

**Aus der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwigs-Maximilians-
Universität München**

Vorstand: Prof. Dr.med. Dr.h.c. Klaus Peter

**Einfluss der Lungenfunktion auf die
gesundheitsbezogene Lebensqualität bei
langzeitüberlebenden Patienten nach akutem
Lungenversagen (ARDS)**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an
der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians
Universität zu München

Vorgelegt von Katharina Beck aus Aachen

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Schelling

Mitberichterstatter: Prof. Dr. D. Nowak

Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Ch. Stoll

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der Prüfung: 28.07.2005

Inhaltsverzeichnis

1. DAS AKUTE LUNGENVERSAGEN (ARDS)	5
1.1. Geschichte und Definition des ARDS	6
1.2. Prävalenz und Letalität	9
1.3. Ätiologie	9
1.4. Pathoanatomische Aspekte der ARDS - Lunge	13
1.5. Pathophysiologische Aspekte der ARDS - Lunge	14
1.6. Klinisches Bild des ARDS	16
1.7. Therapie des ARDS	17
1.7.1. Beatmung	18
1.7.2. Hämodynamik und Flüssigkeitsmanagement	18
1.7.3. Inhaliertes Stickoxid (NO) und andere Vasodilatoren	19
1.7.4. Extracorporale Membranoxygenation (ECMO)	19
2. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	23
3. PATIENTEN UND METHODEN	24
3.1. Patientenselektionskriterien und Definition der Studienkohorte	24
3.2. Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	27
3.3. Lungenfunktionsmessung	28
3.4. Erfassung der Berufstätigkeit als Maß für die soziale Reintegration	30
3.5. Pulmonale Symptome und Rauchgewohnheiten	30
3.6. Statistische Methoden	30
4. ERGEBNISSE	32
4.1. Untersuchtes Patientenkollektiv	32
4.2. Lungenfunktion	34
4.3. Pulmonale Symptomatik und Rauchgewohnheiten	37
4.4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität	37
4.5. Berufstätigkeit	39

4.6. Beziehung zwischen Lungenfunktion, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Berufstätigkeit	39
5. Diskussion	47
6. ZUSAMMENFASSUNG	54
7. DANKSAGUNG	56
8. LITERATURVERZEICHNIS	57
9. LEBENSLAUF	63

1. Das akute Lungenversagen (ARDS)

Unter einem "acute respiratory distress syndrome" (ARDS) versteht man ein akutes Versagen der Lungen als Folge eines schweren Traumas, einer Pneumonie oder einer schweren Allgemeininfektion. Das Krankheitsbild geht mit einer therapierefraktären Hypoxämie einher und ist mit hoher Morbidität und Mortalität in Abhängigkeit der Schwere des zugrundeliegenden Krankheitsprozesses und der notwendigen maschinellen Beatmung assoziiert (8). In letzter Zeit wurden eine steigende Anzahl adjuvanter Therapieansätze in die Klinik eingeführt, beispielsweise differenzierte protektive Beatmungstechniken (3), intermittierende Beatmung in Bauchlage (36), NO-Inhalation (17) oder die Anwendung extrakorporaler Membranoxygenationsverfahren (77;50). Mehrere Outcome-Studien zeigten, daß einige dieser Maßnahmen alleine (71) oder in Kombination miteinander (40;37) zu einer Erhöhung der Überlebensraten bei diesem schweren Krankheitsbild führt.

Im Zusammenhang mit der abnehmenden Letalität des ARDS und den immer aufwendiger werdenden Behandlungsmethoden, verschob sich das wissenschaftliche Interesse im Bereich der Ergebnisforschung von der bloßen statistischen Erfassung der Sterblichkeit des ARDS auf andere Parameter wie Erholung der Lungenfunktion (20;67) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (76;62;30) von Überlebenden. So existieren mittlerweile Hinweise darauf, daß eine Erholung der Lungenfunktion nach ARDS möglich ist, aber bestimmte pulmonale Einschränkungen persistieren (20;42). Andererseits geben Langzeitüberlebende nach ARDS eine akzeptable gesundheitsbezogene Lebensqualität an, zeigen aber Defizite hinsichtlich körperlicher und sozialer Funktion im Vergleich mit alters- und geschlechtsidentischen Kontrollgruppen (76;62). Ganz allgemein gilt, daß Patienten mit einem akuten Lungenversagen innerhalb des Gesamtspektrums eines Multiorganversagens eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität erreichen, als Patienten mit einer nach Art und Schwere vergleichbareren Grunderkrankung aber ohne Lungenbeteiligung (14;16). Nicht genau bekannt ist jedoch, welcher Grad von krankheitsbedingten Einschränkungen im Alltagsleben der ARDS- Langzeitüberlebenden sich spezifisch auf eine persistierende Einschränkungen der Lungenfunktion zurückführen läßt und welcher Anteil die Folge anderer, mit dem akuten Lungenversagen assoziierter

Krankheitsprozesse ist. Denn ARDS- Patienten weisen in der Regel in ihrem Krankheitsverlauf eine Schädigung anderer Organsysteme auf, die Langzeiteffekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unabhängig vom Schweregrad der primären pulmonalen Beeinträchtigung haben können (73;31). Eine Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL¹) nach ARDS könnte daher auch die Folge des schweren Krankheitsverlaufs oder Traumas selbst sein (mit Schädigung anderer Organfunktionen) (30) und nicht die Folge einer pathologischen Lungenfunktion als Residuum eines akuten Lungenversagens. Will man die Behandlungsergebnisse beim ARDS bezüglich der erreichten gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbessern, ist es erforderlich zu wissen, welche Faktoren bei Langzeitüberlebenden die erreichte HRQL beeinflussen. Eines der wesentlichen Ziele dieser Arbeit war es daher, bei Langzeitüberlebenden nach ARDS die erreichte gesundheitsbezogene Lebensqualität und die aktuelle Lungenfunktion zu erfassen und die Beziehung zwischen diesen beiden wichtigen Ergebnisparametern näher zu untersuchen. Weiterhin sollten wesentliche Patienten- und Behandlungsparameter retrospektiv erfasst und die Relation zwischen diesen Ausgangsparametern und der jeweils erreichten Lungenfunktion bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität analysiert werden.

1.1. Geschichte und Definitionen des ARDS

Die erste Beschreibung des ARDS erfolgte im Jahre 1967 durch Ashbaugh (4). In seiner Studie berichtete er über 12 Patienten, die alle folgende Symptome aufwiesen:

- akut aufgetretene Tachypnoe
- Hypoxämie
- Abnahme der Lungencompliance
- diffuse Infiltrate der Lunge in der Röntgen – Thorax – Aufnahme

Ashbaugh wählte initial den Begriff “adult respiratory distress syndrome”, mittlerweile wird aber in der Nomenklatur von einem “acute respiratory distress syndrome” gesprochen, denn das identische Krankheitsbild existiert auch bei Kindern.

¹ Diese Abkürzung steht für “health-related quality of life” und ist international üblich

Da die ursprüngliche Definition zu unspezifisch war, um eine präzise Identifikation von Patienten in epidemiologischen Studien zu erlauben, gab es zunächst keine genauen Zahlen über Häufigkeit und Letalität des Syndroms. Im Jahre 1988 erschien eine wesentlich erweiterte und genauere Definition, die die pathophysiologischen Veränderungen beim ARDS mittels eines 4 Punkte - Scores quantifizierte (der sog. Murray – Score, s. Tabelle 1) (51). Dieser Score fand in der Folgezeit weite Verbreitung, er hatte aber den Nachteil, daß damit keine Prognosestellung innerhalb der ersten 24 – 72 Stunden nach Krankheitsbeginn möglich war. Dies bedeutete eine erhebliche Einschränkung seiner klinischen Anwendbarkeit.

1994 wandte sich eine Europäisch – Amerikanische Konsensus Konferenz (AECC) dem Problem der Definition des ARDS zu (8) und empfahl die folgenden Kriterien: akutes Auftreten der Erkrankung, Oxygenierungsindex $p_aO_2/FiO_2^2 \leq 200$ mmHg unabhängig von Höhe des angewandten PEEP, bilaterale Infiltrationen auf der a. p.-Thoraxröntgenaufnahme, pulmonalkapillärer Verschußdruck (pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) ≤ 18 mmHg (wenn gemessen), bzw. kein Anhalt für kardiale Genese des Lungenödems (8). Im Gegensatz dazu ist die “acute lung injury” (ALI) nach Definition der AECC der Oberbegriff für alle akut einsetzenden pulmonalen Störungen nichtkardialer Genese mit folgenden Diagnosekriterien: akuter Beginn, Oxygenierungsindex $p_aO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, bilaterale Infiltrationen auf der a. p.-Thoraxröntgenaufnahme, PCWP < 18 mmHg (wenn gemessen). Als Kritik dieser Begriffsdefinitionen muß gelten, daß der Oxygenierungsindex nicht die Höhe des angewandten PEEP- Niveaus berücksichtigt. Da beim ARDS durch Anwendung von PEEP bei der Beatmung fast immer die Oxygenierung verbessert wird, können bei gleichem Schweregrad der Erkrankung, je nach PEEP- Höhe, die ARDS- Kriterien erfüllt sein oder nicht.

Die ARDS Definition der Europäisch – Amerikanischen Konsensus Konferenz (AECC) hatte aber den Vorteil, daß erstmals 2 unterschiedliche Schweregrade des akuten Lungenversagens berücksichtigt wurden: Bei Patienten mit weniger ausgeprägter Hypoxämie (definiert durch einen Quotienten aus inspiratorischer O_2 - Konzentration (F_iO_2) zu arteriellem $pO_2 < 300$) wurde von “acute lung injury” ausgegangen, während bei Patienten mit einem p_aO_2 / FiO_2 Quotienten von < 200 vom Vollbild eines ARDS

² dieser Wert („Horowitz Index“) stellt den Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration dar und ist ein Maß für die Güte der Oxigenierung.

gesprochen wird. Die AECC Definition des ARDS fand in der Folgezeit weite Verbreitung und kommt auch in unserer Untersuchung zur Anwendung (s. Tabelle 1 und Tabelle 6).

Autor	Jahr	Definition bzw. Kriterien	Vorteile	Nachteile
Ashbaugh (4)	1971	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Dys- oder Tachypnoe, • O₂-refraktäre Zyanose • verminderte pulmonale Compliance • diffuse alveoläre Infiltrate im a.p. Röntgen-Thorax • autoptischer Nachweis von Atelektasen, Kongestion, Hämorrhagie, pulmonalen Ödem und hyalinen Membranen 	<ul style="list-style-type: none"> • Erstbeschreibung • gute Darstellung klinischer Symptome 	<ul style="list-style-type: none"> • fehlende Spezifitätskriterien zur Identifizierung erkrankter Patienten
Murray (51)	1988	<ul style="list-style-type: none"> • vorausgegangene direkte/indirekte Lungenschädigung • mäßige oder schwere Lungenschädigung • extrapulmonales Organversagen 	<ul style="list-style-type: none"> • beinhaltet 4 Punkte-Scoringsystem der pulmonalen Schädigung • spezifiziert klinische Ursachen • Einbeziehung extrapulmonaler Organdysfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Score beinhaltet keine Aussage über Outcome • fehlende spezifische Kriterien zum Ausschluß kardiogenes Lungenödem
Bernard (8)	1994	<ul style="list-style-type: none"> • Akuter Beginn • bilaterale Infiltrate im a.p. Röntgen-Thorax • PCWP < 18 mmHg oder fehlender klinischer Nachweis eines erhöhten linksatrialen Drucks • ALI determiniert durch PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg • ARDS determiniert durch PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • einfache Anwendbarkeit, • v.a. im Rahmen klinischer Studien 	<ul style="list-style-type: none"> • fehlende Einbeziehung eines MODS¹ • keine Spezifizierung einer auslösenden Noxe • unspezifische radiographische Kriterien

¹steht für Mehrorgandysfunktionssyndrom (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)

Tabelle 1: Chronologische Entwicklung der Definitionen des "Acute respiratory distress syndroms" (ARDS)

1.2. Prävalenz und Letalität

Das ARDS ist insgesamt ein seltenes Krankheitsbild. 1979 ging die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA davon aus, daß in den USA pro Jahr mit 75 ARDS - Patienten pro 100.000 Einwohner gerechnet werden müsse. Studien aus den letzten Jahren haben jedoch gezeigt, daß diese Zahlen zu hoch waren. Im US-Staat Utah fand man eine ARDS- Inzidenz von 4,8 - 8,3 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr (69) . Die Inzidenz des schweren akuten Lungenversagens in einer großen deutschen Stadt (Berlin) im Jahre 1991 betrug 4,1 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr (39).

Die Letalität beim ARDS ist weiterhin hoch. Auch heute noch berichten Studien aus den USA und Europa, darunter großangelegte Multicenterstudien, über Letalitätsraten von über 50% (16;33;39). In den letzten Jahren beginnt sich jedoch ein Trend zu verbesserten Überlebensraten abzuzeichnen (10;62) (s. Abbildung 1) Auch Milberg et al. beobachteten an ihrer Klinik eine Verbesserung der Überlebensraten von ARDS-Patienten innerhalb von 10 Jahren (Überlebensrate gestiegen von 46% im Jahr 1983 auf 64% im Jahr 1993) (47). Ein direkter Vergleich der aktuellen Letalitätsraten mit denen früherer Jahre ist jedoch nur begrenzt möglich, reflektieren diese doch auch Unterschiede in der verwendeten ARDS- Definition, dem Studiendesign, dem Patientenkollektiv und der angewendeten Therapie. Die derzeit zu erwartende Sterblichkeit des ARDS liegt etwa zwischen 30 und 40% (73). Die Abbildung 2 zeigt den Verlauf der Letalität des ARDS an der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwig – Maximilians Universität, München zwischen den Jahren 1995 und 2000, die im wesentlichen der internationalen Entwicklung entspricht.

1.3. Ätiologie

Das Syndrom ARDS ist noxenunspezifisch, jedoch durch eine lungengewebsspezifische Reaktion von Alveolen, Kapillaren und interstitiellem Gewebe mit konsekutiver Hypoxämie, reduzierter Compliance und Lungenvolumina, Flüssigkeitseinlagerung und einer Veränderung der Hämodynamik im Sinne einer pulmonalen Hypertonie und Ventilations-/ Perfusionsstörung gekennzeichnet. Die Auslösung dieses Krankheitsbildes beruht somit auf einer Vielzahl unterschiedlicher

Ursachen, doch sind klinisches Bild und pathophysiologisch-anatomische Veränderungen bei den meisten Patienten ähnlich. Das Syndrom kann somit auch als eine stereotype Schädigungsantwort der Lunge auf eine Vielzahl unterschiedlicher Noxen betrachtet werden (18;73).

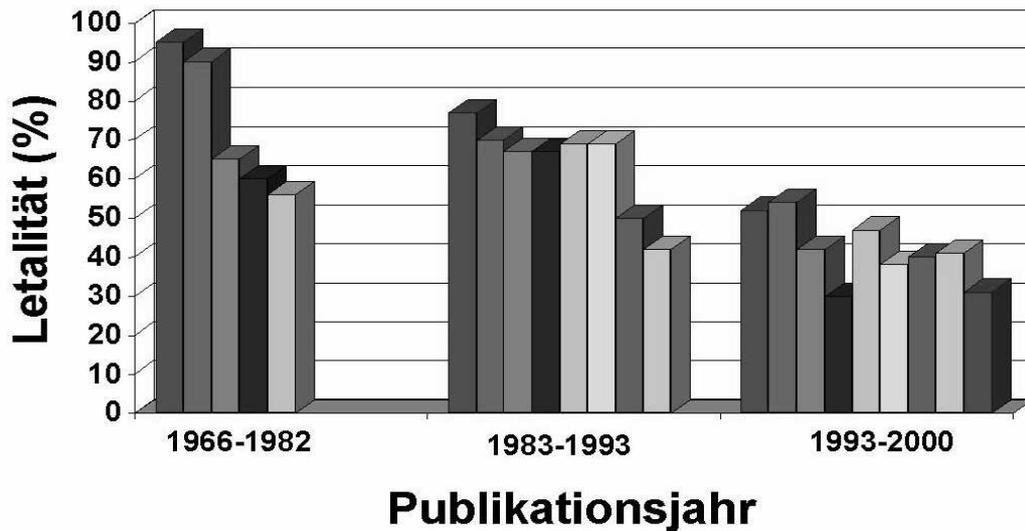


Abbildung 1: Beispiel für die Entwicklung der Letalität des ARDS als Funktion von 3 verschiedenen Zeitabschnitten (1966 – 1982, 1983 – 1993 und 1993 – 2000). Die Sterblichkeit wurde einigen wesentlichen Publikationen zum ARDS aus den jeweiligen Zeitabschnitten entnommen. Es zeigt sich ein deutlicher Rückgang der Sterblichkeit über die 3 Dekaden.

