

Aus der Klinik für Anästhesiologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Risiko einer
posttraumatischen Belastungsstörung bei ARDS-Patienten und ihrer
Angehörigen**

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

vorgelegt von
Kerstin Hildenbrand

aus
Bruchsal

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Gustav Schelling

Mitberichterstatter: PD Dr. Gerhard Kuhnle

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Isabel Freytag

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen
Prüfung: 17.01.19

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Acute Respiratory Distress Syndrome – Berlin Definition und Definition der American European Consensus Conference	6
1.2	Acute Respiratory Distress Syndrom - Inzidenz und Mortalität.....	8
1.3	Lungenersatzverfahren: Extrakorporale Membranoxygenierung und pumpenlose Extrakorporale Lungenunterstützung	9
1.3.1	Extrakorporale Membranoxygenierung	9
1.3.2	Pumpenlose Extrakorporale Lungenunterstützung.....	11
1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	11
1.5	Posttraumatische Belastungsstörung.....	12
1.6	Traumatische Erfahrungen während der Intensivtherapie	13
1.7	Lebenszufriedenheit.....	13
1.8	Medikamentöse Behandlung und ihre Auswirkungen.....	13
1.9	Vergleich der kurz- und langfristigen Ergebnisparameter zwischen 1995 und 2004 mit 2005 bis 2013	14
2	Fragestellungen und Studienziele der vorliegenden Arbeit	14
2.1	Fragestellungen der Arbeit.....	14
2.1.1	Fragestellungen bezogen auf ARDS-Überlebende.....	14
2.1.2	Fragestellungen bezogen auf den Einfluss medikamentöser Therapie.....	15
2.1.3	Fragestellungen bezogen auf Angehörige behandelter ARDS-Patienten	16
2.2	Ziele der Arbeit	16
2.2.1	Ziele bezogen auf ARDS-Überlebende	16
2.2.2	Ziele bezogen auf den Vergleich mit den ARDS-Patienten der letzten zehn Jahre.....	16
2.2.3	Ziele bezogen auf die medikamentöse Therapie	16
2.2.4	Ziele bezogen auf Angehörige ARDS-Überlebender	16
3	Methodik.....	17
3.1	Auswahl des Studienkollektivs	17
3.1.1	Identifikation der ARDS-Patienten.....	17
3.1.2	Zusammenstellung des Angehörigenkollektivs.....	17
3.2	Retrospektive Ergebnisparameter	18
3.3	Prospektive Ergebnisparameter	19
3.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	19
3.3.2	Traumatische Erinnerungen	20

3.3.3	Posttraumatische Belastungsstörung.....	20
3.3.4	Zufriedenheit allgemein.....	21
3.4	Statistische Methoden.....	22
4	Ergebnisse.....	23
4.1	Darstellung des Patientenkollektivs.....	23
4.2	Kurzfristige Ergebnisparameter.....	24
4.2.1	Primäre Letalität 2005 bis 2013.....	24
4.2.2	Lungenersatzverfahren bei auf Intensivstation verstorbenen Patienten.....	24
4.2.3	Klinische Parameter ARDS-Überlebender	24
4.2.4	Inzidenz extrapulmonaler Organversagen im Behandlungszeitraum	26
4.2.4.1	Relatives Risiko ein akutes Nierenversagen zu entwickeln	26
4.2.4.2	Relatives Risiko ein Leberversagen zu entwickeln	26
4.2.5	Darstellung der Ursache des ARDS im Patientenkollektiv.....	26
4.2.6	Erfahrung mit Intensivmedizin.....	27
4.3	Vergleich der kurzfristigen Ergebnisparameter von 2005 bis 2013 mit 1995 bis 2004	28
4.3.1	Klinische Parameter.....	28
4.3.2	ARDS-Ursache	30
4.3.3	Anwendung von Lungenersatzverfahren.....	31
4.3.3.1	Bei ARDS-Überlebenden	31
4.3.3.2	Bei auf Intensivstation verstorbenen Patienten	31
4.3.4	Relatives Risiko ein Organversagen zu entwickeln	32
4.3.4.1	Akutes Nierenversagen.....	32
4.3.4.2	Leberversagen.....	32
4.3.5	Letalität.....	32
4.4	Langfristige Ergebnisparameter ARDS-Überlebender.....	33
4.4.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36	33
4.4.1.1	Summenscores.....	33
4.4.1.2	Z-Werte.....	35
4.4.2	Lebenszufriedenheit.....	36
4.4.3	Psychische Folgen der Erkrankung und des Intensivaufenthalts (<i>IES-r</i>)	36
4.4.4	Traumatische Erinnerungen an die Intensivstation.....	37
4.4.5	Posttraumatische Belastungsstörung mittels <i>PTSS-10</i>	38
4.4.6	Korrelation der beiden Fragebögen <i>PTSS-10</i> und <i>IES-r</i>	39
4.4.7	Zusammenhang zwischen PTSD und Anzahl traumatischer Erinnerungen	40
4.4.7.1	<i>PTSS-10</i> und traumatische Erinnerungen.....	40
4.4.7.2	<i>IES-r</i> und traumatische Erinnerungen	41

4.4.8	Zusammenhang zwischen PTSD und gesundheitsbezogener Lebensqualität	42
4.4.8.1	<i>PTSS-10</i> und gesundheitsbezogene Lebensqualität	42
4.4.8.1.1	Summenscores	42
4.4.8.1.2	<i>PTSS-10</i> und Z-Werte	44
4.4.8.2	<i>IES-r</i> und gesundheitsbezogene Lebensqualität	45
4.4.8.2.1	Summenscores	45
4.4.8.2.2	<i>IES-r</i> und Z-Werte	46
4.4.9	Zusammenhang zwischen PTSD und Lebenszufriedenheit	47
4.4.9.1	<i>PTSS-10</i> und Lebenszufriedenheit	47
4.4.9.2	<i>IES-r</i> und Lebenszufriedenheit	48
4.4.10	Zusammenhang zwischen PTSD und klinischen Parametern	49
4.4.10.1	<i>PTSS-10</i> und klinische Parameter	49
4.4.10.2	<i>PTSS-10</i> und Organversagen	50
4.4.10.3	<i>IES-r</i> und klinische Parameter	51
4.4.10.4	<i>IES-r</i> und Organversagen	52
4.5	Vergleich der langfristigen Ergebnisparameter zwischen 1995 und 2004 und 2005 und 2013	53
4.5.1	Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	53
4.5.1.1	Summenscores	53
4.5.1.2	Z-Werte	54
4.5.2	Vergleich der Lebenszufriedenheit	55
4.5.3	Vergleich der Anzahl traumatischer Erinnerungen	55
4.5.4	Vergleich der Posttraumatischen Belastungsstörung mittels <i>PTSS-10</i>	57
4.6	Darstellung ausgewählter Medikamente in Gesamtdosis pro Behandlungstag	58
4.6.1	Sedativa	58
4.6.1.1	Midazolam	58
4.6.1.2	Propofol	59
4.6.2	Analgetika	59
4.6.2.1	Morphinäquivalenzdosis	59
4.6.2.2	Fentanyl und Sufentanil	59
4.6.2.3	Verbrauch an Analgetika im Untersuchungszeitraum	60
4.6.3	Steroidhormone: Hydrocortison	60
4.6.3.1	Hydrocortison und traumatische Erinnerungen	60
4.6.3.2	Hydrocortison und APACHE II Score	60
4.6.4	Kolloidale Lösungen	61
4.6.4.1	HAES und Humanalbumin	61
4.6.4.2	HAES, Humanalbumin und Nierenversagen	63

4.7	Vergleich ausgewählter Medikamente zwischen 1995 und 2004 und 2005 und 2013.....	64
4.7.1	Sedativa.....	64
4.7.1.1	Midazolam	64
4.7.1.2	Propofol	64
4.7.2	Analgetika.....	65
4.7.2.1	Fentanyl und Sufentanil	65
4.7.2.2	Morphinäquivalenz.....	65
4.7.3	Steroidhormone: Hydrocortison.....	66
4.7.4	Kolloidale Lösungen.....	67
4.7.4.1	Hydroxyethylstärke	67
4.7.4.2	Humanalbumin.....	67
4.8	Beschreibung des Angehörigenkollektivs.....	68
4.8.1	Hauptgründe für Nichtteilnahme.....	69
4.8.2	Erfahrung mit Intensivmedizin.....	70
4.9	Langfristige Ergebnisparameter der Angehörigen	71
4.9.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36	71
4.9.1.1	Summenscores.....	71
4.9.1.2	Z-Werte.....	73
4.9.2	Lebenszufriedenheit.....	74
4.9.3	Psychische Belastungsfolgen durch den Intensivaufenthalt des Patienten	74
4.9.4	Traumatische Erinnerungen an die Intensivbehandlung des Patienten	74
4.9.5	Posttraumatische Belastungsstörung.....	75
5	Diskussion	76
5.1	Mortalität und klinische Parameter.....	76
5.2	Lungenersatzverfahren	77
5.3	Langfristige Ergebnisparameter der zwischen 2005 und 2013 behandelten ARDS- Patienten	78
5.3.1	Klinische Parameter und PTSD.....	78
5.3.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	80
5.3.3	Traumatische Erinnerungen und PTSD.....	81
5.3.4	Medikamentöse Therapie sowie lang- und kurzfristige Ergebnisparameter	82
5.4	Ergebnisse der Angehörigenbefragung.....	84
5.5	Limitationen der Studie	85
6	Zusammenfassung	87

7	Abkürzungsverzeichnis	90
8	Literaturverzeichnis.....	92
9	Danksagung	101

1 Einleitung

Das Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) ist trotz des stetigen Fortschritts der modernen Medizin ein sehr schweres Krankheitsbild, das mit einer nach wie vor hohen Letalität einhergeht. Aus diesem Grund wurde im Rahmen des 9. Kongresses der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) ein deutsches ARDS Network etabliert. Eine zunehmende Anzahl an Einrichtungen in ganz Deutschland verfügen über das gesamte Spektrum der möglichen Therapieoptionen, inklusive der Anwendung einer Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Die Klinik für Anästhesiologie des Klinikums der Universität München (KUM) ist eines der größten ARDS-Zentren und Teil des ARDS-Netzwerks Deutschlands.

Der medizinische Fortschritt geht einher mit immer aufwändigeren Behandlungsmethoden, was eine zunehmende Belastung der Patienten mit sich bringt. Dies verpflichtet zu einer permanenten Evaluierung der Behandlungsergebnisse.

Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisqualität aller zwischen 2005 und 2013 in der Klinik für Anaesthesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten dar. Die Analyse bezieht zum einen kurzfristige, klinische Ergebnisparameter und zum anderen langfristige Ergebnisparameter wie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Lebenszufriedenheit und dem Risiko an einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) zu erkranken, mit ein. Der Fokus liegt darauf Zusammenhänge zwischen klinischen und langfristigen Ergebnisparametern herzustellen.

Ein weiterer Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der medikamentösen Therapie insbesondere in Bezug auf deren Einfluss auf langfristige Ergebnisparameter. Ausgewählte, routinemäßig auf Intensivstationen eingesetzte Medikamente haben, basierend auf neueren, wissenschaftlichen Erkenntnissen, Einfluss auf Gedächtnis- und Erinnerungsbildung und damit auch auf das Risiko einer PTSD als Folgeerkrankung (Atsak, et al., 2015); (Hauer, et al., 2014); (Hauer, et al., 2011); (de Quervain, et al., 2009).

Die kurz- und langfristigen Ergebnisparameter sowie die erhaltene medikamentöse Therapie aller zwischen 2005 und 2013 behandelten ARDS-Patienten werden mit denen der zwischen 1995 und 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten verglichen. Die Daten der zwischen 1995 und 2004 behandelten Patienten entstammen einer früheren Outcome-Studie der Klinik für Anästhesiologie des KUM. Ziel ist es mögliche Veränderungen der ARDS-Therapie zentrumsintern aufzuzeigen und zu bewerten.

Das Einbeziehen der nächsten Angehörigen stellt den zweiten Teil der Studie dar. Die Angehörigen werden ebenfalls anhand validierter Fragebögen auf gesundheitsbezogene Lebensqualität, Lebenszufriedenheit und auf eine mögliche PTSD untersucht. Dieser Teil der Arbeit soll verdeutlichen, welche Nachwirkungen eine solch schwere Erkrankung nicht allein für den Patienten mit sich bringt.

1.1 Acute Respiratory Distress Syndrome – Berlin Definition und Definition der American European Consensus Conference

Das ARDS ist ein rasch progredientes Krankheitsbild, das innerhalb von Stunden zu einem nahezu vollständigen Funktionsverlust der Lunge führen kann (Mortelliti & Manning, 2002). Dabei führt eine direkte oder indirekte Schädigung der Lunge zu einer Entzündungsreaktion im Lungengewebe. Die Entzündungsreaktion erhöht zum einen die alveolokapilläre Permeabilität, wodurch sich Flüssigkeit in den Alveolen und im Zwischengewebe ansammelt. Zum anderen wird die Surfactant-Produktion direkt durch die Entzündungsreaktion beeinträchtigt und das in der Lunge vorhandene Surfactant durch die proteinreichen Flüssigkeitsansammlungen unwirksam gemacht. Die Folge ist ein kol-

labierter Lungenabschnitt, der nicht mehr ausreichend belüftet werden kann und abhängig von seiner Größe zu einer massiven Hypoxie führt. Im weiteren Verlauf der Entzündungsreaktion kommt es zu einer Fibrosierung der Lunge. Dies entspricht einer Versteifung des Lungengewebes, welche mit einer bleibenden Lungenfunktionseinschränkung einhergehen kann (Cheung, et al., 2006). Trotz des initial schweren Lungenschadens zeigt sich Jahre später aber häufig nur eine gering ausgeprägte Einschränkung der Lungenfunktion (Schelling, et al., 2000).

Das ARDS wurde erstmals 1994 durch die American European Consensus Conference (AECC) einheitlich definiert (Bernard, et al., 1994). Die Definition unterscheidet zwei Formen des Lungenversagens anhand des Horovitz-Index. Dieser setzt sich zusammen aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck in mmHg geteilt durch die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (p_aO_2/F_iO_2). Die mildere Form, das Acute Lung Injury (ALI), wurde für einen Horovitz-Index zwischen 200 und 300 mmHg festgesetzt und von der schweren Form, dem ARDS, mit Oxygenierungsindizes von kleiner 200 mmHg unterschieden (Bernard, et al., 1994). Zusätzlich müssen folgende 4 Kriterien erfüllt sein (Bernard, et al., 1994):

1. Akuter Beginn, d.h. innerhalb einer Woche nach dem Auftreten/der Verschlechterung respiratorischer Symptome
2. Horovitz-Index < 200 mmHg (ARDS) bzw. < 300 mmHg (ALI), unabhängig vom notwendigen positiv endexpiratorischen Druck (PEEP)
3. Bilaterale Infiltrationen im Röntgen-Thorax, nicht erklärbar durch Rundherde, Erguss oder Pneumothorax
4. Kein Anhaltspunkt für kardiale Genese des Lungenödems bzw. Ausschluss der kardialen Genese durch Messung des Wedge-Drucks (PCWP) < 18 mmHg durch den Pulmonalkatheter

2011 hat die European Society of Intensive Care Medicine zusammen mit der American Thoracic Society und der Society of Critical Care Medicine die bis dato verwendete Definition der AECC überarbeitet und als Berlin Definition veröffentlicht (The ARDS Definition Task Force, et al., 2012). Die ursprüngliche Definition wurde basierend auf einer retrospektiven Analyse an 4.188 ARDS-Patienten revidiert, wodurch eine höhere Korrelation der neuen Definition mit dem zu erwarteten Mortalitätsrisiko erreicht werden konnte (The ARDS Definition Task Force, et al., 2012). Diese teilt das ARDS in drei Schweregrade (The ARDS Definition Task Force, et al., 2012):

1. Mild: Horovitz-Index von 200 mmHg bis ≤ 300 mmHg bei einem PEEP von ≥ 5 cm H₂O
2. Moderat: Horovitz-Index von 100 mmHg bis ≤ 200 mmHg bei einem PEEP von ≥ 5 cm H₂O
3. Schwer: Horovitz-Index von ≤ 100 mmHg bei einem PEEP von ≥ 5 cm H₂O

Die Bezeichnung ALI wurde in der Berlin Definition gestrichen. Die anderen drei oben aufgelisteten Kriterien der AECC zur Diagnose des ARDS blieben erhalten. Der akute Beginn der Erkrankung, die entsprechenden Zeichen in der Bildgebung (Röntgen-Thorax oder Computertomografie) sowie der Ausschluss einer kardialen Ursache des Lungenödems sind nach wie vor erforderlich. Zum Ausschluss der kardialen Genese ist die Echokardiografie der Goldstandard. Der Pulmonalkatheter wird gemäß der Berlin Definition nicht mehr empfohlen. Dieser hat in mehreren Studien keinen Überlebensvorteil zeigen können (Wheeler, et al., 2006); (Shah, et al., 2005). Zudem konnten häufig Katheter assoziierte Komplikationen nachgewiesen werden (Wheeler, et al., 2006).

1.2 Acute Respiratory Distress Syndrom - Inzidenz und Mortalität

Es gibt bisher keine prospektive Studie, die die Epidemiologie des ARDS nach der Berlin Definition über einen ausreichend langen Zeitraum hinweg untersucht hat. Die im Journal of the American Medical Association (JAMA) veröffentlichte Berlin Definition gibt für die drei Schweregrade des ARDS folgende Mortalitätsraten an: für mildes ARDS 27 %, für moderates ARDS 32 % und für schweres ARDS 45 % (The ARDS Definition Task Force, et al., 2012).

Eine retrospektiv angelegte Studie der Universität Islands überprüfte alle der 6.413 zwischen 2004 und 2008 auf die Intensivstation aufgenommenen Patienten auf die Erkrankung am ARDS. Ergebnisse liefern eine Inzidenz von 7,9 pro 100.000 Einwohner und eine Mortalität von 30 % auf Intensivstation. Die Inzidenz ist seit 1997 gestiegen (Gunnarsson, et al., 2013). Auf vergleichbare Ergebnisse kommt die isländische Studie, die den Zeitraum von 1988 bis 2010 evaluiert. Die Inzidenz hat sich in diesem Zeitraum nahezu verdoppelt, wohingegen sich die Mortalität rückläufig darstellt (Sigurdsson, et al., 2013).

Eine Studie zur Epidemiologie des ALI, bereits 2003 veröffentlicht (Rubenfeld, 2003), korrigiert die bis dato angenommenen Inzidenzen nach oben. Demnach kommen auf 105 Personenjahre 20 bis 50 Fälle eines ALI, wohingegen das ARDS mit einer Inzidenz von drei bis acht Fällen auf 105 Personenjahre ein sehr seltenes Krankheitsbild ist. Die Mortalität des ALI wird in dieser Studie als vergleichbar mit der Mortalität für in den USA an Brustkrebs, einer HIV-Infektion oder an Asthma erkrankten Patienten angegeben (Rubenfeld, 2003).

Die ALIVE- Studie war eine großangelegte, europäische Outcomestudie, die 78 Intensivstationen aus zehn verschiedenen Ländern über zwei Monate hinweg evaluiert hat (Brun-Buisson, et al., 2004). Das Resultat ist vergleichbar mit der amerikanischen Untersuchung. Das ALI war bei 7,1 % aller Intensivpatienten zu diagnostizieren und gehört damit zu den häufigeren Erkrankungen. Die Mortalität wird darin mit 22,6 % auf Intensivstationen und mit 32,7 % generell im Krankenhaus angegeben. Von den an ALI erkrankten Patienten entwickeln 55 % innerhalb von drei Tagen ein ARDS, welches dann mit einer Mortalität von 49 % (Intensivstationen) und 57,9 % (Krankenhaus insgesamt) angegeben wird. Die Mortalität steigt sowohl beim ALI als auch beim ARDS mit dem Erkrankungsalter, einem schlechten Immunstatus und weiteren Organdysfunktionen. Weitere Prädiktoren sind ein hoher SAPS II SCORE, ein Blut-pH kleiner 7,3 und Pneumothoraces.

Weitere Untersuchungen wie beispielsweise eine prospektive Kohortenstudie gibt die Mortalität für das ARDS mit 52 % an (Esteban, et al., 2002). Eine Auswertung von Krankheitsverläufen auf Berliner Intensivstationen ergab eine generelle Mortalität von 42,7 % für das akute Lungenversagen. Bei mildem bis moderatem Lungenversagen verstarben 40,8 %, bei schwerem Lungenversagen 58,8 % (verwendete Einteilung für Lungenversagen nach Murray und Co.); (Lewandowski, et al., 1995). Eine spanische Studie gibt eine Mortalität von 45,5 % für ARDS und 25 % für ALI an (beides nach AECC Definition) (Ferguson, et al., 2007).

Insgesamt ist die Letalität sowie die Anzahl an beatmungspflichtigen Tagen durch eine protektive Beatmungsstrategie mit niedrigen Tidalvolumina zurückgegangen (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000). Die Behandlung von ARDS-Patienten in spezialisierten Zentren mit allen Optionen von Bauchlagerung bis hin zur ECMO-Therapie führt zu einer weiteren Senkung der Mortalität (Gunnarsson, et al., 2013).

1.3 Lungenersatzverfahren: Extrakorporale Membranoxygenierung und pumpenlose Extrakorporale Lungenunterstützung

Lungenersatzverfahren finden ihre Anwendung bei schweren, konservativ nicht ausreichend beherrschbaren Lungenerkrankungen, beispielsweise zur Überbrückung der Zeit bis zu einer Lungentransplantation oder dem schweren hypoxischen Lungenversagen (ARDS). Es handelt sich dabei um Membranen, die außerhalb des Körpers die Gasaustauschfunktion der Lunge übernehmen. Prinzipiell lassen sich diese anhand dreier Hauptmerkmale einteilen (Staudinger, 2013). Unterschieden wird das venovenöse vom arteriovenösen System. Beim venovenösen System werden beide Kanülen in den Venen des Patienten platziert. Beim arteriovenösen System liegt die der Membran zuführende Kanüle in der Vene, das aus der Membran kommende Blut wird in die Arterie zurückgeführt. Hieraus ergibt sich, dass bei venovenösen Systemen die Pumpfunktion des Herzens ausreichend sein muss um die Versorgung des Kreislaufs zu gewährleisten, wohingegen bei arteriovenösen Systemen sowohl die Lungen- als auch die Herzfunktion durch die Maschine ersetzt wird. Unterschieden werden Lungenersatzverfahren zudem anhand der Gasaustauschfunktion, die die jeweilige Membran leistet. Es gibt Membranen, die nur die CO₂-Elimination übernehmen. Diese werden vorwiegend bei hyperkapnischen Lungenerkrankungen eingesetzt. Andere eliminieren das CO₂ aus dem Blut des Patienten und oxygenieren es, bevor es an den Patienten zurückgeführt wird. Zuletzt muss zwischen pumpengetriebenen und pumpenlosen Systemen unterschieden werden. Beim pumpengetriebenen Verfahren wird das Patientenblut aktiv durch die Membran gepresst, beim pumpenlosen Verfahren ist die natürliche Blutdruckdifferenz ausreichend.

1.3.1 Extrakorporale Membranoxygenierung

Es gibt arteriovenöse und venovenöse Extrakorporale Membranoxygenierungen (ECMO), deren Membranen sowohl eine Decarboxylierung, als auch eine Oxygenierung des Blutes leisten. Bei ARDS-Patienten kommt fast ausschließlich die venovenöse ECMO zum Einsatz, da die Pumpfunktion des Herzens nahezu immer erhalten ist. Die Membran wird an den Kreislauf des Patienten angeschlossen und eine ebenfalls extrakorporal angeschlossene Pumpe presst circa 25 bis 50 % des Herzzeitvolumens (HZV) durch diese Membran. Die zuführende Kanüle wird in die Vena (V.) femoralis, die rückführende Kanüle wird wahlweise in die kontralaterale V. femoralis, in die V. jugularis interna oder in die V. subclavia platziert. Um einen hohen Blutfluss zu erreichen, müssen großlumige Kanülen verwendet werden. Je höher der Blutfluss ist, desto mehr Blut kann in den oxygenierten Zustand versetzt werden. Die Decarboxylierung ist abhängig vom Gasfluss durch die Membran. Der Gasaustausch an der Membran selbst erfolgt durch Diffusion. Die Oberflächen des ECMO-Systems sind mit Heparin beschichtet und verhindern dadurch den Verschluss des Systems durch Thrombosierung.

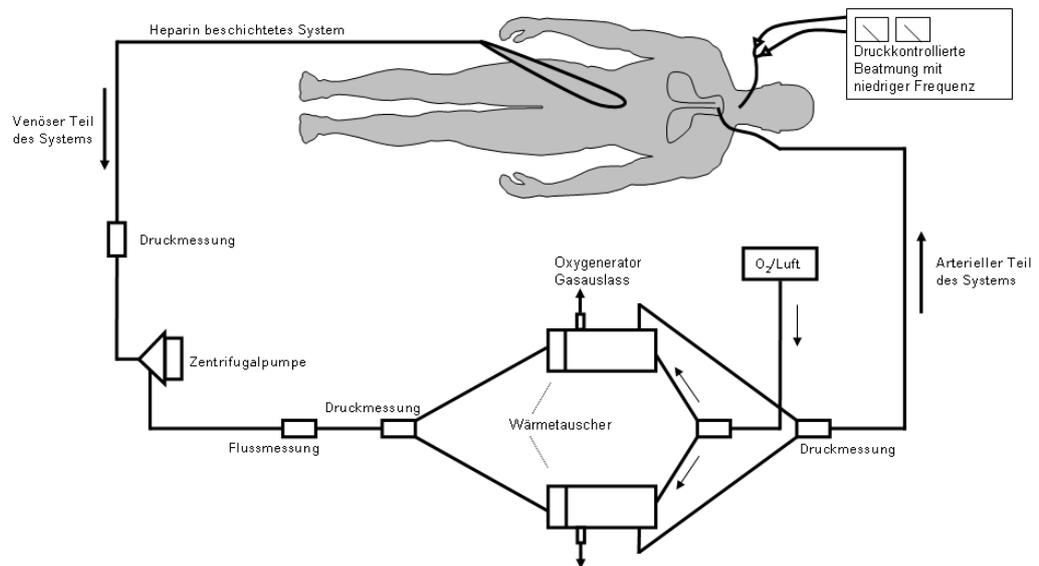


Abbildung 1-1: Funktionsweise der ECMO mit ihren Bestandteilen.

Die ECMO wird in der Klinik bei reversiblen Lungenerkrankungen eingesetzt und gilt als Ultima Ratio, wenn NO-Inhalation, Bauchlagerung und Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina nicht ausreichen, um die Sauerstoffversorgung des Körpers sicherzustellen und eine weitere Lungenschädigung zu verhindern. In Studien konnte bisher kein eindeutiger Vorteil einer ECMO-Therapie gegenüber der lungenprotektiven Beatmungstherapie nachgewiesen werden (Müller, et al., 2013); (Hecker, et al., 2012); (Morris, et al., 1994). Dies ist unter anderem mit den nach wie vor hohen Komplikationsraten zu erklären. Blutungen, allen voran die Hirnblutungen, sind die gravierendsten Komplikationen. Durch die Oberflächen des ECMO-Systems wird das Gerinnungssystem aktiviert, eine Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT) ist nicht selten. Allgemeine Komplikationen wie Infektionen, Ischämien, Thrombosen oder Embolien sowie spezielle Komplikationen wie Blutverlust beim ECMO-Wechsel und Defekt des Oxygenators sind neben vielen weiteren zu bedenken.

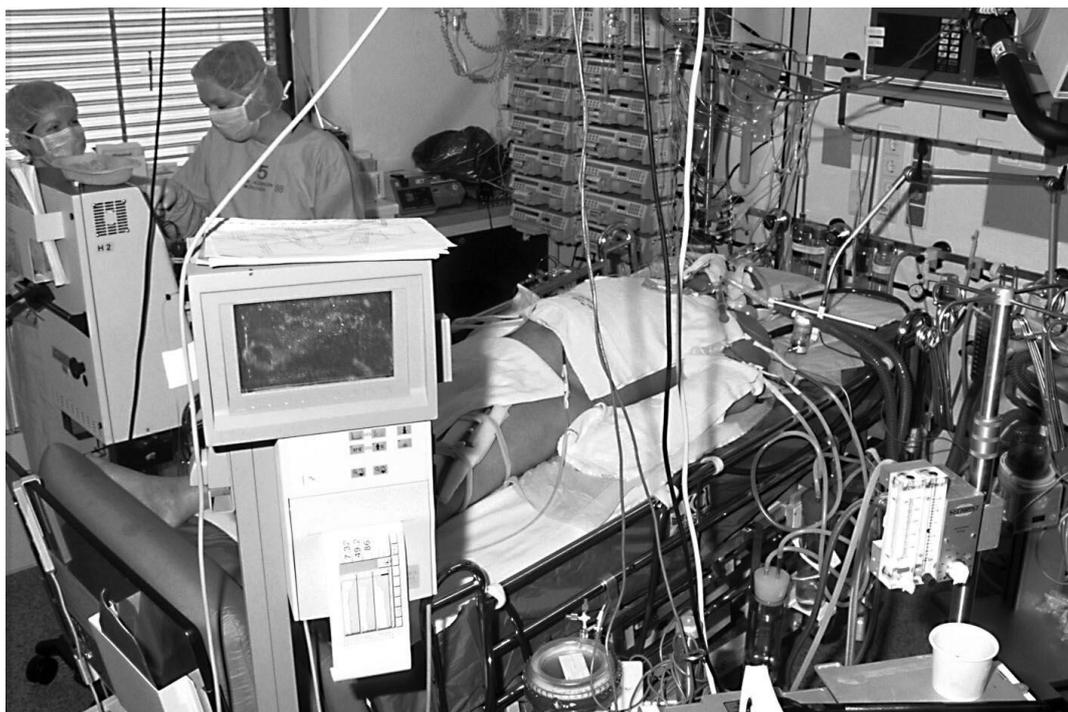


Abbildung 1-2: Einsatz der ECMO auf der anästhesiologischen Intensivstation des KUM.

1.3.2 Pumpenlose Extrakorporale Lungenunterstützung

Die pumpenlose Extrakorporale Lungenunterstützung (pECLA) gehört zu den arteriovenösen Systemen, die auf einen mittleren arteriellen Druck (MAD) > 70 mmHg und eine intakte Pumpleistung des Herzens angewiesen sind, da sie ohne Pumpe nur mit dem MAD des Patienten betrieben wird (Müller, et al., 2009); (Bein, et al., 2006). Ohne Pumpe ist eine nicht ganz so ausgeprägte Antikoagulation vonnöten (Müller, et al., 2009); (Bein, et al., 2006). Abhängig von der Größe des HZV kann auch eine Oxygenierung des Patientenblutes erreicht werden. Vorwiegend wird dieses Verfahren bei hyperkapnischen Lungenversagen eingesetzt (Müller, et al., 2009). Grundsätzlich ist es aber, bei ausreichendem Blutfluss, eine Option für alle Arten des Lungenversagens (Bein, et al., 2006); (David & Heinrichs, 2004).

Die Anwendung von Lungenersatzverfahren ist eine intensivmedizinisch äußerst aufwändige Therapieoption, die mit einer hohen körperlichen und psychischen Belastung des Patienten einhergeht. Es ist daher von besonderer Wichtigkeit neben den Überlebensraten die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die psychischen Folgeerkrankungen wie Depression und PTSD zu quantifizieren.

1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein subjektiver Parameter, der sich aus der Selbstbeurteilung des Einzelnen ergibt (Bullinger, 1995). Sie setzt sich aus mindestens vier Komponenten zusammen (Bullinger, 1995). Die vier Bereiche umfassen das psychische Befinden, den körperlichen Zustand sowie die funktionale Kompetenz des Befragten und dessen soziales Umfeld (Bullinger, 1995).

Da es sich um eine Selbstbeurteilung handelt, kann sie sich im Verlauf der Erkrankung ändern und sollte daher mit änderungssensitiven Parametern erfasst werden (Renneberg & Lippke, 2006). Ein häufig verwendetes und für Intensivpatienten validiertes Messinstrument (Bullinger, 1995) ist der Short Form 36 Health Survey (SF-36), welcher in der vorliegenden Arbeit verwendet wird.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist unerlässlich, um den Gesamtzustand eines Patienten zu verstehen. Objektivierbare Parameter wie beispielsweise Laborwerte oder

Scores alleine sagen wenig über die gesundheitliche Verfassung eines Kranken aus. Zwei Patienten mit ein und derselben klinischen Problematik werden ihre Krankheit unterschiedlich empfinden. Genau diesen Unterschied zeigt die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf.

1.5 Posttraumatische Belastungsstörung

Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) ist eine psychische Erkrankung, die den Trauma-Folgestörungen zuzuordnen ist (American Psychiatric Association, 2013). Definiert wird sie als „mögliche Folgereaktion eines oder mehrerer traumatischer Ereignisse die an der eigenen Person, aber auch an fremden Personen erlebt werden können. In vielen Fällen kommt es zum Gefühl von Hilflosigkeit und durch das traumatische Erleben zu einer Erschütterung des Selbst- und Weltverständnisses“ (Flatten, et al., 2011, S. 203).

Nach der 10. Auflage der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD 10) und der fünften Auflage des diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen (DSM V) ist ein traumatischer Stressor Grundvoraussetzung, um die Diagnose einer PTSD zu stellen (American Psychiatric Association, 2013); (World Health Organization, 1992). Der traumatische Stressor wird im DSM V durch Cluster A als eine der zwingend erforderlichen Diagnosekriterien aufgeführt (American Psychiatric Association, 2013). Beim Stressor muss es sich um eine reale oder potentielle Todesbedrohung, eine lebensbedrohliche Verletzung oder um erlittene bzw. angedrohte sexuelle Gewalt handeln (American Psychiatric Association, 2013). Der Stressor muss nicht zwingend an der eigenen Person erfahren worden sein (American Psychiatric Association, 2013). Möglich ist auch ein direktes Miterleben des Traumas bei einer nahestehenden Bezugsperson oder als Augenzeuge sowie ein indirektes Miterleben meist im Rahmen einer professionellen Tätigkeit (American Psychiatric Association, 2013). Das ARDS erfüllt die im DSM V in Cluster A definierten Trauma-Kriterien. Die Erkrankung ist eine ernsthafte Verletzung mit Bedrohung der körperlichen Unversehrtheit, welche mit dem Tod des Patienten einhergehen kann. Das Krankheitsbild erfüllt laut DSM V die Definition des Stressors auch beim nächsten Angehörigen (American Psychiatric Association, 2013).

Die klinischen Symptome sind Intrusionen (ungewollte, sich aufdrängende Erinnerungen und Gedanken), Flashbacks und Bilder, Alpträume sowie eine mögliche Amnesie (Flatten, et al., 2011). Weiterhin sind ein Vermeidungsverhalten, eine emotionale Taubheit und Übererregungssymptome charakteristisch (Flatten, et al., 2011). Nach DSM V kann eine posttraumatische Belastungsstörung erst einen Monat nach dem Trauma-Ereignis diagnostiziert werden. Vorher spricht man von Acute Stress Disorder (ASD) (American Psychiatric Association, 2013). Die ICD 10 setzt kein für die Diagnose erforderliches Zeitfenster (World Health Organization, 1992).

Die Lebenszeitprävalenz einer PTSD-Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung liegt zwischen 1 und 7 %, für Deutschland wird sie mit 1,5 - 2 % angegeben (Flatten, et al., 2011). Bei Intensivpatienten ist die Prävalenz deutlich höher. Systematische Reviews gehen von einer medianen Prävalenz von 19 % bei klinischer Diagnose und 22 % bei Diagnose durch Fragebögen aus (Davydow, et al., 2008). Weitere Reviews liefern Prävalenzen von 0 - 64 % mittels klinischer, standardisierter Interviews (Griffiths, et al., 2007). Speziell bei ARDS-Überlebenden sowie Überlebenden des septischen Schocks werden unter allen Intensivpatienten die höchsten Prävalenzen detektiert (Kapfhammer, et al., 2004).

Zur Diagnostik geeignete Fragebögen sind unter anderem der *Impact of Event Scale-revidierte Version (IES-r)* und der *Posttraumatic Stress Syndrome 10 Question Inventory (PTSS-10)*, welche in der vorliegenden Arbeit verwendet und in der Methodik genauer dargestellt werden. Sowohl der *PTSS-10* (Stoll, et al., 1999), als auch der *IES-r* (Bienvenu, et al., 2013) sind für Intensivpatienten validiert.

1.6 Traumatische Erfahrungen während der Intensivtherapie

Über die Jahre hinweg konnten traumatische Erinnerungen an die Intensivbehandlungszeit als Risikofaktor für eine nachfolgende Erkrankung an einer PTSD identifiziert werden (Parker, et al., 2015); (Wade, et al., 2013); (Briegel, et al., 2013); (Davydow, et al., 2008); (Deja, et al., 2006); (Schelling, et al., 1998). Intensivpatienten haben bewusste und unbewusste Erinnerungen an ihren Aufenthalt, von denen insbesondere Schmerzen, Atemnot, Alpträume und Angst (Stoll, et al., 1999) als die schlimmsten Erfahrungen dieser Zeit zurückbleiben. Weitere Untersuchungen konnten Schlafprobleme, Schmerzen sowie den Zustand der Intubation als die Hauptstressoren identifizieren (Novaes, et al., 1999).

1.7 Lebenszufriedenheit

Die Lebenszufriedenheit ist wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine subjektive Größe, die von vielen unterschiedlichen Bereichen geprägt wird. Soziale Beziehungen, Berufsleben, Wohnsituation und Freizeit sind dabei nur einige Faktoren, die eine Rolle spielen. Maßgeblich für die Zufriedenheit ist jedoch vor allem der Charakter des Einzelnen. Angeborener Optimismus und eine positive Selbsteinschätzung gehen mit einer höheren Lebenszufriedenheit einher (Jiang, et al., 2014); (Leung, et al., 2005). Ein guter Gesundheitszustand ist jedoch kein Prädiktor für eine hohe Lebenszufriedenheit (Leung, et al., 2005). Daher ist die Untersuchung der Lebenszufriedenheit ein weiterer, unabhängig von klinischen Parametern zu beurteilender Faktor in der Ergebnisqualität.

1.8 Medikamentöse Behandlung und ihre Auswirkungen

Standardmedikamente der Intensivmedizin wie Sedativa, Opiate, Glucocorticoide oder Volumenexpander geraten zunehmend in den Fokus der Forschung. Es werden Zusammenhänge zwischen einer vermehrten Erinnerungsbildung traumatischer Erfahrungen in Abhängigkeit von Art und Dosis der Sedativa vermutet (Hauer, et al., 2014); (Hauer, et al., 2011). Zudem scheinen Opiate und Glucocorticoide einen protektiven Effekt auf das Wiedererleben traumatischer Erfahrungen und die Entwicklung einer PTSD zu zeigen (Hauer, et al., 2014). Diese Forschungsergebnisse werden in der vorliegenden Beobachtungsstudie anhand des klinischen Patientenkollektivs geprüft.

Des Weiteren wurde die Menge an kolloidalen Lösungen von Humanalbumin und Hydroxyethylstärke (HAES) erfasst, um zum einen den Rückgang des HAES-Verbrauchs im Klinikalltag zu zeigen und zum anderen, um die Inzidenz des akuten Nierenversagens der ARDS-Patienten diesbezüglich darzustellen. Grund hierfür ist die in den letzten Jahren bekannt gewordenen Nephrotoxizität von HAES bei septischen Patienten (Serpa Neto, et al., 2014); (Myburgh, et al., 2012); (Wiedermann, et al., 2010); (Brunkhorst, et al., 2008); (Schortgen, et al., 2001). Die Nephrotoxizität spiegelte sich anhand signifikant höherer Inzidenz von akutem Nierenversagen mit Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens wieder (Serpa Neto, et al., 2014); (Gattas, et al., 2013); (Perner, et al., 2012); (Myburgh, et al., 2012); (Brunkhorst, et al., 2008); (Schortgen, et al., 2001).

1.9 Vergleich der kurz- und langfristigen Ergebnisparameter zwischen 1995 und 2004 mit 2005 bis 2013

Eine weitere zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit stellt der Vergleich der demographischen und klinischen Daten (s. Kapitel 2.1.1) des Studienkollektivs mit den zwischen 1995 und 2004 durch die Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten dar.

Selbiger Vergleich wird auch für die langfristigen Ergebnisparameter durchgeführt. Hier stellt sich die Frage, ob sich die Inzidenz der PTSD im Studienkollektiv gegenüber dem Vergleichskollektiv verändert hat und ob Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Lebenszufriedenheit feststellbar sind.

Die primäre Letalität der Jahre 1995 bis 2004 wird der aus den Jahren 2005 bis 2013 gegenübergestellt und die Anzahl der verstorbenen Patienten mit und ohne Lungenerersatzverfahren verglichen.

Veränderungen dieser Ergebnisparameter werden auf einen Zusammenhang mit einer veränderten Behandlungsstrategie hin untersucht.

2 Fragestellungen und Studienziele der vorliegenden Arbeit

2.1 Fragestellungen der Arbeit

2.1.1 Fragestellungen bezogen auf ARDS-Überlebende

Eine der zentralen Fragestellungen ist, inwieweit und in welchem Ausmaß die notwendigen Behandlungsmaßnahmen das Outcome der ARDS-Überlebenden beeinflussen. Die zum Vergleich herangezogenen Parameter sind die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Lebenszufriedenheit, die Anzahl traumatischer Erinnerungen an die Behandlungszeit sowie die Manifestation einer PTSD. Das Risiko an einer PTSD zu erkranken ist für ARDS-Überlebende, verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe, insgesamt höher (Briegel, et al., 2013); (Davydow, et al., 2008).

