodie D, Bacchetta M: Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med*, 365: 1905-1914, 2011
10.1056/NEJMct1103720
128. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, et al.: Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med*, 42: 889-896, 2016
10.1007/s00134-016-4273-z
129. Combes A, Pesenti A, Ranieri VM: Fifty Years of Research in ARDS. Is Extracorporeal Circulation the Future of Acute Respiratory Distress Syndrome Management? *Am J Respir Crit Care Med*, 195: 1161-1170, 2017
10.1164/rccm.201701-0217CP
130. Abrams D, Brodie D: Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adult Respiratory Failure: 2017 Update. *Chest*, 152: 639-649, 2017
10.1016/j.chest.2017.06.016

131. Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LC, Bein T, Brochard L, Beutel G, et al.: Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis : Mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med*, 42: 1672-1684, 2016 10.1007/s00134-016-4507-0
132. Marhong JD, Munshi L, Detsky M, Telesnicki T, Fan E: Mechanical ventilation during extracorporeal life support (ECLS): a systematic review. *Intensive Care Med*, 41: 994-1003, 2015 10.1007/s00134-015-3716-2
133. Combes A, Fanelli V, Pham T, Ranieri VM, European Society of Intensive Care Medicine Trials G, the "Strategy of Ultra-Protective lung ventilation with Extracorporeal CO₂ Removal to Enhance Protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: The SUPERNOVA Study. *Intensive Care Med*, 45: 592-600, 2019 10.1007/s00134-019-05567-4
134. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): *Guidelines for Adult Respiratory Failure v1.4*, Online: <https://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx>, Abgerufen: 14.10.21
135. Fan E, Gattinoni L, Combes A, Schmidt M, Peek G, Brodie D, et al.: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure : A clinical review from an international group of experts. *Intensive Care Med*, 42: 712-724, 2016 10.1007/s00134-016-4314-7
136. Betit P: Technical Advances in the Field of ECMO. *Respir Care*, 63: 1162-1173, 2018 10.4187/respcare.06320
137. Del Sorbo L, Cypel M, Fan E: Extracorporeal life support for adults with severe acute respiratory failure. *Lancet Respir Med*, 2: 154-164, 2014 10.1016/S2213-2600(13)70197-8
138. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, Brechot N, et al.: Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med*, 39: 838-846, 2013 10.1007/s00134-012-2785-8
139. Fan E, Brodie D, Slutsky AS: Fifty Years of Research in ARDS. Mechanical Ventilation during Extracorporeal Support for Acute Respiratory Distress Syndrome. For Now, a Necessary Evil. *Am J Respir Crit Care Med*, 195: 1137-1139, 2017 10.1164/rccm.201702-0292ED
140. Fan E: "There Is Nothing New Except What Has Been Forgotten": The Story of Mechanical Ventilation during Extracorporeal Support. *Am J Respir Crit Care Med*, 199: 550-553, 2019 10.1164/rccm.201809-1728ED
141. Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, Agerstrand C, Ohshimo S, Pellegrino V, et al.: Mechanical Ventilation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome. An International Multicenter Prospective Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, 200: 1002-1012, 2019 10.1164/rccm.201806-1094OC
142. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al.: Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA*, 256: 881-886, 1986
143. Marhong JD, Telesnicki T, Munshi L, Del Sorbo L, Detsky M, Fan E: Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. An international survey. *Ann Am Thorac Soc*, 11: 956-961, 2014 10.1513/AnnalsATS.201403-100BC

144. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lankester PN, Hyzy R, et al.: Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 354: 1671-1684, 2006 10.1056/NEJMoa051693
145. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al.: The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 166: 1338-1344, 2002 10.1164/rccm.2107138
146. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 270: 2957-2963, 1993 10.1001/jama.270.24.2957
147. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, 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*, 22: 707-710, 1996 10.1007/BF01709751
148. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13: 818-829, 1985
149. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al.: Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med*, 189: 1374-1382, 2014 10.1164/rccm.201311-2023OC
150. Schmidt M, Zogheib E, Roze H, Repesse X, Lebreton G, Luyt CE, et al.: The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*, 39: 1704-1713, 2013 10.1007/s00134-013-3037-2
151. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al.: Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*, 21: 128-138, 2010 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2
152. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bossuyt PM: The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol*, 56: 1129-1135, 2003 10.1016/s0895-4356(03)00177-x
153. Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ: Statistics with confidence. In: 2nd Ed., BMJ Books, 2000, pp 109
154. Pham T, Rubenfeld GD: Fifty Years of Research in ARDS. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. A 50th Birthday Review. *Am J Respir Crit Care Med*, 195: 860-870, 2017 10.1164/rccm.201609-1773CP
155. Hsin CH, Wu MY, Huang CC, Kao KC, Lin PJ: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure: Scores for mortality prediction. *Medicine (Baltimore)*, 95: e3989, 2016 10.1097/MD.0000000000003989
156. Brunet J, Valette X, Buklas D, Lehoux P, Verrier P, Sauneuf B, et al.: Predicting Survival After Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS: An External Validation of RESP and PRESERVE Scores. *Respir Care*, 62: 912-919, 2017 10.4187/respcare.05098
157. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guerville C, et al.: Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 378: 1965-1975, 2018 10.1056/NEJMoa1800385