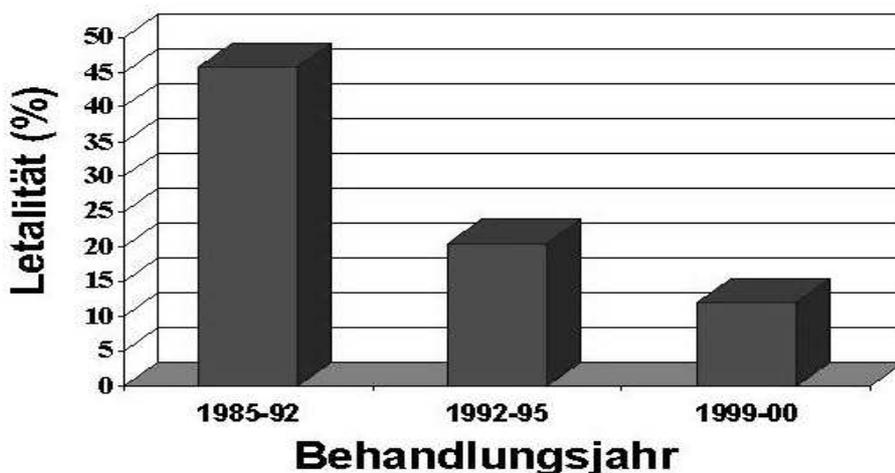


Abbildung 2: Entwicklung der Letalität des ARDS bei 110 Patienten über 3 Zeitabschnitte von 1985 – 2000 an der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwig – Maximilians – Universität, München. Ab dem Jahre 1992 erfolgte der Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenation, ab 1994 auch die routinemäßige Verabreichung von Stickstoffmonoxid (NO) und die Beatmung in Bauchlage.

Die Funktionsstörungen beim ARDS sind unabhängig von Störungen des zentralen Atemantriebs, des Gasflusses in den kleinen und großen Atemwegen, des Blutflusses in den großen pulmonalen Gefäßen und der linksventrikulären Funktion. Man kann in der Pathogenese des ARDS zwischen der "direkten" (z.B. Aspiration, Inhalation toxischer Gase und virale, bakterielle, mykotische und parasitäre pulmonale Infektionen) und der häufigeren "indirekten" Schädigung der Lunge durch Vorgänge, an denen die Lunge nicht primär beteiligt ist (z.B. Sepsis, Massentransfusionen, Polytrauma, DIC), unterscheiden (32). Die Tabelle 2 zeigt einige wesentliche Formen direkter Lungenschädigung, die zum ARDS führen können, indirekte Lungenschäden mit der möglichen Folge eines ARDS sind in Tabelle 3 aufgeführt.

- diffus ausgebreitete pulmonale Infektion (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten): "parapneumonisches" ARDS
- Aspiration von Mageninhalt
- Aspiration von Süßwasser/ Salzwasser (near-drowning)
- traumatische Lungenkontusion
- Inhalation toxischer Gase (NO₂, Ozon, Rauchgase);
- Exposition gegenüber hohen O₂- Partialdrücken
- chemische Agenzien mit bevorzugter Verteilung in die Lunge (z.B. Paraquat, Bleomycin, Amiodaron und organische Phosphate)
- rascher Aufstieg in große Höhen ("Höhenlungenödem");
- "interstitieller Unterdruck": Reexpansion; schwere obere Atemwegsobstruktion

Tabelle 2: Beispiele direkter Lungenschädigungen als Ursache eines ARDS

Am bedeutsamsten sind quantitativ pulmonale und nichtpulmonale Infektionen als Auslöser eines ARDS. Zu den häufigsten Auslösern zählen hierbei Sepsis, Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS), Trauma und die Aspiration von Magensaft. Zwischen ARDS einerseits und Sepsis, SIRS ("systemic inflammatory response syndrome") und MODS andererseits besteht eine enge Beziehung. Sepsis ist der Risikofaktor mit der höchsten ARDS - Rate (Inzidenz bis zu 40%) (32) und bedeutet im Verlauf die häufigste Todesursache bei ARDS - Patienten. 25% aller Patienten mit gramnegativer Sepsis sollen ein ARDS entwickeln; im gramnegativen septischen Schock soll der Anteil auf 95% ansteigen. Bei traumatisierten Patienten, die ebenfalls ein erhöhtes ARDS- Risiko aufweisen, scheinen mehrere Faktoren (hämorrhagischer

Schock, Massivtransfusionen, Lungenkontusion, Fettembolie, Infektionen) zusammenzuwirken (73).

- Sepsis
- Endo- oder Exotoxinämie
- SIRS („systemic inflammatory response syndrom“)
- Polytrauma
- Hämorrhagischer Schock mit Massivtransfusionen
- TRALI (“transfusion related acute lung injury“)
- disseminierte intravasale Gerinnung / Verbrauchskoagulopathie
- Operationen mit langen kardiopulmonalen Bypasszeiten an EKZ
- Pankreatitis
- Verbrennungen
- Embolien (Fruchtwasser, Fett, Luft)
- Intoxikationen (z.B. Heroin, Barbiturate, Methadon, Ergotamin, Paraquat)
- Schädel-Hirn-Trauma mit intrakranieller Drucksteigerung
- Sichelzellkrise
- schwere Formen der Malaria
- systemischer Lupus erythematoses
- metabolische Auslöser (Nieren- oder Leberversagen, diabetische Ketoazidose)

Tabelle 3: Indirekte Schädigungen der Lunge, die zur Entwicklung eines ARDS führen können.

Unabhängig von der auslösenden Ursache kann ein Schock mit einem ARDS einhergehen, daher wurde das ARDS früher fälschlich als “Schocklunge” bezeichnet, wobei der Schock als Einzelfaktor keine entscheidende Rolle spielt, da nur 2 - 7 % der Patienten mit z.B. hämorrhagischen Schock ein ARDS entwickeln. Auch hier ist ein Zusammenspiel mehrerer Einzelkomponenten wie bei Trauma anzunehmen (32)

Die pulmonale Aspiration von saurem Mageninhalt soll bei ca. 30% der Patienten ein ARDS bei einem gemessenen pH-Wert von < 7,35 induzieren. Das Auftreten eines ARDS nach pulmonaler Aspiration ist jedoch auch bei höheren pH-Werten oder nach Aspiration größerer Partikel im Rahmen einer chemisch-toxischen Pneumonitis möglich (52).

1.4. Pathoanatomische Aspekte der ARDS - Lunge

Im Zentrum der Pathogenese des ARDS steht die Schädigung der alveolokapillären Membran aufgrund einer akuten Entzündungsreaktion. Diese Entzündungsreaktion betrifft sowohl den endothelialen wie auch den epithelialen Anteil der Membran und führt zu einer erhöhten Permeabilität mit der Folge eines interstitiellen oder alveolären Ödems mit proteinreicher Flüssigkeit (27). Die Schädigung erfolgt hierbei entweder direkt durch Toxine oder indirekt unter Beteiligung des Komplement- und Gerinnungssystems (56) O₂-Radikale (11), Serotonin, Histamin (56) neutrophile Granulozyten (68), Thrombozyten und Produkten aus dem Arachidonsäurestoffwechsel (56). Es entwickelt sich in Folge ein einheitliches morphologisches Bild unabhängig von der auslösenden Noxe und dem anfänglichen pathogenetischen Mechanismus, wobei vereinfachend 3 Stadien unterschieden werden können (24):

- exsudative Phase oder Akutstadium
- frühe proliferative Phase oder Intermediärstadium
- späte proliferative Phase oder chronisches Stadium

Exsudative Phase

Bereits zu Beginn des ARDS sind das Gewicht und der Flüssigkeitsgehalt der Lunge erhöht ("wet lung") und der Luftgehalt konsekutiv vermindert. In der exsudativen Phase kommt es innerhalb von Stunden zur Schädigung des pulmonalen Kapillarendothels und der Typ-I-Alveolarzellen. Im akuten Stadium zeigt die elektronenmikroskopische Untersuchung ausgedehnte Zerstörungen der Typ I-Zellen des Alveolarepithels. Die Basalmembran und das Endothel sind morphologisch noch intakt, obwohl die Endothelpermeabilität erhöht ist. Ein interstitielles Ödem ist vorhanden; die Alveolen sind durchlässig für proteinreiche Flüssigkeit, Erythrozyten, Leukozyten und Fibrin. Es entwickelt sich ein proteinreiches Ödem der alveolokapillären Membran, das die Kapazität der Lymphdrainage überschreitet. Das Initialstadium des ARDS ist somit durch ein Kapillarleckagesyndrom ("capillary leakage syndrome") gekennzeichnet (24).

Frühe proliferative Phase

Sieben bis zehn Tage nach dem auslösenden Ereignis beginnt das Intermediärstadium: Das Exsudat formiert sich zu den sogenannten "hyalinen Membranen", welche Alveolen und Alveolargänge bedecken. Das Alveolarepithel proliferiert und Extravasate werden durch Makrophagen und Granulozyten organisiert. In den kleinen Blutgefäßen der Lunge werden hyaline kugelförmige Mikrothromben, Thrombozytenaggregate, Fibrinthromben und Fettemboli beschrieben. Dieses Stadium der gering ausgeprägten Fibrosierung kann potentiell vollständig reversibel verlaufen (18).

Späte proliferative Phase

Das subakute oder chronische Stadium entwickelt sich wenige Tage nach Beginn des ARDS und weist weitgehende morphologische Veränderungen bei nun im Vordergrund stehender generalisierter Fibrosierung auf: Endothel, Epithel und Interstitium verdicken sich und die Typ I-Zellen des Alveolarepithels werden durch Typ II-Zellen ersetzt, die zwar proliferieren, sich aber nicht, wie physiologisch, in Typ I-Zellen differenzieren. Das Interstitium ist deutlich verbreitert durch Einlagerung von Ödemflüssigkeit, Fibrinfasern und proliferierenden Zellen. Nach der ersten Woche entwickelt sich eine Fibrose, sowie weitere hyaline Membranen als Ausdruck der Organisation des proteinreichen alveolären Exsudats und der zerstörten Alveolarstruktur (27). Die alveolokapilläre Membran ist bis zum fünffachen des Normalen verdickt, das Kapillarlumen und die Kapillarfläche drastisch vermindert. Hierdurch entsteht eine starke Erniedrigung der Diffusionskapazität (24).

1.5. Pathophysiologische Aspekte der ARDS - Lunge

Pathophysiologisch ist das ARDS einerseits gekennzeichnet durch das nicht-kardiogen bedingte Lungenödem als Folge der erhöhten Durchlässigkeit der kapillaralveolären Membranen und andererseits durch den erhöhten pulmonalartiellen Druck.

Das extravaskuläre Lungenwasser ist trotz initial normalen kolloidosmotischen und pulmonalvenösen Drücken erhöht (2).

Ursachen des Lungenödems sind der erhöhte pulmonalarterielle Druck und das ausgeprägte „capillary leak“ der ARDS Lunge. Das interstitielle und später alveoläre Ödem entwickelt sich meist 24 Stunden nach dem auslösenden Ereignis. Das alveoläre Ödem führt zusammen mit Störungen des Surfactant- Status zu ausgedehnten Atelektasen (59). Hierdurch kommt es zu einer ausgeprägten Complianceabnahme bereits im exsudativen Stadium. Nach fibrotischem Umbau in späteren Stadien entwickelt sich eine sogenannte „steife Lunge“ mit Abnahme aller statischen Lungenvolumina und niedriger Compliance (23). Charakteristisch ist weiterhin die schwere Hypoxämie, die sich auch durch eine Erhöhung der FiO_2 nicht entscheidend bessert. Eine Hauptursache der Hypoxämie ist der hohe intrapulmonale rechts-links Shunt als Ausdruck der anhaltenden Perfusion nicht ventilierter Lungenareale (29). Bei schweren ARDS-Verläufen kann das Shuntvolumen bis zu 70 % des HZV betragen.

Eine pathophysiologische Entität stellen Störungen des Ventilations- Perfusionsverhältnisses in der ARDS- Lunge dar. Hierbei zeigen sich neben ausgedehnten Shuntarealen auch kleinere Gebiete mit niedrigen Ventilations-Perfusions-Quotienten, welche zwar auch zur Hypoxämie beitragen, jedoch auf eine Erhöhung der FiO_2 gut ansprechen (29). Im Frühstadium des ARDS zeigt sich eine Erniedrigung des p_aCO_2 bedingt durch eine kompensatorische Hyperventilation noch „gesunder“ Alveolarbezirke mit hohem Ventilations-Perfusions-Quotienten (24).

Die funktionelle Residualkapazität FRC nimmt beim ARDS in Folge des Ödems und des Alveolarkollaps meist auf die Hälfte des Normalwerts ab, wodurch es zu einer weiteren Zunahme des Rechts-links-Shunts mit Verstärkung der Hypoxämie kommt.

Weiterhin steigt bereits im Frühstadium der pulmonalarterielle Widerstand bei normalen PCWP durch Mikrothrombosierung der pulmonalen Strombahn und der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion an. Initial besteht noch eine Therapieoption durch Vasodilatoren; später kommt es zu einer therapierefraktären Fixierung des pulmonalen Hypertonus (49).

Die beschriebenen Veränderungen sind in der ARDS-Lunge nicht gleichmäßig ausgeprägt. Computertomographische Aufnahmen bei ARDS – Patienten zeigen, daß die für das Krankheitsbild typischen Verdichtungen vor allem in den abhängigen Lungenabschnitten auftreten (27). Dies weist auf eine inhomogene Verteilung von ventilerten und nicht ventilerten Arealen in der ARDS- Lunge hin. Aufgrund

quantitativer Analysen der CT-Veränderungen prägte Gattinoni das Modell der „baby lung“ (24). Das Modell beschreibt drei unterschiedliche Zonen in der ARDS- Lunge:

- **Zone H** (“healthy”) beschreibt gesunde Lungenareale mit normaler Lungencompliance und funktioneller Residualkapazität, mit normalen Ventilations-Perfusionsverhältnissen (VA/Q);
- **Zone R** (“recruitable”) ist gekennzeichnet durch potentiell für den Gasaustausch rekrutierbare Areale; die atelektatischen Bereiche sind gesund und bedürfen lediglich der Entfaltung durch geeignete Atemzugvolumina (V_T) und/oder PEEP;
- **Zone D** (“diseased”) beschreibt Areale mit Verdichtungen, in denen kein Gasaustausch stattfindet. Dies sind bei alveolärer Verdichtung die sogenannten “wahren” Shuntareale und bei vaskulärer Verdichtung der alveoläre Totraum.

Normal ventilierte Areale (Zone H) machen bei schwerem ARDS oft nur noch 20-30% der ehemaligen Atemoberfläche aus. Bildlich gesprochen hat der Patient nur noch eine “Babylunge”. Ein Gasaustausch in der ARDS- Lunge kann also zunächst nur über diese “Babylunge” erfolgen. Erst eine adäquate Therapie des ARDS kann unter Umständen eine Überführung der Zone R in eine Zone H erreichen und somit die lebensnotwendige Oxygenierung verbessern.

1.6. Klinisches Bild des ARDS

Klinisch kann man das ARDS in vier Stadien einteilen: Stadium I wird durch ein ARDS auslösendes Ereignis bestimmt, z.B. Sepsis, Schock, Trauma mit entsprechender Therapie und Stabilisierung der Patienten. Im folgenden Stadium II unterschiedlicher Dauer zeigt die Blutgasanalyse bereits eine Hypoxämie kombiniert mit respiratorischer Alkalose; wache und spontan atmende Patienten empfinden noch keine oder nur geringe Dyspnoe, das radiologische Bild der Lunge ist noch unauffällig (Ausnahmen: Aspiration und Lungenkontusion). Häufig sind die Patienten jedoch intubiert, so daß man die Stadien I und II klinisch aufgrund subjektiver Symptome des Patienten nicht

voneinander zu trennen vermag. Sie werden deshalb als Latenzstadium zusammengefaßt.

In der darauffolgenden Phase (Stadium III) wird das ARDS klinisch manifest. Der spontan atmende Patient hat deutliche Atemnot. Selbst unter O₂-Zufuhr nimmt pulsoxymetrisch wie blutgasanalytisch die Hypoxämie und Hyperkapnie im Sinne einer respiratorischen Globalinsuffizienz zu. Im Röntgenbild sind Zeichen des interstitiellen Lungenödems zu erkennen.

Im Endstadium (Stadium IV) schreitet das Lungenversagen irreversibel fort. Immer höhere Beatmungsdrucke und höhere inspiratorische O₂-Konzentrationen werden erforderlich. Der Patient verstirbt schließlich in einem hypoxischen Herz-Kreislauf-Versagen. Pathologisch-anatomisch gesehen entspricht dieser Ablauf einem initialem exsudativen Stadium, gefolgt von einem unkontrollierten fibroproliferativen Stadium (73).

1.7. Therapie des ARDS

Der grundlegende Behandlungsansatz des ARDS besteht zunächst in der gründlichen Suche der auslösenden Ursache und deren kausaler Therapie, beispielsweise der chirurgischen Intervention und adäquaten antimikrobiellen Therapie bei einem abdominellen Sepsisherd (23). Weiterhin sollte auf mögliche behandelbare Infektionen, die die Ursache für eine Pneumonie oder Sepsis darstellen geachtet werden (46). Weitere Verbesserungen der Therapie durch neuere Erkenntnisse der Intensivmedizin, wie das Konzept der frühzeitigen enteralen Ernährung, die Prävention thrombembolischer Komplikationen oder gastrointestinaler Blutungen haben vermutlich zu einer Abnahme der Mortalitätsrate von ARDS-Patienten in den letzten Jahren beigetragen (6;47).

Das zunehmende Verständnis für die pathophysiologischen Abläufe beim ARDS hat zu einigen neuartigen therapeutischen Ansätzen und Strategien geführt. Einige der wesentlichsten Erkenntnisse kamen dabei aus dem vom National Institute of Health (NIH) in den USA gesponserten ARDS Netzwerk, das aus 10 Zentren, 24 Kliniken und 75 Intensivstationen besteht und somit die Infrastruktur für das Design randomisierter Multicenter-Studien für neue Therapieansätze bietet (71).