Die kurzfristigen, klinischen Ergebnisparameter werden erhoben, um die Schwere des ARDS der Studienpatienten zu quantifizieren. Folgende Parameter wurden hierfür ausgewählt:

- 1) Demographische Daten
- 2) Erstmalige bzw. wiederholte Behandlung auf einer Intensivstation
- 3) Gesamtdauer der invasiven Beatmung in Tagen
- 4) Invasive Beatmungsdauer auf der Anästhesiologischen Intensivstation des KUM in Tagen
- 5) Horovitz-Index bei Aufnahme
- 6) APACHE II SCORE bei Aufnahme
- 7) SOFA SCORE bei Aufnahme
- 8) SAPS II SCORE bei Aufnahme
- 9) ARDS Ursache
- 10) Art und Anzahl der Organversagen (s. Kapitel 3.2)
- 11) Anwendung eines Lungenerersatzverfahrens
- 12) Ausgewählte Medikamente in Gesamtdosis pro Patient und Behandlungstag (s. Kapitel 3.2)

Fragestellungen bezogen auf die klinischen Ergebnisparameter sind außerdem auffällige Veränderungen im Studienzeitraum sowie Zusammenhänge mit den langfristigen Ergebnisparametern.

Weiterhin sind die Anzahl der im Follow-up verstorbenen Patienten und die primäre Letalität aller in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten Patienten von Interesse.

2.1.2 Fragestellungen bezogen auf den Einfluss medikamentöser Therapie

Mehrere Studien an Langzeitüberlebenden einer Intensivtherapie konnten zeigen, dass die Inzidenz und Intensität der PTSD mit der Anzahl der traumatischen Erinnerungen steigt (Hauer, et al., 2014); (Briegel, et al., 2013); (Kapfhammer, et al., 2004); (Schelling, et al., 1998). Die Konsolidierung und das Wiederabrufen von traumatischen Erinnerungen werden durch die Interaktion von Glucocorticoiden, Noradrenalin und dem Endocannabinoidsystem reguliert (Atsak, et al., 2015). Glucocorticoide verbessern zwar die Konsolidierung traumatischer Erfahrungen, führen aber gleichzeitig zu einem selteneren Wiedererleben eben dieser Erinnerungen (Hauer, et al., 2014); (de Quervain, et al., 2009) durch einen reduzierten Abruf traumatischer Informationen. Basierend auf den Erkenntnissen oben genannter Studienergebnisse wurde die insgesamt verabreichte Dosis an Glucocorticoiden (Hydrocortison) dokumentiert und evaluiert, ob ein Zusammenhang zwischen traumatischen Erinnerungen und der pro Behandlungstag verordneten Hydrocortisondosis besteht.

Zudem wurde die pro Behandlungstag erhaltene Dosis an den Sedativa Propofol und Midazolam ausgewertet, um weitere Erkenntnisse der tierexperimentellen Forschung im klinischen Kontext zu prüfen. An Ratten konnte erfolgreich gezeigt werden, dass eine Sedierung nach einem emotionalen Trauma mit Propofol im Gegensatz zu einer Sedierung mit Benzodiazepinen oder Barbituraten zu einer signifikant besseren Gedächtniskonsolidierung für traumatische Erfahrungen führt (Hauer, et al., 2014); (Hauer, et al., 2011).

Die Gabe von μ -Opioid-Agonisten nach einem Trauma-Ereignis hemmt die angstassoziierte Gedächtnisbildung und senkt damit das Risiko an einer PTSD zu erkranken (Bali, et al., 2015). Die gleichzeitige Gabe von Fentanyl und Morphin führte bei Kriegsverletzten zu einer signifikant geringeren Prävalenz der PTSD als die alleinige Therapie mit Fentanyl (Melcer, et al., 2014). Bei allen zwischen 2005 und 2013 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten wurde daher die pro Behandlungstag erhaltene Dosis an Fentanyl, Sufentanil und Remifentanil erfasst. Von Interesse war dabei, ob sich ein Zusammenhang zwischen der erhaltenen Dosis an Opioiden und traumatischen Erinnerungen an die Intensivbehandlung und der PTSD – Inzidenz im Langzeitverlauf nach der Behandlung fand.

Eine weitere wichtige Fragestellung für die ARDS-Therapie ergab sich aus der in den letzten Jahren bekannt gewordenen Nephrotoxizität von HAES bei septischen Patienten (Serpa Neto, et al., 2014); (Myburgh, et al., 2012); (Wiedermann, et al., 2010); (Brunkhorst, et al., 2008); (Schortgen, et al., 2001). Dies führte zu einem vermehrten Einsatz von Humanalbumin im Klinikalltag. Im Gegensatz zu Kristalloiden oder Humanalbumin konnte beim Einsatz von HAES bei Patienten mit einer Sepsis eine signifikant höhere Inzidenz von akutem Nierenversagen mit Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens gezeigt werden (Serpa Neto, et al., 2014); (Gattas, et al., 2013); (Perner, et al., 2012); (Myburgh, et al., 2012); (Brunkhorst, et al., 2008); (Schortgen, et al., 2001). Eine höhere Mortalität bei schwer septischen Patienten unter HAES gilt als wahrscheinlich (Serpa Neto, et al., 2014); (Gattas, et al., 2013); (Perner, et al., 2012). Auch für andere Patientengruppen konnte bisher kein Vorteil einer HAES-Therapie gezeigt werden (Haase, 2014); (Wiedermann, et al., 2010).

In der vorliegenden Arbeit wurde daher die verordnete Menge der beiden kolloidalen Lösungen HAES und Humanalbumin bei allen zwischen 2005 und 2013 durch die Klinik für Anästhesiologie des KUM am Klinikum Großhadern behandelten ARDS-Patienten verglichen. Maßgebend war dabei die pro Patient und Behandlungstag erhaltene Dosis der beiden Kolloide bezogen auf die Inzidenz eines akuten Nierenversagens im jeweiligen Behandlungsjahr (s. Kapitel 3.2).

2.1.3 Fragestellungen bezogen auf Angehörige behandelter ARDS-Patienten

Die letzte zentrale Fragestellung der Arbeit bezieht sich auf die nächsten Angehörigen der ARDS-Patienten. Enge Kontaktpersonen haben durch die Beobachtung des Krankheitsverlaufs ebenfalls ein erhöhtes Risiko eine chronische Stresserkrankung zu entwickeln (Jones, et al., 2004). Untersucht wurde daher ebenso die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Lebenszufriedenheit, traumatische Erinnerungen an die Intensivbehandlungszeit des Angehörigen sowie das Vorliegen einer möglichen PTSD.

2.2 Ziele der Arbeit

2.2.1 Ziele bezogen auf ARDS-Überlebende

Ziel ist es wichtige Aspekte des Behandlungsergebnisses aller zwischen 2005 und 2013 auf der anästhesiologischen Intensivstation des KUM behandelten ARDS-Patienten darzustellen. Der Fokus liegt auf der Evaluierung des Zusammenhangs zwischen den kurz- und langfristigen Ergebnisparametern.

2.2.2 Ziele bezogen auf den Vergleich mit den ARDS-Patienten der letzten zehn Jahre

Festgestellte Veränderungen im Bereich der Ergebnisparameter des Studienkollektivs gegenüber den zwischen 1995 bis 2004 behandelten ARDS-Patienten sollen auf einen Zusammenhang mit veränderten Therapiestrategien der letzten Jahre überprüft werden.

2.2.3 Ziele bezogen auf die medikamentöse Therapie

Die vorliegende Arbeit untersucht die pro Patient und Behandlungstag erhaltene medikamentöse Therapie auf Veränderungen über die Jahre 2005 bis 2013 und vergleicht diese mit den zwischen 1995 bis 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten. Des Weiteren werden oben genannte Forschungsergebnisse am Studienkollektiv überprüft.

2.2.4 Ziele bezogen auf Angehörige ARDS-Überlebender

Ziel ist es die Inzidenz und Prävalenz der PTSD bei Angehörigen mit der gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen. Mögliche Unterschiede der Lebenszufriedenheit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollen evaluiert werden.

3 Methodik

3.1 Auswahl des Studienkollektivs

3.1.1 Identifikation der ARDS-Patienten

Es erfolgte eine retrospektive Zusammenstellung aller Patienten, die von Januar 2005 bis November 2013 mit dem Krankheitsbild des ARDS in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelt wurden. Die ausgewählten Patienten erfüllen sowohl die Kriterien der AECC von 1994 (Bernard, et al., 1994) als auch die revidierte ARDS-Definition, die Berlin Definition von 2012 (The ARDS Definition Task Force, et al., 2012). Die Rekrutierung des Patientenkollektivs endete im November 2013, um den erforderlichen Mindestabstand von sechs Monaten zwischen Erkrankung und Befragung einzuhalten.

Bei Patienten, die während ihres Aufenthalts auf der Anästhesiologischen Intensivstation des KUM verstorben sind, wurde lediglich deren Anzahl erfasst und ob eine ECMO- bzw. pECLA- Therapie zur Anwendung kam.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten:

1. Organtransplantationen
2. Schädel-Hirn-Trauma
3. Psychiatrische Vorerkrankungen (ausgenommen Alkoholabusus, da dieser als Risikofaktor für die Entwicklung eines ARDS gilt).

Die ausgewählten Patienten wurden von Mitte August bis Ende November 2014 telefonisch kontaktiert und über die Studie aufgeklärt. Nach telefonischem Einverständnis erfolgte die Zusendung der Fragebögen mit einer ausführlichen Probandeninformation sowie der schriftlichen Einverständniserklärung. Die Fragebögen selbst wurden entsprechend der Vorschriften ohne Bezug zu Namen oder Geburtsdatum pseudonymisiert.

Alle Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt der Befragung volljährig.

Der Untersuchung wurde eine positive Bewertung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München erteilt (Protokollnummer 222-14). Der Datenschutz wurde gemäß deutscher Gesetzeslage eingehalten.

3.1.2 Zusammenstellung des Angehörigenkollektivs

Nach einem Mindestabstand von sechs Monaten zur Befragung der ARDS-Patienten wurden die nächsten Angehörigen der Patienten kontaktiert. Dafür wurde pro Patient jeweils eine Person ausgewählt, die während der Intensivbehandlung engen Kontakt zum Patienten hatte. In den meisten Fällen war der nächste Angehörige gleichzeitig der gesetzliche Betreuer. Berufsbetreuer wurden nicht eingeschlossen. Der Ablauf der Befragung gestaltete sich analog zur Patientenbefragung ein halbes Jahr zuvor. Der telefonische Kontakt wurde Anfang Juni 2015 hergestellt, die Auswertung der Fragebögen war bis Oktober 2015 abgeschlossen.

3.2 Retrospektive Ergebnisparameter

Folgende klinische Parameter wurden aus den Krankenakten der Patienten erfasst:

1. Demographische Daten
2. Erstmalige bzw. wiederholte Behandlung auf einer Intensivstation
3. Gesamtdauer der invasiven Beatmung in Tagen
4. Invasive Beatmungsdauer auf der anästhesiologischen Intensivstation des KUM in Tagen
5. Horovitz-Index bei Aufnahme
6. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II SCORE) bei Aufnahme
7. Sepsis-related bzw. Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA SCORE) bei Aufnahme
8. Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II SCORE) bei Aufnahme
9. ARDS Ursache
10. Dauer einer eventuell durchgeführten ECMO- bzw. ECLA Therapie in Tagen
11. Art und Anzahl der Organversagen
12. Ausgewählte Medikamente in Gesamtdosis pro Patient und Behandlungstag

Für die vorliegende Studie wurden folgende Definitionen für ein Organversagen festgesetzt:

Nierenversagen: Bei Notwendigkeit zur Durchführung eines Nierenersatzverfahrens (kontinuierliche Hämofiltration oder Dialyse)

Leberversagen: Einmalige Bilirubin-Erhöhung auf über 25 mg/dl
 ODER Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)- und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)- Erhöhung auf mehr als zweifach über der Norm erhöhte Werte an mindestens zwei Tagen

Auflistung erfasster Medikamente im Behandlungszeitraum auf der anästhesiologischen Intensivstation im KUM

Wirkstoff	Stoffklasse	Darreichungsform	Grund für Erfassung / im Vorfeld vermutete Auswirkung
HAES 6 %	Kolloidale Lösung	Intravenös	Zusammenhang mit Inzidenz des Nierenversagens (Serpa Neto, et al., 2014); (Perner, et al., 2012); (Brunkhorst, et al., 2008); (Schortgen, et al., 2001)
Humanalbumin 5 %	Kolloidale Lösung	Intravenös	Rückgang der Inzidenz des Nierenversagens unter Humanalbumintherapie
Humanalbumin 20 %	Kolloidale Lösung	Intravenös	Rückgang der Inzidenz des Nierenversagens unter Humanalbumintherapie
Propofol	Anästhetikum	Intravenös	Durch Aktivierung des Endocannabinoidsystems: Beeinflussung der Konsolidierung traumatischer Erinnerung (Hauer, et al., 2014)
Midazolam	Benzodiazepin	Intravenös	Im Vergleich zu Propofol weniger Effekt auf das Endocannabinoidsystem und damit die Konsolidierung traumatischer Erinnerung (Davydow, et al., 2008)
Fentanyl	Opioid	Intravenös	In geringen Dosen protektiv für Entwicklung einer PTSD (Davydow, et al., 2008)
Sufentanil	Opioid	Intravenös	In geringen Dosen protektiv für Entwicklung einer PTSD (Davydow, et al., 2008)
Hydrocortison	Glucocorticoid	Intravenös und per os	Hemmt den Gedächtnisabruf und das Wiedererleben traumatischer Erfahrungen (de Quervain, et al., 2009)

Tabelle 3-1: Pro Behandlungstag erfasste Medikamente mit Erklärung

3.3 Prospektive Ergebnisparameter

3.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Als Messinstrument zur Quantifizierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität diente der validierte Fragebogen SF-36 (Ware Jr. & Sherbourne, 1992). Verwendet wurde ausschließlich Teil B der deutschsprachigen, validierten Fassung (Bullinger, 1995). Dieser Teil umfasst Fragen zum Gesundheitszustand. Der Fragebogen ist eine krankheitsübergreifende Selbstbeurteilungsskala. Damit lassen sich sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen Kranken und einem gesunden Kollektiv als auch verschiedene Krankheiten untereinander verglichen. Ab dem 14. Lebensjahr gilt der Test als valide (Bullinger & Kirchberger, 1998).

Der SF-36 setzt sich aus elf Einzelfragen zusammen, die insgesamt 36 Items erfassen (Bullinger & Kirchberger, 1998). Diese 36 Items können acht verschiedenen Dimensionen der körperlichen und psychischen Gesundheit zugeordnet werden (Bullinger & Kirchberger, 1998). In der Standardversion beziehen sich die Fragen auf die letzten vier Wochen (Bullinger & Kirchberger, 1998). Die Dimensionen werden im Folgenden genauer dargestellt (s. Tabelle 3-2); (Bullinger & Kirchberger, 1998).

SF-36 Item	Erklärung	Beispiel
Körperliche Funktionsfähigkeit	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand leichte, mittelschwere bis schwere körperliche Tätigkeiten einschränkt	Leicht: Einkaufstaschen heben oder tragen, gehen oder bücken Mittel: Tisch verschieben, staubsaugen etc. Schwer: anstrengender Sport etc.
Körperliche Rollenfunktion	Ausmaß der Beeinträchtigung der Arbeit und Alltagsfunktion durch den körperlichen Gesundheitszustand	es wurde weniger geschafft als üblich es gab Schwierigkeiten bei der Ausführung etc.
Körperliche Schmerzen	Ausmaß und Einfluss der Schmerzen auf die Alltagsfunktion	inwieweit haben Schmerzen Zuhause und bei der Arbeit behindert
Allgemeine Gesundheit	Persönliche Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen zukünftige Erwartungen	leichter krank werden als andere, eigenes Erwarten von Nachlassen der Gesundheit
Vitalität	Erfassung von aktuellem Befinden: schwungvoll, voller Energie oder müde und erschöpft	niedergeschlagen, ruhig und gelassen, voller Energie etc.
Soziale Funktionsfähigkeit	Umfang, in dem körperliche und seelische Gesundheit soziale Aktivitäten einschränken	Beeinträchtigung bei Kontakten zu Nachbarn, Freunden, Familie
Emotionale Funktionsfähigkeit	Umfang, in dem emotionale Probleme Arbeit oder Alltag einschränken	weniger sorgfältig, nicht so viel schaffen wie üblich etc.
Psychisches Wohlbefinden	Erfassung der allgemeinen psychischen Gesundheit	Angst, Depression, allgemeine Gemüthsstimmung

Tabelle 3-2: Darstellung der acht Dimensionen der körperlichen und psychischen Gesundheit mit Erklärung und Beispielen (Bullinger & Kirchberger, 1998)

Die Auswertung der Fragen erfolgt in den oben dargestellten Dimensionen wobei jede Dimension einen Gesamtscore zwischen 0 und 100 erreichen kann. Je höher der Score, desto höher die Lebensqualität. Jede Dimension kann für sich betrachtet beurteilt und ausgewertet werden. Um den Summenscore für die jeweiligen Dimensionen zu erhalten, muss zunächst eine Umcodierung einiger Items vorgenommen werden. Aus den endgültigen Werten wird eine Summe gebildet und diese anschließend entsprechend der Vorgaben transformiert (Bullinger & Kirchberger, 1998).

Weiterhin besteht die Möglichkeit Z-Werte zu errechnen, welche die direkte Vergleichbarkeit mit der Normpopulation gewährleisten. Die Z-Werte werden für jede der acht Dimensionen bestimmt, indem das arithmetische Mittel der Normpopulation vom arithmetischen Mittel des Patienten subtrahiert wird (Bullinger & Kirchberger, 1998). Das Ergebnis wird durch die Standardabweichung der Normpopulation geteilt (Bullinger & Kirchberger, 1998). Werte größer Null sprechen für eine höhere, negative Werte für eine geringere Lebensqualität als in der Normpopulation (Bullinger & Kirchberger, 1998).

Zudem besteht die Möglichkeit aus den einzelnen Dimensionen einen *psychischen Summenscore* (MCS = mental health component summary score) sowie *physischen Summenscore* (PCS = physical health component summary score) zu bilden. Diese werden in drei Schritten errechnet. Zuerst werden die Z-Werte der acht Dimensionen gebildet. Dabei wird von jedem Skalenwert der Mittelwert der Normstichprobe subtrahiert und anschließend durch die Standardabweichung der Normstichprobe geteilt. (Bullinger & Kirchberger, 1998). Danach werden diese Werte mit den Regressionskoeffizienten der jeweiligen Dimension multipliziert und schließlich zum entsprechenden Summenscore addiert (Ellert & Kurth, 2004). Dieser Rohwert wird anschließend wieder gemäß den Vorgaben transformiert (Bullinger & Kirchberger, 1998).

Die zu errechnenden Werte wurden mithilfe der SF-36 Auswertungssoftware für SPSS bestimmt.

Für die Befragung der nächsten Angehörigen wurde dieselbe deutschsprachige, validierte Fassung verwendet.

3.3.2 Traumatische Erinnerungen

Als Screening-Instrument auf das Vorliegen einer PTSD wurde der *PTSS-10*-Fragebogen verwendet. Der Fragebogen besteht aus einem Teil A und einem Teil B. Der Teil A bezieht sich auf traumatische Erinnerungen von Intensivpatienten an ihren Intensivaufenthalt. Der Teil B (s. Kapitel 3.3.3), bestehend aus einer Skala zur Erfassung posttraumatischer Reaktionen.

Teil A des *PTSS-10* evaluiert die Erinnerung an folgende vier traumatische Erinnerungen: Schmerzen, Alpträume, Atemnot und Angst während der Intensivbehandlungszeit. Es existieren zahlreiche Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen Erinnerung an eine dieser vier Kategorien und dem Risiko für die Entwicklung einer PTSD belegen (Parker, et al., 2015); (Briegel, et al., 2013); (Wade, et al., 2013); (Davydow, et al., 2008); (Deja, et al., 2006); (Stoll, et al., 1999); (Schelling, et al., 1998). Ursprünglich wurden die Fragen in Form von Ja/Nein Fragen angelegt. Da Patienten immer wieder vermerken, dass sie keinerlei Erinnerungen an diese Zeit haben, wurde als dritte Antwortmöglichkeit "keine Erinnerung" eingefügt.

Für die Befragung der Angehörigen wurde Teil A angepasst. Gefragt wird nach der Erinnerung an die Zeit, in der der Angehörige auf der Intensivstation behandelt wurde. Die vier Kategorien sind Angst, Sorge, Alpträume und Hilflosigkeit. Es handelt sich hierbei um eine Modifikation, die bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend verwendet und daher bisher nicht validiert worden ist.

3.3.3 Posttraumatische Belastungsstörung

Als Screening-Instrumente auf das Vorliegen einer möglichen PTSD wurden der Teil B des *PTSS-10*-Fragebogens und der *IES-r*-Fragebogen verwendet.

Der Teil B des *PTSS-10* ist eine Skala zur Erfassung posttraumatischer Reaktionen, die eigens für Intensivpatienten modifiziert und validiert wurde. Die ursprüngliche Variante des PTSD-Fragebogens wurde für Katastrophen- und Folteropfer entwickelt (Weisaeth, 1968). Die Validierung wurde 1999 an einem Kollektiv von 52 ARDS Patienten am KUM durchgeführt. Hierbei wurde lediglich die Frage nach der Vermeidung von Situationen, die an die Intensivstation erinnern, verändert (Stoll, et al., 1999).

Die zehn Fragen aus Teil B zielen auf Symptome ab, die sich auf die Diagnosekriterien der PTSD der DSM-III beziehen. Alle Fragen nehmen Bezug auf die letzten Tage. Dabei kann das Auftreten der jeweiligen Symptome von „nie“ (ein Punkt) bis „immer“ (sieben Punkte) bewertet werden. Es ergeben sich hierdurch ein maximaler Wert von 70 Punkten und eine Minimalpunktzahl von zehn Punkten. Der Cut-Off für eine mit hoher Wahrscheinlichkeit vorliegende PTSD liegt bei ≥ 35 Punkten.

Für die Befragung der Angehörigen wurde der Teil B nicht modifiziert.

Es erfolgt eine Auflistung der zehn Symptome, die im Teil B des *PTSS-10* abgefragt werden:

- 1) Schlafprobleme
- 2) Alpträume
- 3) Depression, „sich bedrückt fühlen“
- 4) Schreckhaftigkeit
- 5) Bedürfnis sich von anderen zurückzuziehen
- 6) Gereiztheit
- 7) häufige Stimmungsschwankungen
- 8) schlechtes Gewissen, Selbstvorwürfe, Schuldgefühle
- 9) Angst vor Stellen oder Situationen, die an Intensivstation erinnern
- 10) Muskelverspannungen

Der *IES-r*-Fragebogen ist das zweite in der vorliegenden Arbeit verwendete Screening-Instrument, mit dem die Wahrscheinlichkeit einer PTSD im Studienkollektiv erhoben wurde. Es handelt sich um eine seit 1998 von Maercker und Schützwohl validierte Form der deutschen IES Vorläuferversion von Ferring und Filipp aus dem Jahr 1994 (Maercker & Schützwohl, 1998); (Ferring & Filipp, 1994). Es gibt drei Arten typischer psychischer Reaktionen auf Extremereignisse: Intrusion, Vermeidung und Übererregung. Diese werden im *IES-r* in entsprechenden Subskalen erfasst (Maercker & Schützwohl, 1998). Mithilfe einer Regressionsgleichung kann die Wahrscheinlichkeit einer PTSD diagnostiziert werden (Maercker & Schützwohl, 1998). Dabei wird ein diagnostischer Wert bestimmt, der sich aus der Summe der Subskalenberechnungen zusammensetzt. Ist dieser Wert $> 0,0$ kann man vom Vorliegen einer PTSD ausgehen (Maercker & Schützwohl, 1998). Die Items des *IES-r* wurden unabhängig von den jeweiligen ICD-10 und DSM-IV Formulierungen anhand des theoretischen Modells traumatischer Stressfolgen (Horowitz, 1967) und anhand klinischer Beobachtungen erstellt (Maercker & Schützwohl, 1998). Der *IES-r* ist für Intensivpatienten validiert (Bienvenu, et al., 2013).

Der Patient wird zunächst aufgefordert an einen Vorfall zu denken und diesen in ein Freitextfeld einzutragen. Die folgenden 22 Fragen beziehen sich dann darauf, wie häufig eine Reaktion in den vergangenen Wochen im Zusammenhang mit diesem Vorfall aufgetreten ist. Dabei gibt es vier Wahlmöglichkeiten: überhaupt nicht, selten, manchmal oder oft.

3.3.4 Zufriedenheit allgemein

Die Lebenszufriedenheit im Allgemeinen wird anhand 20 unterschiedlicher Bereiche des Lebens evaluiert. Der Lebenszufriedenheitsfragebogen wurde vom Institut für Medizinische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München entwickelt. Eine Validierung ist bis dato nicht erfolgt. Der Fragebogen ist eine Auflistung dieser 20 Bereiche, die mit einer Skala von null (sehr unzufrieden) bis zehn (sehr zufrieden) bewertet werden können. Im Rahmen der Auswertung werden die einzelnen Punkte addiert. Der maximal zu erreichende Wert beträgt demnach 200, der minimale null. Je höher der Summenscore, desto größer die allgemeine Lebenszufriedenheit.

Nachfolgend sind die Bereiche des Lebenszufriedenheitsfragebogens aufgelistet:

- 1) Gesundheitliche Verfassung
- 2) Körperliche Leistungsfähigkeit
- 3) Geistige Leistungsfähigkeit
- 4) Persönliches Wohlbefinden
- 5) Selbstwertgefühl
- 6) Entspannungsfähigkeit
- 7) Erfolg und Anerkennung
- 8) Unterstützung und Geborgenheit durch andere
- 9) Selbstständigkeit im Alltag
- 10) Ehe/Partnerschaft
- 11) Sexualleben
- 12) Familienleben
- 13) Freundschaften/Bekanntschaften
- 14) Berufliche Situation
- 15) Finanzielle Situation
- 16) Wohnsituation
- 17) Freizeit
- 18) Medizinische Behandlung
- 19) Umgang mit meiner Krankheit
- 20) Leben allgemein

3.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 23 (IBM SPSS Statistics Version 23, SPSS Inc.) und SigmaPlot Version 12.0 (©2011 Systat Software, Inc.).

Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Da bis auf wenige Ausnahmen fast ausschließlich nicht normalverteilte Daten vorliegen, beschränkt sich die grafische Darstellung auf Boxplots, welche für nicht parametrische Tests geeignet sind. Die einheitliche grafische Darstellung gewährleistet eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Nicht normalverteilte Daten wurden mittels nicht parametrischer Tests ausgewertet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde bei zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Gruppen angewendet. Für die wenigen, normalverteilten Daten wurde der T-Test eingesetzt. Er dient zum Vergleich zweier normalverteilter, unabhängiger Gruppen.

Um die Korrelation zwischen zwei Variablen zu berechnen, kam für intervallskalierte Variablen der Pearson-Korrelationskoeffizient, für ordinalskalierte der Spearman-Rho-Koeffizient sowie der Kendall-Tau-b-Koeffizient zur Anwendung. Alle Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,050$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

Die Beschreibung der Daten erfolgt mittels Median, 25. und 75. Perzentile. P-Werte und Korrelationskoeffizienten werden immer auf drei Dezimalen genau angegeben. Prozentuale Angaben zur Darstellung von Häufigkeiten werden auf eine Dezimale genau angegeben. Klinische Werte (in Tagen / mmHg / Punktzahl Scores etc.) sowie Gesamtdosen der untersuchten Medikamente (in mg bzw. ml) und langfristige Ergebnisparameter (Punktzahl) werden ohne Dezimalen gerundet.

4 Ergebnisse

4.1 Darstellung des Patientenkollektivs

Zwischen Januar 2005 und Dezember 2013 wurden auf der anästhesiologischen Intensivstation des KUM 227 Patienten behandelt, die sowohl die Definition des ARDS der AECC (Bernard, et al., 1994), als auch die Berlin Definition von 2012 (The ARDS Definition Task Force, et al., 2012) erfüllen. Im Durchschnitt wurden 25 ARDS-Patienten pro Jahr in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelt. Das Maximum mit 42 Patienten wurde 2011 erreicht.

Von den insgesamt 227 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten verstarben primär 79 Patienten während ihres initialen Intensivaufenthalts. 36 ARDS-Patienten wurden gemäß den festgelegten Ausschlusskriterien (s. Kapitel 3.1.1) nicht in die Studie aufgenommen. Demnach liegt ein Studienkollektiv von insgesamt 112 ARDS-Patienten vor.

Von den 112 potentiellen Studienteilnehmern sind 22 im Follow-up verstorben und 26 waren nicht auffindbar. Acht ehemalige Patienten lehnten eine Teilnahme telefonisch ab, neun zogen ihre zunächst mündlich erteilte Einwilligung wieder zurück. Insgesamt konnten 47 Fragebögen versendet werden, von denen 45 auswertbar waren. Bei den beiden anderen wurde die schriftliche Einverständniserklärung nicht unterzeichnet (s. Abbildung 4-1).

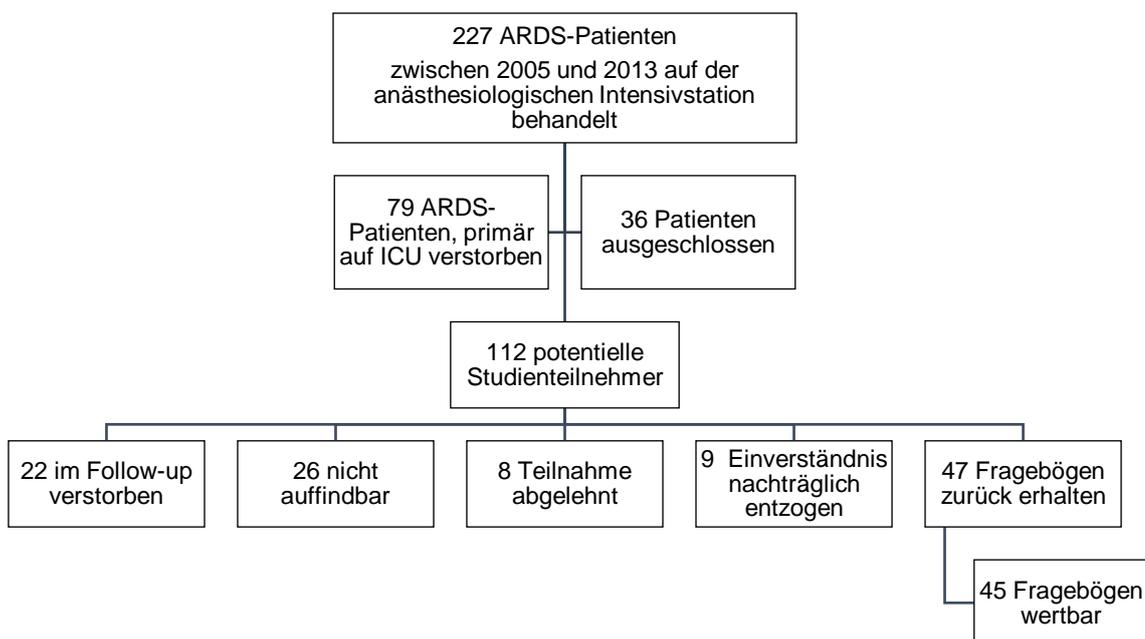


Abbildung 4-1: Auswahl des Studienkollektivs und Teilnehmerzahlen

4.2 Kurzfristige Ergebnisparameter

4.2.1 Primäre Letalität 2005 bis 2013

Die höchste Letalität mit 47,8 % war 2007 zu verzeichnen, die geringste 2008 als 17,6 % aller ARDS-Patienten auf der Intensivstation verstarben. Zwischen 2005 und 2013 lag die Letalität durchschnittlich bei 34,2 % aller auf der anästhesiologischen Intensivstation des KUM behandelten ARDS-Patienten (s. Tabelle 4-1).

Jahr	Anzahl der insgesamt behandelten ARDS-Patienten	Anzahl der auf Intensivstation primär verstorbenen ARDS-Patienten	Letalität
2005	27	11	40,7 %
2006	29	13	44,8 %
2007	23	11	47,8 %
2008	17	3	17,6 %
2009	19	6	31,6 %
2010	24	11	45,8 %
2011	42	12	28,6 %
2012	19	4	21,1 %
2013	27	8	29,6 %

Tabelle 4-1: Verlauf der Letalität aller zwischen 2005 und 2013 auf der anästhesiologischen Intensivstation behandelten ARDS-Patienten in %

4.2.2 Lungenersatzverfahren bei auf Intensivstation verstorbenen Patienten

Die 79 ARDS-Patienten, die zwischen 2005 und 2013 auf der anästhesiologischen Intensivstation des KUM verstorben sind, machen mit 34,8 % circa ein Drittel aller in diesem Zeitraum behandelten ARDS-Patienten aus. Bei 59,5 % wurde mithilfe extrakorporaler Lungenersatzverfahren die maximale Therapie ausgeschöpft. Von diesen 59,5 % erhielt mit 36,7 % die Mehrheit dieser Patienten eine ECMO-Therapie. Mittels pECLA wurden 19,4 % therapiert und 3,8 % erhielten eine ECMO- und eine pECLA-Therapie.

4.2.3 Klinische Parameter ARDS-Überlebender

Die zwischen 2005 und 2013 behandelten ARDS-Patienten waren im Median 51 Jahre alt, der Älteste war zum Erkrankungszeitpunkt 80 Jahre alt, der Jüngste 17 Jahre. Zum Befragungszeitpunkt war bereits das 21. Lebensjahr erreicht, sodass die Einwilligungsfähigkeit gegeben war. Von den insgesamt 112 behandelten Patienten sind 68 ($\hat{=}$ 60,7 %) männlich und 44 ($\hat{=}$ 39,3 %) weiblich. 20 Patienten erfüllten die Diagnosekriterien für Alkoholabusus, was 17,9 % aller Behandelten entspricht.

Die Behandlungsdauer auf der anästhesiologischen Intensivstation beträgt im Median 24 Tage. Die maximale Behandlungszeit liegt bei 168 Tagen, die kürzeste bei 7 Tagen. Die Beatmungsdauer auf der anästhesiologischen Intensivstation liegt im Median bei 17 Tagen, das Maximum bei 164, das Minimum bei 3 Tagen invasiver Beatmungstherapie. Die invasive Beatmungstherapie insgesamt ist mit 21 Tagen leicht höher als die Beatmungsdauer in der Klinik für Anästhesiologie des KUM. Ein mittlerer APACHE II Score von im Median 27 Punkten, ein SOFA Score von 12 Punkten und ein SAPS II Score von 48 Punkten zeigen die Schwere des ARDS zum Aufnahmezeitpunkt. Der Horovitz-Index liegt im Median bei 90 mmHg, (s. Tabelle 4-2).

Der Mediantest für unabhängige Stichproben zeigt, dass zwischen den an der Befragung teilgenommenen Patienten und allen anderen ARDS-Überlebenden kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Erkrankungsalter ($p = 1,000$), Behandlungsdauer auf der Intensivstation ($p \geq 0,123$), Beatmungsdauer insgesamt ($p \geq 0,188$), Beatmungsdauer auf der anästhesiologischen Intensivstation des KUM ($p \geq 0,145$) sowie Horovitz-Index ($p \geq$

0,476) und den bei Aufnahme erhobenen Scores Apache II ($p \geq 0,594$), SAPS II ($p \geq 0,291$) und SOFA ($p \geq 0,845$) besteht.

Klinischer Parameter	Anzahl Patientendaten	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
Alter bei Erkrankung in Jahren	112	51	40	63
Behandlungsdauer in Tagen	112	24	16	41
Gesamtbeatmungsdauer in Tagen	109	21	11	41
Beatmungsdauer in Tagen	109	17	9	30
Horovitz-Index in mmHg	105	90	67	139
Apache II Score	107	27	21	32
SAPS II Score	109	48	32	63
SOFA Score	108	12	10	14

Tabelle 4-2: Kurzfristige Ergebnisparameter bei Aufnahme auf die Intensivstation

25 der 112 ARDS-Überlebenden wurden mithilfe der ECMO behandelt, neun mittels pECLA. Zusammengenommen entspricht dies einem Prozentsatz von 30,4 % aller ARDS-Überlebenden, die mit einem Lungenersatzverfahren behandelt wurden (s. Abbildung 4-2).

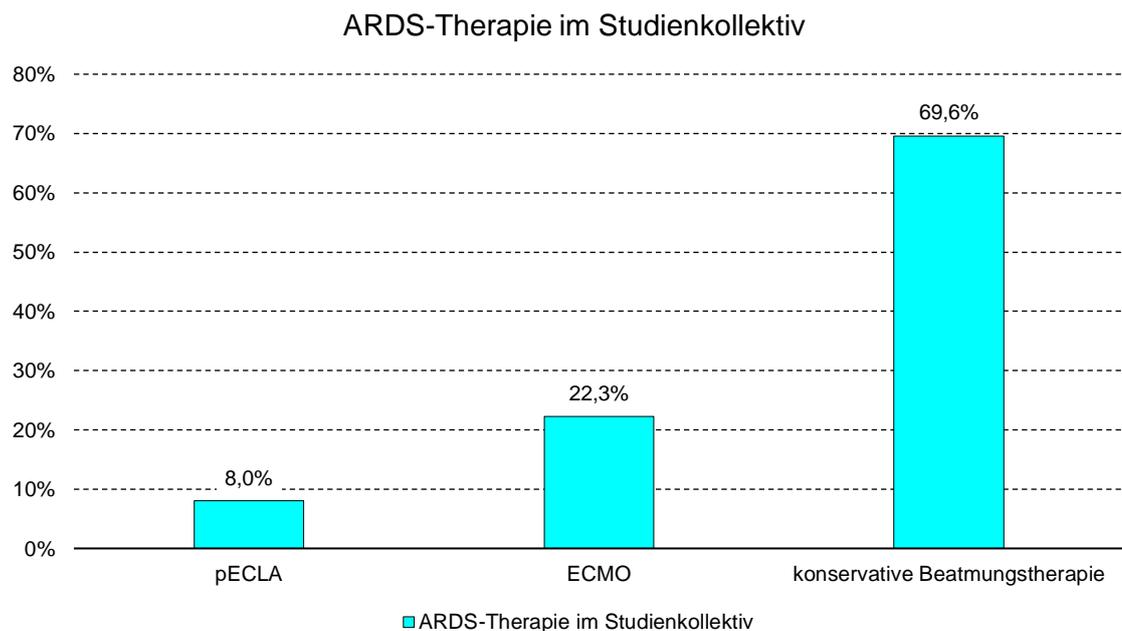


Abbildung 4-2: Darstellung der gewählten Therapieoptionen zur Behandlung des ARDS im Studienkollektiv ($n = 112$).

4.2.4 Inzidenz extrapulmonaler Organversagen im Behandlungszeitraum

Erfasst wurden Leber- und Nierenversagen (s. Kapitel 3.2). Mithilfe des relativen Risikos (Quotient aus Anzahl der Patienten mit Leber- bzw. Nierenversagen und der Anzahl aller ARDS-Überlebenden) ist eine vergleichbare Einschätzung über die Wahrscheinlichkeit ein solches Organversagen zu entwickeln, möglich.

4.2.4.1 Relatives Risiko ein akutes Nierenversagen zu entwickeln

Das relative Risiko ein akutes Nierenversagen zu entwickeln liegt im Studienkollektiv bei 0,41.

4.2.4.2 Relatives Risiko ein Leberversagen zu entwickeln

Zusätzlich zum akuten Lungenversagen an einem Leberversagen zu erkranken ist mit einem relativen Risiko von 0,31 geringer als das relative Risiko ein akutes Nierenversagen zu entwickeln.

4.2.5 Darstellung der Ursache des ARDS im Patientenkollektiv

Um die Ursache für die Entwicklung des ARDS bei allen zwischen 2005 und 2013 behandelten Patienten zu quantifizieren, erfolgte eine Einteilung in die vier Hauptursachen: Trauma, Sepsis, Pneumonie und Aspiration. Alle anderen möglichen Ursachen sowie nicht eindeutig zuzuordnende oder unbekannte Gründe für die Erkrankung wurden in einer gemeinsamen Variable vereint. Mit mehr als 50 % ist die Lungenentzündung die häufigste Ursache für die Entstehung eines ARDS (s. Abbildung 4-3).

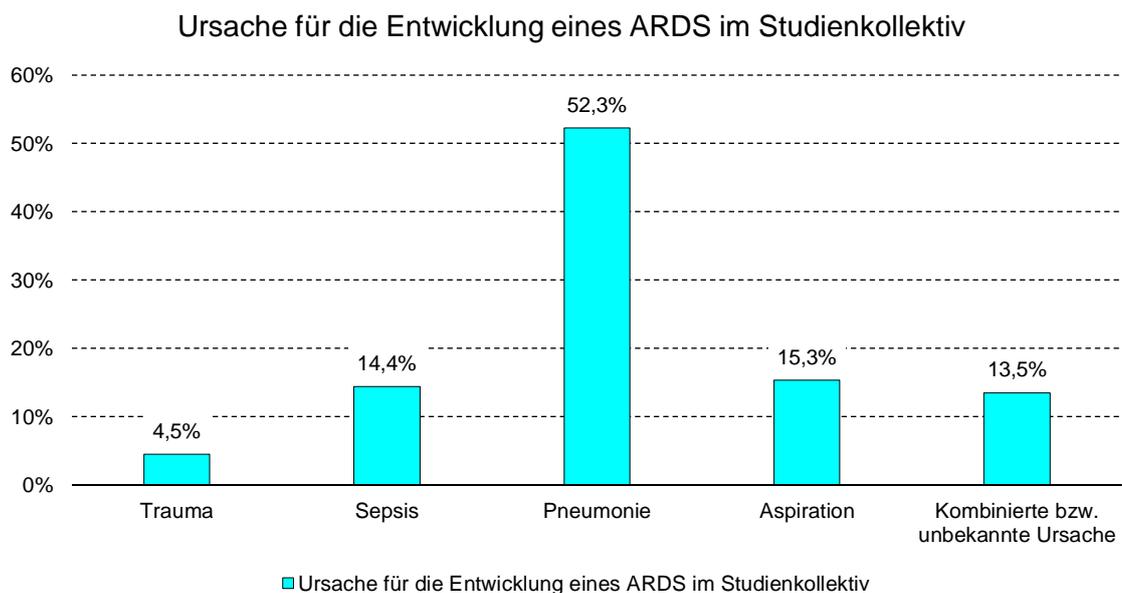


Abbildung 4-3: Darstellung der Ursache für die Erkrankung am ARDS im Studienkollektiv (n = 112)

4.2.6 Erfahrung mit Intensivmedizin

24,4 % aller befragten Patienten waren vor ihrer Erkrankung am ARDS schon einmal Patient auf einer Intensivstation (n = 41). Eine Mehrheit von 66,7 % erhielt vor der betreffenden Erkrankung noch keine andere intensivmedizinische Therapie (s. Abbildung 4-4).