158. Schmidt M, Pellegrino V, Combes A, Scheinkestel C, Cooper DJ, Hodgson C: Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. *Critical care (London, England)*, 18: 203, 2014 10.1186/cc13702
159. Yoshida T, Fujino Y, Amato MB, Kavanagh BP: Fifty Years of Research in ARDS. Spontaneous Breathing during Mechanical Ventilation. Risks, Mechanisms, and Management. *Am J Respir Crit Care Med*, 195: 985-992, 2017 10.1164/rccm.201604-0748CP
160. Yoshida T, Amato MBP, Kavanagh BP, Fujino Y: Impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*, 25: 192-198, 2019 10.1097/MCC.0000000000000597
161. Dos Santos CC: Advances in mechanisms of repair and remodelling in acute lung injury. *Intensive Care Med*, 34: 619-630, 2008 10.1007/s00134-007-0963-x
162. Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE: Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest*, 136: 1631-1643, 2009 10.1378/chest.08-2408
163. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA, et al.: Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*, 2: 611-620, 2014 10.1016/S2213-2600(14)70097-9
164. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, Matthay MA, Hackett J, Shankar-Hari M, et al.: Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 6: 691-698, 2018 10.1016/S2213-2600(18)30177-2
165. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT, et al.: Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotypes Respond Differently to Randomized Fluid Management Strategy. *Am J Respir Crit Care Med*, 195: 331-338, 2017 10.1164/rccm.201603-0645OC
166. Sinha P, Delucchi KL, Thompson BT, McAuley DF, Matthay MA, Calfee CS, et al.: Latent class analysis of ARDS subphenotypes: a secondary analysis of the statins for acutely injured lungs from sepsis (SAILS) study. *Intensive Care Med*, 44: 1859-1869, 2018 10.1007/s00134-018-5378-3
167. Sinha P, Delucchi KL, McAuley DF, O'Kane CM, Matthay MA, Calfee CS: Development and validation of parsimonious algorithms to classify acute respiratory distress syndrome phenotypes: a secondary analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*, 8: 247-257, 2020 10.1016/S2213-2600(19)30369-8
168. Del Sorbo L, Goffi A, Tomlinson G, Pettenuzzo T, Facchin F, Vendramin A, et al.: Effect of Driving Pressure Change During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Crossover Physiologic Study. *Crit Care Med*, 48: 1771-1778, 2020 10.1097/CCM.0000000000004637
169. Rozenewajg S, Guihot A, Franchineau G, Lescroat M, Brechot N, Hekimian G, et al.: Ultra-Protective Ventilation Reduces Biotrauma in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*, 47: 1505-1512, 2019 10.1097/CCM.0000000000003894
170. Araos J, Alegria L, Garcia P, Cruces P, Soto D, Erranz B, et al.: Near-Apneic Ventilation Decreases Lung Injury and Fibroproliferation in an Acute Respiratory Distress Syndrome Model with Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med*, 199: 603-612, 2019 10.1164/rccm.201805-0869OC

171. Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al.: Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI): A Narrative Review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med*, 45: 2089-2098, 2017 10.1097/CCM.0000000000002724
172. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al.: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*, 2020 10.1056/NEJMoa2021436
173. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, Heijligenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, et al.: Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 377: 2023-2030, 2011 10.1016/S0140-6736(11)60607-7
174. Silva PL, Pelosi P, Rocco PRM: Personalized pharmacological therapy for ARDS: a light at the end of the tunnel. *Expert Opin Investig Drugs*, 29: 49-61, 2020 10.1080/13543784.2020.1699531
175. Reilly JP, Calfee CS, Christie JD: Acute Respiratory Distress Syndrome Phenotypes. *Semin Respir Crit Care Med*, 40: 19-30, 2019 10.1055/s-0039-1684049
176. Sauer CM, Yuh DD, Bonde P: Extracorporeal membrane oxygenation use has increased by 433% in adults in the United States from 2006 to 2011. *ASAIO J*, 61: 31-36, 2015 10.1097/MAT.0000000000000160
177. Wilson JG, Calfee CS: ARDS Subphenotypes: Understanding a Heterogeneous Syndrome. *Critical care (London, England)*, 24: 102, 2020 10.1186/s13054-020-2778-x

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name:	Christoph Bösing
Geburtsdatum:	18.07.1992
Geburtsort:	Worms
Familienstand:	ledig
Vater:	Dieter Bösing
Mutter:	Ute Bösing

SCHULISCHER WERDEGANG

1998 – 2002	Grundschule Worms-Wiesoppenheim
2002 – 2011	Gaus Gymnasium Worms
März 2011	Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

Oktober 2013 – November 2019	Studium der Humanmedizin, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg
September 2015	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
Oktober 2018	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
November 2019	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

8 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gebührt meinem Betreuer und Doktorvater Herrn PD Dr. med. Jörg Krebs, der durch seine exzellente Betreuung maßgeblich zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen hat. Weiterhin möchte ich mich für seine fortlaufende klinische und wissenschaftliche Unterstützung sowie sein unermüdliches Engagement bedanken, das weit über die Betreuung der Dissertation hinausgeht.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Manfred Thiel für die Möglichkeit, wissenschaftlich an der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Universitätsmedizin Mannheim zu arbeiten.

Ebenso danke ich Herrn Peter Tobias Graf sowie allen Pflegekräften und Ärzten der Anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mannheim, die mich bei der Datenerhebung unterstützt haben. Außerdem möchte ich allen Patienten und Angehörigen für die Einwilligung zur Studienteilnahme danken.

Ich danke Frau Laura Schäfer für unentwegte Unterstützung und Geduld.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Großmutter für bedingungslose Unterstützung und Liebe.