1.7.1. Beatmung

Über die am besten geeignete Beatmungsverfahren beim ARDS gibt es seit Erstbeschreibung des Syndroms anhaltende kontroverse Ansichten. Das zur Zeit gültige Beatmungskonzept bei ARDS läßt sich nach Stewart und Slutsky (65) unter der einprägsamen „P2R2“ - Formel zusammenfassen:

- **Protect the ventilated lung,**
- **Prevent oxygen toxicity**
- **Recruit the atelectatic, infiltrated and consolidated lung**
- **Reduce the anatomic and alveolar dead space**

Neuere Studien konnten zeigen, daß die Mortalität signifikant unter Vermeidung von beatmungsassoziierten Lungenschäden durch „traditionelle“ hohe Tidalvolumina von 10 bis 15 ml pro kg Körpergewicht (kg/KG) im Gegensatz zur Beatmung mit niedrigeren Tidalvolumina von 6 bis 7 ml pro kg/KG, gesenkt werden konnte (3). Weiterhin hat sich eine druckkontrollierte Beatmungsform zur Vermeidung von pulmonalen Barotraumata als vorteilhaft erwiesen. Ob neuere, vielversprechende Konzepte der Beatmungstherapie, wie z.B. die „inversed ratio“-Ventilation, das „open lung“- Konzept mit Justierung des PEEP- Niveaus über den unteren „inflection point“ einer individuellen Druck-Volumen-Kurve (3), die permissive Hyperkapnie, die partielle Liquidventilation mit Perfluorcarbonen oder die intermittierende Bauchlage die bereits zum Teil breiten Einzug in den klinischen Alltag gehalten haben (48) tatsächlich eine Verbesserung des Outcomes der ARDS-Patienten erreichen, muß allerdings durch Studien mit größeren Fallzahlen belegt werden (73).

1.7.2. Hämodynamik und Flüssigkeitsmanagement

Die rationale Grundlage für ein restriktives Volumenregime bei ALI und ARDS ist die dadurch bedingte Verminderung des pulmonalen Ödems. Studien an Tieren mit ALI konnten zeigen, daß die Ausprägung eines pulmonalen Ödems mit Senkung des

linksatrialen Füllungsdrucks abnahm (60). Diese Hypothese wurde durch weitere klinische Studien bestätigt (34;64). Es sollte der niedrigst mögliche intravaskuläre Volumenstatus, nötigenfalls unter Einbeziehung eines invasiven Monitorings wie ein Pulmonalarterienkatheter oder transkardiopulmonaler Thermodilution, angestrebt werden, der eine adäquate systemische Perfusion unter Einbeziehung des metabolischen Säure-Basenstatus und der Nierenfunktion ermöglicht. Im Falle einer weiterhin unzureichenden systemischen Perfusion, z.B. bei septischen Schock, ist die Applikation von Vasopressoren zur Aufrechterhaltung der Organperfusion und zur konsekutiven Normalisierung des Sauerstoffangebots indiziert, wobei die Erzielung supranormaler Werte hinsichtlich des Sauerstoffangebots aufgrund enttäuschender klinischer Ergebnisse heute als obsolet gelten darf (25).

1.7.3. Inhaliertes Stickoxid (NO) und andere Vasodilatoren

Stickoxid (NO) als potenter Vasodilatator kann per inhalationem auf das pulmonale Gefäßsystem einwirken, ohne eine gleichzeitige systemische Vasodilatation zu verursachen. Nach anfänglich vielversprechenden klinischen Observationsstudien (54) waren die Ergebnisse randomisierter Doppelblind-Studien enttäuschend, d.h. weder die Beatmungsdauer, noch die Mortalität der mittels NO-Inhalation behandelten ARDS-Patienten konnte signifikant beeinflusst werden (17). Daher kann eine inhalative NO-Therapie für die Routinebehandlung des ARDS nicht empfohlen werden; kommt aber als Rescuetherapie bei Patienten mit refraktärer Hypoxämie in Betracht. Versuche mit anderen weniger selektiven Vasodilatoren, wie Alprostadil (1) oder Epoprostenol (61) waren ebenso ohne klinischen Benefit. Eine Übersicht über weitere Studien zur pharmakologischen Therapie einschließlich der Anwendung von Surfactant und Glucocorticoiden zeigt Tabelle 4.

1.7.4. Extracorporale Membranoxygenation (ECMO)

Bei der extracorporalen Membranoxygenierung (ECMO) wird venöses Blut über großlumige Gefäßzugänge und heparinbeschichtete Schläuche aus der V. cava inferior entnommen und nach Äquilibration durch 2 parallel geschaltete Membranoxygenatoren zur V.cava superior zurückgeleitet (s. Abbildung 3), wobei das

Ziel eine Verminderung der Aggressivität der vorangegangenen Beatmungstherapie durch Senkung von FiO₂ und Tidalvolumen (71), möglich ist. Der Gasaustausch erfolgt dann vorwiegend extrapulmonal über das ECMO – System.

Therapie	Jahr	Studientyp	Patientenzahl	Ergebnis	Autor
Glucocorticoide (akute Phase)	1987	Phase 3	87	kein Benefit	Bernard et al. (9)
Glucocorticoide (akute Phase)	1988	Phase 3	59	kein Benefit	Luce et al. (41)
Alprostadi - intravenös - liposomal	1989 1999	Phase 3 Phase 3	100 350	kein Benefit gestoppt wegen Effektlosigkeit	Abraham et al. (1)
Surfactant	1996	Phase 3	725	kein Benefit, neue Präparationen und Applikationsformen werden z.Zt. untersucht	
Glucocorticoide (Proloferativ-Phase)	1989	Phase 3	24	reduzierte Mortalität, aber geringe Fallzahl	Meduri et al. (45)
Inhalatives NO	1998	Phase 2	177	kein Benefit	Dellinger et al. (17)
Inhalatives NO	1999	Phase 3	203	kein Benefit	Payen et al. (54)
Ketoconazol	2000	Phase 3	234	kein Benefit	NIH ARDS Network (71)
Procystein	1998	Phase 3	214	gestoppt wegen Effektlosigkeit	unveröffentlicht
Lisofylline	1999	Phase 2-3	235	gestoppt wegen Effektlosigkeit	unveröffentlicht

Tabelle 4: Ergebnisse klinischer Studien zur pharmakologischen Behandlung von "acute lung injury" und ARDS

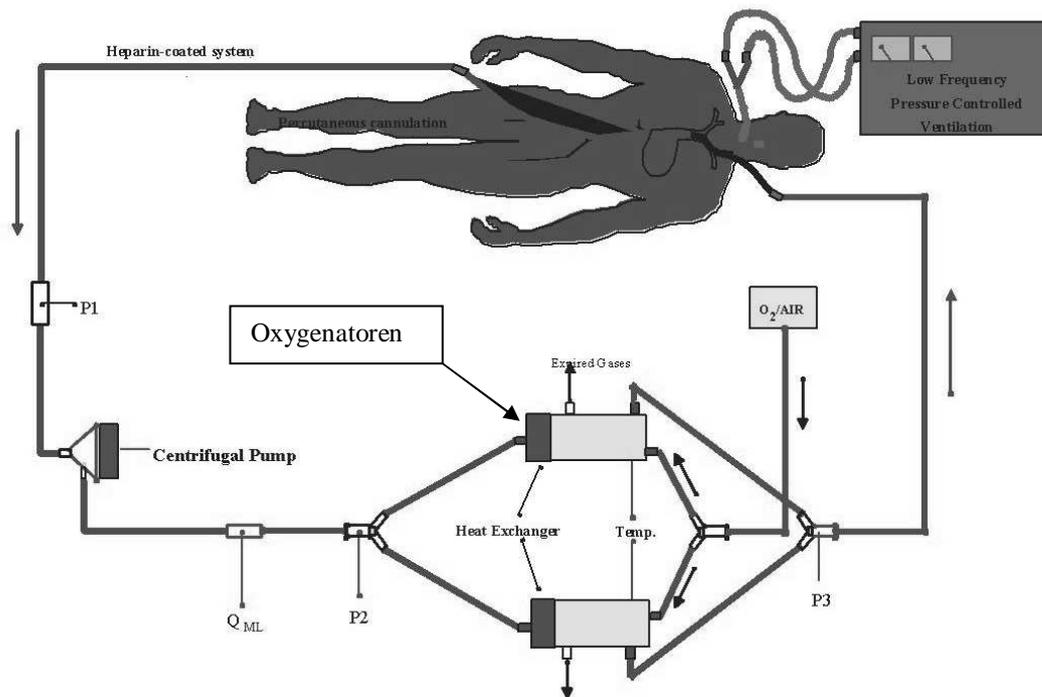


Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines Systems zur extracorporalen Membranoxigenation beim Erwachsenen. Damit kann auch der vollständige Ausfall der patienteneigenen Lungen für viele Wochen überbrückt werden. P₁: Sogmessung vor der Zentrifugalpumpe, Q_{ML}: Flussmessung vor den Oxygenatoren, P₂: Druckmessung vor Oxygenatoren, P₃: Druckmessung vor Rückflusskanülen.

Obwohl 2 randomisierte und kontrollierte Studien in den USA keinen Effekt auf die Überlebensraten bei Patienten mit schwerem ARDS nachweisen konnten (50;77), gibt es dennoch gute Hinweise darauf, daß durch diese Methode ausgewählten Patienten auch bei schwersten Verläufen des akuten Lungenversagens ein Überleben ermöglicht werden kann (10;26).

In dem Maße, wie die Behandlung des akuten Lungenversagens immer aufwendiger wurde und die Überlebensraten stiegen, stellte sich in zunehmendem Maße die Frage nach der gesundheitsbezogenen Lebensqualität solcher Patienten nach oft monatelanger Intensivbehandlung. Theoretisch könnte man mit diesen neuen und extrem teuren Technologien chronisch kranke Patienten produzieren, deren weitere Existenz einer fortgesetzten Behandlung in spezialisierten Institutionen bedarf und die insgesamt ihr Dasein als einen kontinuierlichen Leidensprozess erleben. Ein derartiges Behandlungsergebnis wird in der Literatur auch als "outcome worse than death" bezeichnet (19;53). Der Einsatz dieser neuen Methoden würde dann lediglich den

Ehrgeiz der behandelnden Intensivmediziner befriedigen, wäre aber weder für die betroffenen Patienten noch sozialmedizinisch nutzbringend.

Bei der Evaluation des Behandlungsergebnisses bei Patienten nach akutem Lungenversagen müssen mindestens 4 verschiedene Faktoren berücksichtigt werden: (1) lang anhaltende Effekte der dem ARDS zu Grunde liegenden Erkrankung (Polytrauma, septischer Schock etc.) (16), (2) Effekte der Intensivbehandlung selbst (Immobilisation, Marasmus), (3) das Ausmaß der Erholung der Lungenfunktion und (4) die Interaktion zwischen diesen Faktoren. Während über die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten nach ARDS einige Daten aus neueren Arbeiten verfügbar sind (16;30;62;76), ist insbesondere über die Relation zwischen der aktuellen Lungenfunktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten nach ARDS nur sehr wenig bekannt.

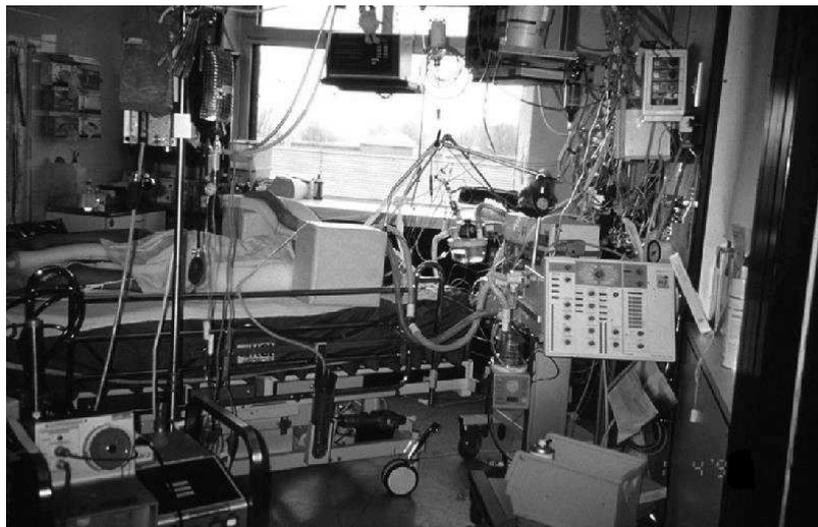


Abbildung 4: Kombiniertes Einsatz der extracorporalen Membranoxigenation mit Stickoxidinhalation bei einer in Bauchlage beatmeten Patientin mit fulminantem Lungenversagen.

2. Fragestellung und Hypothesen

In der vorliegenden Arbeit sollten daher folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Wie ist die Lungenfunktion bei langzeitüberlebenden Patienten nach ARDS viele Jahre nach Verlassen der Intensivstation ?
- Welche Teilaspekte der Lungenfunktion sind im Wesentlichen betroffen ?
- Welche Behandlungs- oder Patientenparameter beeinflussen die erreichte Lungenfunktion oder gesundheitsbezogene Lebensqualität ?
- Wie verhält sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität von ehemaligen ARDS – Patienten entlang einer Zeitachse zu verschiedenen Meßzeitpunkten ?
- Wie ist die Relation zwischen gesundheitsbezogener Lebensqualität und aktueller Lungenfunktion ?

Im Einzelnen ging es dabei um die Überprüfung der folgenden Hypothesen:

- Langzeitüberlebende Patienten nach ARDS erfahren eine weitgehende Erholung ihrer Lungenfunktion
- Einschränkungen der Lungenfunktion nach ARDS betreffen insbesondere die totale Lungenkapazität (TLC) und die Diffusionskapazität (DLCO)
- Möglicherweise nachweisbare Einschränkungen der Lungenfunktion haben keinen Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nachweisbare Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind die Folge der schweren Grund- oder Begleiterkrankung, die zum ARDS geführt haben und nicht die Folge einer persistierenden schlechten Lungenfunktion

3. Patienten und Methoden

Die Untersuchungen wurden auf einer interdisziplinären 20 – Betten Intensivstation des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians- Universität München durchgeführt.

3.1. Patientenselektionskriterien und Definition der Studienkohorte

Das untersuchte Patientenkollektiv rekrutierte sich aus einer 1995 retrospektiv identifizierten Kohorte von 80 ehemaligen ARDS Patienten, die zwischen Januar 1985 und Januar 1995 an der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt wurden (62). Die Definition des ARDS entsprach dabei den Kriterien der American-European Consensus Conference (AECC) (8). Alle Patienten von auswärtigen Intensivstationen, die zur Behandlung eines ARDS meist nach Lufttransport (s. Abbildung 5) übernommen wurden, waren bei Aufnahme intubiert und kontrolliert beatmet.



Abbildung 5: Vorbereitungen zum Lufttransport eines Patienten mit akutem Lungenversagen während ECMO zur Weiterbehandlung auf einer spezialisierte Intensivtherapiestation

Zur Identifikation dieser Patienten diente eine spezielle Datenbank, die die klinischen und behandlungsspezifischen Daten aller Patienten, die wegen eines akuten Lungenversagens von der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwig – Maximilians – Universität seit 1985 behandelt wurden, enthält (58). Zusätzlich zu den Namen und Heimatadressen liefert diese Datenbank auch Informationen über die zugrundeliegenden Ursachen bzw. Komplikationen eines ARDS (Sepsis, Trauma, Pneumothorax (51) unter Berücksichtigung des p_aO_2/F_iO_2 Quotienten und die Anzahl der zusätzlichen Organdysfunktionen quantifiziert. Außerdem wurde in der Datenbank die Notwendigkeit der extrakorporalen Membranoxygenation (ECMO) oder der Beatmung in Bauchlage festgehalten (s. Abbildung 4); weiterhin die Dauer der maschinellen Beatmung und die Patienten, die während des Intensivaufenthalts und im weiteren Verlauf verstorben waren bzw. überlebten.

In der Datenbank fanden sich bis zum Jahre 1995 204 Patienten. Bei der Auswahl der Patienten für die ursprüngliche Untersuchung wurden solche mit präexistenten neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, Alkohol- oder Drogen-Abusus, Schädel – Hirn Traumata, nach neurochirurgischen Eingriffen sowie nach kardiopulmonaler Reanimation ausgeschlossen (62). Dies führte zum Ausschluß von 12 Patienten (7 Patienten wegen präexistenten Alkohol- oder Drogen- Abusus, 3 Patienten wegen Z.n. Schädel - Hirn - Trauma, 1 Patient wegen kardiopulmonaler Reanimation und 1 Patient wegen vorbestehender psychiatrischer Erkrankung).

Dies führte zu einer Ausgangsgröße der ursprünglichen Stichprobe von 192 Patienten. Die Mortalität auf der Intensivstation betrug in dieser Ausgangsgruppe 37% (insgesamt 71 Patienten). Von diesen 71 Patienten waren 61 von 144 (42,4%) im Zeitraum von 1985 bis Januar 1992 behandelten Patienten verstorben und 10 von 48 (20,8%) Patienten von Februar 1992 bis Februar 1995 ($p = 0.084$). Von den überlebenden 121 Patienten, konnten 17 Patienten, die alle zwischen 1985 und 1992 behandelt wurden, in der follow-up Untersuchung nicht mehr auffindig gemacht werden.