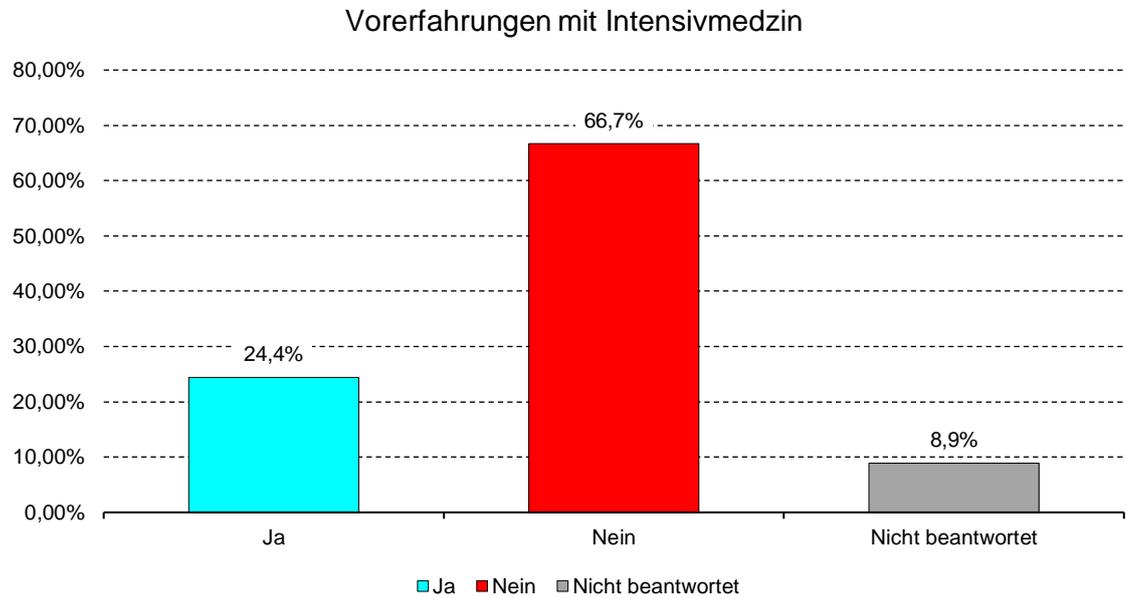


Abbildung 4-4: Balkendiagramm zur Darstellung von Vorerfahrungen mit Intensivtherapie (n = 45)

4.3 Vergleich der kurzfristigen Ergebnisparameter von 2005 bis 2013 mit 1995 bis 2004

4.3.1 Klinische Parameter

Bei den von 1995 bis 2004 behandelten ARDS-Patienten konnte auf eine bereits bestehende Datenbank zurückgegriffen werden. Der SAPS II Score und der SOFA Score wurden für die von 1995 bis 2004 behandelten Patienten nicht erhoben.

Die verglichenen Werte unterscheiden sich in vier der fünf klinischen Parameter signifikant. Alle zwischen 1995 und 2004 behandelten ARDS-Patienten waren signifikant jünger ($p \leq 0,001$) und wurden signifikant länger behandelt und beatmet ($p \leq 0,001$). Zwischen 2005 und 2013 erreichen die ARDS-Patienten signifikant höhere APACHE II Scores bei Aufnahme ($p = 0,001$); (s. Tabelle 4-3; Abbildung 4-5 bis Abbildung 4-7).

Klinischer Parameter	Anzahl Patientendaten 1995-2004	Median 1995-2004	Anzahl Patientendaten 2005-2013	Median 2005-2013	p-Wert
Alter bei EK in Jahren	84	38	112	51	$\leq 0,001$
Behandlungsdauer im KUM in Tagen	82	38	112	24	$\leq 0,001$
Gesamtbeatmungsdauer in Tagen	57	34	109	21	$\leq 0,001$
Beatmungsdauer im KUM in Tagen	67	29	109	17	$\leq 0,001$
Horovitz-Index in mmHg	82	94	105	90	n. sign.
Apache II Score	69	23	107	27	$= 0,001$

Tabelle 4-3: Vergleich der kurzfristigen Ergebnisparameter von 1995 bis 2004 mit 2005 bis 2013.

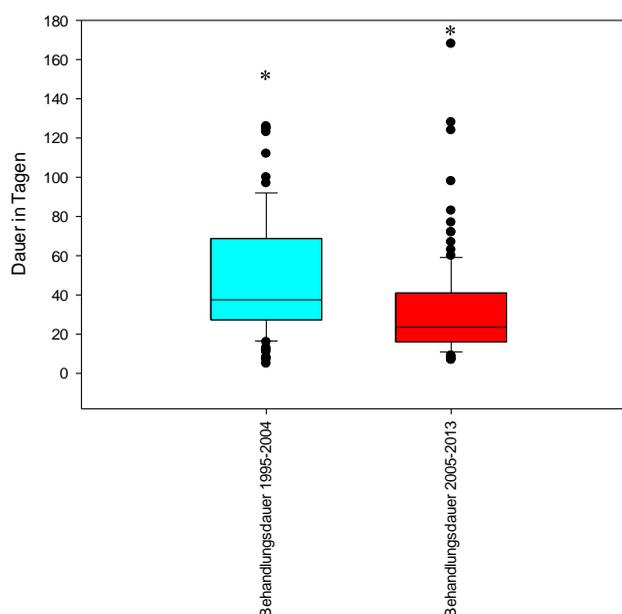


Abbildung 4-5: Boxplot zur Darstellung der signifikanten Unterschiede in der Behandlungsdauer bei zwischen 1995 bis 2004 (blau) und 2005 bis 2013 (rot) im KUM behandelten ARDS-Patienten (s. Tabelle 4-3; $p \leq 0,001$). Die Y-Achse musste angepasst werden, um eine sinnvolle Darstellung zu gewährleisten. Es fehlt ein Extremwert aus den Jahren 1995 bis 2004, der sich auf insgesamt 330 Behandlungstage beläuft.

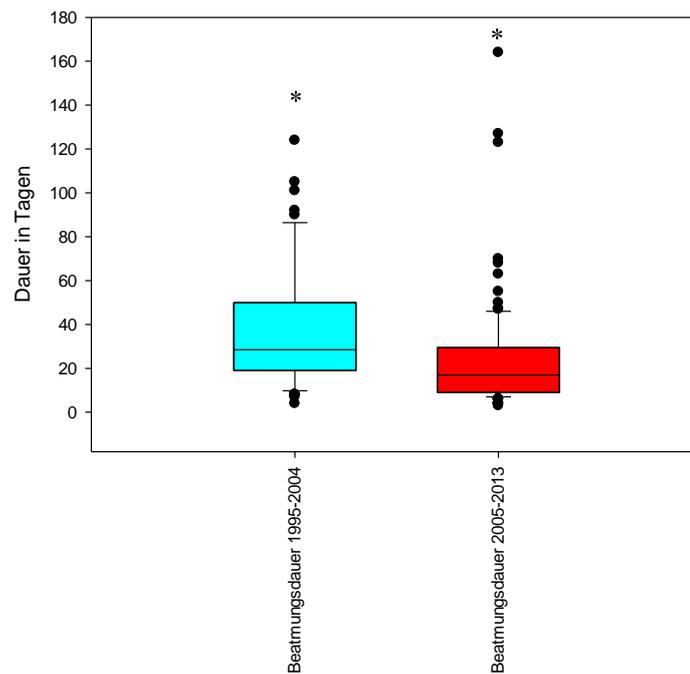


Abbildung 4-6: Boxplot zur Darstellung der signifikanten Unterschiede in der Beatmungsdauer bei zwischen 1995 bis 2004 (blau) und 2005 bis 2013 (rot) im KUM behandelten ARDS-Patienten (s. Tabelle 4-3; $p \leq 0,001$). Die Y-Achse musste angepasst werden, um eine sinnvolle Darstellung zu gewährleisten. Es fehlt ein Extremwert aus den Jahren 1995 bis 2004, der sich auf insgesamt 318 Beatmungstage beläuft.

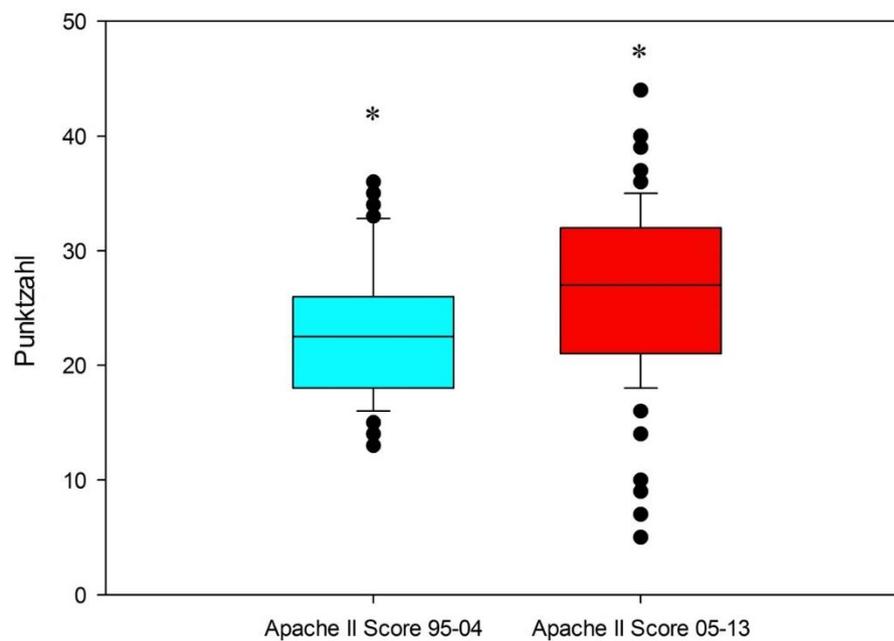


Abbildung 4-7: Apache II Score im Studienkollektiv (rot) verglichen mit den zwischen 1995 und 2004 behandelten ARDS-Patienten (blau). Von 2005 bis 2013 erreichen die Patienten signifikant höhere Scores ($p = 0,001$).

4.3.2 ARDS-Ursache

Von 1995 bis 2004 ist eine Pneumonie mit 31,8 % ebenfalls die häufigste Ursache für die Entwicklung eines ARDS. An zweiter Stelle steht das Trauma mit 28,8 %, das von 2005 bis 2013 nur einen Anteil von 4,5 % ausmacht. An dritter Stelle folgt die Sepsis mit 19,7 % aller Behandelten. Bei 10,6 % ist von einer kombinierten bzw. unbekanntem Ursache auszugehen. Mit 9,1 % war die Aspiration von 1995 bis 2004 die seltenste Ursache für die Entstehung des ARDS (s. Abbildung 4-8).

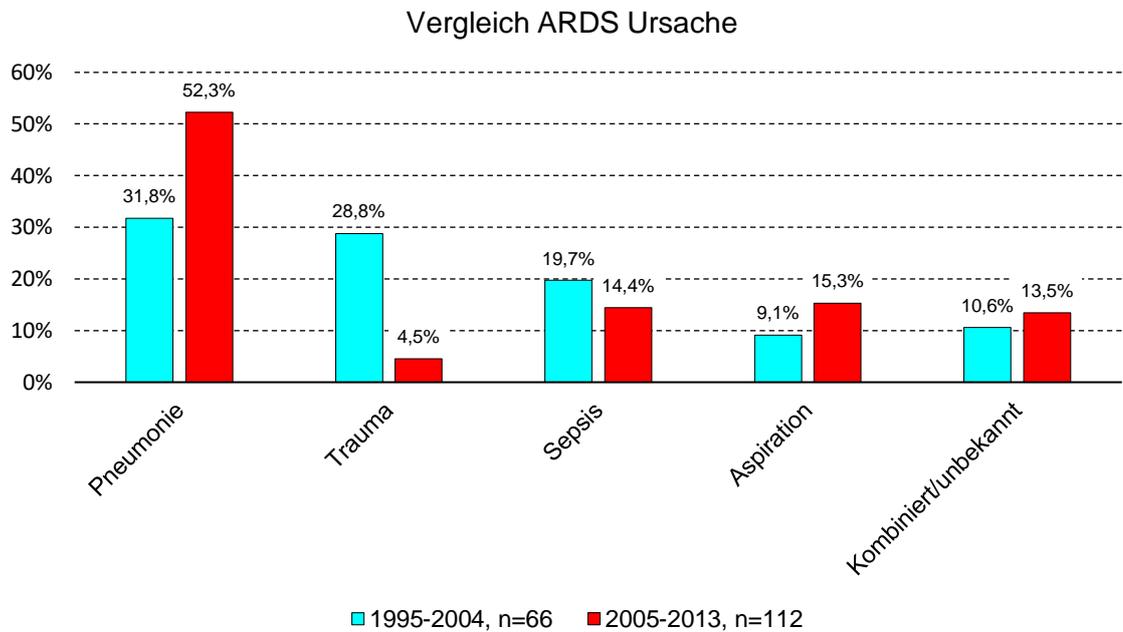


Abbildung 4-8: Darstellung der Häufigkeiten der ARDS-Ursache zwischen 1995 bis 2004 und 2005 bis 2013

4.3.3 Anwendung von Lungenersatzverfahren

Bei allen 147 zwischen 1995 und 2004 behandelten ARDS-Patienten wurde bei 14,4 % ein Lungenersatzverfahren angewendet, 85,6 % wurden konservativ behandelt. Von den insgesamt 191 zwischen 2005 und 2013 behandelten Patienten wurden 41,9 % mit einem Lungenersatzverfahren therapiert.

4.3.3.1 Bei ARDS-Überlebenden

Von 1995 bis 2004 überlebten 85 Patienten das ARDS. Dabei kam bei 7,1 % die ECMO, bei 4,7 % die pECLA zum Einsatz. Zusammen ergibt dies einen Anteil von 11,8 %. Von 2005 bis 2013 wurden insgesamt 30,4 % der ARDS-Überlebenden mittels Lungenersatzverfahren behandelt (n = 112), (s. Abbildung 4-9).

4.3.3.2 Bei auf Intensivstation verstorbenen Patienten

Von 1995 bis 2004 sind von den insgesamt 62 auf der Intensivstation verstorbenen Patienten 9,8 % mittels ECMO, 6,6 % mittels pECLA und 1,6 % sogar mit beiden Lungenersatzverfahren behandelt worden. Mit 82 % machen die ohne Lungenersatzverfahren Behandelten auch unter den Verstorbenen den weitaus größeren Teil aus.

Zwischen 2005 und 2013 sind 79 ARDS-Patienten verstorben. Davon wurden 59,5 % mittels Lungenersatzverfahren und nur 40,5 % konservativ therapiert (s. Abbildung 4-9).

Die Therapiemethoden der zwischen 1995 und 2004 verstorbenen ARDS-Patienten waren nicht in der bestehenden Datenbank vorhanden und wurden somit eigens für diesen Vergleich erfasst.

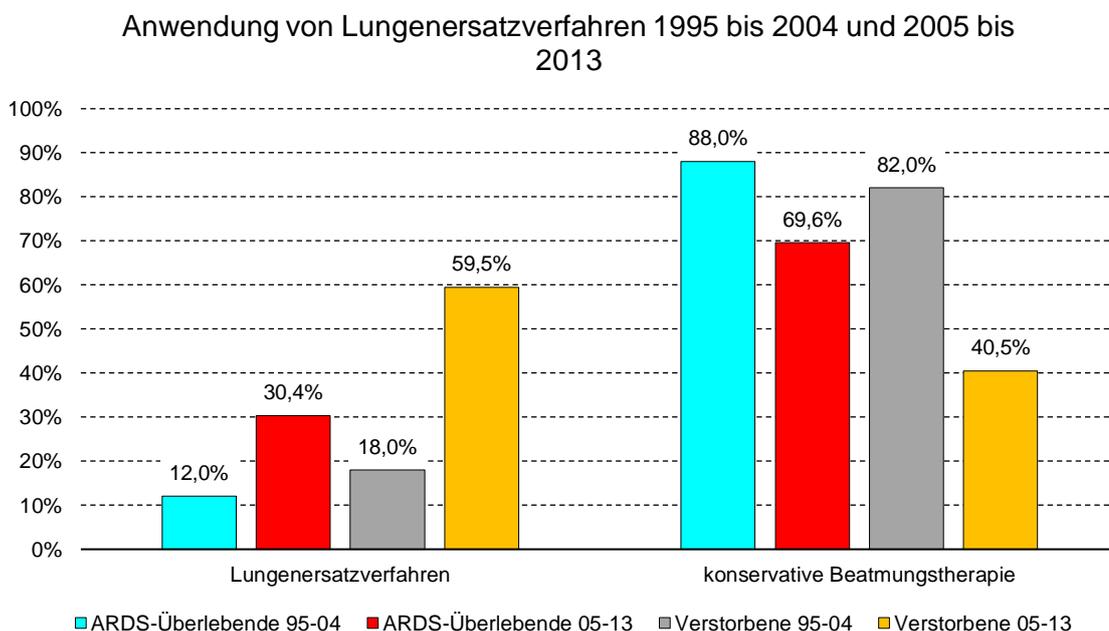


Abbildung 4-9: Anwendung von Lungenersatzverfahren in den beiden angesprochenen Zeiträumen. Auffällig ist, dass der Einsatz 1995 bis 2004 bei Verstorbenen (n = 62; grauer Balken) und Überlebenden (n = 85; grauer Balken) in etwa gleich hoch ist (12 %, bzw. 18 %). Die Verwendung von Lungenersatzverfahren nimmt 2005 bis 2013 deutlich zu. 2005 bis 2013 werden mehr verstorbene Patienten (n = 79; gelber Balken) mittels Lungenersatzverfahren therapiert.

4.3.4 Relatives Risiko ein Organversagen zu entwickeln

4.3.4.1 Akutes Nierenversagen

Das relative Risiko ein akutes Nierenversagen zu entwickeln liegt 1995 bis 2004 bei 0,24 (n = 70) und ist damit deutlich geringer als im Studienkollektiv mit 0,41 (n = 111).

4.3.4.2 Leberversagen

Das relative Risiko an einem Leberversagen zu erkranken liegt 1995 bis 2004 bei 0,37 (n = 83) und damit in etwa im selben Bereich wie 2005 bis 2013 mit 0,31 (n = 110).

4.3.5 Letalität

Die jährliche Letalität für die Jahre 1995 bis 2004 errechnet sich aus der Anzahl der pro Jahr verstorbenen ARDS-Patienten durch die Gesamtzahl aller in diesem Jahr behandelten Patienten (s. Tabelle 4-4). Die durchschnittliche Letalität dieser 10 Jahre liegt bei 34,8 %. Die Werte konnten aus der bereits bestehenden Datenbank übernommen werden.

Die durchschnittliche Letalität der Jahre 2005 bis 2013 liegt mit 34,2 % in etwa im gleichen Bereich wie in den 10 Jahren davor (s. Tabelle 4-1).

Jahr	Behandelte Patienten insgesamt	Letalität in Prozent
1995	12	33,3 %
1996	18	27,8 %
1997	16	25,0 %
1998	21	38,1 %
1999	8	25,0 %
2000	20	35,0 %
2001	19	21,1 %
2002	21	47,6 %
2003	19	36,8 %
2004	24	58,3 %

Tabelle 4-4: Jährliche Letalität in Prozent aller im jeweiligen Jahr behandelten ARDS-Patienten. Die Letalität der Jahre 1995 bis 2004 liegt bei durchschnittlich 34,8 %.

4.4 Langfristige Ergebnisparameter ARDS-Überlebender

4.4.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36

4.4.1.1 Summenscores

Die acht Dimensionen des SF-36 sind nicht normalverteilt. In allen acht Dimensionen des SF-36 sowie in den beiden standardisierten Summenscores *körperlicher*- ($p \leq 0,001$) und *psychischer Summenscore* ($p = 0,011$) erreichen ARDS-Patienten signifikant niedrigere Werte ($p \leq 0,001$) als die gewählte Kontrollgruppe. Bei der Kontrollgruppe handelt es sich um die im „SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisung“ (Bullinger & Kirchberger, 1998) enthaltene Normstichprobe. Aus dieser wurden chronisch Kranke, Tumorpatienten und andere schwer erkrankte Personen entfernt, um eine gesunde Kontrollgruppe zu schaffen ($n = 918$). Grundlage der Ergebnisse bildet die, abhängig von der jeweiligen Dimension, verwertbare Anzahl ausgefüllter Fragebögen (s. Tabelle 4-5; Abbildung 4-10).

Der *psychische Summenscore* der ARDS-Patienten liegt mit seinem medianen Wert von 51 Punkten leicht über dem *körperlichen Summenscore* mit 45 Punkten (s. Abbildung 4-11; $n = 37$). Sowohl für den *psychischen* ($p = 0,011$) als auch für den *körperlichen Summenscore* ($p \leq 0,001$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den ARDS-Überlebenden (s. Abbildung 4-11).

Dimensionen des SF-36	Median	25. Perz.	75. Perz.	n	Median Normpop.	n	p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit	80	41	95	44	100	918	$p \leq 0,001$
Körperliche Rollenfunktion	50	0	100	43	100	916	$p \leq 0,001$
Allg. Gesundheitswahrnehmung	55	32	64	42	82	918	$p \leq 0,001$
Vitalität	54	35	65	44	75	914	$p \leq 0,001$
Körperliche Schmerzen	74	41	100	44	100	917	$p \leq 0,001$
Soziale Funktionsfähigkeit	75	50	100	45	100	918	$p \leq 0,001$
Emotionale Rollenfunktion	100	17	100	41	100	915	$p \leq 0,001$
Psychisches Wohlbefinden	72	46	80	43	80	916	$p \leq 0,001$
Körperlicher Summenscore	45	32	52	37	57	912	$p \leq 0,001$
Psychischer Summenscore	51	40	55	37	54	912	$p = 0,011$

Tabelle 4-5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität des Studienkollektivs, erhoben mithilfe des SF-36. Der p -Wert von $\leq 0,001$ zeigt den signifikanten Unterschied zwischen den Werten der ARDS-Patienten ($n = 41-45$) und dem Kontrollkollektiv ($n = 918$) in allen 8 Dimensionen.

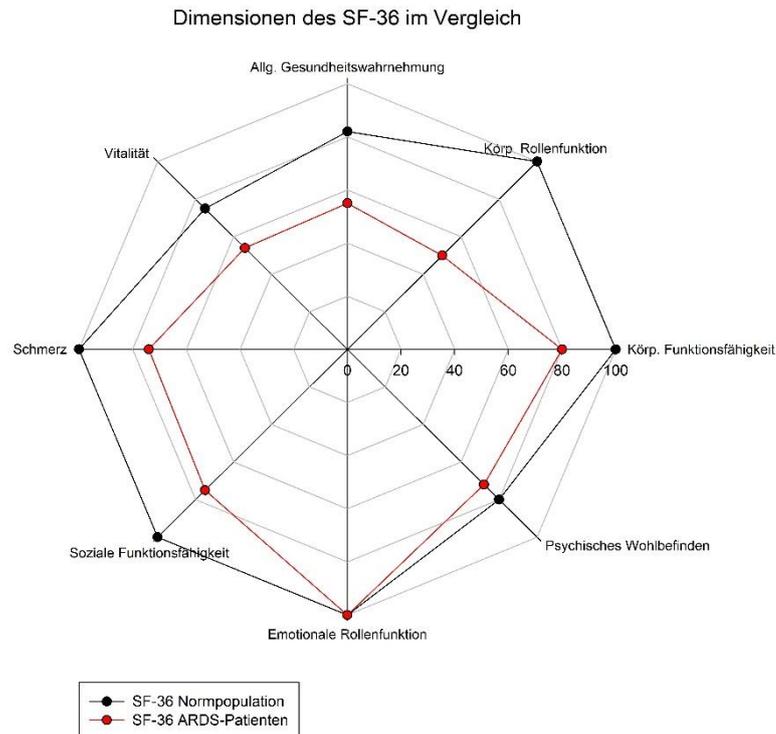


Abbildung 4-10: Dargestellt ist der mediane Wert der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der ARDS-Patienten (rot) und der gesamtdeutschen Normpopulation (schwarz). Der Unterschied ist für alle 8 Dimensionen des SF-36 signifikant ($p \leq 0,001$). Die Kontrollgruppe mit 918 Befragten wurde mit dem Studienkollektiv von 41-45 ARDS-Patienten verglichen.

Vergleich körperlicher- und psychischer Summenscore ARDS und Normpopulation

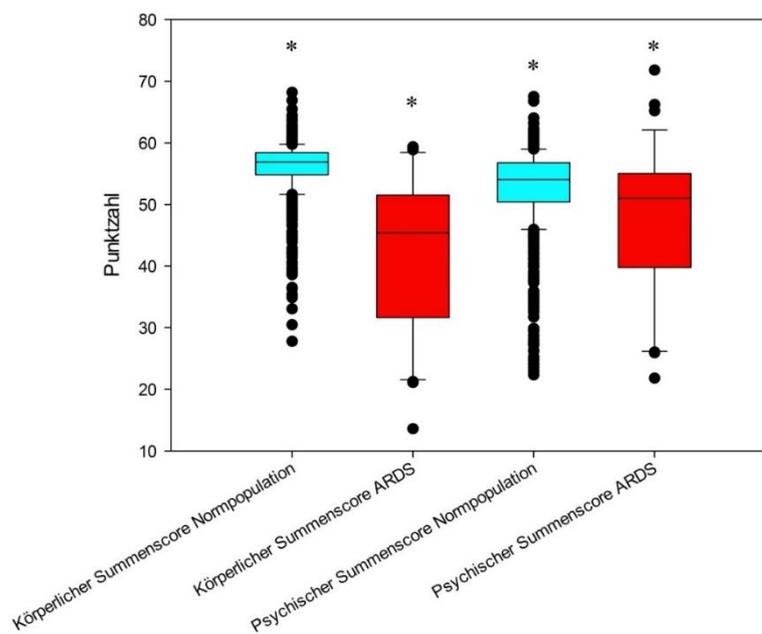


Abbildung 4-11: Boxplots zur Darstellung der standardisierten Summenscores des SF-36. Sowohl beim körperlichen ($p \leq 0,001$) als auch beim psychischen Summenscore ($p = 0,011$) erreichen ARDS-Überlebende ($n = 37$, rot eingefärbt) signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe ($n = 912$, blau eingefärbt). Ausreißer sind in Form von Kreisen dargestellt, die Signifikanz ist durch den Stern gekennzeichnet.

4.4.1.2 Z-Werte

Die berechneten Z-Werte aller acht Dimensionen sind nicht normalverteilt. Sieben der acht Dimensionen weisen einen negativen Median auf. Die Z-Werte der gesunden Kontrollgruppe sind für alle Dimensionen auf 0,0 normiert. Dies bedeutet, dass in den Dimensionen *körperliche Funktionsfähigkeit*, *körperliche Rollenfunktion*, *allgemeine Gesundheitswahrnehmung*, *Vitalität*, *körperliche Schmerzen*, *soziale Funktionsfähigkeit* und *psychisches Wohlbefinden* von einer geringeren Lebensqualität der ARDS-Patienten im Vergleich zur Normpopulation ausgegangen werden muss. Lediglich im Bereich der *emotionalen Rollenfunktion* wurde ein positiver Wert erzielt, was auf eine höhere Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe hinweist (s. Tabelle 4-6; Abbildung 4-12).

Z-Werte der ARDS-Patienten	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	Anzahl ausgewerteter Fragebögen
Körperliche Funktionsfähigkeit	- 0,20	- 1,89	+ 0,46	44
Körperliche Rollenfunktion	- 0,92	- 2,40	+ 0,56	43
Allg. Gesundheitswahrnehmung	- 0,88	- 1,99	- 0,43	42
Vitalität	- 0,33	- 1,25	+ 0,19	44
Körperliche Schmerzen	- 0,06	- 1,46	+ 1,04	44
Soziale Funktionsfähigkeit	- 0,38	- 1,50	+ 0,73	45
Emotionale Rollenfunktion	+ 0,57	- 1,96	+ 0,57	41
Psychisches Wohlbefinden	- 0,16	- 1,71	+ 0,29	43

Tabelle 4-6: Z-Werte der acht Dimensionen des SF-36 der befragten ARDS-Patienten

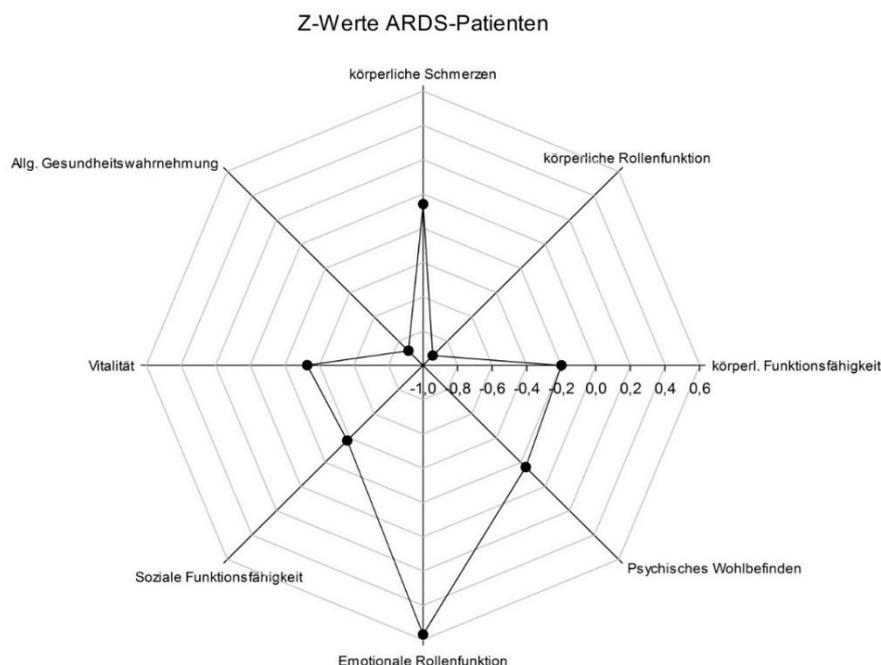


Abbildung 4-12: Darstellung der Z-Werte der ARDS-Patienten im Vergleich zur Normpopulation (entspricht der Null in allen Dimensionen). Sieben der acht Dimensionen erreichen negative Werte, d.h. eine signifikant schlechtere Lebensqualität als die Kontrollgruppe. Im Bereich emotionale Rollenfunktion kann ein höherer Wert im Vergleich zur Normpopulation verzeichnet werden.

4.4.2 Lebenszufriedenheit

33 der 45 Studienteilnehmer haben alle Items vollständig beantwortet. Aus den 20 beantworteten Bereichen ergibt sich ein medianer Summenscore von 143 Punkten. Die erhobene Variable ist nicht normalverteilt. Das 25. Perzentil liegt bei 112, das 75. Perzentil bei 172 Punkten. Der höchste Wert beläuft sich auf 191 Punkte, der niedrigste Wert auf 77 Punkte (s. Abbildung 4-13).

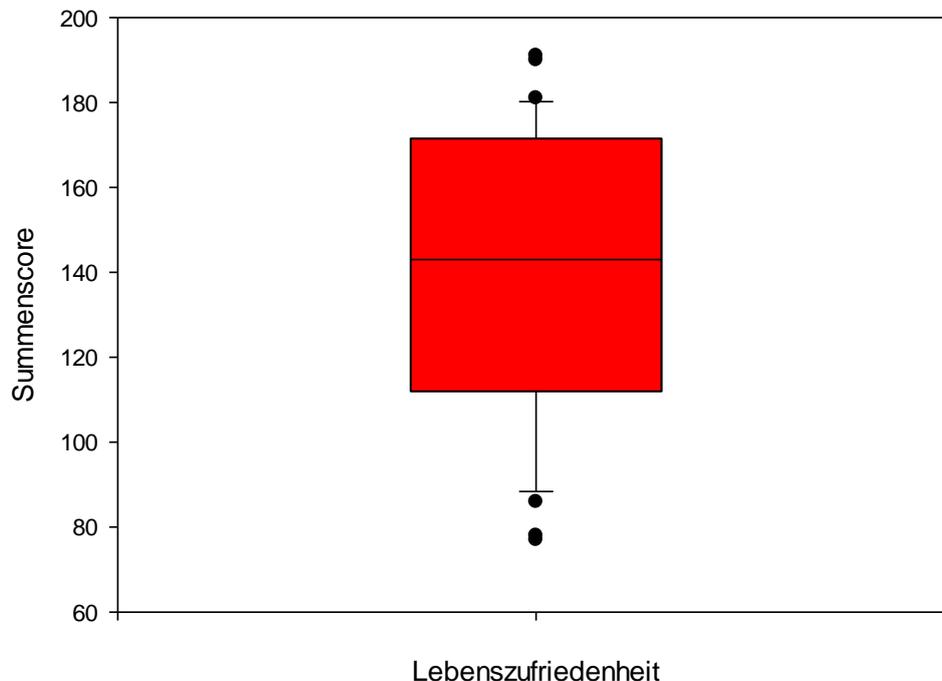


Abbildung 4-13: Boxplot zur Darstellung der Summenscores des Lebenszufriedenheitsfragebogens (n = 33)

4.4.3 Psychische Folgen der Erkrankung und des Intensivaufenthalts (IES-r)

Die revidierte Version des Impact of Event Skala Fragebogens wurde von 40 der 45 Studienteilnehmern ausgefüllt. 9 wurden nicht vollständig bearbeitet, sodass nur 31 Bögen ausgewertet werden konnten. Bei 6 Patienten ergab die Regressionsgleichung einen Wert größer 0,0. Werte größer Null sprechen definitionsgemäß für die Wahrscheinlichkeit an einer PTSD erkrankt zu sein, Werte kleiner Null machen eine Erkrankung unwahrscheinlich (s. Tabelle 4-7).

Verdachtsdiagnose PTSD laut IES-r	Anz. der Befragte	% der Befragten	Gültige %
ja	6	15,0 %	19,4 %
nein	25	62,5 %	80,6 %
Fehlende Werte	9	22,5 %	

Tabelle 4-7: Verdacht auf eine PTSD auf Basis der Ergebnisse im IES-r- Fragebogen in %

4.4.4 Traumatische Erinnerungen an die Intensivstation

Der A-Teil des PTSD-Fragebogens wurde von allen 45 Studienteilnehmern vollständig bearbeitet. Die häufigste Erinnerung mit 75,6 % ist das Erleben von Alpträumen, gefolgt von Gefühlen der Angst mit 60,0 % und Atemnot mit 40,0 % aller ARDS-Patienten. Ein Drittel aller Teilnehmer erinnert sich an Schmerzen während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation. Jeweils vier Patienten, bzw. bei Atemnot sechs Patienten, geben keinerlei Erinnerung an. Dies entspricht einem Prozentsatz von 8,9 % bzw. 13,3 % aller Befragten. Alle anderen verneinen explizit die Erinnerung an die jeweilige Kategorie (s. Abbildung 4-14).

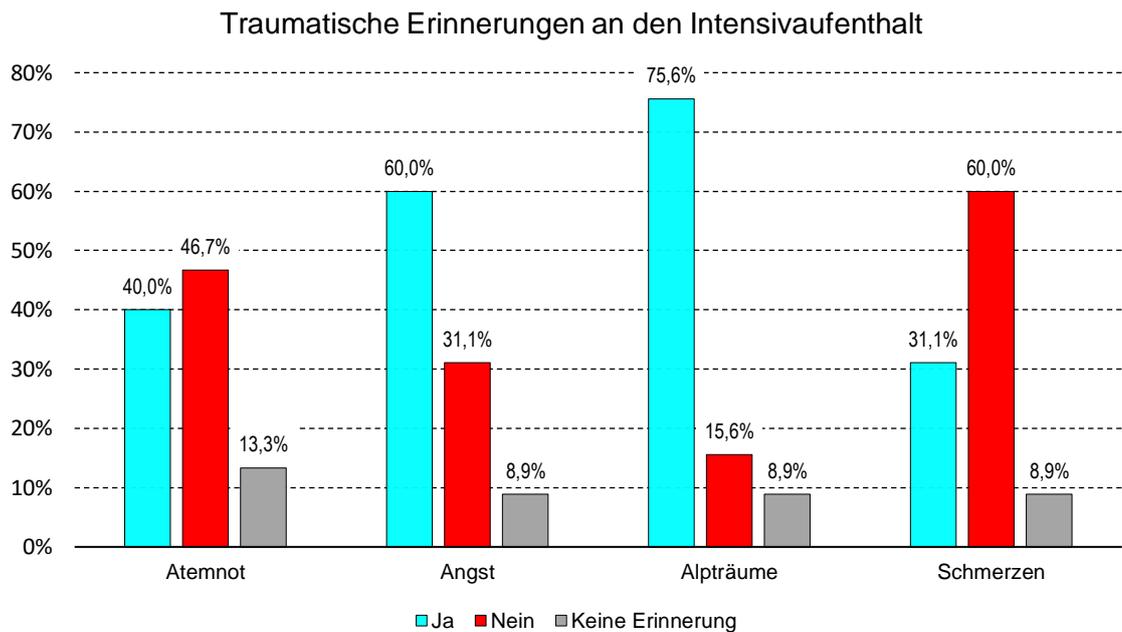


Abbildung 4-14: Balkendiagramm zur Darstellung traumatischer Erinnerung während der Intensivtherapie. Türkis dargestellt sind alle Patienten, welche sich erinnern. Die Meisten erinnern sich an Alpträume, die Wenigsten an Schmerzen. Rot dargestellt ist der Anteil aller Patienten, der die Erinnerung an das Erfragte verneint. Diejenigen, welche keinerlei Erinnerung angeben sind grau dargestellt

4.4.5 Posttraumatische Belastungsstörung mittels *PTSS-10*

Von den insgesamt 39 vollständig beantworteten *PTSS-10* Fragebögen erreichen 11 ehemalige Patienten einen *PTSS-10* Summenscore größer 35. Dies entspricht einem Anteil von 28,2 %. Testgemäß stellt ein Summenscore größer 35 den Cut-off Wert für die Wahrscheinlichkeit einer bestehenden PTSD dar.

Der Median aller ausgewerteten Bögen liegt bei 24 Punkten. Das 25. Perzentil bei 20 und das 75. Perzentil bei 36 Punkten (s. Abbildung 4-15).

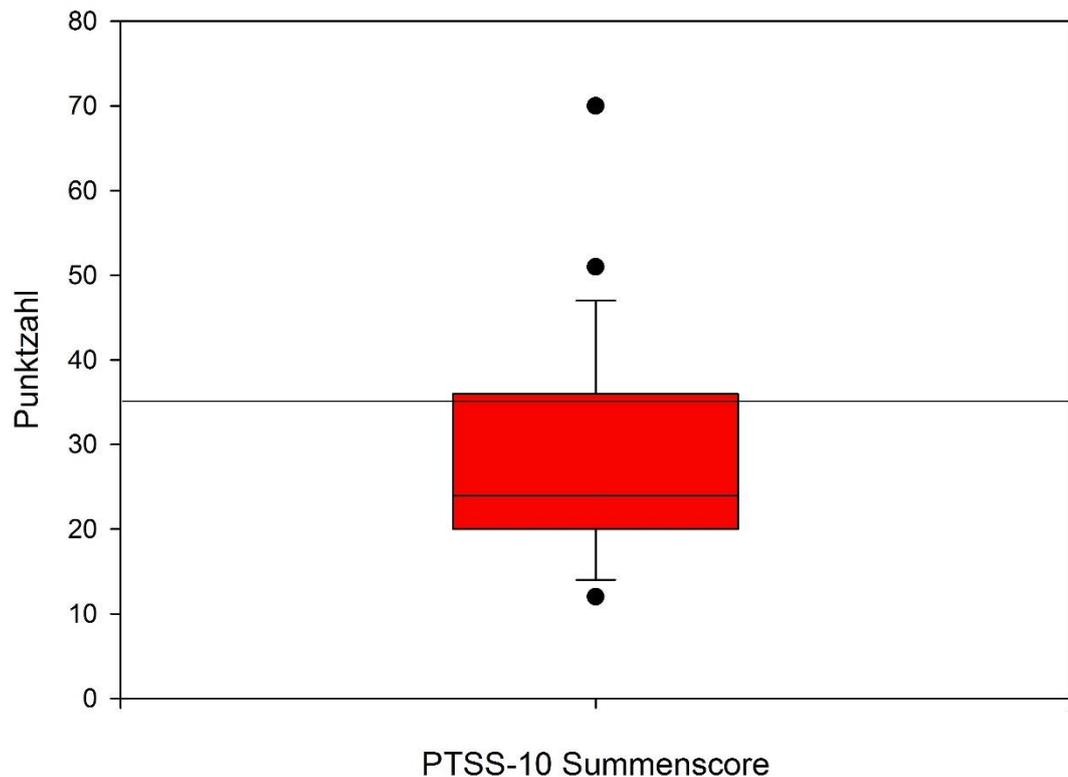


Abbildung 4-15: *PTSS-10* Summenscore ermittelt aus 39 vollständig ausgefüllten Fragebögen. Der Median liegt bei 24 Punkten, das 25. Perzentil bei 20, das 75. Perzentil bei 36 Punkten. Der Ausreißer mit 70 Punkten ist der maximal zu erreichende Summenscore bei Beantwortung aller Fragen mit der höchsten Punktzahl (immer = 7 Punkte). Ausreißer sind in Form von Kreisen dargestellt. Der Cut-Off Wert für das Vorliegen einer wahrscheinlichen PTSD liegt bei 45 Punkten und ist in der Grafik durch eine durchgezogene, schwarze Linie gekennzeichnet.

4.4.6 Korrelation der beiden Fragebögen *PTSS-10* und *IES-r*

Der *IES-r* sowie der *PTSS-10* Fragebogen sind zwei unabhängige Screening-Instrumente für das Vorliegen einer PTSD. Beide wurden am Studienkollektiv angewendet. Der Summenscore des *PTSS-10* korreliert signifikant mit den Werten der Regressionsgleichung der *IES-r* (Pearson-Korrelationskoeffizient: $r = 0,738$; $p < 0,000$; $n = 28$). Demnach haben höhere Werte im *IES-r* auch höhere Summenscores im *PTSS-10* zur Folge. Von einer PTSD ist bei einem Wert größer Null der Regressionsgleichung bzw. einem *PTSS-10* Score von größer 35 Punkten auszugehen (s. Abbildung 4-16).

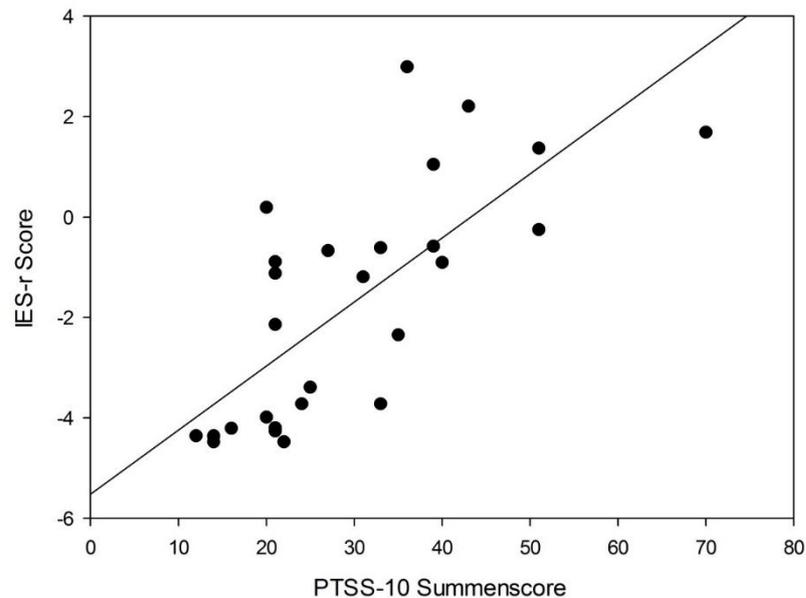


Abbildung 4-16: Streudiagramm zur Darstellung der erreichten Summenscores in den beiden Screening-Instrumenten zur PTSD. Je höher der Wert des *IES-r*, desto höher der Summenscore im *PTSS-10* Fragebogen und umgekehrt. Die Korrelation ist nach Pearson ($r = 0,738$; $p < 0,000$; $n = 28$) zweiseitig signifikant.

4.4.7 Zusammenhang zwischen PTSD und Anzahl traumatischer Erinnerungen

4.4.7.1 PTSS-10 und traumatische Erinnerungen

Zwischen der Anzahl traumatischer Erinnerungen und der Höhe des *PTSS-10* Summenscores besteht ein signifikanter Zusammenhang (Pearson-Korrelationskoeffizient: $r = 0,398$; $p = 0,012$; $n = 39$). Je mehr traumatische Erinnerungen vorhanden sind, desto höher ist der *PTSS-10* Summenscore und damit umso wahrscheinlicher eine PTSD (s. Abbildung 4-17).

Patienten mit Verdacht auf eine PTSD haben im Vergleich mehr traumatische Erinnerungen. Ab drei oder mehr traumatischen Erinnerungen ist der Unterschied signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,043$), (s. Abbildung 4-18). Von einer Erkrankung wird bei einem Summenscore von mehr als 35 Punkten im *PTSS-10* Fragebogen ausgegangen.

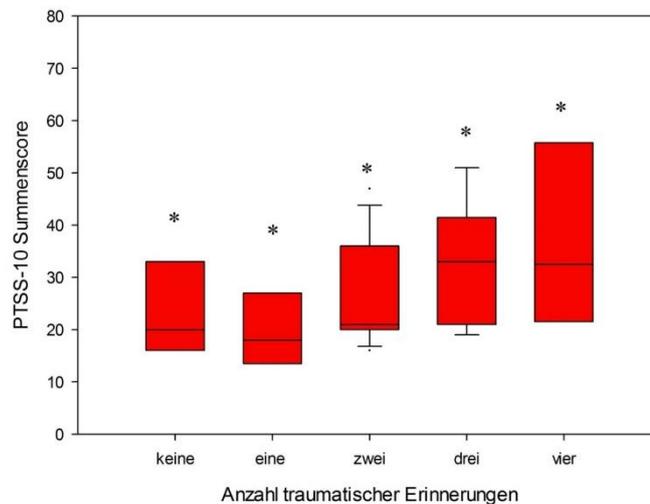


Abbildung 4-17: Boxplot zur Auswertung des Zusammenhangs zwischen dem erreichten *PTSS-10* Summenscore und der Anzahl traumatischer Erinnerungen. Mit der Anzahl der Erinnerungen steigt der Summenscore signifikant an ($r = 0,398$; $p = 0,012$; $n = 39$).

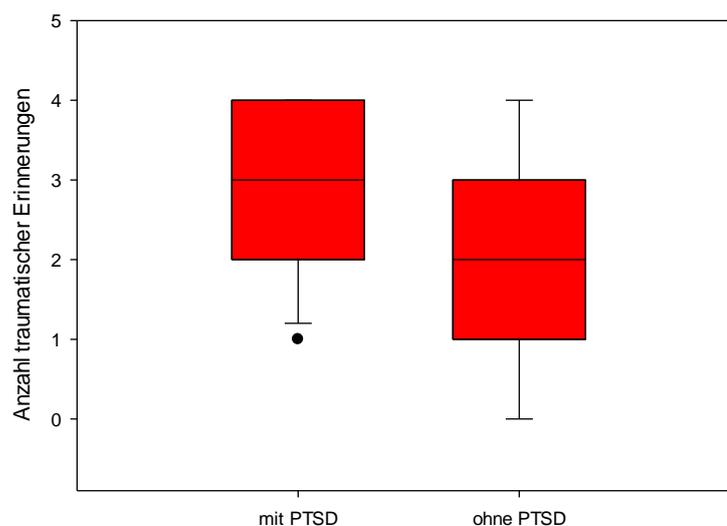


Abbildung 4-18: Boxplot zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Risiko an einer PTSD erkrankt zu sein und der Anzahl traumatischer Erinnerungen. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied ab drei oder mehr traumatischen Erinnerungen (Chi-Quadrat-Test $p = 0,043$; $n = 39$). Von dem Risiko erkrankt zu sein wird ab einem Summenscore von mehr als 35 Punkten im *PTSS-10* Fragebogen ausgegangen.

4.4.7.2 *IES-r* und traumatische Erinnerungen

Für die *IES-r* lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Anzahl der traumatischen Erinnerungen und dem Verdacht auf eine psychische Belastungsstörung nachweisen ($p = 0,056$). Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist dennoch zu erkennen (s. Abbildung 4-19). Ebenso wenig führt die Testung von Patienten mit zwei bzw. drei und mehr Erinnerungen zu einem signifikanten Ergebnis. Für die Höhe des *IES-r* Scores lässt sich kein signifikanter Zusammenhang zur Anzahl traumatischer Erinnerungen darstellen (s. Abbildung 4-20).

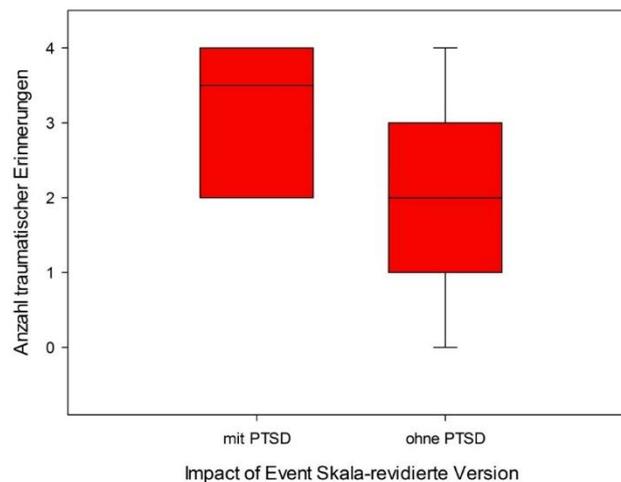


Abbildung 4-19: Darstellung des Risikos einer psychischen Belastungsfolge gemäß *IES-r* in Bezug auf die Anzahl traumatischer Erinnerungen an den Aufenthalt auf Intensivstation ($n = 31$). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,056$).

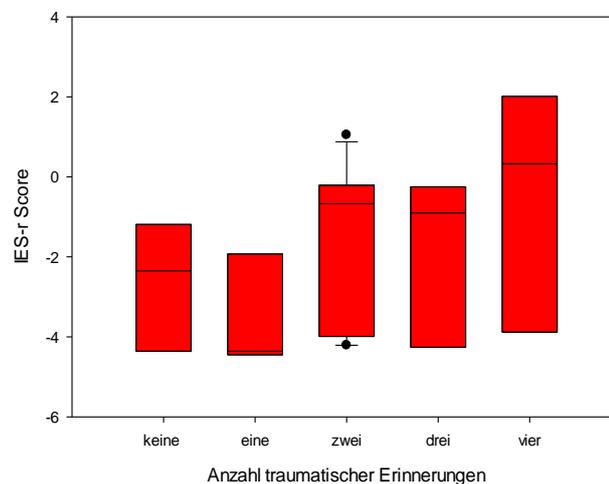


Abbildung 4-20: Ergebnisse der Impact of Event Skala-revidierte Version in Bezug auf die Anzahl traumatischer Erinnerungen an die Intensivbehandlung ($n = 31$). Es lässt sich keine Signifikanz nachweisen. Der mediane Score bei vier Erinnerungen ist größer Null, welches für das Vorliegen einer PTSD spricht.

4.4.8 Zusammenhang zwischen PTSD und gesundheitsbezogener Lebensqualität

4.4.8.1 PTSS-10 und gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.4.8.1.1 Summenscores

Ein signifikanter Unterschied zwischen ARDS-Patienten mit wahrscheinlicher PTSD und Patienten ohne PTSD lässt sich für sechs der acht Dimensionen nachweisen. Er besteht in *körperlicher Rollenfunktion* ($p = 0,010$), *emotionaler Rollenfunktion* ($p = 0,003$), *allgemeiner Gesundheitswahrnehmung* ($p \leq 0,001$), *Vitalität* ($p \leq 0,001$), *körperlichen Schmerzen* ($p \leq 0,001$) und *psychischem Wohlbefinden* ($p = 0,005$). Auch in den Dimensionen *körperliche Funktionsfähigkeit* und *soziale Funktionsfähigkeit* erreichen Patienten mit PTSD deutlich geringere Werte, allerdings ist der Unterschied nicht signifikant (s. Tabelle 4-8). Für den *psychischen Summenscore* lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Befragten mit und ohne Verdacht auf eine PTSD feststellen ($p \leq 0,001$). Der Unterschied im *körperlichen Summenscore* ist nicht signifikant ($p = 0,258$; s. Abbildung 4-21).

Dimension des SF-36	mit PTSD		ohne PTSD		p-Wert
	Median	n	Median	n	
Körperliche Funktionsfähigkeit	55,0	11	85,0	28	n. sign.
Körperliche Rollenfunktion	0,0	11	75,0	27	0,010
Emotionale Rollenfunktion	41,0	10	100,0	27	0,003
Soziale Funktionsfähigkeit	37,5	11	100,0	28	n. sign.
Psychisches Wohlbefinden	44,0	11	76,0	27	0,005
Körperliche Schmerzen	37,5	11	100,0	27	$\leq 0,001$
Vitalität	0,0	11	100,0	27	$\leq 0,001$
Allg. Gesundheitswahrnehmung	50,0	10	57,0	26	$\leq 0,001$
Körperlicher Summenscore	34,7	9	48,3	25	n. sign.
Psychischer Summenscore	34,2	9	54,0	25	$\leq 0,001$

Tabelle 4-8: Vergleich der erreichten Summenscores in den 8 Dimensionen des SF-36 zwischen Patienten mit und ohne Risiko an einer PTSD erkrankt zu sein. Die Unterschiede sind für folgende Dimensionen signifikant: psychisches Wohlbefinden, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, Vitalität, allgemeine Gesundheitswahrnehmung und emotionale Rollenfunktion.

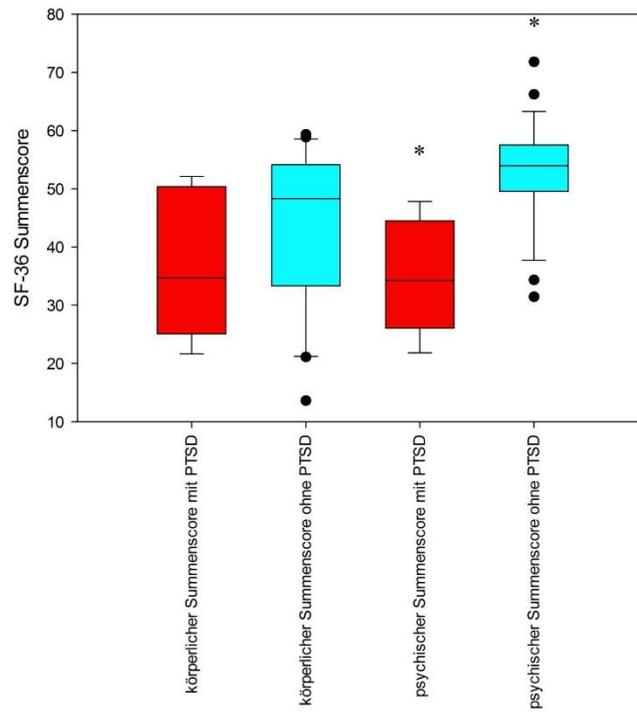


Abbildung 4-21: Körperlicher und psychischer Summenschore für ARDS-Überlebende mit (rot, $n = 9$) und ohne Verdacht (blau, $n = 25$) auf eine PTSD. Der Unterschied für den psychischen Summenschore ist signifikant ($p \leq 0,001$). Die Signifikanz ist durch einen Stern gekennzeichnet.

4.4.8.1.2 PTSS-10 und Z-Werte

Die Z-Werte der Patienten mit und ohne Verdacht auf eine PTSD laut *PTSS-10* Fragebogen unterscheiden sich in sechs der acht Dimensionen signifikant. Bei den sechs Dimensionen handelt es sich um *körperliche Rollenfunktion* ($p = 0,012$), *körperliche Schmerzen* ($p = 0,004$), *Vitalität* ($p = 0,009$), *soziale Funktionsfähigkeit* ($p = 0,000$), *emotionale Rollenfunktion* ($p = 0,000$) sowie *psychisches Wohlbefinden* ($p = 0,000$). Bei ARDS-Patienten ohne einen Verdacht auf eine PTSD sind in fünf der acht Dimensionen gleichwertige oder bessere Werte als in der Normpopulation zu erkennen. Patienten mit wahrscheinlicher PTSD erreichen in allen Dimensionen deutlich geringere Werte als die Normpopulation (s. Abbildung 4-22).

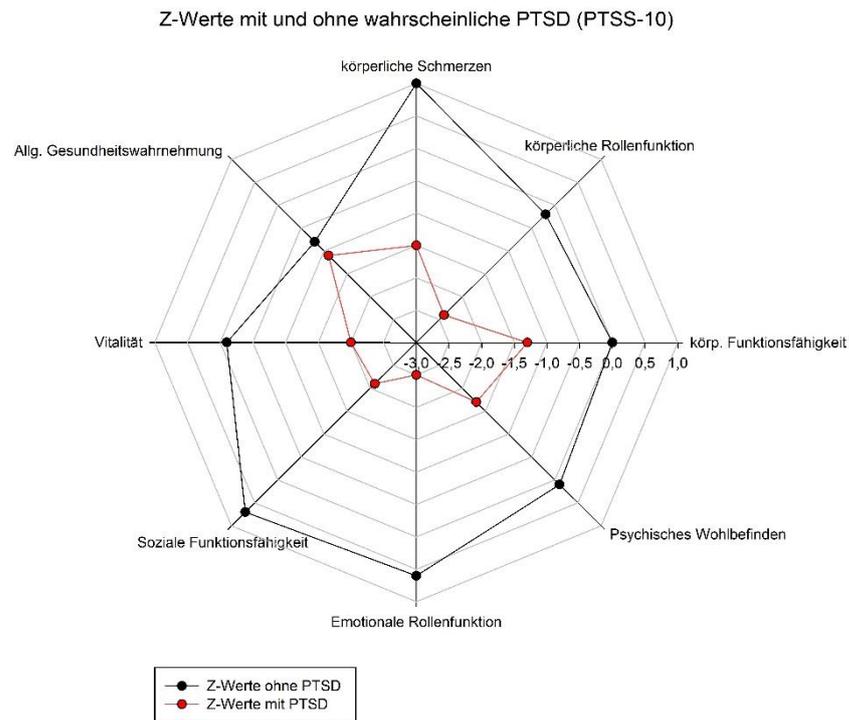


Abbildung 4-22: Z-Werte der Patienten mit (rot) und ohne (schwarz) Verdacht auf eine PTSD. Patienten mit wahrscheinlicher Erkrankung erreichen in allen acht Kategorien geringere Werte als die gesunde Normstichprobe (auf den Wert null normiert). Bei psychisch gesunden ARDS-Patienten lassen sich in fünf der acht Dimensionen gleichwertige oder bessere Z-Werte als in der Kontrollgruppe verzeichnen.

4.4.8.2 IES-r und gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.4.8.2.1 Summenscores

Signifikante Unterschiede bei Patienten mit und ohne Verdacht auf eine PTSD lassen sich für die Dimensionen *körperliche Rollenfunktion* ($p = 0,037$), *emotionale Rollenfunktion* ($p = 0,006$), *körperliche Schmerzen* ($p = 0,032$) und *psychisches Wohlbefinden* ($p = 0,024$) nachweisen. In den anderen vier Kategorien erreicht die Gruppe mit Verdacht auf eine PTSD deutlich geringere Summenscores, die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (s. Tabelle 4-9; Abbildung 4-23).

Für ARDS-Überlebende mit und ohne wahrscheinliche PTSD mittels IES-r lassen sich keine signifikanten Unterschiede im *körperlichen* ($p = 0,107$) bzw. *psychischen* ($p = 0,414$) Summenscore nachweisen.

Dimension des SF-36	mit PTSD		ohne PTSD		p-Wert
	Median	n	Median	n	
Körperliche Funktionsfähigkeit	52,5	6	85,0	24	n. sign.
Körperliche Rollenfunktion	0,0	6	87,5	24	0,037
Emotionale Rollenfunktion	0,0	5	100,0	24	0,006
Soziale Funktionsfähigkeit	43,8	6	75,0	25	n. sign.
Psychisches Wohlbefinden	46,0	6	68,8	24	0,024
Körperliche Schmerzen	31,0	6	92,0	24	0,032
Vitalität	38,9	6	52,0	24	n. sign.
Allg. Gesundheitswahrnehmung	42,4	5	54,9	23	n. sign.

Tabelle 4-9: Vergleich der erreichten Summenscores in den 8 Dimensionen des SF-36 zwischen Patienten mit und ohne Risiko an einer PTSD erkrankt zu sein. Die Unterschiede sind für folgende Dimensionen signifikant: *psychisches Wohlbefinden*, *körperliche Rollenfunktion*, *körperliche Schmerzen* und *emotionale Rollenfunktion*.

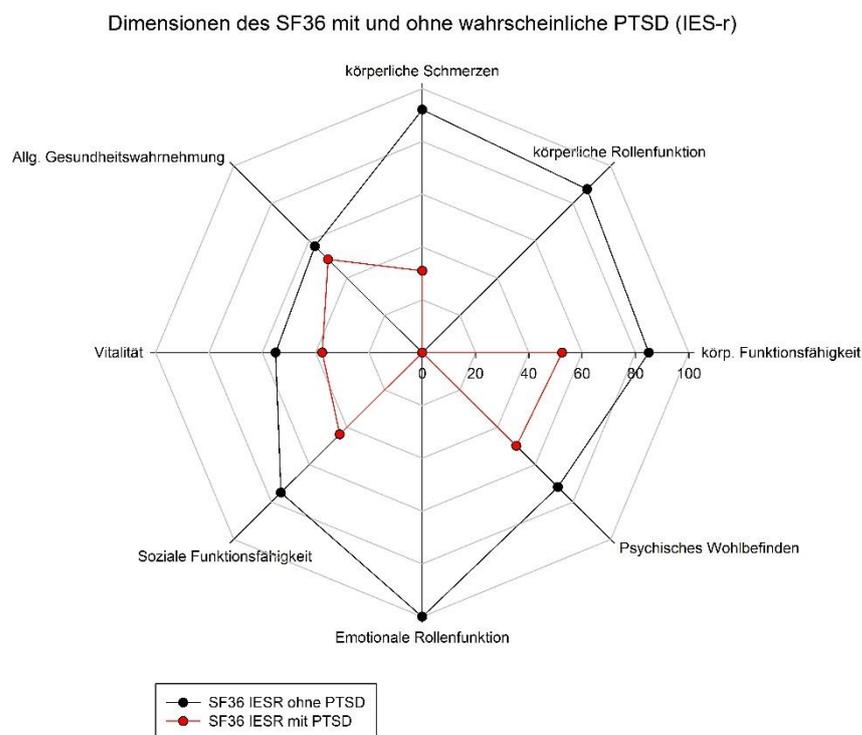


Abbildung 4-23: Vergleich der Summenscores des SF-36 der 8 Dimensionen bei Patienten mit und ohne wahrscheinliche PTSD. Die Werte bei Patienten mit wahrscheinlicher Erkrankung sind für alle Dimensionen ersichtlich schlechter. Signifikant ist nur der Unterschied in den folgenden Kategorien: *körperliche Schmerzen* ($p = 0,032$), *emotionale Rollenfunktion* ($p = 0,006$), *körperliche Rollenfunktion* ($p = 0,037$) und *psychisches Wohlbefinden* ($p = 0,024$). Die Angaben beziehen sich auf 31 ausgewertete Fragebögen.

4.4.8.2.2 IES-r und Z-Werte

Es erfolgte eine differenzierte Betrachtung der Z-Werte der Patienten mit und ohne Verdacht auf eine PTSD laut IES-r. In allen acht Dimensionen erreichen Patienten mit wahrscheinlicher Erkrankung schlechtere Werte als die Normpopulation. Bei den Patienten mit Risiko für eine PTSD sind bei vier der acht Dimensionen gleiche bzw. bessere Werte als in der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Diese vier Dimensionen sind *körperliche Funktionsfähigkeit*, *körperliche Rollenfunktion*, *körperliche Schmerzen* und *emotionale Rollenfunktion* (s. Abbildung 4-24).

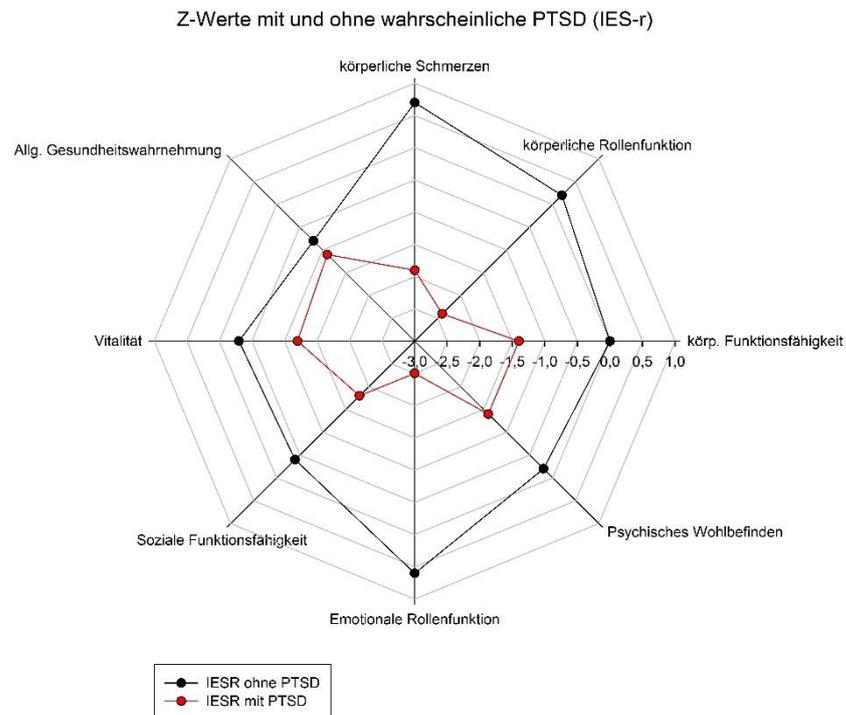


Abbildung 4-24: Dargestellt sind die medianen Z-Werte der Patienten mit (rot) und ohne (schwarz) Verdacht auf eine PTSD laut IES-r. Zur Berechnung der Mediane dienten sechs (bzw. fünf für emotionale Rollenfunktion und allg. Gesundheitswahrnehmung) gültige Fragebögen der Erkrankten und 23 bis 25 Fragebögen der psychisch Gesunden (Anzahl abhängig von der jeweiligen Dimension). Alle acht Dimensionen nehmen bei den Patienten mit Risiko für eine PTSD negative Werte an. Nichtgefährdete Patienten erreichen in vier der acht Dimensionen gleichwertige oder bessere Z-Werte als die Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe entspricht der Null im Diagramm.

4.4.9 Zusammenhang zwischen PTSD und Lebenszufriedenheit

4.4.9.1 *PTSS-10* und Lebenszufriedenheit

Es lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Summenscores im *PTSS-10* Fragebogen und den Summenscores im Lebenszufriedenheitsfragebogen feststellen. Je höher der *PTSS-10* Wert, desto geringer die Lebenszufriedenheit (Pearson $r = -0,553$; $p = 0,002$; $n = 30$; s. Abbildung 4-25).

Patienten, die wahrscheinlich an einer PTSD erkrankt sind, erreichen einen signifikant geringeren Summenscore im Lebenszufriedenheitsfragebogen ($p = 0,014$). Der Median liegt bei Patienten mit wahrscheinlicher PTSD bei 116 Punkten, bei Patienten ohne Verdacht auf eine PTSD bei 161 Punkten (s. Abbildung 4-26).

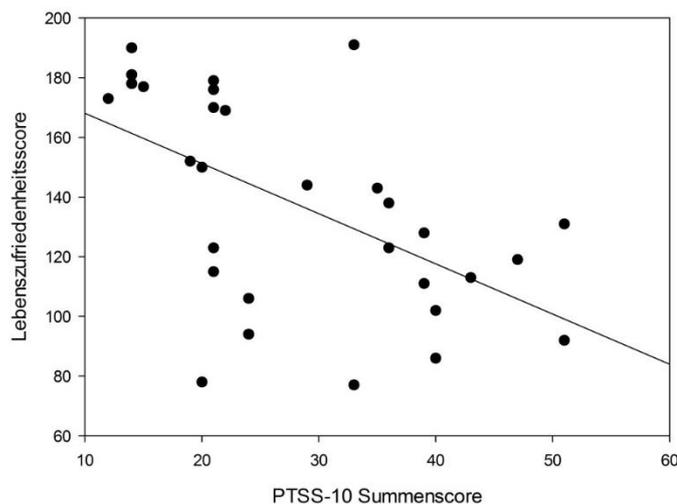


Abbildung 4-25: Zusammenhang zwischen Lebenszufriedenheitsscore und *PTSS-10*-Score im Streudiagramm. Je geringer der Lebenszufriedenheitsscore, desto höher der Wert im *PTSS-10* Fragebogen, d.h. desto höher auch das Risiko an einer PTSD erkrankt zu sein (Korrelation nach Pearson $r = -0,553$; $p = 0,002$ und $n = 30$).

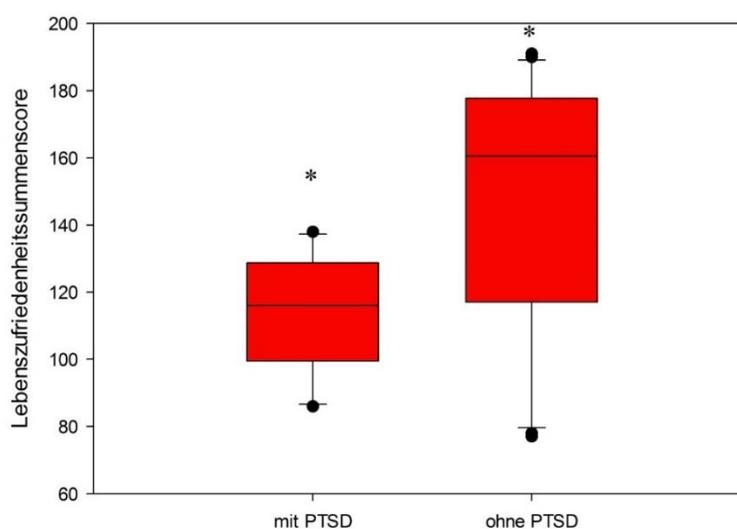


Abbildung 4-26: Boxplot zur Darstellung der Lebenszufriedenheit bei Patienten mit und ohne Verdacht auf eine PTSD ($n = 30$). Der Median liegt bei allen mit Erkrankungsrisiko bei 116 Punkten, bei denen ohne Risiko bei 161 Punkten. Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,014$; $n = 30$). Das 25. Perzentil erreicht bei den nicht Gefährdeten 117 Punkte, das 75. Perzentil 178 Punkte. Bei den ARDS-Patienten mit Verdacht auf eine PTSD liegt das 25. Perzentil bei 100, das 75. Perzentil bei 129 Punkten.

4.4.9.2 *IES-r* und Lebenszufriedenheit

Die Korrelation der beiden Screening-Instrumente *IES-r* und Lebenszufriedenheitsfragebogen ist statistisch signifikant (Pearson $r = -0,586$; $p = 0,003$; $n = 23$; s. Abbildung 4-27). Dies bedeutet je geringer die Lebenszufriedenheit, desto höher das Risiko an einer PTSD zu erkranken.

Für die beiden Gruppen mit und ohne Verdacht auf eine PTSD mittels *IES-r* lässt sich für die Lebenszufriedenheit kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen ($p = 0,067$).

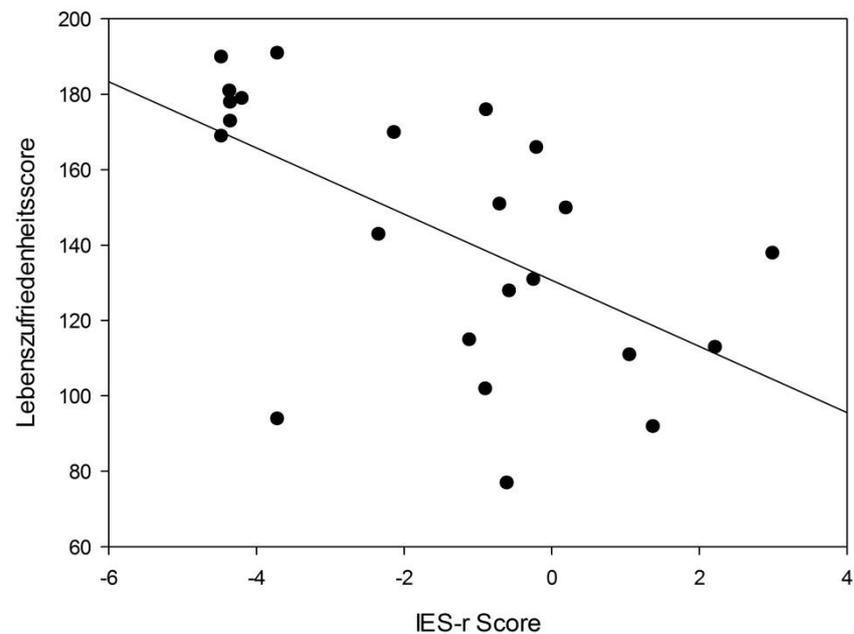


Abbildung 4-27: Der Zusammenhang zwischen der erreichten Summenscores im Lebenszufriedenheitsfragebogen mit den Werten der Regressionsgleichung des *IES-r* ist statistisch signifikant (Pearson $r = -0,586$; $p = 0,003$; $n = 23$). Werte größer null im *IES-r* sprechen für eine psychische Folgeerkrankung, d.h. Patienten mit Verdacht auf eine Erkrankung haben eine signifikant geringere Lebenszufriedenheit.

4.4.10 Zusammenhang zwischen PTSD und klinischen Parametern

4.4.10.1 PTSS-10 und klinische Parameter

Es erfolgte eine differenzierte Betrachtung der Häufigkeitsverteilung der klinischen Ergebnisparameter für Patienten mit und ohne Verdacht auf eine PTSD laut *PTSS-10* Score (s. Tabelle 4-10).

Für die Dauer der Behandlung auf der anästhesiologischen Intensivstation des KUM ($p = 0,043$), die Gesamtbeatmungsdauer ($p = 0,031$) sowie die Beatmungsdauer in der Klinik für Anästhesiologie des KUM ($p = 0,006$) und den APACHE II Score bei Aufnahme ($p = 0,005$) können signifikante Unterschiede der beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Für die restlichen drei Kategorien Alter bei Erkrankung, SOFA- und SAPS II-Score sind bei den Patienten mit Verdacht auf eine Erkrankung schlechtere Werte zu verzeichnen, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Das Risiko an einer PTSD zu erkranken ist für Patienten, die mit bzw. ohne Lungenerersatzverfahren behandelt wurden, nicht signifikant unterschiedlich.

ohne PTSD (<i>PTSS-10</i>)	n	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
Behandlungsdauer KUM in Tagen *	28	17	12	27
Gesamtbeatmungsdauer in Tagen *	28	11	7	28
Beatmungsdauer KUM in Tagen *	28	9	7	15
Horovitz-Index in mmHg	27	84	67	141
Alter bei EK	28	49	35	60
APACHE II Score *	27	26	20	29
SAPS II Score	28	49	33	63
SOFA Score	28	12	10	14
mit PTSD (<i>PTSS-10</i>)				
Behandlungsdauer KUM in Tagen *	11	26	17	37
Gesamtbeatmungsdauer in Tagen *	11	23	16	28
Beatmungsdauer KUM in Tagen *	11	22	13	25
Horovitz-Index in mmHg	11	75	66	107
Alter bei EK	11	53	48	60
APACHE II Score *	11	31	29	35
SAPS II Score	10	65	38	69
SOFA Score	10	16	11	17

Tabelle 4-10: Häufigkeitsverteilung der klinischen Ergebnisparameter bei ARDS-Patienten mit und ohne wahrscheinliche PTSD. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind mit einem Stern gekennzeichnet.

4.4.10.2 PTSS-10 und Organversagen

Für das relative Risiko ein akutes Nierenversagen zu erleiden und der Wahrscheinlichkeit an einer PTSD zu erkranken (*PTSS-10* Score > 35), ist ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu erkennen (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,043$, $n = 39$; s. Abbildung 4-28). Für das Auftreten eines Leberversagens ist dies nicht festzustellen.

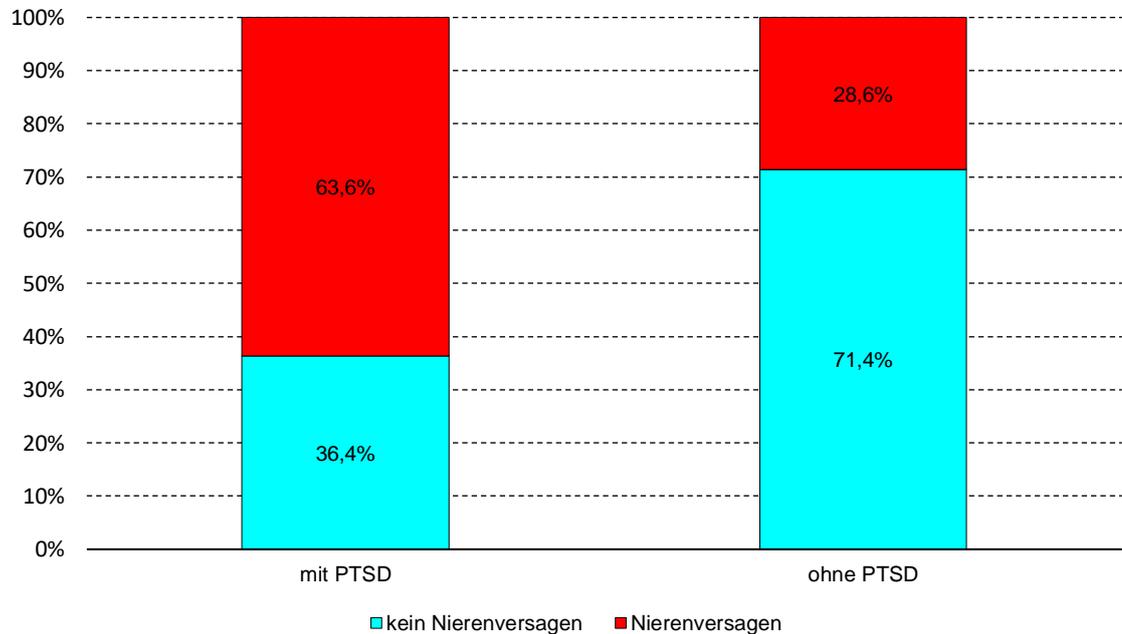


Abbildung 4-28: Gestapeltes Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung des Nierenversagens bei Patienten mit und ohne Verdacht auf eine PTSD. 63,6 % aller Patienten mit einem *PTSS-10* Score > 35 haben ein Nierenversagen erlitten. 71,4 % ohne Verdacht auf eine PTSD waren nicht an einem Nierenversagen erkrankt. Der Zusammenhang ist statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,043$; $n = 39$).

4.4.10.3 IES-r und klinische Parameter

Bei Patienten mit und ohne einer möglichen PTSD-Erkrankung lassen sich signifikante Unterschiede für den SAPS II Score ($p = 0,020$) und für den APACHE II Score ($p = 0,029$) nachweisen. Bei allen anderen Parametern, mit Ausnahme des Horovitz-Index, nimmt der Median bei den Patienten mit Verdacht auf eine PTSD schlechtere Werte an. Der Unterschied der beiden Gruppen ist jedoch nicht signifikant (s. Tabelle 4-11).

ohne PTSD	n	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
Behandlungsdauer KUM in Tagen	25	18	15	27
Beatmungsdauer gesamt in Tagen	25	14	8	28
Beatmungsdauer KUM in Tagen	25	13	8	19
Horovitz-Index in mmHg	24	77	65	139
Alter bei EK	25	46	33	59
Apache II Score *	24	25	19	31
SAPS II Score *	25	43	29	61
SOFA Score	25	12	10	14
mit PTSD				
Behandlungsdauer KUM in Tagen	6	27	14	48
Beatmungsdauer gesamt in Tagen	6	23	13	33
Beatmungsdauer KUM in Tagen	6	21	12	30
Horovitz-Index in mmHg	6	79	66	108
Alter bei EK	6	52	46	61
Apache II Score *	6	32	28	36
SAPS II Score *	6	67	55	71
SOFA Score	6	16	11	18

Tabelle 4-11: Häufigkeitsanalyse der Patienten mit und ohne Verdacht auf eine PTSD. Signifikante Unterschiede sind nur für APACHE II und SAPS II Score festzustellen und in der Tabelle mit einem Stern gekennzeichnet.

4.4.10.4 IES-r und Organversagen

Patienten, die ein akutes Nierenversagen entwickelten, haben eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit an einer PTSD zu erkranken (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,045$, $n = 31$; s. Abbildung 4-29).

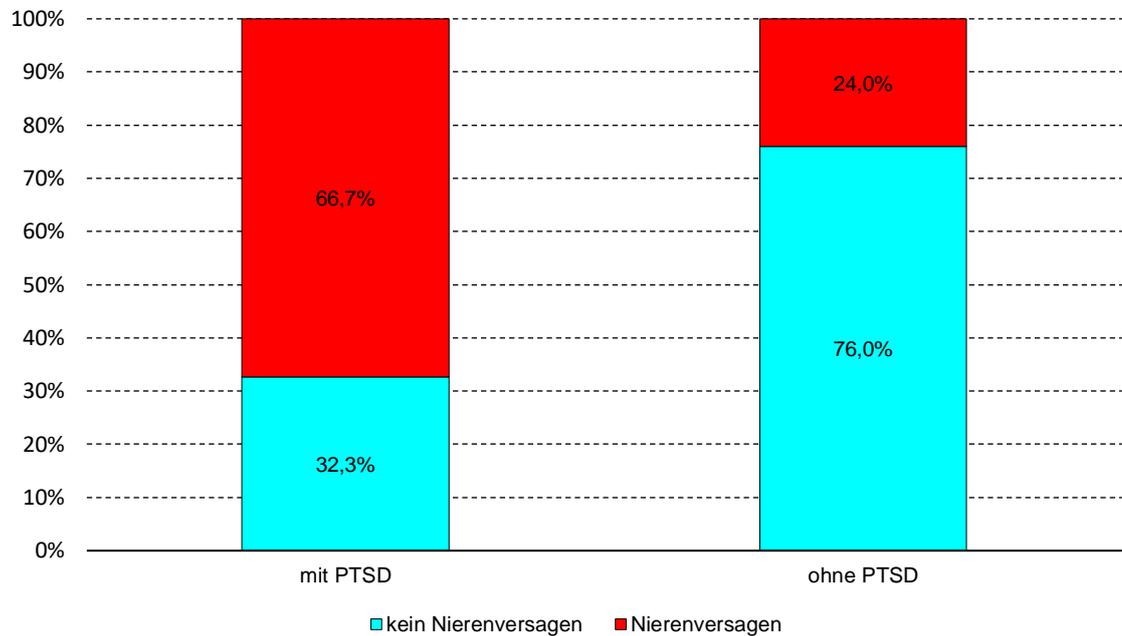


Abbildung 4-29: Patienten mit und ohne Verdacht auf PTSD aufgrund der Ergebnisse des IES-r. Der Zusammenhang ist statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,045$, $n = 31$). 2/3 aller ARDS-Patienten mit Verdacht auf eine PTSD, erlitten ein akutes Nierenversagen auf Intensivstation. 76 % ohne psychische Folgen waren auch nicht am Nierenversagen erkrankt.

Für das Leberversagen kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Gleiches gilt für die Anwendung eines Lungenersatzverfahrens und die Verdachtsdiagnose einer PTSD mittels IES-r.

4.5 Vergleich der langfristigen Ergebnisparameter zwischen 1995 und 2004 und 2005 und 2013

4.5.1 Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

4.5.1.1 Summenscores

Für die Summenscores der acht Dimensionen konnte für die von 1995 bis 2004 behandelten ARDS-Patienten auf eine bestehende Datenbank zurückgegriffen werden.

Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied in den acht Dimensionen festzustellen. Vielmehr lässt sich sagen, dass das Ergebnis des SF-36 über die Jahre nahezu unverändert bleibt (s. Tabelle 4-12; Abbildung 4-30).