Weitere 17 Patienten von den verbleibenden 104 Patienten verstarben zwischen 3 Wochen und 8 Jahren (Median 18 Monate) nach Entlassung von der Intensivstation. 16 dieser Patienten waren in der Gruppe, die zwischen 1985 und Januar 1992 behandelt wurden, 1 Patient verstarb in der Gruppe, die nach Februar 1992 therapiert wurde.

Die verbleibenden 87 Patienten wurden erfolgreich kontaktiert. Diese Patienten erhielten normierte und validierte Fragebögen zur Evaluation ihrer

gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu bestimmten Aspekten ihrer psychischen Befindlichkeit (62).

Vier dieser kontaktierten Patienten beantworteten die ihnen zugesandten Fragebögen nicht, weiteren 3 Patienten war es nicht möglich, den Fragebogen zu komplettieren (1 Patient wegen eines dementiellen Syndroms, 2 Patienten wegen Verbüßung einer Haftstrafe).

Schließlich konnte bei 80 Patienten die von ihnen beantworteten Fragebögen ausgewertet werden, entsprechend einem prozentualen Anteil von 84 % aller verfügbaren lebenden Patienten, 77 % aller Langzeitüberlebenden und 100 % aller seit Februar 1992 behandelten überlebenden Patienten. Die Abbildung 6 (62) illustriert nochmals den Patientenselektionsprozess der ursprünglichen Studie.

Dieses im Jahre 1995 identifizierte Patientenkollektiv wurde 1997 nochmals kontaktiert und zu einer Bestimmung der aktuellen Lungenfunktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in unsere Klinik eingeladen. Diejenigen Patienten, die dieser Einladung Folge leisteten, bilden die in der vorliegenden Studie untersuchte Kohorte.

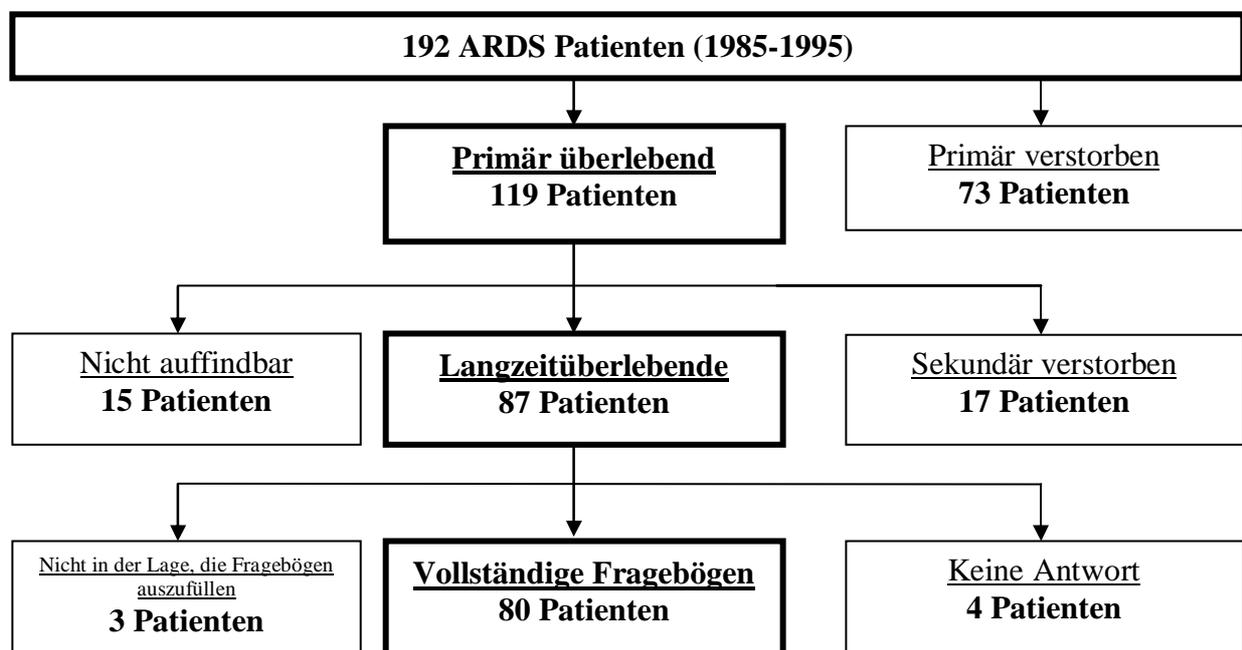


Abbildung 6: Flußdiagramm zur Patientenidentifikation- und Auswahl in der ursprünglichen Studie (17). Die Patienten mit vollständig ausgefüllten Fragebögen (n=80) wurden 2 Jahre später kontaktiert und eine detaillierte Evaluation ihrer Lungenfunktion und ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt.

3.2. Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ehemaliger ARDS - Patienten kam der krankheitsübergreifende SF-36-Fragebogen des Medical Outcome Trust zur Anwendung (13;75). Dieses Instrument wurde ausgewählt, weil nur ein krankheitsunabhängiger Fragebogen den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterschiedlicher Patientengruppen ermöglicht, aber auch deshalb, weil für den SF-36 eine sorgfältig durchgeführte und validierte deutsche Übersetzung vorliegt (12). Der SF-36-Fragebogen erfaßt ein Profil von 8 Gesundheitskategorien mit je 2 bis 10 Fragen (s. Tab. 5). Pro Kategorie wird bei der Auswertung des Fragebogens ein Wert zwischen 0 und 100 ermittelt. Null bedeutet jeweils den minimalen und 100 den maximalen Wert (13). Hohe SF-36 Werte entsprechen dabei jeweils einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität³.

Die Reliabilität des SF-36 Tests überschritt in den meisten Studien einen Wert von 0.80 (43) (ein Mindestwert von 0.70 wird für den Vergleich von Gruppen empfohlen); die meisten Cronbach's Alpha – Reliabilitätskoeffizienten (ein Maß für die innere Konsistenz mit der ein Instrument misst, Werte zwischen 0.85 und 0.99 werden als hoch angesehen) für die SF-36 Items betrug in der ursprünglichen Studie zwischen 0.70 (Vitalität) und 0.98 (emotionale Rollenfunktion). Die meisten Multi – Item Skalen des SF – 36 Fragebogens lagen zwischen 0.93 und 0.98 (62).

³ s.a.: <http://www.sf-36.com>

SF-36 Item	Itemdefinitionen
Körperliche Funktionsfähigkeit	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten beeinträchtigt
Körperliche Rollenfunktion	Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit und andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt
Körperliche Schmerzen	Intensität und Einfluß der Schmerzen auf das Alltagsleben
Allgemeine Gesundheit	Persönliche Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes
Vitalität	Sich energiegeladen fühlen versus müde und abgeschlagen sein
Soziale Funktionsfähigkeit	Ausmaß, in dem körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
Emotionale Rollenfunktion	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen
Psychische Gesundheit	Allgemein psychisches Wohlbefinden und Gestimmtheit

Tabelle 5: Gesundheitskategorien und Itemdefinitionen der SF-36 Subskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (13). Aus den Einzelitems zur körperlichen und sozialen Funktionsfähigkeit können körperliche und psychische Summenscores errechnet werden (72) (s.a. Tabelle 6).

Kontrollgruppe

Um Normalwerte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erhalten, wurden nach dem Zufallsprinzip aus der deutschen Normstichprobe des SF – 36 (n=3000) nach Alter und Geschlecht mit den ehemaligen ARDS – Patienten identische, gesunde Normalpersonen ausgewählt (13). Die so ermittelten Normalwerte wurden dann mit den SF – 36 Daten der Patienten verglichen.

3.3. Lungenfunktionsmessung

Die Lungenfunktionsmessungen der Langzeitüberlebenden nach ARDS wurden mit einem Ganzkörperplethysmographen mit integrierten Diffusionsmessplatz (MasterLab, Fa. Jäger) erhoben. Die Messungen erfolgten durch das Lungenfunktionslabor der Medizinischen Klinik I der Universität. Das Prinzip der Bodyplethysmographie besteht in der Druckänderung der Patientenlunge während des Atemzyklus in einer geschlossenen Kammer und der daraus resultierenden Volumenänderung der Kammer selbst. Volumenänderungen durch Variation der Gastemperatur und der relativen Luftfeuchtigkeit der ausgeatmeten Luft werden über elektronische BTPS- Korrektur und den automatischen Schleifen-Computer (ASC) kompensiert.

Nach Kalibrierung des Systems atmet der Patient über ein Mundstück zunächst gleichmäßig in Atemruhelage. Bei Vorliegen spezifischer Atemwegswiderstandsschleifen und stabiler FRC wird der Verschluss gestartet. Beim nun folgenden Einatemversuch wird die Einatmung kurzzeitig unterbrochen und das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) in Atemruhelage exakt bestimmt. Anschließend wird die Spirometrie und die Fluß-/ Volumen-Messung durchgeführt. Hierzu folgt die maximale Expiration (ERV-Manöver), eine langsame maximale Inspiration (VCIN) und dann die forcierte maximale Expiration (FEV_1 , MEF_{50}). Alle diese Messungen erfordern einen kooperativen Patienten.

Folgende Messwerte der Lungenfunktion wurden bestimmt :

- funktionelle Einsekunden-Vitalkapazität (FEV₁)
- funktionelle Vitalkapazität (FVC)
- totale Lungenkapazität (TLC)
- Diffusionskapazität (DLCO)
- kapilläre Blutgase (BGA)

Kapilläre Blutgase wurden zum einen unter Ruhebedingungen, des weiteren unter 50, 100, 150 und 200 Watt Belastung, soweit vom Patienten toleriert, gemessen. Die Belastung der Patienten wurde in sitzender Haltung auf einem Fahrradergometer durchgeführt. Da bei Patienten mit Zustand nach ARDS ein "air trapping" übersehen werden kann, wenn Lungenvolumina mittels Gasdilutionstechniken gemessen werden (31), wurden die Lungenvolumina auch mittels Ganzkörperplethysmographie bestimmt. Die Diffusionskapazität wurde durch Single- Breath Kohlenmonoxidtechnik gemessen und bezüglich der individuellen Hämoglobinkonzentration korrigiert.

Alle Lungenfunktionsmessungen wurden mit dem Master - Lab System (Fa. Jäger, Würzburg) durchgeführt. Normalwerte für FVC, FEV₁, TLC und DLCO wurden nach den Standards der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl ermittelt (15;66). Die Normalwerte kapillärer Blutgase wurden nach Ulmer et al. (70) bestimmt. Als pathologisch wurden Lungenfunktionswerte dann betrachtet, wenn sie < 80 % der alters- und geschlechtentsprechenden Normwerte entsprachen.

3.4. Erfassung der Berufstätigkeit als Maß für die soziale Reintegration

Wegen der erheblichen sozioökonomischen und psychischen Konsequenzen einer krankheitsbedingten Langzeitarbeitslosigkeit wurde das Ausmaß der Berufstätigkeit separat erfaßt.

Das Ausmaß der Berufstätigkeit der Patienten wurde folgendermaßen klassifiziert: (a) Vollzeit, (b) Teilzeit, (c) unbezahlte Arbeit im Haushalt, (d) arbeitsunfähig aufgrund der Erkrankung, (e) altersbedingte Berentung und (f) Arbeitslosigkeit. Patienten, die aus gesundheitlichen Gründen berentet wurden, galten als erwerbsunfähig. Patienten mit Voll- oder Teilzeitbeschäftigung im Haushalt wurden als berufstätig betrachtet.

3.5. Pulmonale Symptome und Rauchgewohnheiten

Die folgenden respiratorischen Symptome wurden erfragt: Husten, Auswurf, Dyspnoe in Ruhe und Dyspnoe bei leichter körperlicher Anstrengung. Die Rauchgewohnheiten zum Zeitpunkt der Lungenfunktionsmessung und die Raucheranamnese (in sog. "Pack-Years"⁴) wurden ebenfalls registriert. Außerdem wurden die Patienten nach chronischen oder akuten Lungenerkrankungen befragt die möglicherweise im Intervall zwischen der Entlassung von der Intensivstation und der Lungenfunktionmessung aufgetreten waren.

3.6. Statistische Methoden

Wegen der oft fehlenden Normalverteilung der Daten kamen zur statistischen Analyse nichtparametrische Tests zur Anwendung. Der Korrelationskoeffizient ρ nach Spearman wurde als Maß für die lineare Assoziation einzelner Variablen errechnet. Mittels dieser Methode wurde der Einfluß folgender Variablen auf die gemessenen Lungenfunktionswerte quantifiziert: p_aO_2/F_iO_2 Quotient, Lung-injury Score nach Murray (51) et al. und die Dauer der maschinellen Beatmung. Die Assoziation zwischen den Lungenfunktionswerten und den SF-36 HRQL Scores wurde ebenfalls mittels Spearman's ρ untersucht. Um den Einfluß der aktuellen Lungenfunktion auf die

⁴ Ein "pack-year" entspricht dem täglichen Konsum von 1 Packung Zigaretten über 1 Jahr

gesundheitsbezogene Lebensqualität weiter zu verdeutlichen, wurden die SF-36 Scores von Patienten mit keinem oder nur maximal einem pathologischen Wert in der Lungenfunktion mit den Werten von Patienten mit multiplen (>1) Einschränkungen der Lungenfunktion verglichen (Whitney U-Test). Zum Vergleich der Lungenfunktionswerte von Patienten nach extracorporealer Membranoxygenation, nach Beatmung in Bauchlage, nach Barotrauma (beatmungsbedingtem Pneumothorax) und nach unterschiedlichen Ursachen des ARDS (Sepsis, Trauma, Pneumonien und sonstige Ursachen) kam ebenfalls der Mann-Whitney U-Test zur Anwendung. Die im Jahre 1995 und 1997/98 erhobenen SF-36 Scores zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels des Wilcoxon-Tests (verbundene Stichproben) miteinander verglichen. Bei diskreten Variablen kam der Chi²-Test bzw. der Fisher's Exact-Test zur Anwendung. Alle Tests waren zweiseitig; ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die Daten werden als Median- und Wertebereich angegeben. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mittels des Statistikprogramms SPSS V.9 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

4. Ergebnisse

4.1. Untersuchtes Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde im Jahre 1997/1998 nochmals der Versuch unternommen, die 80 in der ursprünglichen Studie von 1995 erfolgreich nachuntersuchten Patienten zu kontaktieren. Dies gelang jedoch nicht bei allen Patienten der ursprünglichen Stichprobe.

Zuerst wurde versucht, die Patienten unter der im ersten Teil der Studie ermittelten Telefonnummer zu kontaktieren. Danach wurde deutschlandweit ein etwaiger neuer Telefonanschluß gesucht. Falls auch dieses Verfahren fehlschlug, wurde versucht, in Briefkontakt mit den Patienten unter ihrer angegebenen Adresse zu treten. Am Schluß stand die Kontaktaufnahme mit den jeweiligen Hausärzten der bisher nicht erreichten Patienten.

21 Langzeitüberlebende nach ARDS konnten trotz dieser intensiven Bemühungen nicht mehr kontaktiert werden, wobei die Hauptursache eine umzugsbedingte Änderung der ursprünglichen Heimatadresse oder die durch Heirat bedingte Änderung des Familiennamens war.

Die Mehrzahl der nicht mehr auffindbaren Patienten hatten zudem weder einen Hausarzt noch kontaktierbare Angehörige. Weitere 7 Patienten der ursprünglichen Stichprobe lehnten die Teilnahme an der weiterführenden Untersuchung ab und ein 87 jähriger Patient war altersbedingt, bei ansonsten guter klinischer Verfassung, nicht mehr in der Lage zu reisen.

Die schließlich untersuchte Stichprobe bestand aus 50 langzeitüberlebenden Patienten nach ARDS. Diese Patienten nahmen an der Studie zur Lungenfunktion und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität teil. Die Abbildung 7 zeigt den Prozess der Patientenauswahl ausgehend von der im Jahre 1995 identifizierten Kohorte.

Die Tabelle 6 vergleicht die Patienten- und Behandlungsdaten der an der Studie teilnehmenden und nicht teilnehmenden Patienten. In die Studie einbezogene Patienten wiesen schwere Lungenschädigungen mit niedrigem p_aO_2/F_iO_2 Quotienten (67 mmHg Medianwert), einen hohen medianen "lung injury score" (LIS) von 3,25 bei Aufnahme auf die Intensivstation und eine maschinelle Beatmungszeit von durchschnittlich 30

Tagen auf. 11 Patienten benötigten eine Behandlung mit ECMO, 39 erhielten eine konventionelle Therapie. Eine Beatmung in Bauchlage wurde bei 17 der untersuchten Patienten notwendig. Zwischen den Daten der an der Untersuchung teilnehmenden und nicht teilnehmenden Patienten fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 6). Keiner der nachuntersuchten Patienten berichtete von der Notwendigkeit einer weiteren intensivmedizinischen Behandlung seit der Entlassung von der Intensivstation, keiner wurde wegen einer Pneumonie oder anderer pulmonaler Erkrankungen oder vorbestehender Lungenerkrankungen, die vor oder nach der intensivmedizinischen Behandlung des ARDS bestanden, in ein Krankenhaus aufgenommen oder ambulant behandelt.