Der *körperliche Summenscore* erreicht bei den zwischen 1995 und 2004 behandelten ARDS-Patienten 47 Punkte im Median, 36 Punkte in der 25. Perzentile und 55 Punkte in der 75. Perzentile. Zwischen 2005 und 2013 werden für den Median 45 Punkte, für das 25. Perzentil 32 Punkte und das 75. Perzentil 52 Punkte erzielt.

Für den *psychischen Summenscore* wird von 1995 bis 2004 ein Median von 53 Punkten, ein 25. Perzentil von 43 Punkten und ein 75. Perzentil von 57 Punkten erreicht. Zwischen 2005 und 2013 liegt der Median bei 51 Punkten, das 25. Perzentil bei 40 Punkten und das 75. Perzentil bei 55 Punkten.

Dimensionen des SF-36	Median 1995-2004	n 1995-2004	Median 2005-2013	n 2005-2013
Körperliche Funktionsfähigkeit	84	48	80	44
Körperliche Rollenfunktion	75	45	50	43
Allg. Gesundheitswahrnehmung	52	45	55	42
Vitalität	55	48	54	44
Körperliche Schmerzen	62	48	74	44
Soziale Funktionsfähigkeit	88	48	75	45
Emotionale Rollenfunktion	100	44	100	41
Psychisches Wohlbefinden	72	47	72	43
Körperlicher Summenscore	47	39	45	37
Psychischer Summenscore	53	39	51	37

Tabelle 4-12: Ergebnisse des SF-36 der ARDS-Patienten, die von 1995 bis 2004 und von 2005 bis 2013 behandelt wurden. Sowohl Teilnehmerzahl als auch die Ergebnisse der Summenscores der einzelnen Dimensionen zeigen vergleichbare Werte.

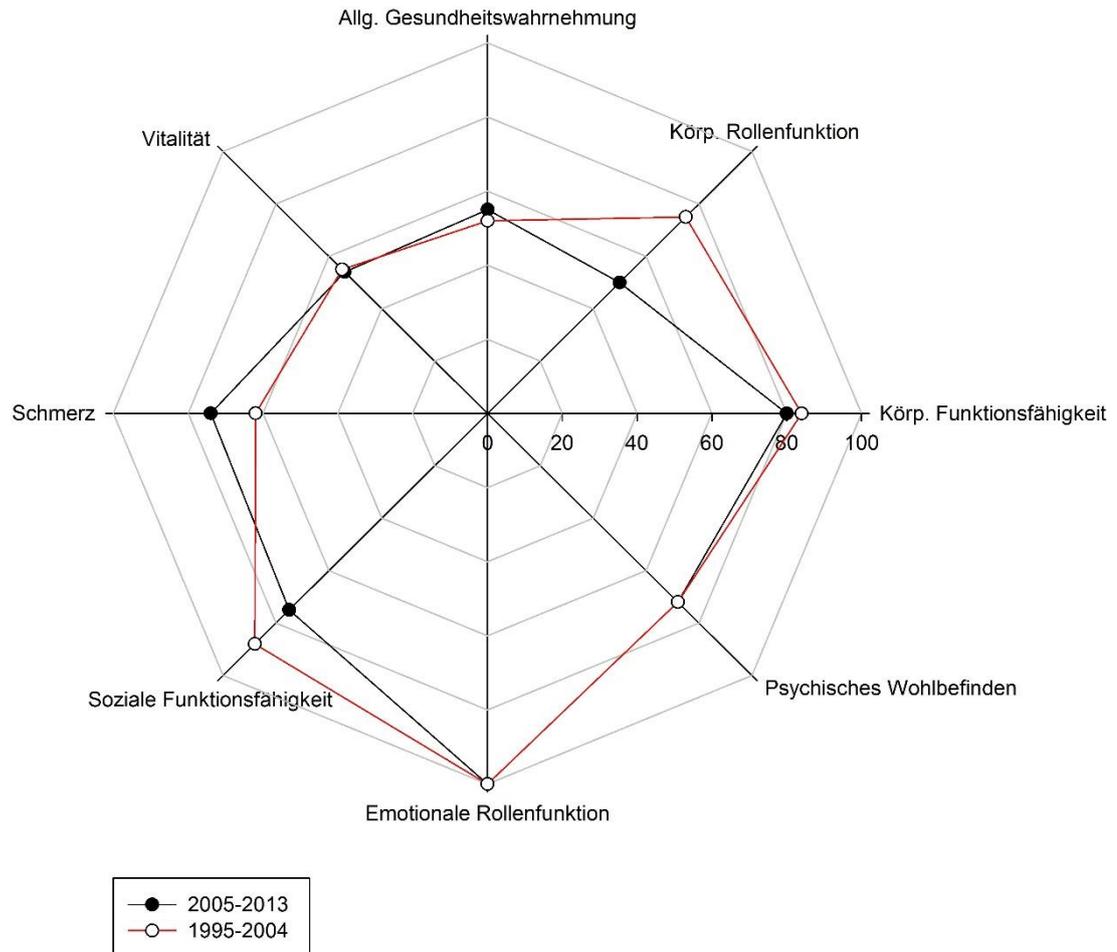


Abbildung 4-30: Spinnendiagramm zur Darstellung der Mediane der acht Dimensionen des SF-36 aller zwischen 1995 und 2004 (rot) und zwischen 2005 bis 2013 (schwarz) in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten. Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

4.5.1.2 Z-Werte

Die Z-Werte für die zwischen 1995 und 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten sind in der bestehenden Datenbank nicht vorhanden. Daher muss auf einen Vergleich mit dem Studienkollektiv verzichtet werden.

4.5.2 Vergleich der Lebenszufriedenheit

Die 35 vollständig bearbeiteten Fragebögen zur Lebenszufriedenheit aus den Jahren 1995 bis 2004 wurden mit den 33 des Studienkollektivs verglichen. Die Ergebnisse des Lebenszufriedenheitsfragebogens konnte für die Patienten von 1995 bis 2004 aus einer bestehenden Datenbank übernommen werden.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Lebenszufriedenheit. In den Jahren 1995 bis 2004 erreichen ARDS-Patienten einen medianen Summenscore von 151 Punkten, das 25. Perzentil liegt bei 122 Punkten, das 75. Perzentil bei 167 Punkten. Die von 2005 bis 2013 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten erzielen einen Median von 143 Punkten, ein 25. Perzentil von 112 Punkten und ein 75. Perzentil von 172 Punkten (s. Abbildung 4-31).

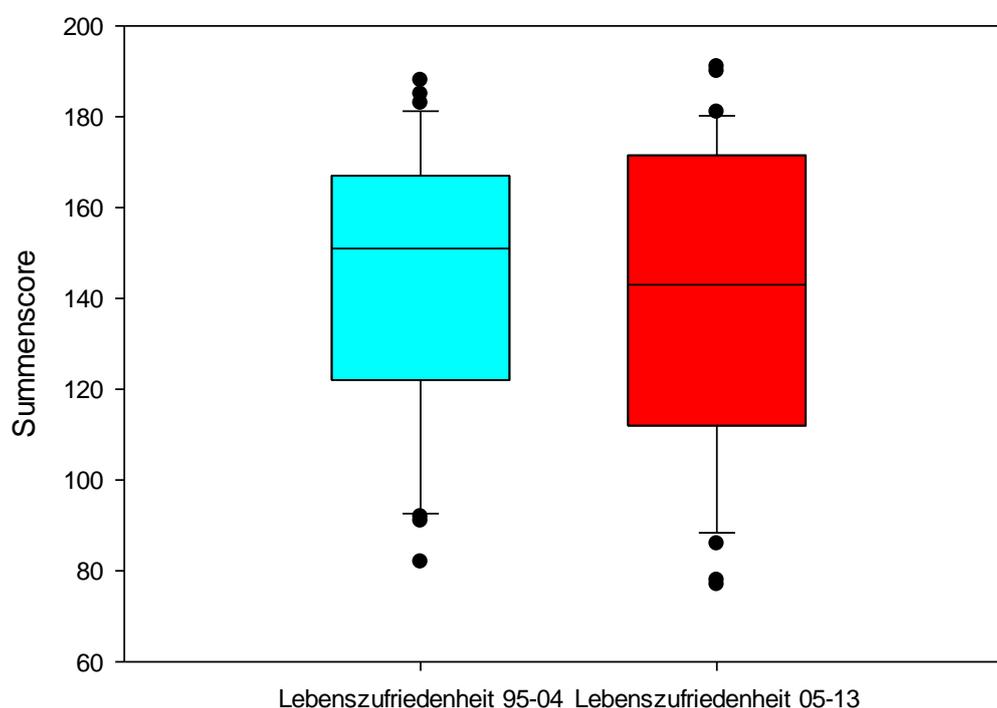


Abbildung 4-31: Vergleich der erreichten Summenscores im Lebenszufriedenheitsfragebogen der zwischen 1995 und 2004 (blau) mit denen der von 2005 bis 2013 (rot) in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten.

4.5.3 Vergleich der Anzahl traumatischer Erinnerungen

Der A-Teil des PTSD Fragebogens wurde sowohl 1995 bis 2004 als auch 2005 bis 2013 von insgesamt 45 Patienten beantwortet. Die Ergebnisse sind nahezu identisch. In beiden Gruppen liegt der Median bei zwei traumatischen Erinnerungen an die Intensivbehandlungszeit, das 25. Perzentil bei einer, das 75. Perzentil bei drei Erinnerungen (s. Abbildung 4-32).

Ebenso ist der Anteil der Patienten, die sich an die spezifische Kategorie erinnern können, nahezu identisch (s. Abbildung 4-33). Die meisten erinnern sich an das Erleben von Alpträumen, 1995 bis 2004 sind dies insgesamt 71,1 % und 2005 bis 2013 75,6 % aller Befragten. An Angst erinnern sich in beiden Gruppen ca. 60 %, an Atemnot in etwa 40 %. Die wenigsten geben Schmerzen als eine bleibende Erinnerung der Behandlungszeit an. 1995 bis 2004 sind dies 42,2 % aller Patienten und 2005 bis 2013 noch 31,1 %. Das sind 11,1 % weniger als in den Vorjahren.

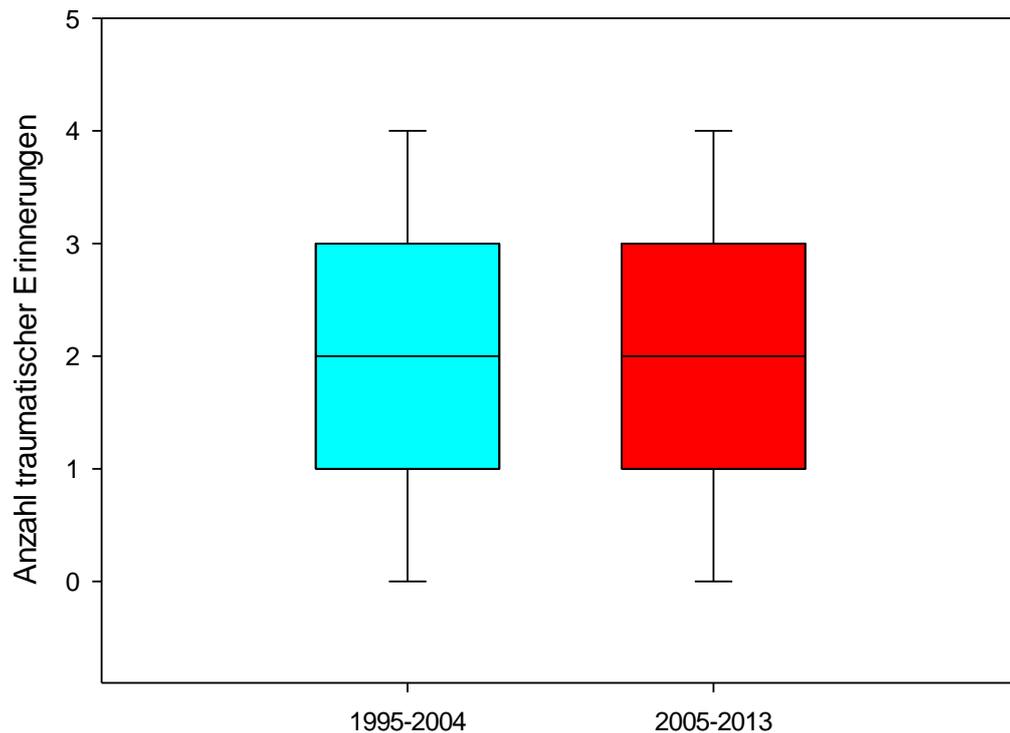


Abbildung 4-32: Boxplots zum Vergleich der Anzahl traumatischer Erinnerungen an die Intensivbehandlungszeit. Sowohl bei den zwischen 1995 und 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten (blau; $n = 45$), als auch bei den zwischen 2005 und 2013 behandelten Patienten (rot; $n = 45$) liegt der Median bei zwei, das 25. Perzentil bei einer, das 75. Perzentil bei drei traumatischen Erinnerungen.

Anteil der ARDS-Patienten mit traumatischer Erinnerung

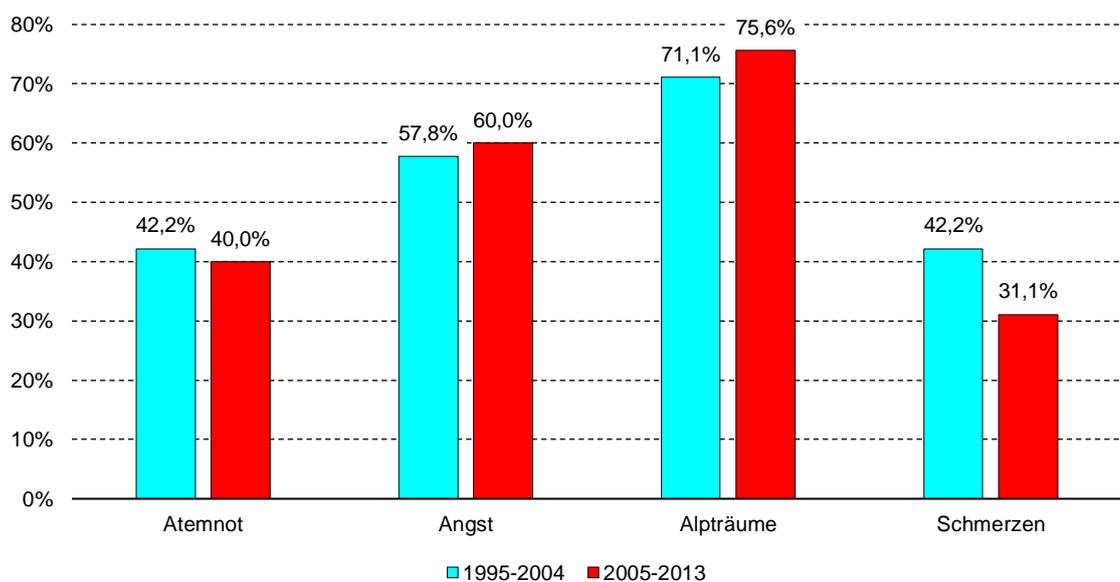


Abbildung 4-33: Erinnerungen der von 1995 bis 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten (blau, $n = 45$) und die der von 2005 bis 2013 Behandelten (rot, $n = 45$). In beiden Gruppen erinnern sich über 70 % daran Alpträume gehabt zu haben, um die 60 % erinnern sich an Angst und ca. 40 % an Atemnot. Lediglich an Schmerzen erinnern sich 2005 bis 2013 in etwa 10 % weniger.

4.5.4 Vergleich der Posttraumatischen Belastungsstörung mittels *PTSS-10*

Von 1995 bis 2004 waren 45 Fragebögen auszuwerten, wovon 12 Patienten einen *PTSS-10* Score von über 35 Punkten erreichten. Dies entspricht einem Anteil von 26,7 % mit Verdacht auf eine PTSD. Zwischen 2005 und 2013 erreichen 11 Personen einen Score größer 35 Punkte. Das sind 28,2 % der Studienteilnehmer (s. Abbildung 4-34).

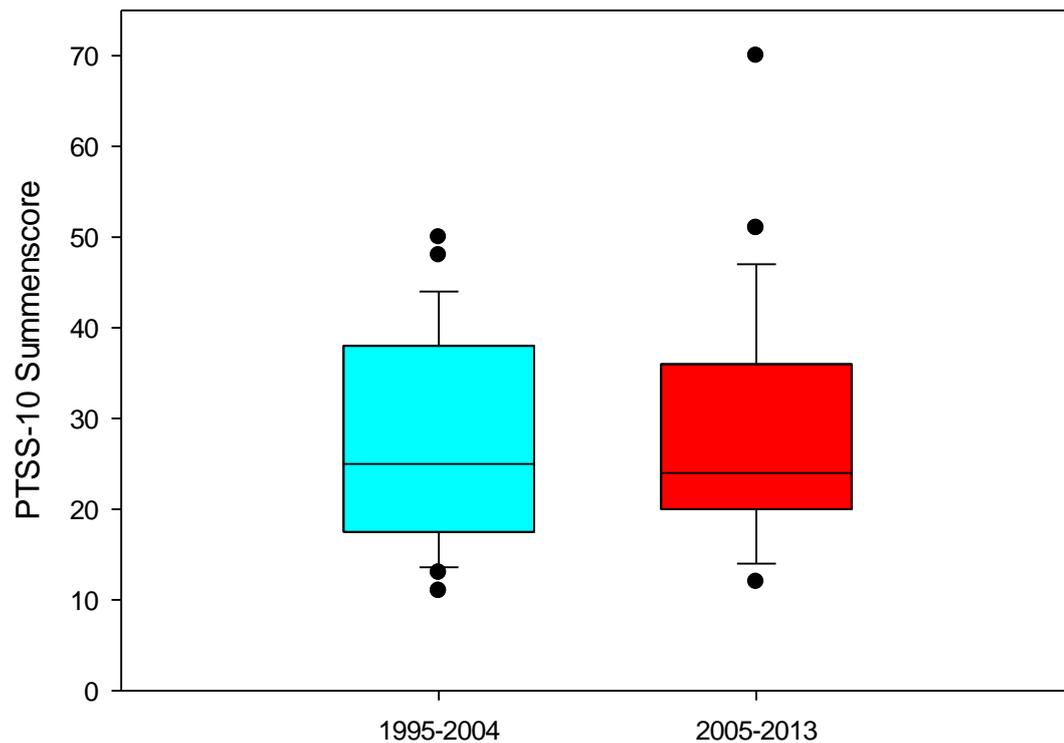


Abbildung 4-34: Boxplots zum *PTSS-10* Summenscore der zwischen 1995 und 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten (blau, $n = 45$) und der zwischen 2005 und 2013 behandelten Patienten (rot, $n = 39$). Der mediane Score liegt 1995 bis 2004 bei 25 Punkten, das 25. Perzentil bei 18 Punkten, das 75. Perzentil bei 38 Punkten. Ab 2005 behandelte Patienten erreichen einen Median von 24 Punkten, ein 25. Perzentil von 20 Punkten und ein 75. Perzentil von 36 Punkten.

4.6 Darstellung ausgewählter Medikamente in Gesamtdosis pro Behandlungstag

Alle unten aufgeführten Medikamente wurden in Gesamtdosis pro Patient und Behandlungstag erfasst (s. Tabelle 4-13). Als fehlend gewertet wurden Patienten, welche innerhalb des Hauses auf eine nicht anästhesiologisch geleitete Intensivstation verlegt wurden, da eine Gesamtdosis des Intensivaufenthalts nicht zufriedenstellend ermittelt werden konnte, sowie Patienten, auf deren Akten für die vorliegende Arbeit nicht zurückgegriffen werden konnte.

Die Werte der erfassten Medikamente sind nicht normalverteilt. Die mediane Dosis pro Patient und Behandlungstag unterscheidet sich für alle Medikamente nicht signifikant zwischen den Überlebenden, die an der Befragung teilnahmen und denen, die nicht teilnahmen.

Medikament	Anz. Patienten	Median der Gesamtdosis/Behandlungstag	25. Perz.	75. Perz.
Propofol	102	433 mg	159 mg	982 mg
Midazolam	102	108 mg	34 mg	210 mg
Fentanyl	102	0 mg	0 mg	0 mg
Sufentanil	101	316 µg	133 µg	566 µg
Remifentanyl	101	0 µg	0 µg	0 µg
Morphinäquivalenzdosis	102	349 mg	211 mg	619 mg
Hydrocortison	102	28 mg	0 mg	46 mg
HAES	102	40 ml	0 ml	115 ml
Humanalbumin 20%	102	4,41 ml	0 ml	14 ml
Humanalbumin 5%	102	0 ml	0 ml	0 ml

Tabelle 4-13: Auflistung der relevanten Medikamente umgerechnet auf die durchschnittliche Dosis pro Patient und Behandlungstag auf der anästhesiologischen Intensivstation. Sufentanil, Fentanyl und Remifentanyl wurden auf Morphin umgerechnet, um eine Vergleichbarkeit herzustellen. Die in der Tabelle aufgelistete Morphinäquivalenzdosis ergibt sich aus dem Quotienten der Summe der drei Analgetika und den jeweiligen Behandlungstagen des Patienten. Für Sufentanil wurde für die Umrechnung die 1000-fache, für Remifentanyl und Fentanyl die 100-fache Potenz von Morphin angenommen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Risiko an einer PTSD erkrankt zu sein (sowohl für das Ergebnis des *PTSS-10* als auch das Ergebnis des *IES-r*) und der durchschnittlich erhaltenen Dosis der Medikamente pro Patient und Behandlungstag konnte nicht gezeigt werden. Es fallen jedoch durchaus Unterschiede ins Auge, welche im Folgenden genauer dargestellt werden.

4.6.1 Sedativa

4.6.1.1 Midazolam

Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosis an Midazolam pro Patient und Behandlungstag und der Anzahl traumatischer Erinnerungen. Allerdings lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Erinnerung an Alpträume nachweisen ($p = 0,034$; $n = 44$). Die mediane Dosis bei Patienten mit Alpträumen liegt bei 156 mg, bei Patienten ohne diese Erinnerung bei 45 mg Midazolam pro Patient und Behandlungstag (s. Abbildung 4-35).

Für die anderen drei erfragten Erinnerungen lässt sich keine Signifikanz zeigen.

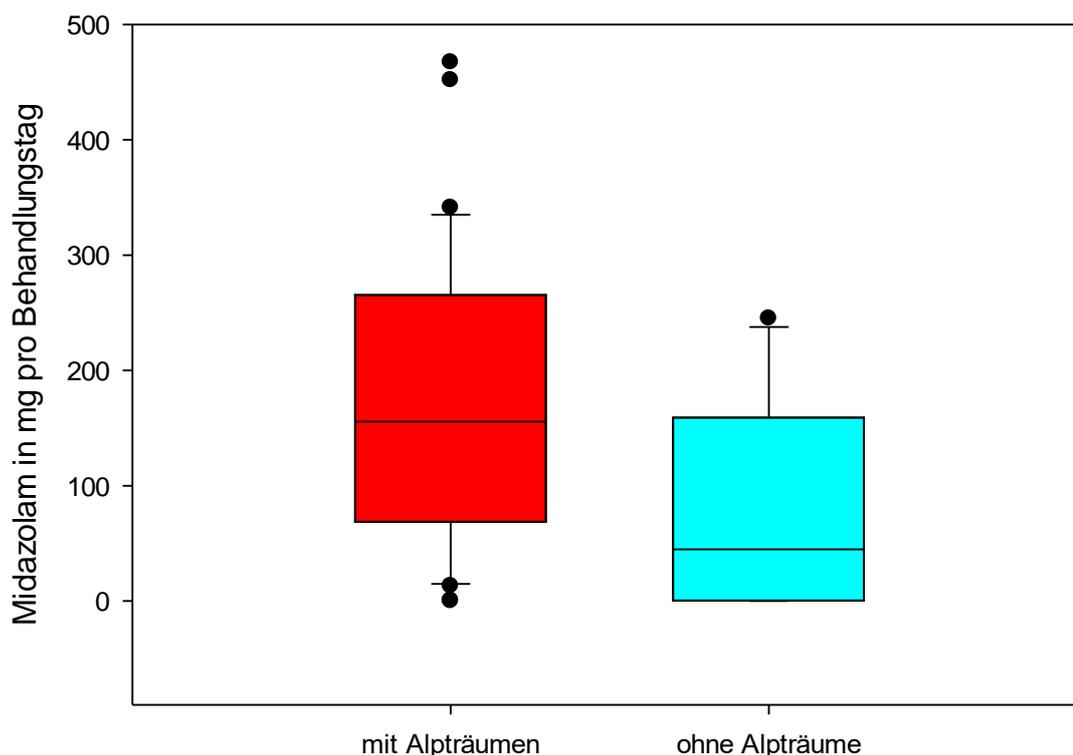


Abbildung 4-35: Darstellung der Tagesdosis an Midazolam bei Patienten mit ($n = 34$) bzw. ohne ($n = 10$) Erinnerung an Alpträume. Der Median bei Patienten mit dieser Erfahrung liegt bei 156 mg Midazolam pro Patient und Behandlungstag, das 25. Perzentil bei 68 mg, das 75. Perzentil bei 265 mg. Patienten ohne Erinnerung an Alpträume erreichen einen medianen Wert von 45 mg, das 25. Perzentil liegt bei 0 mg, das 75. Perzentil bei 159 mg Midazolam pro Patient und Tag. Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,034$).

4.6.1.2 Propofol

Zwischen der Anzahl traumatischer Erinnerungen und der erhaltenen Tagesdosis von Propofol lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang herstellen.

Ebenso wenig ist ein Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne die jeweilige traumatische Erinnerung zu erkennen.

4.6.2 Analgetika

4.6.2.1 Morphinäquivalenzdosis

Sufentanil, Fentanyl und Remifentanil wurden auf Morphin (in mg) umgerechnet, um die Vergleichbarkeit zwischen den Patienten zu gewährleisten. Die Morphinäquivalenzdosis ist der Quotient aus der Summe der drei Analgetika und den jeweiligen Behandlungstagen des Patienten. Für Sufentanil wurde für die Umrechnung die 1000-fache, für Remifentanil und Fentanyl die 100-fache Potenz von Morphin angenommen.

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der erhaltenen Analgetikadosis pro Patient und Behandlungstag und der Anzahl traumatischer Erinnerungen. Auch lässt sich keine Signifikanz der spezifischen Erinnerungen an Angst, Alpträume, Schmerzen und Atemnot in Bezug auf die Morphinäquivalenzdosis pro Patient und Tag nachweisen.

4.6.2.2 Fentanyl und Sufentanil

Auffällig ist, dass ab 2008 so gut wie kein Fentanyl mehr appliziert wurde und dieses durch Sufentanil ersetzt wurde. Sufentanil wird ab 2006 verstärkt eingesetzt, ab 2008 ersetzt es Fentanyl vollständig.

4.6.2.3 Verbrauch an Analgetika im Untersuchungszeitraum

Die Verteilung der pro Patient und Behandlungstag errechneten Morphinäquivalenzdosis ist über die Jahre identisch (Nullhypothese beibehalten: $p = 0,057$; $n = 102$). Von 2009 bis 2012 lässt sich ein signifikant höherer Analgetikaverbrauch erkennen ($p = 0,036$; $n = 102$).

4.6.3 Steroidhormone: Hydrocortison

4.6.3.1 Hydrocortison und traumatische Erinnerungen

Patienten mit der Erinnerung an das Gefühl der Angst, Atemnot oder Alpträume erhielten mehr Hydrocortison pro Behandlungstag als jene ohne diese Erinnerungen. Der Unterschied ist nur für die Erinnerung an Alpträume signifikant ($p = 0,025$; $n = 44$). Die mediane Dosis der Patienten mit Alpträumen liegt bei 38 mg ($n = 34$), ohne Alpträume bei 9 mg Hydrocortison pro Patient und Behandlungstag ($n = 10$). Bei der Erinnerung an das Gefühl der Angst zeigt sich eine deutliche Differenz in den beiden Gruppen, jedoch keine Signifikanz. Der Median bei Patienten mit Erinnerung an Angst liegt bei 38 mg pro Patient und Tag ($n = 27$), bei Patienten ohne Erinnerung nur bei 21 mg Hydrocortison pro Patient und Behandlungstag ($n = 17$). Für Schmerzen und Atemnot sind die Unterschiede nicht in der gleichen Deutlichkeit zu erkennen (s. Abbildung 4-36).

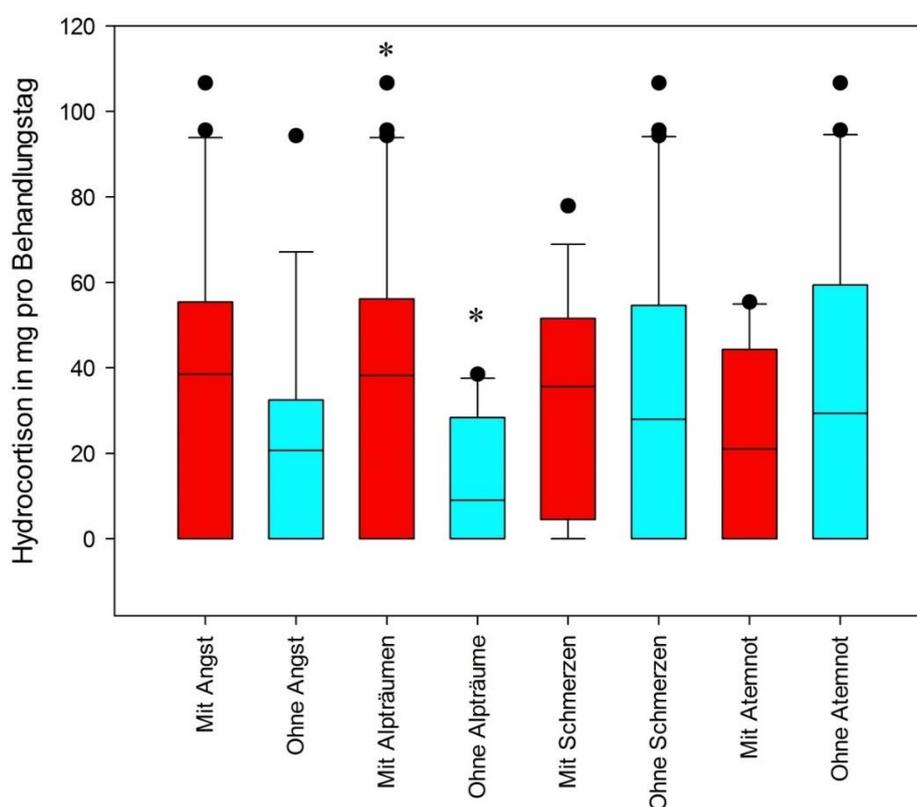


Abbildung 4-36: Boxplots der erhaltenen Hydrocortisondosis pro Patient und Behandlungstag bei Patienten mit (rot) und ohne (blau) traumatische Erinnerung. Patienten, die sich explizit nicht an die spezifische Kategorie erinnern, wurden hier zusammen mit den Patienten ohne jegliche Erinnerung als nein gewertet. Der Unterschied ist nur für die Erinnerung an Alpträume statistisch signifikant ($p = 0,025$; $n = 44$). Die Signifikanz ist durch einen Stern gekennzeichnet.

4.6.3.2 Hydrocortison und APACHE II Score

Zwischen der Höhe des APACHE II Scores bei Aufnahme und der pro Patient und Behandlungstag erhaltenen Dosis Hydrocortison lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zeigen (Pearson $r = 0,238$; $p = 0,016$; $n = 101$; s. Abbildung 4-37).

Für die Höhe des SAPS II- und des SOFA-Scores bei Aufnahme lässt sich selbiger Zusammenhang nicht erkennen.

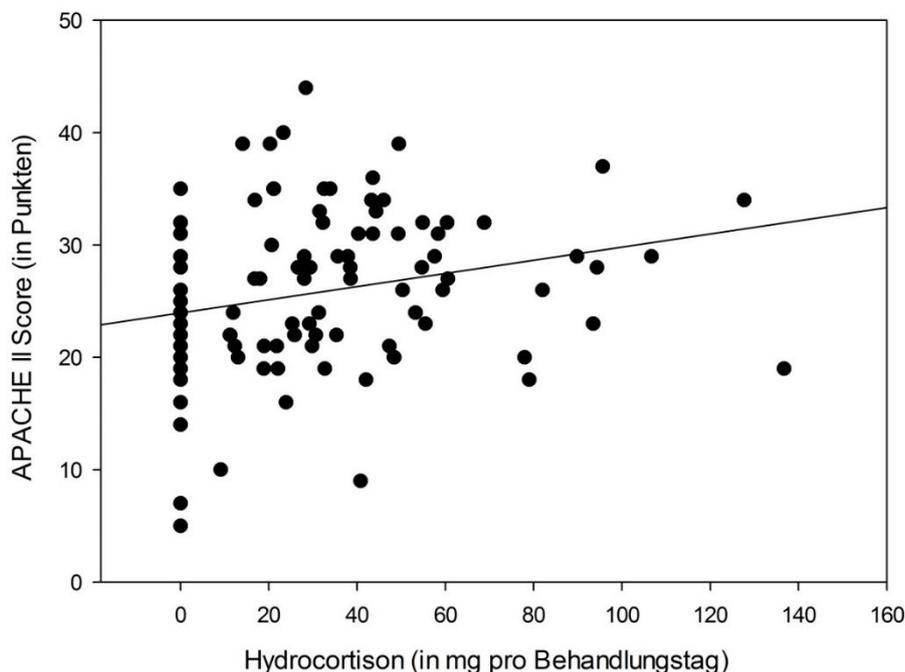


Abbildung 4-37: Positive Korrelation zwischen der pro Behandlungstag erhaltenen Dosis an Hydrocortison und der Höhe des APACHE II Scores bei Aufnahme (Pearson $r = 0,238$; $p = 0,016$; $n = 101$).

4.6.4 Kolloidale Lösungen

4.6.4.1 HAES und Humanalbumin

Von 2005 bis 2008 wurde der Gebrauch von HAES rapide reduziert. Liegt der Median 2005 noch bei 255 ml pro Patient und Behandlungstag, ist 2008 nur noch eine mediane Dosis von 83 ml pro Patient und Behandlungstag zum Einsatz gekommen. Bis 2011 sinkt der Verbrauch an HAES weiter. Der Median liegt hier bei 29 ml pro Patient und Behandlungstag. Die geringste Menge wird 2012 mit einer medianen Dosis von null ml pro Patient und Behandlungstag verabreicht (s. Abbildung 4-38).

Für Humanalbumin zeigt sich der umgekehrte Trend. Erst ab 2008 wird begonnen Humanalbumin bei ARDS-Patienten vermehrt einzusetzen. Von 2005 bis 2007 sind Mediane von null ml pro Patient und Behandlungstag festzustellen. In den Jahren 2008 bis 2011 liegt die mediane Dosis zwischen sieben und zehn ml pro Patient und Behandlungstag. 2012 fällt der Einsatz geringer aus. Hier liegt der Median bei vier ml pro Patient und Behandlungstag. 2013 wird am meisten Humanalbumin verwendet. Die mediane Dosis erreicht 20 ml pro Patient und Behandlungstag (s. Abbildung 4-39).

Es kam fast ausschließlich 20 %-iges Humanalbumin zum Einsatz. Drei Patienten erhielten zusätzlich 5 %-iges Humanalbumin. Dieses wurde mit dem 20 %-igen Humanalbumin addiert und die Summe durch die entsprechende Anzahl an Behandlungstagen geteilt.

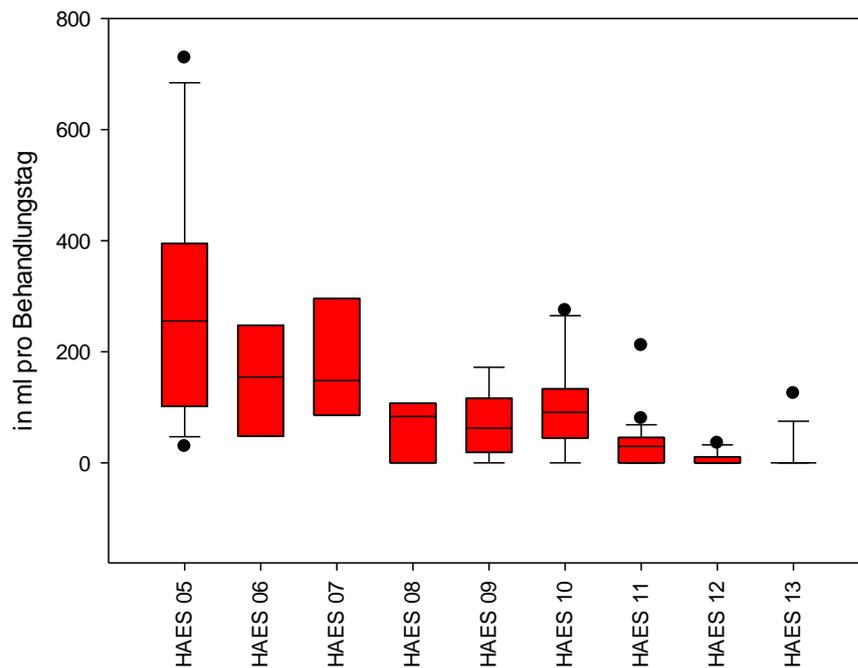


Abbildung 4-38: Darstellung der jährlich verabreichten Menge an HAES in ml pro Patient und Behandlungstag ($n = 102$). Es ist zu erkennen, dass die Verwendung von 2005 bis 2008 deutlich abnimmt. Bis 2011 geht der Einsatz von HAES nahezu gegen null. Die höchsten Dosen werden 2005 verabreicht. Hier liegt der Median bei 255 ml pro Patient und Behandlungstag. Die geringste Menge HAES wird 2012 appliziert. Hier liegt der Median bei 0 ml pro Patient und Tag.

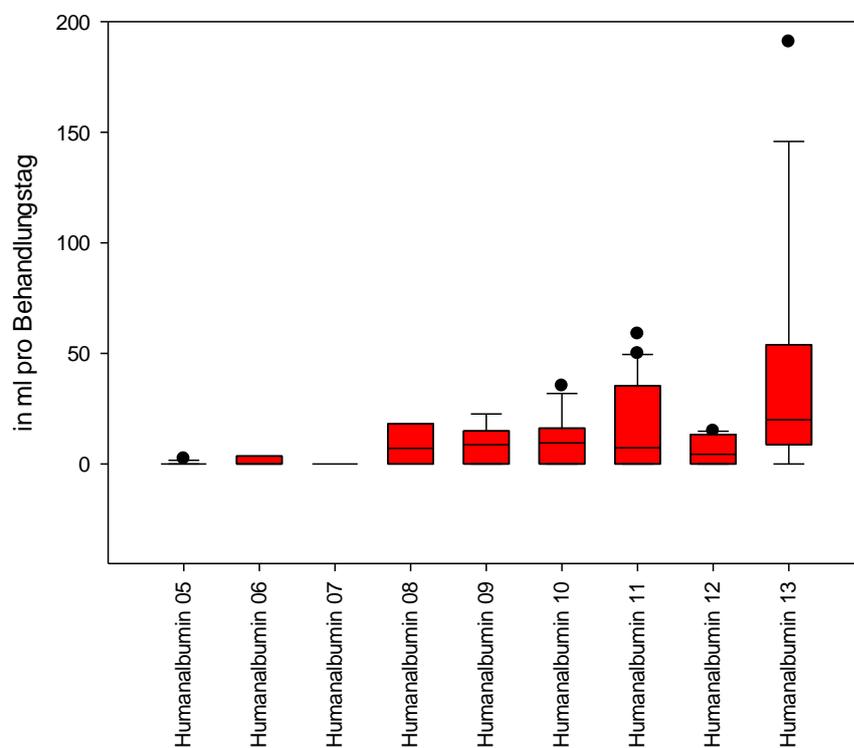


Abbildung 4-39: Boxplots der jährlich verwendeten Humanalbuminmenge pro Patient und Behandlungstag ($n = 102$)

4.6.4.2 HAES, Humanalbumin und Nierenversagen

Gut ersichtlich ist, dass die HAES-Gabe von 2005 bis 2013 gegen null geht, wohingegen die durchschnittliche Menge an Humanalbumin pro Patient und Behandlungstag immer weiter steigt. Nicht konkordant dazu zeigt sich das Risiko ein akutes Nierenversagen zu entwickeln. Ausgehend von 2005 bis 2009 sinkt das Risiko für ein akutes Nierenversagen bei abnehmender HAES- und steigender Humanalbumin-Applikation. In den Jahren 2010 bis 2012 kommt es zu einem weiteren Anstieg des akuten Nierenversagens, der Höhepunkt wird 2011 erreicht, 2013 fällt das Risiko ein akutes Nierenversagen zu entwickeln wieder deutlich ab (s. Abbildung 4-40).

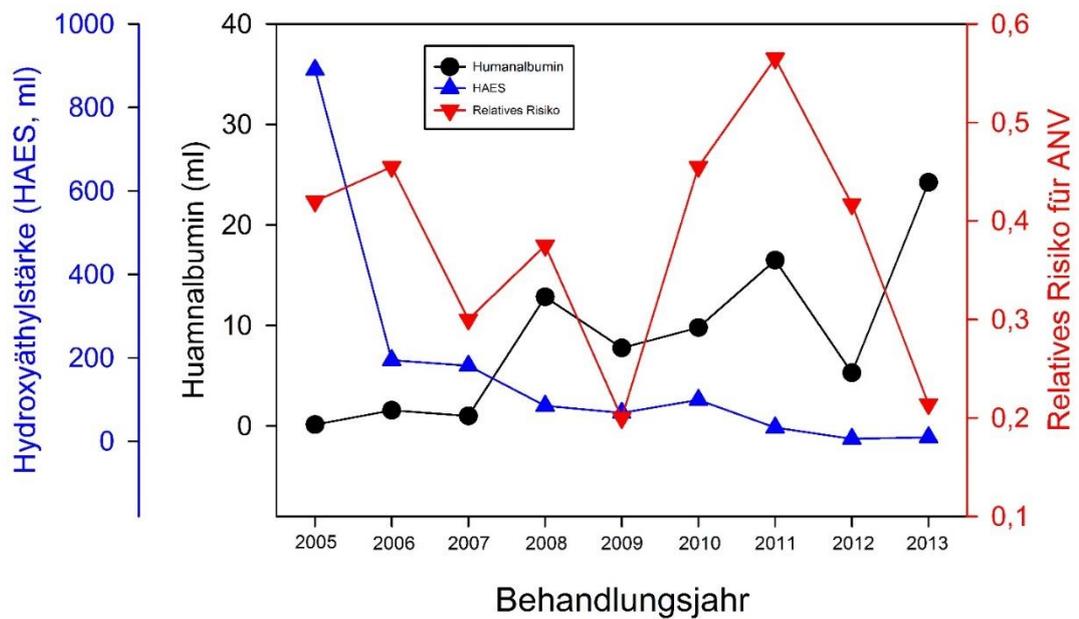


Abbildung 4-40: Relatives Risiko ein akutes Nierenversagen zu erleiden in Abhängigkeit der HAES und Humanalbumindosis pro Patient und Behandlungstag, dargestellt für die Jahre 2005 bis 2013.

4.7 Vergleich ausgewählter Medikamente zwischen 1995 und 2004 und 2005 und 2013

4.7.1 Sedativa

4.7.1.1 Midazolam

Von 1995 bis 2004 erhielten ARDS-Patienten signifikant höhere Dosen Midazolam ($n = 67$; $p = 0,016$) als ARDS-Überlebende der Jahre 2005 bis 2013. Im Median wurden 157 mg pro Patient und Behandlungstag verabreicht. Das 25. Perzentil liegt bei 109 mg, das 75. Perzentil bei 240 mg. Zwischen 2005 und 2013 wird eine mediane Dosis von 108 mg, ein 25. Perzentil von 34 mg und ein 75. Perzentil von 210 mg pro Patient und Behandlungstag erreicht. Die Werte sind nicht normalverteilt (s. Abbildung 4-41).

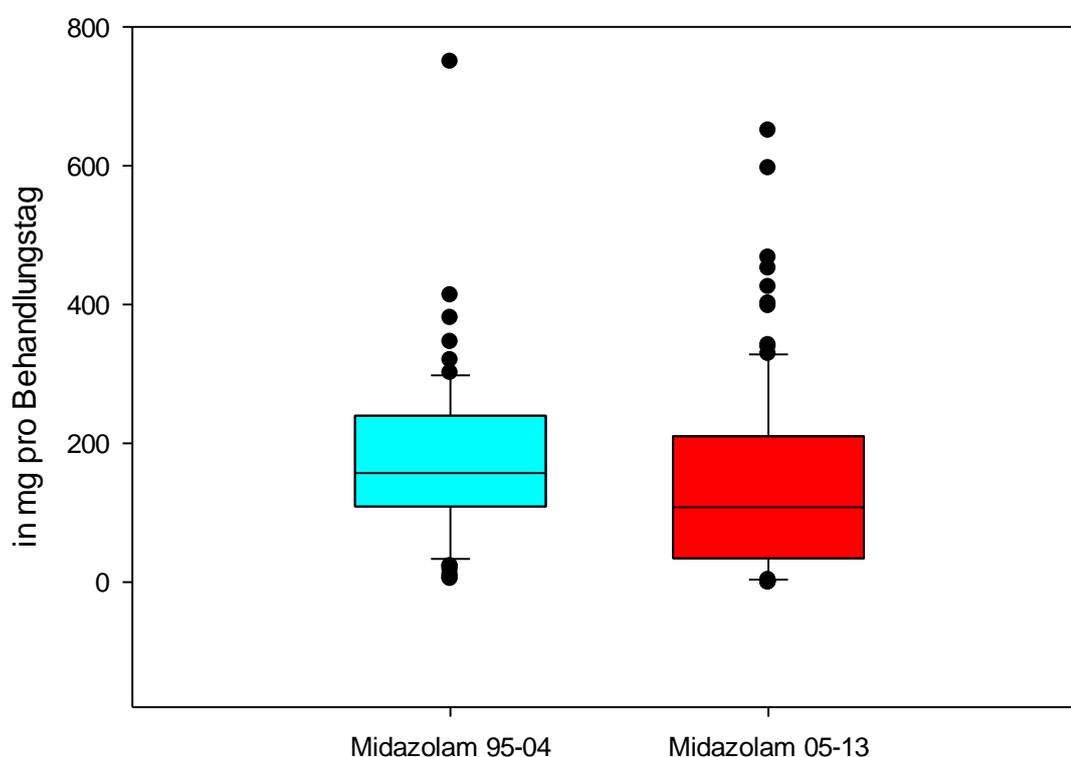


Abbildung 4-41: Darstellung der Midazolamdosis pro Behandlungsjahr für 1995 bis 2004 ($n = 67$; blau dargestellt) und 2005 bis 2013 ($n = 102$; rot dargestellt). Die beiden Vergleichsgruppen unterscheiden sich signifikant ($p = 0,016$).

4.7.1.2 Propofol

Die Werte für Propofol sind in beiden Vergleichsgruppen nicht normalverteilt. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied für die pro Patient und Behandlungstag verabreichte Menge Propofol in den beiden Jahresabschnitten feststellen.

Von 1995 bis 2004 ($n = 63$) wurde eine mediane Dosis von 1056 mg pro Patient und Behandlungstag appliziert. Das 25. Perzentil erreicht 117 mg, das 75. Perzentil 2135 mg pro Patient und Tag. In den Jahren 2005 bis 2013 ($n = 102$) sind im Median 433 mg Propofol verabreicht worden. Das 25. Perzentil erreicht 159 mg und das 75. Perzentil 982 mg pro Behandlungstag.

4.7.2 Analgetika

4.7.2.1 Fentanyl und Sufentanil

Die zwischen 1995 und 2004 ($n = 67$) verabreichte Dosis an Fentanyl ist signifikant höher als die zwischen 2005 und 2013 ($n = 102$) applizierte Menge ($p \leq 0,001$); (s. Abbildung 4-42). Der Unterschied ist zu erwarten, da ab 2008 der Umstieg auf Sufentanil erfolgte (s. Kapitel 4.6.2). Die Werte sind nicht normalverteilt.

Sufentanil wurde für 1995 bis 2004 nicht erfasst, da in diesem Zeitraum vorwiegend Fentanyl Verwendung fand. Es liegen keine Werte zu Sufentanil in der bestehenden Datenbank vor.

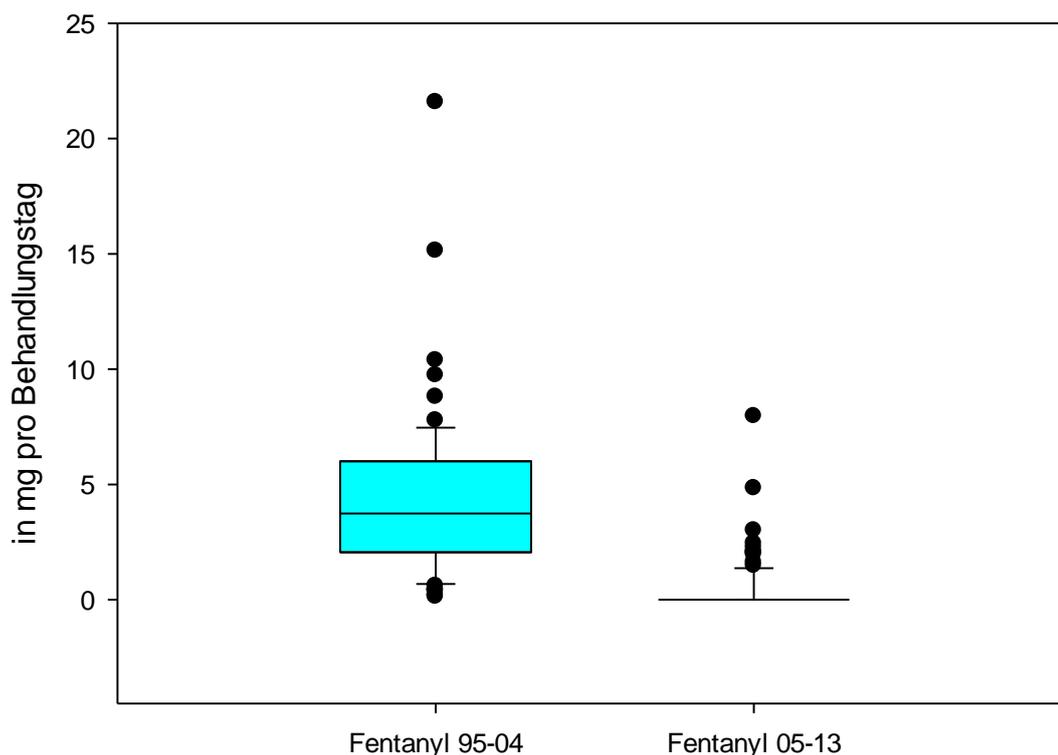


Abbildung 4-42: Boxplots zur Darstellung der pro Patient und Behandlungstag applizierten Menge an Fentanyl für 1995 bis 2004 ($n = 67$) und 2005 bis 2013 ($n = 102$). Es ist ein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p \leq 0,001$). Der Median liegt 1995 bis 2004 bei 4 mg, das 25. Perzentil bei 2 mg, das 75. Perzentil bei 6 mg pro Patient und Behandlungstag. Für das Studienkollektiv ergeben sich Dosen von 0 mg für das 25. Perzentil, den Median und das 75. Perzentil. Die Werte sind nicht normalverteilt.

4.7.2.2 Morphinäquivalenz

Für die Umrechnung der Fentanyldosen auf Morphin von 1995 bis 2004 lässt sich kein signifikanter Unterschied zur Morphinäquivalenzdosis (aus Sufentanil und Fentanyl) von 2005 bis 2013 feststellen. Die Mediane und Perzentilwerte nehmen vergleichbare Höhen an (s. Kapitel 4.6.2).

4.7.3 Steroidhormone: Hydrocortison

Die Dosis von Hydrocortison pro Patient und Behandlungstag unterscheidet sich in den beiden Jahresabschnitten signifikant ($p = 0,002$). Die Werte sind nicht normalverteilt.

Von 1995 bis 2004 ($n = 63$) wurden im Median 38 mg Hydrocortison pro Patient und Tag appliziert. Das 25. Perzentil ergibt 20 mg, das 75. Perzentil 72 mg pro Patient und Tag. In den Jahren 2005 bis 2013 ($n = 102$) beläuft sich der Median auf 28 mg, das 25. Perzentil auf 0 mg und das 75. Perzentil auf 46 mg pro Patient und Behandlungstag.

4.7.4 Kolloidale Lösungen

4.7.4.1 Hydroxyethylstärke

Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,001$) zwischen der pro Patient und Behandlungstag applizierten Menge an HAES zwischen 1995 bis 2004 ($n = 62$) und 2005 bis 2013 ($n = 102$).

Die mediane Dosis der von 1995 bis 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS Patienten liegt bei 78 ml, das 25. Perzentil bei 28 ml, das 75. Perzentil bei 343 ml pro Patient und Behandlungstag. Im Studienkollektiv liegt die mediane Dosis bei 40 ml, das 25. Perzentil bei 0 ml und das 75. Perzentil bei 115 ml Hydroxyethylstärke (s. Abbildung 4-43).

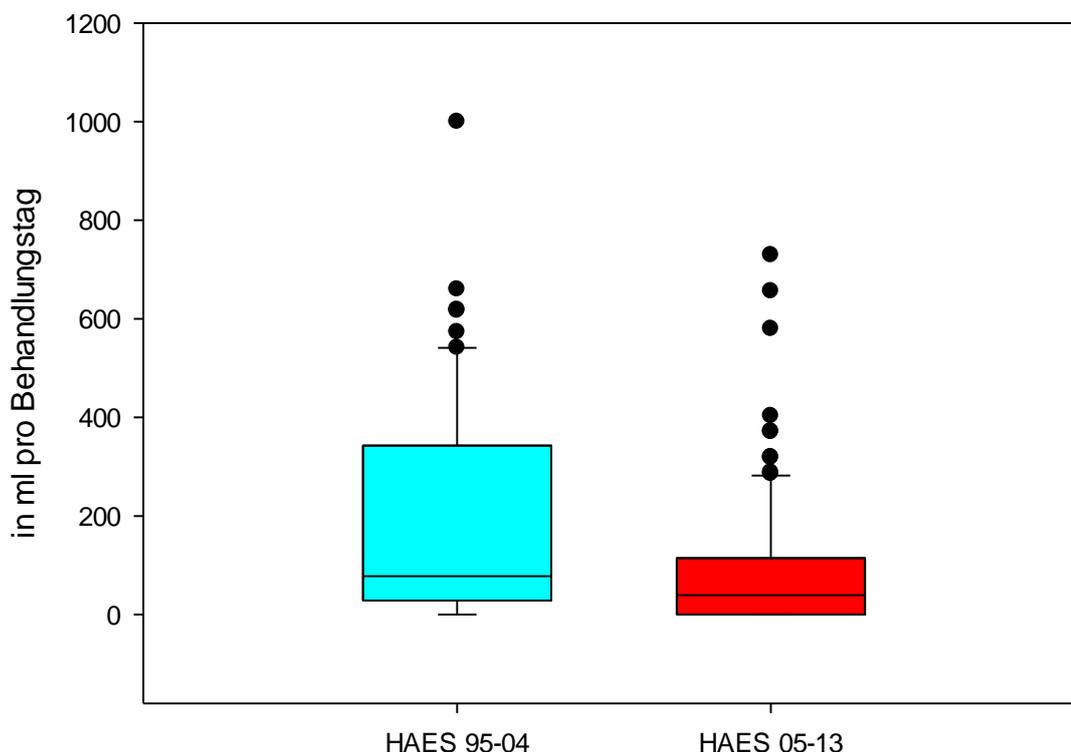


Abbildung 4-43: Darstellung der Menge an HAES in ml pro Patient und Behandlungstag der zwischen 1995 und 2004 ($n = 62$; blau dargestellt) und zwischen 2005 und 2013 ($n = 102$; rot dargestellt) in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten. Die beiden Gruppen unterscheiden sich statistisch signifikant ($p = 0,001$).

4.7.4.2 Humanalbumin

Für Humanalbumin lässt sich kein signifikanter Unterschied in der Dosis von Humanalbumin über die beiden Behandlungszeiträume feststellen.

Der Median liegt zwischen 1995 und 2004 bei 6 ml pro Patient und Behandlungstag ($n = 59$), zwischen 2005 und 2013 bei 4 ml Humanalbumin pro Patient und Behandlungstag ($n = 102$).

4.8 Beschreibung des Angehörigenkollektivs

Die potentiellen Studienteilnehmer sind 111 Angehörige, pro ARDS-Überlebendem jeweils die ihm am nächsten stehende Bezugsperson. In den meisten Fällen war diese identisch mit der bevollmächtigten Person. Berufsbetreuer wurden nicht befragt.

Von den 111 möglichen Studienteilnehmern waren 23 nicht auffindbar, einer war bereits verstorben, bei acht Patienten war kein eindeutiger Eintrag über eine nahe Bezugsperson bzw. ein Betreuungsbeschluss zu finden. Sechs Patienten wurden ausschließlich von Berufsbetreuern versorgt.

Von den verbliebenen 73 Angehörigen nahmen 16 an der Befragung teil, 33 lehnten die Teilnahme bereits telefonisch ab. Die restlichen 24 Personen stimmten teilweise mündlich zu, sendeten jedoch den Fragebogen nicht zurück bzw. teilweise war es über Wochen nicht möglich sie zu erreichen (s. Abbildung 4-44).

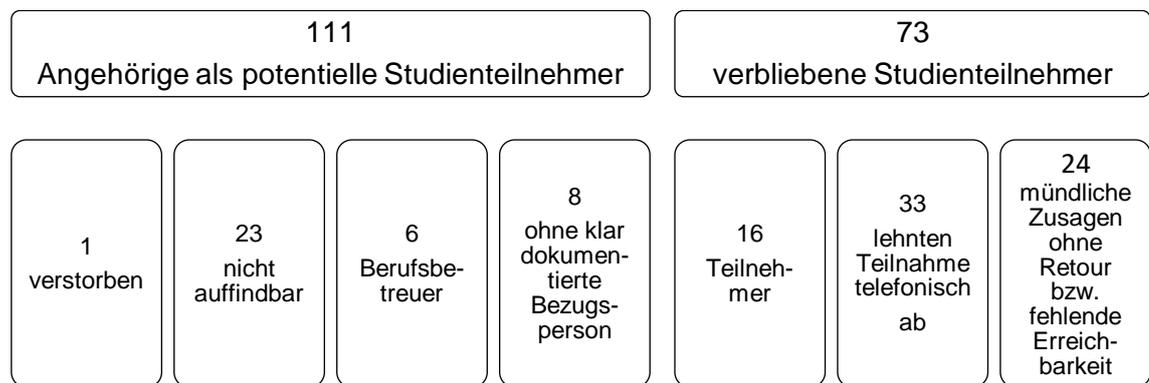


Abbildung 4-44: Darstellung des Angehörigenkollektivs

4.8.1 Hauptgründe für Nichtteilnahme

Aufgrund der hohen Anzahl an Angehörigen, die eine Studienteilnahme ablehnten, folgt hier eine Darstellung der Gründe.

Von den insgesamt 33 telefonischen Absagen lehnten vier ab, da ihr Angehöriger im Follow-up verstorben sei. Zwei Angehörige gaben an, der ehemalige Patient sei zum Befragungszeitpunkt erneut schwer erkrankt. 14 lehnten ohne Angabe von Gründen ab, davon haben jedoch drei der Befragten ihren Angehörigen verloren. Vier Angehörige gaben an, keinen ausreichenden Kontakt mehr zum Patienten zu haben bzw. die Krankheit nur von der Ferne miterlebt zu haben. Einer der Befragten wollte ausdrücklich nicht an diese Zeit erinnert werden. Wiederum ein Angehöriger war zum Befragungszeitpunkt selbst schwer erkrankt. Ein anderer wollte nicht teilnehmen, da es dem ehemaligen Patienten immer noch sehr schlecht ginge. Ein Angehöriger hat die Studie als unsinnig abgetan. Zwei Befragte gaben Bedenken auf Grund von Datenmissbrauch an. Drei ehemalige Patienten baten uns eindringlich die Kontaktaufnahme ihres Angehörigen zu unterlassen, da diese sich in einem neuen, glücklichen Lebensabschnitt befänden, in dem sie keine Erinnerung ihres Angehörigen an diese schwere Zeit wünschten (s. Abbildung 4-45).

28 Angehörige sicherten ihre Teilnahme telefonisch zu, allerdings wurden insgesamt nur 16 Fragebögen zurückgeschickt.

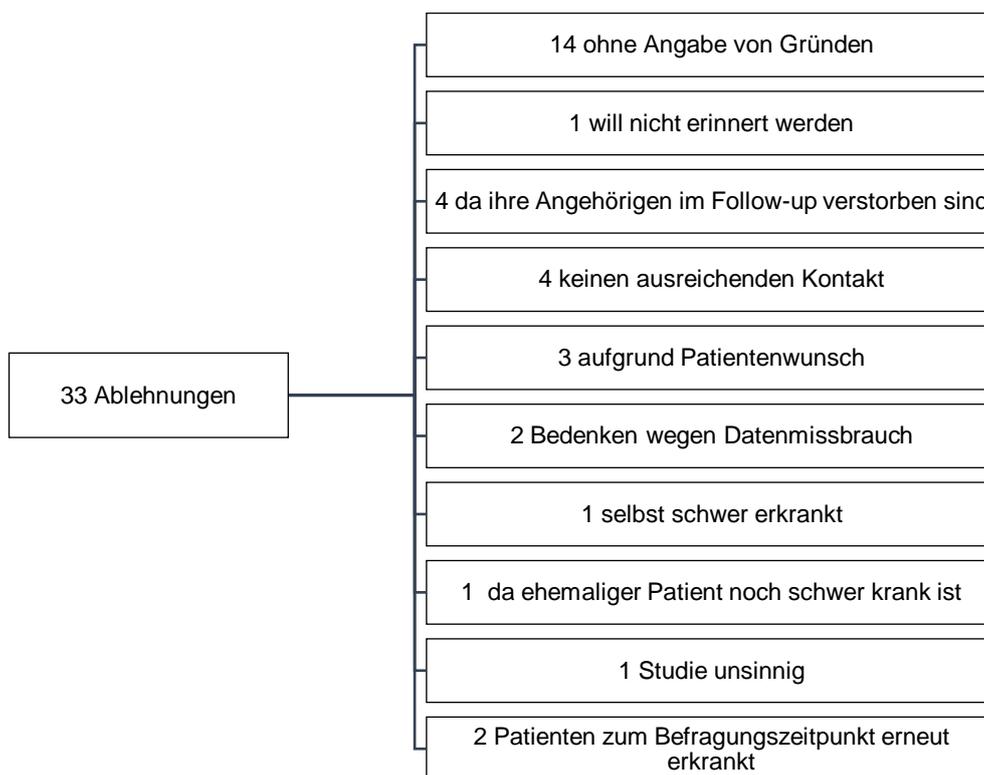


Abbildung 4-45: Darstellung der Hauptgründe für das Ablehnen der Befragung

4.8.2 Erfahrung mit Intensivmedizin

Gefragt wurde, ob der ARDS-Patient bereits vor der Behandlung auf der anästhesiologischen Intensivstation des KUM schon einmal Patient auf einer anderen Intensivstation war.

15 der 16 Studienteilnehmer beantworteten die Eingangsfrage. 62,5 % aller Befragten gaben an, dass es der erste Aufenthalt ihres Angehörigen auf einer Intensivstation war. Dies entspricht 10 Teilnehmern. Für die restlichen 5 war es eine wiederholte Erfahrung (s. Abbildung 4-46).

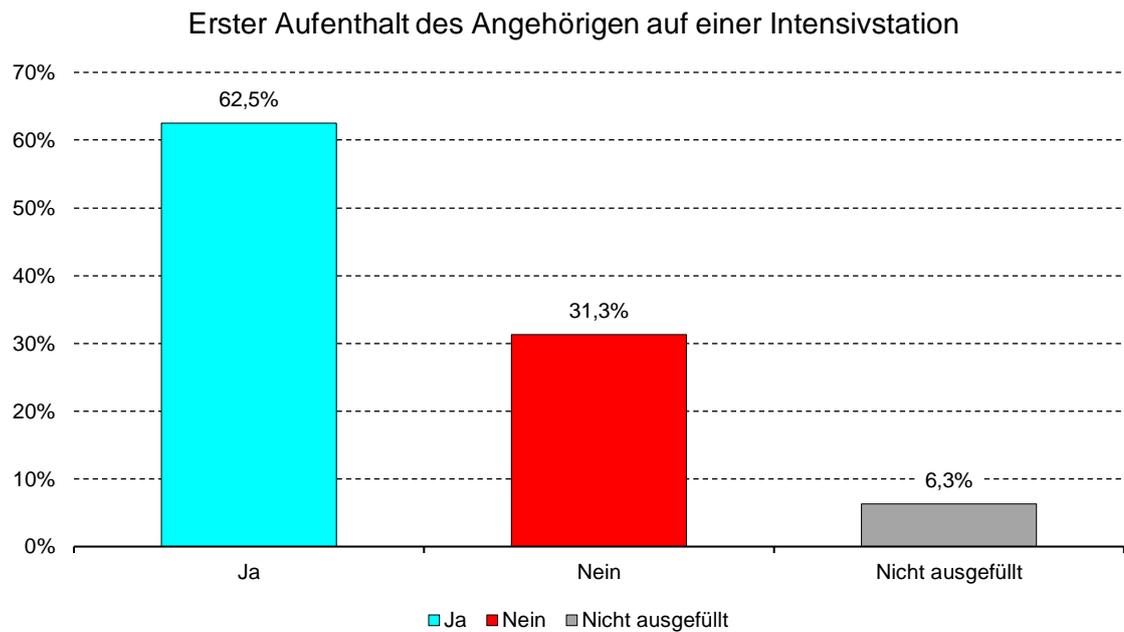


Abbildung 4-46: Balkendiagramm zur Darstellung der ersten bzw. wiederholten Erfahrung mit Intensivmedizin für die befragten Angehörigen der behandelten ARDS-Patienten ($n = 16$).

4.9 Langfristige Ergebnisparameter der Angehörigen

4.9.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36

4.9.1.1 Summenscores

Die Werte des Summenscores sind nicht normalverteilt. In sieben der acht Dimensionen erreichen Angehörige signifikant geringere Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hierbei handelt es sich um die Dimensionen *körperliche Funktionsfähigkeit* ($p \leq 0,001$), *körperliche Rollenfunktion* ($p \leq 0,001$), *Vitalität* ($p \leq 0,001$), *körperliche Schmerzen* ($p \leq 0,001$), *soziale Funktionsfähigkeit* ($p = 0,031$), *emotionale Rollenfunktion* ($p \leq 0,001$) und *psychisches Wohlbefinden* ($p = 0,017$). Als Kontrollgruppe diente wiederum die im Buch „SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisung“ (Bullinger & Kirchberger, 1998) enthaltene Normstichprobe (siehe Kontrollgruppe ARDS-Patienten). Die Summenscores wurden aus 14 bzw. 15 (für *soziale Funktionsfähigkeit* und *körperliche Schmerzen*) gültigen Fragebögen errechnet.

Zur Berechnung der standardisierten Summenscores der körperlichen und psychischen Gesundheit dienten 12 Fragebögen, in denen alle Items vollständig beantwortet wurden. Sowohl für den *körperlichen Summenscore* ($p = 0,007$) als auch für den *psychischen Summenscore* ($p = 0,008$) lässt sich ein signifikant schlechteres Ergebnis der Angehörigen im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (s. Tabelle 4-14, Abbildung 4-47 und Abbildung 4-48).

Dimensionen des SF-36	Median	25. Perz.	75. Perz.	n	Median Normpop.	n	p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit	93	88	100	14	100	918	$\leq 0,001$
Körperliche Rollenfunktion	100	25	100	14	100	916	$\leq 0,001$
Allg. Gesundheitswahrnehmung	77	53	87	14	82	918	n. sign.
Vitalität	55	49	65	14	75	914	$\leq 0,001$
Körperliche Schmerzen	84	62	100	15	100	917	$\leq 0,001$
Soziale Funktionsfähigkeit	100	75	100	15	100	918	$= 0,031$
Emotionale Rollenfunktion	67	58	100	14	100	915	$\leq 0,001$
Psychisches Wohlbefinden	68	53	84	14	80	916	$= 0,017$
Körperlicher Summenscore	53	45	57	12	57	912	$= 0,007$
Psychischer Summenscore	49	39	54	12	54	912	$= 0,008$

Tabelle 4-14: Errechnete Summenscores der einzelnen Dimensionen sowie des körperlichen und psychischen Summenscores der Angehörigen. Abzulesen ist jeweils der Median, das 25. und das 75. Perzentil. Der p-Wert zeigt an, dass sowohl ein signifikanter Unterschied für sieben der acht Dimensionen als auch für die beiden standardisierten Summenscores zwischen der Kontrollgruppe und den Angehörigen besteht.

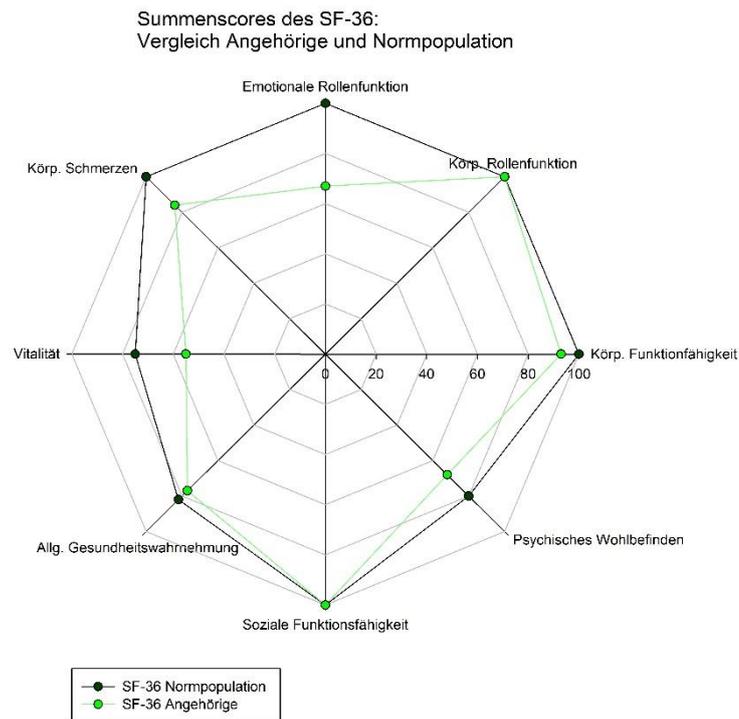


Abbildung 4-47: Spinnendiagramm zur Veranschaulichung der von den Angehörigen erreichten Summenscores für die einzelnen Dimensionen im Vergleich zur Normpopulation. Mit Ausnahme der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung sind die Werte signifikant schlechter als die der Vergleichsgruppe. Die Angehörigen sind grün ($n = 14$ bzw. $n = 15$), die Kontrollgruppe ist schwarz dargestellt ($n = 918$).

Vergleich körperlicher und psychischer Summenscore
Angehörige und Normpopulation

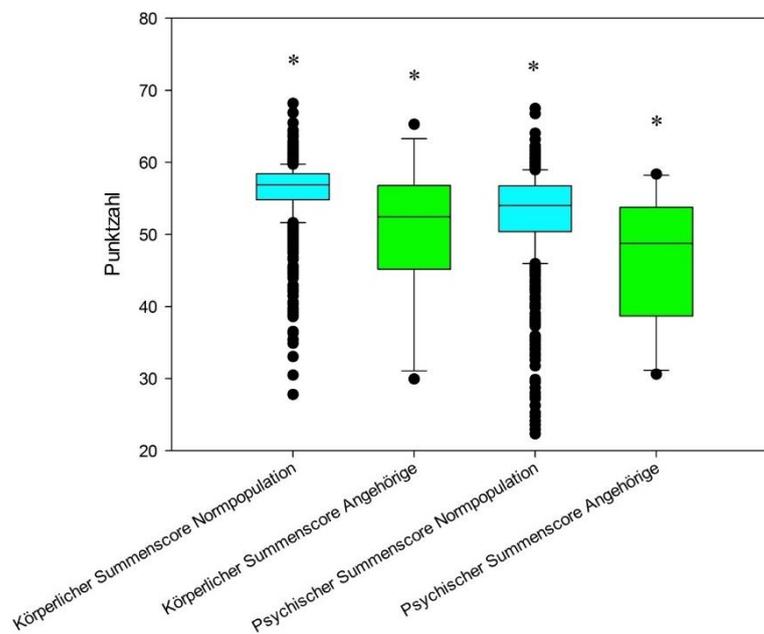


Abbildung 4-48: Darstellung der standardisierten Summenscores des SF-36 der Angehörigen ($n = 12$; grün eingefärbt) im Vergleich zur Normpopulation ($n = 912$; blau eingefärbt). Der Unterschied ist sowohl für den körperlichen Summenscore ($p = 0,007$) als auch für den psychischen Summenscore ($p = 0,008$) signifikant. Die Ausreißer sind in Form von Kreisen dargestellt, die Signifikanz wird durch die Sterne angezeigt.

4.9.1.2 Z-Werte

Die Z-Werte sind nicht normalverteilt, ausgenommen der Werte für *Vitalität* und *psychisches Wohlbefinden*. In den Bereichen *Vitalität*, *emotionale Rollenfunktion* und *psychisches Wohlbefinden* erreichen die Angehörigen negative Werte. Diese sprechen für eine geringere Lebensqualität im Vergleich zur Normpopulation. Die Werte der *körperlichen Funktionsfähigkeit*, *körperlichen Rollenfunktion*, *allgemeinen Gesundheitswahrnehmung*, *körperlichen Schmerzen* und *sozialen Funktionsfähigkeit* liegen über dem Referenzwert der Kontrollgruppe (s. Tabelle 4-15; Abbildung 4-49).

Z-Werte der Angehörigen	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	Gültige Fragebögen
Körperliche Funktionsfähigkeit	+ 0,35	+ 0,13	0,68	14
Körperliche Rollenfunktion	+ 0,56	- 1,66	0,56	14
Allg. Gesundheitswahrnehmung	+ 0,24	- 0,97	0,73	14
Vitalität	- 0,29	- 0,57	0,19	14
Körperliche Schmerzen	+ 0,36	- 0,57	1,04	15
Soziale Funktionsfähigkeit	+ 0,73	- 0,38	0,73	15
Emotionale Rollenfunktion	- 0,44	- 0,70	0,57	14
Psychisches Wohlbefinden	- 0,38	- 1,20	0,51	14

Tabelle 4-15: Z-Werte der befragten Angehörigen ($n = 14$ bzw. $n = 15$). Dargestellt ist jeweils der Median, das 25. und das 75. Perzentil für die entsprechende Dimension des SF-36 sowie die Anzahl der ausgewerteten Fragebögen.

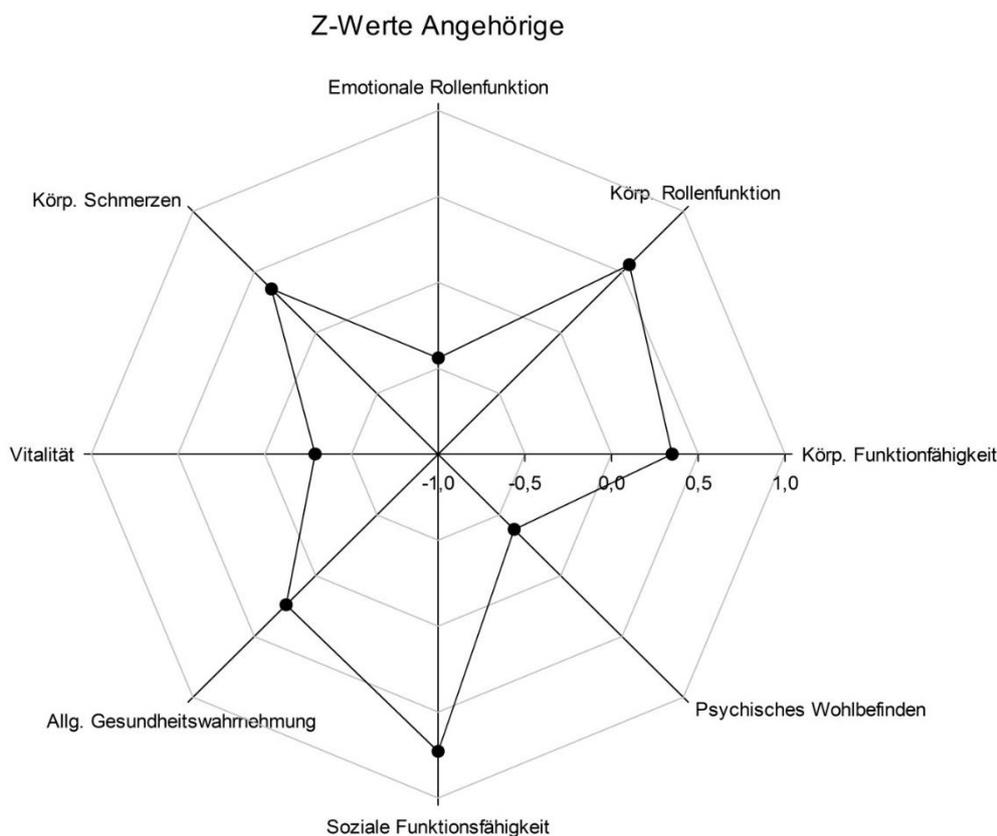


Abbildung 4-49: Spinnendiagramm zur Darstellung der medianen Z-Werte aller befragten Angehörigen ($n = 14$ bzw. $n = 15$). Werte größer Null sprechen für eine höhere Zufriedenheit als in der Normpopulation. Negative Werte zeigen eine geringere Zufriedenheit in der entsprechenden Dimension an.

4.9.2 Lebenszufriedenheit

Nur 9 der 16 Teilnehmer beantworteten den Fragebogen vollständig. Daraus ergibt sich ein medianer Summenscore von 142 Punkten. Das 25. Perzentil liegt bei 115 Punkten, das 75. Perzentil bei 175 Punkten. Die Werte des Summenscores sind nicht normalverteilt.

4.9.3 Psychische Belastungsfolgen durch den Intensivaufenthalt des Patienten

Alle 16 Studienteilnehmer haben den *IES-r* Fragebogen ausgefüllt, vier jedoch nicht vollständig, sodass nur 12 Bögen verwertbar waren. Bei zwei Angehörigen muss der Verdacht auf eine PTSD gestellt werden. Dies entspricht einem Anteil von 12,5 % aller Teilnehmer und einem Anteil von 16,7 % aller verwertbaren Bögen (s. Tabelle 4-16).

Verdachtsdiagnose PTSD laut Impact of Event Skala- revidierte Version	Anz. Angehörige	% aller Teilnehmer	Gültige %
Nein	10	62,5 %	83,3 %
Ja	2	12,5 %	16,7 %
Unvollständige Bögen	4	25,0 %	

Tabelle 4-16: Ergebnis des *IES-r* Fragebogens der Angehörigen ($n = 12$).

4.9.4 Traumatische Erinnerungen an die Intensivbehandlung des Patienten

Der für Angehörige veränderte Teil A des PTSD Fragebogens wurde von allen 16 Teilnehmern beantwortet. Alle erinnern sich an das Gefühl der Sorge, gefolgt von dem Gefühl der Angst, welches bei 87,5 % der Befragten präsent ist. 68,8 % fühlten sich hilflos und 18,8 % gaben an Alpträume gehabt zu haben. Drei Angehörige nahmen keine Stellung zur Kategorie Alpträume (s. Abbildung 4-50).

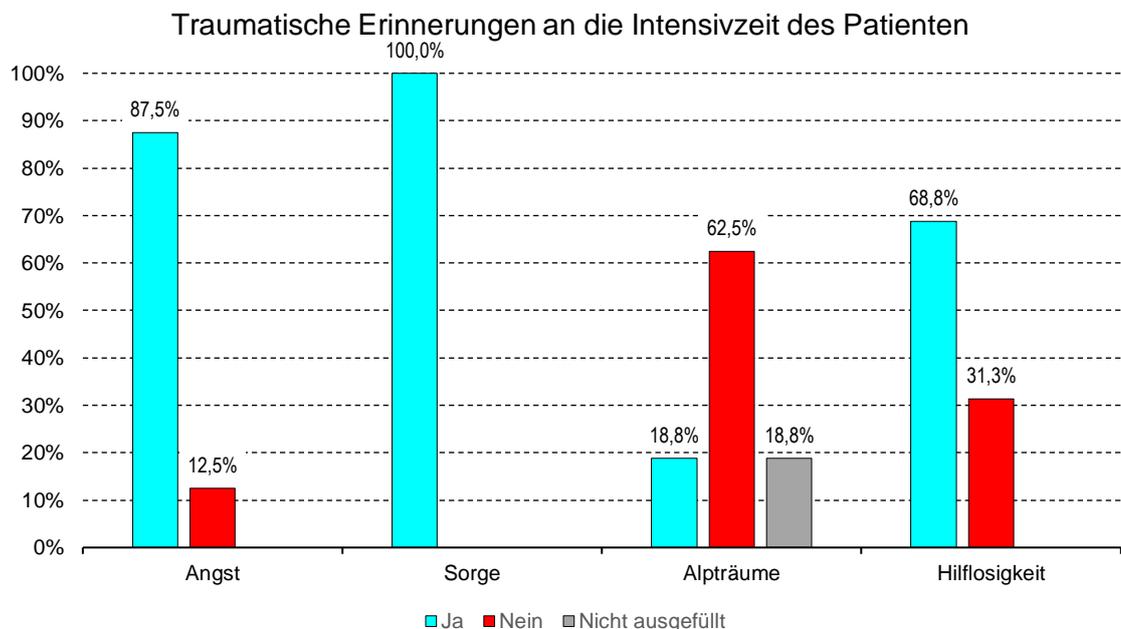


Abbildung 4-50: Balkendiagramm zur Darstellung traumatischer Erfahrungen der Angehörigen durch die Intensivbehandlung des Patienten ($n = 16$). Blau dargestellt ist die Erinnerung an die gefragte Kategorie. Rot eingezeichnet sind alle Angehörigen, die sich nicht an das Gefühl erinnern. Nicht ausgefüllte Felder sind grau dargestellt.

4.9.5 Posttraumatische Belastungsstörung

15 der 16 Studienteilnehmer beantworteten den *PTSS-10* Fragebogen vollständig. Die errechneten Summenscores sind nicht normalverteilt. Der mediane Wert liegt bei 27 Punkten, das 25. Perzentil bei 16 Punkten und das 75. Perzentil bei 34 Punkten. Der höchste Summenscore erreicht 48 Punkte, der niedrigste 13 Punkte.

Bei einer Punktzahl von über 35 kann der Verdacht einer PTSD gestellt werden. Dies ist bei zwei Angehörigen der Fall und entspricht damit einem Anteil von 13,3 % aller Teilnehmer.

5 Diskussion

Die im Studienkollektiv zunehmende Schwere des ARDS geht einher mit rückläufigen Letalitätsraten auf Intensivstation, Verkürzung der Behandlungs- und Beatmungsdauer aber einem unverändert schlechten psychischen Outcome. Der intensivmedizinische Fortschritt, unterstützt durch die andauernde Evaluation von Behandlungsalgorithmen und zahlreichen klinischen Studien weltweit, ist nicht von der Hand zu weisen. Doch so viel sich in Bezug auf die Akuttherapie auch getan hat, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychischen Belastungsfolgen nach dieser lebensbedrohlichen Erkrankung finden im klinischen Alltag noch immer kaum Beachtung. Als Outcome Parameter dienen kurzfristige Parameter. Dabei ist bekannt, dass ARDS-Überlebende unter einer signifikant geringeren Lebensqualität leiden.

Die aktuelle Forschung beschäftigt sich mit der Frage, ob bestimmte Medikamente oder klinische Ergebnisparameter die Traumatisierung während der Intensivtherapie verstärken bzw. protektiv wirken. Diese Art von Erkenntnissen könnte bereits in der Akuttherapie zu einer Verbesserung der langfristigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität beitragen. Einige dieser Forschungsergebnisse lassen sich in der vorliegenden Arbeit bestätigen.