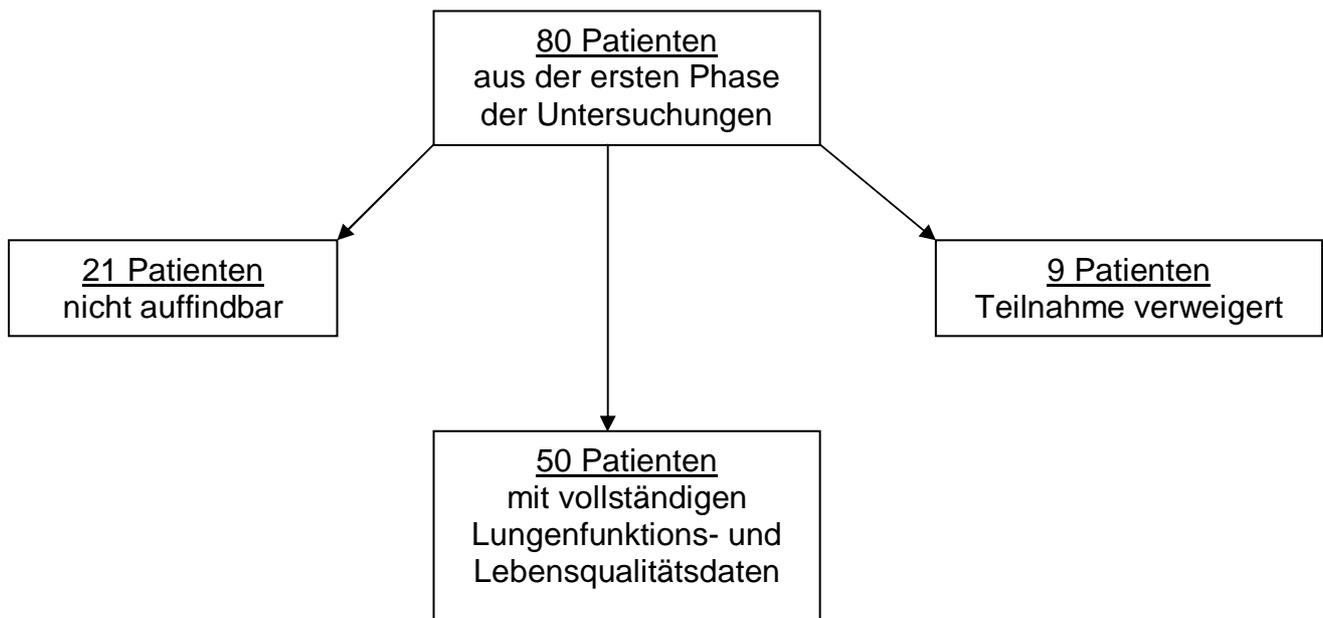


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Patientenauswahl der endgültigen Studienkohorte.

Patienten- und behandlungsspezifische Daten	Teilnehmende Patienten (n=50)	Nichtteilnehmende Patienten (n=30)	p
Patientendaten			
Alter (Jahre) ^a	34.5 (18 – 75)	38 (18 – 87)	0.714
Geschlecht (männlich / weiblich)	25/25	16/14	0.518
APACHE II ^{a,b}	22 (13 – 45)	22 (13 – 30)	0.748
Lung Injury Score (LIS) ^{a,b} (20)	3.25 (2.75 – 3.75)	3.00 (2.75 – 3.75)	0.680
PaO ₂ /FiO ₂ Ratio ^a	67 (29 – 200)	65 (37 -143)	0.552
Anzahl extrapulmonaler Organversagen ^c	2 (0 – 3)	2 (0 – 3)	0.420
Behandlungsdaten			
Beatmungstage ^a	30 (5 - 105)	32 (13 – 118)	0.218
Zeitintervall (Jahre) ^{a,e}	5.5 (2.5 – 12.5)	5.5 (3.5 – 11.5)	0.946
Beatmung in Bauchlage (Ja / Nein)	17/33	10/20	0.525
Behandlung mit ECMO (Ja / Nein)	11/39	3/27	0.482
ARDS Ursachen			
Trauma	20/30	10/20	0.241
Sepsis	11/39	9/21	0.393
Pneumonie	14/36	8/22	0.358
Andere / unbekannt	5/45	3/27	0.598
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^{a,d}			
SF-36 körperlicher Summenscore	43.6 (26.2 – 60.1)	44.3 (20.5– 62.0)	0.678
SF-36 psychischer Summenscore	41.7 (29.2 – 52.5)	43.8 (35.5 – 56.7)	0.139

^aDiese Werte in der Tabelle werden als Medianwerte angegeben; Werte in Klammern stellen die Minimal- bzw. Maximalwerte dar.

^bfür die meisten Patienten im Zeitraum zwischen 1985 und 1992 wurden die Daten retrospektiv aus den Behandlungsunterlagen erhoben.

^cdefiniert als renale, hepatische oder kardiovaskuläre Insuffizienz innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation: Renale Insuffizienz wurde definiert als Serumkreatininkonzentration > 1.2 mg/dl, hepatische Insuffizienz bei einem Serumbilirubinwert > 1.2 mg/dl und Kreislaufinsuffizienz ab einem arteriellen Mitteldruck < 75 mmHg ohne gleichzeitige Therapie mit Vasopressoren.

^eentspricht dem Zeitintervall zwischen Entlassung von der Intensivstation bis zur Lungenfunktions / HRQL-Messung.

^dHRQL - Daten der ersten Evaluation 1995. Es werden nur die SF-36 Summenscores angegeben, da keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich aller anderen SF-36 Gesundheitskategorien vorlagen ($p \geq 0.326$).

Tabelle 6: Vergleich von patientenspezifischen und behandlungsspezifischen Daten zwischen teilnehmenden und nichtteilnehmenden Patienten der ursprünglichen Studienkohorte

4.2. Lungenfunktion

23 der Langzeitüberlebenden hatten keine Beeinträchtigung der Lungenfunktion, 27 (54%) zeigten geringe Einschränkungen in wenigstens einem der fünf Lungenfunktionstests (FEV₁, FVC, TLC, DLCO oder kapillärem Blutgas) und sieben dieser Patienten hatten multiple Einschränkungen (s. Abb. 8).

Patientenzahl

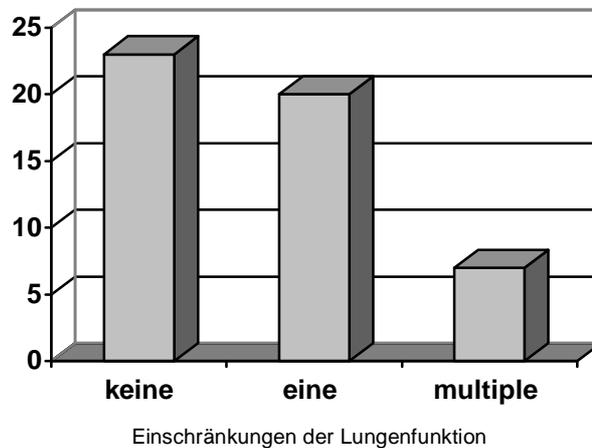


Abbildung 8: Vergleich der Zahl der Patienten nach ARDS mit keiner, lediglich einer und multiplen Einschränkungen der Lungenfunktion. Die Mehrzahl der Patienten hatten normale Lungenfunktionswerte.

Die totale Lungenkapazität war bei zehn Patienten vermindert (75% Medianwert, im Bereich zwischen 66 und 79%), die FVC < 80% bei 2 Patienten (66,5% Medianwert, im Bereich zwischen 59 und 74%) und die Diffusionskapazität war bei 8 Patienten nicht normal (76% Medianwert, im Bereich zwischen 42 und 78%). Bei 14 Patienten lag das Residualvolumen (RV) unter 80% des Sollwerts, bei 18 Patienten war das RV normal und bei weiteren 18 Patienten war es erhöht (> 100 % des Sollwertes) (Abbildung 9). Alle Patienten mit einem vergrößerten RV (130% Medianwert, im Bereich zwischen 121 - 154%) wiesen eine nahezu normale totale Lungenkapazität (TLC) (108% Medianwert, im Bereich zwischen 100- 124%) auf. Keiner dieser Patienten mit einem erhöhten RV wies eine schwere pulmonale Obstruktion ($FEV_1/FVC = 0.88$ Medianwert, im Wertebereich 0.70 - 0.99) auf. Sieben der 10 Patienten mit einer reduzierten TLC hatten ebenfalls ein RV unterhalb der Norm. Die häufigste gemeinsame Auffälligkeit der Lungenfunktionswerte lag in einer geringen Limitierung des FEV_1/FVC Verhältnisses bei 16 Patienten (0.73 Medianwert, im Wertebereich 0.64 - 0.79) mit einer prompten Normalisierung nach Verwendung eines Bronchodilatators in allen Fällen mit Ausnahme eines Patienten. Die Werte der kapillären Blutgasanalyse befanden sich bei allen Patienten in Ruhe im Normalbereich. Drei Patienten hatten einen kapillären pO_2

unterhalb des Soll-Werts von 80% (49% Medianwert, im Wertebereich 38 und 59%) während einer Belastung mit 80 Watt (Wertebereich von 40-100 Watt).

Zwanzig Patienten hatten eine isolierte Einschränkung einer der Lungenfunktionstests (mit einem pathologischen FEV₁/FVC Verhältnis bei 12 Patienten als häufigste Abnormalität), 4 Patienten hatten zwei (DLCO und FEV₁/FVC Verhältnis bei drei

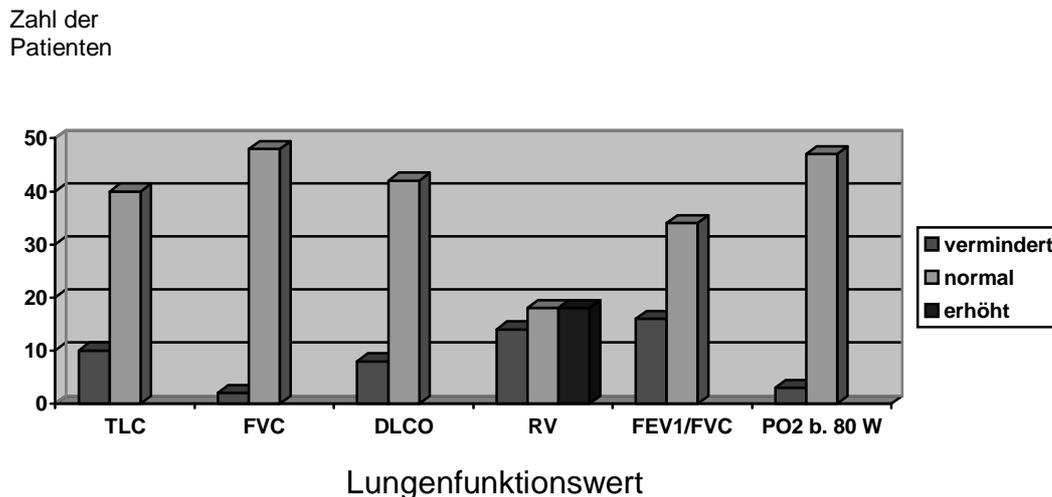


Abbildung 9: Vergleich der Häufigkeit pathologischer Lungenfunktionswerte (definiert als < 80% des altersentsprechenden Sollwertes) in der untersuchten Kohorte von 50 langzeitüberlebenden Patienten nach schwerem ARDS. Die Untersuchung wurde im Median 5,5 Jahre nach Verlassen der Intensivtherapiestation durchgeführt. Die relativ häufigste Abnormalität war eine Verminderung des FEV₁/FVC Verhältnisses. Kein Patient zeigte pathologische kapilläre Blutgaswerte in Ruhe.

Patienten und TLC und kapillärem pO₂ unter Belastung bei einem Patienten) und drei Patienten zeigten drei pathologische Lungenfunktionstests (FEV₁/FVC Verhältnis, TLC und kapillärer pO₂ unter Belastung bei einem Patienten; FVC, TLC und kapillärer pO₂ unter Belastung beim zweiten und FVC, TLC und DLCO beim Dritten). Es bestand eine inverse Korrelation zwischen TLC und der Beatmungsdauer ($r = -0.455$, $p = 0.001$), der Anwendung der extracorporealen Membranoxigenation ($r = -0.296$, $p = 0.037$) und dem Auftreten eines Barotraumas ($r = -0.304$, $p = 0.034$). Patienten zeigten nach dem Einsatz der extracorporealen Membranoxigenation (ECMO) eine größere Einschränkung der TLC als Patienten, bei denen eine Standardbehandlung ausreichend war (79 vs 99% des Sollwertes, $p = 0.038$). Eine Einschränkung der TLC war der einzige Lungenfunktionsparameter in dem sich Patienten nach ECMO und nach konservativer Therapie signifikant voneinander unterschieden ($p \geq 0.105$). Die Diffusionskapazität

korrelierte negativ mit der Beatmungsdauer ($r = -0.309$, $p = 0.031$). Es ergab sich keine eindeutige Korrelation zwischen den Lungenfunktionswerten und der Zeitspanne zwischen Entlassung von der Intensivstation und Durchführung der Lungenfunktionstests ($p \geq 0.114$).

4.3. Pulmonale Symptomatik und Rauchgewohnheiten

Von 9 Patienten lagen keine Informationen hinsichtlich ihrer Rauchgewohnheiten und Symptome vor. Bei den verbleibenden 41 Patienten gaben 11 einen Medianwert von 10 pack-years (Wertebereich 1- 60) an. Zweiundzwanzig Patienten waren symptomatisch, 13 klagten über Husten (davon 9 produktiv), zwei beschrieben leichte Atemnot in Ruhe, 13 Patienten schilderten Kurzatmigkeit bei leichter körperlicher Belastung (ein Stockwerk). Das Auftreten von pulmonalen Symptomen zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit pathologischen Werten in der Lungenfunktion ($p = 1.00$, Fisher's exact test).

4.4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Auswertung des SF-36 Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab bei den meisten Patienten stabile und relativ hohe Werte. Ein Vergleich der SF-36 Summenscores für körperliche- (42.9 vs. 46.0, $p < 0.001$, Abbildung 10) und psychische Gesundheit (42.05 vs. 50.5, $p < 0.001$, Abbildung 11) zwischen den zwei Messpunkten aus dem Jahr 1995 und 1997/1998 zeigte kleine, aber statistisch signifikante Verbesserungen über die Zeit (üblicherweise wird ein Anstieg oder Abfall der Einzelscores beim SF-36 von ≥ 5 Punkten als klinisch relevant betrachtet).

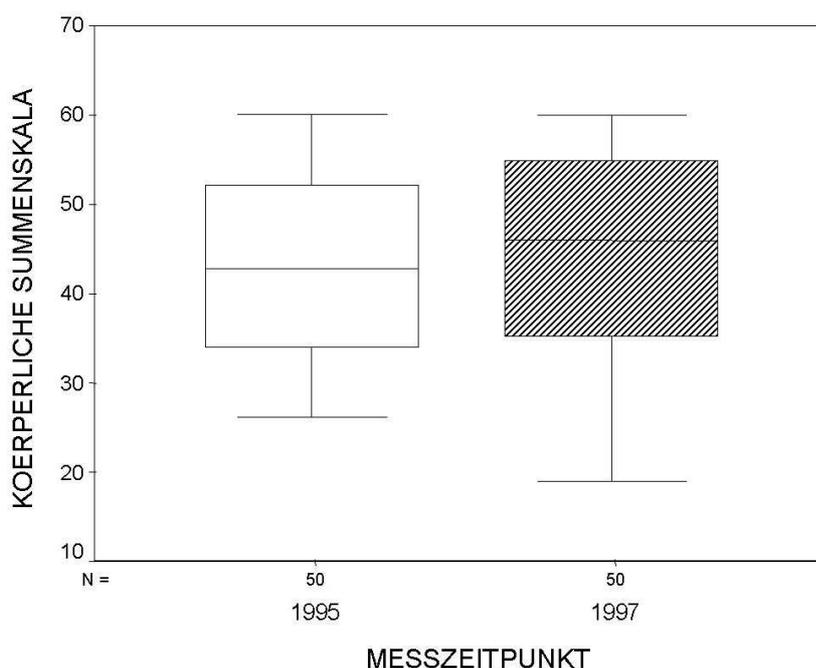


Abbildung 10: Vergleich der körperlichen Summenscores des SF – 36 Fragebogens zu den 2 Messzeitpunkten 1995 und 1997/98. Der Anstieg der Scores bei der 2. Messung ist statistisch signifikant ($p < 0.001$) und klinisch relevant. Die horizontalen Linien am oberen und unteren Ende einer Box geben die minimalen und maximalen Werte der Verteilung an, das obere und untere Ende einer Box entspricht der 50. und 25. Perzentile. Die Linie, die durch die Boxen verläuft entspricht dem Median (der 50. Perzentile). Höhere SF-36 Scores repräsentieren eine bessere HRQL.