5.1 Mortalität und klinische Parameter

Die Mortalitätsrate von im Durchschnitt 34,2 % im Studienkollektiv liegt im unteren Bereich der in der Literatur zu findenden Raten. Bei den zwischen 2005 und 2013 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten liegt der mediane Oxygenierungsindex bei 90 mmHg. Dies spricht laut Berlin Definition für ein schweres ARDS, welches entsprechend der ARDS-Definition Task Force mit Mortalitätsraten von 45 % einhergeht (The ARDS Definition Task Force, et al., 2012). Eine retrospektive Studie der Universität Islands kommt auf ähnlich niedrige Mortalitätsraten mit 30 % auf Intensivstation verstorbenen ARDS-Patienten (Gunnarsson, et al., 2013). Weitere Ergebnisse in der Literatur entsprechen den Mortalitätsraten der ARDS-Definition Task Force (The ARDS Definition Task Force, et al., 2012); (Santa Cruz, et al., 2015); (Schmidt, et al., 2013); (Villar, et al., 2011); (Ferguson, et al., 2007); (Brun-Buisson, et al., 2004); (Esteban, et al., 2002); (Herridge, 2002).

Studie/Autor	Mortalitätsrate	Vergleichbarkeit zum Studienkollektiv und Studiencharakteristika
(Santa Cruz, et al., 2015)	38,0 %	Vergleichbare Patientenzahl und Behandlungszeitraum (93 Patienten von 2005-2012 in Argentinien)
(Gunnarsson, et al., 2013)	30,0 % (ICU)	Island, Behandlungszeitraum 2004-2008
(Schmidt, et al., 2013)	40,0 %	Französische Multicenter-Studie, vergleichbare Patientenzahl (140) und Behandlungszeitraum (2008-2012) mit ausschließlich ECMO-Therapie, bei geringerem medianen Horovitz-Index (53 mmHg) und geringerem medianen Alter (37 Jahre)
ALIEN-Studie (Villar, et al., 2011)	42,7 % (ICU), 47,8 % (KH)	Prospektive spanische Studie (2008-2009) zur Evaluation lungenprotektiver Beatmung
(Ferguson, et al., 2007)	41,1 % (ICU), 45,5 % (KH)	Prospektive spanische Studie mit vergleichbarem Horovitz-Index (98 mmHg)
ALIVE-Studie (Brun-Buisson, et al., 2004)	49,0 % (ICU), 58,0 % (KH)	Großangelegte prospektive Studie hoher Qualität (78 ICU aus 10 europäischen Ländern)
(Esteban, et al., 2002)	52,0 %	Internationale Studie zur Evaluation mechanischer Ventilation
(Herridge, 2002)	40,0 %	Kanadische Studie mit niedrigerem APACHE II Score, mehr beatmungspflichtigen Tagen und in etwa der gleichen Verweildauer auf Intensivstation im Vergleich zu ARDS Patienten des KUM

Tabelle 5-1: Mortalitätsraten internationaler Studien im Vergleich zu den zwischen 2005 und 2013 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten

Die zwischen 1995 und 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten haben eine für das Krankheitsbild ebenso geringe Mortalitätsrate von durchschnittlich 34,8 % und einen medianen Oxygenierungsindex von 94 mmHg. Diese Werte sind vergleichbar mit denen des Studienkollektivs. Weitere Fortschritte in Bezug auf die primäre Mortalität wurden zentrumsintern nicht erreicht. Dennoch muss angemerkt werden, dass die Ergebnisse der ARDS-Therapie noch immer mit zu den besten im internationalen Vergleich zählen. Zudem sind die zwischen 2005 und 2013 behandelten ARDS-Patienten signifikant älter ($p \leq 0,001$) und der APACHE II Score ist signifikant höher ($p = 0,001$). Dies bedeutet die Patienten des Studienkollektivs sind schwerer erkrankt als in den Vorjahren. Ein höherer APACHE II Score ist nachweislich mit einer höheren ARDS-Mortalität assoziiert (Villar, et al., 2011); (Cooke, et al., 2008); (Moran, et al., 2004). Zudem geht ein höheres Erkrankungsalter mit einer signifikant höheren Letalität einher (Villar, et al., 2011); (Cooke, et al., 2008); (Gong, et al., 2005); (Rubenfeld, et al., 2005); (Brun-Buisson, et al., 2004); (Zilberberg & Epstein, 1998). Von 1995 bis 2004 wurden ARDS-Patienten noch signifikant länger behandelt ($p \leq 0,001$) und beatmet ($p \leq 0,001$) bis sie die Intensivstation verlassen konnten.

5.2 Lungenersatzverfahren

Von 2005 bis 2013 werden mit 41,9% deutlich mehr Patienten mittels Lungenersatzverfahren, vorrangig der ECMO, behandelt. In den Vorjahren 1995 bis 2004 machen diese nur einen Anteil von 14,4 % aller in der Klinik für Anästhesiologie des KUM Behandelten aus. Dies liegt zum einen an den stetigen Neuerungen in der Technologie selbst, zum anderen auch an der zunehmenden klinischen Erfahrung mit den Verfahren (Combes, et al., 2012); (Hecker, et al., 2012); (MacLaren, et al., 2012). Ein weiterer Aspekt für die Zunahme der ECMO-Therapie im Studienkollektiv könnte die H1N1 Pandemie im Studienzeitraum darstellen. Es erkrankten insbesondere jüngere, gesunde Patienten, verglichen mit dem Standard Risikokollektiv für Grippeerkrankungen (Jaber, et al., 2010). Einige Studien konnten belegen, dass jüngere Patienten eher von einer ECMO-Therapie profitieren können (Chiu, et al., 2015); (Pham, et al., 2013); (Brogan, et al., 2009); (Hemmila, et al., 2004). Außerdem verbessert ein früher Einsatz der ECMO, mit möglichst kurzzeitiger, vorheriger, maschineller Beatmungstherapie das Outcome deutlich (Chiu, et al., 2015); (Schmidt, et al., 2013); (Brogan, et al., 2009); (Hemmila, et al., 2004). Diese beiden Aspekte könnten einen vermehrten Einsatz bei jungen, ansonsten gesunden H1N1-Patienten erklären (Jaber, et al., 2010). Noch immer gilt die ECMO als Rescue-Verfahren, das erst nach dem Ausschöpfen aller konservativen Therapieoptionen angewendet werden sollte (Ng, et al., 2014). Lediglich für eine lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina konnte bis dato ein signifikanter Vorteil gezeigt werden (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000). Das Gesamtüberleben ist signifikant höher und die Anzahl beatmungspflichtiger Tage ebenso wie die Anzahl der Tage unter Organversagen geringer (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000). Die ECMO-Therapie ist spezialisierten Zentren beispielsweise dem KUM vorbehalten (Müller, et al., 2014); (Hecker, et al., 2012). Im Studienkollektiv zeigt sich, dass der mithilfe von Lungenersatzverfahren behandelte Anteil unter den Verstorbenen mit 59,9 % deutlich höher liegt als der unter den Überlebenden mit 30,4 %. Dies ist mit den in der Literatur zu findenden Empfehlungen vereinbar. Helfen konservative Therapiemethoden nicht weiter, ist die Erkrankung meist schwerer und ein Versterben des Patienten wahrscheinlicher.

Eine retrospektive Studie aus Taiwan analysiert 65 zwischen Mai 2006 und Dezember 2012 ausschließlich mittels ECMO behandelte ARDS-Patienten. Die 31 Überlebenden waren im Schnitt 41 Jahre alt und an der schweren Form des ARDS erkrankt (s. Berlin Definition (The ARDS Definition Task Force, et al., 2012)). Ihr Oxygenierungsindex lag bei 57 mmHg und sie hatten einen medianen APACHE II Score von 21 Punkten sowie einen SOFA Score von 10 Punkten (Chiu, et al., 2015). Dies ist in etwa mit unserem Studienkollektiv vergleichbar, mit dem Unterschied, dass diese nicht alle mithilfe der

ECMO behandelt wurden. Das Outcome unter ECMO-Therapie ist umso besser, je jünger die Patienten sind, je geringer APACHE II-, SOFA- und MODE-Score ist, je weniger Tage maschineller Beatmung der ECMO-Therapie vorangegangen sind und vor allem dann, wenn kein zusätzliches extrapulmonales Organversagen vorliegt (Chiu, et al., 2015). Die Letalität im taiwanesischen ECMO-Studienkollektiv liegt bei 52,3 % und ist damit zum einen höher als die Letalität der in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten Patienten und zum anderen höher als die Letalität der von der ARDS-Definition Task-Force ermittelten Mortalitätsrate von 45 % für schweres ARDS (The ARDS Definition Task Force, et al., 2012). Über die Langzeitergebnisse unter ECMO-Therapie gibt die Studie keine Auskunft.

Nach wie vor fehlen prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien, die die Überlegenheit der ECMO-Therapie zeigen (Müller, et al., 2014); (Hecker, et al., 2012); (Brodie & Bacchetta, 2011); (Brogan, et al., 2009); (Morris, et al., 1994). Insbesondere in Bezug auf langfristige Ergebnisparameter wie beispielsweise die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist die Studienlage unbefriedigend. Es existiert lediglich eine französische Multicenter-Studie, die verglichen mit unserem Studienkollektiv eine im Durchschnitt leicht höhere Mortalitätsrate und eine minimal bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bei ausschließlich mittels ECMO-Therapie behandelten Patienten vorweisen kann (Schmidt, et al., 2013). Einschränkend muss gesagt werden, dass dieses Studienkollektiv besonders viele H1N1-Patienten einschließt (Schmidt, et al., 2013), die aus oben genannten Gründen vergleichsweise stark von einer frühen ECMO-Therapie profitieren.

Die für diese Arbeit zusätzlich geplante Evaluation langfristiger Ergebnisparameter von ECMO- und Nicht-ECMO-Patienten lässt aufgrund der geringen Teilnehmerzahl der ECMO-Patienten keine repräsentativen Aussagen zu.

Eine Nachuntersuchung der REVA-Study Group analysierte das Outcome von 37 H1N1-induzierten ARDS-Patienten ein Jahr nach Erkrankung. Es ließ sich eine signifikant schlechtere Lebensqualität als in der alters- und geschlechtsspezifischen Kontrollgruppe feststellen, jedoch waren keine Unterschiede zwischen der ECLA- und non-ECLA Gruppe zu detektieren (Luyt, et al., 2012). Auch das Risiko einer PTSD-Erkrankung sowie der Anteil der Patienten mit Angst oder Depression unterschied sich für die beiden Gruppen nicht signifikant (Luyt, et al., 2012). Ähnliche, großangelegte Studien, die sich nicht ausschließlich auf H1N1-induziertes ARDS beschränken, sind nötig, um eine klare Aussage über die Langzeitergebnisse unter Lungenersatzverfahren treffen zu können.

5.3 Langfristige Ergebnisparameter der zwischen 2005 und 2013 behandelten ARDS- Patienten

5.3.1 Klinische Parameter und PTSD

Erwähnenswert ist, dass bezüglich der klinischen Parameter kein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Patienten, die an der Befragung teilgenommen haben und denen, die nicht teilgenommen haben. Das bedeutet, dass sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit möglicherweise auf alle zwischen 2005 und 2013 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten übertragen lassen.

Mittels des *PTSS-10* Summenscores konnte bei 28,2 % der Studienteilnehmer der Verdacht auf eine PTSD gestellt werden. Dies liegt deutlich über den Ergebnissen des *IES-r*, anhand dessen nur von 15,0 % wahrscheinlich erkrankten Patienten auszugehen ist. Der Unterschied ist teilweise durch die geringere Anzahl teilnehmender Patienten zu erklären. Der *IES-r* ist so konzipiert, dass zunächst in einem Freitextfeld ein Vorfall eingetragen werden muss, der die Grundlage für alle weiteren Fragen darstellt. Vielen Patienten war nicht klar, was für ein Vorfall in das Freitextfeld eingetragen werden sollte. Dies führte dazu, dass der komplette Fragebogen nicht ausgefüllt wurde. Für die zukünftige Verwendung dieses Screening-Instruments ist ein vorheriges Ausfüllen des Freitextfelds

zu empfehlen. Bei beiden Screening-Instrumenten handelt es sich um für Intensivpatienten validierte Fragebögen (Bienvenu, et al., 2013); (Stoll, et al., 1999). Der *PTSS-10* Fragebogen ist so konzipiert, dass eher falsch positive als falsch negative Ergebnisse erzielt werden (Stoll C. 1999). Eine signifikante Korrelation der beiden verwendeten Fragebögen ließ sich dennoch zeigen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der wahrscheinliche Anteil betroffener ARDS-Patienten im Studienkollektiv zwischen 15,0 % und 28,2 % liegt.

In den Jahren 1995 bis 2004 muss bei 26,7 % aller Studienteilnehmer (erhoben ausschließlich mittels *PTSS-10*) von einer wahrscheinlichen Erkrankung ausgegangen werden. Dies stützt die These, dass sich der klinische Fortschritt der letzten Jahre bis dato nicht auf die psychische Gesundheit übertragen hat.

Auch im Lebenszufriedenheitsfragebogen konnte 2005 bis 2013 keine signifikante Verbesserung verglichen mit den von 1995 bis 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten Patienten gezeigt werden.

Die Analyse der klinischen Parameter in den Subgruppen mit und ohne Risiko einer PTSD-Erkrankung zeigt signifikante Unterschiede für die Subgruppen gemäß *PTSS-10* für die Behandlungsdauer (in Tagen), die invasive Beatmungsdauer insgesamt und in der Klinik für Anästhesiologie des KUM (in Tagen) sowie für den APACHE II Score bei Aufnahme. Für die Subgruppenunterteilung gemäß den Ergebnissen des *IES-r* ergeben sich signifikante Unterschiede für ARDS-Überlebende mit und ohne wahrscheinlicher PTSD für den APACHE II Score und für den SAPS II Score bei Aufnahme.

Ein signifikanter Unterschied in der Behandlungsdauer zwischen Patienten mit und ohne wahrscheinlicher PTSD (Kapfhammer, et al., 2004) sowie eine Identifikation der maschinellen Beatmungsdauer als Risikofaktor für eine PTSD (Wade, et al., 2013), (Cuthbertson, et al., 2004) konnte auch in anderen Studien gezeigt werden. Für die Schwere der Erkrankung initial ist dies nicht vorbeschrieben (Wade, et al., 2013); (Wade, et al., 2012); (Davydow, et al., 2008).

Dies impliziert die Schlussfolgerung, dass die Schwere der Erkrankung, repräsentiert durch die Scores bei Aufnahme mit der Entwicklung einer PTSD zusammenhängen könnte. Schwerer erkrankte Patienten erfahren häufig eine längere intensivmedizinische Behandlung und eine längere maschinelle Beatmungszeit, was das Risiko für eine PTSD nachweislich erhöht (Wade, et al., 2013); (Cuthbertson, et al., 2004); (Kapfhammer, et al., 2004).

Interessant ist der Zusammenhang zwischen der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens auf Intensivstation und dem Risiko an einer PTSD zu erkranken. Sowohl für den *PTSS-10* als auch für den *IES-r* lässt sich bei Patienten mit wahrscheinlicher Erkrankung signifikant häufiger ein Nierenversagen feststellen als bei ARDS-Überlebenden ohne wahrscheinlicher PTSD. Dies lässt sich möglicherweise auf die zusätzliche Invasivität, die die Behandlung dieses Krankheitsbildes erfordert, zurückführen. Für die Dauer der maschinellen Beatmungstherapie konnte selbiger Zusammenhang mit einer möglichen PTSD bereits mehrfach gezeigt werden (Wade, et al., 2013); (Cuthbertson, et al., 2004). Eine prospektive Kohortenstudie konnte die Anzahl notwendig gewordener Organunterstützungsverfahren und den Therapeutic-Intervention-Scoring-System- (TISS-) Score (die Höhe des Scores reflektiert die notwendig gewordenen intensivmedizinischen Therapiemaßnahmen) als signifikante Risikofaktoren für die Erkrankung an einer PTSD identifizieren (Wade, et al., 2012). Ähnliche Zusammenhänge zwischen wahrscheinlicher PTSD und ECMO-Therapie werden aufgrund deren Invasivität vermutet, konnten aber durch die aktuellen Forschungen noch nicht belegt werden.

Für das akute Leberversagen ist kein signifikanter Zusammenhang zu einer möglichen PTSD im Follow-up zu erkennen. Das Leberversagen ist eine lebensbedrohliche Komplikation bei ARDS-Patienten, die in den Scores bezüglich der Schwere der Erkrankung

berücksichtigt wird und die Überlebenschancen eines ARDS-Patienten deutlich verschlechtert. Allerdings hatte das akute Leberversagen in unserem Studienkollektiv keine weiteren invasiven Behandlungsmaßnahmen zur Folge. Dies untermauert die These, dass invasive Behandlungsverfahren die Traumatisierung von ARDS-Patienten erhöhen könnten und damit das Risiko für eine PTSD steigern.

5.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es ist bereits seit Jahren bekannt, dass ARDS-Überlebende unter einer signifikant schlechteren Lebensqualität leiden (Briegel, et al., 2013); (Dowdy, et al., 2006); (Hopkins, et al., 2005); (Herridge, et al., 2003); (Davidson, et al., 1999); (Schelling, et al., 1998). Untersuchungen dieser Studie können dies erneut bestätigen. In allen acht Dimensionen des SF-36 werden im Vergleich zur gesunden Normpopulation signifikant niedrigere Ergebnisse erzielt. Besonders groß sind die Einbußen in *körperlicher Rollenfunktion*, *allgemeiner Gesundheitswahrnehmung* und *Vitalität*. Auch dies ist mit vorherigen Studien konform (Briegel, et al., 2013); (Dowdy, et al., 2006).

Verglichen mit den Ergebnissen der zwischen 1995 und 2004 behandelten ARDS-Patienten ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Dimensionen des SF-36. Dies zeigt erneut, dass im Bereich der langfristigen Ergebnisparameter in den letzten Jahren keine Verbesserung erreicht wurde.

Eine Metaanalyse, die die Ergebnisse des SF-36 im zeitlichen Verlauf evaluiert, kommt zu dem Ergebnis, dass nach einem Zeitraum von über sechs Monaten nach Entlassung so gut wie keine Verbesserung in den einzelnen Dimensionen mehr zu erreichen ist (nur eine von sechs ausgewählten Studien konnte dies bisher zeigen (Dowdy, et al., 2006)). Für die Auswahl des Studienkollektivs wurde deshalb ein Mindestabstand von sechs Monaten von Entlassung zu Befragung festgesetzt. Folglich stellt der im Studienkollektiv vorhandene unterschiedliche Abstand von Befragung zu Erkrankung für die Auswertung des SF-36 eine geringere Beeinträchtigung der Ergebnisse dar.

Bezüglich der Z-Werte fällt auf, dass nur in sieben der acht Kategorien negative Werte ermittelt wurden. Negative Werte bedeuten in dem Fall eine geringere Lebensqualität, als die der Normpopulation. In der Dimension *emotionale Rollenfunktion* erreichen ARDS-Überlebende einen positiven Wert und damit eine höhere Lebenszufriedenheit im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis für die *emotionale Rollenfunktion* ist in der Literatur ebenfalls vorbeschrieben (Herridge, et al., 2003).

Der Vergleich der beiden Subgruppen ARDS-Überlebender mit und ohne wahrscheinlicher PTSD, (basierend auf den Ergebnissen des *PTSS-10*- bzw. des *IES-r* Fragebogens), ergab schlechtere Werte für alle Dimensionen sowie für den *körperlichen* und *psychischen Summenscore* für die Subgruppe mit hohem Risiko für eine PTSD-Erkrankung. Signifikant schlechtere Ergebnisse sind für die einzelnen Dimensionen des SF-36 in der Subgruppenunterteilung nach *PTSS-10* bei sechs von acht Dimensionen und beim *psychischen Summenscore* festzustellen. Die Subgruppenunterteilung gemäß den Ergebnissen des *IES-r* Fragebogens liefert signifikante Ergebnisse für nur vier von acht Kategorien (s. Tabelle 5-2). Diese Unterschiede lassen sich auf die geringe Teilnehmeranzahl beim *IES-r* zurückführen.

Selbiges Ergebnis lässt sich auch für die Z-Werte feststellen. Patienten mit Verdacht auf eine PTSD (laut *PTSS-10* bzw. *IES-r*) erzielen negative Z-Werte in allen Dimensionen, was eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Normbevölkerung bedeutet.

	PTSD (laut PTSS-10)	PTSD (laut IES-r)
Signifikant schlechtere Summenscores in den einzelnen Dimensionen, als ARDS-Überlebende ohne wahrscheinliche PTSD	Körperliche Rollenfunktion	Körperliche Rollenfunktion
	Körperliche Schmerzen	Körperliche Schmerzen
	Emotionale Rollenfunktion	Emotionale Rollenfunktion
	Psychisches Wohlbefinden	Psychisches Wohlbefinden
	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	
	Vitalität	
	Psychischer Summenscore	
negative Z-Werte	Alle acht Dimensionen	Alle acht Dimensionen

Tabelle 5-2: Signifikant schlechtere Ergebnisse ARDS-Überlebender mit Risiko einer PTSD-Erkrankung im Vergleich zu ARDS-Überlebenden ohne dieses Risiko.

Interessant ist das Ergebnis der Z-Werte der Subgruppe ARDS-Überlebender, die kein erhöhtes Risiko aufweisen an einer PTSD erkrankt zu sein (s. Tabelle 5-3). Für dieselben Dimensionen, in denen ARDS-Überlebende mit wahrscheinlicher PTSD signifikant schlechtere Ergebnisse erzielen als die Subgruppe ohne wahrscheinliche PTSD, erreichen diese gleichwertige oder sogar positive Z-Werte, was wiederum eine gleichwertige oder gar bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität als die Normbevölkerung bedeutet. Dies deckt sich mit vorbestehenden Studienergebnissen (Kapfhammer, et al., 2004).

	Keine PTSD (laut PTSS-10)	Keine PTSD (laut IES-r)
Positive Z-Werte (gleiche oder höhere Werte als Normbevölkerung)	Körperliche Schmerzen	Körperliche Rollenfunktion
	Körperliche Funktionsfähigkeit	Körperliche Schmerzen
	Psychisches Wohlbefinden	Körperliche Funktionsfähigkeit
	Emotionale Rollenfunktion	Emotionale Rollenfunktion
	Soziale Funktionsfähigkeit	

Tabelle 5-3: Gleiche oder bessere Z-Werte ARDS-Überlebender, bei denen eine Erkrankung an einer PTSD unwahrscheinlich ist, verglichen mit der Normpopulation.

5.3.3 Traumatische Erinnerungen und PTSD

Mit 75,6 % erinnern sich die meisten der Patienten an Alpträume, gefolgt von Angst (60,0 %), Atemnot (40,0 %) und Schmerzen (31,1 %). Vergleicht man dies mit den Daten der zwischen 1995 und 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten, lässt sich dieselbe Reihenfolge, mit annähernd derselben Häufigkeitsverteilung erkennen. Interessant ist der Rückgang der Erinnerung an das Erleiden von Schmerzen. Zwischen 2005 und 2013 geben 10 % weniger an, sich an Schmerzen zu erinnern, als es noch von 1995 bis 2004 der Fall war. Dies ist am ehesten auf eine effizientere Schmerztherapie zurückzuführen.

Seit 2005 ist der Einsatz von Fentanyl in der Klinik für Anästhesiologie des KUM deutlich zurückgegangen. Ab 2007 wurde es vollständig durch Sufentanil ersetzt. Sufentanil ist ein 10-fach potenteres Analgetikum als Fentanyl mit kürzerer Halbwertszeit, höherer hämodynamischer Stabilität des Patienten, geringerer Kumulationsgefahr sowie geringerer Atemdepression als bei anderen Opioiden. Die zudem stärker sedierende Wirkung qualifiziert Sufentanil als ideales Medikament für Intensivpatienten (Schäfer, 2011). Es gibt Hinweise darauf, dass eine frühe i.v. Behandlung mit Morphinen das Risiko einer PTSD-Erkrankung senkt (Melcer, et al., 2014). Auch wenn die Umrechnung von Fentanyl und Sufentanil auf eine Morphinäquivalenzdosis keine signifikanten Unterschiede für die beiden Behandlungszeiträume 1995 bis 2004 und 2005 bis 2013 ergibt, erinnern sich von 2005 bis 2013 insgesamt 11,1 % weniger an Schmerzen auf Intensivstation. Dies spricht für die effizientere Wirksamkeit von Sufentanil, da vergleichbare Morphindosen von Sufentanil und Fentanyl für Sufentanil eine geringere Erinnerung an Schmerzen zeigen.

Zwischen der Anzahl traumatischer Erinnerungen und der Höhe des *PTSS-10* Summenscores lässt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigen. Ab drei oder mehr traumatischen Erinnerungen ist ein signifikant höheres Risiko für eine PTSD festzustellen. Für den *IES-r* ist dieselbe Tendenz dieser Ergebnisse zu erkennen, jedoch lässt sich keine Signifikanz zeigen. Wie bereits oben (s. Kapitel 5.3.1) dargestellt, ist das zum Teil durch die geringere Anzahl teilnehmender Patienten zu erklären. Die Anzahl traumatischer Erinnerungen an die Intensivbehandlungszeit ist in der Literatur ein anerkannter Risikofaktor für die nachfolgende Entwicklung einer PTSD (Parker, et al., 2015); (Briegel, et al., 2013); (Wade, et al., 2013); (Davydow, et al., 2008); (Deja, et al., 2006); (Stoll, et al., 1999); (Schelling, et al., 1998) und konnte auch in der vorliegenden Arbeit erneut bestätigt werden.

5.3.4 Medikamentöse Therapie sowie lang- und kurzfristige Ergebnisparameter

Ob und inwieweit Sedativa, Analgetika und Glucocorticoide in die Gedächtnisbildung und vor allem in die Ausbildung traumatischer Erinnerung eingreifen, ist noch immer Gegenstand aktueller Forschung (Atsak, et al., 2015); (Hauer, et al., 2014); (Hauer, et al., 2011).

Die Patienten des Studienkollektivs, die sich an Alpträume auf Intensivstation erinnern, haben signifikant mehr Midazolam pro Behandlungstag erhalten als jene, die sich nicht erinnern. Midazolam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine, für die angenommen wird, dass sie über eine Reduktion der zentralen Monoaminaktivität die Ausbildung einer Depression begünstigen (Longo & Johnson, 2000). Benzodiazepine konnten in einer prospektiven Kohortenstudie als eine der stärksten Risikofaktoren für eine der Intensivbehandlung nachfolgende Depression detektiert werden (Wade, et al., 2012). Ebenso konnten sie als signifikanter Risikofaktor für die Erkrankung an einer PTSD erkannt werden (Parker, et al., 2015); (Wade, et al., 2013); (Davydow, et al., 2008).

Für die Menge an Hydrocortison zeigt sich selbiger Zusammenhang zu traumatischen Erinnerungen. Patienten des Studienkollektivs, die im Median höhere Dosen an Hydrocortison pro Behandlungstag erhalten haben, erinnern sich häufiger an Alpträume, Atemnot und Angst. Ein signifikanter Unterschied lässt sich aber nur für die Erinnerung an Alpträume nachweisen. Glucocorticoiden konnte ein Effekt in der Gedächtniskonsolidierung für traumatische Erfahrungen am Menschen nachgewiesen werden (Buchanan & Lovallo, 2001); (Andreano & Cahill, 2006). Dies wäre mit oben genannten Ergebnissen konform. Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse haben gezeigt, dass Glucocorticoide nicht allein auf Genomebene wirken, sondern zusätzlich über einen schnell wirksamen Signalweg verfügen, über den sie Einfluss auf Verhalten sowie Erinnerungskonsolidierung traumatischer Erfahrung nehmen (Atsak, et al., 2012b); (Dallman, 2005). Dieser Signalweg wird durch Endocannabinoiden reguliert (Atsak, et al., 2012a); (Evanston, et al., 2010); (Hill, et al., 2010). Durch eine Reihe von Studien gelang es ein Modell der durch Glucocorticoide induzierten, über das Endocannabinoidsystem vermittelten, Erinnerungskonsolidierung traumatischer Erfahrung aufzustellen (Campolongo, et al., 2009b); (Campolongo, et al., 2009a); (Hill & McEwen, 2009); (McGaugh & Roozendaal, 2009); (Mazzola, et al., 2009); (Cagiano, et al., 2002); (Cahill, et al., 2001); (McGaugh, et al., 1988). Demnach werden stressabhängig Glucocorticoide freigesetzt, die dann an membrangebundenen Glucocorticoidrezeptoren in der basolateralen Amygdala binden und eine über Guanosin-5'-triphosphat-bindendes (G-)Protein-gekoppelte Signalkaskade aktivieren (Atsak, et al., 2015); (Hauer, et al., 2011). Diese Signalkaskade fördert die Synthese von Endocannabinoiden, welche über eine Bindung an Cannabinoid-Rezeptoren 1 (CB1) die γ -Aminobuttersäure (GABA) Freisetzung hemmen (Atsak, et al., 2015); (Hauer, et al., 2011). Eine verminderte Freisetzung von GABA in der basolateralen Amygdala erhöht zum einen die Freisetzung von Norepinephrin aus der Präsynapse und fördert zum anderen die Empfindlichkeit der Neurone für den Prozess der Erinnerungs-

konsolidierung (Atsak, et al., 2015); (Hauer, et al., 2011). Über eine cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP)-abhängige Signalkaskade, die sowohl direkt über Glucocorticoide, als auch über Norepinephrin aktiviert wird, läuft der eigentliche Konsolidierungsprozess in den Pyramidalneuronen ab (Atsak, et al., 2015); (Hauer, et al., 2011). Gleichzeitig vermindern Glucocorticoide das Abrufen dieser Erinnerungen, was in Abhängigkeit von der Aktivität von Noradrenalin im Gehirn zu sein scheint (de Quervain, et al., 2007); (Roosendaal, et al., 2004); (de Quervain, et al., 1998). Ebenso wie bei der Erinnerungskonsolidierung handelt es sich beim Wiederabrufen traumatischer Erinnerung um einen von Glucocorticoiden vermittelten schnellwirksamen Signalweg (Schutsky, et al., 2011); (McReynolds, et al., 2010); (Roosendaal, et al., 2004); (Roosendaal, et al., 2003); (de Quervain, et al., 1998). Diese schnellwirksamen Effekte von Glucocorticoiden scheinen ebenfalls über das Endocannabinoidsystem übermittelt zu werden (Atsak, et al., 2012a). Dabei scheint das Endocannabinoidsystem dem noradrenergen System im Signalweg vorgeschaltet zu sein (Atsak, et al., 2012a). Die Aufschlüsselung der durch Glucocorticoide ausgelösten Signalkaskade, die das Abrufen traumatischer Erinnerung reduziert, zeigt neue Möglichkeiten an Behandlungsoptionen, nämlich an den Glucocorticoiden nachgeschalteten Signalmolekülen, auf (Atsak, et al., 2012a); (Fraser, 2009). Dies ist insbesondere für Patienten mit einer PTSD von Bedeutung, da sich diese Erkrankung durch wiederholte Flashbacks und Alpträume auszeichnet. Dem Wissen über die Beeinträchtigung des Abrufens traumatischer Erinnerung durch Glucocorticoide wurde in der vorliegenden Studie Rechenschaft getragen. Da Hydrocortison fast ausschließlich bei schwerer erkrankten Patienten zur Anwendung kommt (Dellinger, et al., 2013), wurde die Gesamtdosis an Hydrocortison pro Patient und Behandlungstag mit den Scores bei Aufnahme korreliert. Es zeigt sich eine Korrelation zwischen der Höhe der pro Tag und Patient erhaltenen Hydrocortisondosis und dem APACHE II Score. Dies deckt sich mit den anderen Ergebnissen dieser Studie. Patienten mit höherem APACHE II Score bei Aufnahme, längerer Behandlungs- und Beatmungsdauer haben ein signifikant höheres Risiko an einer PTSD zu erkranken. Die Anzahl der traumatischen Erinnerungen erhöht das Risiko eine PTSD zu entwickeln. Dies ist sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der Literatur eindeutig belegt (Parker, et al., 2015); (Briegel, et al., 2013); (Wade, et al., 2013); (Davydow, et al., 2008); (Deja, et al., 2006); (Schelling, et al., 1998). Auf der anderen Seite lässt sich kein signifikanter Unterschied der pro Patient und Tag erhaltenen Hydrocortisondosis zwischen den beiden Subgruppen mit und ohne PTSD – Risiko (weder für den *PTSS-10*, noch für den *IES-r*) nachweisen. Dies deckt sich mit prospektiven, kontrollierten Studien, in denen sogar weniger PTSD-Symptome in der Hydrocortisongruppe im Follow-up nachgewiesen werden konnten (Delahanty, et al., 2013); (Schelling, et al., 2004); (Schelling, et al., 2001); (Schelling, et al., 1999). Setzt man diese beiden Erkenntnisse miteinander in Verbindung, könnte man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wie folgt interpretieren: ARDS-Überlebende, die initial schwerer krank waren, dadurch länger behandelt und beatmet wurden und sich signifikant häufiger an Alpträume erinnern, hätten so per se ein erhöhtes Risiko eine PTSD im Follow-up zu entwickeln. De facto konnte aber kein erhöhtes PTSD – Risiko im Vergleich zur weniger schwer erkrankten Gruppe, die weniger Hydrocortison pro Patient und Behandlungstag erhalten hat, nachgewiesen werden. Dies könnte als Hinweis auf den protektiven Effekt der Hydrocortisontherapie interpretiert werden wie er auch in neueren Metaanalysen gefunden wurde (Sijbrandij, et al., 2015); (Amos, et al., 2014).

Die von 1995 bis 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Überlebenden erhielten signifikant höhere Dosen an Midazolam und Hydrocortison, als die zwischen 2005 und 2013 behandelten Patienten. Trotzdem erinnert sich in den beiden Zeiträumen ein gleichbleibender Prozentsatz an Alpträume. Obwohl die Patienten 1995 bis 2004 signifikant niedrigere APACHE II Scores bei Aufnahme aufwiesen, erhielten sie mehr Hydrocortison pro Patient und Behandlungstag. Ein Grund für die Reduktion der Hydrocortison Dosen im Patientenkollektiv mag die sich im Studienzeitraum geänderte Ansicht über den Nutzen von Hydrocortison bei ARDS- und Sepsis-Patienten sein, die letztlich 2012 in die Leitlinien (Dellinger, et al., 2013) aufgenommen wurde. Hierdurch

wurde eine Trennung der ARDS-Patienten vorgenommen, die eine Gabe von Hydrocortison nur an besonders schwer Erkrankte vorsieht und so die oben beschriebene Interpretation erst zulässt.

Für retrospektive Studien wie diese Arbeit ist selbstverständlich keine dieser Erkenntnisse eindeutig zu belegen, da zu viele Faktoren in die Gedächtniskonsolidierung hineinspielen. Die Dosis der Medikamente kann zu keinem Zeitpunkt isoliert betrachtet werden. Es muss immer auch die Schwere der Erkrankung bedacht werden, die häufiger eine längere Gabe in teils höheren Dosen mit sich bringt. Um diese wissenschaftlich sehr interessanten Erkenntnisse zu validieren, sind prospektiv randomisierte Kohortenstudien nötig, in denen ARDS-Patienten nach Schwere der Erkrankung, Behandlungs- und Beatmungsdauer, Alter, Geschlecht, Genetik und weiteren möglichen Einflussfaktoren auf die Ausbildung traumatischer Erinnerung gematched werden. Möglicherweise gelingt es eines Tages die Wirkung von Glucocorticoiden so zu nutzen, dass traumatische Erinnerungen und die damit einhergehende PTSD suffizient verhindert werden kann. Bei den in dieser Arbeit gezeigten Prävalenzen einer möglichen PTSD bei ARDS-Überlebenden wäre dies äußerst wünschenswert.

Der mittlerweile durch zahlreiche Studien aufgezeigte nephrotoxische Effekt von HAES bei septischen Patienten (Myburgh, et al., 2012); (Perner, et al., 2012); (Wiedermann, et al., 2010); (Brunkhorst, et al., 2008); (Schortgen, et al., 2001) hat zu einer deutlichen Abnahme bis hin zum vollständigen Fehlen der Verwendung von HAES in der Sepsistherapie geführt. Dies ist auch an den Ergebnissen des Studienkollektivs zu erkennen. Gleichzeitig steigt die Verwendung von Humanalbumin pro Patient und Behandlungstag an. Obwohl der Einsatz von HAES von 2010 bis 2012 gegen null geht, zeigt sich in diesen Jahren ein Peak des akuten Nierenversagens im Studienkollektiv. Überlegungen bezüglich der Ursache dieses massiven Anstiegs lässt an eine Korrelation mit der in diesem Zeitraum akuten H1N1-Pandemie denken, da bei H1N1-Patienten eine hohe Inzidenz von akutem Nierenversagen gefunden werden konnte (Bagshaw, et al., 2013); (Jung, et al., 2011); (Martin-Loeches, et al., 2011); (Pettila, et al., 2011); (Sood, et al., 2010). Dafür ließ sich in der vorliegenden Arbeit jedoch keine statistisch signifikante Korrelation errechnen. Das erhöhte Risiko für ein akutes Nierenversagen der zwischen 2010 und 2012 behandelten Patienten ist nicht eindeutig erklärbar. Insgesamt zeigen die Daten über die Jahre hinweg jedoch einen Rückgang des akuten Nierenversagens bei sinkender HAES Applikation, insbesondere verglichen mit der höchsten Anzahl an akutem Nierenversagen in der Klinik für Anästhesiologie des KUM in den Jahren 2002 bis 2004, bei damals deutlich höherer Applikation von HAES pro Patient und Behandlungstag (Briegel, et al., 2013); (Briegel, et al., 2011).

5.4 Ergebnisse der Angehörigenbefragung

Zusammenfassend für diese Studienphase kann gesagt werden, dass die Ergebnisse der Angehörigenbefragung weit hinter den Erwartungen zurückblieben. Die Teilnehmerzahlen waren extrem gering und alle Werte können demnach nur sehr eingeschränkt beurteilt werden. Basierend auf den geführten Telefonaten zeigte sich, dass die Angehörigen in den meisten Fällen weitaus stärker belastet und traumatisiert wirkten als die Patienten selbst. Die Ablehnung der Studienteilnahme war die Regel und die Telefonate teilweise sehr aufwühlend. Die Angehörigen zeigten sich größtenteils dankbar, reagierten aber sobald die Intensivbehandlungszeit zur Sprache kam fast immer reserviert und ablehnend. Bei den Teilnehmern handelt es sich somit um eine selektierte, weniger stark belastete Subgruppe der Angehörigen, die kein Vermeidungsverhalten zeigte. Dies ist selbstverständlich eine subjektive, nicht zu belegende Einschätzung, die aufgrund ihrer Deutlichkeit vor allem im Vergleich mit den Telefonaten mit ARDS-Überlebenden trotzdem Erwähnung finden sollte.

Alle Angehörigen erinnern sich an das Gefühl der Sorge, 88 % an Angst und 69 % an Hilflosigkeit. Bei 13 % ist sowohl anhand der Ergebnisse des *IES-r* als auch des *PTSS-*

10 Fragebogens von einer möglichen PTSD auszugehen. In sieben der acht Dimensionen (mit Ausnahme der *allgemeinen Gesundheitswahrnehmung*) sowie dem *körperlichen-* und *psychischen* *Summenscore* erreichen Angehörige signifikant schlechtere Werte als die Normbevölkerung.

Eine groß angelegte Angehörigenbefragung 90 Tage nach Entlassung oder Tod des Patienten auf Intensivstation ergab bei 31,3 % aller Befragten ein moderat bis hohes Risiko an einer PTSD erkrankt zu sein. Vergleichbar zu unserer Studie wurde das Risiko ebenfalls mittels IES-Fragebogen bestimmt (Azoulay, et al., 2005). Höhere Raten ließen sich in Untergruppen nachweisen, in denen Angehörige das Gefühl hatten auf Intensivstation unvollständig informiert worden zu sein (48,4 %) bzw. die gegebene Information nur schwer verstanden haben (53,3 %), (Azoulay, et al., 2005). Analog zu unserer Befragung konnte bei Patienten mit wahrscheinlicher PTSD eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität besonders für die der psychischen Gesundheit zugehörigen Dimensionen im SF-36 gezeigt werden (Azoulay, et al., 2005). Obwohl der Abstand von der Befragung zur Intensivbehandlungszeit in dieser Studie viel kürzer war und die Einwilligung bereits zeitnah zur absehbaren Entlassung bzw. dem Tod des Patienten eingeholt wurde, nahmen letztlich nur 62 % der Angehörigen an der Befragung teil (Azoulay, et al., 2005). Dies stützt die These, dass viele Angehörige nicht an diese Zeit zurückerinnert werden wollen und versuchen die Beschäftigung mit der Thematik durch eine Nichtteilnahme zu vermeiden.

Sorge und Angst sind den Angehörigen in solch einer schweren Zeit wohl kaum zu nehmen, aber eine Hilflosigkeit von fast 70 % im Studienkollektiv sollte zum Nachdenken anregen. Ärzte haben mittels Aufklärung und Empathie große Möglichkeiten das Gefühl der Hilflosigkeit zumindest zu mildern und können mit einer vollständigen Aufklärung das Risiko für eine PTSD eventuell senken (Azoulay, et al., 2005). Primäres Ziel einer Intensivstation ist es immer das medizinisch Möglichste zu tun. Hält man sich aber vor Augen wie weitreichend psychische Folgeerkrankungen auch für die körperliche Gesundheit und Lebensqualität nicht nur beim Patienten selbst, sondern auch bei deren Angehörigen sind, lohnt sich definitiv bereits in der Belastungsphase die bestmögliche Prävention. Sie sollte daher mit zum Standard einer Intensivstation gehören.

5.5 Limitationen der Studie

Prinzipiell gilt wie für alle retrospektiven Studien auch für die vorliegende Studie, dass darin gefundene Korrelationen nicht als kausal angesehen werden können. Die vorhandenen Zusammenhänge können lediglich Hinweise auf die Generierung von Hypothesen geben.

Limitierend ist eine fehlende Randomisierung des Studienkollektivs, weshalb von einem Selektionsbias ausgegangen werden muss. Zudem wurde die Untersuchung als Single-Center-Studie durchgeführt. Da alle Daten der Klinik für Anästhesiologie des KUM entstammen, ist eine externe Validität der Daten aufgrund zahlreicher, zentrumsinterner Einflussfaktoren nicht gegeben. Aus selbigem Grund eignet sich jedoch der Vergleich mit den Ergebnissen der zwischen 1995 und 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS Patienten. Die Studienplanung ist die gleiche und etwaige bereits damals vorhandene Planungs- und Durchführungsfehler bestehen in der aktuellen Studie fort. Änderungen in den Ergebnissen sind damit mit geringerer Wahrscheinlichkeit auf die Studienplanung bzw. die Durchführung zurückzuführen. Zudem erlaubt dieser Ansatz eine longitudinale Analyse.