Beim Vergleich der SF-36 Werte der Patienten nach ARDS mit den aus der deutschen Normstichprobe generierten Normalwerten (SF-36 Werte von bezüglich Alter- und Geschlecht identischen Normalpersonen) zeigten sich die meisten Unterschiede bezüglich der körperlichen Funktionsfähigkeit. Verglichen mit den Normalpersonen, beschrieben die Patienten eine Reduktion ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit um ca. 25 % (Differenz der Medianwerte, $p \leq 0.001$). Beeinträchtigungen bezüglich der allgemeinen Gesundheitsauffassung (Differenz der Medianwerte 17.5%) und der psychosozialen Funktionsfähigkeit (psychische Gesundheit, soziale und emotionale Funktion und Vitalität) waren geringfügig, aber statistisch signifikant ($p \leq 0.001$) eingeschränkt (Abbildung 12). Es ergab sich eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen der Beatmungsdauer und der körperlichen Funktionsfähigkeit (körperliche Funktion: $r = -0.317$, $p = 0.026$; körperliche Rollenfunktion: $r = -0.338$, $p = 0.022$; körperlicher Summenscore: $r = -0.436$, $p = 0.022$). Die Beatmungsdauer hatte keinen Effekt auf die psychische Gesundheit oder die soziale Funktionsfähigkeit

($r = 0.133$, $p = 0.377$). Andere Behandlungsparameter (Ursache des ARDS, Anzahl und Art der Organdysfunktion, Krankheitsschwere bei Aufnahme) oder Patientendaten waren nicht mit Veränderungen der SF-36 Gesundheitskategorien assoziiert ($p > 0.05$).

4.5. Berufstätigkeit

39 Patienten gaben an, voll- oder teilzeitbeschäftigt zu sein, 10 Patienten (20%) waren nicht erwerbstätig. Nach Ausschluß eines sich im Ruhestand befindlichen Patienten, gingen 39 von 49 (79,6 %) der ehemaligen ARDS Patienten einer bezahlten Beschäftigung nach oder waren im Haushalt tätig ($n = 2$). Die Mehrzahl der Berufstätigen war in der gleichen Berufssparte wie vor ihrem Intensivaufenthalt tätig. Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen Beeinträchtigung der Lungenfunktion und der Berufstätigkeit erkennen (19 der 26 Patienten mit pathologischer Lungenfunktion waren berufstätig oder im Haushalt beschäftigt vs. 20 der 23 Patienten mit normaler Lungenfunktion, $p = 0.466$, Fisher's Exact Test). Berufstätige Patienten beschrieben eine signifikant bessere körperliche Funktionsfähigkeit im SF – 36 Fragebogen als solche ohne bezahlte Beschäftigung (35.4 vs. 47.6; $p = 0.002$). In den anderen Kategorien des SF–36 ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede ($p > 0.061$) (Abbildung14).

4.6. Beziehung zwischen Lungenfunktion, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Berufstätigkeit

Zwischen Patienten mit keinem ($n=23$) oder nur maximal einem ($n=20$) beeinträchtigten Teilaspekt der Lungenfunktion fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ($p>0.125$, Mann - Whitney U Test). Patienten mit mehreren (>2) pathologischen Lungenfunktionstests ($n=7$) hatten aber wesentlich reduzierte Werte im SF-36 Fragebogen. Vergleicht man Patienten mit multiplen Einschränkungen der Lungenfunktion mit solchen, die nur maximal einen oder keinen von den Normalwerten abweichenden Lungenfunktionstest aufwiesen, zeigten sich signifikant



Abbildung 11: Vergleich der psychischen Summenscores des SF-36 Fragebogens zu den zwei Messzeitpunkten 1995 und 1997/98. Der Anstieg der Scores bei der zweiten Messung ist statistisch signifikant ($p < 0.001$) und klinisch relevant.

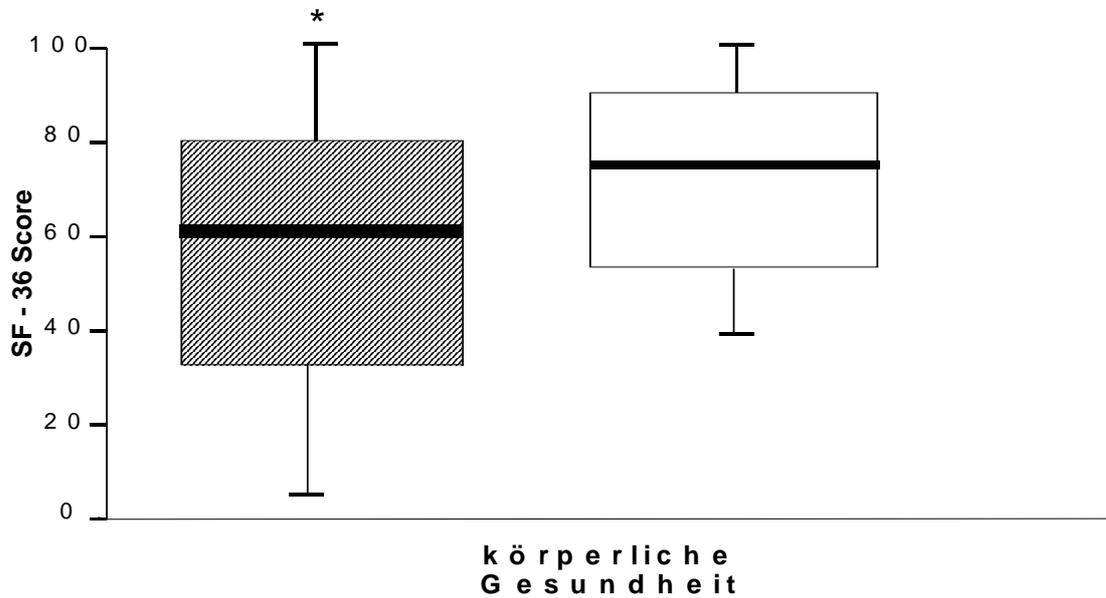


Abbildung 12: Vergleich der körperlichen Gesundheit (SF-36 Scores) zwischen den Langzeitüberlebenden nach ARDS (n=50) und einer im Alter und Geschlecht identischen Kontrollgruppe (n=50). Die freien Boxen entsprechen der gesunden Kontrollgruppe und die schraffierten Boxen den Patienten. Höhere SF-36 Scores repräsentieren einen besseren HRQL (höhere SF-36 Schmerz Scores bedeuten niedrigere körperliche Schmerzen). Unterschiede bezüglich aller 4 Items waren statistisch signifikant ($p \leq 0.001$, Mann – Whitney U Test).

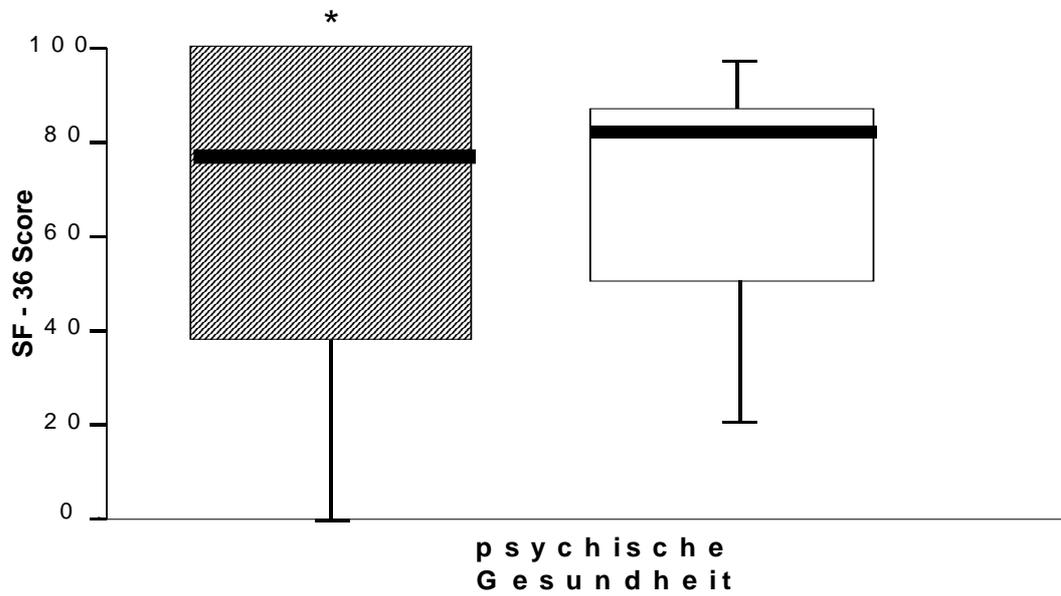


Abbildung 13: Vergleich psychischen Gesundheit (SF-36 Scores) zwischen den Langzeitüberlebenden nach ARDS (n=50) und einer im Alter und Geschlecht identischen Kontrollgruppe (n=50). Die freien Boxen entsprechen der gesunden Kontrollgruppe und die schraffierten Boxen den Patienten. Unterschiede bezüglich aller 4 Items waren statistisch signifikant ($p \leq 0.001$, Mann – Whitney U Test).

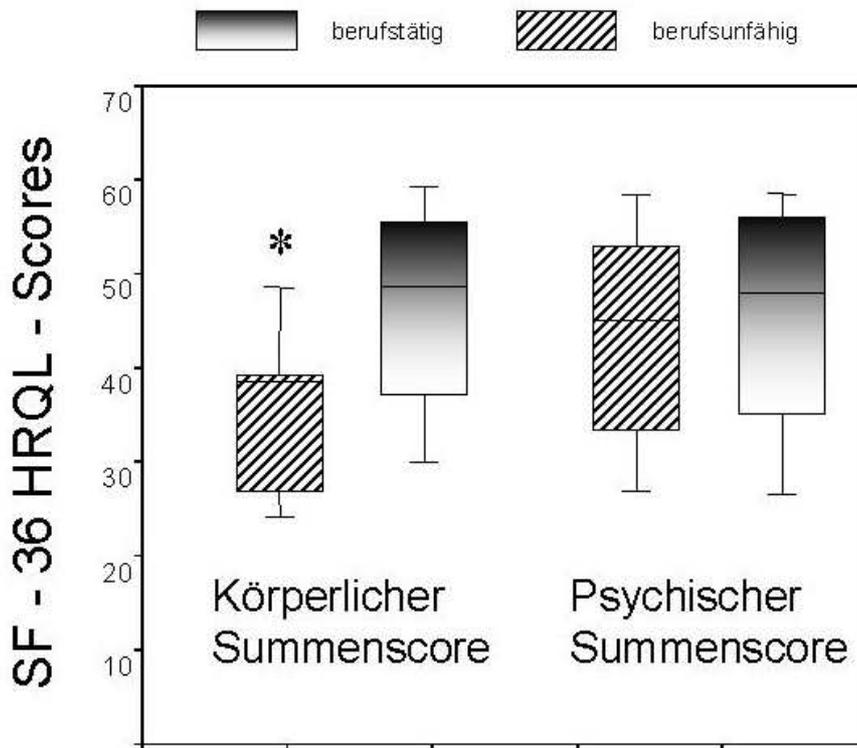


Abbildung 14: Vergleich der SF-36 HRQL Scores zwischen Patienten die zum Erhebungszeitpunkt vollzeitbeschäftigt waren und solchen, die nicht arbeitsfähig waren. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Gruppen fand sich in der körperlichen Funktionsfähigkeit (* $p=0,002$, Mann – Whitney U Test).

erniedrigte körperliche und psychische Summenscores im SF-36 (36.5 vs. 46.9, $p=0.037$ und 31.3 vs. 51.4, $p=0.003$, Mann - Whitney U Test, Abbildung 15). Mit Ausnahme der Inzidenz und Intensität chronischer Schmerzen waren bei diesen Patienten auch alle Einzelscores des SF-36 signifikant erniedrigt (Abbildung 16 und Abbildung 17). Patienten mit multiplen Beeinträchtigung der Lungenfunktion waren in der Fahrrad- Ergometrie signifikant eingeschränkt (61.4 vs. 107.8 Watt Medianwert, $p=0.001$) und wiesen einen erniedrigten kapillären pO_2 unter Belastung auf (84% vs. 105% der altersentsprechenden Normalwerte, $p<0.001$) auf. Patienten mit multiplen pathologischen Lungenfunktionswerten waren auch signifikant seltener berufstätig (8 von 42 Patienten unterhalb des Rentenalters mit keiner oder nur maximal einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion waren berufstätig vs. nur 2 der 7 Patienten mit multiplen pathologischen Lungenfunktionswerten, $p=0.011$, Chi2 – Test). Bei den gemessenen Lungenfunktionsparametern korrelierte lediglich die Diffusionskapazität D_{LCO} mit dem SF-36 Summenscores für körperliche Funktionsfähigkeit, die anderen

Lungenfunktionsparameter waren nicht mit Veränderungen der HRQL Scores assoziiert.

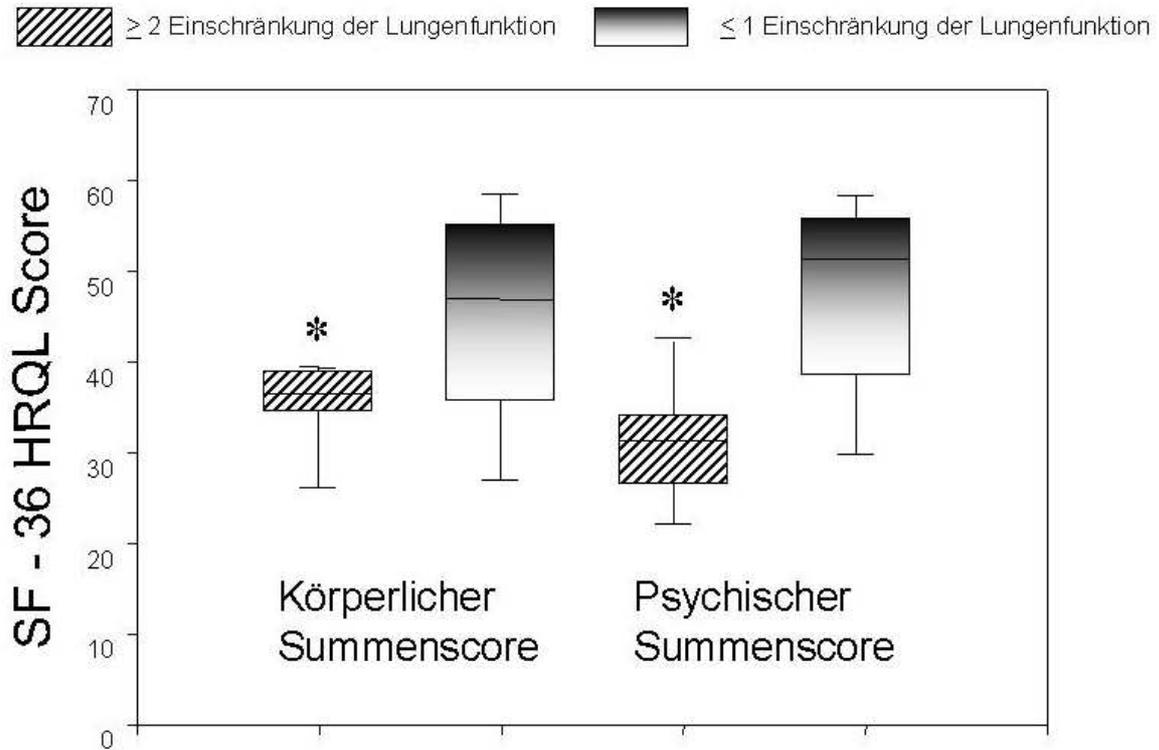


Abbildung 15: Vergleich der körperlichen und psychischen SF – 36 Summenscores zwischen Patienten mit keiner oder maximal einer Einschränkung der Lungenfunktion und solchen mit multiplen pathologischen Lungenfunktionswerten (Boxplots).

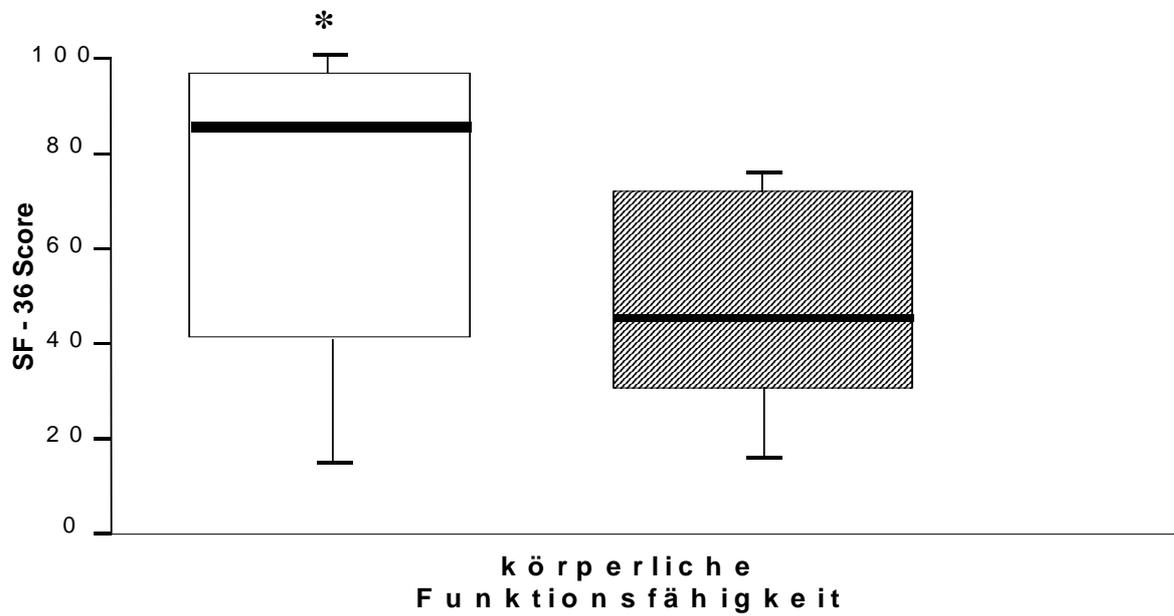


Abbildung 16: Vergleich SF – 36 Einzelscores für körperliche Funktionsfähigkeit zwischen Patienten mit keiner oder maximal einer Einschränkung der Lungenfunktion und solchen mit multiplen pathologischen Lungenfunktionswerten (Boxplots). Alle Unterschiede mit Ausnahme der Schmerzscores ($p=0.095$) waren statistisch signifikant ($p \leq 0.023$, Mann-Whittney U Test).

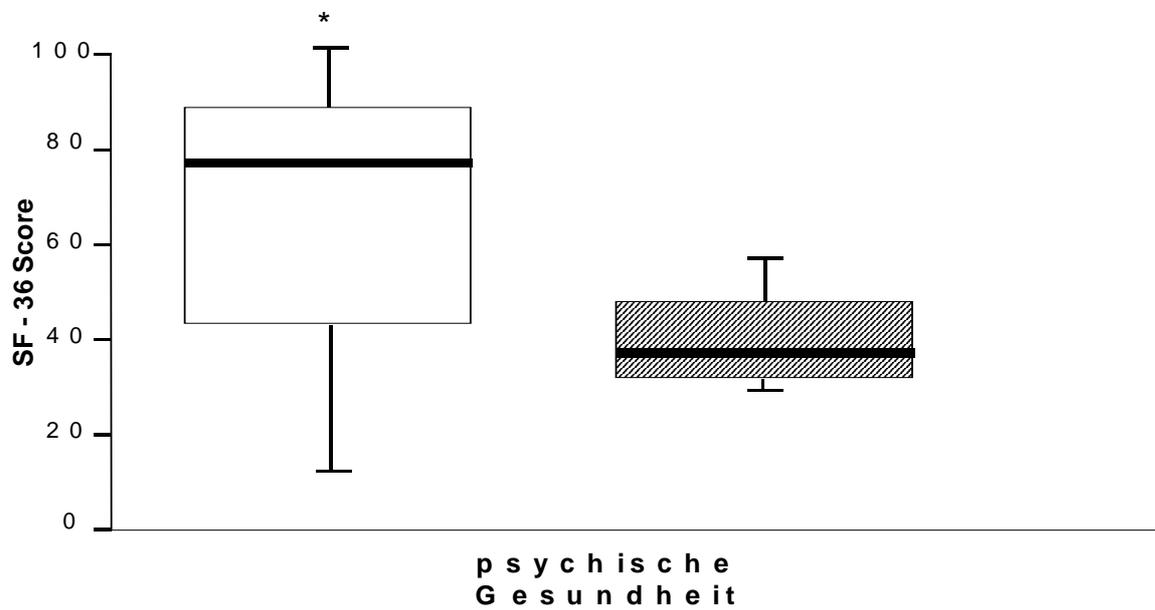


Abbildung 17: Vergleich SF – 36 Einzelscores für psychische Funktionsfähigkeit zwischen Patienten mit keiner oder maximal einer Einschränkung der Lungenfunktion und solchen mit multiplen pathologischen Lungenfunktionswerten (Boxplots). Alle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind statistisch signifikant ($p \leq 0.034$, Mann-Whittney U Test).

5. Diskussion

Im Jahre 1992 wurde im Institut für Anästhesie am Klinikum Großhadern die extrakorporale Membranoxygenierung ECMO zur Therapie des konventionell behandlungsrefraktären Lungenversagens bei ARDS eingeführt. Hinzu kamen eine Reihe weiterer Therapieoptionen wie die intermittierende Beatmung in Bauchlage oder die Gabe von inhalativem Stickstoffmonoxid. Seitdem ist die Sterblichkeit des ARDS auf den beteiligten Intensivstationen im Zeitraum von 1992 und 1995 auf 20,8% gesunken (10). Diese langsame Reduktion der Letalität des ARDS kann aber nicht ausschließlich auf die Einführung dieser neuen therapeutischen Strategien zurückgeführt werden, denn für sich genommen hat keine dieser Modalitäten in kontrollierten Studien zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensraten geführt (50;77). Es erscheint wahrscheinlicher, daß eine Kombination unterschiedlicher Maßnahmen (57;73) in Verbindung mit wachsendem pathophysiologischen Verständnis und therapeutischer Erfahrung bei den behandelnden Teams zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse beim ARDS geführt hat (39). In dem Maße, wie die Behandlung des akuten Lungenversagens aufwendiger wurde und die Überlebensraten stiegen, stellte sich in zunehmendem Maße die Frage nach anderen Ergebnisparametern. Das eigentliche Behandlungsziel in der Intensivmedizin wird nämlich mit einer reinen Angabe von Überlebensraten nur unvollständig erfaßt. Denn man will ja den Patienten nicht nur ein Überleben ermöglichen, sondern dessen körperliche und soziale Funktionsfähigkeit soweit wie möglich wiederherstellen. Die Überlebensraten spiegeln dieses komplexe Geschehen nur unvollständig wieder und die häufig gestellte Frage, ob das intensivmedizinisch machbare auch immer sinnvoll ist, läßt sich so nicht beantworten. Hierzu benötigt man Daten über die Nachwirkungen schwerer Erkrankungen, Verletzungen oder therapeutischer Maßnahmen auf die näheren Lebensumstände der ehemaligen Patienten. Dies wird noch am besten durch das Konzept der sogenannten gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschrieben (74). Zur Beantwortung der Frage nach der Ergebnisqualität einer Intensivbehandlung erscheint also die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von besonderer Wichtigkeit. Bisherige Untersuchungen hierzu haben sich entweder mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten nach akutem Lungenversagen per se beschäftigt (30;62;76) oder verglichen Patienten nach Mehrorganversagen mit und ohne

Lungenbeteiligung (16). Es herrscht zum gegenwärtigen Zeitpunkt Einigkeit darüber, daß das Auftreten eines akuten Lungenversagens im Spektrum eines Multiorganversagens einen negativen Effekt auf die erreichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität nach der Intensivbehandlung hat (14;16). Nicht klar ist allerdings, ob dies eine Folge einer persistierend eingeschränkten Lungenfunktion ist oder das Ergebnis einer insgesamt schwereren Erkrankung während Intensivbehandlung, deren Folgen dann– unabhängig von der erreichten Lungenfunktion– zu einer generalisierten Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Um diese Frage einer Klärung näher zu bringen, wurde die vorliegende Arbeit durchgeführt.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittsanalyse der Lungenfunktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei 50 Langzeitüberlebenden nach ARDS. Im Gegensatz zu praktisch allen bisherigen Studien, die sich nur auf ein Zeitintervall von maximal 15 Monaten nach Extubation bezogen (5;20;21;22;28;31;35;42;44;55;63;67) wurden die Patienten in der vorliegenden Studie im Median 5,5 Jahre nach Verlassen der Intensivstation untersucht. In der Literatur wird allgemein davon ausgegangen, daß sich die Lungenfunktion nach ARDS innerhalb der ersten 6 Monate nach Extubation wesentlich verbessert und bereits nach einem Jahr annähernd normale Werte erreicht werden (22;30;28). In einer Studie von McHugh (44), bei der Patienten 6 Monate nach Extubation untersucht wurden, hatten 55% der Patienten einen von der Norm abweichenden FVC und 45% eine Einschränkung des TLC. Eine aktuelle Studie fand normale Werte für die Lungenvolumina, aber pathologisch erniedrigte Werte für die DLCO bei 109 Patienten 1 Jahr nach ARDS (30). Es existieren allerdings nur sehr wenige Angaben hinsichtlich der Lungenfunktion bei Langzeitüberlebenden nach ARDS. Daher war der Gedanke naheliegend, daß es auch bei den Patienten, die nach Ablauf eines Jahres noch Einschränkungen der Lungenfunktion zeigen, nach einem längeren Zeitraum doch noch zu einer vollständigen Erholung der Lungenfunktion kommt.

Diese Arbeit zeigt, daß dies nicht der Fall ist und daß bei der Mehrzahl aller Patienten pathologische Lungenfunktionswerte auch über Jahre nach Verlassen der Intensivstation persistieren. Zehn Patienten (20%) in unserer Studienpopulation zeigten auch noch 5,5 Jahre nach Verlassen der Intensivstation eine erniedrigte TLC, ein geringerer Prozentsatz wies neben der limitierten TLC auch eine abnormale FVC auf. Chronisch erhöhte Residualvolumina bei 11 unserer Patienten (22%) mit normaler TLC

und einer Reduktion im expiratorischen Flow resultieren wahrscheinlich aus einer „small airway disease“ die während der Akutphase des ARDS entstanden ist (31).

Eine Untergruppe der Patienten nach ARDS (zwischen 14 und 50 %) behielten eine leichte Flow Limitierung bis zu einem Jahr nach dem Intensivaufenthalt zurück (22;28). Diese Befunde stimmen mit unserer Studie überein, bei der geringe Einschränkungen im expiratorischen Flow als häufigste Fehlfunktion der Lunge bei 32% der Langzeitüberlebenden gefunden wurden. Auch dies zeigt, daß geringe Einschränkungen in der Lungenfunktion nach ARDS dauerhaft bestehen bleiben. Andererseits wird früh nach der Entlassung von der Intensivstation ein reduzierter Kohlenmonoxid-Transferfaktor (DLCO), als häufigste Abnormalität bei 40-80% der Überlebenden beschrieben (30). Eine reduzierte DLCO wiesen nur 8 Patienten (16%) der Patienten in unserer Studie auf. Dies kann auch als Hinweis darauf gewertet werden, daß sich unterschiedliche Aspekte der Lungenfunktion in unterschiedlicher Art erholen können. In unserer, wie auch in anderen Studien waren Einschränkungen in der DLCO und TLC assoziiert mit der Dauer der mechanischen Beatmung (27;67). Im Gegensatz zu früheren Arbeiten fanden wir keine direkte Beziehung zwischen der Schwere der initialen Lungenschädigung und der später gemessenen Lungenfunktion. Dies weist darauf hin, daß eine Besserung der Lungenfunktion bei Patienten mit schwerem ARDS über einen längeren Zeitraum erfolgt. Wegen des langen Beobachtungszeitraums verringerte sich die Wirkung der initialen Lungenschädigung. Die in unseren Untersuchungen gefundenen Einschränkungen der Lungenfunktion könnten theoretisch auch von anderen Ursachen wie zum Beispiel einer Pneumonie während des langen Zeitintervalls zwischen Verlassen der Intensivstation und Durchführung dieser Studie resultierten. Alle unserer Patienten verneinten jedoch derartige Episoden. Außerdem scheinen Lungenerkrankungen bei Patienten nach ARDS nicht häufiger aufzutreten wie bei der übrigen Bevölkerung.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der von uns untersuchten Patienten war bei den meisten Fällen verglichen mit einer bezüglich Alter und Geschlecht identisch gesunden Kontrollgruppe signifikant verringert. Der größte Unterschied zwischen ARDS Patienten und der Kontrollgruppe bestand bezüglich der körperlichen Funktionsfähigkeit. Weniger ausgeprägt - aber dennoch statistisch signifikant – waren Differenzen in der psychosozialen Funktionsfähigkeit. Allerdings war zwischen den

beiden zweieinhalb Jahren auseinanderliegenden Meßzeitpunkten ein signifikanter Trend zur Besserung zu erkennen.

Weinert et al. verwendete in einer US - amerikanischen Studie ebenfalls das SF-36 Instrument um die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei 24 Überlebenden nach akuter Lungenschädigung zu messen (76). Da von unserer Arbeitsgruppe eine valide Übersetzung dieses gleichen gängigen Tests verwendet wurde, ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse beider Untersuchungen möglich. Obwohl die Patienten in unserer Studie schwerer erkrankt waren (die Studie von Weinert et al. schloß auch Patienten ein, die lediglich ein „acute lung injury“ aufwiesen (P_{aO_2}/F_{iO_2} Ratio > 200)), sind die Ergebnisse bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vergleichbar (s. Tabelle 7).

In unserer Untersuchung wurden etwas höhere SF - 36 Scores erhoben (im Bereich von + 13 % für körperliche Funktionen bis + 2.3 % für psychische Gesundheit), aber dies könnte auch ein Resultat des längeren Beobachtungszeitraumes sein (62). Interessanterweise waren nur 24% der Patienten in der Studie von Weinert et al. vollzeitbeschäftigt während 79.6% der Patienten in dieser Studie sich in einem bezahlten Beschäftigungsverhältnis befanden. Ob dies die Folge von Unterschieden in der Intensivbehandlung oder unterschiedlich intensiver Rehabilitationsbemühungen bei unterschiedlichen Gesundheitssystemen ist, ist derzeit nicht bekannt.

Die vorliegende Studie fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen gesundheitsbezogener Lebensqualität und Lungenfunktion. Patienten mit multiplen Einschränkungen in der Lungenfunktion wiesen einen niedrigeren SF-36 Score auf und erreichten gleichzeitig niedrigere Werte während des „steady-state exercise“ Tests. Diese Ergebnisse zeigen, daß sich Einschränkungen in der körperlichen Funktionsfähigkeit auch in den entsprechenden Kategorien des SF – 36 niederschlagen, das Instrument also valide ist. Im Gegensatz dazu konnten McHugh et al. keine Beziehung zwischen Lungenfunktionsparametern und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Überlebenden nach ARDS nachweisen (44). Diese Untersucher benutzten eine andere Methode - das Sickness Impact Profile (SIP) (7) zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Erklärung für dieses Ergebnis wäre, das Sickness Impact Profile nicht sensitiv genug ist, um durch pulmonale Funktionseinschränkungen bedingte Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen festzustellen. Diese Annahme wird unterstützt durch die Tatsache, daß in

derselben Studie Effekte der Lungenfunktion auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch einen modifizierten SIP-Fragebogen („lung related SIP“) (44) erfassbar waren. Diese modifizierte SIP-Version ist allerdings nicht ausreichend validiert und es besteht ein Mangel an Daten hinsichtlich der Normalwerte. Dies legt den Gedanken nahe, daß der SF - 36 im Vergleich zum SIP ein überlegenes und sensitiveres Verfahren bei bereits nachgewiesener Beantwortbarkeit und Validität darstellt (13).

Andererseits konnte in der vorliegenden Arbeit nur bezüglich der Diffusionskapazität die erwartete positive Korrelation zwischen besseren Resultaten in der Lungenfunktionsprüfung und gleichzeitig besseren HRQL- Ergebnissen gezeigt werden. Die Diffusionskapazität ist abhängig von der Dauer der maschinellen Beatmung, wie auch die Ausprägung körperliche Beeinträchtigungen von dieser Zeitspanne abhängig ist. Dies legt einen gewichtigen Zusammenhang beider Variablen nahe. Theoretisch benötigen „kränkere“ Patienten eine längere Beatmungsdauer, welche sowohl in einer Abnahme der DLCO oder TLC und als auch in einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität resultiert.

Der Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Patienten nach ARDS ist multifaktorieller und komplexer Art. Viele Überlebende nach ARDS erfahren im Laufe Ihrer Erkrankung eine Vielzahl von Schädigungen extrapulmonaler Organsysteme, welche den physischen Gesundheitszustand zusätzlich negativ beeinflussen. Die psychosoziale Funktion dieser Patienten kann durch koexistierende Depressionen, Medikamenten-, Drogen- und Genußmittel- Abusus oder dem Auftreten eines posttraumatischen Streßsyndroms (PTSD) (38) zusätzlich beeinträchtigt sein.

Auf jeden Fall sollten pathologische Lungenfunktionswerte bei Langzeitüberlebenden des akuten Lungenversagens als Indikator einer möglicherweise beeinträchtigten gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrachtet werden und eine gründliche Evaluation des körperlichen und psychosozialen Befindens der entsprechenden Patienten veranlaßt werden.

Allerdings ist unsere Untersuchung in zweierlei Hinsicht limitiert: zum einen durch die relativ geringe Beteiligungsrate (62,5 %) der ausgewählten Patienten an den Lungenfunktionsuntersuchungen, zu anderen durch die sehr inhomogenen Zeitintervalle zwischen Entlassung von der Intensivstation und den Lungenfunktionsmessungen.

Die geringe Beteiligungsrate kam trotz des hohen initialen Rücklaufs der zugesandten Fragebögen zustande (62) und war vor allem bedingt durch die Unmöglichkeit, die Patienten ein zweites Mal zu kontaktieren. Dies läßt die Nichtteilnahme von schwerer erkrankten Patienten und das Vorliegen eines systematischen Fehlers bei der Patientenauswahl unwahrscheinlich erscheinen. Zusätzlich waren die Ausgangswerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das Patientenkollektiv bezüglich interindividueller Charakteristika und die Behandlung während des Intensivaufenthalts in der teilnehmenden und nichtteilnehmenden Gruppe nahezu identisch. Daher kann die Untergruppe, bei der die Lungenfunktionsparameter erhoben werden konnten, als repräsentativ für die Gesamtheit der ausgewählten Patienten gelten. Die Erhebung von Lungenfunktionsparametern nach ungleichen Entlassungszeiträumen von der Intensivstation läßt zwar keine Rückschlüsse über die Erholung der Lungenfunktion in zeitlichen Maßstäben zu, erlaubt aber die Erhebung der Prävalenz von Lungenerkrankungen und die Analyse des Zusammenhangs zwischen Lungenfunktion und gesundheitsbezogener Lebensqualität nach ARDS.