Einschränkend ist der unterschiedliche zeitliche Faktor zwischen Behandlung und Befragung bei jedem einzelnen Studienteilnehmer. Es ist dadurch von zahlreichen möglichen Einflussfaktoren auszugehen. Explizit zu nennen sind sicherlich „recall bias“, welche sich durch eine möglicherweise verminderte Erinnerungsfähigkeit an traumatische

Erfahrung im Studienergebnis bemerkbar machen. Andererseits ist bekannt, dass traumatische Erfahrungen wegen deren hoher emotionaler Wertigkeit häufig über Jahrzehnte erinnert werden.

Das retrospektive Studiendesign birgt eine weitere Fehlerquelle. Da keine Befragung vor der Erkrankung stattgefunden hat sind die Ergebnisse der verwendeten Fragebögen nicht eindeutig auf das ARDS als Ursache zurückzuführen. So könnte bei jedem Einzelnen bereits vor der Erkrankung beispielsweise eine verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität bestanden haben. Die Studie von Kampfhammer et al. hat aus ebendiesem Grund mittels von Psychologen durchgeführten, strukturierten Interviews nach vorbestehenden traumatischen Erfahrungen gefragt, welche die DSM IV Definition eines Traumas erfüllten (Kampfhammer, et al., 2004). Bei keinem dieser ARDS-Überlebenden konnte ein solches Ereignis eruiert werden (Kampfhammer, et al., 2004). Dies lässt sich selbstverständlich nicht eins zu eins auf die vorliegende Arbeit übertragen. Es liefert jedoch den Hinweis, dass das ARDS wohl auch in dieser Studie in den meisten Fällen als das auslösende Trauma anzusehen ist. Zumal die Erkrankung in ihrer Schwere alle erforderlichen Kriterien gemäß DSM V erfüllt.

Obwohl die vorliegende Arbeit zahlreichen Einschränkungen unterliegt liefert sie wichtige Informationen für die Therapie und Nachsorge von Patienten mit ARDS. Der lange Studienzeitraum, die Konstanz im Studiendesign und der Studienbetreuung sowie die große Anzahl an erfassten Parametern macht die Arbeit zu einem Instrument um die Neuerungen der ARDS-Therapie und deren Umsetzung zentrumsintern im Vergleich zu den Vorjahren qualitativ zu bewerten. Zudem ermöglicht sie einen breiten Vergleich der wichtigsten Ergebnisparameter in der ARDS-Therapie unserer Klinik mit internationalen Ergebnissen und Standards. Die hohe Anzahl der in dieser Arbeit erfassten Werte ermöglicht eine umfassende Bewertung der ARDS-Therapie der letzten 10 Jahre.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt die Therapie des Acute Respiratory Distress Syndroms (ARDS) der Jahre 2005 bis 2013 durch die Klinik für Anästhesiologie des KUM umfassend darzulegen und mittels bestehender Daten aus den Vorjahren von 1995 bis 2004 sowie aktuellen Forschungsergebnissen und international vergleichbaren Studien zu evaluieren. Die Analyse bezieht kurzfristige, klinische Ergebnisparameter sowie langfristige Ergebnisparameter wie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Lebenszufriedenheit und dem Risiko an einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) zu erkranken, mit ein. Ein weiteres Augenmerk dieser Arbeit liegt auf der Evaluation einer möglichen Traumafolgestörung der nächsten Angehörigen, welche ein halbes Jahr nach Abschluss der Befragung ARDS-Überlebender nach selbigem Schema durchgeführt wurde.

Von den insgesamt 227 zwischen 2005 und 2013 durch die Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten konnten 112 ARDS-Überlebende in die Studie eingeschlossen werden. Die ausgewählten Patienten erfüllten sowohl die Kriterien der American European Consensus Conference (AECC) von 1994 (Bernard, et al., 1994) als auch die Berlin Definition von 2012 (The ARDS Definition Task Force, et al., 2012). 79 Patienten verstarben auf der anästhesiologischen Intensivstation des KUM und 36 ARDS-Überlebende konnten aufgrund im Vorfeld definierter Ausschlusskriterien, nämlich schweres Schädel-Hirn-Trauma, psychiatrische Vorerkrankung und Zustand nach Organtransplantation, nicht eingeschlossen werden. Von 112 ARDS-Überlebenden wurden kurzfristige Parameter wie Erkrankungsalter, Letalität, Beatmungs- und Behandlungsdauer, Horowitz-Index, SAPS II-, SOFA- und APACHE II-Score bei Aufnahme, Anzahl extrapulmonaler Organversagen, Durchführung eines Lungenersatzverfahrens sowie ausgewählte Pharmaka in Form von Dosis pro Patient und Behandlungstag erfasst. Von den initial 112 möglichen Studienteilnehmern konnten, nach telefonischem und schriftlichem Einverständnis, bei 45 ARDS-Überlebenden zusätzlich langfristige Ergebnisparameter gewonnen werden. Diese umfassten die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 Fragebogen), die Lebenszufriedenheit, Fragen nach den vier häufigsten traumatischen Erinnerungen an den Intensivaufenthalt (Angst, Alpträume, Atemnot, Schmerzen) sowie zwei Screening-Instrumente (*PTSS-10* und *IES-r*) auf das Vorliegen einer möglichen Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD).

Die Mortalitätsrate lag bei allen zwischen 2005 und 2013 durch die Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Patienten bei durchschnittlich 34,2 %. An demographischen und klinischen Parametern aller 112 ARDS-Überlebenden ergab sich ein medianes Alter von 51 Jahren, eine mediane Behandlungsdauer auf der anästhesiologischen Intensivstation von 24 Tagen, eine mediane invasive Beatmungsdauer von insgesamt 21 Tagen und von 17 Tagen in der Klinik für Anästhesiologie des KUM. 30,4 % der ARDS-Überlebenden wurden mittels Lungenersatzverfahren behandelt. Für die Werte bei Aufnahme konnte im Studienkollektiv ein medianer Oxygenierungsindex von 90 mmHg, ein APACHE II Score von 27 Punkten im Median, ein SOFA Score von 12 Punkten im Median und ein SAPS II Score von 48 Punkten im Median bestimmt werden. Das relative Risiko ein akutes Nierenversagen zu entwickeln, lag beim Studienkollektiv bei 0,41, das relative Risiko für ein Leberversagen bei 0,31. Verglichen mit den von 1995 bis 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Überlebenden (aus einer bereits vorbestehenden Datenbank; SAPS II Score und SOFA Score nicht vorliegend) war das Studienkollektiv signifikant älter, hatte signifikant höhere APACHE II Scores bei Aufnahme und wurde signifikant kürzer behandelt und beatmet. In den Jahren 1995 bis 2004 kam nur bei 11,8 % ein Lungenersatzverfahren zum Einsatz.

Mittels des *PTSS-10* Summenscores (ein validiertes Screening-Instrument zur Abschätzung des Risikos für eine Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)) konnte bei 28,2 % der Studienteilnehmer der Verdacht auf eine Traumafolgestörung gestellt werden, bei

Anwendung eines alternativen Instruments, des Impact of Event Skala - revidierte Version (*IES-r*) bei 15,0 %. Der Summenscore des *PTSS-10* korrelierte zweiseitig signifikant mit den Werten der Regressionsgleichung des *IES-r*. Die Analyse der klinischen Parameter in den Subgruppen mit und ohne Risiko einer PTSD-Erkrankung (anhand des *PTSS-10*-Scores) zeigte eine signifikant längere Behandlungsdauer, eine signifikant längere invasive Beatmungsdauer insgesamt und in der Klinik für Anästhesiologie des KUM sowie einen signifikant höheren APACHE II Score bei Aufnahme und ein signifikant höheres relatives Risiko für ein akutes Nierenversagen in der Subgruppe mit wahrscheinlicher PTSD. Für die Subgruppenunterteilung als Funktion des *IES-r* - Scores ergaben sich in der Untergruppe mit Verdacht auf eine PTSD signifikant höhere APACHE II Scores und SAPS II Scores bei Aufnahme sowie ein signifikant höheres relatives Risiko ein akutes Nierenversagen zu entwickeln. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Studienkollektiv in allen acht Dimensionen des SF-36 signifikant niedrigere Ergebnisse im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erzielt. Besonders groß waren die Einbußen bezüglich *körperlicher Rollenfunktion*, *allgemeiner Gesundheitswahrnehmung* und *Vitalität*. Die Ergebnisse der Z-Werte der Subgruppenanalyse ARDS-Überlebender, ohne erhöhtes Risiko einer PTSD-Erkrankung, zeigten für die Hälfte der acht Dimensionen gleichwertige oder sogar höhere Z-Werte als die Normbevölkerung, was für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität spricht. Die Evaluation standardisierter traumatischer Erinnerungen mittels eines standardisierten und validierten Fragebogens ergab einen Anteil von 75,6 % der Studienteilnehmer, der sich an Alpträume, 60,0 % der sich an Angst, 40,0 % der sich an Atemnot und 31,1 % der sich an Schmerzen während der Intensivbehandlungszeit erinnerte. Zwischen der Anzahl traumatischer Erinnerungen und der Höhe des PTSD (*PTSS-10*) Summenscores ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigen. Ab drei oder mehr traumatischen Erinnerungen war ein signifikant höheres Risiko für eine PTSD festzustellen. Für den *IES-r* war dieselbe Tendenz dieser Ergebnisse zu erkennen, jedoch ließ sich keine Signifikanz zeigen. Verglichen mit den Jahren 1995 bis 2004 gaben im Zeitintervall 2005 bis 2013 11,1 % der Patienten weniger an, sich an Schmerzen während der Intensivbehandlungszeit erinnern zu können. Weder im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Lebenszufriedenheit, noch in der PTSD Prävalenz ließen sich signifikante Unterschiede zu dem früheren Studienkollektiv zeigen, das zwischen 1995 und 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelt wurde.

Die Erinnerung an Alpträume während der Intensivbehandlung war statistisch signifikant mit der verabreichten Dosis an Midazolam. Selbiges konnte auch für die verabreichte Dosis an Hydrocortison pro Patient und Behandlungstag gezeigt werden. ARDS-Überlebende, die im Median höhere Dosen an Hydrocortison pro Behandlungstag erhalten haben, erinnern sich signifikant häufiger an Alpträume. Die von 1995 bis 2004 in der Klinik für Anästhesiologie des KUM behandelten ARDS-Überlebenden erhielten signifikant höhere Dosen an Midazolam und Hydrocortison als die zwischen 2005 und 2013 behandelten Patienten. Es ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied für die Erinnerung an Alpträume auf Intensivstation in den beiden Jahresabschnitten zeigen.

Im Studienzeitraum konnte für die Klinik für Anästhesiologie des KUM eine kontinuierliche Reduktion der Applikation von Hydroxyethylstärke (HAES) bei ARDS-Patienten festgestellt werden. Gleichzeitig stieg die Verwendung von Humanalbumin pro Patient und Behandlungstag an. Bei Hydroxyethylstärke handelt es sich um eine kolloidale Lösung, die jahrelang als Volumenersatz auch bei septischen Patienten zu Anwendung kam. Aufgrund des durch zahlreiche Studien aufgezeigten nephrotoxischen Effekts von HAES bei septischen Patienten (Myburgh, et al., 2012); (Perner, et al., 2012); (Wiedermann, et al., 2010); (Brunkhorst, et al., 2008); (Schortgen, et al., 2001) wurde von dessen Gebrauch in den letzten Jahren abgerückt. Das Auftreten eines akuten Nierenversagens bei septischen Patienten wird mit HAES assoziiert (Serpa Neto, et al., 2014); (Gattas, et al., 2013); (Perner, et al., 2012); (Myburgh, et al., 2012); (Brunkhorst, et al., 2008); (Schortgen, et al., 2001). Ein Rückgang des akuten Nierenversagens bei Reduktion der HAES Applikation bei allen zwischen 2005 und 2013 durch die Klinik für Anästhesiologie

des KUM behandelten ARDS-Patienten, insbesondere verglichen mit den Vorjahren 1995 bis 2004, konnte nicht eindeutig gezeigt werden. Zwischen 1995 und 2004 erhielten ARDS-Patienten noch signifikant höhere Dosen an HAES pro Patient und Behandlungstag, das relative Risiko ein akutes Nierenversagen zu entwickeln war jedoch geringer.

Aufgrund sehr geringer Teilnehmerzahlen bei der Angehörigenbefragung ein halbes Jahr nach der Befragung der ARDS-Patienten sind die Ergebnisse dieser Studienphase nur eingeschränkt zu verwerten. Der Ablauf der Befragung wurde entsprechend der bereits durchgeführten Patientenbefragung gestaltet. Nach zunächst telefonischem Einverständnis wurde ein Fragebogen versendet, welcher den SF-36, einen für Angehörige von Intensivpatienten veränderten *PTSS-10* Fragebogen sowie abgeänderte Fragen nach traumatischen Erinnerungen, den *IES-r* und den Lebenszufriedenheitsfragebogen beinhaltete. Alle Angehörigen erinnerten sich an das Gefühl der Sorge, 88 % an Angst, 69 % an Hilflosigkeit und 18,8 % an Alpträume in der Zeit, in der ihr Angehöriger auf der anästhesiologischen Intensivstation des KUM behandelt wurde. Bei 13 % war sowohl anhand der Ergebnisse des *IES-r* als auch des *PTSS-10* Fragebogens von einer möglichen Traumafolgestörung auszugehen. In sieben der acht Dimensionen (mit Ausnahme der *allgemeinen Gesundheitswahrnehmung*) sowie dem *körperlichen* und *psychischen* *Summenscore* erreichten die Angehörigen signifikant schlechtere Werte als die Normbevölkerung.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit im Vergleich zu den Vorjahren signifikant ältere und kränkere ARDS-Patienten, die aber signifikant kürzer behandelt und beatmet wurden. Der medizinische Fortschritt geht nicht einher mit einer Verbesserung der langfristigen Ergebnisparameter.

Bezüglich der sich über den Studienzeitraum veränderten Empfehlungen zur medikamentösen Therapie bei ARDS- und Sepsis-Patienten lässt sich eine klare Umsetzung der aktuellen Empfehlungen in der Klinik für Anästhesiologie des KUM zeigen.

7 Abkürzungsverzeichnis

AECC	<i>American European Consensus Conference</i>
ALI	<i>Acute Lung Injury</i>
APACHE II SCORE	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score, Version II</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrom</i>
cAMP	<i>cyclisches Adenosinmonophosphat</i>
CB1	<i>Cannabinoid-Rezeptor 1</i>
CO ₂	<i>Kohlenstoffdioxid</i>
DIVI	<i>Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin</i>
DSM V	<i>engl.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition = diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, 5. Auflage</i>
ECMO	<i>Extrakorporale Membranoxygenierung</i>
EK	<i>Erkrankung</i>
F _I O ₂	<i>engl.: fraction of inspired oxygen = inspiratorische Sauerstoffkonzentration</i>
GABA	<i>γ-Aminobuttersäure</i>
GOT	<i>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase</i>
G-Protein	<i>Guanosintriphosphat-bindendes Protein</i>
GPT	<i>Glutamat-Pyruvat-Transaminase</i>
HAES	<i>Hydroxyethylstärke</i>
HIT	<i>Heparin induzierte Thrombopenie</i>
Horovitz-Index	<i>p_aO₂/F_IO₂</i>
HZV	<i>Herzzeitvolumen</i>
i.v.	<i>intravenös</i>
ICD 10	<i>engl.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems = internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Auflage</i>
IES-r	<i>Impact of Event Skala –revidierte Version</i>
JAMA	<i>Journal of the American Medical Association</i>
KUM	<i>Klinikum der Universität München</i>
MAD	<i>mittlerer arterieller Druck</i>
MCS	<i>engl.: mental health component summary score = psychischer Summenscore des SF-36</i>
mmHg	<i>Millimeter-Quecksilbersäule, Torr</i>
NO	<i>Stickstoffmonoxid</i>
p _a O ₂	<i>engl.: partial pressure of oxygen in arterial blood = arterieller Sauerstoffpartialdruck in mmHg</i>
PCS	<i>engl.: physical health component summary score = körperlicher Summenscore des SF-36</i>
PCWP	<i>engl.: Pulmonary Capillary Wedge Pressure, Wedge-Druck</i>
pECLA	<i>pumpenlose Extrakorporale Lungenunterstützung</i>
PEEP	<i>engl.: positive end-expiratory pressure = positiv endexpiratorischer Druck</i>
PTSD	<i>engl.: posttraumatic stress disorder = Posttraumatische Belastungsstörung</i>
PTSS-10	<i>Posttraumatic Stress Syndrome 10 Question Inventory</i>
SAPS II SCORE	<i>Simplified Acute Physiology Score II</i>

SF-36	<i>Short Form 36 Health Survey</i>
SOFA SCORE	<i>Sepsis-related bzw. Sequential Organ Failure Assessment Score</i>
TISS	<i>Therapeutic Intervention Scoring System</i>
V.	<i>Vena</i>

8 Literaturverzeichnis

American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. 4th Hrsg. Washington D.C.: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR)*. 4th Hrsg. Washington D.C.: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. 5th Hrsg. Washington D.C.: American Psychiatric Association.

Amos, T., Stein, D. & Ipser, J., 2014. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev*, 08 Jul, Issue 7, p. Cd006239.

Andreano, J. M. & Cahill, L., 2006. Glucocorticoid release and memory consolidation in men and women. *Psychol Sci*, Jun, 17(6), pp. 466-70.

ARDS Netzwerk Deutschland GaLf, 2009. <http://www.ardsnetwork.de/>. [Online].

Atsak, P. et al., 2012a. Glucocorticoids interact with the hippocampal endocannabinoid system in impairing retrieval of contextual fear memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 28 Feb, 109(9), pp. 3504-9.

Atsak, P. et al., 2015. Endocannabinoid signaling integrates multiple stress hormone effects on memory consolidation. *Neuropsychopharmacology*, May, 40(6), pp. 1485-94.

Atsak, P., Roozendaal, B. & Campolongo, P., 2012b. Role of the endocannabinoid system in regulating glucocorticoid effects on memory for emotional experiences. *Neuroscience*, 01 Mar, Band 204, pp. 104-16.

Azoulay, E. et al., 2005. Risk of post-traumatic stress symptoms in family members of intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 1 May, 171(9), pp. 987-94.

Bagshaw, S. M. & Chawla, L. S., 2013. Hydroxyethyl starch for fluid resuscitation in critically ill patients. *Can J Anaesth.*, July, 60(7), pp. 709-13.

Bagshaw, S. M. et al., 2013. Acute kidney injury among critically ill patients with pandemic H1N1 influenza A in Canada: cohort study. *BMC Nephrol*, 13 June, Band 14, p. 123.

Bali, A., Randhawa, P. K. & Jaggi, A. S., 2015. Stress and opioids: role of opioids in modulating stress-related behavior and effect of stress on morphine conditioned place preference. *Neurosci Biobehav Rev.*, April, Issue 51, pp. 138-50.

Bein, T. et al., 2006. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med*, May, 34(5), pp. 1372-7.

Bentz, D. et al., 2013. Influence of stress on fear memory processes in an aversive differential conditioning paradigm in humans. *Psychoneuroendocrinology*, Jul, 38(7), pp. 1186-97.

Bernard, G. R. et al., 1994. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.*, March, 149(3 Pt. 1), pp. 818-24.

Bienvenu, O. et al., 2013. Posttraumatic stress disorder in survivors of acute lung injury: evaluating the Impact of Event Scale-Revised. *Chest*, Jul, 144(1), pp. 24-31.

- Briegel, I. et al., 2013. Quality of results of therapy of acute respiratory failure : changes over a period of two decades. *Anaesthetist*, April, 62(4), pp. 261-70.
- Briegel, I., Rehm, M., Briegel, J. & Schelling, G., 2011. Replacement of albumin by hydroxyethylstarch could increase the risk for acute kidney injury in patients with severe ARDS. *Intensive Care Med.*, April, 37(4), pp. 719-20.
- Brodie, D. & Bacchetta, M., 2011. Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults. *N Engl J Med*, 17 November, 365(20), pp. 1905-1914.
- Brogan, T. V. et al., 2009. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med*, December, 35(12), pp. 2105-14.
- Brun-Buisson, C. et al., 2004. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.*, January, 30(1), pp. 51-61.
- Brunkhorst, F. M. et al., 2008. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med*, 10 January, Band 358, pp. 125-139.
- Buchanan, T. W. & Lovallo, W. R., 2001. Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, April, 26(3), pp. 307-17.
- Bullinger, M., 1995. 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.*, November, 41(10), pp. 1359-66.
- Bullinger, M. & Kirchberger, I., 1998. *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisung*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe-Verlag.
- Cagiano, R. et al., 2002. Genetic factors involved in the effects of developmental low-level alcohol induced behavioral alterations in rats. *Neuropsychopharmacology*, Feb, 26(2), pp. 191-203.
- Cahill, L., McGaugh, J. & Weinberger, N., 2001. The neurobiology of learning and memory: some reminders to remember. *Trends Neurosci*, Oct, 24(10), pp. 578-81.
- Campolongo, P. et al., 2009a. Fat-induced satiety factor oleoylethanolamide enhances memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 12 May, 106(19), pp. 8027-31.
- Campolongo, P. et al., 2009b. Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 24 Mar, 106(12), pp. 4888-93.
- Cheung, A. M. et al., 2006. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.*, 01 September, Issue 174(5), pp. 538-44.
- Chiu, L. C. et al., 2015. Survival predictors in acute respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg.*, January, 99(1), pp. 243-50.
- Ciesla, D. J. et al., 2006. Decreased progression of postinjury lung dysfunction to the acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Surgery*, October, 140(4), pp. 640-8.
- Combes, A. et al., 2012. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. *Curr Opin Crit Care*, February, 18(1), pp. 99-104.
- Cooke, C. R. et al., 2008. Predictors of hospital mortality in a population-based cohort of patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, May, 36(5), pp. 1412-20.

- Cuthbertson, B. H., Hull, A., Strachan, M. & Scott, J., 2004. Post-traumatic stress disorder after critical illness requiring general intensive care. *Intensive Care Med*, March, 30(3), pp. 450-5.
- Dallman, M., 2005. Fast glucocorticoid actions on brain: back to the future. *Front Neuroendocrinol*, Oct-Dec, 26(3-4), pp. 103-8.
- David, M. & Heinrichs, W., 2004. High-frequency oscillatory ventilation and an interventional lung assist device to treat hypoxaemia and hypercapnia. *Br J Anaesth.*, October, 93(4), pp. 582-6.
- Davidson, T. A. et al., 1999. Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA*, 27 January, 281(4), pp. 354-360.
- Davydow, D. S., Desai, S. V., Needham, D. M. & Bienvu, O. J., 2008. Psychiatric morbidity in survivors of the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Psychosom Med*, May, Issue 70, pp. 512-519.
- Davydow, D. S. et al., 2008. Posttraumatic Stress Disorder in General Intensive Care Unit Survivors: A Systematic Review. *Gen Hosp Psychiatry*, Sep.-Oct., 30(5), pp. 421-434.
- de Quervain, D. J., Aerni, A. & Roozendaal, B., 2007. Preventive effect of beta-adrenoceptor blockade on glucocorticoid-induced memory retrieval deficits. *Am J Psychiatry*, June, 164(6), pp. 967-9.
- de Quervain, D. J., Aerni, A., Schelling, G. & Roozendaal, B., 2009. Glucocorticoids and the regulation of memory in the health and disease. *Front in Neuroendocrinol.*, August, 30(3), pp. 358-70.
- de Quervain, D., Roozendaal, B. & McGaugh, J., 1998. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, 20 Aug, 394(6695), pp. 787-90.
- Deja, M. et al., 2006. Social support during intensive care unit stay might improve mental impairment and consequently health-related quality of life in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*, 10(5), p. R147.
- Delahanty, D. L. et al., 2013. The efficacy of initial hydrocortisone administration at preventing posttraumatic distress in adult trauma patients: a randomized trial. *CNS Spectr.*, April, 18(2), pp. 103-11.
- Dellinger, R. P. et al., 2013. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, February, 41(2), pp. 580-637.
- Dowdy, D. W. et al., 2006. Quality of life after acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Intensive Care Med*, August, 32(8), pp. 1115-24.
- Eisner, M. D. et al., 2001. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 15 July, 164(2), pp. 231-6.
- Ellert, U. & Kurth, B.-M., 2004. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, Issue 47, pp. 1027-1032.
- Esteban, A. et al., 2002. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*, 16 Jan, Band 287(3), pp. 345-55.

- Estrada, C. A. & Murugan, R., 2013. Hydroxyethyl starch in severe sepsis: end of starch era?. *Crit Care*, 13 March, 17(2), p. 310.
- Evanson, N. et al., 2010. Fast feedback inhibition of the HPA axis by glucocorticoids is mediated by endocannabinoid signaling. *Endocrinology*, Oct, 151(10), pp. 4811-9.
- Ferguson, N. D. et al., 2007. Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: a prospective observational study. *Crit Care*, 11(5), p. R96.
- Ferring, D. & Filipp, S.-H., 1994. Teststatistische Überprüfung der Impact of Event-Skala: Befunde zur Reliabilität und Stabilität. *Focus Diagnostica*, 40(4), pp. 344-362.
- Flatten, G. et al., 2011. S3 - Leitlinie Posttraumatische Belastungsstörung. *Trauma & Gewalt*, August, Issue 3, pp. 202-210.
- Fraser, G., 2009. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neurosci Ther*, Winter, 15(1), pp. 84-8.
- Gattas, D. J. et al., 2013. Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med*, April, 39(4), pp. 558-68.
- Gong, M. N. et al., 2005. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med*, June, 33(6), pp. 1191-8.
- Griffiths, J., Fortune, G., Barber, V. & Young, J. D., 2007. The prevalence of post traumatic stress disorder in survivors of ICU treatment: a systematic review. *Intensive Care Med*, September, 33(9), pp. 1506-18.
- Gunnarsson, T. S., Sigvaldason, K., Reynisson, K. I. & Möller, A. D., 2013. The incidence and mortality of ARDS at Landspítali - The National University Hospital of Iceland 2004-2008. *Laeknabladid*, October, 99(10), pp. 443-8.
- Haase, N. R., 2014. Hydroxyethyl starch in sepsis. *Dan Med J*, January, 61(1), p. B4764.
- Hauer, D. et al., 2014. The role of glucocorticoids, catecholamins and endocannabinoids in the development of traumatic memories and posttraumatic stress symptoms in survivors of critical illness. *Neurobiol Learn Mem.*, July, Band 112, pp. 68-74.
- Hauer, D. et al., 2011. Propofol Enhances Memory Formation via an Interaction with the Endocannabinoid System. *Anaesthesiology*, Issue 114(6), pp. 1380-1388.
- Hecker, M., Bandorski, D. & Hecker, A., 2012. Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren. *Medizinische Klinik- Intensivmedizin und Notfallmedizin*, September, 107(6), pp. 491-501.
- Hemmila, M. R. et al., 2004. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg*, October, 240(4), pp. 595-607.
- Hepp, U. et al., 2008. Post-traumatic stress disorder in serious accidental injury: 3-year follow-up study. *Br J Psychiatry*, May, 192(5), pp. 376-83.
- Hepp, U. et al., 2005. Coping with serious accidental injury: a one-year follow-up study. *Psychother Psychosom*, 74(6), pp. 379-86.
- Herridge, M. S., 2002. Long-term outcomes after critical illness. *Curr Opin Crit Care*, August, 8(4), pp. 331-6.
- Herridge, M. S. et al., 2003. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 20 February, 348(8), pp. 683-93.

- Hill, C. et al., 2010. Functional interactions between stress and the endocannabinoid system: from synaptic signaling to behavioral output. *J Neurosci*, 10 Nov, 30(45), pp. 14980-6.
- Hill, M. & McEwen, B., 2009. Endocannabinoids: The silent partner of glucocorticoids in the synapse.. *Proc Natl Acad Sci USA*, 24 Mar, 106(12), pp. 4579-80.
- Hopkins, R. O. et al., 2005. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 15 February, 171(4), pp. 340-7.
- Horowitz, M. J., 1967. Stress response syndroms. *New York: Aronson*.
- Jaber, S. et al., 2010. ARDS and influenza A (H1N1): patients' characteristics and management in intensive care unit. A literature review. *Ann Fr Anesth Reanim*, February, 29(2), pp. 117-25.
- Jiang, W. et al., 2014. Core self-evaluations mediate the associations of dispositional optimism and life satisfaction. *PLoS One*, 09 June, 9(6), p. e97752.
- Jones, C. et al., 2004. Posttraumatic stress disorder-related symptoms in relatives of patients following intensive care. *Intensive Care Med.*, March, 30(3), pp. 456-460.
- Jung, J. Y. et al., 2011. Acute kidney injury in critically ill patients with pandemic influenza A pneumonia 2009 in Korea: a multicenter study. *J Crit Care*, December, 26(6), pp. 577-85.
- Kapfhammer, H. P. et al., 2004. Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Psychiatry*, January, 161(1), pp. 45-52.
- Leung, B. W., Moneta, G. B. & McBride-Chang, C., 2005. Think positively and feel positively: optimism and life satisfaction in late life. *Int J Aging Hum Dev.*, 61(4), pp. 335-65.
- Lewandowski, K. et al., 1995. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med.*, April, 151(4), pp. 1121-5.
- Longo, L. P. & Johnson, B., 2000. Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician*, 1 Apr, 61(7), pp. 2121-8.
- Luyt, C. E. et al., 2012. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A(H1N1)-associated severe ARDS. *Chest*, September, 142(3), pp. 583-92.
- MacLaren, G., Combes, A. & Bartlett, R. H., 2012. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med*, February, 38(2), pp. 210-20.
- Maercker, A., 2003. *Impact of Event Scale-revidierte Form (IES-R)*. s.l.:J.Hoyer & J. Margraf (Hrsg). Angstdiagnostik.Berlin, Heidelberg: Springer.
- Maercker, A. et al., 2013. Diagnosis and classification of disorders specifically associated with stress: proposals for ICD-11. *World Psychiatry*, October, 12(3), pp. 198-206.
- Maercker, A. & Schützwohl, M., 1998. Erfassung von psychischen Belastungsfolgen: Die Impact of Event Skala-revidierte Version (IES-R). *Diagnostica*, January, 44(3), pp. 130-141.
- Martin-Loeches, I. et al., 2011. Acute kidney injury in critical ill patients affected by influenza A (H1N1) virus infection. *Crit Care*, 22 February, 15(1), p. R66.

- Martin, M. et al., 2005. The decreasing incidence and mortality of acute respiratory distress syndrome after injury: a 5-year observational study. *J Trauma*, November, 59(5), pp. 1107-13.
- Mazzola, C. et al., 2009. Fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibition enhances memory acquisition through activation of PPAR-alpha nuclear receptors. *Learn Mem*, May, 16(5), pp. 332-7.
- McGaugh, J., Introini-Collison, I. & Nagahara, A., 1988. Memory-enhancing effects of posttraining naloxone: involvement of beta-noradrenergic influences in the amygdaloid complex. *Brain Res*, 12 Apr, 446(1), pp. 37-49.
- McGaugh, J. & Roozendaal, B., 2009. Drug enhancement of memory consolidation: historical perspective and neurobiological implications. *Psychopharmacology (Berl)*, Jan, 202(1-3), pp. 3-14.
- McReynolds, J. et al., 2010. Memory-enhancing corticosterone treatment increases amygdala norepinephrine and Arc protein expression in hippocampal synaptic fractions. *Neurobiol Learn Mem*, Mar, 93(3), pp. 312-21.
- Melcer, T. et al., 2014. Glasgow Coma Scale, early opioids, and posttraumatic stress disorder among combat amputees. *J Trauma Stress*, April, 27(2), pp. 152-9.
- Moran, J. L. et al., 2004. Modelling thirty-day mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in an adult ICU. *Anaesth Intensive Care*, June, 32(3), pp. 317-29.
- Morris, A. H. et al., 1994. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respirat Crit Care Med*, February, 149(2 Pt. 1), pp. 295-305.
- Mortelliti, M. P. & Manning, H. L., 2002. Acute respiratory distress syndrome. *Am Fam Physician*, 01 May, 65(9), pp. 1823-30.
- Müller, R. B. et al., 2015. Acute kidney injury with hydroxyethyl starch 130/0.42 in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand.*, March, 59(3), pp. 329-36.
- Müller, T. et al., 2013. Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults: a treatment rediscovered. *Deutsches Ärzteblatt International*, March, 110(10), pp. 159-66.
- Müller, T. et al., 2009. Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice: determinants of efficacy. *Eur Respir J*, March, 33(3), pp. 551-8.
- Müller, T. et al., 2014. Extracorporeal pulmonary support procedures in intensive care medicine 2014. *Internist (Berl)*, November, 55(11), pp. 1296-305.
- Myburgh, J. A. et al., 2012. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*, 15 November, 367(20), pp. 1901-11.
- Ng, G. W. et al., 2014. Three-year experience of using venovenous extracorporeal membrane oxygenation for patients with severe respiratory failure. *Hong Kong Med J.*, October, 20(5), pp. 407-12.
- Novaes, M. A. et al., 1999. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team. *Intensive Care Med.*, December, 25(12), pp. 1421-6.
- Parker, A. M. et al., 2015. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis. *Crit Care Med.*, May, 43(5), pp. 1121-9.
- Perner, A. et al., 2012. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.*, 12 July, 367(2), pp. 124-34.

- Pettila, V. et al., 2011. Acute kidney injury in patients with influenza A (H1N1) 2009. *Intensive Care Med.*, May, 37(5), pp. 763-7.
- Pham, T. et al., 2013. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med.*, 1 February, 187(3), pp. 276-85.
- Plurad, D. et al., 2007. The decreasing incidence of late posttraumatic acute respiratory distress syndrome: the potential role of lung protective ventilation and conservative transfusion practice. *J Trauma.*, July, 63(1), pp. 1-8.
- Renneberg, B. & Lippke, S., 2006. Lebensqualität. In: *Gesundheitspsychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 29-33.
- Richter, J. C., Waydhas, C. & Pajonk, F. G., 2006. Incidence of posttraumatic stress disorder after prolonged surgical intensive care unit treatment. *Psychosomatics.*, May - June, 47(3), pp. 223-30.
- Roosendaal, B., Barsegyan, A. & Lee, S., 2008. Adrenal stress hormones, amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences. *Prog Brain Res.*, Band 167, pp. 79-97.
- Roosendaal, B., de Quervain, D., Schelling, G. & McGaugh, J., 2004. A systemically administered beta-adrenoceptor antagonist blocks corticosterone-induced impairment of contextual memory retrieval in rats. *Neurobiol Learn Mem*, Mar, 81(2), pp. 150-4.
- Roosendaal, B. et al., 2003. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 04 Feb, 100(3), pp. 1328-33.
- Rubinfeld, G. D., 2003. Epidemiology of acute lung injury. *Crit Care Med.*, April, 31(4), pp. 276-84.
- Rubinfeld, G. D. et al., 2005. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.*, 20 October, 353(16), pp. 1685-93.
- Santa Cruz, R., Alvarez, L. V., Heredia, R. & Villarejo, F., 2015. Acute Respiratory Distress Syndrome: Mortality in a Single Center According to Different Definitions. *J Intensive Care Med.*, 5 October.
- Schäfer, M., 2011. Opiode. In: P. H. Tonner & L. Hein, Hrsg. *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 109-130.
- Schelling, G. et al., 2001. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biol Psychiatry.*, 15 December, 50(12), pp. 978-85.
- Schelling, G., Hauer, D. & Pfob, M., 2013. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med.*, 1 August, 369(5), pp. 479-481.
- Schelling, G. et al., 2004. Stress doses of hydrocortisone, traumatic memories, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: a randomized study. *Biol Psychiatry.*, 15 March, 55(6), pp. 627-33.
- Schelling, G. et al., 1998. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.*, April, 25(4), pp. 651-9.
- Schelling, G. et al., 1999. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in survivors. *Crit Care Med.*, December, 27(12), pp. 2678-83.

- Schelling, G. et al., 2000. Pulmonary function and health-related quality of life in a sample of long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*, Sep, 26(9), pp. 1304-11.
- Schmidt, M. et al., 2013. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.*, October, 39(10), pp. 1704-13.
- Schortgen, F. et al., 2001. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*, 24 March, 357(9260), pp. 911-6.
- Schutsky, K. et al., 2011. Stress and glucocorticoids impair memory retrieval via beta2-adrenergic, Gi/o-coupled suppression of cAMP signaling. *J Neurosci*, 05 Oct, 31(40), pp. 14172-81.
- Serpa Neto, A. et al., 2014. Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Crit Care.*, February, 29(1), pp. 185.e1-7.
- Shah, M. R. et al., 2005. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *Jama*, 5 October, 294(13), pp. 1664-70.
- Sigurdsson, M. I. et al., 2013. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiol Scand.*, January, 57(1), pp. 37-45.
- Sijbrandij, M. et al., 2015. Pharmacological prevention of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, May, 2(5), pp. 413-21.
- Sood, M. M. et al., 2010. Acute kidney injury in critically ill patients infected with 2009 pandemic influenza A(H1N1): report from a Canadian Province. *Am J Kidney Dis.*, May, 55(5), pp. 848-55.
- Staudinger, T., 2013. Revival der extrakorporalen Lungenersatzverfahren. *Wiener Klinisches Magazin 2/2013 Intensiv- und Notfallmedizin*, 18 April.
- Stoll, C. et al., 1999. Sensitivity and specificity of a screening test to document traumatic experiences and to diagnose post-traumatic stress disorder in ARDS patients after intensive care treatment. *Intensive Care Med.*, July, 25(7), pp. 697-704.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 4 May, Issue 342, pp. 1301-8.
- The ARDS Definition Task Force, et al., 2012. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*, 20 June, Issue 307(23), pp. 2526-2533.
- Villar, J. et al., 2011. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.*, December, 37(12), pp. 1932-41.
- Villar, J. et al., 2011. A risk tertiles model for predicting mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: age, plateau pressure, and P(aO₂)/F(IO₂) at ARDS onset can predict mortality. *Respir Care.*, April, 56(4), pp. 420-8.
- Wade, D., Hardy, R., Howell, D. & Mythen, M., 2013. Identifying clinical and acute psychological risk factors for PTSD after critical care: a systematic review. *Minerva Anesthesiol.*, August, 79(8), pp. 944-63.

- Wade, D. M. et al., 2012. Investigating risk factors for psychological morbidity three months after intensive care: a prospective cohort study. *Crit Care.*, 16(5), p. R192.
- Ware Jr., J. E. & Sherbourne, C. D., 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.*, June, 30(6), pp. 473-83.
- Ware, J. E., Kosinski, M. & Keller, S. K., 1994. *SF-36 Physical & Mental Health Summary Scales, A User's Manual*. Boston: The Health Institute, New England Medical Center.
- Weisaeth, L., 1968. Torture of a Norwegian ship's crew. The torture, the coping behavior and the psychological effects. *Tidsskr Nor Laegeforen.*, 30 September, 106(27), pp. 2224-5.
- Wheeler, A. P. et al., 2006. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med.*, 25 May, 354(21), pp. 2213-24.
- Wiedermann, C. J. et al., 2010. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.*, 14(5), p. R191.
- World Health Organization, 1992. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. Geneva, s.n.
- Zapol, W. M. et al., 1979. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA.*, 16 November, 242(20), pp. 2193-6.
- Zilberberg, M. D. & Epstein, S. K., 1998. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med.*, April, 157(4 Pt. 1), pp. 1159-64.

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler, Direktor der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums der Universität München, für die Möglichkeit an diesem Thema forschen zu können, bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Gustav Schelling, Klinik für Anästhesiologie des Klinikums der Universität München, möchte ich mich herzlich für die umfassende Betreuung bedanken. Vor allem für das große Vertrauen, welches mir das Weiterarbeiten auch zu späten Tageszeiten ermöglichte, sowie die schnelle Erreichbarkeit bei Fragen und Problemen jeglicher Art. Vielen, herzlichen Dank, Herr Prof. Dr. med. Schelling.

Mein besonderer Dank geht an Frau Dr. med. Isabel Freytag, die mich in allen Phasen meiner Arbeit maßgeblich unterstützt hat. Durch ihre eigene Erfahrung mit demselben Thema war sie nicht nur in organisatorischen, sondern vor allem auch in inhaltlichen Fragen eine große Hilfe. Sie war für mich nahezu jederzeit erreichbar und hat ihre Aufgaben als Betreuerin sehr gewissenhaft wahrgenommen. Vielen Dank für die tolle Zusammenarbeit.

Des Weiteren danke ich allen Ärzten der Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums der Universität München. Ich bedanke mich für eine tolle Famulatur, die mich mit den Grundkenntnissen der Intensivmedizin vertraut gemacht hat und mir damit die Arbeit an diesem Thema sehr erleichtert hat. Ein besonderes Dankeschön an Dr. med. Stefan Stern-Straeter und Dr. med. Thomas Weig für den Zugang zu den noch auf Station gelagerten Patientenakten.

Herrn Hans Wagnmüller, Mitarbeiter der EDV-Abteilung der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums der Universität München, gilt mein besonderer Dank für die Schaffung eines Arbeitsplatzes in einer stets netten Atmosphäre und die bedingungslose Hilfe bei technischen Problemen jeglicher Art.

Ein herzliches Dankeschön auch an meine Schwester Sarah, die mich in allen Phasen der Arbeit auf ihre liebevolle Art unterstützt hat, sowie an meine lieben Eltern, die mir das Studium in dieser Form möglich gemacht haben. Ich danke Sebastian Baumruck für die umfassende Unterstützung persönlicher und technischer Art sowie die nicht endende Motivation, das Interesse und das Verständnis.

Eidesstattliche Versicherung

Hildenbrand, Kerstin

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Risiko einer posttraumatischen Belastungsstörung bei ARDS-Patienten und ihrer Angehörigen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 25.03.2018

Ort, Datum

Kerstin Hildenbrand

Unterschrift Doktorandin/Doktorand