Unabhängig von obengenannten Einschränkungen zeigt die Arbeit deutlich, daß leichte Einschränkungen der Lungenfunktion bei langzeitüberlebenden Patienten nach ARDS häufig sind, über viele Jahre persistieren und wahrscheinlich permanent sind. Die vorliegende Arbeit konnte außerdem zeigen, daß der Großteil der Patienten, die ein schweres ARDS überleben, eine gute körperliche Erholung erreichen, eine oft gute gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen und in einem hohen Maß wieder ins Erwerbsleben zurückkehren. Patienten mit persistierenden, multiplen Einschränkungen der Lungenfunktion weisen allerdings ein erhöhtes Risiko hinsichtlich einer Beeinträchtigung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf und benötigen daher eine gründliche körperliche und psychologische Evaluation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF - 36 Score)	Minnesota-ARDS ¹	U.S. Standard Population	Differenz	München - ARDS ²	West-Deutsche Standard Population	Differenz
Körp. Funktion	55.2	88.0	- 22.8	59.2	91.5	- 32.3
Körp. Rollenfunktion	41.4	85.3	- 43.6	43.2	89.1	- 45.9
Chron. Schmerzen	52.8	76.6	- 23.8	63.7	84.6	- 20.9
Allgem. Gesundheitsauffassung	50.6	74.2	- 23.6	59.8	71.4	- 11.6
Vitalität	48.1	62.6	- 14.5	58.9	64.7	- 5.8
Soziale Funktion	56.8	84.8	- 28.0	72.7	89.9	- 17.2
Emotionale Rollenfunktion	61.1	82.8	- 21.7	69.7	91.2	- 21.5
Psychische Gesundheit	61.7	75.3	- 13.6	65.0	70.8	- 5.8

Tabelle 7: Vergleich der erreichten gesundheitsbezogenen Lebensqualität zweier Patientenkohorten nach ARDS. Eine Gruppe wurde in Minnesota, USA¹ (76) eine in München² (62) behandelt. In beiden Kohorten kam das gleiche Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Anwendung (der SF – 36 Fragebogen). Aufgeführt sind jeweils die von den Patienten erreichten Scores, die zu erwartenden Normwerte in der jeweiligen gesunden Standardpopulation und die Differenzen zwischen beiden Werten. Die in München behandelte Kohorte war insgesamt kränker und hatte einen längeren Intensivaufenthalt. Dennoch sind die Ergebnisse beider Untersuchungen vergleichbar.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Querschnittsanalyse der Lungenfunktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei insgesamt 50 Langzeitüberlebenden nach ARDS untersucht (im Median 5,5 Jahre nach Extubation).

Das untersuchte Patientenkollektiv rekrutierte sich aus einer 1995 retrospektiv identifizierten Kohorte von 80 ehemaligen ARDS-Patienten, die zwischen Januar 1985 und Januar 1995 an der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt wurden.

Anhand der erhobenen Daten konnte gezeigt werden:

1. Bei der Mehrzahl der ehemaligen ARDS-Patienten persistieren pathologische Lungenfunktionswerte auch noch nach Jahren, wobei sich als häufigste Störung eine Reduktion des expiratorischen Flows im Sinne einer während des ARDS erworbenen „small airway disease“ bei 32 % aller Patienten zeigte.
2. Es konnte zwischen Schwere der initialen Lungenschädigung und dem späteren Grad der Einschränkung der Lungenfunktion keine direkte Beziehung nachgewiesen werden.
3. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen gesundheitsbezogener Lebensqualität und Zahl der eingeschränkten Lungenfunktionsparameter.
4. Bei den meisten Patienten war die gesundheitsbezogene Lebensqualität in allen Bereichen des SF-36-Scores im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsspezifisch identischen Kontrollgruppe reduziert. Hierbei war die größte Reduktion im Bereich der auf somatischer Ebene erfassten Kategorien festzustellen, eine geringere Reduktion zeigte sich bei psychosozialen Kategorien. Erkennbar war durch Heranziehung des SF-36-Scores der Voruntersuchung ein signifikanter Trend der Besserung bei beiden Komplexen im Langzeitverlauf.

5. Lediglich bezüglich der Diffusionskapazität DLCO besteht eine positive Korrelation zwischen Normalisierung dieses Parameters der Lungenfunktion und der gleichzeitigen Verbesserung der HRQL.
6. Leichte somatische und psychosoziale Einschränkungen bei Langzeitüberlebenden nach ARDS sind häufig nach Jahren noch nachweisbar und vermutlich von bleibender Natur.
7. Der Großteil der Patienten erreicht wieder eine generelle körperliche Erholung, einen ausreichenden HRQL- Wert und war wieder in der Lage einer Erwerbstätigkeit nachzugehen.
8. Patienten, die multiple Einschränkungen ihrer Lungenfunktion nach ARDS aufweisen, sind gefährdet eine dauerhafte, schwere Beeinträchtigung ihrer körperlichen und geistigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erleiden und benötigen daher eine gründliche körperliche und psychologische Evaluierung.

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof.med. h.c. mult. Klaus Peter, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Dekan der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Gustav Schelling und Herrn Dr. med. Christian Stoll von der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilian-Universität München für die gute und vor allem immer geduldige Betreuung dieser Arbeit und die ausgezeichnete Zusammenarbeit.

Frau Elisabeth Becker und Frau Annette Staiger aus der Lungenfunktion der I. Med. Klinik der Ludwig-Maximilian-Universität München für die Durchführung der Lungenfunktionsmessungen und Frau Prof. Bullinger und Inge Kirchberger für die Daten der Kontrollgruppe der SF-36 Gesundheitsdatenerhebung.

Meinen Eltern und meinem Mann Dr. med. Oliver Beck für die stete Unterstützung in allen Phasen des Projekts und während meiner gesamten Ausbildung.

8.Literaturverzeichnis

- (1) Abraham E, Baughman R, Fletcher E, Heard S, Lamberti J, Levy H et al. Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. TLC C-53 ARDS Study Group. Crit Care Med 1999; 27(8):1478-1485.
- (2) Albertine KH. Ultrastructural abnormalities in increased-permeability pulmonary edema. Clin Chest Med 1985; 6:345-369.
- (3) Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Lorenzi-Filho G et al. Effect of a Protective Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 1998; 338(6):347-353.
- (4) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; ii:319-323.
- (5) Bachofen M. [Prognosis following extubation in severe ARDS]
Prognose nach Extubation bei schwerem ARDS. Schweiz Med Wochenschr 1991; 121(42):1552-1556.
- (6) Bein T. Prone position, carbon dioxide elimination, and survival: a turn for the better? Crit Care Med 2003; 31(12):2804-2805.
- (7) Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. Med Care 1981; 19(8):787-805.
- (8) 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 1994; 149:818-824.
- (9) Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1987; 317(25):1565-1570.
- (10) Briegel J, Manert W, Haller M, Forst H, Peter K. Improved survival rate in ARDS patients using a protocol including the option of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Anesthesiology 81 (Supplement)[3A], A1419. 1994.
Ref Type: Abstract
- (11) Brigham KL. Oxidant stress and adult respiratory distress syndrome. Eur Respir J Suppl 1990; 11:482s-484s.
- (12) Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med 1995; 41(10):1359-1366.
- (13) Bullinger M, Kirchberger I. SF - 36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. 1 ed. Göttingen: Hogrefe, 1998.

- (14) Chaboyer W. Survivors of acute respiratory distress syndrome may experience lower quality of life than other populations. *Aust Crit Care* 1999; 12(3):119.
- (15) Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society [see comments]. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:41-52.
- (16) Davidson TA, Caldwell ES, Curtis JR, Hudson LD, Steinberg KP. Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA* 1999; 281(4):354-360.
- (17) Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group [see comments]. *Crit Care Med* 1998; 26(1):15-23.
- (18) Demling RH. Current concepts on the adult respiratory distress syndrome. *Circ Shock* 1990; 30(4):297-309.
- (19) Ditto PH, Druley JA, Moore KA, Danks JH, Smucker WD. Fates worse than death: the role of valued life activities in health- state evaluations. *Health Psychol* 1996; 15(5):332-343.
- (20) Elliott CG, Morris AH, Cengiz M. Pulmonary function and exercise gas exchange in survivors of adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123(5):492-495.
- (21) Elliott CG, Rasmusson BY, Crapo RO, Morris AH, Jensen RL. Prediction of pulmonary function abnormalities after adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Am Rev Respir Dis* 1987; 135(3):634-638.
- (22) Elliott CG. Pulmonary sequelae in survivors of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; 11(4):789-800.
- (23) Forst H, Kellermann W, Unertl K, Peter K. Akutes Lungenversagen - Pathophysiologie und therapeutische Implikationen. *Internist* 1989; 30:92-97.
- (24) Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994; 271:1772-1779.
- (25) Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333(16):1025-1032.
- (26) 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* 1986; 256:881-886.

- (27) Gattinoni L, Pesenti A, Baglioni S, Vitale G, Rivolta M, Pelosi P. Inflammatory pulmonary edema and positive end-expiratory pressure: correlations between imaging and physiologic studies. *J Thorac Imaging* 1988; 3:59-64.
- (28) Ghio AJ, Elliott CG, Crapo RO, Berlin SL, Jensen RL. Impairment after adult respiratory distress syndrome. An evaluation based on American Thoracic Society recommendations [published erratum appears in *Am Rev Respir Dis* 1989 Sep;140(3):862]. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(5):1158-1162.
- (29) Hedenstierna G, Neumann P. Gas exchange in acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol* 1999; 65(6):383-387.
- (30) Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al Saiti F et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348(8):683-693.
- (31) Hert R, Albert RK. Sequelae of the adult respiratory distress syndrome [editorial]. *Thorax* 1994; 49(1):8-13.
- (32) Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:293-301.
- (33) Hudson LD, Steinberg KP. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. *Chest* 1999; 116(1 Suppl):74S-82S.
- (34) Humphrey H, Hall J, Sznajder I, Silverstein M, Wood L. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest* 1990; 97(5):1176-1180.
- (35) Ingbar DH, Matthay RA. Pulmonary sequelae and lung repair in survivors of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 1986; 2(3):629-665.
- (36) Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC. Prone position mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126(20):879-892.
- (37) Jolliet P, Bulpa P, Ritz M, Ricou B, Lopez J, Chevrolet JC. Additive beneficial effects of the prone position, nitric oxide, and almitrine bismesylate on gas exchange and oxygen transport in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1997; 25(5):786-794.
- (38) Kapfhammer HP, Rothenhausler HB, Krauseneck T, Stoll C, Schelling G. Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Psychiatry* 2004; 161(1):45-52.
- (39) Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A et al. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(4):1121-1125.
- (40) Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical

algorithm including extracorporeal membrane oxygenation [see comments]. *Intensive Care Med* 1997; 23(8):819-835.

- (41) Luce JM. Corticosteroids in ARDS. An evidence-based review. *Crit Care Clin* 2002; 18(1):79-89, vii.
- (42) Luhr O, Aardal S, Nathorst WU, Berggren L, Johansson LA, Wahlin L et al. Pulmonary function in adult survivors of severe acute lung injury treated with inhaled nitric oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42(4):391-398.
- (43) McHorney CA, Kosinski M, Ware JE. Comparisons of the costs and quality of norms for the SF-36 Health Survey collected by mail versus telephone interview: results from a national survey. *Med Care* 1994; 6(32):551-567.
- (44) McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME, Schoene RB, Maunder RJ, Hudson LD. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(1):90-94.
- (45) Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: Patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 1994; 105:1516-1527.
- (46) Michaels AJ. Management of post traumatic respiratory failure. *Crit Care Clin* 2004; 20(1):83-vii.
- (47) Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995; 273:306-309.
- (48) Miller FG, Silverman HJ. The ethical relevance of the standard of care in the design of clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(5):562-564.
- (49) Moloney ED, Evans TW. Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2003; 21(4):720-727.
- (50) Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Jr., Weaver LK et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome [see comments] [published erratum appears in *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Mar;149(3 Pt 1):838]. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2 Pt 1):295-305.
- (51) Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 138:720-723.
- (52) Norwood SH, Civetta JM. The adult respiratory syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161:497-508.
- (53) Patrick DL, Starks HE, Cain KC, Uhlmann RF, Pearlman RA. Measuring preferences for health states worse than death. *Med Decis Making* 1994; 14(1):9-18.

- (54) Payen DM. Inhaled nitric oxide and acute lung injury. *Clin Chest Med* 2000; 21(3):519-29, ix.
- (55) Peters JI, Bell RC, Prihoda TJ, Harris G, Andrews C, Johanson WG. Clinical determinants of abnormalities in pulmonary functions in survivors of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(5):1163-1168.
- (56) Pison U, Schmit-Neuerburg KP, Konig W. On the pathogenesis of adult respiratory distress syndrome--the role of anaphylatoxins, leukotrienes and platelet activating factor. *Prog Clin Biol Res* 1987; 236A:317-326.
- (57) Pola MD, Navarrete-Navarro P, Rivera R, Fernandez-Mondejar E, Hurtado B, Vazquez-Mata G. Acute respiratory distress syndrome: resource use and outcomes in 1985 and 1995, trends in mortality and comorbidities. *J Crit Care* 2000; 15(3):91-96.
- (58) Pollwein B, Gierl L, Richter R. Leistungsdokumentation in der Anästhesie. *Anästhesi Intensivmed* 1987; 28:159-162.
- (59) Poynter SE, LeVine AM. Surfactant biology and clinical application. *Crit Care Clin* 2003; 19(3):459-472.
- (60) Prewitt RM, McCarthy J, Wood LD. Treatment of acute low pressure pulmonary edema in dogs: relative effects of hydrostatic and oncotic pressure, nitroprusside, and positive end-expiratory pressure. *J Clin Invest* 1981; 67(2):409-418.
- (61) Radermacher P, Santak B, Wust HJ, Tarnow J, Falke KJ. Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions. *Anesthesiology* 1990; 72(2):238-244.
- (62) Schelling G, Stoll C, Haller M, Briegel J, Manert W, Hummel T et al. Health-Related Quality of Life and Post-Traumatic Stress Disorder in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Crit Care Med* 1998; 25(4):651-659.
- (63) Shaw RA, Whitcomb ME, Schonfeld SA. Pulmonary function after adult respiratory distress syndrome associated with Legionnaires' disease pneumonia. *Arch Intern Med* 1981; 141(6):741-742.
- (64) Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Prihoda TJ, Harris GD, Smith JD et al. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135(4):924-929.
- (65) 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* 1998; 338(6):355-361.
- (66) Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *ATS Workshop on Lung Volume*

Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1995; 8(3):492-506.

- (67) Suchyta MR, Elliott CG, Jensen RL, Crapo RO. Predicting the presence of pulmonary function impairment in adult respiratory distress syndrome survivors. *Respiration* 1993; 60:103-108.
- (68) Tate RM, Repine JE. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128(3):552-559.
- (69) Thomsen GE, Morris AH. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3):965-971.
- (70) Ulmer WT, Reichel G, Nolte P, Islam MS. *Die Lungenfunktion - Physiologie, Pathophysiologie, Methodik*. Stuttgart: Georg Thieme, 1983.
- (71) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network [see comments]. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1301-1308.
- (72) Ware JE, Kosinski M, Keller DS. *SF-36 Physical & Mental Health Summary Scales, A User`s Manual*. Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1994.
- (73) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1334-1349.
- (74) Ware JE. The status of health assessment 1994. *Annu Rev Public Health* 1995;(16):327-354.
- (75) Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6):473-481.
- (76) Weinert CR, Gross CR, Kangas JR, Bury CR, Marinelli WA. Health-related Quality of Life after Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1120-1128.
- (77) Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. *JAMA* 1979; 242:2193-2196.

9. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Katharina Beck, geb. Durst
Wohnort: Geilertshouserstr.3a
82544 Egling
Tel.: 08176/997217
Geburtstag: 25.01.1972
Geburtsort: Aachen
Familienstand: verheiratet
Nationalität: deutsch

Schulbildung

08.1978 - 07.1982 Grundsule Wachtberg-Berkum
08.1982 - 06.1991 Clara-Fey-Gymnasium,Bonn-Bad
Godesberg
17.06.1991 Allgemeine Hochschulreife
10.1991-07.1992 Freiwilliges soziales Jahr im
Evangelischen Krankenhaus Bonn

Studium

11.1992-08.1995 Vorklinischer Studienabschnitt,
LMU München
21.08.1995 Ärztliche Vorprüfung
11.1995 Beginn des Klinischer Studienabschnitts,
LMU München
28.08.1997 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09.09.1998 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10.1998 Beginn des Praktischen Jahres
1.Tertial:I.Med.Klinik,Gastroenterologie,

	Städtisches Krankenhaus München Neuperlach
02.1999	2.Tertial: Chirurgische Nothilfe, Anaesthesiologische Abteilung, Viszeral- und Unfallchirurgie Städtisches Krankenhaus München- Neuperlach
05.1999	3.Tertial:Klinik für Anaesthesiologie am Klinikum Großhadern
25.11.1999	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
14.02.2000	Beginn als Ärztin im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Klinikum Großhadern/Innenstadt der Ludwig- Maximilian-Universität München
Seit 14.08.2001	Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Klinikum Großhadern/Innenstadt der Ludwig- Maximilian-Universität München

Studienbegleitende Tätigkeiten

Famulaturen:

03.1996	Innere Medizin, Stiftsklinik Augustinum München
08.1996-09.1996	Anaesthesiologie, Gemeinschaftspraxis Dr. med. Fischer, Dr. med. Huslik, Dr. med. Gertzen, Dr. med. Heller, München
10.1996	Chirurgische Klinik Dr. Schreiber
09.1997	Anaesthesiologische Intensivstation, Klinikum Großhadern